

· 循证医学 ·

术前参麦注射液干预对患者围术期神经认知功能紊乱影响的 Meta 分析

张栋斌 张红光 鹿洪秀 季加富 苏帆

【摘要】 目的 评价参麦注射液术前干预对患者围术期神经认知功能紊乱的影响。方法 通过计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方医学、PubMed、Embase 等数据库,纳入参麦注射液术前干预对改善患者围术期神经认知功能紊乱影响的随机对照试验(RCT),检索年限为建库至 2020 年 2 月。采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。结果 纳入 7 项 RCT 研究,567 例患者,其中参麦干预组 284 例,对照组 283 例。参麦干预组围术期神经认知功能紊乱(PND)的发生率明显低于对照组(OR = 0.26, 95% CI 0.16 ~ 0.42, $P < 0.001$),术后简易智能精神状态量表评分(MMSE)明显高于对照组(MD = 3.13, 95% CI 2.89 ~ 3.36, $P < 0.001$)。结论 术前应用参麦注射液进行干预能够降低患者 PND 的发生率。

【关键词】 参麦注射液;围术期神经认知功能紊乱;随机对照试验;系统评价

Effects of preoperative shenmai injection intervention on perioperative neurocognitive disorders: a meta-analysis ZHANG Dongbin, ZHANG Hongguang, LU Hongxiu, JI Jiafu, SU Fan. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Corresponding author: SU Fan, Email: boatsail@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of Shenmai Injection preoperative intervention in improving Perioperative Neurocognitive Disorders. **Methods** By retrieving China Knowledge Network (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM), Weipu database, Wanfang medical database, PubMed, Embase and other databases, and randomized controlled trial (RCT) of the effect of, preoperative intervention of Shenmai Injection on the improvement of perioperative neurocognitive disorders (PND) in patients was included. The search period is limited from the establishment of the databases to February 2020. All data were extracted for statistical analysis using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 7 RCT studies were included, including 284 in Shenmai intervention group and 283 in control group. According to the current clinical trial evidence, the incidence of PND in the intervention group was lower than that in the control group (OR = 0.26, 95% CI 0.16-0.42, $P < 0.001$), and the mini-mental state examination (MMSE) score of the postoperative appeared significantly superior to that in the control group (MD = 3.13, 95% CI 2.89-3.36, $P < 0.001$). **Conclusion** According to existing clinical trials, it has been shown that intervention with Shenmai Injection before surgery is possible to reduce the incidence of PND.

【Key words】 Shenmai injection; Perioperative neurocognitive disorders; Randomized controlled trial; Systematic reviews

中医药研究认知功能障碍主要针对继发性认知功能障碍和老年痴呆,对围术期神经认知功能紊乱(periooperative neurocognitive disorders, PND)研究较少。中医认为,阿尔茨海默病与认知功能障碍的病因病机可简而概之为“虚、痰、瘀”三个字^[1-2],并常以“培元固本,益肾填精,健脾补心、活血祛瘀,化浊涤痰,开窍醒脑”治疗认知功能障碍和阿尔茨海默病^[3-4]。补益气血以防治 PND 均基于上述中医

理论,但其临床效果尚缺乏系统研究和评估。本研究通过评估和分析现有的术前参麦注射液干预对患者 PND 影响的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),以期对参麦注射液术前干预的临床效果做出评估,从而为临床中医药防治 PND 的应用提供参考。

资料与方法

检索策略 检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方医学、PubMed、Embase 等数据库,检索时间从建库至 2020 年 2 月。中文检索词包

DOI: 10.12089/jca.2021.02.013

作者单位: 250014 济南市, 山东中医药大学附属医院麻醉科
通信作者: 苏帆, Email: boatsail@126.com

括“参麦注射液”、“中药”、“认知”、“围术期神经认知紊乱”、“谵妄”、“术后认知功能障碍”;英文检索词包括: Shenmai injection、Chinese herb、cognitions、perioperative neurocognitive disorders、PND、cognitive dysfunction、cognition disorders、POCD、postoperative cognitive complications。按照 Cochrane 协作网要求进行检索。

纳入标准 研究设计类型:所有研究术前参麦注射液干预对术后患者认知功能影响的 RCT, 无论是否采用盲法。研究对象: ASA I—III 级, 简明精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分 ≥ 23 分, 无神经及精神病史, 无精神类药物应用史, 无冠心病史, 肝、肾、肺功能无异常。干预措施: 干预组术前接受参麦注射液干预, 对照组用生理盐水或葡萄糖注射液。结局指标: 参麦注射液术前干预后, 干预组、对照组 PND 发生率, MMSE 评分。

排除标准 非麻醉手术采用参麦注射液干预对认知影响的文献, 文献综述、动物试验及非 RCT, 干预措施不一致或对照组不明确的文献, 其他中药应用进入治疗组或对照组的文献, 重复发表的文献。

文献筛选与资料提取 采用 EndNote X9.2 管理文献, 并使用 Excel 2019 设计制作数据提取表格并提取数据。由两名研究人员对文献按照纳入与排除标准, 通过阅读标题、摘要进行初筛, 然后阅读全文进一步筛选。提取包括第一作者姓名、发表时间、样本量、基线水平、干预和对照措施以及观察指标在内的文献信息, 由两名评价者交叉核对, 出现分歧则由第三方评价者参与讨论仲裁。

质量评价 采用 Cochrane Handbook 5.1.0 推荐的偏倚风险评估工具对纳入研究资料进行方法学质量评价。评价内容包括: 随机序列产生, 对分配是否隐藏, 研究者与受试者是否实施盲法, 是否对研究结局盲法评价, 结局数据完整性, 有无选择性报告研究结果, 偏倚是否有其他来源。每一项偏倚风险均为分 3 个等级“低风险”、“不清楚”和“高风险”, 文献评价由两名评价者独立进行, 完成后交叉核对, 出现争议的由第三方评价者参与讨论仲裁。

统计分析 采用 RevMan 5.3 统计软件进行分析。二分类变量采用比值比 (OR) 及其 95%CI 为合并效应量; 连续变量用均数差 (MD) 或标准均数差 (SMD) 及其 95%CI 表示, 采用 χ^2 检验判断纳入研究间的异质性。 $P > 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时各研究之间同质

性较好, 用固定效应模型进行 Meta 分析; $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时各研究之间存在异质性, 对具有临床和方法学同质性的研究进行合并。若无统计学异质性, 则选用固定效应模型进行 Meta 分析, 若存在统计学异质性, 需进一步进行敏感性分析, 寻找异质性来源; 如无明显临床异质性, 则选用随机效应模型进行合并; 如果异质性较大, 则不进行 Meta 分析, 只进行描述性分析。

结 果

文献检索 检索出相关文献共 112 篇, 去除重复文献后获得 15 篇, 阅读题目及摘要后排除不符合纳入标准的文献后获得 9 篇, 经阅读全文剔除不符合纳入标准的 2 篇, 最终纳入符合要求的文献 7 篇, 共 567 例患者, 其中干预组 284 例, 对照组 283 例。文献筛选流程图见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。



图 1 文献筛选流程图

纳入研究的质量评价 有 4 篇文献提及采用何种方法产生随机序列, 其余文献均只提及随机方法, 未描述如何产生随机序列。所有研究均未提及如何进行分配隐藏及盲法的具体实施方法。所有文献均未提及对研究者和实施者设盲, 未提及对结局评价者设盲及术后失访情况。评价结果提示纳入研究的质量较低 (图 2)。

PND 发生率 6 项研究报告了 PND 发生率, 参麦干预组 244 例, 对照组 243 例, 经异质性检测 ($P = 0.47$, $I^2 = 0\%$), 无明显统计学异质性, 采用固定效应模型合并效应量分析。参麦干预组 PND 发生率明显低于对照组 (OR = 0.26, 95%CI 0.16~0.42, $P < 0.001$) (图 3)。

术后 MMSE 评分 7 项研究报告第 1 次术后 MMSE 评分, 参麦干预组 284 例, 对照组 283 例。经异质性检测 ($P < 0.001$, $I^2 = 94\%$), 易质性明显。采

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数		年龄(岁)		术前 MMSE 评分(分)		干预措施		观察指标
	T 组	C 组	T 组	C 组	T 组	C 组	T 组	C 组	
Chen 2018 ^[5]	40	40	58.0±9.0	55.0±10.0	28.3±0.9	28.0±0.8	SMI 0.6 ml/kg	NS	①②③
徐小菊 2016 ^[6]	43	43	68.5±3.7	69.3±3.5	28.8±1.2	28.9±1.1	SMI 50 ml	NS	①②③
乔辉 2016 ^[7]	48	47	67.6±4.8	66.9±5.0	28.8±1.0	29.3±0.9	SMI 50 ml	5%GS	①②③
王新强 2015 ^[8]	40	40	71.8±5.5	72.3±5.2	26.7±1.5	26.4±1.3	SMI 50 ml	NS	①②③
缪剑霞 2014 ^[9]	20	20	56.0±10.0	53.0±10.0	28.3±1.2	28.2±1.0	SMI 0.6 ml/kg	NS	①③
方芳 2014 ^[10]	48	48	73.2±0.0	76.4±0.0	29.1±0.9	28.7±1.1	SMI 60 ml	5%GS	①②③
陈红 2019 ^[11]	45	45	74.2±2.8	73.1±3.7	29.1±0.9	29.0±1.0	SMI 60 ml	5%GS	①②③

注:T 组, 参麦干预组; C 组, 对照组; SMI, 参麦注射液, 均为麻醉后干预; NS, 生理盐水; GS, 5% 葡萄糖注射液; ①术后第 1 次 MMSE 评分; ②术后第 2 次 MMSE 评分; ③术后 PND 发生率

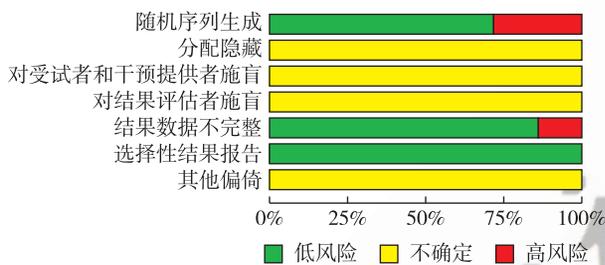


图 2 纳入研究偏倚风险图

用 RevMan 5.3 软件生成纳入研究漏斗图, 提示纳入文献存在一定的发表偏倚, 其中 2 篇偏倚较大(图 4)。进行敏感性分析排除 2 篇文献后, 经异质性检测 ($P=0.12, I^2=45\%$), 无明显统计学异质性。采用随机效应模型合并效应量进行分析。参麦干预组的 MMSE 评分明显高于对照组 ($MD=3.13, 95\% CI 2.89\sim 3.36, P<0.001$) (图 5)。排除 2 篇文献后, Meta 分析结果与未排除前 Meta 分析结果进行比较未见明显变化, 说明敏感性低, 结果可信。

第 2 次术后 MMSE 评分纳入 6 项研究, 参麦干预组 264 例, 对照组 263 例。经异质性检测 ($P<$

$0.001, I^2=97\%$), 异质性明显。进行敏感性分析后, 异质性仍然明显, 故放弃进行 Meta 分析, 只做一般的统计描述(表 2)。

讨论

本研究结果显示, 术前参麦注射液干预对患者围术期神经认知功能影响的临床研究以中国为主, 且主要在麻醉科和神经内科研究较多。术前进行参麦注射液干预, 能够改善患者术后 MMSE 评分, 降低患者 PND 发生率。PND 发病机制复杂, 与多种因素相关。手术创伤导致的炎症级联反应损伤中枢神经系统可能是导致 PND 的重要因素^[12]。相关研究数据表明, 手术创伤后, 中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的炎症反应, 即触发肥大细胞脱颗粒^[13]和导致紧密连接蛋白 (如 IV 型胶原蛋白) 的降解在增加血管通透性和破坏血脑屏障方面导致的可逆或不可逆神经损伤有关系^[14]。

中医认为, 麻醉手术是伤气耗血的过程, 必将调动正气, 引发正邪相争以维护机体的气血平衡, 其病理学基础则是手术创伤激发机体产生强烈应

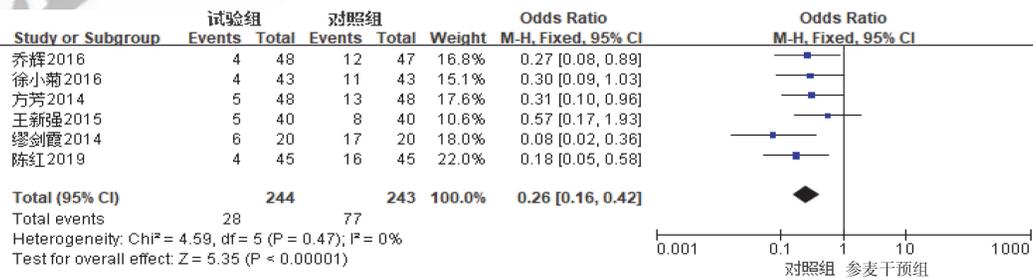


图 3 两组 PND 发生率比较森林图

时点的不统一造成测量基线的不稳,容易成为异质性的来源。7 项研究患者受教育程度未在资料中体现,可能成为异质性的来源。虽然 7 项研究均提到随机序列的产生,但对实施如何分配隐藏、结局评价者是否实施盲法方面均未具体描述,且单一研究样本量较小,一定程度上限制了结果的可信度。7 项研究样本量的可靠度不确定,未交待样本量的估算依据,存在样本量过小的可能。因此,在以后的中医药应用 RCT 设计应当更加缜密,以减少组间异质性来源,应遵循 CONSORT 声明设计,采用标准化的结局指标进行高质量、大样本、多中心的临床研究,以期今后中医药应用的循证工作提供高质量的循证医学依据。

综上所述,依据现有临床研究,麻醉手术患者术前应用参麦注射液进行干预能够降低患者围术期神经认知紊乱的发生率,未见明显不良反应。但由于纳入的研究存在不足,应慎重看待上述结论。

参 考 文 献

- [1] 卢建荣,田卓民.重症加强护理病房患者谵妄分型与中医证候规律初探.中医学报,2016,31(11):1796-1798.
- [2] 林舜艳,高巨,尹正录,等.老年肠癌患者术后认知功能障碍与血清 S-100 β 蛋白关系及中医证型分布的研究.广东医学,2011,32(10):1282-1284.
- [3] 吕存贤,童培建.补阳还五汤对高龄髋部骨折术后谵妄的治疗作用.中医正骨,2010,22(1):15-17.
- [4] 胡栢均,吴宇峰,高大伟,等.天王补心汤治疗老年髋关节置换术后谵妄的疗效分析.广州中医药大学学报,2015,32(6):1008-1010.
- [5] Chen L, Wang L, Zhuo Q, et al. Effect of Shenmai injection on cognitive function after cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 142.
- [6] 徐小菊,王长青.参麦注射液对全麻膝关节置换术患者术后认知功能的影响.当代医学,2016,22(35):148-149.
- [7] 乔辉.参麦注射液对腰椎手术老年患者术后认知功能的影响.临床麻醉学杂志,2016,32(6):608-609.
- [8] 王新强,李恒.参麦注射液对膝关节置换术全麻患者认知功能的影响.中华中医药学刊,2015,33(10):2403-2406.
- [9] 缪剑霞,陈磊,陈菲菲,等.参麦注射液对体外循环下心脏瓣膜置换术患者术后认知功能的影响.温州医科大学学报,2014,(5):338-341.
- [10] 方芳,王奇,朱旭贞.参麦注射液对老年髋关节置换患者术后认知功能障碍的影响.现代实用医学,2014,26(1):43-44.
- [11] 陈红.参麦注射液对术后患者认知功能及免疫功能的影响.中国保健营养,2019,29(24):5-6.
- [12] Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(1): 89-97.
- [13] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 60-69.
- [14] Cao Y, Li Z, Li H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is involved in isoflurane-induced blood-brain barrier disruption in aged rats model of POCD. Behav Brain Res, 2018, 339: 39-46.
- [15] 赵启东,刘贝贝,范海鹏,等.培元固本合回阳补气法对老年患者髋/膝关节置换术后应激反应的影响.山东中医杂志,2019,38(5):427-430.
- [16] 黎涌,招伟贤,杨阳,等.参麦注射液对老年患者腹部手术氧化应激的影响.广东医学,2009,30(4):573-575.
- [17] 洗建平,李向东,周莺,等.参麦注射液对改善急性创伤患者应激反应的临床研究.中国现代医生,2011,49(20):35-36,38.
- [18] 何泽玄,李晓峰,屈波.参麦注射液对大鼠脑出血后迟发性神经细胞损伤的保护作用研究.中国中西医结合杂志,2005,25(6):17-22.
- [19] 陈秉朴,戴冀斌,王晓云,等.参麦注射液对缺氧复氧致鼠大脑皮层神经细胞损伤的影响.江苏中医药,2003,24(8):48-51.
- [20] Zhang WL, Chi YL, Wang LZ, et al. Administrations of preoperative Shenmai injection and postoperative Shenfu injection, two ginseng containing TCM formulas, improve cognitive dysfunction in aged rats. Am J Chin Med, 2018, 46(5): 1065-1078.
- [21] 赵启东,季加富,韩晓,等.参麦注射液预处理对老龄大鼠术后认知功能的影响.临床麻醉学杂志,2018,34(8):791-794.

(收稿日期:2020-06-09)