西安医学院硕士学位论文

**白蛋白治疗急性脑梗死临床疗效及安全性的系统评价**

**Effectiveness and Safety of Albumin in the Treatment of Acute Cerebral Infarction: A Systematic Review**

申 请 人：贺燕燕

指 导 老 师：李亚军 宋春霞 许刚柱

张少华 王小平学 科(专业)名 称：临床医学

日 期：2015 年 5 月

万方数据

摘 要

**背景：**脑梗死现如今已经成为严重威胁人类健康的主要疾病之一，特别是急性期脑梗死高死亡率、高致残率的流行病学现状，给人类社会和普通百姓带来重大的经济负担和生活困扰。脑梗死又称缺血性脑卒中，其发病机制比较复杂，通过多种脑损伤途径作用于其病理发展过程，多年以来，一直缺乏卓有成效的治疗手段。白蛋白因其特殊的生理功能在脑梗死急性期发挥了一定的脑保护作用，近年来陆续被应用于急性脑梗死的临床治疗中，由于相关研究结果争议颇大缺乏循证医学证据，故而对于白蛋白在脑梗死急性期的干预性治疗临床疗效和安全性能的理论性指导意见尚未达成一致。

**目的：**系统评价白蛋白在脑梗死急性期的干预性治疗临床疗效和安全性能问题，协助临床医务工作者在疾病管理中更好的决策，为实验研究者未来的科研方向提供明确地指导性意见。

**方法：**根据Cochrane协作网缺血性脑梗死研究小组拟定的通用检索策略执行对目标文献的检索工作，按提前规定的纳入和排除细则来对考克兰图书馆临床对照试验数据库、

MEDLINE、EMBASE、SCI、CBM、万方、维普、知网、中国卒中临床试验数据库及所获文献附注的参考文献进行电子检索，严格筛选所有关于人血白蛋白临床干预14天内发病的急性脑梗死患者的随机或半随机临床对照试验研究，选用Cochrane协作网研发的Revman 5.0数据管理软件对收集的数据结果进行的统计学处理和分析。

**结果：**最终纳入6篇符合要求的随机临床对照试验研究，共1558例患者进入本系统评价，神经功能缺损评分为所有文献研究的主要测效指标。部分文献研究试验方法学质量偏低，Jadad评分<3分；部分文献研究方法学质量较高，Jadad评分> 3分。关于不良反应，6篇纳入的研究文献均有不同程度的报道，无一篇对生活质量评价做以数据或论述性的报道，对两篇高质量的研究进行Meta分析后发现，实验组临床疗效与对照组相当，在某些并发症发生率方面白蛋白组明显高于对照组。

**结论：**基于本评价纳入的2篇高质量研究的Meta分析结果，可以发现，关于白蛋白在急性脑梗死治疗中的安全性问题突出，临床疗效并不显著。虽然纳入的大部分临床研究提示白蛋白在急性脑梗死治疗中早期随访疗效确切，对神经功能恢复具有一定的积极意义，临床使用安全，但是研究样本量较小、方法学质量普遍偏低，结果存在高

I

度的偏倚风险，不能予以草率定论。因此对于白蛋白在脑梗死急性期临床疗效的可推广性结论，有待于高质量的大规模、多中心、随机、双盲临床对照试验研究予以解决，在今后急性脑梗死治疗过程中需对白蛋白使用的临床收益和风险承担做慎重权衡。

**关键词：**白蛋白； 急性脑梗死； 系统评价

II

ABSTRACT

**Abstract**

**Background:** Cerebral infarction has become one of the diseases that poses serious threat to human health. With high rate of mortality and disability, cerebral infarction at acute phase has brought an enormous economic burden to human society and common people. Cerebral infarction, also known as ischemic stroke, has complex pathogenesis. A variety of brain injury has involved in its pathologic development. For many years there has been a lack of effective treatment. Due to its special physiological function, albumin playes a certain role in protecting the brain, and it has been applied to the clinical treatment of acute cerebral infarction in recent years. Since the results of related studies are controversial and short of evidence in evidence-based medicine, theoretical guidance has not reached an agreement on clinical effects and safety of albumin in the intervention treatment of cerebral infarction at acute phase.

**Objectives** To assess the effectiveness and safety of human serum albumin for patients with acute ischemic stroke, to assist clinicians in making better decisions in the management of diseases, and to provide clear guidance for future directions of experimental researchers.

**Methods:** Target literature retrieval work was carried out through general retrieval strategies which were drawn up by ischemic cerebral infarction research group of the Cochrane Collaboration. According to the predetermined inclusion and exclusion criteria, we retrieved the Cochrane library, MEDLINE, EMBASE, SCI, CBM, CNKI, WANFANG DATA, CQVIP,

Chinese Stroke Clinical Trials Database and literature references obtained. All the randomized or half-randomized clinical trials were searched and selected strictly, in which acute cerebral infarction occurred when human serum albumin was used for clinical intervention less than 14 days in patients. Revman 5.0 statistical software developed by the Cochrane Collaboration was used for statistical processing and analyzing.

**Results:** Ultimately six randomized controlled clinical trials, 1558 cases were included in the systematic review. The clinical neurologic deficit scale serveed as the principal effect-measuring indicator for literature research. Some literature studies showed lower

III

Quality of experimental methodology (Jadad score＜3), while some studies exhibited higher quality of experimental methodology (Jadad score＞3). In regard to adverse reactions, all of 6 research articles included the information of varying degrees. However, none of them

Made accounts of life quality evaluation in the data analysis or discussion. Meta-analyses for 2 high-quality studies suggested that clinical effects of the experimental group was equal to that of the control group. Whereas, the incidence of certain complications in the experimental group was significantly higher than that in the control group.

**Conclusion:** Based on the evaluation of meta-analyses results of 2 high-quality studies, it has been found that safety risks were prominent for albumin in the treatment of acute cerebral infarction, and that its clinical effects were not significant. Although most clinical studies included reveal that there were clear therapeutic effects for albumin in the treatment of acute cerebral infarction during the early follow-up, and that albumin played a positive role in the recovery of neural function and could be used safely in clinic, the sample was of small size and of poor methodology quality; results possessed a high risk of bias; and a hasty conclusion should not be made. Therefore, the convincing conclusion for clinical effects of albumin in the treatment of acute cerebral infarction depends on the implementation of high-quality, large-scale, multicenter, randomized, double-blind controlled clinical trials. In the future, clinical benefits and risks should be weighed cautiously about the usage of albumin in the treatment of acute cerebral infarction.

**Key Words:** albumin; Acute cerebral infarction; Systematic review

IV

目 录

[摘 要](#_Toc686328713) 3

[ABSTRACT](#_Toc686328714) 4

**[Abstract](#_Toc686328715)** 4

[第一章 前 言](#_Toc686328716) 7

[第二章 正 文](#_Toc686328717) 8

[一、 资料和方法](#_Toc686328718) 8

[二、 结果](#_Toc686328719) 12

[三、 讨论](#_Toc686328720) 17

[四、 结论](#_Toc686328721) 18

[参考文献](#_Toc686328722) 20

[参考文献](#_Toc686328723) 24

VI

中英文名词对照索引

**HAS Human Serum Albumin 人血白蛋白**

**NIHSS** National **Institutes of Health stroke scale美国国立卫生研究院卒中量表**

**RCT** Randomised **Controlled Trial** **随机对照试验**

**CI** Confidence **Interval** 可信区间

**RR** Risk **Ratio** **相对危险度**

**BI** Barthel **Index** **巴氏指数（日常活动能力量表）**

**mRS** modified **Rankin Scale** **改良Rankin评分**

**ESS** The European **Stroke Scale** **欧洲卒中量表**

**SSS** Scandinavian **Stroke Scale** **斯堪的那维亚卒中量表**

**QOL** Quality **of Life** 生活质量

**CT** Computed **tomography** **计算机断层扫描**

**MRI** Magnetic **resonance imaging** **磁共振成像**

**CBM** Chinese BioMedical **literature database** **中国生物医学文献数据库**

**MD** Mean **Deviation** **平均差**

**SMD** Standard **Mean Difference** **标准化的均数差**

**tPA** tissue **Plasminogen Activator** **组织型纤溶酶原激活剂**

VII

# 第一章 前 言

脑梗死又称缺血性脑卒中，在全球人口死因构成中居于第二位，在我国，脑血管病居于全国死因顺位的首位，其中急性缺血性脑卒中（也称缺血性脑梗死）在脑卒中的发病比例中高达80%，也就是说最常见、最多发的卒中类型是急性脑梗死，在25至74岁年龄区间内急性脑梗死平均发病率为每10万人群达116例，平均死亡率可高达81/10 万

[1][6]

。急性脑梗死居高不下的死亡率和致残率已成为目前导致全球居民死亡和残疾的

主要疾病之一，其发病机制复杂，有多种损伤途径作用于其病理生理发展过程，多年以来，由于始终缺乏疗效显著的治疗手段，故而给社会和家庭造成了沉重的经济负担和心理压力。

在一般内科治疗中，溶栓和脑保护是两条主要的临床干预途径，其中，溶栓是治疗急性早期或者是超早期脑梗死的关键，一般认为再灌注时间窗为3-4.5小时，不超过6小时，由于溶栓治疗时间窗的严格要求，可以争取到溶栓治疗机会的患者相当有限，即便

是在美国，年溶栓率也不到5%[7],有资料显示目前在我国脑梗死超早期溶栓百分率（6 小

时内应用尿激酶）远低于发达国家，即使在沿海发达地区溶栓率也不到3% [8]，因此其临床应用具有一定的局限性。而在脑梗死发病的早期阶段，受牵累的神经细胞内蛋白质合成中止，膜离子转运功能因此而受到损伤，神经元胞膜呈现出去一种极化状态，钙离子大量内流诱发兴奋性氨基酸—谷氨酸异常释放，此类物质又可以通过正反馈作用反过来加速钙离子内流和神经元去极化，从而进一步加剧神经元损伤程度，另外，缺血灶氧自由基的

形成也可以加重神经元的损害[9][11]。如果能够尽早使用脑保护剂及时予以积极干预，则可以通过多个环节遏制这种级联损伤势态的恶性循环发展，因此，在脑梗死急性期神经元保护剂的积极应用将对缺血灶的挽救性治疗和受损神经功能的恢复做出重大的贡献。目前对急性脑卒中的神经保护性药物治疗研究已进行了100余项临床试验，发表了超过 1

0篇文章，其中包括目前临床常见的神经保护药物如兴奋性氨基酸抑制剂、钙离子拮抗剂、氧自由基清除剂、细胞膜稳定剂等，但绝大多数研究结果让人相当失望，有些治

疗组的结局较对照组更差或是有更高的不良反应发生率[12] 。

近年来，大量动物卒中模型实验证明白蛋白具有一定的神经保护作用，随之关于白蛋白治疗急性脑梗死的临床研究如雨后春笋般层出不穷，已经成为当今脑保护治疗研究的又一热点。

1

白蛋白( albumin, ALB)是血浆、脑脊液、组织间液和淋巴液的重要组成部分，是一种重要的循环载体，其分子量大，主要在肝脏中合成，半衰期为20天左右。ALB具有诸多生化特性，包括运输激素、游离脂肪酸、代谢产物和药物等通过血浆，调节血浆

胶体渗透压、抗炎、抗氧化、抗血小板聚集等[13]。因此它可以通过协同作用来增强其他药物疗效，以降低内源性及外源性氧化应激、维持血浆胶体渗透压、稀释血液，从而保留脑缺血部位的微血管的完整性、减轻缺血脑组织的肿胀、改善局灶脑血流，为缺血后

脑组织提供游离脂肪酸，在缺血性卒中的治疗中发挥了神经保护作用[14][15] 。

虽然，目前国内外关于白蛋白治疗急性脑梗死临床疗效与安全性的试验研究很多。但是，各研究基线特征和干预措施具体实施细节差异较大，方法学质量良莠不齐，再加上多数试验研究样本量相对较小，临床随访周期长短不一，致使白蛋白在脑梗死急性期临床疗效与安全性的指导性意见一直难以得到定论，本评价通过制定严格的纳入与排除标准，检索国内外权威数据库所收录的随机或半随机临床对照试验，对其进行方法学质量的评价和临床数据的统计学分析，从而为白蛋白在脑梗死急性期应用的疗效及安全性提供循证医学依据，进一步规范指导后续的临床治疗工作，为临床医师决策提供正确的指引，为实验研究者指明后续的研究方向，为上级政策制定者提供循证医学证据支持。

2

# 第二章 正 文

## 一、 资料和方法

### 1 纳入及排除标准

#### 1.1 纳入标准

截至目前为止国内外所有已发表的随机或半随机对照试验研究，病程≤14天的急性脑梗死患者，性别、民族、种族不限，年龄≥14岁，NIHSS评分≥6分，诊断符合合国际、国内有关缺血性脑卒中诊断标准或经头颅CT/MRI扫描证实符合脑梗死的表现并排除出血。

#### 1.2 排除标准：

围生期妇女；影像学发现有小梗塞灶，但无相应的脑功能缺损症状和体征。

#### 1.3 干预措施：

人血白蛋白对照空白或安慰剂（两组其他治疗一致）；白蛋白+其他治疗与其他治疗对照；白蛋白+其他治疗与阳性药物对照+其他治疗对照。其他治疗为除白蛋白外的任何其他药物和非药物治疗，药物剂型、剂量、给药时间不限，两组可同时给予相同的基础或综合治疗。

#### 1.4 判效指标

1.4.1主要判效指标

随访期末（随访时间不限）的病死率和残疾率（残疾规定为BarthelIndex评分(Bl)≤65，或者是改良的Rankin评分（mRS）在3到5分之间）。

1.4.2次要判效指标

①有效率或者控制率：可采用以下一项或者多项进行综合评定：影像学动态复检随访资料，神经功能缺损评分的随访变化或神经功能缺损改善率的统计可参用美国国立卫生研究所脑卒中评分(NIHSS)、加拿大神经病学量表（CNS）、改良爱丁堡-斯堪的纳维亚卒中量表（MESSS）、欧洲卒中量表（ESS）等进行实时临床疗效的评定，随访期末患者的生活质量（QOL）评分也可以被应用于临床疗效的判定中。

②安全性判定指标：治疗末期不良反应发生率。

3

③患者治疗期间和随访期末的病死率包括由各种原因引起的死亡。

④随访期内脑梗死的复发率

### 2 文献检索

#### 2.1 中文检索

利用计算机检索中国生物医学文献数据库（CBM, 1978年到2015年3月）、中

国期刊全文数据库（CNKI, 1979年到2015年3月）、中文科技期刊全文数据库（VIP，

1989年到2015年3月）、万方数据库（1982年到2015年3月）

人工筛查：《中华神经科杂志》、《临床神经病学杂志》、《中风与神经疾病杂志》、《中国神经免疫学与神经病学杂志》、《卒中与神经疾病》、《中国临床神经科学》、《中国脑血管病杂志》、《中国神经精神疾病杂志》、《神经病学与神经康复学杂志》等相关领域杂志和会议报道，截取的时间段均为杂志创刊年至论文撰写结搞时。

中文数据库检索策略：

#1 脑梗死/全部副主题词 （133140 篇）

#2 脑梗死 or 脑梗塞 or 脑卒中 or 脑血栓形成 or 脑栓塞 or 脑缺血 or 中风

or脑血管疾病or脑血管意外（232147篇）

#3 白蛋白[扩展全部树] /全部副主题词 （144254 篇）

#4 人血白蛋白 （11843 篇）

#5 (#1 OR #2) AND(#3 OR #4) (585篇)

限制：临床试验，随机对照试验

#### 2.2 英文检索

按照Cochrane系统评价手册的检索策略原则制定检索策略，计算机检索所有英文文献，以下检索式适用于，经适当修改，其衍生检索式同样可以应用于Cochrane图书馆临床对照实验数据库(CENTRAL,2015年第1期)、PubMed数据库(1966一2015年3月)、EMBASE光盘数据库(1984一2015年3月)、SCI(1961—2015年2月)等其它多个外文数据库。

#1 Search (((((Cerebral infarction) OR (intracranial thrombosis and embolism)) OR Cerebral ischemia) OR Cerebrovascular accident) OR Cerebrovascular disease) OR stroke

4

（418584篇）

#2 Search (((stroke$) OR apoplex$) OR cerebral vasc) OR cerebrovasc$

（228107篇）

#3 Search ((((((((((Brain or vertebrobasil$)) OR cerebell$) OR cerebr$) OR hemisphere$) OR intracerebral) OR infratentorial) OR supratentorial) OR middle cerebr$) OR anteri) OR circulation ( 1874187篇)

#4 Search (((((Ischemi$) OR infarct$) OR thrombos$) OR emboli$) OR occulus$) OR hypoxi$ (336465篇)

#5 Search (#3) AND #4 ( 66857篇)

#6 Search ((#1) OR #2) OR #5(444463篇)

#7 Search (albumin) OR human serum albumin ( 209552篇)

#8 Search (#6) AND #7 (4891篇)

#9 Search (#6) AND #7 Filters: Randomized Controlled Trial (290篇)

#10 Search (#6) AND #7 Filters: Randomized Controlled Trial; Humans ( 288篇)

### 3 筛选研究

两名研究人员须分别通过阅读文献的题目、摘要等对初步检索到的研究报道进行筛选，交叉核对，有争议者可经协商或与指导老师讨论后决定是否纳入；参照本评价预先拟定的纳入及排除标准详细筛读全文以便确定是否入选，同时应注意查重补漏，坚决剔除明显不符合纳入标准的研究报道，如未成年人群临床实验研究、论著、综述、动物试验、非随机对照试验等。文献检索流程见下图1：

5

排除的全文文献数及原因

筛查

排除的文献数

检索数据库：

Cochrane Library、PubMed、Embase 、CBM 、知网 、万方、维普、中国卒中临床试验数据库

通过其他途径检索： 手工检索

所获文献附注的参考文献

初步检索文献数

去重后的文献数

合格

筛查过的文献数

合格

合格的全文文献数

纳入

图1 文献筛选流程图

纳入的定性综合文献数

### 4 评价研究质量

利用Cochrane Handbook 5.0推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入研究的方法学质量问题做出客观性的评判，基本上须涵盖以下六个方面的评判：具体的随机分配方法，隐蔽分组，对研究的目标人群、医疗工作者、研究结果测量者或统计人员盲法实施情况，数据结果的完整性，选择性报告试验结果，其它偏倚来源情况等。每条标准有是、否、不清楚三种判断，评价者可根据具体系统评价特点对评价条目进行加减。

研究质量的评价参考表4改良的Jadad量表的质量标准。

6

### 5 提取数据

两名评价者共同商议，自行制定统一的资料提取表格，提取如下信息：

研究的基本信息：如研究资料题目、发表杂志（年/卷/期/页码）、作者、研究ID号、作者ID号、作者联系方式等。

研究方法：随机单位（个人/组群）、是否为随机对照试验、随机方法、盲法实施（单盲/双盲/三盲/四盲）、是否隐蔽分组、研究持续时间、病例退出情况等

受试者或者研究目标人群：总样本量、试验地点、诊断标准、性别、年龄、国籍等治疗措施干预之前实验组和对照组的基线特征：试验组病例数、对照组病例数、干

预措施的具体情况（包括剂量、疗程、用法、对照措施等）

结局测量：结局测量可以包括以下内容：测量指标及判效时间点、判效指标、测量单位、判断是有利指标还是有害指标，如有效率、不良反应发生率等

结果：

分类变量的表达方式：发生事件数（events, E）/某组的总人数（N）

连续性变量的表示形式：某组的总人数（N）/均数（mean）±标准差（s）

结果应包括：各分组样本量、各研究的样本总量、失访病例数、两组数据置信区间精确度及各亚组结果的分析情况。同时还应当兼顾判效指标与测量单位的一致性问题，并明确指出其为获益指标还是不利指标，如有报告数据与预提取数据不附和者，需要备注声明。

### 6 分析和表达结果

选用Cochrane协作网最新研发的免费数据管理软件Revman 5.0对收集的文献报道数据结果做出统计学的处理和分析。

1）效应量的统计描述

计数资料主要选用相对危险度（RR）及其95%的置信区间（或者95%CI）。计量资料采用平均差（MD）或者标准化的均数差(SMD)及其95%的置信区间（或者95%CI）。

2）异质性检验：卡方检验

3）漏斗图分析发表偏倚

4）亚组分析及敏感性分析（图2）

若多个研究异质性较大，根据给药时间、用药剂量、疗程长短、疾病严重程度、

7

不同疗效判断标准进行亚组分析，或者剔除对结果影响较大的研究进行敏感性分析，找出影响综合结果的因素。

处理失访人数问题时可依照下列办法执行：将其按治疗失败对待，予以敏感性阐释，即“最差情况演示分析”。

5）分析资料（图2）

A.定性资料分析

B.定量资料分析

纳入的研究

无异质性

异质性检验

有异质性

固定效应模型

异质性原因

有原因

亚组分析

无原因

Meta分析

随机效应模型

图2 亚组分析及敏感性分析的流程图

## 二、 结果

对统计学结果资料按照主要测量指标、次要测量指标的顺序进行解释，明确说明相比较对照组的干预措施，实验组在测量指标中的优劣问题。

### 1 检索及筛查结果

通过手工及电子检索，总共检索到可能相关原始中文文献585篇，外文288篇，经

8

阅读题目、摘要（其中未描述是否随机分组者需阅读全文明确）并排除综述、动物实验、非脑梗死研究及未设对照组等明显不符合纳入需要的文献819篇，余下的54篇均

为提示有随机对照或对患者分组方法叙述符合半随机对照试验。经进详细阅读这54 篇

筛检出的文献全文后，又有35篇被移出（包括13篇英文报道和22篇中文文献），具

体原因如下列述：在排除的13篇英文文献中有6篇为非随机的临床对照研究，3篇是非白蛋白干预性治疗相关研究的随机对照试验，4篇为对同一研究不同方面、不同阶段的论述性报道，1篇为重复发表；在排出的22篇中文文献中有5篇儿童临床研究，4篇动物研究，2篇重复发表，3篇为脑出血性疾病相关研究，2篇为非脑梗死急性期辅助治疗的随机对照研究。其余19篇均为符合本系统评价纳入要求的随机对照临床试验，但是有2/3（13篇）的临床随机对照试验未描述具体随机方法，因未能与作者取得联系，

这13篇文章暂归入待评价试验列表[1623][2630]，剩下的6篇文章[2425][3134]最终纳入本系统评价，其中随机对照临床试验有3篇[24][32][34]，半随机对照临床试验有3篇[25][31][33],3篇为小样本量单中心的半随机对照研究，1篇为小样本量单中心的随机对照研究，2 篇

为多中心、大样本量、双盲、随机对照试验。具体筛选步骤见文献结果筛查流程图3。

585 篇中文 288 篇英文

去除 765 篇非相关，去重 54 篇

54 篇相关临床试验研究

去除 35 篇非随机

19 篇随机对照试验研究

去除 13 篇待评价试验

6 篇纳入研究

图3 文献结果筛查流程图

### 2 纳入研究的具体情况

#### 2.1 纳入研究的特征

纳入本系统评价的6个研究共收入1558例患者，其中试验组810例，对照组748

9

例，纳入研究对象人数最多的841例，最少的49例，3个研究在我国进行，1个研究在韩国，2个多中心实验研究分别在USA、Canada、Finland、Israel等4个国家同时进行。在实验研究期间44例失访，8例移出队列研究（具体原因不清楚），10例因其他原因退出研究（未清楚阐明退出原因）。

6个研究中，4个研究叙述了随访期内的死亡人数；3篇文献简略提到了随访期内的残疾率指标，且各研究均选用了改良Rankin评分量表(mRS)和巴氏指数(BI)评定量表，2篇参用了日常生活活动能力量表(Qol)；6个研究均报道了研究对象的缺损神经功

能恢复状况，1篇研究[25]中纳入的82例住院患者，其临床疗效的评判是参照脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准执行的，此标准是由中华医学会于第四届全国脑血管病

会议上制定的，1篇研究[31]是用爱丁堡-斯堪的那维亚评分量表(SSS)对全部符合纳入标准的78位住院患者进行神经功能缺损评分的，其它4篇则主要引用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对纳入的研究对象进行测评估分的。

6个研究均报道了不良反应情况，2项研究[31][33]报道未见明显不良反应发生，其余

4 项研究对不良反应情况做了不同程度的报道；没有研究应用日常生活活动能力量表

（Qol）来对人血白蛋白的疗效进行判z定kq。纳2入01研6究01的18试验随访周期为3天-12个月，对患者进行长期（≥3月）随访的仅有3个研究[32][33][34]，在治疗结束后2周进行疗效判定

的有2个研究[25][31]，有1例研究[24]是在治疗满1个疗程即治疗5天时判定疗效。

#### 2.2 纳入研究的质量

6篇纳入文献中有1篇文献[24]采用随机数字表对患者进行随机分组，1篇[25]按病情

进展时间的先后顺序进行随机分组，1 篇[31]描述患者按入院日期随机进行分组，1 篇[33]

按入院星期随机进行分组，其它2篇[32][34]文献按抛硬币的方法对纳入研究对象进行随

机分组，因此，纳入文献中有3篇随机对照试验和3篇半随机对照试验无一篇文献提到

采取分配隐藏，所有纳入文献中有2篇文献明确提到对患者和研究者采取双盲，并且具体

叙述了实施盲法的详细步骤，其余4篇文献均未描述是否进行了盲法的运用。所有纳

入研究中有4篇文献[24][25][31][33]存在高度偏倚风险，并非高质量研究，2篇外文文献[32][34]

研究方法学质量较高，偏倚风险较低。具体结果见纳入研究质量表。

10

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 随机是/否 | 随机方法 | 盲法实施 | 隐蔽分组是/否 | 研究持续时间 | 病例退出情况 | Jadad 评分 |
| 许虹娟(2013) | 是 | 随机数字表 | 无 | 不清楚 | 5 天 | 无 | 2 |
| 冯文清(2011) | 是 | 按病情进展时间的先后顺序 | 无 | 不清楚 | 14 天 | 无 | 1 |
| 罗韵文(2008) | 是 | 按入院时间顺序 | 无 | 不清楚 | 15 天 | 无 | 1 |
| Myron D Ginsberg(2013) | 是 | 抛硬币 | 双盲 | 不清楚 | 1 年 | 无 | 4 |
| Dong Hoon Shin (2007) | 是 | 按入院星期 | 无 | 不清楚 | 90 天 | 无 | 1 |
| Myron D Ginsberg(2011) | 是 | 抛硬币 | 双盲 | 不清楚 | 1 年 | 无 | 4 |

纳入研究质量表

#### 2.3 纳入研究的样本量及病人的基本情况

2篇研究[24][25]在对纳入的观察对象确立诊断时，重点参照以下几条主要标准：全国第4届脑血管病会议拟定的诊断标准、发病后颅脑部位的影像学检查结果（包括CT或者MRI）、自发病开始病情进展情况与进展型脑梗死临床特征基本吻合“；2个研

究[32][34]对纳入患者的诊断采用“头颅CT或MRI结合神经功能受损评分及临床表现”，

1个研究[33]对纳入患者的诊断采用“NIHSS、头颅CT或MRI、DSA结合临床表现”，

Zkq 20160118

1项研究[31]对纳入患者的诊断采用“进展性脑梗死诊断标准、头颅CT或MRI”，纳

入的研究对象均经头颅CT或MRI扫描已经确诊并且排除出血灶。

所有研究纳入的研究对象年龄在43-97岁范围内不等，其中3篇研究[32][33][34]纳入的患者年龄特征可通过同质性检验分析，经分析结果提示无统计学差异（P=0.12，MD=-1.14,95%CI（-2.59, 0.3）图4）；另外三篇未能经统计学方法分析的原因如下：1

篇文献[24]仅提供总体样本的年龄跨度和均值标准，差未明确提出实验组和对照组各自年龄均值及标准差情况；1篇文献[25]只描述了两组病例纳入的年龄范围，未具体描述均值和标准差；1篇文献[31]未提供标准差，故此3篇均不能进行合并效应量分析。

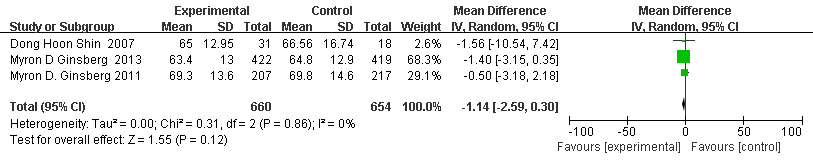


图 4 年龄差异比较

11

纳入的研究对象在随机入组后，其中1篇文献[24]整体研究人群中男性（43）多于女性（31），其余5篇文献研究的实验组和对照组组内男(P=0.64，RR=0.98, 95%CI(0.89, 1.08)图5)女(P=0.50，RR=1.06,95%CI(0.90,1.25)图6)性别比例无差异性，总样本量分析发现所有纳入的研究对象中男性发病比例普遍高于女性（P<0.0001, RR 1.15,95%CI(1.07,1.23）图7)；自发病到入院进行干预治疗时间从5小时以内到14天以内跨度不等；神经功能缺损评分在试验研究用药前均已评定，且评分结果以均值±标

准差的形式表示；4篇文献[24][25][32][34]报道了试验前脑血管病变部位（结合临床表现及神

经系统功能位置解剖定位分为后循环梗死和前循环梗死）人数，其中3篇研究[24][25][34]对有基础疾病（具体包括糖尿病、高血压、冠心病）的病例人数进行了报道；患者病情严重程度6篇文献均未予以报道；2篇文献[32][34]报告了治疗前CT测量的脑梗塞灶大小，1

篇文献对所有纳入研究病历梗死灶的DWI (The diffusion weighted image)损伤体积进行

了随访，6篇研究都对涉及到的两组研究对象基线情况进行了描述，包括性别组成、年龄分布、发病时间等均无统计学差异(P<0.05)，即使其中3篇研究所涉及的研究对象伴

发的基础疾病及4篇研究所涉及的病变部位也无统计学差异(P<0.05)。

Zkq 20160118

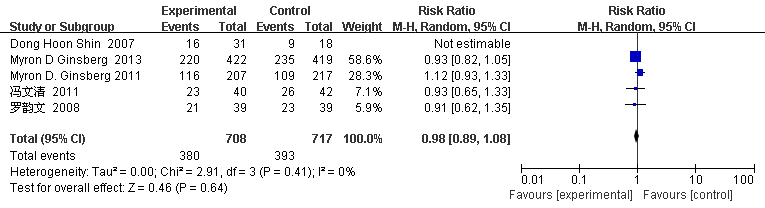


图 5 男性比例差异性检验

?

图 6 女性性别比例差异性检验

12

?

图7 男女性别比例差异情况

#### 2.4 纳入研究的干预措施

在6篇研究的干预措施中，3篇研究[32][33][34]为常规治疗的基础上给予人血白蛋白制剂治疗，而对照组仅为常规治疗联合等渗盐等体积输注治疗，不给于白蛋白，常规治疗包括：溶栓、再灌注、脱水、调整血压、抗血小板、卒中单元标准管理；1篇文献[24]的干预措施为常规治疗基础上行人血白蛋白输注治疗，空白对照组仅予以常规治疗，常规治疗包括尿激酶注射液静滴，lh滴完，20万u/次，1次/d，低分子肝素钙腹壁皮下注射，每次用量2500IU，频率为两次每天，以5天为一个疗程；1篇研究[25]为关于

进展性脑梗死三种药物联合干预的z临kq床实2验01报60道1, 18在实验组给予的是小剂量尿激酶、

低分子肝素和人血白蛋白三药联合治疗，在对照组给予的是血栓通联合复方丹参静脉滴注治疗，后者无白蛋白干预，常规治疗包括甘露醇脱水降颅压、维持水盐平衡、补充维生素C、调节血糖、血脂、血压等；1篇文献[31]是在基础治疗的同时，关于氯吡

格雷联合白蛋白治疗进展性脑梗死对照阿司匹林肠溶片的临床研究，基础治疗包括奥

扎格雷，维生素C，维生素B，胞二磷胆碱，根据患者当时病情可适当予以小剂量甘露醇降颅压处理，血糖偏高的患者可行降糖处理（包括饮食运动调节和药物干预）；在常规治疗中有4篇文献涉及的综合治疗包括抗血小板/抗凝、溶栓、脱水、调控血压、血糖治疗，3篇文献提及卒中单元标准化管理，1篇文献基础干预包括脑保护剂治疗，2篇文献在基础治疗中囊括了维生素C抗氧化治疗；1篇研究对所有收入的临床病例给予的是低分子肝素钙和尿激酶两种药物，目的是对抗凝溶栓干预性措施在脑梗死急性期临床应用价值做出探究性研究；6个研究均未明确标示白蛋白生产厂家信息及批号等出厂信息，两篇研究[32][34]白蛋白用量为25%白蛋白注射液2g/kg(体重> 95kg者，输注750ml)静滴输注时间控制在2小时以上，2篇研究[24][25]白蛋白用量为20%人血白蛋白10g 静滴2次/日连用5d，1篇研究[31]白蛋白的用量为20%白蛋白注射液50ml 静脉滴注 每

13

天一次连续使用10天，1篇研究[32]为依据研究对象纳入的时间及所用白蛋白的高低用量综合划分为3个亚组来用药，具体如下：

低剂量组8例早期（卒中发作后12h内使用低剂量白蛋白,0.63g/kg 输注速度2h 以

上）

高剂量组13例早期（卒中发作后12h内使用高剂量白蛋白,1.25g/kg输注速度4h

以上）

高剂量组10例延期组（卒中发作后12h-24h内使用高剂量白蛋白,1.25g/kg输注速度4h以上）。

### 3 疗效和安全性评价及统计分析结果

#### 3.1 疗效

3.1.1病死率和残疾率

6项研究中仅Myron D Ginsberg 2项研究[32][34]提供了纳入研究对象详细的病死率

情况，基于其同质性较好，经效应合并分析后发现：两组30天死亡率和90天死亡率

均没有显著性差异，即实验组和对z照k组q 3020天1(60P1=108.27，RR 1.35，95%CI(0.79, 2.29)，图8)和90天（P=0.14，RR 1.29，95%CI（0.92, 1.82）,图9）死亡人数比例相当，与此同时7天脑死亡发生率（P=0.5，RR 1.21，95%CI(0.69, 2.12)，图10）在两组之间也不存在显著差异。

?

图 8 30天死亡率

?

图 9 90天死亡率

14

?

图 10 7天脑死亡

6篇文献均未对患者的残疾程度进行报道，1篇文献[24]依照脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准对患者残疾程度做了评估，此标准是于中华医学

会第四届全国脑血管病会议制定的，总共包括0-3级4个残疾的划分等级，1篇文献[31]通过对神经功能缺损的评分和患者日常生活能力状态评定两个方面的评估结果对患者残疾程度做了0-3级不同等级的评判，此评分标准主要参考的是爱丁堡一斯堪的那维亚评分量表（SSS）,但是未对残疾情况做具体报道。

3.1.2神经功能缺损恢复情况和有效率

神经功能缺损评分为所有文献研究的主要判效指标，2篇[24][25]选用的是脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评判标准，进行神经功能缺损评分和疗效判定

Zkq 20160118

（包括基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化等五个结局指标以供参考），上述

标准是由中华医学会于第四届全国脑血管病会议中制定的；2篇[32][34]采用随访的mRS评分、Barthel index、stroke-specific Qol、NIHSS、EroQol对治疗效果进行评判；1篇文献[31] 参照爱丁堡一斯堪的那维亚评分量表（SSS）对神经功能缺损做出随访判效评

分，1篇文献[33]参用NIHSS、BI、mRS等量表对神经功能缺损做出评分。5篇文献对神经功能改善情况的患者人数作了报告，5篇文献对治疗后神经功能缺损分数值作了报告，且以均值±标准差（SD）的形式表示。

纳入的文献中，3篇[24][25][31]中文文献经效应量合并分析结果提示治疗前三组研究神经功能缺损基线无统计学差异（P=0.69, MD=0.32,95%CI -1.25,1.08,图11），经统计学分析后发现，实验药物白蛋白治疗1 周后随访结果相对于对照组无统计学差异

（P=0.72, MD=1.4,95%CI -6.38,9.17,图12），即两组药物在急性脑梗死发作后7天内神经功能恢复中所起的治疗意义相当；而在2篇[23][31] 14天的临床疗效随访结果中发

现，治疗组神经功能恢复程度明显高于（P=<0.00001, MD=-5.46, 95%CI -7.56, -3.35, 图13）对照组。

15

?

?

图 11 NIHSS基线情况（即治疗前评分异质性分析）

?

图12 NIHSS变化情况（即治疗后1周评分分析）

图13 NIHSS变化情况（即治疗后2周评分分析）

1篇文献[33]将NIHSS的评分变化以图表的形式罗列出来，结果提示在随访卒中发病14天后实验组有效率明显高于对照组，同时在实验组内的三个亚组（高剂量早期干预组、高剂量延期干预组、低剂量早期干预组）分析中发现早期高剂量组的治疗效果明显优于其他两组。随访的mRS评分、DWI损伤容积变化在干预组也表现出同样的疗

效优势。另一篇[32]则直接将NIHSS评分进行量效转换处理，以临床有效率和神经功能改善患者人数来阐释干预措施的疗效。

在对所有纳入的文献进行临床治疗有效率的研究中发现，有3篇文献研究[25][31][33]的临床总有效率的经统计学分析后结果显示，观察组治疗有效的卒中患者人数是对照组的1.64倍，前者总有效率显著高于（P=0.002，RR=1.64, 95%CI（1.2,2.25），图14）对照组。1篇文献[24]研究的实验组总有效率为92.1%（35/38），对照组总有效率为75%

（27/36），实验组观察期内疗效优于对照组，由于研究随访周期仅为5天，与其他研

究的随访判效时间点差异较大，不能与其他研究进行效应量的合并。1篇文献[32]研究

16

随访时间是90天，亦不能进行效应量的合并，90天NIHSS评分判效结果显示，对照组总有效率54%(227/422)和对照组总有效率58%(241/419)相当，未呈现明显的优势治疗效果。

?

3.1.3控制率

图14 总有效率分析

基于Myron D Ginsberg 2项研究[32][34]同质性较好，对其临床病情控制率问题通过效应合并法进行统计学分析后发现：两组48h神经功能恶化（P=0.27，RR 1.18，95%CI(0.88, 1.59），图15)、30天卒中复发率（P=0.8，RR 1.12，95%CI(0.46, 2.74），

?

图16 ）及90天卒中复发率（P=0.63，RR 0.82，95%CI(0.36，1.87）,图17）在两组之间也均不存在显著差异性。

图 15 48h神经功能恶化

?

图 16 30天卒中复发

17

?

图 17 90天卒中复发

#### 3.2 安全性

3.2.1不良反应

纳入的6篇文献均对不良反应的观察有所描述，其中2篇文献[31][33]明确阐述在治疗期间未出现任何不良反应；2篇文献都有提到研究所有纳入的观察对象中，有个别患者在治疗期间出现了不同程度的不良反应，1篇文献[24]记载在观察组有1例患者牙龈有出血表现，另外有两例病人注射部位出现瘀斑，以上反应于停药后均可自行消失；1篇文献[25]叙述到在观察组患者临床表现为牙龈轻度出血、凝血时间延长、少许皮下紫癜的各有1例，组内不良反应发生率为7.9%(3/38)；对照组牙龈表现为轻度出血，发生人数为1例，组内仅有2.9%(1/34)的不良反应发生率，经卡方检验分析两组之间没有显著性

差异(**2 =0.96, P> 0.05)，各不良反应症状较轻表现出一定的自限性。

**3.2.1** 并发症

2项[32][34]多中心、双盲、随机对照试验研究同时对纳入的研究对象进行了临床并发症的详细报道，基于两研究同质性较好，对其临床安全性问题通过效应合并法进行统计学分析后发现：

和对照组相比，白蛋白组24h颅内出血风险并没有降低（P=0.98，RR 1.01，

95%CI(0.54,1.88),图18)，恰恰相反，24h脑实质出血在实验组表现出更高的发生率

（P=0.04，RR 2.19,95%CI( 1.05,4.56）,图19)。

?

图 18 24h颅内出血（ICH）

18

?

图 19 24h脑实质出血

此外，通过对本评价中收录的这两篇文献研究数据进行统计学分析后，发现试验组所有纳入的研究对象在48h房颤发生率（P=0.03，RR 1.71，95%CI(1.05, 2.76），图

20)和48h充血性心衰相关症状发生率（P=0.01，RR 5.47, 95%CI(1.45, 20.53），图21)

明显高于对照组。

?

图 20 48h房颤发Th率

?

图 21 48h充血性心衰相关症状发Th率

关于生活质量评价，虽有生活质量评分量表在部分文献研究中确有提及应用，但是无一篇文献予以具体阐述和数据发表。

## 三、 讨论

人血白蛋白因其特殊的生理功能，关于其临床应用价值的研究和探讨一直以来备受关注，近年来国内外关于白蛋白在脑梗死急性期疗效和安全性的基础和临床研究如雨后春笋般层出不穷，陆续已有临床工作者将其应用于急性脑梗死的二级防治中，但是缺乏循证医学证据对白蛋白临床运用的规范指导。本系统评价通过收集2015年5月之前的国内外发表的关于白蛋白治疗急性脑梗死的临床随机或半随机对照试验，对其临床疗效和安全性做一系统评价，规范临床用药，为白蛋白在脑梗死急性期的临床治

19

疗价值提供循证医学证据支持。

### 1 证据强度

#### 1.1 随机与分配方案的隐藏

本次系统评价纳入的临床研究中有2项研究的Jadad评分>3分，方法学质量较高，明确提及了盲法的实施和随机分组方法的具体实施过程，且对干预措施实施了充分隐蔽分组，偏倚风险较小，故研究结果较为可靠。大部分方法学质量较低，虽均有提及随机分组，但是仅有一篇描述随机实施是按随机数字表法分组，另外有3项研究所阐述的随机分组方法如“按病情进展顺序、按入院日期、按入院星期”等均属于不充分的随机方法，也被认为是半随机或假随机分组研究，存在一定程度的选择偏倚。

#### 1.2 盲法的实施

有2项研究提及采用双盲法（即实验参与者和纳入的研究对象双盲），大部分研究未提及盲法的应用与否，实施偏倚和测量偏倚产生风险较高。为了避免实施偏倚的发生，切实可行的办法是标化治疗方案，对纳入病例和临床医务工作者实施双盲，不让其获

悉具体干预措施，研究发现，非盲法研究所产生的实施偏倚可高估疗效达17%左右[35]。此外，对结局观测者实施盲法可有效避免测量偏倚。

#### 1.3 基线情况

所有纳入的6篇研究均不同程度的对研究对象基线情况分别做了文字和数据报道，且经统计学方法（未具体叙述）分别对组间差异性进行了分析，均得出各研究组间同质性较高的结果，对其中3篇研究基线情况利用RevMan 5.0软件进行统计学分析比较后，发现纳入的研究对象在基本特征方面无显著性差异。其余三篇由于基线资料提供不全，不能进行同质性检验，无法行基线情况的效应量合并分析。

#### 1.4 样本量的估算

纳入的研究中有2篇文献提及了样本含量的估算及估算依据，样本量较大，所得

结局指标稳定，检验效能较高，结果可靠。其余4篇文献均未描述样本含量的估算依据，样本量估算与否有待详实，再加上各研究样本含量偏低，所得疗效指标浮动性较大，检验效能偏低，所的结论不具有充分的说服力，不具有临床指导意义。

20

### 2 疗效判定标准

神经功能缺损评分为所有文献研究的主要判效指标，2篇[24][25]选用中华医学会第四届全国脑血管病会议制定的脑卒中临床神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准，对神经功能缺损进行评分，评分结果用来对实验药物的临床疗效进行分类判定

（疗效等级划分具体包括：基本痊愈、显著进步、进步、无变化、恶化）；2篇[32][34]采用随访的mRS评分、Barthel index、stroke-specific Qol、NIHSS、EroQol对治疗效果进行评判；1篇文献[31]参用爱丁堡一斯堪的那维亚评分量表（SSS）对纳入的患者进行评

分，以了解缺损的神经功能恢复情况，1篇文献[32]同时选用NIHSS、BI、mRS等多个量表对神经功能缺损做出评分。有5篇文献观察了神经功能改善情况，有4个研究（1个随机实验、3个半随机试验）共283例患者的数据资料提示，人血白蛋白能促进急性脑梗死患者缺损的神经功能得到良好的恢复，支持白蛋白在缺血性卒中患者脑保护治疗中所发挥的积极作用，由于研究样本量小，干预措施实施的时间、剂量不统一，判效时间点分布不一致，异质性较大，再加上方法学质量偏低，偏倚风险高，故所得结果可信度不高，临床判效证据强度较低，可推广性差。

病死率和残疾率是缺血性脑卒中临床试验研究中主要的疗效判定指标[36]。本评价

中2个研究[32][34]提供了病死率、控制率等判效指标随访情况，Meta分析结果提示，在

30天和90天死亡率随访结果在治疗组和对照组间没有明显差异存在，与此同时试验组在7天脑死亡、48h神经功能恶化、30天卒中复发率及90天卒中复发率等病情控制方面也未得到明显改善，也就是说通过对急性脑梗死患者白蛋白干预治疗的临床应用疗效和安全性进行效应量合并分析后发现，与安慰剂组的观察结果进行比较来看，本研究的实验组并未体现出过去低质量研究所呈现出的治疗优势。因其Jadad评分>3分，结论可信度高，具有一定的外推性。

6篇文献均未对患者的残疾程度情况做具体陈述，具体情况不得而知。

### 3 人血白蛋白的安全性

#### 3.1 不良反应

通过对治疗期间不良反应进行随访观察，部分研究中提到人血白蛋白组与对照组

21

的无不良反应及颅内出血、充血性心衰等并发症的发生，由于临床试验纳入的研究有限，随访时间较短，对不良反应的观察记录方法未行具体报道，不利于不良反应和药物作用之间交互关系的的探讨，因此报告结果可信度受到质疑。部分研究涉及到所纳入研

究对象在治疗期间出现不同程度的不良反应：1篇文献[29]记载在白蛋白治疗组个别病例出现牙龈出血、注射部位瘀斑等，停药后自行消失；1篇文献[30]记载在治疗组个别患者牙龈轻度出血、凝血时间延长、出现少许皮下紫癜，同样对照组也有个别病例出现牙龈轻度出血。鉴于该研究相关不良反应较轻，故而临床应用安全，但因其Jadad

评分<3分，可信度低，外推受限。

#### 3.2 并发症发Th率

基于2篇[32][34]同质性较高的临床多中心、双盲、随机对照试验进行安全性效应量合并分析后发现：白蛋白干预的临床实验组不仅在颅内出血的发生率上没有明显降低，反而在24h脑实质出血、房颤、充血性心衰等并发症的发生率方面高于安慰剂组。由此可见，白蛋白治疗急性脑梗死存在一定的安全风险，凭借人血白蛋白对受损神经元所发挥的保护作用来达到改善受损神经功能恢复的目的并不一定具有临床可行性。

### 4 对临床和研究的意义

根据本次系统评价结果提示，多数研究间存在异质性，结局指标有待进一步规范，潜在的临床疗效获益情况由于缺乏大规模、多中心、双盲、临床随机对照试验等高质量研究资料支持，仍旧争议很大，多数研究样本量小，无远期随访情况和QOL指标报道；两篇高质量研究未纳入亚洲人种，Meta分析结果国内推广受限。亟需进一步开展多中心、大样本、高质量的双盲、分配隐藏、随机对照临床试验，为白蛋白治疗急性脑梗死临床疗效提供更有力的依据。

今后的研究应更多的侧重于对方法学的详细描述，执行严格的随机方法，做到充分的分配隐藏，对研究对象、医疗工作者、疗效评定人员均采取盲法，如实描述患者的失访和退出情况，要做到对远期疗效的随访，用意向性分析法对研究结果做以阐述，制定严格的纳入与排出标准，估算样本量，对基线资料行同质性分析，为了增强对不良反应的观察和报告，可以选用标准化监测或有效的自我报告体系。

22

## 四、 结论

经过本系统评价对目前收集的临床证据分析后发现，白蛋白应用于急性脑梗死患者未获得显著的临床疗效，关于白蛋白在急性脑梗死治疗中的安全性问题比较突出，其临床使用安全风险较高，本评价收录的2篇报道属于大样本、多中心、随机、双盲临床对照试验，具有较高的可信度，结论外推性较好。虽然纳入的大部分临床研究提示白蛋白在急性脑梗死治疗中早期随访疗效确切，对神经功能恢复具有一定的积极意义，临床应用安全，但是研究样本量较小、质量普遍偏低，结果存在高度的偏倚风险，不能予以草率定论。因此关于白蛋白在脑梗死急性期临床疗效的确切结论，亟需高质量的大规模、多中心、随机、双盲对照试验研究来进行证实。鉴于安全性问题，在今后急性脑梗死治疗过程中需对白蛋白使用的临床收益和风险承担做慎重权衡。

23

致 谢

今天是2015年4月6号，小雨，是清明节小长假最后一天，距我开题整整522天，

与我接到考研复试通过通知恰好相隔3年，岁月如梭，时光荏苒，抓不住的是流年，舍不下的是回忆，望着窗外淅淅沥沥的春雨，内心感慨万千，在这里存有我五年本科青葱烂漫的大学记忆，承载着我三年攻硕不断成长的人生生涯，一想到即将走出这所陈藏我八年回忆的学府家园，再也按耐不住依恋不舍的心绪，往日在校的点点滴滴仍然仿若今夕历历在目。

回首八年来母校的求学之路，每一次成长与改变都让我心存感念，弥足珍贵。依然能够想起李伟老师语重心长的激励之词，脑海里始终尤记得宅心仁厚的吴光荣老师孜孜不倦的无私相助，在学校能遇到李、吴二位老师，是我人生的荣幸，是他们让我结识了人生的第一个贵人，没有他们，我将很有可能错失与我的导师李亚军老师结缘师生的机会。

“知世故而不事故，才是真正的善良”，借这两句话用来表达我对恩师李亚军教授的爱戴和敬仰再恰当不过了，三年来恩师视如己出的关心呵护让人倍感亲切，在李老师的眼里学生没有贫穷贵贱、三六九等，对每个人都给予同样殷切的期望，肺腑之言感人至深，老师不仅教我们做学问，更注重培养我们学做人。虽然忙于政务，但是无论严寒酷暑、晨春秋暮李老师言传身教、身体力行的学术作风从未削减，依然记得无论在我们素日学习还是生活中遇到了困难，老师都会放下手中繁忙的公文、缓滞要事相商的访客，认真听取我们的意见和建议，全神贯注地伏案批改我们的学习报告，字斟句酌，提笔划词…，此刻老师的心里只有他的学生和他学生的学习，忘了工作，忘了休息和用餐。为了我们能够学有所长，老师专门举办循证医学培训班，邀请全国知名专家来给我们面对面辅导助教。李老师深厚渊博的专业学识、求真务实的科研作风、谦虚严谨的治学态度、精益求精的工作作风、无私为人的奉献精神感染着我们每一个人，使我们获益非浅，受益终身。在此谨向我的恩师李亚军教授致敬，感谢李老师三年来殚精竭虑的付出，不求回报的奉献，学生铭记老师的恩情于心。

同样感谢我的爸爸妈妈，赋予我的生命的至亲，我今天的一切没有他们的辛苦劳作与汗水浇灌，不会实现。无以为报，惟愿安好，希望时光慢些走，不要让您们再变老了，你们牵挂的孩子已经长大了。

24

当然我不会忘记也不能忘记神内郭长江老师在我临床实训期间的认真带教，内分泌马卫国老师平易近人的诊疗指导，全科王敏娟主任对我课题的悉心关怀，还有张蓓主任、牛春燕主任、兀威主任、张科林主任、辛宏老师等十几位老师严谨负责的管理。此外，要特别致谢我的导师组成员：宋春霞老师、许刚柱老师、张少华老师、王小平老师等在我医院实习期间给与的学习和生活上的悉心关怀与慰问，许老师在课题完成中语重心长的指导学生铭记在心，谢谢在临床工作和科研课题实施中给予我帮助和支持的所有老师。

最后，谢谢医院研究生科和学校研究生处的各位老师，我们作为学校的第一届研究生，学习和生活中肯定有不少的问题给老师们工作添繁增扰，在此向老师们道一声辛苦了，同时特别向在百忙中抽出时间来参加我的毕业答辩的论文评阅老师和答辩委员会全体专家表达我衷心的感谢！

25

参考文献

[1]贾建平.神经病学.人民卫生出版社,200: 175。

[2] Go AS, Mozaff arian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013, 127: 143–52.

[3] Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, et al. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study(NEMESIS). Stroke. 2001, 32: 1732–38.

[4]陈竺.全国第三次死因回顾抽样调查报告[M].北京：中国协和医科大学出版社, 2008: 10-17.

[5]中华医学神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南攥写组.中国急性缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2010 [J].中华神经科杂志，2010,43(2)：154-160.

[6]吴兆苏，姚宠华，赵冬.我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究.中华流行病学杂志，2003,24(3)：236-239.

[7]重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性脑卒中共识专家组.临床应用重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性脑卒中专家共识.中华内科杂志,2006, 45: 613一614.

[8]张微微，张茁，毕齐.中国脑卒中诊治时间以及影响因素研究.世界医学杂志,2003, 7: 66一68.

[9]程红．急性脑梗死的溶栓及神经保护剂治疗研究进展[J]．国外医学脑血管病分册,1998, 6(4)：206。

[10]]卫生部疾病控制司，中华医学会神经病学分会.中国脑血管病防治指南（节选）。中国现代神经疾

病杂志2007年6月第7卷第3期.

[11]] Philip M, Benatar M, Fisher M, et al. Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currency in phase II/III acute ischemic stroke trials[J]. Stroke, 2009, 40:577-581.

[12]]耿介立.急性缺血性卒中患者早期处理指南： 美国心脏协会/美国卒中协会的健康职业者指南

[J].神经病学与神经康复学杂志2013年3月第10卷第1期:33-80.

[13]] Prajapati KD, Sharma SS, Roy N. Current perspectives on potential role of albumin in neuroprotection. Rev Neurosci,2011,22: 355-363.

[14]] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke,2013,44(3): 870-947.

[15]] Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. Stroke,2003,34: 214–23.

[16]]禹爱梅.白蛋白治疗急性脑梗死34例临床分析[J].陕西医学杂志2006年8月第35卷第 8

期:1020-1021.

[17]]苏莉娟.白蛋白治疗急性脑梗死36例临床分析.中国社区医师2007年第12期第23卷总第330

期23.

26

[18]]吴清.脑梗死治疗中白蛋白应用价值的探讨.心血管病防治2005年4月第4卷第2期: 49-50.

[19]]陈泉.人血白蛋白治疗进展型下位脑干梗死的疗效评价.实用医学杂志2010年第26卷第14期:

2517-2518.

[20]]赵群.人血白蛋白在治疗伴糖尿病大面积脑梗死中的应用.临床医学2012年I1月第32卷第11期:

32-33.

[21]]范新蕾.人血白蛋白治疗老年急性大面积脑梗死临床观察.中国实用医药2010年9月第5 卷

第25期: 6-7.

[22]]朱银圣. 小剂量白蛋白治疗进展型脑梗死临床研究. 江苏大学学报（医学版）2002, 12(5)：457-458.

[23]]戴海英.小剂量白蛋白治疗进展型脑梗死35例临床研究.南通大学学报（医学版）2008,28（4）:

315-317.

[24]]许虹娟.小剂量尿激酶、低分子肝素及人血白蛋白联合在进展性脑梗死治疗中的临床应用研

究[J].中国卫生产业,2013,31: 149-150.

[25]]冯文清.小剂量尿激酶、低分子肝素联合人血白蛋白治疗进展性脑梗死40 例疗效观察.中国

实用神经疾病杂志2011年3月第14卷第5期:43-45.

[26]]刘培华.乙酰谷酰胺联合白蛋白治疗脑栓塞的临床研究.中国社区医师・医学专业2012年第 3

期（第14卷总第300期）.

[27]]俞丽凝.β-七叶皂苷钠合并甘露醇及白蛋白治疗脑梗死后脑水肿的疗效观察.中国药师2003

年第6卷第12期: 801-802.

[28]]叶晓东.白蛋白联合甘露醇在大面积脑梗死中的临床观察.岭南急诊医学杂志2011年8月第

16卷第4期: 266-267.

[29]]李国祥.白蛋白联合速尿治疗大面积脑梗塞的疗效观察.中国中医药咨讯2011年7月第3卷第

19期: 71-72.

[30]]刘博.人血白蛋白与纳络酮联合治疗大面积脑梗死的临床研究.中国实用医药2009年12月第 4

卷第34期: 8-10.

[31]]罗韵文.氯吡格雷联合白蛋白干预治疗进展性脑梗死临床研究.卒中与神经疾病2008年12月第

15卷第6期: 376-378.

[32]] Myron D Ginsberg, Yuko Y Palesch, Michael D Hill, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. www. the lancet. com/neurology Vol 12 November 2013.

[33]] Dong Hoon Shin, Gyeong Joon Moon, Oh Young Bang. Albumin therapy in acute stroke patients[J].

J Neurol (2007) 254: 870–878.

[34]] Myron D Ginsberg, Yuko Y Palesch, Renee H Martin, et al. The Albumin in Acute Stroke (ALIAS) Multicenter Clinical Trial Safety Analysis of Part 1 and Rationale and Design of Part 2. Stroke,2011,42: 119-127.

27

[35]]杨克虎.循证医学.北京：人民卫生出版社,2001。

[36]] 吴波，刘鸣. 脑卒中临床试验疗效判定现状及趋势（综述）[J]. 中华神经科杂志，

2002,35(3):177-179.

28

综 述

###### 综 述

###### 人血白蛋白的Th理功能及其在缺血性脑卒中临床治疗中的应用

脑卒中在目前全球死因构成比中位居第二，是导致残疾的主要病理因素，据估计卒中致残将成为发达国家伤残调整寿命年第四大原因[1][2]。在发展中国家，近几年来脑卒中的发病率呈上升趋势，尤其是欠发达国家其致残率和致死率已经明显高出发达国

家10倍以上，其中80%的卒中是缺血性的，血管内溶栓再通治疗，就目前医疗发展水平来看，是改善急性缺血性卒中患者病情结局的最佳方案，如使用组织纤溶酶原激活剂（tPA），但是其疗效的维持时间相当有限，在卒中发作最初数小时之后便开始急转直下[3][4]。临床试验发现，在缺血性脑损伤发病过程中，多种生化、分子、血管源性损伤因素参与其中，多个基础研究证实某些药物的保护性治疗可以阻止这些因素损伤作用的发挥，但是这些关于缺血性脑卒中脑保护治疗药物的基础研究在转化到临床应用后的效果却不尽人意。目前国内外已有多项临床研究发现白蛋白可以通过减小梗死灶容积、降低脑水肿、改善缺学半暗带及栓塞远端微循环血流等多种途径促进发挥其持续的脑保护作用，进而增强缺血组织对再灌注损伤耐受，促进脑损伤后神经功能的恢复。

缺血性脑损伤机制比较复杂，一直以来，从器官到细胞再到分子水平的相关机制研究从未间断，关于脑细胞损害的分子机制研究理论，在起初阶段被认为是：大量的钙离子内流导致神经元胞内钙超载，由于能量泵的功能受损致使兴奋性氨基酸-谷氨酸向胞外异常转运，氧自由基直接对神经元产生毒性损伤等为主要作用途径[5]。近年来，有关脑缺血损伤机制研究理论比较盛行的是级联反应学说，即兴奋性神经毒作用、缺血半暗带神经元去极化、炎症反应、细胞程序性死亡等一系列级联反应，以梗死中心区兴奋性毒性为使动因素，梗死后缺血缺氧的状态致使神经元细胞能量泵功能受损，大量兴奋性氨基酸自胞内溢出，神经细胞的兴奋性突触后受体因受到氨基酸胞外浓度异常增加的影响而被大量激活，继而引发大量钙离子内流等多个反应呈序列性的循环进行，此中循环式的级联反应在损伤中心区持续发生，受牵连的神经细胞程序性死亡，无法挽回；但是，半暗区的神经元受累进展情况是可以有回旋余地的，如果不及时施加积极的

临床干预，此种损伤将向周边半暗区呈持续扩大势态[6][7][8] 。因此为了保护神经元，挽

29

西安医学院临床医学（全科）硕士专业学位论文

救缺血半暗带，亟需有效的治疗来打断这一级联反应通路，遏制损伤的进一步发展。研究发现神经保护剂能干扰缺血半暗带神经细胞的病理生理变化，遏制缺血损伤的

恶性循环反应，挽救可逆的缺血半暗带神经元于程序性死亡的危险环境中[9][10]。临床常见的药物有兴奋性氨基酸抑制剂、钙离子拮抗剂、自由基清除剂、细胞膜稳定剂等，但相关临床试验研究结果令人相当失望，有些研究的脑保护性药物使用组相对于阴性

对照组临床结局更差，甚至产生令人难以想象的高不良反应发生率[11]。近年来由于白蛋白特殊的生理功能，其临床应用意义引起了国内外很大程度的重视，已经成为目前正在进行的主要神经保护策略热点研究之一[12]。关于白蛋白治疗脑梗死的动物实验研

究和临床干预研究文献在国内外已经发表了上千篇，但是关于临床推广应用一直争议不断，该药物在脑梗死治疗具体中的应用价值到底如何，本文将对近年来相关研究报道做一总结，以期为临床实践提供理论参考。

白蛋白在人体内主要是由肝脏合成的、在血浆总蛋白构成比例最大，正常人体血浆浓度为33g/L—52g/L，日合成量每公斤体重为0.2g，一般血浆半衰期平均为21天。白蛋白具有多种特殊的生理功能：（1）维持血浆胶体渗透压其结合水的能力为18mL/g，可维持人体70—80%的血浆胶体渗透压；（2）输运功能由于白蛋白特殊的生化结构和物理特性，能够高度可逆性的结合各种有机或无机小分子（如脂肪酸、激素、胆红素、离子和药物等），从而发挥一定的物质运输作用；（3）清除自由基，同时抑制多核细胞产生氧自由基，结合有毒物质；（4）降低活性氧和氮诱导的内皮损伤，干扰毛细血管内皮中性粒细胞的黏附，减轻内皮炎性反应，稳定内皮，维持毛细血管通透性；（5）抗凝因其

特定的分子结构，发挥类肝素样抗凝作用，同时对血小板的聚集也具有一定的抑制作用[13][14][15] 。

白蛋白通过降低内外源性氧化应激反应、维持人体的正常血浆胶体渗透压、保持

局部缺血脑组织内血管内皮的完整性等诸多途径来改善急性缺血性卒中患者脑组织局灶脑血流，降低缺血性脑水肿，改善微血管血流，通过其运输功能为缺血后脑组织提供游离脂肪酸，从而发挥其声称的脑保护治疗作用[16] 。

Belayev等（2001）研究发现[17]，即使是在缺血发生后4小时才进行治疗，人血白蛋白(ALB)也可以显著减小实验动物的梗死面积，改善神经系统的评分，并降低脑水肿程度。Tang等[18]证明，在短暂局灶性脑缺血大鼠模型中，当用rt-PA和ALB联合给

30

综 述

药时可以显著降低血脑屏障通透性，表明人血白蛋白(ALB)能显著降低rt-PA治疗产生的再灌注损伤。

李敏[19]在大鼠脑缺血再灌注模型的研究中发现，与生理盐水组比较，白蛋白组48小时内神经功能缺损评分明显降低(P<0.05)，在缺血再灌注后24小时海马VEGF蛋白表达明显降低（P<0.05），通过基因、蛋白（包括海马VEGF和f1t 1 mRNA表达）双途径的下调作用，从而使海马VEGF蛋白表达水平下降以对抗早期VEGF表达引起的血管通透性增加，最终实现消除脑水肿的作用。

李永东[20]在进行溶栓后脑组织的保护与促进修复的研究时发现，人血白蛋白、硫酸镁脑保护干预辅助rt—PA溶栓治疗，能够显著缩小梗死灶体积，增加梗死边缘区相对脑血流量的速率，促进星形细胞增生。研究结果提示：大剂量人血白蛋白、硫酸镁脑保护辅助溶栓治疗，能够有效地拓宽溶栓时间窗至6小时以内，为缺血半暗带的挽救争取更多的机会。

禹爱梅[21]通过对34例患者临床干预结果分析后发现：白蛋白治疗急性脑梗死1周后，相对与对照组而言，实验组2周随访结果明显更优于对照组于，即白蛋白治疗组的神经缺损功能改善程度明显高于对照组，恢复效果更好。

通过对许虹娟、冯文清、罗韵文等[22][23][24]研究的文献报道进行Meta分析后提示：

实验药物白蛋白治疗1 周后随访的神经功能缺损评分相对于对照组无统计学差异

（P=0.72, MD=1.4,95%CI -6.38,9.17）,即两组药物在急性脑梗死发作后7天内神经功能恢复中所起的治疗作用基本一致；而在冯文清、罗韵文等[23][24] 14天的临床疗效随访结果中发现，治疗组神经功能恢复程度明显高于（P=<0.00001, MD=-5.46,95%CI

-7.56, -3.35）对照组。

对Ginsberg MD等人[25][26]发表的两篇高质量、低偏倚风险的临床多中心、双盲、随机对照试验研究进行效应合并分析后发现：两组30天死亡率和90天死亡率均没有显著性差异，即实验组和对照组30天（P=0.27，RR 1.35, 95%CI(0.79, 2.29）)和90天（P=0.14，RR 1.29,95%CI(0.92,1.82))死亡人数比例相当，与此同时7天脑死亡发生率（P=0.5，RR 1.21,95%CI(0.69, 2.12）)、48h神经功能恶化（P=0.27，RR 1.18，95%CI(0.88, 1.59）)、

30天卒中复发率（P=0.8，RR 1.12,95%C(I 0.46, 2.74))及90天卒中复发(P=0.63，RR 0.82,

95%CI(0.36,1.87))在两组之间也均不存在显著差异性，也就是说经过对白蛋白治疗急性脑梗死的疗效和安全性进行统计学分析后发现，相对于对照组而言，实验组并未体

31

现出独特的治疗优势。

此外，和对照组相比，白蛋白组24h颅内出血风险并没有降低（P=0.98，RR 1.01，

95%CI(0.54, 1.88))，恰恰相反，24h脑实质出血在实验组表现出更高的发生率（P=0.04，RR 2.19, 95%CI(1.05, 4.56))，同样实验组所有纳入的研究对象在48h房颤发生率（P=0.03，RR 1.71,95%CI(1.05,2.76))和48h充血性心衰相关症状发生率(P=0.01, RR

5.47,95%CI(1.45,20.53))也明显高于对照组。

由此可见，死亡率随访结果在治疗组和对照组间没有明显差异存在，与此同时实验组在7天脑死亡、48h神经功能恶化、30天卒中复发及90天卒中复发等并发症发生率上也未体现出独特的治疗优势；此外，白蛋白干预的临床实验组不仅在颅内出血的发生率上没有明显降低，反而在24h脑实质出血、房颤、充血性心衰等并发症的发生率方面高于安慰剂组。通过人血白蛋白对受损神经元所发挥的保护作用，以期达到改善受损神经功能恢复的目的并不是一个行之有效的办法，在以后的临床实践中须要慎重权衡其临床疗效与安全风险承担，所以依据本评价结果的分析，可以发现人血白蛋白作为脑保护药物应用于缺血性脑卒中急性期，其临床疗效尚不确切，安全风险偏高。

虽然白蛋白治疗急性缺血性脑卒中虽有较大的安全风险存在，但是可能的临床疗效获益情况仍然不能否定，由于目前国内外关于白蛋白治疗急性脑梗死疗效研究的样本量小，且方法学质量不高，临床论证能力不强，相关争议颇多，因此，亟需进一步开展关于白蛋白治疗急性脑梗死临床疗效的多中心、大样本、双盲、分配隐藏、随机对照试验，为白蛋白的临床应用提供高质量的循证医学证据支持。

32

参考文献

[1] Marsh JD, Keyrou SG. Stroke prevention and treatment [J]. JAm College Cardiol,2010,8: 683-691.

[2] Abou-Chebl A. Intra-arterial therapy for acute ischemic stroke[J]. Neurotherapeutics,,2011,8: 400-413.

[3] Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). Stroke 2001,32: 1732–38.

[4] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. JAMA 2013,309: 2480–88.

[5]程虹. 急性脑梗死的溶栓及神经保护剂治疗研究进展[J]. 国外医学（脑血管疾病分

册）,1998,04:13-16.

[6]卫生部疾病控制司，中华医学会神经病学分会.中国脑血管病防治指南（节选）。中国现代神经疾病杂志2007年6月第7卷第3期.

[7] Philip M, Benatar M, Fisher M, et al. Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currency in phase II/III acute ischemic stroke trials[J]. Stroke, 2009, 40: 577-581.

[8] Iadecola C, Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions [J]. Nature Neurosci, 2011, (14): 11.

[9]高梅.缺血性中风治疗新策略——靶向神经血管单元.中国临床药理学与治疗学[J].2008,7:

813—826.

[10]王玉玲.缺血性中风治疗的神经保护干预疗法[J].牛理科学进展2012年第43卷第4期:279-282.

[11]耿介立.急性缺血性卒中患者早期处理指南：美国心脏协会/美国卒中协会的健康职业者指南

[J].神经病学与神经康复学杂志2013年3月第10卷第1期: 33-80.

[12] Zhaogang. Research on Neuroprotective Strategy of Stroke: The Past, Present and Future. Review. Chin J Stroke, Sep 2013, Vol 8, No.9.

[13]赵大辉.人血白蛋白的生理功能及其应用护理研究.护理研究2011年2月第25卷第2期中旬版

（总第349期）:380-381.

[14] Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potenial [J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1211-1219.

[15]张敏.人血浆白蛋白的生理功能及临床应用[J].四川生理科学杂志2011, 33(1)：36-38.

[16]李刚.急性缺血性卒中患者的早期诊疗指南——美国心脏协会/美国卒中协会为医疗保健专业人员制定的指南（第六部分）[J].中国卒中杂志2013年10月第8卷第10期: 815-838.

[17] Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. Stroke 2001,32: 553–560.

33

[18] Tang J, Li YJ, Mu J, et al. Albumin ameliorates tissueplasminogen activator-mediated blood-brain barrier permeabilityand ischemic brain injury in rats. Neurol Res. 2009, 31: 189–194.

[19]李敏.白蛋白治疗对大鼠脑缺血后海马血管内皮生长因子及其受体1的影响[J].中华老年心脑

血管病杂志2013年1月第15卷第1期:82–85.

[20]李永东.大剂量人体白蛋白和硫酸镁对溶栓后脑组织的保护与促进修复作用[J].介入放射学杂志2008年8月第l7卷第8期:578-585.

[21]禹爱梅.白蛋白治疗急性脑梗死34例临床分析[J].陕西医学杂志2006年8月第35卷第 8

期:1020-1021.

[22]许虹娟.小剂量尿激酶、低分子肝素及人血白蛋白联合在进展性脑梗死治疗中的临床应用研究[J].中国卫生产业，2013, 31: 149-150.

[23]冯文清.小剂量尿激酶、低分子肝素联合人血白蛋白治疗进展性脑梗死40例疗效观察.中国实用神经疾病杂志2011年3月第14卷第5期:43-45.

[24]罗韵文.氯吡格雷联合白蛋白干预治疗进展性脑梗死临床研究.卒中与神经疾病2008年12月第15卷第6期: 376-378.

[25] Myron D Ginsberg, Yuko Y Palesch, Renee H. Martin, et al. The Albumin in Acute Stroke (ALIAS) Multicenter Clinical Trial Safety Analysis of Part 1 and Rationale and Design of Part 2. Stroke. 2011,42:119-127.

[26] Dong Hoon Shin. Albumin therapy in acute stroke patients. J Neurol(2007) 254: 870–878.

[27] Myron D Ginsberg, Yuko Y Palesch, Michael D Hill, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomised, double-blind, phase3, placebo-controlled trial. www. the lancet. com/neurology Vol 12 November 2013.

34

###### 附 件

###### 附件一资料提取表

1研究的基本信息

研究的基本信息

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 例数（实验/对照） | | 性别（F/M） | 年龄 |
| 许虹娟(2013) | 38 | 36 | 男 43 例，女 31 例 | 年龄 43～79 岁， 平均 63.6±3.7 岁 |
| 冯文清(2011) | 40 | 42 | 男 49 例，女 33 例 | 治疗组：45-78 岁对照组：47-8l 岁 |
| 罗韵文(2008) | 39 | 39 | 男 44 例，女 34 例 | 年龄范围不详， 均龄 60.1 岁 |
| Myron D. Ginsberg(2013) | 422 | 419 | 男 455 例，女 386 例 | Aged 18～83 years mean 64.1 ±12.9 |
| Dong Hoon Shin (2007) | 31 | 18 | 男 25 例，女 24 例 | albumin 65 ± 12.95  Control 66.56 ± 16.74 |
| Myron D. Ginsberg(2011) | 207 | 217 | 男 225 例，女 209 例 | Albumin 69.3±13.6(max 97)  Control 69.8±14.6 (max97) |

35

2研究方法

研究方法

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 随机是/否 | 随机方法 | 盲法实施 | 隐蔽分组是/否 | 研究持续时间 |
| 许虹娟(2013) | 是 | 随机数字表 | 无 | 不清楚 | 5 天 |
| 冯文清(2011) | 是 | 按病情进展时间的先后顺序 | 无 | 不清楚 | 14 天 |
| 罗韵文(2008) | 是 | 按入院时间顺序 | 无 | 不清楚 | 15 天 |
| Myron D Ginsberg(2013) | 是 | 抛硬币 | 双盲 | 不清楚 | 1 年 |
| Dong Hoon Shin (2007) | 是 | 按入院星期 | 无 | 不清楚 | 90 天 |
| Myron D Ginsberg(2011) | 是 | 抛硬币 | 双盲 | 不清楚 | 1 年 |

36

3受试者或者观察对象

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 总人数 | 观察地点 | 诊断标准 | 性别 | 年龄 | 国籍 |
| 许虹娟(2013) | 74 | 医院 | 第 4 届脑血管病会议制定的诊断标准  头颅 CT 或 MRI  发病后病情进展符合进展型脑梗 | 男 43 例  女 31 例 | 年龄 43-79， 平均 63.6±3.7 | 中国 |
| 冯文清(2011) | 82 | 医院 | 第 4 届脑血管病会议制定的诊断标准  头颅 CT 或 MRI  发病后病情进展符合进展型脑梗 | 男 49 例  女 33 例 | 治疗组：45-78 对照组：47-8l | 中国 |
| 罗韵文(2008) | 78 | 医院 | 进展性脑梗死的诊断标准头颅 CT 或 MRI | 男 44 例  女 34 例 | 年龄范围不详，均龄 60.1 | 中国 |
| Myron D. Ginsberg(2013) | 841 | hospital sites spoke sites | 头颅 CT 或 MRI | 男 455 例  女 386 例 | aged18–83 mean 64.1 ±12.9 | USA、  Canada  Finland Israel |
| Dong Hoon Shin (2007) | 49 | hospital | NIHSS  头颅 CT 或 MRI DSA | 男 25 例  女 24 例 | albumin 65 ±  12.95  control 66.56 ±  16.74 | South Korea |
| Myron D. Ginsberg(2011) | 434 | hospital hub sites spoke sites | 头颅 CT 或 MRI | 男 225 例  女 209 例 | albumin 69.3±13.6 (max  97)  control 69.8±14.6  (max97) | USA、  Canada Finland Israel |

受试者或者观察对象

、

、

、

、

37

4分组情况及干预措施

分组情况及干预措施

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 试验组人数 | 对照组人数 | 病程 | 干预措施的具体方法  （剂量、用法、疗程、对照措施等） |
| 许虹娟(2013) | 38(具体不详) | 36(具体不详) | ≤7d | 实验组：白蛋白+常规对照组：常规 |
| 冯文清(2011) | 40（男 23, 45～  78 岁) | 42(男 26，47～8l  岁） | ≤7d | 实验组：尿激酶+肝素钙+阿司匹林+白蛋白 对照组：血栓通（或（并）复方丹参）+阿司匹林 |
| 罗韵文(2008) | 39(男 21, 48～  75 岁，平均  60.3 岁) | 39(男 23,50~73  岁，平均 59.9 岁） | ≤2w | 实验组：氯吡格雷+白蛋白+阿司匹林对照组：阿司匹林+常规 |
| Myron D. Ginsberg(2013) | 422（男 220,  63.4±13.0 岁) | 419（男  235,64.8±12.9 岁) | ≤5h | 实验组：白蛋白 对照组：生理盐水 |
| Dong Hoon Shin (2007) | 31(男 16，65 ±  12.95 岁) | 18（男  9,66.56±16.74 岁) | ≤12h | 实验组：分 3 个亚组：  低剂量组 8 例，早期（卒中发作后 12h 内使用低剂量白蛋白,0.63g/kg）,  高剂量组 13 例，早期（卒中发作后 12h 内使用高剂量白蛋白,1.25g/kg）  高剂量组 10 例，延期（卒中发作后 12h-24h  内使用高剂量白蛋白,1.25g/kg） 对照组：生理盐水 |
| Myron D. Ginsberg(2011) | 207（男  56%,69.3±13.6  ，max97 岁) | 217(男 50.2%，  69.8±14.6,max97) | ≤5h | 实验组：白蛋白 对照组：生理盐水 |

**38**

5结局测量

结局测量

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究 | 测量指标 | 判效时间点 | 判效指标 | 测量单位 | 判断是有利指标还是有害指标  （如有效率、不良反应发生率） | 随访时间 |
| 许虹娟(2013) | NIHSS | 治疗后第 5d | 疗效 | 无 | 安全性 | 无 |
| 冯文清(2011) | NIHSS | 治 疗 前 治疗后第 7d  治疗后第 14d | 疗效 | 无 | 安全性：并发症、不良反应 | 无 |
| 罗韵文(2008) | SSS PT  血流变学指标 | 人院时治疗后 24h 治疗后 72h 治疗后 5d 治疗后 7d 治疗后 15d | 疗效 | 无 | 安全性：并发症、不良反应 | 无 |
| Myron D. Ginsberg(2013) | CT/MRI at 24h  mRS 评分  BI  SSQol trailmaking A and B test NIHSS  EuroQol | NIHSS 评定点：入院,24h,48h,7d/出院纳入随机后: 1m±7d  3m±30d 6m±14d 9m±14d 12m±14d | 疗效 | 无 | 安全性：并发症、不良反应 | 1 年 |
| Dong Hoon Shin (2007) | NIHSS BI  mRS  The DWI lesion volume | 治疗时  治疗后第 1d、3d、  7d、14d | 疗效 | 无 | 安全性：并发症、不良反应 | 3 个月 |
| Myron D. Ginsberg(2011) | Follow-up CT or MRI at 24 h mRS  BI  SSQol trailmaking A and B test NIHSS  EroQol | NIHSS 评定点：入院、24h、48h、7d/ 出院  纳入随机后: 1m±7d 3m±14d 6m±14d 9m±14d 12m±14d | 疗效 | 无 | 安全性：并发症、不良反应 | 1 年 |

39

西安医学院临床医学（全科）硕士专业学位论文

###### 附件二功能评分量表

1美国国立卫Th研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)

美国国立卫Th研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)

|  |  |
| --- | --- |
| **项 目** | **评 分 标 准** |
| 1a.意识水平：  即使不能全面评价（如气管插管、语言障碍、气管创伤及绷带包扎等），检查者也必须选择 1 个反应。只在患者对有害刺激无反应时（不是反射）才能记录  3 分。 | 0 清醒，反应灵敏  1 嗜睡，轻微刺激能唤醒，可回答问题， 执行指令 2 昏睡或反应迟钝， 需反复刺激、强烈或疼痛刺激才有非刻板的反应  3 昏迷，仅有反射性活动或自发性反应或完全无反应、软瘫、无反射 |
| 1b.意识水平提问：  月份、年龄。仅对初次回答评分。失语和昏迷者不能理解问题记 2 分，因气管插管、气管创伤、严重构音障碍、语言障碍或其他任何原因不能完成者（非失语所致）记 1 分。可书面回答。 | 0 两项均正确  1 一项正确  2 两项均不正确 |
| 1c.意识水平指令：  睁闭眼；非瘫痪侧握拳松开。仅对最初反应评分，有明确努力但未完成的也给分。若对指令无反应，用动作示意，然后记录评分。对创伤、截肢或其他生理缺陷者，应予适当的指令。 | 0 两项均正确  1 一项正确  2 两项均不正确 |
| 2.凝视：  只测试水平眼球运动。对随意或反射性眼球运动记分。若眼球偏斜能被随意或反射性活动纠正，记 1 分。若为孤立的周围性眼肌麻痹记 1 分。对失语者，凝视是可以测试的。对眼球创伤、绷带包扎、盲人或有其他视力、视野障碍者， 由检查者选择一种反射性运动来测试，确定眼球的联系，然后从一侧向另一侧运动，偶尔能发现部分性凝视麻痹。 | 0 正常  1 部分凝视麻痹（单眼或双眼凝视异常， 但无强迫凝视或完全凝视麻痹）  2 强迫凝视或完全凝视麻痹（不能被头眼反射克服） |
| 3.视野：  若能看到侧面的手指，记录正常，若单眼盲或眼球摘除，检查另一只眼。明确的非对称盲（包括象限盲），记 1 分。若全盲（任何原因）记 3 分。若频临死亡记 1 分，结果用于回答问题 11. | 0 无视野缺损  1 部分偏盲  2 完全偏盲  3 双侧偏盲（包括皮质盲） |
| 4.面瘫： | 0 正常  1 轻微（微笑时鼻唇沟变平、不对称）  2 部分（下面部完全或几乎完全瘫痪） 3 完全（单或双侧瘫， 上下面部缺乏运动） |

40

|  |  |
| --- | --- |
| 5、6.上下肢运动：  置肢体于合适的位置：坐位时上肢平举 90 度，  仰卧时上抬 45 度，掌心向下，下肢卧位抬高 30 度 ，若上肢在 10 秒内，下肢在 5 秒内下落，记 1～4 分。对失语者用语言或动作鼓励，不用有害刺激。依次检查每个肢体，从非瘫痪侧上肢开始。 | 上肢：  0 无下落,置肢体于  90 或 45 度坚持 10 秒  1 能抬起但不能坚持  10 秒，下落时不撞击床或其他支持物 2 试图抵抗重力，但  不能维持坐位 90 或  仰位 45 度   1. 不能抵抗重力，肢体快速下落 2. 无运动   9 截肢或关节融合， 解释：  5a 左上肢；5b 右上肢 |
|  | 下肢：   1. 无下落，于要求位   置坚持 5 秒   1. 5 秒末下落，不撞击床 2. 5 秒内下落到床上可部分抵抗重力 3. 立即下落到床上， 不能抵抗重力 4. 无运动   9 截肢或关节融合， 解释：  6a 左下肢 ； 6b 右下肢 |
| 7．肢体共济失调：  目的是发现一侧小脑病变。检查时睁眼，若有视力障碍，应确保检查在无视野缺损中进行。进行双侧指鼻试验、跟膝径试验，共济失调与无力明显不呈比例时记分。若患者不能理解或肢体瘫痪不记分。盲人用伸展的上肢摸鼻。若为截肢或关节融合记 9 分，并解释。 | 1. 无共济失调 2. 一个肢体有 3. 两个肢体有，共济失调在：   右上肢 1=有，2=无  9 截肢或关节融合， 解释：  左上肢 1=有，2=无  9 截肢或关节融合， 解释：  右上肢 1=有，2=无  9 截肢或关节融合， 解释：  左下肢 1=有，2=无  9 截肢或关节融合， 解释：  右下肢 1=有，2=无 |
| 8．感觉：  检查对针刺的感觉和表情，或意识障碍及失语者对有害刺激的躲避。只对与脑卒中有关的感觉缺失评分。偏身感觉丧失者需要精确检查，应测试身体多处 [上 | 1. 正常 2. 轻-中度感觉障碍   （患者感觉针刺不尖 |

附 件

，

41

西安医学院临床医学（全科）硕士专业学位论文

|  |  |
| --- | --- |
| 肢（不包括手）、下肢、躯干、面部]确定有无偏身感觉缺失。严重或完全的感  觉缺失记 2 分。昏睡或失语者记 1 或 0 分。脑干卒中双侧感觉缺失记 2 分。无  反应或四肢瘫痪者记 2 分。昏迷患者（1a=3）记 2 分。 | 锐或迟钝，或针刺感  缺失但有触觉）  2 重度-完全感觉缺失（面、上肢、下肢无触觉） |
| 9． 语言：  命名、阅读测试。若视觉缺损干扰测试，可让患者识别放在手上的物品，重复和发音。气管插管者手写回答。昏迷者记 3 分。给恍惚或不合作者选择一个记  分，但 3 分仅给不能说话且不能执行任何指令者。 | 0 正常  1 轻-中度失语：流利程度和理解能力部分下降，但表达无明显受 限 2 严重失语，交流是通过患者破碎的语言表达，听者须推理、询问、猜测，交流困难  3 不能说话或者完全失语，无言语或听力理解能力 |
| 10．构音障碍：  读或重复表上的单词。若有严重的失语，评估自发语言时发音的清晰度。若因气管插管或其他物理障碍不能讲话，记 9 分。同时注明原因。不要告诉患者为什么做测试。 | 0 正常  1 轻-中度，至少有些发音不清，虽有困难但能被理解 2 言语不清，不能被理解，但无失语或 与失语不成比例，或失音 9 气管插管或其他物理障碍，解释： |
| 11．忽视：  若患者严重视觉缺失影响双侧视觉的同时检查，皮肤刺激正常，记为正常。若失语，但确实表现为对双侧的注意，记分正常。视空间忽视或疾病失认也可认为是异常的证据。 | 0 正常  1 视、触、听、空间觉或个人的忽视；或对一种感觉的双侧同时刺激忽视  2 严重的偏侧忽视或一种以上的偏侧忽 视；不认识自己的手只能对一侧空间定位 |

2改良RANKIN量表(mRS)

改良Rankin量表是用来衡量脑卒中后患者的神经功能恢复的状况。黑体字显示了每一级别的正式定义，斜体字则给予了进一步指导，以期减少不同观察者间可能产生的误差，但对面谈的架构没有要求。请注意仅考虑自脑卒中以后发生的症状。假如患者无须外界帮助，可在某些辅助装置的帮助下行走，则被视为能够独立行走。

如果两个级别对患者似乎同样适用，并且进一步提问亦不太可能做出绝对正确的

42

附 件

选择，则应选择较为严重的一级。

0完全没有症状

尽管可能会有轻微症状，但患者自脑卒中后，没有察觉到任何新发生的功能受限和症状。

1尽管有症状，但未见明显残障；能完成所有经常从事的职责和活动患者有由脑卒中引起的某些症状，无论是身体上还是认知上的（比如影响到讲话、读书、写字；或身体运动；或感觉；或视觉；或吞咽；或情感），但可继续从事所有脑卒中以前从事的工作、社会和休闲活动。用于区分级别1和2（见下）的关键问题可以是，“是否有些事情你过去经常做，但直到脑卒中以后你不能再做了？”。频率超过每月一次的活动被认为是经常性（usual）活动。

2轻度残障；不能完成所有以前能从事的活动，但能处理个人事务而不需帮助

某些脑卒中以前可以完成的活动（如开车、跳舞、读书或工作），脑卒中后患者不再能够从事，但仍能每日照顾自己而无须他人协助。患者能够不需要别人的帮助穿衣、行走、吃饭、去卫生间、准备简单的食物、购物、本地出行等。患者生活无需监督。设想这一级别的患者可在无人照顾的情况下单独居家一周或更长时间。

3中度残障；需要一些协助，但行走不需要协助

在这一级别，患者可以独立行走（可借助辅助行走的器械），能够独立穿衣、去卫生间、吃饭等，但是更复杂的任务需要在别人协助下完成。例如，需要他人代替完成购物、做饭或打扫卫生的工作，和一周不止一次看望患者以确保完成上述活动。需要协助的不仅是照顾身体，更多的是给予建议，比如：在这一级别的患者将需要监督或鼓励来处理财务。 4重度残障；离开他人协助不能行走，以及不能照顾自己的身体需要

患者需要其他人帮助打理日常生活，无论是行走、穿衣、去卫生间或吃饭。患者需要每天照看至少一次、通常是二次或更多次，或必须和看护者住得很近。为区分级别4和5（见下），考虑患者是否能够在一天当中，常规单独生活适当的时间。

### 5 严重残障；卧床不起、大小便失禁、须持续护理和照顾

虽然不需受过培训的护士，但需要有人整个白天和夜间数次照看。

6. 死亡

43

西安医学院临床医学（全科）硕士专业学位论文

### 3 日常Th活活动能力量表(Barthel Index)

日常Th活活动能力量表（Barthel Index）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 项 目 | 评 分 标 准 | 入院时 | 出院时 |
| 吃饭 | 0 依赖 |  |  |
| 5 需部分帮助 |  |  |
| 10 自 理 |  |  |
| 洗澡 | 0 依赖 |  |  |
| 5 自理 |  |  |
| 修饰（洗脸、梳头、刷牙、  剃须） | 0 需帮助 |  |  |
| 5 自理 |  |  |
| 穿衣（解系纽扣、拉链、穿  鞋等） | 0 依赖 |  |  |
| 5 需部分帮助 |  |  |
| 10 自 理 |  |  |
| 大便 | 0 失禁或需灌肠 |  |  |
| 5 偶有失禁 |  |  |
| 10 能控制 |  |  |
| 小便 | 0 失禁或插尿管和不能自理 |  |  |
| 5 偶有失禁 |  |  |
| 10 能控制 |  |  |
| 用厕（包括拭净、整理衣裤、  冲水） | 0 依赖 |  |  |
|  | 5 需部分帮助 |  |  |
| 10 自 理 |  |  |
| 床**←→**椅转移 | 0 完全依赖，不能坐 |  |  |
| 5 需大量帮助（2 人），能坐 |  |  |
| 10 需少量帮助（1 人）或指导 |  |  |
| 15 自 理 |  |  |
| 平地移动 | 0 不能移动，或移动少于 45 米 |  |  |
| 5 独自操纵轮椅移动超过 45 米，包括转弯 |  |  |
| 10 需 1 人帮助步行超过 45 米（体力或言语指  导） |  |  |
| 15 独立步行超过 45 米（可用辅助器） |  |  |
| 上楼梯 | 0 不能 |  |  |
| 5 需帮助（体力、言语指导、辅助器） |  |  |
| 10 自 理 |  |  |
| 合计总分 | |  |  |

44

附 件

### 4 Jadad 量表的质量标准

随机分组序列的产生方法

1恰当2 分：计算机产生的随机序列类似方法。

2不清楚1 分：随机试验但未描述随机分配的方法。

3不恰当0分：采用交替分配的方法如单双号。随机化隐藏

1恰当2 分：中心或药房控制分配方案、或用密封不透光的信封、现

场计算机控制、序列编号一致的容器、或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法。

2不清楚1 分：只表明使用计算机数字表或其他的随机分配方案。

3不恰当0分：交替分配、开放式随机号码表、星期日数、病历号、系列编码信封，或者任何措施不能达到防止分组的可预测性。

盲法

1 恰当 2 分：采用了完全一致的安慰剂片或类似方法。

2 不清楚 1 分：试验陈述为盲法，但未描述具体的方法。

3不恰当0分：未采用双盲，或盲法不恰当，如注射剂和片剂比较。退出与失访

### 1 有 1 分：描述了退出与失访的理由和数目。

### 2 无 0 分：未描述退出与失访理由和数目。

45