



# 苦碟子注射液(碟脉灵)疗效评价文献的分析

廖星, 申浩, 谢雁鸣\*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**对有关苦碟子注射液发表的相关疗效评价文献进行分析,获得其临床用药信息。**方法:**通过检索相关数据库,筛选后,最终获得有关苦碟子(主要为碟脉灵)临床疗效评价相关的文献237篇,分为4大类设计类型:3篇系统综述;190篇随机对照试验;20篇非随机对照试验;21篇病例系列报告;3个单病例报告。该文对3篇系统综述,190篇随机对照试验做了相关分析。**结果:**通过分析发现:苦碟子注射液在临床应用中,以脑血管疾病较多,如脑梗死,其次为心血管疾病,如心绞痛、冠心病等。文献还报道了说明书以外的多种疾病治疗使用苦碟子注射液。**结论:**从文献角度来看,苦碟子注射液的临床研究随着研究方法的不断进步,其研究的数量和质量均有提升。经典的随机对照试验设计研究可以为下一步的深入研究提供不同方面的参考信息。

**[关键词]** 苦碟子注射液(碟脉灵);疗效评价;文献分析

苦碟子(碟脉灵)注射液来自于中草药抱茎苦苣菜,具有活血止痛、清热祛瘀的功能。用于瘀血闭阻的胸痹,证见胸闷、心痛,口苦,舌暗红或存瘀斑等。主要用于冠心病、心绞痛和脑梗死的治疗。该药自开发以来,已有30余年的历史,经过上市前的基础实验研究,4期临床试验,以及上市相关再评价研究,积累了相关临床疗效评价的证据。本文就相关文献进行了文献计量学分析。

## 1 检索策略及检索结果

检索中国生物医学文献服务系统(中文库),检索时间为2012年3月9日,检索词为“苦碟子”,检索时段为1860年1月1日到2012年3月9日,检索式为全字段检索“苦碟子”,检索结果为542条题录。获得文献题录542条。将题录导入到Note Express文献管理软件中,形成文献目录,按目录从万方数据资源库群、CNKI中国期刊全文数据库和维普医药资源信息系统中下载摘要和全文。

检索CNKI中文期刊全文数据库,检索时间为2012年3月9日,检索词为“苦碟子”,检索时段为1915年1月1日到2012年3月9日,检索式为全文检索“苦碟子”,检索结果为1707条题录。获得文献题录1000条。将题录导入

到Note Express文献管理软件中,形成文献目录,按目录从万方数据资源库群、CNKI中国期刊全文数据库和维普医药资源信息系统中下载摘要和全文。

合并以上数据库题录,排除重复题录,根据题目和摘要对文献进行分类,进行初步筛查,剔除不相关文献,同时筛选出有关苦碟子注射剂安全性报道的相关文献。共获得相关文献1366篇,分离出有关苦碟子疗效评价的临床试验相关文献423篇,其中28篇无法获得全文,395篇获得全文,通过阅读全文,排除44篇非苦碟子注射液疗效评价的文献,106篇沈阳双鼎制药有限公司生产的苦碟子注射液(悦安欣),2篇为锦州兴海制药生产,2篇为自制剂。剩余241篇全文(主要为碟脉灵),进行具体分析。241篇文献发表于140多种期刊。

## 2 文献发表情况和不同类型的研究设计类型

241篇苦碟子注射液疗效评价研究报道的年份分布如下:2012年(1篇)、2011年(33篇)、2010年(40篇)、2009年(26篇)、2008年(17篇)、2007年(23篇)、2006年(25篇)、2005年(24篇)、2004年(14篇)、2003年(11篇)、2002年(21篇)、2001年(4篇)、1999年(1篇)、1978年(1篇)。有关苦碟子注射液疗效评价的研究最早见于1978年,为苦碟子注射液(碟脉灵)治疗107例冠心病病人的回顾性病例系列研究。在2002—2011年有关苦碟子注射液疗效评价的临床研究在数量上增加不少。

241篇文献分为4大类设计类型:①4篇系统评价;②193篇随机对照试验;③20篇非随机对照试验;④21篇病例系列报告;⑤3个单病例报告。以随机对照试验最多占到80%。检索发现有2篇文献使用了“盲法”设计研究苦碟子注射液治疗冠心病心绞痛<sup>[1-2]</sup>。第1篇有关苦碟子的RCT报道发表于2001年。此外,分别用kudiezi, *Ixeris (I.) son-*

**[稿件编号]** 20120715050

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”;中国中医科学院第6批自主选题项目(Z0215)

**[通信作者]** \*谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床疗效评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn

**[作者简介]** 廖星,医学博士,助理研究员,研究方向为循证中医药临床评价方法研究, Tel: 15201084286, E-mail: okfrom2008@hotmail.com



*chifolia*(抱茎苦蕒菜)、*sonchifolia*(倍半萜烯内酯)在 pubmed 上检索,结果分别为2条记录(中文文章)、6条记录、11条记录、26条记录,无临床试验,均为动物实验或体外试验。

### 3 苦碟子注射液研究疾病的种类

去除4篇系统综述,在剩下237篇文献中,苦碟子注射液在临床应用中,以脑血管疾病较多,如脑梗死、中风等,有78篇文献报道。其次为心血管疾病,如心绞痛、冠心病等,有61篇。这些都是苦碟子注射说明书上用药指针所提及的范围。但是同时还发现,出现较多的说明书以外的多种疾病治疗使用苦碟子注射液的报道。较为多见的有糖尿病并发症(32例),眼部疾病(25例),头颈部疾病(19例),肺心病(11例),耳聋(2例)等。此外,更有一些报告提及在一些非常见病中使用苦碟子注射液,如狂犬病、静脉炎、一氧化碳中毒等。237篇文献中(去除3篇系统综述),苦碟子注射液临床研究的疾病范围见表1。

表1 苦碟子注射液临床研究的疾病范围

Table 1 Range of diseases of Kudiezi injection in clinical research

分类	疾病诊断名称	篇数	
脑血管疾病	脑梗死	60	
	缺血性脑血管疾病	9	
	脑血栓	2	
	急性脑梗死溶栓	1	
	短暂性脑缺血发作	1	
	高血压性脑出血血肿	1	
	椎基底动脉系统脑梗死	1	
	多发腔隙性脑梗死	1	
	中风	2	
	心血管疾病	不稳定性心绞痛	18
		冠心病心绞痛	14
		冠心病	10
		心绞痛	5
		稳定型心绞痛	3
		冠心病心绞痛心血瘀阻型	2
		慢性充血性心力衰竭	2
		缺血性心脏病	1
老年冠心病心力衰竭		1	
冠脉支架术后再狭窄		1	
支架内血栓		1	
劳力型心绞痛		1	
急性冠脉综合征		1	
老年急性心肌梗死		1	
肺心病		慢性肺心病急性加重期	5
	肺心病	2	
	肺心病心力衰竭	2	
	慢性肺源性心脏病合并冠心病及心功能不全	1	
颈部动脉疾病和头部疾病	椎基底动脉供血不足性眩晕	5	
	眩晕	3	
	颈与脑动脉硬化斑块	2	

续表1

分类	疾病诊断名称	篇数
糖尿病并发症	椎-基底动脉供血不足	2
	颈性眩晕	1
	偏头痛	2
	基底节动脉型偏头痛伴眩晕	1
	椎动脉型颈椎病	2
	动脉硬化闭塞症	1
	糖尿病周围神经病变	16
	早期糖尿病肾病	3
	糖尿病肾病蛋白尿	2
	糖尿病性脑梗死	2
	糖尿病视网膜病变	2
	糖尿病血管并发症	2
	糖尿病足	2
	糖尿病性胃轻瘫	1
Ⅲ、Ⅳ期糖尿病肾病	1	
眼疾	糖尿病患者血栓性疾病	1
	视网膜静脉阻塞	11
	缺血性视神经病变	2
	缺血性视乳头病变	1
	中心性浆液性脉络膜视网膜病变	1
	乙胺丁醇中毒性视神经病变	1
	视网膜出血	1
	视网膜病变	1
	玻璃体出血	1
	玻璃体混浊	1
	脉络膜裂伤	1
眼底病	1	
眼病	1	
晚期青光眼	1	
双眼 Stargardt 病	1	
耳疾	感音性耳聋	1
	突发性耳聋及老年性耳	1
其他	肾蛋白尿	1
	高脂血症	1
	COPD 急性加重期	1
	老年功能性睡眠障碍	2
	贝尔麻痹	1
	急性一氧化碳中毒	1
	静脉炎	1
	狂犬病	1

注:表中病名,绝大部分都是原文中的诊断名称,左侧是该文概括。

### 4 241篇不同研究设计类型文献的分析

对所纳入的241篇文献进行了评价和分析,并制定了相应的资料提取表,在 Excel 表格里进行了信息提取和评价。

**4.1 4篇系统综述** 有关这4篇系统综述,其中2篇是苦碟子对冠心病心绞痛疗效的治疗,1篇是关于急性脑梗死的治疗,1篇是关于苦碟子对慢性肺心病急性加重期的治疗。4篇报告均为简化版的系统综述,并未严格按照有关系统综述的正规操作步骤和报告标准进行研究。

**4.2 193篇随机对照试验** 193篇随机对照试验,在分析



过程中有1篇存在严重的方法学错误(文中提及随机对照试验,但是却是1篇病例对照的回顾性研究),2篇是苦碟子注射液作为对照组<sup>[3,4]</sup>,另外1篇和另外1篇相似度非常大,还有1篇,作为其他药的配合使用药,故排除此5篇,故就188篇RCT进行了分析,见表2。188篇RCT,其中有4篇只能算作1篇,因为该4篇是同1个研究的不同指标的报告,因此185篇的总样本量为19141人。从188篇苦碟子注射液疗效评价的研究文献中,发现苦碟子在临床应用中多联合西药进行使用,给药途径以静脉滴注为主,但是也偶见说明书以外的使用方法,如有1例报告穴位注射<sup>[5]</sup>。溶媒多符合苦碟子注射液说明书所建议的溶媒,但也有1例使用“706代血浆”作为溶媒<sup>[6]</sup>。这种说明书以外的用法,研究者未作说明。但是在进行疗效评价时,绝大多数研究者采用4等级加有效率用药前后比较的方法。此外,184篇报告中,样本量最少为25例<sup>[7]</sup>,最大为700例<sup>[8]</sup>。

表2 193篇随机对照试验结果分析

Table 2 Analysis of 193 randomized controlled trials

分析项目	篇数
治疗组用药	苦碟子联合其他药物 138(联合西药125篇,联合其他中药12篇)
对照组用药	苦碟子注射液单独 50 使用常规西医治疗 106 使用中成药作为对照组 78(46篇提及与复方丹参注射液对比)
给药途径	使用苦碟子注射液 4 静脉注射 187 穴位封闭 1
溶媒选择	溶媒(葡萄糖或生理盐水) 187 其他溶媒 1(706代血浆500 mL)
疗效评价标准	使用“临床治愈、显著进步、进步、无变化、恶化、总有效率”或者“痊愈、好转、无效、有效、有效率”作为疗效评价标准 163 使用疾病实验室检查指标作为疗效评价标准或NIHSS 25
样本量	<30 2 30~100 102(其中有4篇文献是同一个样本量不同指标的分别报道,故算作1篇) 100~200 72 200~500 8 700 1

## 5 讨论

综观有关苦碟子注射液临床试验的文献241篇,文献分析发现:苦碟子注射液在临床应用中,以脑血管疾病较多,如脑梗死,其次为心血管疾病,如心绞痛、冠心病等。这些都是苦碟子注射说明书上用药指针所提及的范围。但是文献还报道了说明书以外的多种疾病治疗使用苦碟子注射液,对于一些不确定试探性用药,尚需谨慎,以免发生不良反应。此外,从1978年以来,经过30多年的发展,有关苦碟子注射液的相关临床试验从未间断,样本量在不断增加,设计的规范性也逐年在改善。特别是在近几年来,出现了2006年国家“十五”科技攻关课题“中风病急性期综合治疗方案研究”——碟脉灵苦碟子注射液治疗缺血性中风临床研究<sup>[9]</sup>,苦碟子治疗中风病探索其中医治疗原理“毒损脑络”证候变化的随机对照试验(国家重点基础研究发展计划)<sup>[10]</sup>,还有700例较大样本的临床随机对照试验,对其治疗缺血性中风急性期上市后再评价(国家高技术研究发展计划-863计划)<sup>[8]</sup>,这为苦碟子注射液(碟脉灵)临床疗效评价提供了有利的证据。

### [参考文献]

- [1] 李连广. 苦碟子注射液双盲法治疗冠心病心绞痛93例疗效观察[J]. 人民军医,1986(1):57.
- [2] 李连广,董瑞祥,仲苏媛,等. 应用随机双盲法观察苦碟子注射液治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 解放军医学杂志,1989,14(1):30.
- [3] 何彩丽. 阿托伐他汀联合银杏达莫治疗不稳定性心绞痛疗效观察[J]. 海峡药学,2010,22(8):145.
- [4] 赵俞平,武红斌,焦俊利. 长春西汀注射液治疗急性脑梗死50例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011(12):1517.
- [5] 刘桂霞. 碟脉灵注射液穴位封闭治疗视网膜中央静脉阻塞临床观察[J]. 中国中医急症,2006,15(4):376.
- [6] 贾龙斌. 碟脉灵对急性脑梗死血流变学的影响观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(12):1101.
- [7] 王立刚,刘河润,段大航. 补中益气汤与苦碟子注射液联用治疗糖尿病性胃轻瘫[J]. 中国城乡企业卫生,2011,26(2):116.
- [8] 叶晓勤,魏戌,谢雁鸣,等. 苦碟子注射液治疗缺血性中风急性期上市后再评价[J]. 中国中药杂志,2011,36(20):2793.
- [9] 张伯礼,王玉来. 国家“十五”科技攻关课题“中风病急性期综合治疗方案研究”——碟脉灵苦碟子注射液治疗缺血性中风临床研究[J]. 中国医药指南,2006(1):112.
- [10] 孙亚男. “毒损脑络”证候变化及与白细胞血小板聚集在中风急性期的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.



## Literature review report on efficacy evaluation about Kudiezi injection

LIAO Xing, SHEN Hao, XIE Yan-ming\*

(*Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[**Abstract**] **Objective:** To explore information about label use and off label use about Kudiezi injection in clinical practice. **Method:** Three Chinese literature databases were searched and 237 articles were downloaded. Efficacy evaluation information about the study question was extracted by researchers in the Excel form. Finally, 3 systematic reviews and 190 RCTs, 20 clinical controlled trials, 21 case series and 3 case reports were identified. It only did an overview on three systematic reviews and 190 RCTs. **Result:** It is found that the most common disease treated by Kudiezi injection were cerebral infarction, coronary heart disease and angina pectoris. There are also many off label use about Kudiezi injection. **Conclusion:** Although there are more or less quality problems for these clinical trials of Kudiezi injection, researchers have already made effort to improve trials. There will be still a long way to develop good clinical trials for Kudiezi injection.

[**Key words**] Kudiezi injection; efficacy evaluation; literature analysis

doi:10.4268/cjcmm20121835

[责任编辑 陈玲]

### 灯盏细辛注射液上市后临床安全性监测研究方案论证会举行

2012年3月21日,国家重大新药创制科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究·中药注射剂上市后临床安全性监测”灯盏细辛注射液项目论证会在北京召开。专家组成员以及课题组和灯盏细辛注射液生产厂商领导和技术人员共40余人出席了会议。

由于新药研发过程中的安全性监测具有局限性,不可能发现药物上市后应用人群急速扩大而带来的潜在不安全因素,所以在国外,药物上市后的临床安全性监测早已成为国际惯例。在我国,药物上市后的临床安全性监测方面与国外却存在很大差距,中药注射剂上市后临床安全性监测实为国内首创,必将极大地完善我国新药创制体系。此前国家重大新药创制科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究·中药注射剂上市后临床安全性监测”项目已正式铺开,灯盏细辛注射液即为该项目的6个子课题之一。灯盏细辛注射液具有活血祛瘀、通络止痛的功能,已经临床应用多年,取得了良好的疗效。

课题组首先就前期研究成果及本次安全性监测的实施方案进行了汇报。与会者就表格简单化、联合用药(包括中药与西药)、观察重点、条码数据采集,监测的实施主体、门诊与住院病例纳入的取舍乃至滴速等技术细节都进行了讨论。关于国际培训问题,由于这是我国首次进行中药注射剂上市后临床安全性监测研究,所以必须积极寻觅与国际合作。目前该项子课题已完成了国际注册,4月初将由美国专家进行临床安全性监测的培训,针对该课题方案的特点在研究过程中的质量控制进行指导。