

亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血高压氧辅助治疗疗效的 Meta 分析

阿库布千 李祥龙 罗 鑫 周 江 李 昊 刘 亮 陈礼刚 夏祥国

【摘要】目的 综合评价亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)高压氧(HBO)辅助治疗的临床疗效。方法 计算机检索 Ovid、PubMed、MEDLINE、EBSCO 及 EMBASE 等外文数据库,以及中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普数据库等中文数据库,检索从建库开始至 2017 年 2 月发表的 HBO 辅助治疗 aSAH 的随机对照研究。采用 RevMan 5.3 进行统计分析。结果 纳入符合标准文献 10 篇,共 856 例 aSAH。Meta 分析结果显示:和对照组相比,HBO 辅助治疗组 GOS 评分明显增高(RR=1.19,95%CI:1.04~1.36, $P=0.010$)、ADL 评分明显增高(MD=-11.99,95%CI:-13.95~-10.3, $P=0.00001$)、Barthel 指数明显增高(MD=12.42,95%CI:5.82~19.03, $P=0.0002$)、症状性血管痉挛发生率明显降低(RR=0.56,95%CI:0.41~0.78, $P=0.0006<0.05$)、治疗结束时大脑中动脉平均血流速度明显降低(MD=-10.07,95%CI:-16.33~-3.80, $P=0.002$)。结论 亚洲人群 aSAH 术后进行 HBO 辅助治疗可以改善病人预后。

【关键词】动脉瘤性蛛网膜下腔出血;疗效;高压氧治疗;Meta 分析

【文章编号】1009-153X(2017)11-0757-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9; R 459.6

Meta-analysis of effects of hyperbaric oxygen therapy on clinical outcomes in Asian patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

AKU Bu-qian, LI Xiang-long, LUO Xin, ZHOU Jiang, LI Hao, LIU liang, CHEN Li-gang, XIA Xiang-guo. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Abstract】Objective To evaluate the effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on clinical outcomes in the postoperative Asian patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Methods Systematic literature retrieval from the data bases including Ovid, PubMed, MEDLINE, EBSCD and EMBASE was carried out to obtain randomized controlled trials of HBOT in the postoperative Asian patients with aSAH before February, 2017. Methodological quality assessment and data collection were performed by two individual reviewers, and Meta-analysis was performed with software RevMan 5.3. Results A total of 10 original articles about randomized controlled trails of HBOT including 856 postoperative patients with aSAH were derived from the above-mentioned data base. The Meta-analysis results showed that there are significant differences in the good prognosis according to GOS (RR=1.19, 95% CI: 1.04~1.36, $P=0.010$), activity of daily living scores (MD=-11.99, 95% CI: -13.95~-10.3, $P=0.00001$), Barthel index (MD=12.42, 95% CI: 5.82~19.03, $P=0.0002$), symptomatic vasospasm (RR=0.56, 95% CI: 0.41~0.78, $P=0.0006$), mean blood flow velocity of middle cerebral artery (MD=-10.07, 95% CI: -16.33~-3.80, $P=0.002$) between the HBOT group and control group. Conclusions According to the perspective of the existing clinical evidence, the prognoses may be improved by HBOT in the postoperative Asian patients with aSAH.

【Key words】Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Hyperbaric Oxygen therapy; Curative effect; Postoperative patients; Meta-analysis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)是临床常见的危急重症之一,血管内治疗与开颅夹闭术是目前的主要治疗手段,但术后常有脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)、迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia,

DCI)等并发症^[1]。针对 aSAH 术后 CVS、DCI,目前主要通过“3H 疗法”和应用尼膜同等治疗和预防^[2],但仍具有较高的病死率和致残率。近年来,越来越多的学者采用高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)治疗 aSAH 术后 CVS、DCI。本文采用 Meta 分析方法评价 HBO 辅助治疗防治 aSAH 术后 CVS、DCI 的疗效,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准 ①纳入标准:原始资料为

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.11.008
基金项目:四川省泸州市科技计划项目[2016-S-67(6/23)]
作者单位:646000 泸州,西南医科大学附属医院神经外科(阿库布千、李祥龙、罗 鑫、周 江、李 昊、刘 亮、陈礼刚、夏祥国)
通讯作者:夏祥国, E-mail:xxgsin@sina.com

公开发表;随机对照试验;文献为中文或英文发表的中国、日本等亚洲黄种人群的研究;文献质量评分≥4分。②排除标准:不能获取原始资料的文献;动物实验;外伤等非动脉瘤因素引起的SAH。

1.2 文献检索策略 计算机以 Hyperbaric Oxygenation; subarachnoid hemorrhage; intracranial aneurysm; cerebral vasospasm 为检索主题词,检索Ovid、PubMed、MEDLINE、EBSCO及EMBASE等数据库。以高压氧、颅内动脉瘤、蛛网膜下腔出血、脑血管痉挛为主题词检索同期中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普中文数据库。从建库开始至2017年2月发表的文献。

1.3 数据提取与质量评价 ①由两名研究员进行独立筛选文献,按预先设计的数据提取表进行数据的提取、评估,遇到不一致之处,由第三方一起讨论解决。②提取信息:题目及作者、研究地区、研究类型、人数(男/女)、年龄、随访时间、结局指标(GOS评分、ADL评分及Barthel指数、症状性血管痉挛例数和大脑中动脉平均血流速度变化及不良反应)。③文献质量偏倚风险评估:按照改良Jadad评分量表^[9]进行评价,≥4分视为高质量。

1.4 统计学分析 采用RevMan 5.3 软件进行分析,计数资料用相对危险度(relative risk,RR),计量资料用均数差(mean difference,MD)表示合并效应,均以效应值95%可信区间(confidence interval,CI)表示。当研究之间同质性较好时($P>0.1$, $I^2\leq 50$)用固定效应模型表达效应,若存在异质性($P\leq 0.1$, $I^2>50$),在重新审查所纳入的文献资料的质量、必要时进行亚组分析和敏感性分析的基础上,用随机效应模型表达;

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献 根据检索策略,最初检索鉴定出相关文献271篇,依照纳入与排除标准,最终共筛选纳入10篇文献^[4-13],共856例,其中HBO辅助治疗组为433例,对照组为423例。纳入文献的基本特征见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 GOS评分比较 有2篇报道GOS评分情况,结果同质性较好($P=0.78$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型分析,HBO辅助治疗组预后较好($RR=1.19$,95%CI:1.04~1.36, $P=0.010$),见图1。

2.2.2 Barthel指数比较 有3篇文献报道Barthel指数变化情况,结果有异质性($P=0.0010$, $I^2=86\%$),用随机效应模型分析,HBO辅助治疗组Barthel指数较好($MD=12.42$,95%CI:5.82~19.03, $P=0.0002$),见图2。

2.2.3 ADL评分比较 有2篇文献报道日常生活活动力量表(activity of daily living,ADL)评分变化,结果具有异质性($P=0.008$, $I^2=86\%$),采用随机效应模型分析,HBO辅助治疗组ADL评分较好($MD=-11.99$,95%CI:-13.95~-10.3, $P=0.00001$),见图3。

2.2.4 症状性CVS发生率比较 有3篇文献报道症状性CVS,结果同质性较好($P=0.21$, $I^2=36\%$),用固定效应模型分析,HBO辅助治疗组症状性CVS发生率较低($RR=0.56$,95%CI:0.41~0.78, $P=0.0006$),见图4。

2.2.5 大脑中动脉平均血流速比较 2篇报道术后7 d大脑中动脉平均血流速,结果有异质性($P=0.002$, $I^2=$

表1 纳入研究的10篇文献基本特征

文献	国别	病例数(例, 男/女)	HBO相关不 良反应	平均年龄(岁)		研究类型	随访时间	结局指标
				HBO组	对照组			
唐晓平等 ^[4] 2011年	中国	120(62/58)	无	47.6	48.3	前瞻性	6月	④⑤
Kohshi等 ^[5] 1993年	日本	111	无	56	前瞻性			④
赵建华等 ^[6] 2005年	中国	12	无	41.7	43.5	前瞻性	1月	⑤
李东娟等 ^[7] 2008年	中国	80(31/49)	无	50.4±7.8	48.2±6.5	前瞻性		①
田家林等 ^[8] 2010年	中国	102(62/40)	无	51.2±10.3	50.9±9.8	前瞻性	1月	①⑤
张香菊等 ^[9] 2012年	中国	50(29/21)	无	41.2	42.3	前瞻性		①
Tang等 ^[10] 2011年	中国	120(60/60)	无	47.6	48.3	前瞻性	6月	④⑤
肖华明等 ^[11] 2014年	中国	89(54/35)	6例不能耐受	55.4	54.3	前瞻性	1月	①
王霞等 ^[12] 2014年	中国	92(39/53)	无	51.15±11.02	47.3±10.09	前瞻性		①
涂超群等 ^[13] 2014年	中国	80(40/40)	无	48.4±4.1	48.2±4.2	前瞻性		①⑤

注:①:Barthel指数;②:日常生活力量表评分;③:治疗前及治疗后6个月/出院时GOS评分;④:症状性血管痉挛;⑤:治疗期间大脑中动脉平均血流速度;HBO:高压氧

90%),故用随机效应模型分析,HBO辅助治疗组术后7 d大脑中动脉平均血流速降低(MD=-15.65,95%CI:-28.41~-2.88, $P=0.02$)。4 篇文献报道治疗结束时大脑中动脉平均血流速,结果有异质性($P<0.001$, $I^2=89\%$),故用随机效应模型分析,HBO辅助治疗组治疗结束时大脑中动脉平均血流速降低(MD=-10.07,95%CI:-16.33~-3.80, $P=0.002$)。见图5。

2.3 不良反应 HBO 治疗常见并发症有 O_2 中毒、减压病、气栓症、中耳气压伤等^[14],10 篇文献中,只有 1 篇

文献报道 6 例因不能耐受而终止试验,其余研究均未报道治疗过程的不良反应及并发症。

3 讨论

CVS、DCI、脑积水、再出血等是 aSAH 后常见的并发症。近年来,随着诊疗技术的提高,aSAH 术后再出血等急性并发症所致的病死率及致残率明显降低,术后 DCI,特别是与术后 CVS 相关性 DCI,成为导致 aSAH 死亡和残疾的主要原因,17%~21%的 aSAH 发生 CVS 相关性 DCI,导致神经功能缺损^[1]。早期开颅夹闭或血管内治疗等方法处理动脉瘤,同时积极通过 3H 疗法、血管扩张药物(尼莫地平、罂粟碱等)及球囊血管成形术等方法治疗和预防 CVS 及 DCI 等并发症,可以明显改善预后^[15]。

HBO 可快速提高血氧和组织氧浓度,改善脑组织的能量代谢,因此,HBO 被广泛用于颅脑损伤及脑卒中等疾病的辅助治疗^[16,17]。动物实验证实 HBO 可改善 CVS 所致的神经功能缺损^[2,18]。越来越多的学者应用 HBO 辅助治疗 aSAH 后 CVS 所致的神经功能缺损,但临床结果却不尽相同,且 HBO 治疗常见并发症有 O_2 中毒、减压病、气栓症、中耳气压伤等^[14]。所以,有必要对已经发表的文献进行系统的评价,以评估亚洲人群 aSAH 进行 HBO 治疗的有效性和安全性,为临床治疗方案提供参考。本文采用 Meta 分析方法评价亚洲人群 aSAH 术后 HBO 辅助治疗的报道,共纳入 10 篇文献,Meta 分析结果显示,aSAH 术后 HBO 辅助治疗可以改善病人预后。

本文存在一定的不足:①本文没有包括会议论文、灰色文献以及一些可能未发表的阴性结果资料,临床医生有可能倾向于发表阳性结果的文章,在一定程度上影响了分析结果的全面性;②所纳入研究的样本量均较少,国外对 aSAH 术后进行 HBO 辅助治疗并公开发表原始资料的研究较少,国内相关的研究报道较多,但高质量的研究报道相对较少;③目前国内外的研究对 HBO 治疗时常见的不良反应或并发症鲜有报道,不排除报道结果的选择性偏倚风险,因此对于 HBO 治疗的可能发生的不良反应或并发症及如何有效控制和预防方面,尚需要进一步的高质量研究的证实;④随访时间较短或缺失,纳入研究的 10 篇文献只有 3 篇在治疗结束后进行 6 个月的随访,而 aSAH 术后 CVS 等并发症引起的神经功能缺损常需长时间的康复和治疗,因此要得出 aSAH 术后进行 HBO 辅助治疗的远期疗效,尚需更加严格的设计研究。

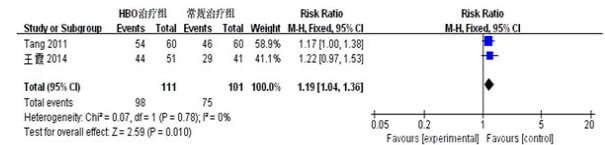


图1 亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后高压氧辅助治疗 GOS 评分 Meta 分析

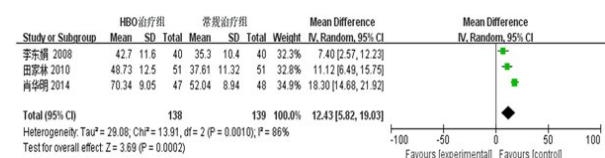


图2 亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后高压氧辅助治疗 Barthel 指数 Meta 分析

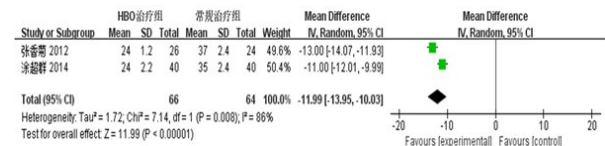


图3 亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后高压氧辅助治疗日常生活活动力量量表评分 Meta 分析

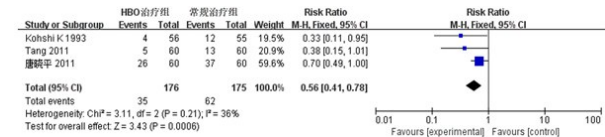


图4 亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后高压氧辅助治疗症状性血管痉挛发生率 Meta 分析

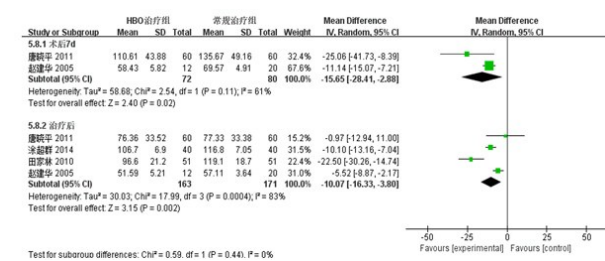


图5 亚洲人群动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后高压氧辅助治疗大脑中动脉平均血流速度 Meta 分析

综上所述,亚洲人群aSAH术后进行HBO辅助治疗的病人预后明显好于常规治疗。因此,对于aSAH术后可能发生的CVS、DCI等并发症的治疗和预防,在3H疗法、血管扩张药物等常规治疗的基础上,无活动性出血、生命体征稳定后尽早予以HBO辅助治疗,监测可能的不良反应并及时处理对aSAH术后功能康复有益。但由于本文受纳入研究质量及数量所限,尚需进行更加严格的高质量、大样本、多中心的随机对照试验以增加研究的可信度。

【参考文献】

- [1] Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, *et al.* Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition [J]? *Stroke*, 2009, 40: 1963-1968.
- [2] 刘骏辉,陈谦学. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后抗血管痉挛的药物疗法[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016, (8): 504-507.
- [3] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]? *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [4] 唐晓平,张涛,彭华,等. 颅内动脉瘤术后早期高压氧治疗对患者恢复的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(5): 474-478.
- [5] Kohshi K, Yokota A, Konda N, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy adjunctive to mild hypertensive hypervolemia for symptomatic vasospasm [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1993, 33(2): 92-99.
- [6] 赵建华,杨雷,罗林,等. 应用高压氧治疗经侧裂入路手术后大脑中动脉血管痉挛[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(15): 2373-2375.
- [7] 李东娟,刘金龙,司晓宁. 高压氧综合治疗对颅内动脉瘤术后神经功能障碍和生活能力的康复作用[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2008, 15(6): 347-349.
- [8] 田家林,张禹,杨晨,等. 早期高压氧综合治疗对颅内动脉瘤夹闭术后脑功能康复的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(11): 657-660.
- [9] 张香菊,王强,陈广鑫,等. 高压氧治疗前交通动脉瘤术后认知功能障碍的效果分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17(11): 651-652.
- [10] Tang XP, Tan M, Zhang T, *et al.* Effects of early hyperbaric oxygen therapy on clinical outcome in postoperative patients with intracranial aneurysm [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38(6): 493-501.
- [11] 肖华明,吴清安,邹积典,等. 高压氧治疗颅内动脉瘤术后脑水肿的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2014, 43(23): 3884-3885.
- [12] 王霞,马虎龙,王爱萍,等. 高压氧治疗对颅内动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血手术后患者脑功能恢复的影响[J]. 解放军医药杂志, 2014(07): 75-77.
- [13] 涂超群,陈东,胡继良,等. 高压氧治疗颅内破裂动脉瘤血管痉挛的疗效探讨[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(3): 255-258.
- [14] 宋哲,丁波,沈琼,等. 高压氧治疗不良反应及并发症的预防与处理[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(5): 106-108.
- [15] Jr Connolly Es, Aa Rabinstein, Jr Carhuapoma, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南(ASA/AHA2012版)(上) [J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(3): 163-168.
- [16] Bennett MH, Trytko B, Jonker B. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: D4609.
- [17] Wang F, Wang Y, Sun T, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(5): 693-701.
- [18] Celik O, Bay HH, Arslanhan A, *et al.* Effect of hyperbaric oxygen therapy on cerebral vasospasm: a vascular morphometric study in an experimental subarachnoid hemorrhage model [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(8): 593-600.

(2017-07-11 收稿, 2017-09-07 修回)