

## · 论 著 ·

## 促红细胞生成素治疗急性颅脑损伤疗效的 meta 分析

陈华辉 王文雄 张刚利 张梦杰 张 豪

【摘要】目的 系统评价促红细胞生成素(EPO)治疗急性颅脑损伤的有效性和安全性。方法 计算机检索 The Cochrane Library、Clinical Trials、Web of Science、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库和万方数据库,检索年限均从建库至 2018 年 5 月。搜集 EPO 治疗急性颅脑损伤的临床随机对照试验,试验组采用 EPO 治疗,对照组采用安慰剂或空白对照。采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果 纳入 7 项临床随机对照研究,共计 1 101 例,试验组 564 例,对照组 537 例。meta 分析显示:EPO 显著降低病死率( $RR=0.69$ ;95% CI 0.51~0.94; $P=0.02$ ),不能改善神经功能( $RR=1.28$ ;95% CI 0.90~1.81; $P=0.17$ ),不增加深静脉血栓形成发生率( $RR=1.00$ ;95% CI 0.74~1.35; $P=0.99$ )。结论 EPO 治疗急性颅脑损伤可以降低死亡率,无明显严重的不良反应,但不能改善神经功能。

【关键词】急性颅脑损伤;促红细胞生成素;有效性;安全性;meta 分析

【文章编号】1009-153X(2019)11-0662-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1\*5

**Effect of erythropoietin on acute traumatic brain injury and its safety: a meta-analysis**

CHEN Hua-hui, WANG Wen-xiong, ZHANG Gang-li, ZHANG Meng-jie, ZHANG Hao. Department of Neurology Surgery, The People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

【Abstract】Objective To evaluate the effect of erythropoietin on acute traumatic brain injury (TBI) and its safety. Methods The databases including Cochrane Library, Clinical Trials, EMbase were searched for randomized controlled trial (RCTs) about the treatment of acute TBI with erythropoietin. The RevMan 5.3 software was used for the meta-analysis of the obtained data. Results Seven RCTs which were obtained included 1100 patients. The Meta analysis showed that the mortality was significantly lower in the patients with acute TBI treated by erythropoietin than that in the patients of the control group ( $P<0.05$ ), but there were insignificant differences in the neurologic function and the rate of the deep vein thrombosis occurrence between the treatment group and control group ( $P<0.05$ ). Conclusions Erythropoietin can reduce the mortality rate, but it is insignificantly helpful to improvement of neurologic function and it can not enhance the risk of deep vein thrombosis in the patients with acute TBI.

【Key words】Acute traumatic brain injury; Erythropoietin; Curative effect; Safety; Meta-analysis

急性颅脑损伤具有较高的病死率、致残率<sup>[1]</sup>。目前的研究侧重于如何减轻或避免继发性损伤,如脑组织缺血缺氧、脑水肿等<sup>[2]</sup>;但仍未发现可有效改善病人预后的药物<sup>[3]</sup>。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)可通过抗细胞凋亡、减轻脑水肿、减少兴奋性氨基酸神经毒性等途径减轻继发性脑损伤,改善大鼠颅脑损伤后神经功能<sup>[4-5]</sup>。然而,EPO对急性颅脑损伤病人的临床疗效尚未明确<sup>[6-8]</sup>。本文采用 meta 分析方法系统评价 EPO 治疗颅脑损伤病人的有效性和安全性,以期为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略 计算机检索 The Cochrane Library、

Clinical Trials、Web of Science、PubMed、EMbase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库和万方数据库,搜集 EPO 治疗急性颅脑损伤的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),检索年限均从建库至 2018 年 5 月。英文检索词包括 Erythropoietin、EPO、Acute traumatic brain injury 等;中文检索词包括促红细胞生成素、急性脑损伤等。检索采取主题词和自由词相结合的方式。同时手工检索相关文献的参考文献扩大搜索范围。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①公开发表的 EPO 治疗颅脑损伤的 RCT;②临床诊断为急性颅脑损伤;③试验组采用 EPO 治疗,对照组采用安慰剂或空白对照;④有完整的数据资料,结果包括死亡率、神经功能预后等。文献排除标准:①非随机对照试验;②缺乏全文而只有摘要;非中、英文文献;③重复发表的文献;④无法提取数据的文献。

1.3 资料提取及质量评价 由 2 名研究者根据纳入与

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.11.008

作者单位:030012 太原,山西医科大学附属人民医院神经外科(陈华辉、王文雄、张刚利、张梦杰、张 豪)

通讯作者:张刚利, E-mail: zhanggangli1973@163.com

排除标准独立筛选文献。根据Cochrane协作网针对RCT的偏倚风险评估工具进行评价<sup>[9]</sup>。提取内容包括题目、作者、随访期间病死率、神经功能预后等信息。神经功能预后评估使用GOS评分或扩展GOS(GOS extended,GOSE)评分评估(预后良好为GOS评分4~5分或GOSE评分5~8分,预后不良为GOS评分1~3分或GOSE评分1~4分)。

1.4 统计学方法 采用RevMan 5.3软件进行分析;连续型计量资料采用均数差(mean difference,MD),计数资料采用相对危险度(relative risk,RR)及95%置信区间(confidence interval,CI)表示;异质性采用 $\chi^2$ 检验,若 $P>0.10$ 、 $I^2\leq 50\%$ ,认为各研究结果间具有同质性,采用固定效应模型分析;反之,采用随机效应模型;存在明显临床异质性时,采用亚组分析; $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到655篇文献,剔除重复文献183篇、动物实验209篇,经阅读标题、摘要剔除239篇,剩余24篇文献经阅读全文后,最终纳入7篇RCT<sup>[7,8,10-14]</sup>,英文6篇,中文1篇;共1 101例,试验组564例,对照组537例。纳入7项RCT基本情况见表1。

2.2 meta分析结果

2.2.1 病死率 7项研究<sup>[7,8,10-14]</sup>比较了病死率,meta分析结果显示试验组病死率明显低于对照组(RR=0.69;95% CI 0.51~0.94; $P=0.02$ )。

2.2.2 神经功能预后 ①4项研究<sup>[8,10,11,14]</sup>比较了神经功能预后,meta分析结果显示神经功预后无统计学差异(RR=1.28;95% CI 0.90~1.81; $P=0.17$ )。②2项研究<sup>[7,12]</sup>比较了神经功能预后,两组神经功能预后无统计学差异(MD=1.11;95% CI 0.52~1.70; $P=0.0002$ )。

2.2.3 深静脉血栓形成发生率 4项研究<sup>[8,10,11,13]</sup>比较了深静脉血栓事件,meta分析显示两组深静脉血栓形成发生率无统计学差异(RR=1.00;95% CI=0.74~1.35; $P=0.99$ )。

2.2.4 亚组分析 根据随访时间,4项研究<sup>[7,8,11,14]</sup>在伤后6个月比较病死率和神经功预后,结果显示,两组无统计学差异( $P>0.05$ )。根据颅脑损伤严重程度分析,4项研究GCS评分 $\leq 8$ 分<sup>[7,8,10,11]</sup>、2项研究GCS评分 $\leq 12$ 分<sup>[8,13]</sup>;病死率分析显示:GCS评分 $\leq 8$ 分时,两组有统计学差异( $P<0.05$ );GCS评分 $\leq 12$ 分时,两组无统计学差异( $P>0.05$ )。神经功能好的预后分析显示:两组无统计学差异( $P>0.05$ )。

2.2.5 敏感性分析 各研究指标敏感性分析结果稳定。病死率敏感性分析显示:去除Li等<sup>[10]</sup>研究后(RR=0.70;95% CI 0.50~0.96; $P=0.03$ );去除张永红等<sup>[14]</sup>研究后(RR=0.68;95% CI 0.49~0.95; $P=0.02$ )。这提示结果稳定可靠。

3 讨论

罗海涛等<sup>[15]</sup>荟萃分析显示,EPO能促进脊髓损

表1 纳入文献基本情况

纳入研究	年份	年龄 (岁)	男性 (%)	GCS评分 (分)	随访 时间	例数 T/C	干预措施		结局 指标
							试验组	对照组	
Saeid <sup>[12]</sup>	2012	20~70	100	<8	2周	27/27	皮下注射EPO 2 000 IU,初次8 h之内给药,之后分别于2、4、6、8、10 d各给药一次	安慰剂	①②
Robertson <sup>[11]</sup>	2014	21~48	86.5	未描述	6月	102/98	静脉注射EPO 500 IU/kg,初次6 h内给药,24、48 h各给药一次	安慰剂	①②③
Nichol <sup>[8]</sup>	2015	15~65	83.25	3~12	6月	305/298	皮下注射EPO 40 000 IU,初次24 h内给药,每周最多3次	安慰剂	①③ ④
Nirula <sup>[13]</sup>	2010	>18	68.75	<13	5 d	11/5	皮下注射EPO 40 000 IU,6 h内给药1次	安慰剂	①③
Aloizos <sup>[7]</sup>	2014	18~65	92.86	$\leq 9$	6月	24/18	EPO 10 000 IU,6 h内给药1次	安慰剂	①④
张永红 <sup>[14]</sup>	2008	13~72	70	3~15	6月	20/20	皮下注射EPO 6 000 IU,初次24 h内给药,隔日1次,共2周	空白对照	①②
Li <sup>[10]</sup>	2016	16~71	65.75	$\leq 8$	3月	75/71	皮下注射EPO 100 IU/kg,初次2 h内,之后3、6、9、12 d各给药一次	安慰剂	①②③

注:例数T试验组,C对照组;结局指标①病死率,②GOS评分,③深静脉血栓形成,④GOSE评分;EPO. 促红细胞生成素

伤大鼠的运动功能恢复。这提示 EPO 有可能成为一种神经保护剂应用于临床<sup>[8,11,13,14]</sup>。Corwin 等<sup>[6]</sup>报道 EPO 可以降低颅脑损伤的病死率,但增加深静脉血栓形成事件。张永红等<sup>[14]</sup>报道 EPO 能够改善颅脑损伤病人的神经功能,且未见明显的不良事件。

EPO 主要是促进红细胞生成,长期、大剂量用药导致血容量增加、血液粘稠,增加血栓形成的风险<sup>[6]</sup>。本文纳入 4 项研究描述了深静脉血栓事件,meta 分析结果表明,OPE 并不增加深静脉血栓形成事件。因此,EPO 治疗急性颅脑损伤是安全的。

本文究结果显示,EPO 并不能改善颅脑损伤病人的远期神经功能预后。我们考虑和以下因素有关:首先,本文纳入的 4 项研究采用 GOS 评分<sup>[8,10,11,14]</sup>、2 项研究采用 GOSE 评分<sup>[7,12]</sup>作为主要的预后评估标准,过于宽泛,未充分考虑病人神经心理状态、生活质量评分等因素<sup>[2]</sup>;其次,给药时间窗及药物剂量的问题,本文 1 项研究 2 h 内给<sup>[10]</sup>,1 项研究 8 h 内给药<sup>[12]</sup>,2 项研究 24 h 内给药<sup>[8,14]</sup>,3 项研究 6 h 内给药<sup>[7,11,13]</sup>,给药剂量均不相同。这些因素均可会影响到 EPO 对于颅脑损伤病人神经功能预后的有效性。

本文局限性:纳入研究数量偏少,检索文种限定为中文、英文及公开发表文献,可能会导致发表偏倚;随访时间不同,入院时颅脑伤严重程度不同。这些因素均可能影响最后的评价结果,影响临床适用性。

#### 【参考文献】

- [1] Maas A, Menon DK, Adelson PD, *et al.* Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 987-1048.
- [2] Investigators SS. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 40(25): S24-S24.
- [3] Diazarrastia R, Kochanek PM, Bergold P, *et al.* Pharmacotherapy of traumatic brain injury: state of the science and the road forward: report of the department of defense neurotrauma pharmacology workgroup [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(2): 135-158.
- [4] Yatsiv I, Grigoriadis N, Simeonidou C, *et al.* Erythropoietin is neuroprotective, improves functional recovery, and reduces neuronal apoptosis and inflammation in a rodent model of experimental closed head injury [J]. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1701-1703.
- [5] Verdonck O. Erythropoietin protects from post-traumatic edema in the rat brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(7): 1369-1376.
- [6] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(10): 965-976.
- [7] Aloizos S, Evodia E, Gourgiotis S, *et al.* Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with severe closed brain injury [J]. *Turk Neurosurg*, 2015, 25(4): 552-558.
- [8] Nichol A, French C, Little L, *et al.* Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(10012): 2499-2506.
- [9] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2011, 343(7829): 889-893.
- [10] Li ZM, Xiao YL, Zhu JX, *et al.* Recombinant human erythropoietin improves functional recovery in patients with severe traumatic brain injury: a randomized, double blind and controlled clinical trial [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 150(150): 80-83.
- [11] Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, *et al.* Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(1): 36-47.
- [12] Saeid A, Mohammadreza S, Azim H. Effect of erythropoietin on Glasgow Coma Scale and Glasgow Outcome Scale in patient with diffuse axonal injury [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(1): 51-56.
- [13] Nirula R, Diaz-Arrastia R, Brasel K, *et al.* Safety and efficacy of erythropoietin in traumatic brain injury patients: a pilot randomized trial [J]. *Crit Care Res Pract*, 2010, 2010: pii: 209848.
- [14] 张永红,文新忠,徐吉光,等. 重组人促红细胞生成素对颅脑损伤患者的神经保护作用[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2008, 7(3): 220-222.
- [15] 罗海涛,周洪龙,李江浩,等. 促红细胞生成素治疗大鼠急性脊髓损伤的 Meta 分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(7): 471-475.

(2018-12-04 收稿, 2019-07-28 修回)