

中药治疗卒中后吞咽障碍的Meta分析

陈豪选¹, 林少琴¹, 倪小佳^{1,2}, 廖映迪¹, 郭友华¹, 蔡业峰^{1,2}, 招远祺¹

(1. 广东省中医院, 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510120; 2. 广东省中医药科学院, 广东广州 510120)

摘要:【目的】系统评价中药治疗卒中后吞咽障碍的有效性和安全性。【方法】计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库(Wanfang), 搜集关于中药治疗卒中后吞咽障碍的相关随机对照试验(RCT), 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析, 并根据GRADE方法对结果进行质量评价。【结果】最终纳入23项RCTs进行Meta分析, 共1 909例患者。Meta分析结果显示: ①在降低洼田饮水试验(WST)评分方面, 中药联合康复治疗优于单纯康复治疗[MD = -0.66, 95%CI(-0.86, -0.46), $P < 0.000 01$]; ②在提高视频吞咽造影检查(VFSS)评分方面, 中药联合康复治疗优于单纯康复治疗[MD = 1.59, 95%CI(1.04, 2.13), $P < 0.000 01$]; ③在降低标准吞咽功能检查法(SSA)评分方面, 单纯中药治疗优于安慰剂治疗[MD = -1.33, 95%CI(-2.02, -0.65), $P = 0.000 1$]和空白组[MD = -9.19, 95%CI(-10.17, -8.21), $P < 0.000 01$]。根据GRADE评价, 证据的质量为低级或极低级。【结论】中药或中药联合康复治疗卒中后吞咽障碍是有效且相对安全的; 但该结论的证据质量等级不高, 研究结论需谨慎对待, 且需更多高质量、设计严谨、样本量充足的RCTs加以验证。

关键词: 中药疗法; 卒中后吞咽障碍; 洼田饮水试验(WST)评分; 视频吞咽造影检查(VFSS)评分; 标准吞咽功能检查法(SSA)评分; GRADE分级; Meta分析

中图分类号: R255.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)08-1759-10

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2021.08.039

Meta-analysis of Chinese Medicine for Treatment of Dysphagia after Stroke

CHEN Hao-Xuan¹, LIN Shao-Qin¹, NI Xiao-Jia^{1,2}, LIAO Ying-Di¹,
GUO You-Hua¹, CAI Ye-Feng^{1,2}, ZHAO Yuan-Qi¹

(1. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, the Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 2. Guangdong Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of Chinese medicine for the treatment of dysphagia after stroke. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of Chinese medicine for the treatment of dysphagia after stroke were retrieved from PubMed, EMbase, the Cochrane Library, CBM, CNKI, and Wanfang databases. Two reviewers independently performed the literature screening, data extraction and assessment of the risk of bias. Meta-analysis was carried out by RevMan 5.3 software and the GRADE method was used to evaluate the quality of the evidence. **Results** A total of 23 RCTs involving 1 909 participants were included the analysis. The results of meta-analysis were as follows: (1) Chinese medicine combined with rehabilitation therapy had stronger effect on decreasing the scores of water swallowing test (WST) than rehabilitation therapy alone [MD = -0.66, 95%CI(-0.86, -0.46), $P < 0.000 01$]; (2) for improving the scores of video fluoroscopic swallowing study (VFSS), the effect of Chinese medicine combined with rehabilitation therapy was superior to that of the rehabilitation therapy alone[MD = 1.59, 95%CI(1.04, 2.13), $P < 0.000 01$]; (3) for decreasing the scores of standardized swallowing assessment (SSA), Chinese medicine alone was more effective than the

收稿日期: 2020-05-05; 修回日期: 2020-11-16

作者简介: 陈豪选(1995-), 男, 在读硕士研究生; E-mail: linchen1357@126.com。林少琴(1993-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: linchen1357@126.com

通讯作者: 招远祺(1978-), 男, 主任中医师; E-mail: tcm2008@126.com

基金项目: 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(编号: 2019XZZX-NB002); 广州中医药大学一流学科建设项目(编号: XK2019025)

placebo[MD=-1.33, 95%CI(-2.02, -0.65), $P = 0.000\ 1$] and the blank control group [MD=-9.19, 95%CI(-10.17, -8.21), $P < 0.000\ 01$]. The results of GRADE evaluation showed that the quality of the evidence was at low or extremely low level. **Conclusion** Chinese medicine or Chinese medicine combined with rehabilitation therapy is effective and safe for the treatment of dysphagia after stroke. However, due to the inferior quality of the outcomes, the results still need to be treated with caution, and the conclusion still need more high-quality, well-designed and large-sample-size RCTs to verify.

Keywords: Chinese medicine therapy; dysphagia after stroke; water swallowing test (WST) scores; video fluoroscopic swallowing study (VFSS) scores; standardized swallowing assessment (SSA) scores; GRADE grading; meta-analysis

吞咽障碍(dysphagia)为脑卒中患者常见且严重的并发症,临床常表现为饮水呛咳或吞咽固体食物不能,发生率高达37%~78%^[1],是发生误吸、吸入性肺炎和营养不良等并发症的高危因素,可导致卒中患者生存质量下降、病死率增高^[2],同时给患者带来较大的经济负担^[3]。目前用于卒中后吞咽障碍的治疗主要包括姿势训练、饮食调整、吞咽训练、运动刺激、神经肌肉电刺激和非侵入性脑刺激(NIBS)等^[4]。尽管治疗方法较多,一项长达8年的卒中登记研究^[5]还是提出,仍迫切需要更多的研究来开发更有效的改善吞咽功能的治疗方法。中医药被广泛用于治疗卒中及其并发症^[6],多项研究认为中药在促进皮层功能恢复及皮层功能重塑方面具有潜在的优势^[7-9],有利于吞咽功能的恢复。但目前中药应用于卒中后吞咽障碍治疗的研究多见于零散的报告,尚缺乏系统性的循证医学证据。本研究对中药治疗卒中后吞咽障碍的有效性和安全性进行系统评价,以期对中药治疗卒中后吞咽障碍的临床应用提供证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法 检索国内外主要数据库如中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、中国生物医学全文数据库(CBM)、PubMed、Embase、The Cochrane Library,检索时间为各库建库时间至2020年2月。检索范围包括期刊论文、会议论文以及学位论文;同时手工检索世界卫生组织(WHO)认可的临床试验注册平台ClinicalTrials. Gov与ChiCTR. org. cn。中文检索词采用“脑血管障碍”“卒中”“吞咽障碍”“中药”。英文检索词采用“cerebrovascular disorders”“stroke”“dysphagia”“traditional Chinese

medicine”“Chinese medicine”“Chinese herbal medicine”。

1.2 文献纳入标准 ①文献研究类型为中药治疗卒中后吞咽障碍的随机对照试验(randomized controlled trials, RCT),不限制出版类型及语言。②纳入文献中的研究对象的脑卒中诊断标准参照中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010及2014年版^[10-11];吞咽障碍的诊断依据洼田饮水试验(WST)、吞咽功能状态分级、标准吞咽功能检查法(SSA)、改进的Mann吞咽能力评估(modified Mann assessment of swallowing ability, MMASA)、视频吞咽造影检查(video fluoroscopic swallowing study, VFSS)、纤维光学内镜吞咽评估(fiberoptic endoscopic examination of swallowing, FEES)等评分结果^[12]。③干预措施:试验组采用中药治疗或中药联合吞咽康复治疗;对照组采用非中药的吞咽康复治疗、安慰剂治疗或空白治疗。吞咽康复治疗包括食物质量与性状的改进、改变体位与姿势的代偿性方法、吞咽障碍康复训练(主要包括基础训练,诸如舌肌、唇等吞咽肌的功能训练等;摄食训练;理疗刺激,包括咽部冷刺激法、神经肌肉电刺激、无创性脑刺激等)。研究对中药剂型不限定,可包括煎剂、胶囊、颗粒剂、注射剂、丸剂、粉剂或提取物等。④结局指标:主要结局指标包括WST评分(治疗前后WST评分差值越小,则吞咽功能愈好)、VFSS评分(治疗前后VFSS评分差值越高,则吞咽功能障碍程度越轻)。次要结局指标包括SSA评分(SSA评分最低17分,最高46分,SSA评分越高说明吞咽功能越差)、MMASA评分、吞咽功能状态分级、食物摄入量评估和多伦多床旁吞咽筛查试验、不良事件等。

1.3 文献排除标准 ①联合针刺、穴位注射等其他中医治疗的研究;②缺乏明确诊断标准、纳入标准和排除标准的研究;③结果数据不完整的研究。

1.4 文献筛选与数据提取 由2名研究人员独立筛选文献,排除不符合标准的文献,并记录文献排除原因。建立资料提取表,由2名评价员独立提取。筛选和数据提取过程中,如果意见不一致,通过双方讨论解决或由第三方协助解决。具体提取内容包括文献的一般信息(作者、发表年份)、患者的基线资料、研究设计方案和实施方案、治疗组与对照组的干预措施、随访情况、退出情况、不良事件报告、结局等。

1.5 纳入文献的质量评价方法 根据Cochrane手册5.1.0推荐的偏倚风险评价工具(risk of bias, ROB)对纳入的原始研究进行质量评价。评价内容包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。偏倚风险评判级别分为低偏倚、高偏倚、不清楚。采用RevMan 5.3软件汇总偏倚风险评价结果并制图。

1.6 数据统计与资料分析 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行数据分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用均数差(MD),各效应量描述采用点估计值及95%的置信区间(confidence interval, CI)。纳入研究结果间的异质性采用卡方(χ^2)检验进行分析(检验水准为 $\alpha = 0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的程度。若各研究结果间无异质性,则采用固定效应模型进行Meta分析;若各研究结果间存在异质性,则采用随机效应模型进行Meta分析。对于异质性明显者,采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理。潜在的发表偏倚采用“倒漏斗图”分析。若图形对称,提示存在发表偏倚的可能性较小;若图形不对称,提示可能存在发表偏倚。若各临床试验提供的数据不能进行分析,则只对其进行描述性的定性分析。

1.7 结局指标调查与证据质量评级 采用国际上通用的证据质量分级系统(GRADE)对结局指标的证据质量进行评价,本研究纳入的均为RCT试验。RCT试验被设定为最高等级证据,有5个因素可降低其证据质量:研究的局限性、发表偏倚、

研究的不精确性、研究的不一致性、研究结果的间接性。同时本课题组前期通过预检索发现,目前对于吞咽功能评定的方法纷繁错杂,各种方法均有其优势及缺点,因此进行了一项关于吞咽障碍结局指标的调查,调查结果的结局指标被用作GRADE评价的观察指标。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 初步检索得到17 578篇文献,经剔除重复文献并依据纳入与排除标准进行筛选后,最终纳入23篇文献。文献筛选流程图见图1。

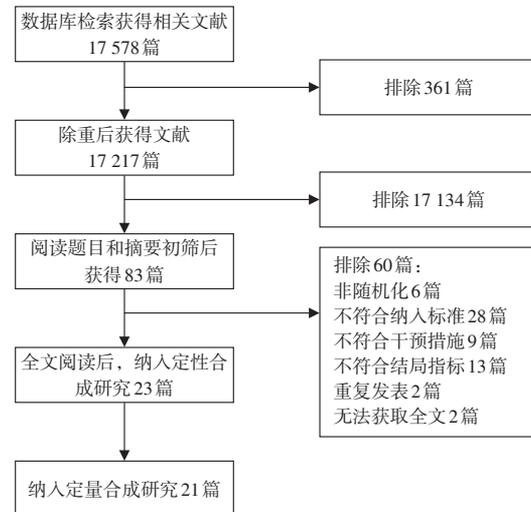


图1 中药治疗卒中后吞咽障碍文献的筛选流程图
Figure 1 Flow chart of literature screening for trials of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

共纳入23项研究^[13-35],涉及病例1 917例,其中试验组966例,对照组951例;结果统计中共有8例脱落,最终纳入分析1 909例,其中试验组963例,对照组946例。共有21项研究^[13-14, 16-22, 24-35]治疗组采用了中药治疗联合康复治疗,对照措施采用了康复训练;这21项研究中,3项采用局部中药冷刺激治疗,2项采用中药喷剂治疗,6项为中药口服治疗,7项研究使用口服或鼻饲,1项研究使用熏蒸,2项未报告中药服用方式。2项研究^[15, 23]治疗组只进行口服中药治疗。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评估 在随机序号产生方面,有10项研究采用了随机数字表,有1项研究采用简单随机化分配,均评为低风险,有1项研

表1 纳入的中药治疗卒中后吞咽障碍研究的基本特征

Table 1 General data of the included studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

纳入研究	例数(试验组/ 对照组; 例)	病程	试验组干预措施	对照组干预 措施	中药服用 方式	疗程	主要结局 指标
陈红霞 2011	42/42	15 d ~ 3个月	补中益气汤加减 + R + D	R + D	O/Na	21 d	②③
郝文杰 2011	40/39	2周 ~ 6个月	中药喷雾剂 + R + D	安慰剂 + R + D	S	28 d	③④
何迎春 2010	31/31	未报告	培土益髓方颗粒剂	安慰剂	未报告	90 d	①
廖喜琳 2009	45/45	未报告	中药冰棒冷刺激 + R	R	C	30 d	⑤⑥
徐惠兰 2016	33/33	未报告	独活寄生汤熏蒸 + R + D	R + D	F	4周	①⑦
杨峰 2016	30/30	未报告	薄荷冰棒冷刺激 + R + D	R + D	C	8周	①
叶宇铁 2017	40/40	3周 ~ 3个月	人参再造丸 + R	R	未报告	4周	①③
张雪梅 2013	36/32	8 d ~ 175 d	会厌逐瘀解语汤颗粒剂 + R	R	O/Na	14 d	①
朱文宗 2013	32/31	未报告	地黄止痉汤加减 + R + D	R + D	O/Na	4周	①
冯文丽 2016	63/63	4 ~ 20年	补中益气汤加减 + R	R	O	20 d	②
王雪莲 2016	42/42	5 d ~ 3个月	自拟逐瘀利咽汤	未提及	O	60 d	③⑧
杨海燕 2011	35/35	未报告	开窍利咽棒冷刺激 + R	R	C	20 d	①
冯学功 2012	60/60	2周 ~ 6个月	通咽喷雾剂 + R + D	安慰剂 + R + D	S	28 d	③
毕小丽 2014	43/43	未报告	补阳还五汤加减 + R	R	未报告	14 d	①
李丽娜 2016	32/32	1 ~ 18个月	涤痰汤合通窍活血汤加减 + R	R	O	15 d	①
王胜芳 2019	45/45	7 ~ 90 d	补阳还五汤和涤痰汤加减 + R	R	O	4周	①②⑧
武杰 2019	55/55	2周	涤痰汤加减 + R	R	O	4周	①⑧
刘燕妮 2018	30/30	6个月	地黄饮子 + R	R	O/Na	4周	①
张瑞杰 2018	60/60	1 h ~ 14 d	地黄饮子 + R	R	O/Na	4周	①②⑥
耿郡唯 2018	40/40	2周 ~ 6个月	会厌逐瘀汤 + R	R	O/Na	15 d	①③
钱杭科 2018	51/51	7 ~ 50 d	活血通窍饮 I 号方 + R	R	O	2周	①⑧
陈妙 2018	40/30	未报告	加味地黄饮子 + R	R	O/Na	4周	④②
朱金妹 2018	40/40	2个月	真方白丸子汤加减 + R	R	O	30 d	①②

R: 吞咽康复治疗; D: 食物质量与性状的改进; O: 口服; Na: 鼻饲; S: 喷雾剂; C: 冷刺激; F: 熏蒸。①: 洼田饮水试验(WST); ②: 视频吞咽造影检查(VFSS)评分; ③: 标准吞咽功能检查法(SSA)评分; ④: 吞咽功能分级; ⑤: 吞咽障碍情况评分; ⑥: 吸入性肺炎发生率; ⑦: 藤岛一郎吞咽疗效评价; ⑧: 吞咽障碍特异性生活质量量表(SWAL-QOL)评分

究采用入院顺序随机分配的方法, 存在高风险偏倚。11项研究未报道随机产生的方法, 只提及随机, 视为偏倚风险不清楚。在分配隐藏方面, 3项研究采用随机密封信封抽取方法, 为低风险; 余18项研究没有报道详细信息判断分配隐藏方法, 视为偏倚风险不清楚。在患者和研究者盲法方面, 3项研究采用了双盲试验, 评分为低风险; 20项研究未说明盲法, 同时因治疗组加了中药, 可很明显被患者及研究人员发现, 故评为高风险。23项研究中结局指标均为主观结局指标, 如WST、VFSS、食物摄入量等, 评为高风险。数据完整性方面, 23项研究中文章数据完整, 评为低风险。选择性报告方面, 所有研究均评为低风险; 其他风险评估, 考虑没有足够的信息评估,

故均评为偏倚风险不清楚。总体而言, 纳入的大部分研究的偏倚风险较大或质量偏低。偏倚风险评估结果见图2和图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 洼田饮水试验(WST)评分 共16项研究观察了洼田饮水试验评分。5项研究只观察WST评分疗效, 未给出具体评分值; 11项观察WST评分变化的研究为中药联合康复治疗对比康复治疗, 其中2项研究虽以洼田饮水试验作为结局指标, 但评分标准不正确, 不能与其他研究结局合并。将其余9项研究进行合并, 各研究间异质性较大($I^2 = 86%$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示中药联合康复治疗组的洼田饮水试验评分低于常规康复治疗组, 两组间差异具有

	随机序号产生		结局指标评价盲法		数据不完整		选择性报告		患者和研究者盲法	
	分配隐藏	其他	其他	其他	其他	其他	其他	其他	其他	其他
何迎春 2010	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
冯学宫 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
冯文丽 2016	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
刘燕妮 2018	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
叶宇铁 2017	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
廖喜琳 2009b	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
张瑞杰 2018	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
张雪梅 2013	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
徐惠兰 2016	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
朱文宗 2013	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
朱金妹 2018	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
李丽娜 2016	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
杨峰 2016	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
杨海燕 2011	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
武杰 2019	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
毕小丽 2014	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
王胜芳 2019	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
王雪莲 2016	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
耿郡唯 2018	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
郝文杰 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
钱杭科 2018	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
陈妙 2018	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
陈红霞 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

图2 各项纳入的中药治疗卒中后吞咽障碍研究的偏倚风险
Figure 2 Assessment of risk of bias in each of the included studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

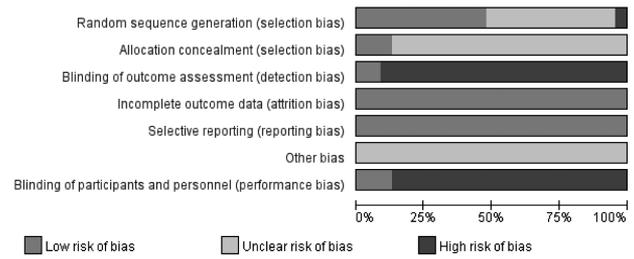


图3 纳入的中药治疗卒中后吞咽障碍研究的总体偏倚风险评价

Figure 3 Assessment of overall risk of bias in all of the included studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

统计学意义[MD=-0.66, 95%CI(-0.86, -0.46), $P < 0.000 01$], 见图4。何迎春等^[15]的研究是在常规康复治疗的基础上, 采用中药治疗(31例)对比安慰剂(31例), 结果显示中药组的洼田饮水试验评分低于安慰剂组, 两组间差异具有统计学意义($P < 0.000 01$)。

2.3.2 视频吞咽造影检查(VFSS)评分 共6项研究报告了治疗前后VFSS评分。各研究间异质性大($I^2 = 81%$), 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示中药联合康复治疗组的VFSS评分变化值高于常规康复治疗组, 两组间差异具有统计学意义[MD = 1.59, 95%CI(1.04, 2.13), $P < 0.000 01$], 见图5。

2.3.3 标准吞咽功能评价量表(SSA)评分 共6项研究报告了SSA评分, 其中3项研究为中药联合康复治疗对比康复治疗, 合并结果后各研究间异质性大($I^2 = 89%$), 采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示两组间SSA评分差异无统计学意义[MD = -2.85, 95%CI(-5.72, 0.02), $P = 0.05$], 见

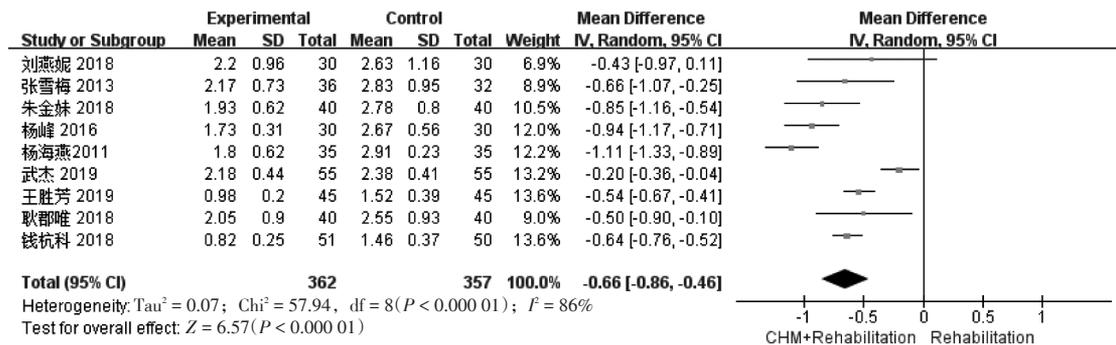


图4 中药联合康复治疗对比康复治疗改善卒中后吞咽障碍患者洼田饮水试验(WST)评分的森林图
Figure 4 Forest plot of improvement of water swallowing test(WST) scores in post-stroke dysphagia treated by Chinese herbal medicine plus rehabilitation therapy vs rehabilitation therapy

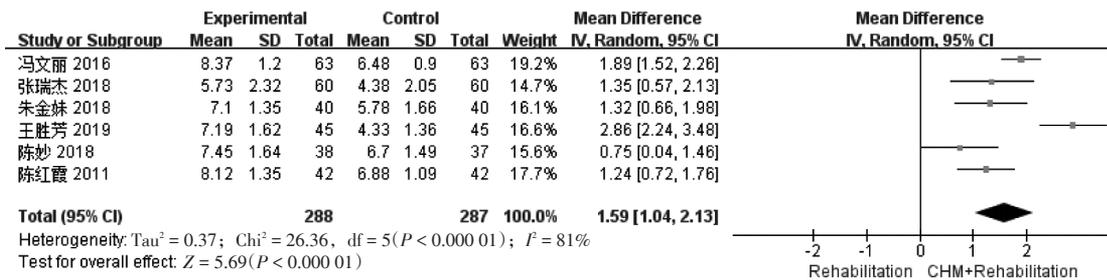


图5 中药联合康复治疗对比康复治疗改善卒中后吞咽障碍患者视频吞咽造影检查(VFSS)评分的森林图

Figure 5 Forest plot of improvement of video fluoroscopic swallowing study(VFSS) scores in post-stroke dysphagia treated by Chinese herbal medicine plus rehabilitation therapy vs rehabilitation therapy

图6. 2项研究为中药对比安慰剂, 各研究间异质性小($I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示中药组SSA评分低于安慰剂组, 两组间差异具有统计学意义[MD=-1.33, 95%CI(-2.02, -0.65), $P = 0.0001$], 见图7。王雪莲等的研究^[23]采

用中药对比空白治疗, 其研究结果显示中药组42例的SSA评分低于同样例数的空白治疗组, 两组间差异具有统计学意义[MD=-9.19, 95%CI(-10.17, -8.21), $P < 0.00001$]。

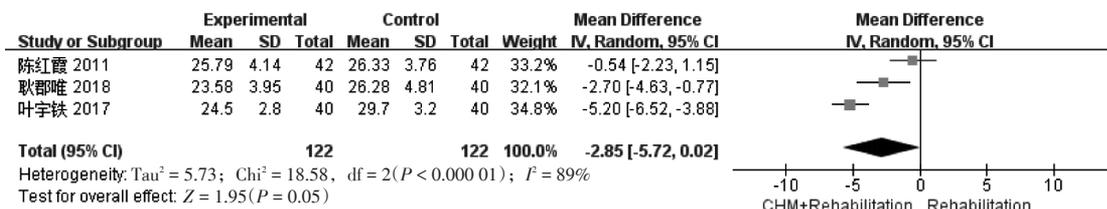


图6 中药联合康复治疗对比康复治疗改善卒中后吞咽障碍患者标准吞咽功能检查法(SSA)评分的森林图

Figure 6 Forest plot of improvement of standardized swallowing assessment(SSA) scores in post-stroke dysphagia treated by Chinese herbal medicine plus rehabilitation therapy vs rehabilitation therapy

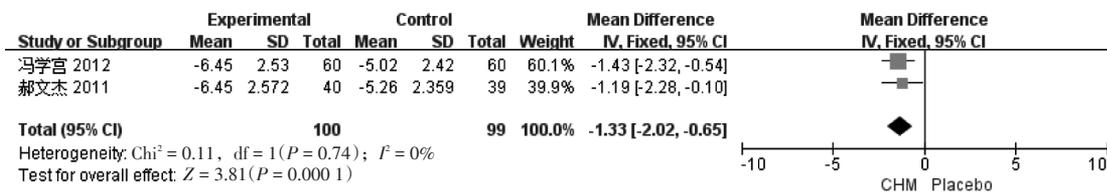


图7 中药对比安慰剂治疗改善卒中后吞咽障碍患者标准吞咽功能检查法(SSA)评分的森林图

Figure 7 Forest plot of improvement of standardized swallowing assessment(SSA) scores in post-stroke dysphagia treated by Chinese herbal medicine vs placebo

2.3.4 中药治疗卒中后吞咽障碍的效果 考虑纳入研究中不同的干预措施(中药方剂组成不同)存在较大的临床异质性, 为进一步探讨是否存在某些核心方药, 本研究汇总了纳入方剂的主要组成及治则治法(见表2); 并根据治法治则, 对其中主要的干预方式进行了亚组分析, 结果见表3。

2.3.5 不良事件 纳入的23项研究中, 5项研究报道了研究过程中无不良反应事件发生; 2项研究报道了不良反应, 其中1项研究报道治疗组和对照

组均出现肺部感染, 另1项研究未见具体报告; 余未提及不良反应事件。

2.3.6 结局指标调查及证据的GRADE评级 由于目前对于吞咽功能评定的方法纷繁错杂, 各种方法均有其优势及缺点, 如VFSS检查虽被认为是“金标准”, 但由于仪器及技术要求等原因, 其在临床及研究中并未得到很好的推广; WST虽然简便易行, 应用广泛, 但是其评估存在一定的主观性, 需多次测量。结合在临床医生、康复医生、

表2 纳入的中药治疗卒中后吞咽障碍研究的主要方药及治则治法

Table 2 The primary herbs and therapeutic methods in the studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

纳入研究	干预措施	主要药物组成	治则治法
陈红霞2011	补中益气汤加减	北黄芪, 党参, 白术, 砂仁, 升麻, 柴胡, 当归, 天麻, 法半夏, 石菖蒲, 郁金, 远志, 炙甘草	益气升阳
郝文杰2011	中药喷雾剂	生姜等	利咽通窍、外治
何迎春2010	培土益髓方颗粒剂	人参, 白术, 益智仁等	益气升阳
廖喜琳2009	中药冰棒	桔梗, 川贝母, 冰片, 薄荷	冷刺激, 利咽化痰
徐惠兰2016	独活寄生汤	独活, 桑寄生, 秦艽, 防风, 细辛, 当归, 芍药, 川芎, 干地黄, 杜仲, 牛膝, 人参, 茯苓, 甘草, 肉桂心	熏蒸, 益肝肾, 祛风湿
杨峰2016	薄荷冰棒	薄荷	冷刺激, 利咽通窍
叶宇铁2017	佛山人参再造丸	人参、黄芪、当归、川芎等	益气升阳
张雪梅2013	会厌逐瘀解语汤颗粒剂	天麻, 石菖蒲, 全蝎, 地龙, 胆南星, 桃仁, 红花, 赤芍, 桔梗, 枳壳, 远志, 甘草	活血化痰
朱文宗2013	地黄止痉汤	熟地黄, 巴戟天, 山茱萸, 石斛, 肉苁蓉, 制附子, 五味子, 肉桂, 白茯苓, 麦门冬, 石菖蒲, 远志, 全蝎, 蜈蚣	开窍化痰
冯文丽2016	补中益气汤加减	黄芪, 柴胡, 升麻, 党参, 白术, 橘红	益气升阳
王雪莲2016	自拟逐瘀利咽汤	黄芪, 当归, 赤芍, 川芎, 郁金, 桃仁, 僵蚕, 地龙, 石菖蒲, 红花, 茯苓, 甘草, 水蛭, 天竺黄	活血化痰, 化痰通络
杨海燕2011	开窍利咽棒	冰片	冷刺激, 利咽开窍
冯学功2012	通咽喷雾剂	生姜和威灵仙等	利咽通窍
毕小丽2014	补阳还五汤加减	赤芍, 当归, 川芎, 地龙, 黄芪, 桃仁, 红花, 石菖蒲, 远志, 郁金	益气活血, 化痰开窍
李丽娜2016	涤痰汤合通窍活血汤加减	半夏, 枳实, 胆南星, 茯苓, 党参, 橘红, 竹茹, 石菖蒲, 甘草, 大枣, 生姜, 川芎, 赤芍, 红花, 桃仁	涤痰开窍, 活血化痰
王胜芳2019	补阳还五汤和涤痰汤加减	麻黄, 红花, 丹参, 地龙, 胆南星, 茜草, 黄芪, 当归, 赤芍, 川芎, 石菖蒲, 枳实, 郁金, 鸡血藤, 姜黄连, 细辛, 半夏, 竹茹, 陈皮, 僵蚕, 山楂, 甘草	益气活血, 涤痰开窍
武杰2019	涤痰汤加减	姜制胆南星, 半夏, 枳实, 去皮茯苓, 石菖蒲, 人参, 甘草, 竹茹, 橘红	涤痰开窍
刘燕妮2018	地黄饮子	熟地黄, 山茱萸, 麦冬, 远志, 肉桂, 制附子, 茯苓, 石斛, 巴戟天, 石菖蒲, 肉苁蓉, 五味子	滋肾阴, 补肾阳, 开窍化痰
张瑞杰2018	地黄饮子	熟地黄, 山茱萸, 麦冬, 远志, 肉桂, 炮附子, 茯苓, 石斛, 巴戟天, 石菖蒲, 肉苁蓉, 五味子, 生姜, 大枣, 炙甘草	滋肾阴, 补肾阳, 开窍化痰
耿郡唯2018	会厌逐瘀汤	桃仁, 红花, 甘草, 桔梗, 生地黄, 当归, 玄参, 柴胡, 枳壳, 赤芍	活血化痰
钱杭科2018	活血通窍饮I号方	桃仁, 地龙, 赤芍, 远志, 石菖蒲, 郁金, 胆南星, 僵蚕, 当归, 川芎, 法半夏, 陈皮, 红花, 全蝎	活血化痰
陈妙2018	加味地黄饮子	熟地黄, 巴戟天, 肉苁蓉, 山茱萸, 石斛, 炮附子, 肉桂, 麦冬, 五味子, 白茯苓, 远志, 石菖蒲, 全蝎, 蜈蚣	滋肾阴, 补肾阳, 开窍化痰
朱金妹2018	真方白丸子汤加减	半夏, 胆南星, 白术, 天麻, 钩藤, 当归, 丹参, 地龙, 全蝎, 鸡血藤, 桔梗, 郁金, 石菖蒲, 木香, 枳壳, 甘草	化痰通络

科研人员之间进行关于吞咽功能评定结局指标的调查, 本调查选用WST评分、SSA评分、VFFS评分这3项为“关键结局指标”(评分在7~9分)。

运用推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)对WST评分、SSA评分、VFFS评分这3个关键结

局指标进行证据质量评价。结果显示, 各干预方式的质量评价的“局限性”方面, 因观察指标均为主观指标, 故均评为“严重”级别; “间接性”方面, 均评为“无严重间接性”; “发表偏倚”方面, 均评为“不严重”; “其他考虑”方面, 均评

表3 中药治疗卒中后吞咽障碍研究的主要干预方式的亚组分析

Table 3 Subgroup analysis of primary intervention methods in the studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

治法	纳入研究数(项)	病例总数(例)	结局指标	亚组分析结果
利咽通窍法	2	199	SSA评分	MD = -1.33, 95%CI(-2.02, -0.65), P = 0.000 1, I ² = 0%
冷刺激	2	130	WST评分	MD = -1.03, 95%CI(-1.19, -0.87), P < 0.000 1, I ² = 10%
益气升阳法	2	210	VFSS评分	MD = 1.59, 95%CI(0.96, 2.23), P < 0.000 1, I ² = 75%
	2	164	SSA评分	MD = -2.90, 95%CI(-7.47, 1.66), P = 0.21, I ² = 95%
涤痰开窍法	2	200	WST评分	MD = -0.37, 95%CI(-0.71, -0.04), P = 0.03, I ² = 91%
活血化痰法	2	164	SSA评分	MD = -6.00, 95%CI(-12.36, 0.36), P = 0.06, I ² = 97%
	3	249	WST评分	MD = -0.63, 95%CI(-0.74, -0.52), P < 0.000 01, I ² = 0%
开窍化痰法	2	195	VFSS评分	MD = 1.02, 95%CI(0.49, -1.55), P = 0.000 1, I ² = 19%

为“无”；其“不一致性”方面，若I² > 50%，评为“严重”，否则评为“不严重”；“不精确性”方面，若样本量 < 300，评为“严重”，否则评为“严重”。结果总结部分的“相对危险度(95%CI)”

的数据均无法提取；“质量”方面，除中药联合康复治疗对比康复治疗在降低SSA评分的证据质量的级别为“极低”外，其余的级别均为“低”。GRADE证据评级的其余各方面的比较见表4。

表4 中药治疗卒中后吞咽障碍研究的GRADE证据评级

Table 4 GRADE classification of the evidence of the studies of Chinese medicine for the treatment of post-stroke dysphagia

结局指标	干预方式	RCT数(个)	质量评价		结果总结 病例数: 对照组/试验组(例/例)	绝对危险度(95%CI)
			不一致性	不精确性		
WST评分	中药+R vs R	9	严重	不严重	362/357	MD: -0.66; (-0.86, -0.46)
	中药 vs P	1	不严重	严重	31/31	MD: -0.94; (-1.07, -0.81)
VFSS评分	中药 vs R	6	严重	不严重	288/287	MD: 1.59; (1.04, 2.03)
	中药 vs P	2	不严重	严重	100/99	MD: -1.33; (-2.02, -0.65)
SSA评分	中药+R vs R	3	严重	严重	122/122	MD: -2.85; (-5.72, 0.02)
	中药 vs B	1	不严重	严重	42/42	MD: -9.19; (-10.17, -8.21)

WST: 洼田饮水试验; VFSS: 视频吞咽造影检查; SSA: 标准吞咽功能检查法; R: 吞咽康复治疗; P: 安慰剂; B: 空白组; RCT: 随机对照试验; CI: 置信区间; MD: 均数差

3 讨论

本Meta分析结果显示：与单纯康复治疗比较，中药联合康复治疗可有效降低卒中后吞咽障碍患者洼田饮水试验评分及等级、提高VFSS评分；与安慰剂比较，中药治疗可有效降低患者洼田饮水试验评分及SSA评分；与空白对照组比较，中药治疗可有效降低洼田饮水试验等级及SSA评分。这说明中药与康复措施联用或单独使用中药治疗卒中后吞咽障碍安全且具有积极的作用。

在纳入的研究中，未发现统一的药方，这与中药辨证治疗原则相关。通过对不同干预药方的亚组分析(见表3)可知，涤痰开窍法可以降低WST评分，而开窍化痰法可以提高VFSS评分，两者大

多采用如开窍药石菖蒲及化痰药半夏、胆南星等；益气升阳法可以提高VFSS评分，而对降低SSA评分无明显作用，常用药如黄芪、人参、白术等可扶助正气；活血化痰法可以降低WST评分，而对于降低SSA评分无明显作用，常用活血药物有红花、川芎、赤芍等。另外，利咽开窍法可以降低SSA评分以及中药冷刺激可以降低WST评分，常用药有薄荷、冰片等芳香药。本研究结果表明，中药可促进卒中后吞咽障碍患者吞咽功能恢复，提示临床治疗过程中，可以在现有治疗手段的基础上，辨证选用中药如石菖蒲、黄芪、红花、地龙等，以改善卒中后患者的吞咽障碍。

传统的中药治疗常常以汤剂、颗粒剂或者胶

囊等形式通过口服进行,而且往往是液体的形式,但液体、胶囊等药物口服会增加吞咽困难患者咳嗽和误吸的风险。在纳入本次Meta分析的临床研究中,中药的给药方式非常丰富,包括口服、鼻饲、冷刺激、喷雾及熏蒸。对于卒中后吞咽障碍的患者而言,合适的给药途径对减少误吸和提高治疗效果非常重要。纳入的23项研究中有7项研究采用汤剂鼻饲,故该给药途径是值得推荐的,这也与现代医学相关指南的推荐相吻合^[2]。这项研究的证据结果也支持对汤剂鼻饲可进行一些特殊的剂型改良,如喷雾剂、配合局部刺激(尤其是冷刺激)等形式,以降低临床发生误吸风险,同时增强药物局部作用效果,符合临床需求。

本次Meta分析存在以下局限性:(1)纳入的研究数量较少,存在各种偏倚风险(主要存在随机序列产生及分配隐藏不合理、未设置盲法等),研究质量偏低,且在应用GRADE方法进行评价后,证据分级级别较低(证据等级为低级和极低级),因此应谨慎对待本研究结论。(2)在对文献的筛选过程中发现,所有文献均未提及医学伦理学信息,且大部分文献未提供作者联系方式,无法进一步联系作者以核实相关信息。文献的筛选及评价工作尽管还需通过研究者讨论或第三方协调裁定的,仍然无法完全消除主观因素,可能会对结论的客观性产生一定的影响;同时本研究仅对中、英文文献进行检索,纳入的23项研究均在中国地区进行,语种较单一,研究对象局限于中国人群,存在地域局限性。(3)纳入的研究对不良事件的关注不足。纳入的研究中只有7项研究报告了是否发生不良事件,这可能与研究人员对于不良事件(误吸、呛咳等)的关注度不够有关,但这将不利于证明中药治疗卒中后吞咽障碍的安全性。本次评价未对中药给药方式进行数据分析,考虑到给药方式可能是最终提示中药有效的关键一步,故未来研究可以进一步探讨。

综上,目前的证据表明,中药治疗卒中后吞咽障碍安全且具有一定疗效,尤其与其他治疗措施联用时,可更好地改善吞咽功能。但该结论的证据质量等级不高,研究结论需谨慎对待;今后需采用更多高质量、设计严谨、样本量充足的临床试验进行深入研究,以克服本研究的局限性,更全面地反映现实世界的临床实践。

参考文献:

- [1] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [2] FURIE K L, JAYARAMAN M V. 2018 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, 2018. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020176.
- [3] BONILHA H S, SIMPSON, ANNIE N, et al. The one-year attributable cost of post-stroke dysphagia [J]. Dysphagia, 2014, 29(5): 545-552.
- [4] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(12): 881-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.12.001.
- [5] SUNTRUPKRUEGER S, MINNERUP J, MUHLE P. The effect of improved dysphagia care on outcome in patients with acute stroke trends from 8-year data of a large stroke register [J]. Cerebrovasc Dis, 2018, 45(3-4): 101.
- [6] LIU T, DING Y, WEN A. Traditional Chinese medicine for ischaemic stroke [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 745. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30290-4.
- [7] WU B, LIU M, LIU H, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke [J]. Stroke, 2007, 38(6): 1973-1979.
- [8] GONG X, SUCHER N J. Stroke therapy in traditional Chinese medicine (TCM): prospects for drug discovery and development [J]. Phytomedicine (Jena), 2002, 9(5): 478-484.
- [9] HAN S Y, HONG Z Y, XIE Y H, et al. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post stroke recovery: a traditional and network meta-analysis [J]. Medicine, 2017, 96(49): e8830.
- [10] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4013-4017.
- [11] 刘鸣, 贺茂林. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [12] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405-412.
- [13] 陈红霞, 李小霞, 郭友华, 等. 补中益气汤加减配合康复治疗中风后吞咽障碍[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 239-242.
- [14] 郝文杰. 利咽通窍外治法对脑卒中后吞咽困难干预作用的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [15] 何迎春, 杨聘, 张如富. 培土益髓开窍法治疗脑卒中后吞咽障碍疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(5): 858-859.
- [16] 廖喜琳, 蔡超群, 刘海兰, 等. 中药冷刺激对脑卒中吞咽障碍痰热腑实型患者早期康复的护理研究[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(17): 1581-1582.

- [17] 徐惠兰, 赵新慧. 康复护理联合中药熏蒸对脑卒中并发吞咽障碍患者吞咽功能恢复的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 17(8): 1935-1936.
- [18] 杨峰, 李坤颖, 王茉莉, 等. 自制薄荷冰棒冷热交替刺激辅助治疗脑卒中患者吞咽障碍[J]. 护理学杂志, 2016, 31(15): 73-75.
- [19] 叶宇铁, 王宜健. 佛山人参再造丸联合康复手法治疗脑卒中后吞咽障碍40例临床疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2017, 8(15): 52-53.
- [20] 张雪梅, 郭占非, 赵建森. 会厌逐瘀解语汤治疗脑梗塞后假性球麻痹临床观察[J]. 中成药, 2013, 35(11): 2360-2363.
- [21] 朱文宗, 郑国庆, 金永喜, 等. 地黄止痉汤治疗中风后吞咽困难的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1294-1296.
- [22] 冯文丽, 莫新刚. 中西医结合辨证施治言语及吞咽障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 3057-3059.
- [23] 王雪莲, 毛芝芳. 中西医结合治疗脑卒中后吞咽困难临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(12): 24-25.
- [24] 杨海燕. “开窍利咽棒”联合吞咽功能训练治疗卒中后假性球麻痹35例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(4): 33-34.
- [25] FENG X(冯学功), HAO W(郝文杰), DING Z(丁舟), et al. Clinical study on Tongyan Spray (通咽喷雾剂) for post-stroke dysphagia patients: a randomized controlled trial [J]. Chin J Integ Med, 2012, 18(5): 345-349.
- [26] 毕小丽, 胡建芳, 周伍, 等. 化痰开窍中药配合功能训练治疗脑梗死患者吞咽障碍的临床观察[J]. 中国医药导报, 2014, 11(20): 103-105, 113.
- [27] 李丽娜. 涤痰汤合通窍活血汤联合吞咽功能训练对脑梗死后吞咽障碍的疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(5): 526-528.
- [28] 王胜芳, 张小容, 赵萍, 等. 补阳还五汤合涤痰汤加减联合吞咽功能训练治疗脑梗死后吞咽障碍(痰瘀互结证)的临床效果[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2665-2669.
- [29] 武杰, 王玉, 刘建, 等. 涤痰汤加减联合表面肌电生物反馈对脑梗死后吞咽障碍患者吞咽功能的效应观察[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3338-3342, 3348.
- [30] 刘燕妮, 冯卫星, 闫咏梅. 地黄饮子结合 VitalStim 吞咽障碍治疗仪治疗脑卒中后吞咽障碍临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(29): 3200-3202.
- [31] 张瑞杰. 地黄饮子联合功能训练治疗脑梗死后吞咽障碍疗效观察[J]. 山西中医, 2018, 34(1): 13-15.
- [32] 耿郡唯. 会厌逐瘀汤结合吞咽训练治疗中风后吞咽障碍临床研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [33] 钟杭科. 活血通窍饮 I 号方联合吞咽功能训练治疗脑梗死后吞咽障碍临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(3): 53-56.
- [34] 陈妙, 赵娜, 周荣, 等. 吞咽荧光透视检查对加味地黄饮子治疗卒中后吞咽障碍的疗效评价[J]. 中国现代医生, 2018, 56(35): 32-36.
- [35] 朱金妹, 何俊, 言丽香, 等. 中西医结合治疗风痰阻络型脑卒中咽期吞咽障碍40例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(19): 91-94.

【责任编辑：贺小英】