

他汀类药物治疗血脂正常单纯收缩期高血压患者的疗效及安全性的Meta分析

魏晓晨^{1,2*}, 朱立勤^{2#}, 陈凡²(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市第一中心医院, 天津 300192)

中图分类号 R544.1 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0354-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.24

摘要 目的:系统评价他汀类药物治疗血脂正常单纯性收缩期高血压患者(ISH)的疗效及安全性。方法:计算机检索Pubmed、EMbase、Cochrane图书馆临床对照试验资料库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库及万方中华医学会期刊库,检索时间均从建库至2012年5月,手工检索相关文献。收集他汀类药物治疗血脂正常ISH患者的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的临床研究进行质量评价和资料提取后,采用Rev Man 5.0软件进行Meta分析。结果:共纳入17项RCT,包括1 297例患者。Meta分析结果显示,试验组较对照组能有效地降低收缩压(SBP)[MD=-4.56, 95%CI(-5.60, -3.53), $P<0.000\ 01$],防止舒张压(DBP)的过度降低[MD=3.26, 95%CI(1.42, 5.09), $P=0.000\ 5$],还能有效地缩小脉压差(PP)[MD=-8.41, 95%CI(-10.44, -6.38), $P<0.000\ 01$]。试验组对总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和不良反应发生率的影响与对照组比较,差异无统计学意义。结论:对于血脂正常的ISH患者,他汀类药物能有效地降低SBP,缩小PP,不良反应发生率低。

关键词 他汀类药物;单纯收缩期高血压;Meta分析

Efficacy and Safety of Statins in the Treatment of Normolipidemic Patients with Isolated Systolic Hypertension: a Meta-analysis

WEI Xiao-chen^{1,2}, ZHU Li-qin², CHEN Fan²(1.First Central Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of statins on normolipidemic patients with isolated systolic hypertension(ISH). METHODS: We searched Pubmed, EMbase, Controlled Trials of Cochrane Library, CBM, CNKI and Wanfang database from the date of establishment to May 2012. We also researched relevant journals and conference proceedings by hand. RCTs about statins for normolipidemic patients with isolated systolic hypertension were collected. After quality evaluation and data extraction, Meta-analysis of included literatures was conducted using Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 17 RCTs were included, involving 1 297 patients. Meta-analysis showed that statins group was more effective than control group in lowering SBP levels [MD=-4.56, 95%CI(-5.60, -3.53), $P<0.000\ 01$], PP levels [MD=-8.41, 95%CI(-10.44, -6.38), $P<0.000\ 01$]; while statins group was more effective than control group in preventing the decrease of DBP levels [MD=3.26, 95%CI(1.42, 5.09), $P=0.000\ 5$]; there was no significant difference between the 2 groups in TC levels, TG levels, LDL-C levels, HDL-C levels and the incidence of adverse drug reactions. CONCLUSION: For normolipidemic patients with ISH, statins are effective in lowering SBP levels, PP levels with less adverse drug reactions.

KEY WORDS Statins; Isolated systolic hypertension; Meta-analysis

单纯收缩期高血压(ISH)是高血压病的一种常见类型,收缩压(SBP)升高和脉压差(PP)增大是其主要特征,其中PP增大是心血管疾病的独立危险因素^[1-2]。《中国高血压防治指南》(2010)指出,对于SBP高而舒张压(DBP)不高甚至低的ISH患者治疗有一定难度,如何处理目前没有明确的证据^[3]。有研究表明^[4],对于血脂正常的ISH患者,他汀类药物可降低血压,降低PP,减缓ISH的病程。但由于同类研究样本量较小,质量参差不齐,影响了其结果的可信度,加之目前没有关于他汀类药物这方面疗效和安全性的系统评价,因此本研究对国内、外他汀类药物治疗血脂正常ISH患者的随机对照试验(RCT)进行了系统评价,以为临床应用提供依据。

1 资料与方法

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:022-23626391。E-mail:onlyxiao23@163.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-23626417。E-mail:zsq0713@yahoo.com.cn

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT。

1.1.2 研究对象 血脂正常的ISH患者。血压诊断标准:采用《中国高血压防治指南》(1999年和2005年)制定的诊断标准,即血压持续或3次以上非同日坐位SBP ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),DBP < 90 mm Hg,种族、年龄、性别不限。血脂诊断标准:采用《中国成人血脂异常防治指南》(1997年和2007年)的诊断标准或者纳入研究的患者均血脂正常。

1.1.3 干预措施 对照组为常规降压治疗;试验组在常规降压治疗的基础上,加用他汀类药物。常规降压治疗包括利尿剂、钙通道阻滞药(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)等。

1.1.4 结局指标 包括SBP、DBP、PP、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、不良反应发生率等。

1.2 排除标准

1)继发性高血压、肝肾功能衰竭、严重心脏瓣膜病、心律失常、心功能衰竭、脑血管疾病、外周血管疾病、痛风、高尿酸血症、严重支气管哮喘、甲状腺疾病、糖尿病。2)妊娠、哺乳期妇女。3)合并其他影响血压、血脂等指标的疾病患者。

1.3 文献检索

计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、Pubmed、EMbase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库及万方中华医学会期刊库。筛选相关中、英文文献及其参考文献,检索年限均从建库至2012年5月。中文检索词:“他汀”、“阿托伐他汀”、“氟伐他汀”、“辛伐他汀”、“洛伐他汀”、“瑞舒伐他汀”、“普伐他汀”、“收缩期高血压”、“单纯收缩期高血压”、“高血压”等。英文检索词:“statin(s)”,“atorvastatin”,“fluvastatin”,“simvastatin”,“lovastatin, rosuvastatin”,“pravastatin”,“systolic hypertension”,“isolated systolic hypertension”,“hypertension”,“ISH”。

1.4 质量评价

2名评价员独立选择试验、提取资料,并进行质量评价,如遇分歧讨论解决或由第三者判定。纳入文献的质量评价参考“Cochrane 系统评价员手册”5.1.0版关于RCT的质量评价标准^[5]进行。对于所纳入文献的发表是否存在偏倚及偏倚大小,采用倒漏斗图分析。

1.5 统计学方法

采用 Cochrane 协作网 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。采用 χ^2 检验和 I^2 检验统计学异质性。当 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $P\leq 0.1$, $I^2\geq 50\%$ 时,表明各研究间有统计学异质性,则采用亚组分析。若异质性仍存在,数据从临床意义角度能够进行合并者,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并谨慎解释所得结果。如果研究异质性太大,无法进行 Meta 分析时,则进行描述性分析。连续性变量用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)表示效应量,二分类变量用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其95%CI表示效应量,区间估计和假设检验的结果在森林图中列出。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关文献269篇。阅读文题及摘要后去重和排除不合格文献210篇,初步筛选出文献59篇。进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献42篇,最终纳入17项RCT,均是中文文献^[6-22]。文献筛选流程及结果详见图1。

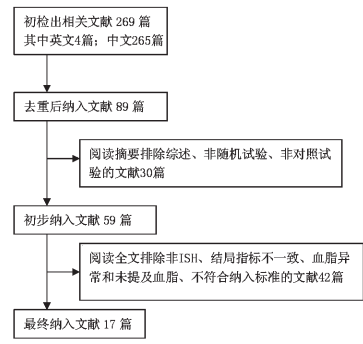


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Process and results of screening literature

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的17项RCT共包含ISH伴血脂正常患者1297例,其中治疗组656例,对照组641例。干预措施为试验组和对照组,其中有12项研究^[6-8,10-17,21]使用了阿托伐他汀,3项研究^[18-20]使用了辛伐他汀,1项研究^[9]使用了氟伐他汀,1项研究^[22]使用了洛伐他汀。16项研究^[6-20,22]比较了试验组和对照组治疗后SBP和DBP的变化。15项研究^[6-7,9-19,21,22]比较了试验组和对照组治疗后PP的变化。4项研究^[6,8,14,17]比较了试验组和对照组治疗后血脂的变化,其中3项研究^[6,14,17]比较了治疗后LDL-C、HDL-C、TG、TC的变化,1项研究^[8]比较了治疗后LDL-C、TC的变化。11项研究^[6-8,11-12,14-17,19-20]报道了对照组和试验组不良反应的发生情况。纳入研究的基本信息详见表1(结局指标包括:①SBP、DBP;②PP;③血脂水平;④不良反应;⑤其他)。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	年份	n		年龄,岁		干预措施		疗程,周	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
漆洁 ^[6]	2009	40	40	69.1±8.5	68.5±8.9	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②③④
陆凤鸣 ^[7]	2010	32	32	68.7±8.2	68.3±7.9	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②④
秦宁 ^[8]	2009	40	38	71.1±6.4	69.2±7.6	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	8	①③④⑤
范珂 ^[9]	2006	52	50	68.1±7.9	67.3±8.2	氟伐他汀40 mg/d+常规治疗	常规治疗	16	①②
崔淑娟 ^[10]	2007	35	32	68.9±8.2	67.8±7.9	阿托伐他汀10 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②⑤
陈群 ^[11]	2011	40	40	66.7±5.2	67.2±5.0	阿托伐他汀10 mg/d+常规治疗	常规治疗	20	①②④⑤
杨应军 ^[12]	2008	32	32	66.9±7.2	67.7±7.6	阿托伐他汀10 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②④
向红菊 ^[13]	2007	30	30	67.6±6.5	68.5±7.8	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②
夏晓芬 ^[14]	2008	31	30	67.1±7.5	65.1±8.4	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②③④
徐德鸿 ^[15]	2007	32	30	66.9±7.2	67.7±7.6	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②④
严山 ^[16]	2008	40	38	68±8	66±8	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②④
徐春霞 ^[17]	2011	39	39	68.6±8.7	69.0±8.4	阿托伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②③④
刘晓辉 ^[18]	2008	40	40	67.0±6.5	68.0±7.8	辛伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②
王淑兰 ^[19]	2010	85	85	65.2±4.7	64.9±5.2	辛伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	24	①②④
刘洪 ^[20]	2003	32	31	60~86	60~89	辛伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①④⑤
万元春 ^[21]	2009	21	21	57.5±8.5	57.8±8.4	阿托伐他汀10 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	②⑤
高寒梅 ^[22]	2009	35	33	67.8±8.1		洛伐他汀20 mg/d+常规治疗	常规治疗	12	①②⑤

2.3 纳入研究的方法学质量评价

6项研究^[6-8,14,17,21]描述了具体的随机方法,其中1项研究^[7]

采用就诊患者顺序单双号法分组,5项研究^[6,8,14,17,21]采用随机数字表法分组,其余研究虽标明“随机”,但未说明具体的随机

方法;所有研究均未描述分配隐藏和盲法;有1项研究^[8]描述了失访/退出的人数,对失访/退出原因进行了描述并且采用ITT(意向分析法)分析;所有研究均具有基线相似性,评分均为B级,详见表2。

表2 纳入研究的方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出 (试验组/对照组)	ITT 分析	基线 相似	质量 等级
漆洁 ^[6]	随机数字表法	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
陆凤鸣 ^[7]	就诊患者的顺序	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
秦宁 ^[8]	随机数字表法	不清楚	不清楚	2/4	是	相似	B
范珂 ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
崔淑娟 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
陈群 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
杨应军 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
向红菊 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
夏晓芳 ^[14]	随机数字表法	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
徐德鸿 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
严山 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
徐春霞 ^[17]	随机数字表法	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
刘晓辉 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
王淑兰 ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
刘洪 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
万元春 ^[21]	随机数字表法	不清楚	不清楚	0/0		相似	B
高寒梅 ^[22]	不清楚	不清楚	不清楚	0/0		相似	B

2.4 Meta分析结果

2.4.1 对SBP的影响 16项研究^[6-20,22]比较了试验组与对照组对SBP的影响,共1 255例患者,其中试验组635例,对照组620例,各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0$),故采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[MD=-4.56, 95% CI(-5.60, -3.53)],提示试验组较对照组能更有效降低SBP水平。

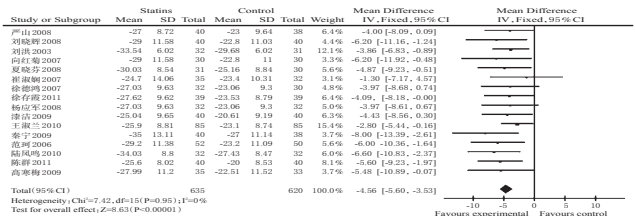


图2 2组SBP降低值比较的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of decrease of SBP in 2 groups

2.4.2 对DBP的影响 16项研究^[6-20,22]比较了试验组与对照组对DBP的影响,共1 255例患者,其中试验组635例,对照组620例,各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=85\%$),故采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[MD=3.26, 95% CI(1.42, 5.09)],提示试验组较对照组能更有效阻止DBP水平降低。

根据试验组使用他汀种类的不同进行亚组分析。①阿托伐他汀亚组:共纳入11项研究^[6-8,10-17],772例患者,各研究间有统计学异质性($P=0.008, I^2=58\%$),故采用随机效应模型进行分析。结果,2组比较差异有统计学意义[MD=2.15, 95% CI(0.77, 3.53), $P=0.002$],提示阿托伐他汀能有效地阻止DBP水平的降低。②辛伐他汀亚组:共纳入3项研究^[18-20],313例患者,各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=$

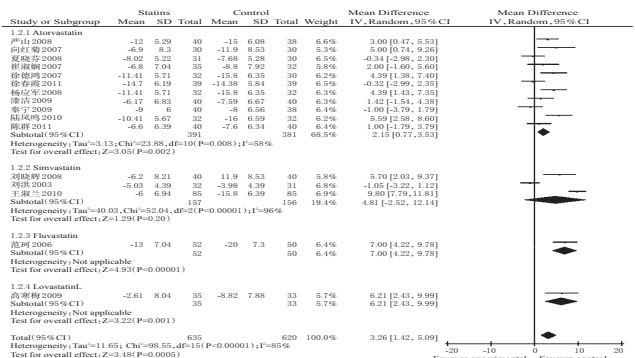


图3 2组DBP降低值比较的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of decrease of DBP in 2 groups

96%),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果,2组比较差异无统计学意义[MD=-4.81, 95% CI(-2.52, 12.14), $P=0.20$],提示辛伐他汀降低DBP水平与对照组效果相似。③氟伐他汀亚组:因只有1项研究^[9],故进行描述性分析,共102例患者,2组比较差异有统计学意义[MD=7.00, 95% CI(4.22, 9.78), $P<0.000 01$]。④洛伐他汀亚组:因只有1项研究^[22],故也进行描述性分析,共68例患者,2组比较差异有统计学意义[MD=6.21, 95% CI(2.43, 9.99), $P=0.001$]。

2.4.3 对PP的影响 15项研究^[6-7,9-19,21-22]比较了试验组与对照组对PP的影响,共1 156例患者,其中试验组584例,对照组572例,各研究间有统计学异质性($P<0.000 01, I^2=84\%$),故采用随机效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,2组比较差异有统计学意义[MD=-8.41, 95% CI(-10.44, -6.38)],提示试验组较对照组能更有效降低PP水平。

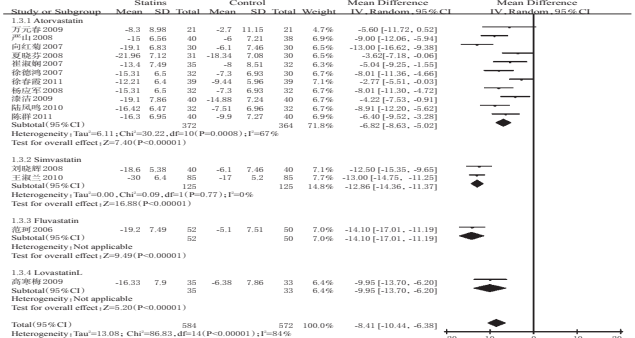


图4 2组PP降低值比较的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of decrease of PP in 2 groups

根据试验组使用他汀种类的不同进行亚组分析。①阿托伐他汀亚组:共纳入11项研究^[6-7,10-17,21],共736例患者,各研究间有统计学异质性($P=0.000 8, I^2=67\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果,2组比较差异有统计学意义[MD=-6.82, 95% CI(-8.36, -5.02), $P<0.000 01$],提示阿托伐他汀较对照组能更有效地降低PP的水平。②辛伐他汀亚组:共纳入2项研究^[18-19],共250例患者,各研究间无统计学异质性($P=0.77, I^2=0$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果,2组比较差异有统计学意义[MD=-12.86, 95% CI(-14.36, -11.37), $P<0.000 01$],提示辛伐他汀较对照组能更有效地降低PP的水平。③氟伐他汀亚组:因只有1项研究^[9],故进行描述性分析,共102例患者,2组比较差异有统计学意义[MD=-14.10, 95% CI(-17.01, -11.19), $P<0.000 01$]。④

洛伐他汀亚组：因只有1项研究^[22]，故也进行描述性分析，共68例患者，2组比较差异有统计学意义[MD=-9.95, 95% CI (-13.70, -6.20), $P<0.000\ 01$]。

2.4.4 对TC的影响 4项研究^[6,8,14,17]比较了试验组与对照组对TC的影响，共297例患者，其中试验组150例，对照组147例，各研究间无统计学异质性($P=0.003$, $I^2=78\%$)，故采用随机效应模型分析，详见图5。Meta分析结果显示，2组比较差异无统计学意义[MD=-0.14, 95% CI (-0.41, 0.13), $P=0.32$]，提示试验组与对照组治疗后TC水平相似。

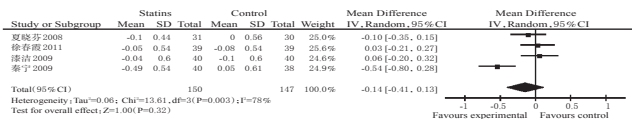


图5 2组对TC影响的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of TC levels in 2 groups

2.4.5 对TG的影响 3项研究^[6,14,17]比较了试验组与对照组对TG的影响，共219例患者，其中试验组110例，对照组109例，各研究间无统计学异质性($P=0.44$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型分析，详见图6。Meta分析结果显示，2组比较差异无统计学意义[MD=-0.04, 95% CI (-0.15, 0.07), $P=0.45$]，提示试验组与对照组治疗后TG水平相似。

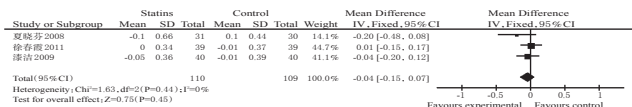


图6 2组对TG影响的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of TG levels in 2 groups

2.4.6 对LDL-C的影响 4项研究^[6,8,14,17]比较了试验组与对照组对LDL-C的影响，共297例患者，其中试验组150例，对照组147例，各研究间无统计学异质性($P=0.23$, $I^2=30\%$)，故采用固定效应模型分析，详见图7。Meta分析结果显示，2组比较差异无统计学意义[MD=-0.02, 95% CI (-0.10, 0.05), $P=0.51$]，提示试验组与对照组治疗后LDL-C水平相似。

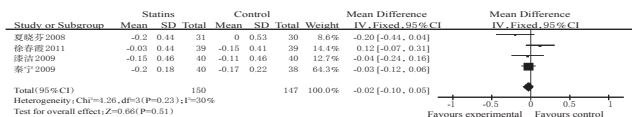


图7 2组对LDL-C影响的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of LDL-C levels in 2 groups

2.4.7 对HDL-C的影响 3项研究^[6,14,17]比较了试验组与对照组对HDL-C的影响，共219例患者，其中试验组110例，对照组109例，各研究间无统计学异质性($P=0.23$, $I^2=32\%$)，故采用固定效应模型分析，详见图8。Meta分析结果显示，2组比较差异无统计学意义[MD=-0.02, 95% CI (-0.09, 0.05), $P=0.53$]，提示试验组与对照组治疗后HDL-C水平相似。

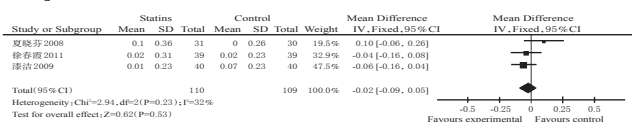


图8 2组对HDL-C影响的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of HDL-C levels in 2 groups

2.4.8 不良反应 11项研究^[6-8,11-12,14-17,19-20]报道了试验组与对照组发生不良反应的情况，共878例患者，其中试验组443例，对照组435例。2组不良反应表现为足踝水肿、腹胀、高尿酸血

症、低血压、心绞痛、皮疹、咳嗽等。其中，试验组有2例^[7,16]转氨酶升高，一例^[16]曾出现一过性丙氨酸氨基转移酶轻度增高($<50\text{ U}$)，1周后复查正常；另一例^[7]未超过正常值的2倍，持续监测无进一步上升。其余未见严重不良反应事件的报道。各研究间无统计学异质性($P=0.99$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型分析，详见图9。Meta分析结果显示，2组比较差异无统计学意义[RR=0.92, 95% CI (0.62, 1.36), $P=0.66$]，尚不能提示试验组不良反应的发生率高于对照组。

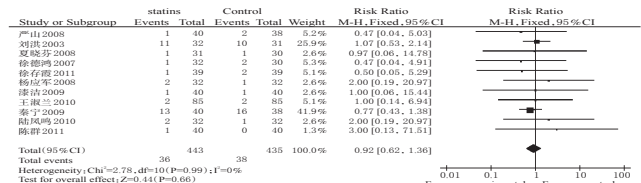


图9 2组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of adverse drug reactions in 2 groups

2.4.9 对其他指标的影响 2项研究^[10,21]比较了试验组与对照组对动脉弹性指数(C1、C2)的影响，其中对大动脉弹性指数(C1)的各研究间无统计学异质性($P=0.59$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型进行Meta分析，详见图10。结果，2组比较差异无统计学意义[MD=0.51, 95% CI (-0.91, 1.93), $P=0.48$]；对小动脉弹性指数(C2)的各研究间无统计学异质性($P=0.88$, $I^2=0$)，故采用固定效应模型进行Meta分析，详见图11。结果，2组比较差异有统计学意义[MD=1.32, 95% CI (0.77, 1.87), $P<0.000\ 01$]，提示他汀类药物能有效改善C2，对C1改善不明显。1项研究^[8]比较了试验组与对照组对血压平滑指数(SI)、高敏C反应蛋白(CRP)、体质质量指数(BMI)、颈动脉中膜厚度(IMT)的影响，结果2组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

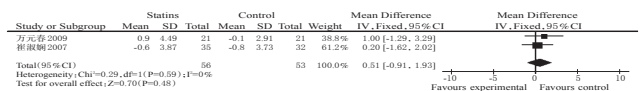


图10 2组对C1影响的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of C1 in 2 groups

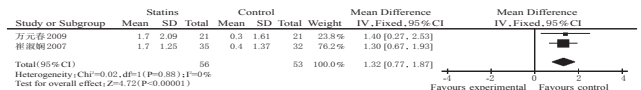


图11 2组对C2影响的Meta分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of C2 in 2 groups

2.5 发表偏倚评估

在以SBP为结局指标的16项研究中，以治疗后SBP的MD值为横坐标，以SE(MD)为纵坐标绘制倒漏斗图，见图12。图形存在不对称，提示可能存在发表偏倚。通过计算失安全系数(Nfs)来估计发表偏倚对结果的影响。失安全系数计算方法为 $Nfs = K[(Z^2 - 1.645^2)]/1.645^2$ ，其中K为所合并的研究数，Z为合并效应统计检验的Z值，其值越大说明发表偏倚的影响越小^[23]。本研究的Nfs=425，远大于纳入研究数，说明发表偏倚对研究结果的影响较小。

3 讨论

我国ISH的患病率高于收缩期和舒张期联合性高血压(SDH)的患病率，且对心血管系统的危害也高于其他高血压亚型^[24]。其病理生理机制为血压升高或正常高限的老年患者血管构造发生明显变化，血管壁弹力升高导致弹力纤维变薄、断裂及动脉胶原沉积，顺应性下降及僵硬性升高，血管平滑肌

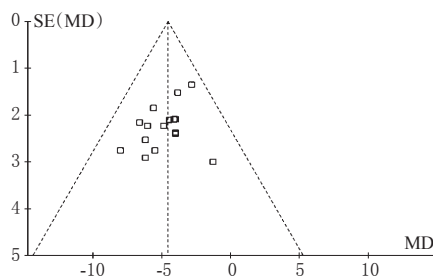


图 12 2组SBP的倒漏斗图分析

Fig 12 Funnel plot of SBP in 2 groups

细胞增殖,表型改变,引起SBP水平升高。除此之外,内皮功能紊乱可能对动脉僵硬度和脉搏波反射(PWR)产生重要影响^[1,25]。Staessen JA等^[26]的荟萃分析表明,有效的ISH治疗可以使ISH患者总病死率降低13%,心血管病死率降低18%,所有心血管并发症降低26%,卒中率降低30%,冠脉事件发生率降低23%。研究表明^[3,27],他汀类药物能有效降低ISH患者的血压和大动脉硬化程度,其机制可能与改善血管内皮功能有关。

本研究结果显示:(1)加用他汀类药物较单独的降压治疗能更有效地降低SBP,缩小PP。(2)对于ISH患者伴DBP过低者保持理想的DBP水平是治疗的难题^[28],而加用阿托伐他汀则能有效地防止DBP的过度降低,辛伐他汀在这方面无优势,氟伐他汀和洛伐他汀(只有1项研究)样本量有限,其疗效还需进一步研究。(3)对于血脂正常的ISH患者,加用阿托伐他汀对血脂没有影响(纳入文献均使用的是阿托伐他汀),其他他汀类药物还需进一步研究。(4)应用他汀类药物治疗未见明显不良反应。综上所述,对于ISH患者,即使血脂正常,加服他汀类药物亦能获得很大益处。

本文的局限性:(1)纳入17篇文献均为中文文献,部分纳入文献研究质量不高,多数RCT样本量较小。(2)部分指标存在异质性,进行亚组分析,多数未能找到异质性的原因。(3)可能存在发表偏倚。因此,尚需更多高质量的、大样本的、随机双盲对照试验来加以验证。

参考文献

- [1] 何莉,曾朝荣.单纯收缩期高血压[J].中华高血压杂志,2007,15(11):961.
- [2] 刘同宝.单纯收缩期高血压[J].山东医药,2008,48(29):113.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701.
- [4] Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, *et al.* Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002,39(6):1 020.
- [5] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL]. [2012-01-07]. <http://www.Cochrane-handbook.org>.
- [6] 漆洁.阿托伐他汀联合厄贝沙坦对老年单纯收缩期高血压患者血压的影响[J].右江民族医学院学报,2009,28(6):972.
- [7] 陆凤鸣,杨应军,于秋雁.阿托伐他汀和非洛地平缓释片联用对老年单纯收缩期高血压患者脉压的影响[J].中国慢性病预防与控制,2010,18(3):298.

- [8] 秦宁,徐俊伟,苏楠,等.阿托伐他汀治疗血脂正常老年高血压临床观察[J].心脑血管病防治,2009,9(3):205.
- [9] 范珂.氟伐他汀改善老年收缩期高血压患者脉压的临床观察[J].中国医师杂志,2006,18(1):132.
- [10] 崔淑娟,王立奎,王浩,等.阿托伐他汀改善老年收缩期高血压患者脉压与动脉弹性的研究[J].中国老年学杂志,2007,27(5):480.
- [11] 陈群,赵艳芳,刘平,等.阿托伐他汀对老年单纯收缩期高血压患者脉压的影响[J].医学综述,2011,17(24):3 806.
- [12] 杨应军,刘幼根,朱建峰,等.阿托伐他汀并厄贝沙坦对单纯收缩期高血压患者脉压的影响[J].心血管康复医学杂志,2008,17(5):494.
- [13] 向红菊,潘港,王福军,等.阿托伐他汀对血脂正常的老年收缩期高血压患者脉压的影响[J].心血管康复医学杂志,2007,16(2):160.
- [14] 夏晓芬,彭乐明.阿托伐他汀和氨氯地平联用对老年单纯收缩期高血压患者脉压影响[J].心脑血管病防治,2008,8(4):270.
- [15] 徐德鸿,李勇,张荣林.阿托伐他汀和氯沙坦联合用药对老年单纯收缩期高血压患者脉压的影响[J].中国临床药理学杂志,2007,16(3):142.
- [16] 严山.阿托伐他汀联合依那普利对老年单纯收缩期高血压的作用[J].岭南心血管病杂志,2008,14(4):252.
- [17] 徐春霞.氯沙坦联合阿托伐他汀治疗老年人单纯性收缩期高血压疗效观察[J].中国基层医药,2011,18(14):1 962.
- [18] 刘晓辉.辛伐他汀(理舒达)对老年收缩期高血压患者脉压的影响[J].实用心脑血管病杂志,2008,16(1):46.
- [19] 王淑兰.辛伐他汀联合氨氯地平对单纯收缩期高血压患者脉压的影响[J].现代中西医结合杂志,2010,19(23):2 906.
- [20] 刘洪.氯沙坦联合舒降之对老年人单纯收缩期高血压的影响[J].右江民族医学院学报,2003,22(5):654.
- [21] 万元春,安平.阿托伐他汀改善收缩期高血压患者脉压与动脉弹性的临床分析[J].中国临床实用医学,2009,3(10):59.
- [22] 高寒梅.观察洛伐他汀对老年单纯收缩期高血压患者脉压及动脉弹性的影响[J].中国临床实用医学,2009,3(7):24.
- [23] 何忠芳,刘芳,翟所迪,等.他汀类药物对脑梗死患者C-反应蛋白和颈动脉内中膜厚度影响的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(8):873.
- [24] 黄建凤,顾东风,宿少勇.我国成年人单纯性收缩期高血压患病率调查[J].中华预防医学杂志,2005,39(1):7.
- [25] 陈灵,许官学.非洛地平联合氟伐他汀钠治疗老年单纯收缩期高血压的临床观察[J].中国药房,2011,22(36):3 417.
- [26] Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials[J]. *Lancet*, 2000, 355:865.
- [27] Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, *et al.* Statin effects

他莫昔芬治疗多囊卵巢综合征疗效的系统评价

王爱华^{1*}, 唐惠林², 冯欣¹ (1. 首都医科大学附属北京妇产医院药剂科, 北京 100006; 2. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191)

中图分类号 R711 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0359-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.25

摘要 目的: 系统评价他莫昔芬对多囊卵巢综合征(PCOS)患者促排卵治疗的有效性。方法: 检索万方数据库、维普数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)、Pubmed、EMbase、Web of Science、Cochrane 系统评价和临床试验数据库, 收集相关临床对照试验, 用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 6 项临床对照试验, 共 762 名妇女, 4 项随机对照试验(RCT), 2 项非随机对照试验(Non-RCT)。Meta 分析结果显示, 他莫昔芬组的排卵率低于枸橼酸氯米芬组(CC) [OR=0.60, 95% CI(0.39, 0.90), $P=0.01$], 而人绒毛膜促性腺激素(HCG)注射日子宫内膜厚度优于 CC [WMD=0.80, 95% CI(0.74, 0.86), $P<0.000\ 01$]。而在妊娠率 [OR=0.63, 95% CI(0.37, 1.05), $P=0.08$]、流产率 [OR=1.50, 95% CI(0.35, 6.38), $P=0.58$]、HCG 注射日血清雌二醇(E_2)水平 [SMD=-0.59, 95% CI(-2.81, 1.62), $P=0.60$] 及 ≥ 18 mm 卵泡数方面 [WMD=-0.46, 95% CI(-1.54, 0.62), $P=0.40$], 他莫昔芬组和枸橼酸氯米芬组比较差异无统计学意义。在 CC 抵抗 PCOS 患者中, 他莫昔芬联合 CC 的疗效显著优于 CC 单独应用 [OR=12.36, 95% CI(2.68, 57.14), $P=0.001$]。尚无二药不良事件的具体报道。结论: 在治疗 PCOS 患者中, 他莫昔芬的疗效与 CC 无显著性差异, 然而在 CC 抵抗的 PCOS 患者中, CC 联合他莫昔芬的疗效显著优于单独应用 CC, 但尚需高质量的 RCT 进一步确证。

关键词 他莫昔芬; 枸橼酸氯米芬; 多囊卵巢综合征; 系统评价

Tamoxifen for Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review

WANG Ai-hua¹, TANG Hui-lin², FENG Xin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of tamoxifen for polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients systematically. METHODS: Retrieved from Pubmed, EMbase, Cochrane Library, Web of SCI, CNKI, Wanfang database, VIP, relevant clinical control trials were collected and Meta-analyses were conducted by RevMan 5.1 software. RESULTS: A total of 6 clinical controlled trials were collected, involving in 762 women, 4 RCT and 2 Non-RCT. Meta-analysis showed that tamoxifen was inferior to clomiphene citrate (CC) in ovulation rate [OR=0.60, 95% CI(0.39, 0.90), $P=0.01$], but human chorionic gonadotrophin (HCG) was better than CC in endometrial thickness [WMD=0.80, 95% CI(0.74, 0.86), $P<0.000\ 01$]. There was no significant differences between tamoxifen and CC in pregnancy rate [OR=0.63, 95% CI(0.37, 1.05), $P=0.08$], miscarriage rate [OR=1.50, 95% CI(0.35, 6.38), $P=0.58$], serum E_2 [SMD=-0.59, 95% CI(-2.81, 1.62), $P=0.60$] and number of follicles ≥ 18 mm [WMD=-0.46, 95% CI(-1.54, 0.62), $P=0.40$]. In CC-resistant PCOS women, the efficacy of tamoxifen combined CC was better than CC alone [OR=12.36, 95% CI(2.68, 57.14), $P=0.001$]. No adverse event of 2 drugs was reported. CONCLUSION: Tamoxifen is similar to CC for PCOS women, but tamoxifen combined with CC is better than CC alone in CC-resistant PCOS women. Further high quality RCT are needed to confirm.

KEY WORDS Tamoxifen; Clomiphene citrate; Polycystic ovarian syndrome; Systematic review

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性常见的内分泌紊乱疾病, 占生育年龄妇女的 5%~10%, 为无排卵性不育患者的 30%~60%, 甚至有报道高达 70%^[1]。以无排卵或排卵稀发、临床或生化高雄激素及多囊样卵巢为特征^[2-3]。调整内分泌紊乱和诱发排卵是治疗 PCOS 不孕患者的主要手段^[4]。枸橼酸氯米芬(Clomiphene citrate, CC)是传统的一线促排卵药物, 然而仍有 15%~20% 的 PCOS 患者使用 CC 后持续无排卵^[4]。

随着他莫昔芬等其他促排卵药物的应用, 近年来有不少研究对 CC 是否仍是 PCOS 不孕患者的一线促排卵药物提出质疑, 研究结果也存在很多争议^[5-6]。本系统评价的目的是评价他莫昔芬与 CC 对比用于治疗 PCOS 妇女有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 他莫昔芬治疗 PCOS 的临床试验, 包括随机

beyond lipid lowering: are they clinically relevant[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(3):225.

[28] 邹川南, 李建美, 张新金. 辛伐他汀对老年单纯收缩期高血压压差的影响[J]. *中国药房*, 2011, 22(4):356.

(收稿日期: 2012-07-09 修回日期: 2012-08-19)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 010-65250731-7249。

E-mail: aihuacat@126.com