

匹伐他汀对比阿托伐他汀治疗中国成人原发性高脂血症的Meta分析^Δ

徐赟毅^{1,2*}, 张博², 孙凯², 台红祥^{3#a}, 黄晓晨², 陈似俊⁴, 温克^{5#b}, 张丽志⁶, 宋宝玲²(1. 同济大学附属杨浦医院外科基地, 上海 200090; 2. 天津医科大学临床医学院医学系, 天津 300270; 3. 天津医科大学实验室与资产管理处, 天津 300070; 4. 同济大学附属杨浦医院肾内科, 上海 200090; 5. 天津医科大学基础医学院药理学系, 天津 300070; 6. 天津市第一中心医院妇科, 天津 300192)

中图分类号 R541.4;R589.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0106-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.27

摘要 目的: 系统评价匹伐他汀对比阿托伐他汀治疗中国成人原发性高脂血症的疗效及安全性, 为临床提供循证参考。方法: 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库, 人工检索 Google Scholar、百度学术等搜索引擎, 收集匹伐他汀(试验组)对比阿托伐他汀(对照组)治疗中国成人原发性高脂血症的随机对照试验(RCT), 筛选文献、提取资料并采用改良 Jadad 量表评价纳入研究的质量后, 采用 Rev Man 5.3 统计软件对两组患者的总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的变化水平、有效率及不良反应发生率等指标进行 Meta 分析。结果: 共纳入 5 项 RCT, 共 456 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者 TC 降低水平 [MD=0.09, 95% CI(0.01, 0.16), P=0.03] 高于对照组, HDL-C 升高水平 [MD=0.08, 95% CI(0.01, 0.14), P=0.03]、TG 降低水平 [MD=-0.13, 95% CI(-0.20, -0.06), P=0.000 4] 低于对照组, 差异均有统计学意义。两组患者 LDL-C 降低水平 [MD=-0.01, 95% CI(-0.13, 0.10), P=0.84]、有效率 [OR=0.75, 95% CI(0.15, 3.66), P=0.72]、不良反应发生率 [OR=0.68, 95% CI(0.44, 1.05), P=0.08] 比较, 差异均无统计学意义。结论: 匹伐他汀降低 TC 的疗效较好, 降低 LDL-C 的疗效与阿托伐他汀相当, 降低 TG 及升高 HDL-C 的疗效劣于阿托伐他汀。但两药安全性相当。

关键词 匹伐他汀; 阿托伐他汀; 原发性; 高脂血症; Meta 分析

Meta-analysis of Pitavastatin Comparison of Atorvastatin in the Treatment of Primary Hyperlipidemia in Chinese Adults

XU Jiayi^{1,2}, ZHANG Bo², SUN Kai², TAI Hongxiang³, HUANG Xiaochen², CHEN Sijun⁴, WEN Ke⁵, ZHANG Lizhi⁶, SONG Baoling² (1. Surgical Base, Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China; 2. Dept. of Medicine, Clinical Medical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300270, China; 3. Dept. of Laboratory and Equipment Management, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 4. Dept. of Nephrology, Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China; 5. Dept. of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 6. Dept. of Gynecology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate therapeutic efficacy and safety of pitavastatin comparison of atorvastatin in the treatment of primary hyperlipidemia in Chinese adults, and to provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from The Cochrane Library, PubMed, Chinese Journal Full-text Database, Wanfang database, and manually search Google Scholar, Baidu academic search engine, randomized controlled trials (RCTs) about pitavastatin (trial group) vs. atorvastatin (control group) in the treatment of primary hyperlipidemia in Chinese adults were collected. After literature screening, data extraction, quality evaluation of included studies with modified Jadad scale, Meta-analysis of the levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), response rate and the incidence of ADR was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 5 RCTs were included, involving 456 patients. Results of Meta-analysis showed that the decrease of TC level [MD=0.09, 95% CI(0.01, 0.16), P=0.03] in trial group was more better than control group, while the increase of HDL-C level [MD=0.08, 95% CI(0.01, 0.14), P=0.03] and the decrease of the TG level [MD=-0.13, 95% CI(-0.20, -0.06), P=0.000 4] in trial group were worse than control group, with statistical significance. There was no statistical difference in the decrease of LDL-C [MD=-0.01, 95% CI(-0.13, 0.10), P=0.84], response rate [OR=0.75, 95% CI(0.15, 3.66), P=0.72] or the incidence of ADR [OR=0.68,

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81173058、81502419)

* 住院医师。研究方向: 普通外科学、心血管药理学。E-mail: jiyixu194@163.com

#a 通信作者: 实验师, 硕士。研究方向: 心血管药理学。电话: 022-83336763。E-mail: thx221@163.com

#b 通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 心血管药理学。电话: 022-23542523。E-mail: kewen912@gmail.com

95% CI(0.44, 1.05), $P=0.08$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Pitavastatin has better therapeutic efficacy in decreasing TC, but its therapeutic efficacy in decreasing LDL-C is similar to that of atorvastatin; its therapeutic efficacy in decreasing TG and increasing HDL-C is worse than that of atorvastatin. The safety of them is equivalent.

KEYWORDS Pitavastatin; Atorvastatin; Primary; Hyperlipemia; Meta-analysis

世界卫生组织的统计报告指出,缺血性心脏病(Ischemic heart disease)位居2010年和2015年全球主要死亡原因之首^[1]。缺血性心脏病作为冠心病的一类,其发生与血脂异常及其他心血管风险因素所致的冠状动脉粥样硬化有关,所以干预调控血脂水平对防治冠心病有一定的意义^[2]。

3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,即他汀类药物,是迄今为止疗效最好的降脂药物,主要降低低密度脂蛋白(LDL-C)水平,高剂量应用下还可以降低总胆固醇(TC)水平,部分他汀类药物还能升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[3-5]。匹伐他汀(Pitavastatin)是一种新型HMG-CoA还原酶抑制剂,胡秀慧等^[4]的系统评价结果提示该药在LDL-C降低水平方面较其他他汀类药物显著;李亚丽等^[5]的系统评价结果提示其疗效与阿托伐他汀(Atorvastatin)比较差异无统计学意义,此外此药具有服用剂量低、安全性较佳的优势。上述文献纳入了大量在国外进行的研究,较难直接评价匹伐他汀在国内的应用效果。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了匹伐他汀对比阿托伐他汀治疗中国成人原发性高脂血症的疗效及安全性,为临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法均纳入,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《中国成人血脂异常防治指南》的成年原发性高胆固醇血症患者^[6-7],性别不限,国籍限定为中国。

1.1.3 干预措施 观察组患者采用匹伐他汀治疗,剂量为2 mg/d,疗程不限;对照组患者采用阿托伐他汀治疗,剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标 主要分析比较两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的变化水平、有效率及不良反应发生率。

1.2 排除标准

①研究对象为非原发性高胆固醇血症者(如继发性高胆固醇血症或合并糖尿病等);②对他汀类药物不能耐受者(如合并肝肾功能障碍、妊娠或哺乳期妇女等);③相关数据资料不完整的研究文献。

1.3 检索策略

计算机检索The Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库,人工检索Google Scholar、

百度学术等搜索引擎检索并纳入符合要求的文献,检索时限为2010年1月—2017年2月。中文检索式:“匹伐他汀”和“阿托伐他汀”和“高脂血症”或“高胆固醇血症”;英文检索式:“Pitavastatin” and “Atorvastatin” and “Hyperlipemia” or “Hypercholesterolemia”。

1.4 资料提取

根据所设定的纳入与排除标准,由两位评价员独立对检索得到的文献进行阅读,当意见不统一时由第三位评价员参与讨论并解决。资料提取内容包括:方法学质量;基本信息(题目、作者、发表时间等);病例特征(各组病例数、基线可比性、干预措施等);结局指标。

1.5 质量评价

采用改良的Jadad量表^[8]评价纳入研究的质量,评分主要包括:①随机序列的产生(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);②分配隐藏(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);③盲法(恰当2分,不清楚1分,不恰当0分);④有无撤出或退出(描述者1分,未描述者0分)。总分为7分,1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.6 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。对纳入研究进行异质性检验,根据 I^2 值及 P 值来判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10, I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。连续型变量使用标准差(MD)表示,二分类变量采用比值比(OR)表示,区间估计采用95%置信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入研究基本信息

检索得613篇文献,阅读文题及摘要,初筛得48篇;阅读全文后排除43篇,最终纳入研究5篇(项)研究,共456例患者^[9-13]。文献筛选流程见图1。纳入研究基本信息见表1。

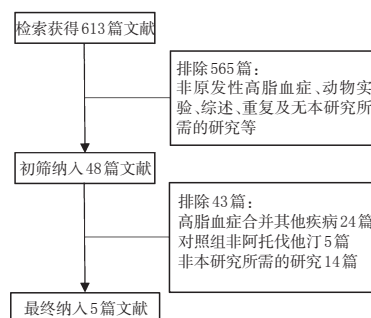


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart of literature screening

表1 纳入研究基本信息及质量评价结果

Tab 1 Basic information and quality evaluation results of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁		病例数(治疗方案)		结局指标	Jadad评分
	试验组	对照组	试验组	对照组		
朱红2010 ^[9]	49.40±9.10	50.30±8.60	19(匹伐他汀2 mg,qn)	21(阿托伐他汀10 mg,qn)	4,8周时空腹静脉血LDL-C,TC,TG,HDL-C,不良反应发生率	4
周海洋2013 ^[10]	54.93±8.94	54.37±9.38	109(匹伐他汀2 mg,qn)	110(阿托伐他汀10 mg,qn)	4,8周时空腹静脉血LDL-C,TC,TG,HDL-C,不良反应发生率	4
侯海霞2013 ^[11]	55.10±7.10	57.80±10.20	33(匹伐他汀2 mg,qn)	35(阿托伐他汀10 mg,qn)	8周时空腹静脉血LDL-C,TC,TG,HDL-C,不良反应发生率	5
陈还珍2015 ^[12]	58.21±9.44	57.59±10.35	34(匹伐他汀2 mg,qn)	32(阿托伐他汀20 mg,qn)	4,12周时空腹静脉血LDL-C,TC,TG,HDL-C,不良反应发生率	4
郭永道2012 ^[13]	58.00±7.80		32(匹伐他汀2 mg,qn)	31(阿托伐他汀20 mg,qn)	8周时空腹静脉血LDL-C,TC,TG,HDL-C,有效率,不良反应发生率	3

2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的5项研究,均为在国内开展的RCT。5项研究均提及使用随机方法分组,但4项^[9-10,12-13]研究未描述随机序列产生方法、未对分配隐藏进行方法描述、未描述盲法的开展方法,1项^[11]研究未对撤出或退出试验的患者数量及原因进行报道,所有研究均分析比较了两组患者的基线。评分结果:高质量研究(>4分)有4项^[9-12],低质量研究(<3分)有1项^[13]。偏倚风险图见图2、图3。

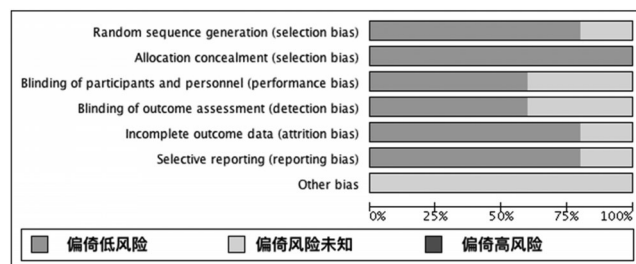


图2 纳入研究偏倚风险图

Fig 2 Risk bias of included studies

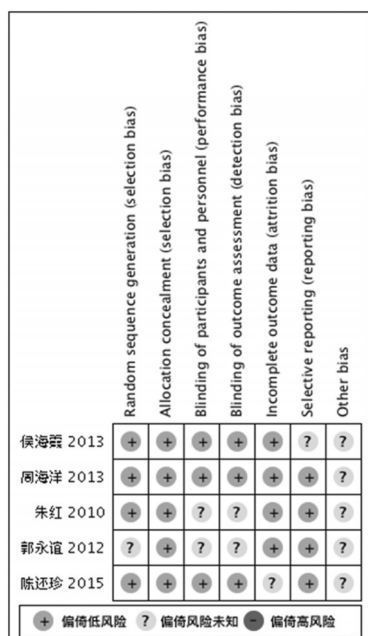


图3 纳入研究个体风险偏倚图

Fig 3 Individual risk bias of included studies

2.3 Meta分析结果

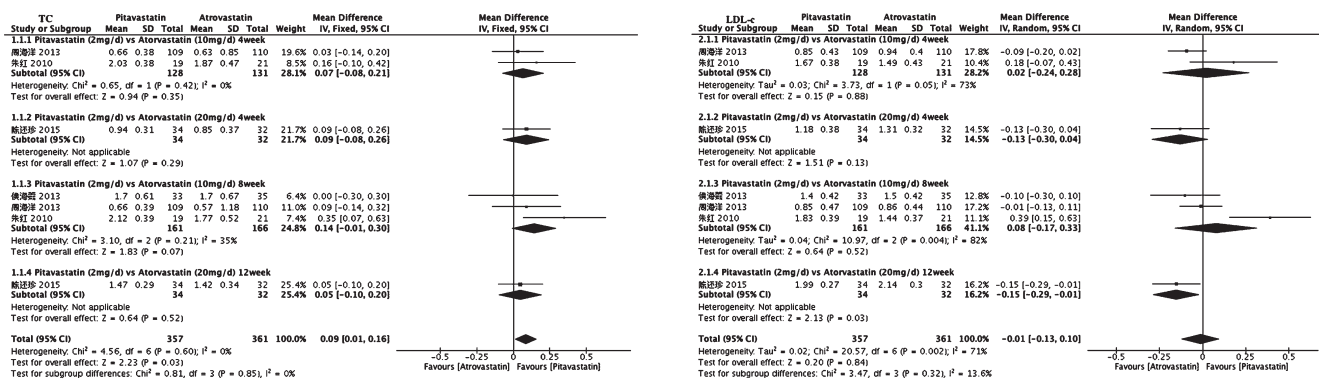
4项研究^[9-12]采用连续型变量对试验数据进行报道,另有1项^[13]研究采用二分类变量对试验数据进行了报道。并以对照组10 mg/d治疗4、8周,20 mg/d治疗4、12周为亚组进行分析。

Meta分析结果见图4。

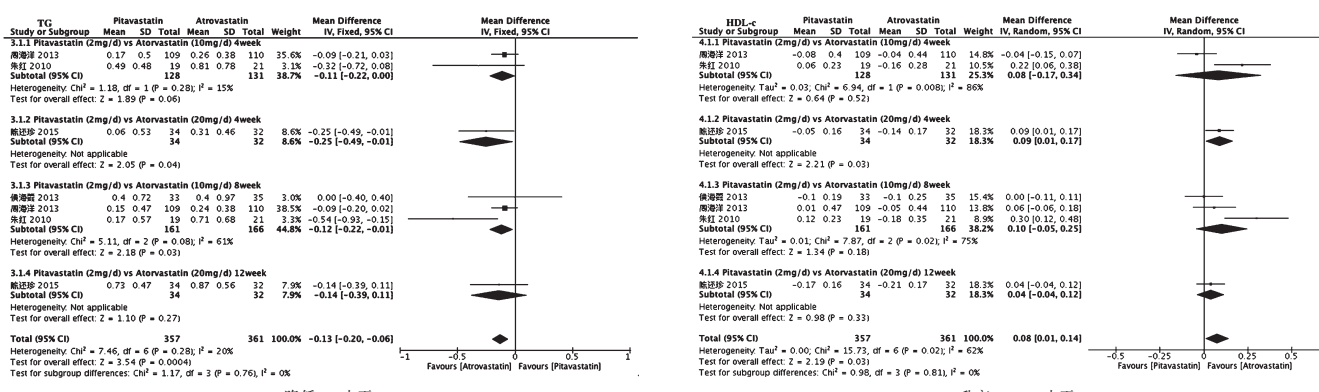
2.3.1 TC降低水平 4项研究报道了TC降低水平,共718例患者^[9-12]。各研究间无统计学异质性($P=0.60, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者TC降低水平高于对照组,差异有统计学意义[MD=0.09, 95% CI(0.01, 0.16), $P=0.03$]。亚组分析结果显示,试验组患者TC降低水平与对照组(10 mg/d)治疗4周比较[MD=0.07, 95% CI(-0.08, 0.21), $P=0.35$]、与对照组(20 mg/d)治疗4周比较,[MD=0.09, 95% CI(-0.08, 0.26), $P=0.29$]、与对照组(10 mg/d)治疗8周比较[MD=0.14, 95% CI(-0.01, 0.30), $P=0.07$]、与对照组(20 mg/d)治疗12周比较[MD=0.05, 95% CI(-0.10, 0.20), $P=0.52$],差异均无统计学意义。详见图4A。

2.3.2 LDL-C降低水平 4项研究报道了LDL-C降低水平,共718例患者^[9-12]。各研究间有统计学异质性($P=0.002, I^2=71%$),采用随机效应模型进行分析。结果显示,两组患者LDL-C降低水平比较差异无统计学意义[MD=-0.01, 95% CI(-0.13, 0.10), $P=0.84$]。亚组分析结果显示,试验组患者LDL-C降低水平与对照组(10 mg/d)治疗4周比较[MD=0.02, 95% CI(-0.24, 0.28), $P=0.88$]、与对照组(20 mg/d)治疗4周比较[MD=-0.13, 95% CI(-0.30, 0.04), $P=0.13$]、与对照组(10 mg/d)治疗8周比较[MD=0.08, 95% CI(-0.17, 0.33), $P=0.52$],差异均无统计学意义;试验组患者LDL-C降低水平显著低于与对照组(20 mg/d)治疗12周,差异有统计学意义[MD=-0.15, 95% CI(-0.29, -0.01), $P=0.03$]。详见图4B。

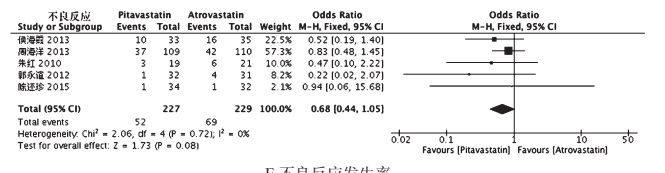
2.3.3 TG降低水平 4项研究报道了TG降低水平,共718例患者^[9-12]。各研究间无明显异质性($P=0.28, I^2=20%$),选用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组患者TG降低水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=-0.13, 95% CI(-0.20, -0.06), $P=0.0004$]。亚组分析结果显示,试验组患者TG降低水平与对照组(10 mg/d)治疗4周比较[MD=-0.11, 95% CI(-0.22, 0), $P=0.06$]、与对照组(20 mg/d)治疗12周比较[MD=-0.14, 95% CI(-0.39, 0.11), $P=0.27$],差异均无统计学意义;试验组患者TG降低水平显著低于对照组(20 mg/d)治疗4周[MD=-0.25, 95% CI(-0.49, -0.01), $P=0.04$]、对照组(10 mg/d)治疗8周[MD=-0.12, 95% CI(-0.22, -0.01), $P=0.03$],差异有统计学意义。详见图4C。



A.降低TC水平 B.降低LDL-C水平



C.降低TG水平 D.升高HDL-C水平



E.不良反应发生率

图4 Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta analysis

2.3.4 HDL-C 升高水平 4项研究报道了HDL-C升高水平,共718例患者^[9-12]。各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=62%$),选用随机效应模型进行分析。结果显示,试验组患者HDL-C升高水平显著低于对照组,差异有统计学意义[MD=0.08, 95% CI(0.01, 0.14), $P=0.03$]。亚组分析结果显示,试验组患者HDL-C升高水平与对照组(10 mg/d)治疗4周比较[MD=0.08, 95% CI(-0.17, 0.34), $P=0.52$]、与对照组(10 mg/d)治疗8周比较[MD=0.10, 95% CI(-0.05, 0.25), $P=0.18$]、与对照组(20 mg/d)治疗12周比较[MD=0.04, 95% CI(0.04, 0.12), $P=0.33$]。差异均无统计学意义;试验组患者HDL-C升高水平显著低于对照组(20 mg/d)治疗4周,差异有统计学意义[MD=0.09, 95% CI(0.01, 0.17), $P=0.03$]。详见图4D。

2.3.5 有效率 1项研究报道了有效率,共56例患者^[13]。各研究间差异无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。结果显示,两组患者有效率比较差异无统计学意义[OR=0.75, 95% CI(0.15, 3.66), $P=0.72$]。

2.3.6 不良反应发生率 1项研究报道了出现肌痛^[9]、4项研究报道了出现肝肾功能异常^[10-13], 2项研究报道了

出现消化道反应^[11-12], 5项研究均报道了其他不良反应,如头疼、皮肤反应、流感样症状等^[9-13]。各研究间无统计学异质性($P=0.72, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.68, 95% CI(0.44, 1.05), $P=0.08$]。详见图4E。

2.4 发表偏倚

本研究对TC降低水平为指标绘制了倒漏斗图,并进行了发表偏倚分析。结果,散点呈一定的偏态分布,提示存在一定的发表偏倚,详见图5。

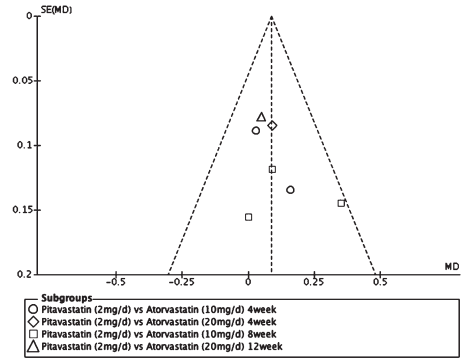


图5 TC降低水平的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the decrease of TC level

2.5 敏感性分析

在比较LDL-C降低水平时,朱红等^[9]的研究结果与Meta分析结果有差异。去除该研究后,以TC降低水平为指标绘制了倒漏斗图,并进行了发表偏倚分析。结果,该倒漏斗图散点呈一定的偏态分布,提示存在一定的发表偏倚,详见图6。

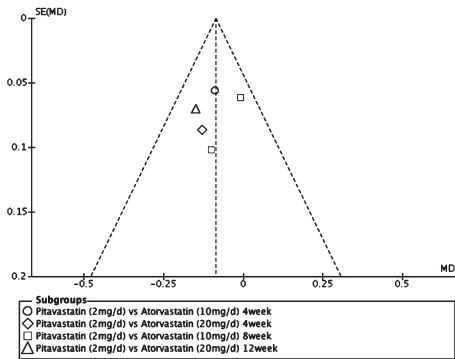


图6 LDL-C降低水平的倒漏斗图(去除分歧研究后)
Fig 6 Inverted funnel plot of the decrease of LDL-C level(after removing disagreement)

3 讨论

匹伐他汀是新一代HMG-CoA还原酶抑制剂,能显著降低TC和TG,也可降低LDL-C、极低密度脂蛋白(VLDL)的作用^[14],毒性较低、较为安全,此外还有抗动脉粥样硬化、促进血管生成和抗炎作用^[15-18],治疗时使用中小剂量即能达到良好效果^[19]。

本次系统评价中所纳入的研究对象均为国内患者,一定程度地避免了基因多态性对结果的影响。此外,还对用药剂量及治疗时间进行了亚组分析,进一步为临床用药提供参考。胡秀慧等^[4]、李亚丽等^[5]对该药物治疗高脂血症的疗效进行了系统评价,其中李亚丽等^[5]对治疗时间进行了亚组分析。由于评价时在国内开展的相关研究较少,故两项研究纳入了大量非中国患者为对象的研究。有研究表明基因多态性存在影响他汀类药物代谢动力学的作用,有分析^[20]显示,载脂蛋白E等基因具有一定影响他汀类药物降低LDL-C的作用。此外有研究^[21]提示,OATP1B1(SLCO1B1)基因多态性显著影响匹伐他汀的药动学参数。所以不同人种服用他汀类药物的疗效可能有所差异,亦可能影响系统评价的结果。

本次系统评价结果表明,试验组患者TC降低水平显著高于对照组,HDL-C升高水平、TG降低水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者LDL-C降低水平、有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。综上所述,匹伐他汀降低TC的疗效较好,降低LDL-C的疗效与阿托伐他汀相当,降低TG及升高HDL-C的疗效劣于阿托伐他汀。但两药安全性相当。

本研究的局限性:(1)部分纳入分析的研究未描述随机方法;(2)部分纳入分析的研究未阐述分配隐藏方法,存在选择偏倚可能;(3)部分纳入分析的研究未描述盲法,存在实施偏倚可能;(4)纳入分析的研究项目

较少、样本量较小,且部分证据治疗较低。故本研究所得结论需谨慎对待,尚待大样本、多中心的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] World Health Organization. *The top 10 causes of death* [EB/OL]. (2017-01-01) [2017-11-06]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
- [2] LEE G, ANDREW IS. *Goldman's cecil medicine*[M]. 24th edition. Amsterdam: Elsevier, 2012: 409-433, 1353.
- [3] LAURENCE L, JOHN S, KEITH L. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*[M]. 11th edition. New York: McGraw-Hill, 2005: 948.
- [4] 胡秀慧,李妙英,王茜.匹伐他汀治疗高脂血症临床效果的Meta分析[J].中国新药与临床杂志,2010,29(7):532-537.
- [5] 李亚丽,肖佳灵,彭卉,等.匹伐他汀治疗原发性高胆固醇血症的系统评价[J].循证医学,2010,10(6):349-354.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [7] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南:2016年修订版[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [8] JADAD AR, MOOR 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.
- [9] 朱红,李东野,夏勇,等.国产匹伐他汀钙片与阿托伐他汀钙片治疗高胆固醇血症的比较[J].徐州医学院学报,2010,30(11):719-721.
- [10] 周海洋,刘杰,任文刚.匹伐他汀钙片治疗高胆固醇血症的有效性和安全性研究[J].世界临床药物,2013,34(8):464-468.
- [11] 侯海霞,华琦,刘荣坤,等.匹伐他汀与阿托伐他汀治疗高脂血症的比较[J].中华保健医学杂志,2013,15(5):388-390.
- [12] 陈还珍,张艳丽,魏霞,等.匹伐他汀治疗高脂血症临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(6):822-824.
- [13] 郭永谊,刘增香,张书娅.匹伐他汀治疗高胆固醇血症的药物经济学分析[J].中国现代药物应用,2012,6(20):66-67.
- [14] SAITO Y, YAMADA N, TERAMOTO T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three- group parallel comparison[J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2002, 52(4): 251-255.
- [15] 张晶,周立君,栾天竹,等.匹伐他汀临床应用的最新进展[J].现代生物医学进展,2014,14(12):2383-2386.
- [16] POURATI I, KIMMELSTIEL C, RAND W, et al. Statin use is associated with enhanced collateralization of severely diseased coronary arteries[J]. *Am Heart J*, 2003, 146

中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症有效性和安全性的Meta分析^Δ

袁洪波^{1,2,3*}, 张伶俐^{1,2,3}, 杨春松^{1,2,3#}, 刘砚韬^{1,2,3} (1.四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041; 2.四川大学华西第二医院循证药学中心, 成都 610041; 3.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

中图分类号 R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0111-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.28

摘要 目的:系统评价中国女性患者溴隐亭阴道给药治疗高催乳素血症的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、The Cochrane Library、Excerpta Media Database、中国期刊全文数据库(CJFD)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBMdisc),收集中国女性患者采用溴隐亭口服片阴道给药(试验组)对比溴隐亭口服给药(对照组)治疗高催乳素血症的随机对照试验(RCT)。对符合纳入标准的研究提取资料并按照Cochrane系统评价员手册5.1.0评价纳入研究的方法学质量后,采用Rev Man 5.1统计软件对血清泌乳素(PRL)水平、月经改善率、妊娠恢复率、溢乳消失率、消化道不良反应发生率、神经系统不良反应发生率指标进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计1 175例患者。Meta分析结果显示,试验组患者消化道不良反应发生率[OR=0.14, 95%CI(0.09, 0.23), $P<0.001$]、神经系统不良反应发生率[OR=0.32, 95%CI(0.11, 0.90), $P=0.03$]显著低于对照组,差异均有统计学意义;两组患者血清PRL水平[MD=0.24, 95%CI(-0.94, 1.41), $P=0.69$]、月经改善率[RD=0.04, 95%CI(-0.04, 0.11), $P=0.32$]、妊娠恢复率[RD=0.01, 95%CI(-0.08, 0.10), $P=0.84$]、溢乳消失率[RD=0.05, 95%CI(-0.03, 0.13), $P=0.20$]比较,差异均无统计学意义。结论:溴隐亭阴道给药与口服给药相比,在疗效方面无显著差异,在消化道不良反应率、神经系统不良反应率方面存在明显优势,安全性更高,建议开发阴道给药的溴隐亭制剂。

关键词 溴隐亭;阴道给药;口服给药;系统评价;有效性;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Effectiveness and Safety of Bromocriptine by Vaginal Delivery for Hyperprolactinemia in Chinese Female Patients

YUAN Hongbo^{1,2,3}, ZHANG Lingli^{1,2,3}, YANG Chunsong^{1,2,3}, LIU Yantao^{1,2,3} (1.Dept. of Pharmacy, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Evidence-based Pharmacy Center, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3.Key Lab of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of bromocriptine by vaginal delivery in the treatment of hyperprolactinemia in Chinese female patients, and to provide evidence-based reference for clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, The Cochrane Library, Excerpta Medica Database, Chinese Journal Full-text Database, Wanfang Database and China Bdxiology Medicine disc, randomized controlled trials (RCTs) about bromocriptine oral tablets by vaginal delivery (trial group) vs. bromocriptine by oral administration (control group) in the treatment of bromocriptine in Chinese female patients were collected. After data extraction, quality evaluation of included studies with Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis of serum level of Prolactin levels, the rate of menstruation improvement, the rate of pregnancy recovery, the rate of galactorrhea disappearance, the incidence of ADR in digestive tract and the incidence of ADR in nervous system was conducted by using Rev Man

- (5):876-881.
- [17] WANG J, TOKORO T, HIGA S, et al. Anti-inflammatory effect of pitavastatin on NF-kappaB activated by TNF-alpha in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(4):634-639.
- [18] 惠春,林大专,孙莹.阿托伐他汀致不良反应24例文献分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(44):4189-4191.
- [19] 王龙琦.匹伐他汀:更适合国人的中小剂量他汀[N]. *医药经济报*, 2016-09-14(005).
- [20] POSTMUS I, TROMPET S, DESHMUKH HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins[J]. *Nat Commun*, 2014, 28(5):5068.
- [21] CHUNG JY, CHO JY, YU KS, et al. Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4):342-350.

Δ 基金项目:四川省科技厅项目(No.2012DTPY0024)

* 主管药师。研究方向:循证药学。电话:028-85501336。E-mail:bobozhu0825@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:循证药学和药物流行病学。电话:028-85503220。E-mail:yangchunsong_123@126.com

(收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-08-14)

(编辑:刘柳)