



· 药物与临床 ·

辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压疗效的 Meta 分析

廖国平¹ 邓芳文¹ 孙德贵¹ 胡建华¹ 林敬明² 尹新生^{1*}

1 湖南省常德市中医医院 湖南常宁 421500 2 南方医科大学珠江医院药学部 广东广州 510282

摘要: **目的** 研究辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 并发肺动脉高压 (PH) 的疗效与安全性。**方法** 计算机检索各大数据库, 收集辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 的随机对照试验, 检索时间为建库至 2018 年 9 月 31 日。由 2 名研究者按纳入标准独立筛选文献, 提取资料并进行质量评价, 用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入研究 10 项, 合计患者 580 例。Meta 分析结果显示, 辛伐他汀组第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁ 占预计值的百分比 (FEV₁%)、用力肺活量 (FVC)、肺动脉收缩压 (sPAP)、平均肺动脉压 (mPAP) 及 6min 步行距离 (6MWD) 等指标的改善情况优于对照组, 差异有统计学意义; 辛伐他汀组的 FEV₁/FVC 改善情况、不良反应与对照组比较, 差异无统计学意义。**结论** 辛伐他汀可有效降低 COPD 并发 PH 患者的肺动脉压, 并显著改善肺功能 (FEV₁、FEV₁% 百分比、FVC) 和 6MWD。

关键词: 辛伐他汀 肺疾病 慢性 阻塞性 肺动脉高压 Meta 分析

中图分类号: R563.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 14-120-02

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种严重危害人类健康的常见病、多发病, 是一种以气流持续受限为特征的疾病; 肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PH) 是 COPD 的并发症, COPD 患者并发 PH 时, 患者生存率及生活质量迅速恶化, 预后变差^[1]。目前对于 COPD 并发 PH 的治疗, 主要以 COPD 的基础治疗、长期氧疗、PH 的靶向治疗以及他汀类药物为主。目前, 辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 的疗效及安全性的研究较多, 但大多样本量较小, 方法学质量较低, 研究结果不尽一致, 存在一定的争议^[2-11]。因此, 本文通过 meta 分析评价辛伐他汀治疗 COPD 合并 PH 的疗效和安全性, 以期临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 Embase、Web of Science、the Cochrane Library、PubMed、中国生物医学文献数据库、CNKI、维普和万方数据库, 并追溯纳入研究的参考文献。检索词包括辛伐他汀相关: “羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂、他汀、HMG-CoA reductase inhibitor、辛伐他汀、simvastatin”; COPD 相关: “慢性阻塞性肺疾病、慢性阻塞性肺病、慢性气道阻塞、慢阻肺、肺疾病、慢性阻塞性; PH 相关: “肺动脉高压、肺高压、肺高血压、肺循环高压、肺性、高血压。检索时间均为建库至 2018 年 9 月 31 日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型: 随机对照试验。

1.2.2 研究对象: 确诊为 COPD 并发 PH 的患者。

1.2.3 干预措施: ①辛伐他汀 vs 安慰药; ②辛伐他汀 + 常规治疗 vs 常规治疗; ③辛伐他汀 + 常规治疗 vs 安慰药 + 常规治疗。以上 3 种干预方式可同时联用其他药物, 但两组其他药物必须相同。

1.2.4 结局指标: ①肺功能: 第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、FEV₁ 占预计值的百分比 (FEV₁%)、用力肺活量 (FVC) 和 FEV₁/FVC; ②肺动脉压: sPAP 和 mPAP; ③运动耐力: 6 min 步行距离 (6 minute walk distance, 6MWD); ④不良反应。

1.3 数据提取及质量评价

按照预先制定的数据提取表提取以下内容。①纳入研究

作者简介: 廖国平 (1987-), 男, 湖南衡阳人, 主管药师, 硕士研究生, 研究方向: 主要从事临床药学与医院中药新制剂研究。

*通信作者: 尹新生 (1970-), 男, 湖南衡阳人, 主任医师, 研究方向: 主要从事循证医学研究。

的基本信息: 题目、第一作者、发表时间、发表国家和文献来源等; ②研究方法和可能存在的偏倚; ③研究对象特征: 例数、年龄、性别、研究地点、病例诊断标准、研究对象纳入与排除标准、COPD 分期及有无并发症等; ④干预措施: 药物名称、给药途径、剂量、疗程, 对照方式等; ⑤治疗前后各项结局指标测量数据信息。参考 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版中对 RCT 的偏倚风险评价工具评价纳入研究的方法学质量。

1.4 统计分析

利用 Revman 5.3 软件进行 meta 分析。采用均数差 (mean difference, MD) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为疗效统计量。

2 结果

2.1 纳入文献

共检索到文献 121 篇, 依据纳入和排除标准, 最终纳入 10 项随机对照试验^[2-11]、共纳入 580 例患者; 10 项随机对照试验研究均为 2009 年以后公开发表。单项研究样本量 30 ~ 104 例。其中有 4 项研究未提及纳入患者的临床分期, 1 项研究的患者合并肺源性心脏病; 3 项随机对照试验研究采用了正确的随机分配方法, 但仅提到“低风险 (随机数字表)”; 10 项研究均未提及分配方案隐藏; 2 项研究对研究者和受试者使用盲法, 但结局测量者使用盲法不清楚; 8 项研究结果数据完整; 根据本研究指定的结局指标, 10 项研究均存在选择性报告结果的偏倚风险。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 对肺功能的影响: 辛伐他汀对 FEV₁、FEV₁%、FVC 的改善效果优于对照组 (MD=0.23, 95%CI: 0.16 ~ 0.31, P<0.00001; MD=6.73, 95%CI: 1.34 ~ 12.12, P=0.01; MD=0.39, 95%CI: 0.34 ~ 0.45, P<0.00001); 但对 FEV₁/FVC 的作用与对照组差异无统计学意义 (MD=5.10, 95%CI: -5.98 ~ 16.18, P=0.37)。

2.2.2 对肺动脉压的影响: 辛伐他汀降低 sPAP、mPAP 的效果优于对照组 (MD=-4.53, 95%CI: -8.87 ~ -0.19, P=0.04; MD=-3.73, 95%CI: -4.43 ~ -3.03, P<0.00001)。

2.2.3 对运动耐力的影响: 辛伐他汀对 6MWD 的改善效果优于对照组 (MD=59.09, 95%CI: 54.24 ~ 63.93, P<0.00001)。

2.2.4 不良反应: 纳入的 10 个研究中仅有 1 个研究^[11]报道了不良反应发生情况, 辛伐他汀组和对照组各有 1 例患者发生不良反应 (转氨酶轻度升高), 且两组不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论



本文则首次对辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压的疗效与安全性进行 meta 分析, 结果显示: 辛伐他汀组能明显改善 COPD 合并 PH 患者的 FEV₁、FEV₁%、FVC, 还能显著降低 sPAP 和 mPAP, 且能显著增加患者 6MWD, 提示其能提高患者运动耐力, 改善心肺功能和生活质量。

综上所述, 辛伐他汀能够改善 COPD 并发 PH 患者 FEV₁、FEV₁%、FVC 水平, 降低 mPAP 和 sPAP, 增加 6MWD, 但缺乏有效证据判定其对 FEV₁/FVC 的影响; 辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 患者的安全性还有待研究; 故仍需开展一系列高质量、大样本、多中心的随机对照试验来进一步证实辛伐他汀治疗 COPD 并发 PH 的疗效和安全性, 以期得出更为可靠的结论指导临床实践。

参考文献

- [1] 蔡柏菁. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压诊治的新认识[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(12): 1068-1071
- [2] 刘姝, 杨学平, 李峰, 等. 辛伐他汀治疗阻塞性肺病伴肺动脉高压病人的观察[J]. 中国民族民间医药, 2011, 19(4):87
- [3] 孟丽琴. 辛伐他汀改善慢性阻塞性肺病患者右心室功能的

作用研究[J]. 岭南心血管病杂志, 2011, 17(5):398-401

- [4] 曹艳红, 朱蓉. 辛伐他汀治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床研究[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2):247-9
- [5] 颜新彦, 喻昌利. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. 河北医药, 2010, 32(21):3002-4
- [6] 吴心宏, 石翔. 辛伐他汀联合西地那非治疗 COPD 相关肺动脉高压的临床研究[J]. 中国现代医生, 2012, 50(35):71-3
- [7] 冉群联, 夏碧桦. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血管内皮功能及肺动脉压的影响[J]. 临床合理用药, 2013, 6(2):6-8
- [8] 孙娟, 丁毅鹏. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(2):164-6
- [9] 詹钊, 韩冰冰. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(3):185-7
- [10] 韩玲. 辛伐他汀治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的临床研究[J]. 成都医学院学报, 2012, 03z:47-8
- [11] 任骋. 辛伐他汀对慢性肺源性心脏病患者右心功能的影响[J]. 临床荟萃, 2011, 26(22):1988-90

(上接第 118 页)

分显著。但是预混胰岛素注射治疗虽然有着明显的效果, 但是其治疗周期较长, 患者用药后其血糖控制效果不但不理想, 还会产生一定的不良反应, 影响患者的身体健康。阿卡波糖作为一种常用的降糖药物, 其能够对 α -葡萄糖苷酶活性产生抑制效果, 并且对患者血糖降低的效率极高, 血药浓度更加稳定, 患者应用后, 其能够有效降低不良反应发生风险, 降糖作用显著^[4]。同时阿卡波糖联合基础胰岛素治疗, 能够有效预防患者血糖波动, 加速药物起效时间以及持续时间, 治疗作用被充分释放, 患者治疗效果显著提高^[5]。对本次研究结果进行分析, 发现 2 型糖尿病患者采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗后, 其空腹血糖水平以及糖化血红蛋白水平均得到了显著改善, 要优于单一预混胰岛素治疗对患者血糖水平产生的影响, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时 2 型糖尿病患者采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗后, 其不良反应发生风险较低 (5.88%), 要低于预混胰岛素不良反应发生风险 (23.53%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 对 2 型糖尿病患者的临床治疗环节中, 积极

采用基础胰岛素联合阿卡波糖治疗, 患者血糖水平改善效果显著, 有助于患者临床症状缓解, 同时患者用药后的不良反应发生率较低, 具有一定的应用安全性, 治疗效果优异, 于临床中进行推广以及应用的价值较为显著。

参考文献

- [1] 王学书. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性[J]. 智慧健康, 2018, 4(09):43-44.
- [2] 叶根增, 黄德波, 廖文生. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗 2 型糖尿病伴早期糖尿病肾病的临床研究[J]. 海峡药学, 2018, 30(02):161-162.
- [3] 王小雁. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗高龄老年 2 型糖尿病合并高血压患者的临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(29):9-10.
- [4] 唐黎之, 张舫, 张雨薇等. 基础胰岛素联合阿卡波糖对比预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(03):227-235.
- [5] 秦健, 王秀萍, 张娜等. 甘精胰岛素联合阿卡波糖治疗注射预混胰岛素血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者有效性和安全性的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(05):439-441.

(上接第 119 页)

间较长, 并发症累积效应有关, 但绝大部分患者临床给予相应处理后获得缓解。

总之, 对于吉非替尼耐药的晚期 NSCLC 患者, 采用厄洛替尼进行治疗仍有部分患者可以获益, 尤其是吉非替尼治疗时获益的患者, 且不良反应比较低, 值得临床进行推广。

参考文献

- [1] Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [J]. Ann Oncol, 2014, 25 (3):27-39.
- [2] 宋雨光, 赵艳杰, 周蕾, 等. 厄洛替尼治疗吉非替尼耐药的晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(5):582-584.
- [3] 朱文科. 吉西他滨联合顺铂或卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(8):1098-1100.
- [4] 董娅, 赵钰玲, 范亚莉, 等. 吉非替尼与厄洛替尼治疗非小细胞肺癌脑转移的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(17):2732-

2737.

- [5] 黄诚, 吴标, 张晶, 等. 厄洛替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌 36 例[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(5):396-397.
- [6] 姜忠干, 胡春秀, 刘学武, 等. 靶向药物治疗对表皮生长因子受体基因不同位点突变的非小细胞肺癌患者预后影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015(23):2306-2308.
- [7] Yoshimura A, Uchino J, Tanimura K, et al. An observational study of the epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor resistance mechanism in epidermal growth factor receptor gene mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40):e12660.
- [8] 高炜, 徐娥, 徐艳霞, 等. 厄洛替尼二线治疗化疗失败的老年肺癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17):114-115.
- [9] 郝玮, 宋春青, 卢桂龙, 等. 厄洛替尼与多西他赛治疗一线化疗失败的晚期非小细胞肺癌疗效比较及对生存质量的影响[J]. 疑难病杂志, 2015(8):775-777.
- [10] 应晓珍. 厄洛替尼挽救治疗吉非替尼治疗失败的晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(9):859-861.