

# 依普利酮治疗原发性高血压疗效和安全性的系统评价/Meta分析再评价<sup>△</sup>

张平\*,高存州,邹婧,吴爱萍(贵州健康职业学院基础医学部,贵州铜仁 554300)

中图分类号 R543;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2530-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.16



**摘要** 目的:对依普利酮治疗原发性高血压疗效和安全性的系统评价/Meta分析进行再评价。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science、万方数据、中国知网、维普网等,收集依普利酮治疗原发性高血压的系统评价/Meta分析,检索时限均为建库起至2021年6月24日。筛选文献并进行资料提取后,采用PRISMA声明评价纳入文献的报告质量,采用AMSTAR 2量表评价纳入文献的方法学质量,采用GRADE方法评价纳入文献结局指标的证据质量,并对纳入文献的疗效和安全性指标评价进行汇总。结果:共纳入8篇系统评价/Meta分析,其中5篇为系统评价,3篇为Meta分析,共包含73个结局指标。PRISMA评分为7.5~23.5分,其中≤15分的有6篇(75.0%),>15~<21分的有1篇(12.5%),≥21分的有1篇(12.5%)。AMSTAR 2评价结果显示,2项研究的方法学质量等级为低级,6项研究为极低级。GRADE证据质量评价结果显示,高质量指标有3个,中质量指标有24个,低或极低质量指标有46个;导致降级的因素主要为局限性、不一致性、不精确性及发表偏倚。在治疗有效性方面,与安慰剂比较,依普利酮可显著降低患者的诊室血压和24 h动态血压;其在降低诊室血压方面的效果显著优于其他降压药物或与其他降压药物相当。依普利酮降低诊室收缩压的效果不及螺内酯和依那普利,或优于钙通道阻滞剂、依那普利和血管紧张素受体拮抗剂,或与钙通道阻滞剂和依那普利相当;依普利酮降低诊室舒张压的效果不及螺内酯、钙通道阻滞剂和依那普利,或与依那普利相当,而优于血管紧张素受体拮抗剂。在安全性方面,依普利酮的不良、严重不良和高钾血症发生率与安慰剂比较差异均无统计学意义,或其不良反应发生率显著高于安慰剂;该药的不良、严重不良反应发生率与其他降压药物比较差异均无统计学意义。结论:依普利酮治疗原发性高血压的疗效和安全性均较好,但目前相关系统评价/Meta分析的方法学质量整体较低,且证据水平普遍为中、低或极低,可能会降低该结论的真实性与有效性,应谨慎解读。

**关键词** 依普利酮;原发性高血压;疗效;安全性;系统评价;Meta分析;再评价

## Efficacy and Safety of Eplerenone in the Treatment of Essential Hypertension: Reevaluation of Systematic Review/Meta-analysis

ZHANG Ping, GAO Cunzhou, ZOU Jing, WU Aiping (Dept. of Basic Medicine, Guizhou College of Health Professions, Guizhou Tongren 554300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To reevaluate the systematic review/Meta-analysis of efficacy and safety of eplerenone in the treatment of essential hypertension. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Wanfang database, CNKI, VIP, systematic review/Meta-analysis about eplerenone in the treatment of essential hypertension were collected from the inception to June 24th, 2021. After literature screening and data extraction, the quality of included literatures were evaluated with PRISMA statement; methodology quality of included literatures were evaluated with AMSTAR 2 scale; GRADE method was adopted to evaluate the evidence quality of outcome measures. Efficacy and safety index evaluation of included literatures were summeried. RESULTS: A total of 8 systematic reviews/Meta-analyses were included, involving 5 systematic reviews and 3 Meta-analysis, including 73 outcome indicators. PRISMA scores ranged from 7.5 to 23.5, including 6 literatures (75.0%) with ≤15 points, 1 (12.5%) with >15-<21 points and 1 (12.5%) with ≥21 points. The results of AMSTAR 2 evaluation indicated that the methodological quality of 2 studies was low, and that of 6 studies was very low. GRADE quality evaluation results showed that there were 3 high quality indicators, 24 medium quality indicators and 46 low or very low quality indicators; the factors contributed to downgrading evidence quality were limitation, inconsistency, imprecision and publication bias. In terms of efficacy, compared with placebo, eplerenone could significantly reduce clinical blood pressure (CBP) and 24-hour ambulatory blood pressure (ABP). Its effect in reducing CBP was significantly better than other antihypertensive drugs or equivalent to other antihypertensive drugs. The effects of eplerenone on reducing clinical systolic blood pressure was not as good as spironolactone and enalapril, or better than calcium channel blocker, enalapril and angiotensin receptor antagonist, or equivalent to

calcium channel blocker and enalapril; the effect of eplerenone on reducing clinical diastolic blood pressure was not as good as spironolactone, calcium channel blocker and enalapril, or

<sup>△</sup> 基金项目:铜仁市科技计划项目(No.铜市科研[2020]90号)

\* 讲师,硕士。研究方向:心血管疾病。E-mail:545077638@qq.com



数、干预措施、结局指标、偏倚风险评价工具等。

## 1.4 评价方法

1.4.1 报告质量评价 采用PRISMA声明评价纳入文献的报告质量。该声明包括27个条目,具体条目参考文献[12]。评分标准为:单条目1分为完全报告,0.5分为部分报告,0分为未报告; $\leq 15$ 分为低质量, $> 15 \sim < 21$ 分为中等质量, $\geq 21$ 分为高质量<sup>[13]</sup>。

1.4.2 方法学质量评价 采用AMSTAR 2量表评价纳入文献的方法学质量。该量表包括共16个条目,其中条目1表示研究问题和纳入标准是否基于PICO(P表示患者的临床特征,I表示关注的处理措施或暴露因素,C表示对照措施,O表示关注的结局指标)构建;条目2表示是否制定了前期研究方案,若有修订,是否报告修订的细节;条目3表示研究类型的选择依据是否给予解释;条目4表示是否实施全面的文献检索;条目5表示研究筛选是否具有可重复性;条目6表示数据提取是否具有可重复性;条目7表示是否提供排除研究的清单以及排除理由;条目8表示是否详细描述了纳入研究的基本信息;条目9表示是否采用合适工具评价每个纳入研究的偏倚风险;条目10表示是否报告系统评价纳入研究的基金资助信息;条目11表示如果执行Meta分析,结果合成的统计学分析方法是否合适;条目12表示如果执行Meta分析,是否评价单个研究偏倚风险对Meta分析结果的影响;条目13表示在分析和讨论系统评价的结果时是否考虑了单个研究的偏倚风险;条目14表示是否对存在的异质性进行满意的解释与讨论;条目15表示如果进行定量合并,是否充分调查了存在发表偏倚的可能性,并讨论发表偏倚对结果的影响;条目16表示是否报告潜在的利益冲突来源,包括目前系统评价收到的基金资源。条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目。高质量为无或仅1个非关键条目不符合;中质量为超过1个非关键条目不符合;低质量为1个关键条目不符合,伴或不伴有非关键条目不符合;极低质量为超过1个关键条目不符合<sup>[14-16]</sup>。

1.4.3 证据质量评价 采用GRADE工具评价结局指标的证据质量,降级因素包括局限性、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚;分为高质量(不降级)、中等质量(降1级)、低质量(降2级)和极低质量(降3级)<sup>[17]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用描述性分析方法进行文献汇总分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得189篇相关文献,经阅读题目、摘要及全文后,最终纳入8篇文献<sup>[8-10,18-22]</sup>。文献筛选流程见图1。

### 2.2 纳入文献的基本信息

8篇文献<sup>[8-10,18-22]</sup>中,有英文2篇<sup>[9,21]</sup>、中文6篇<sup>[8,10,18-20,22]</sup>,包括系统评价5篇<sup>[9,18-21]</sup>、Meta分析3篇<sup>[8,10,22]</sup>,发表时间为2005—2020年。其中,6篇文献采用Cochrane手册

推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价<sup>[8-10,18-20]</sup>,1篇文献采用Jadad量表<sup>[21]</sup>,1篇文献未进行评价<sup>[22]</sup>。纳入系统评价/Meta分析的基本信息见表2。

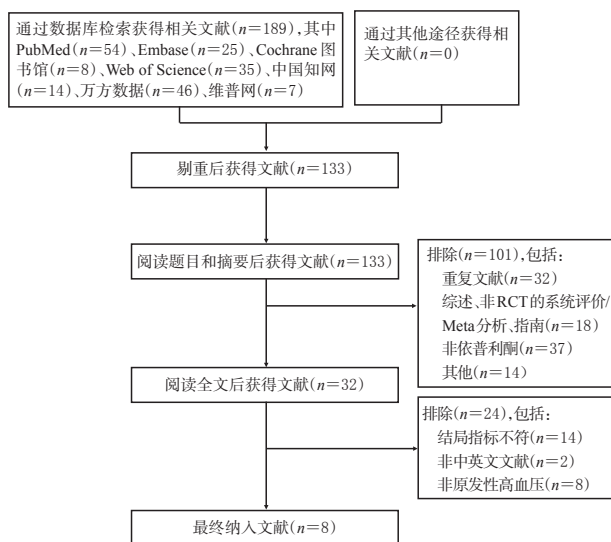


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening flow plot

### 2.3 纳入文献的质量评价

2.3.1 报告质量评价 纳入文献的PRISMA评价为7.5~23.5分。其中, $\leq 15$ 分的有6篇(75.0%)<sup>[8,10,18-20,22]</sup>,报告存在相对严重缺陷; $> 15 \sim < 21$ 分有1篇(12.5%)<sup>[21]</sup>,报告存在一定缺陷; $\geq 21$ 分有1篇(12.5%)<sup>[9]</sup>,报告相对完整。所有文献均全面报告了标题、纳入标准、概括效应指标;报告质量缺陷主要表现在目的、方案和注册、信息来源、资料提取、资料条目、研究偏倚、研究间偏倚风险、其他分析、资金等。结果见表3。

2.3.2 方法学质量评价 AMSTAR2评估结果显示,2篇文献的方法学质量等级为低级<sup>[9,21]</sup>,6篇文献为极低级<sup>[8,10,18-20,22]</sup>。只有2篇英文文献提供前期设计方案并注册<sup>[9,21]</sup>;3篇文献的检索策略不全面<sup>[8,10,22]</sup>;1篇文献提供了排除研究的清单及理由<sup>[9]</sup>;1篇文献未采用偏倚风险评价工具进行评价,且Meta分析的统计学方法也不合适<sup>[22]</sup>;4篇文献在讨论时未考虑单个研究的偏倚风险<sup>[18-20,22]</sup>;1篇文献调查了发表偏倚的可能性<sup>[21]</sup>。结果见表4。

2.3.3 纳入文献的证据质量分级 纳入文献的结局指标共有73个,其中高质量指标3个(4.1%),中质量指标24个(32.9%),低或极低质量指标46个(63.0%)。导致降级的因素主要为局限性、不一致性、不精确性及发表偏倚,其在对应结局指标中所占比例分别为52.0%、46.6%、26.0%、46.6%。结果见表5。

### 2.4 纳入文献的疗效指标评价结果

2.4.1 安慰剂 有6篇研究对依普利酮相较于安慰剂的有效性进行了分析<sup>[8-10,19-21]</sup>。结果显示,与安慰剂比较,依普利酮能够显著降低患者的诊室血压<sup>[8-10,19-21]</sup>和24 h动态血压( $P < 0.05$ )<sup>[19]</sup>。按依普利酮剂量的不同进行亚

表2 纳入系统评价/Meta分析的基本信息

Tab 2 General information of included systematic review/Meta-analysis

第一作者及发表年份	文献篇数(患者例数)	患者类型	试验组干预措施	对照组干预措施	偏倚风险评估工具	主要结论	PRISMA评分	结局指标
丁进叶 2016 <sup>[8]</sup>	13(3 795)	原发性高血压	依普利酮	安慰剂或其他降压药物	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	依普利酮治疗原发性高血压是相对有效的、安全的	12.5	①③④⑤
Tam 2017 <sup>[9]</sup>	5(1 437)	原发性高血压	依普利酮	安慰剂	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与安慰剂相比,50~200 mg/d的依普利酮可降低原发性高血压患者的血压(9.21/4.18 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa),且不同剂量依普利酮的降压效果无明显差异。25 mg/d的依普利酮并不能有效降低血压,且也无充分证据表明剂量超过200 mg/d的依普利酮可降低血压。副作用的现有证据不足且质量较低,无法就依普利酮的潜在危害得出结论	23.5	①
张平 2020 <sup>[10]</sup>	15(3 900)	原发性高血压	依普利酮	安慰剂或其他降压药物	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	依普利酮在原发性高血压治疗方面具有相对有效性与安全性	12.5	①③④
方志敏 a 2005 <sup>[18]</sup>	3(1 319)	原发性高血压	依普利酮	其他降压药物	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	与其他降压药物比较,依普利酮降压有效、安全。由于测量指标为终点替代指标,且RCT证据数量太少,故其长期疗效、对不同亚组患者作用的差别及其安全性等仍需更多高质量的RCT才能得出肯定结论	7.5	①
方志敏 b 2005 <sup>[19]</sup>	4(1 561)	原发性高血压	依普利酮	安慰剂	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	依普利酮降压有效、安全,其长期疗效、对不同亚组患者作用的差别及其安全性等仍需更多高质量的RCT才能得出肯定结论	10	①②③
方志敏 c 2005 <sup>[20]</sup>	3(1 010)	原发性高血压	依普利酮(100 mg/d)	安慰剂	Cochrane 手册推荐的偏倚风险评估工具	依普利酮(100 mg/d)降压是有效的,由于测量指标是终点替代指标(血压变化),故依普利酮的长期疗效仍需更多高质量的RCT才能得出肯定结论	10	①
Pelliccia 2014 <sup>[21]</sup>	11(3 566)	轻、中度原发性高血压	依普利酮	安慰剂或其他降压药物	Jadad 量表	依普利酮安全性较好,可降低轻中度高血压患者的血压,其降压效果与其他降压药物相当	20.5	①③④
孟婷婷 2015 <sup>[22]</sup>	3(624)	原发性高血压	依普利酮	血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类其他降压药物	未报道	依普利酮的降压效果与依那普利、氯沙坦相当。依普利酮是高血压患者的治疗选择之一	8.5	①

注:① 诊室血压;②24 h 动态血压;③不良反应发生率;④严重不良反应发生率;⑤高钾血症发生率

Note: ①clinical blood pressure; ②24-hour ambulatory blood pressure; ③the incidence of ADR; ④the incidence of serious ADR; ⑤the incidence of hyperkalemia

表3 纳入系统评价/Meta分析的PRISMA质量评分结果

Tab 3 PRISMA quality scoring results of included systematic review/Meta-analysis

PRISMA 条目	条目编号	完全满足		部分满足		不满足	
		文献篇数	占比,%	文献篇数	占比,%	文献篇数	占比,%
标题	1	8	100	0	0	0	0
结构式摘要	2	0	0	8	100	0	0
理论基础	3	2	25.0	3	37.5	3	37.5
目的	4	0	0	2	25.0	6	75.0
方案和注册	5	2	25.0	0	0	6	75.0
纳入标准	6	8	100	0	0	0	0
信息来源	7	2	25.0	0	0	6	75.0
检索	8	5	62.5	3	37.5	0	0
研究选择	9	2	25.0	2	25.0	4	50.0
资料提取	10	0	0	0	0	8	100
资料条目	11	0	0	2	25.0	6	75.0
单个研究存在的偏倚	12	1	12.5	6	75.0	1	12.5
概括效应指标	13	8	100	0	0	0	0
结果综合	14	4	50.0	4	50.0	0	0
研究偏倚	15	2	25.0	0	0	6	75.0
其他分析	16	1	12.5	3	37.5	4	50.0
研究选择	17	2	25.0	2	25.0	4	50.0
研究特征	18	1	12.5	7	87.5	0	0
研究内部偏倚风险	19	1	12.5	6	75.0	1	12.5
单个研究结果	20	7	87.5	0	0	1	12.5
结果的综合	21	7	87.5	0	0	1	12.5
研究间偏倚风险	22	1	12.5	0	0	7	87.5
其他分析	23	1	12.5	0	0	7	87.5
证据总结	24	1	12.5	7	87.5	0	0
局限性	25	4	50.0	0	0	4	50.0
结论	26	4	50.0	4	50.0	0	0
资金	27	2	25.0	0	0	6	75.0

组分析,结果显示,与安慰剂比较,50~400 mg/d的依普利酮均能有效降低患者的诊室血压,且400 mg/d的降低幅度最大,50~200 mg/d组组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而25 mg/d的依普利酮与安慰剂比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[9]</sup>。

2.4.2 其他降压药物 有4篇研究对依普利酮相较于其他降压药物的有效性进行了分析<sup>[8,10,21-22]</sup>。结果显示,依普利酮降低诊室血压的效果均显著优于其他降压药物( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>或与其他降压药物相当( $P>0.05$ )<sup>[22]</sup>。按降压药物种类进行亚组分析,结果显示,依普利酮降低诊室收缩压的效果不及螺内酯( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>和依那普利( $P<0.05$ )<sup>[10]</sup>,或优于钙通道阻滞剂( $P<0.05$ )<sup>[8,10]</sup>、依那普利( $P<0.05$ )<sup>[21]</sup>和血管紧张素受体拮抗剂( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>,或与钙通道阻滞剂( $P>0.05$ )<sup>[21]</sup>和依那普利相当( $P>0.05$ )<sup>[8]</sup>;依普利酮降低诊室舒张压的效果不及螺内酯( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>、钙通道阻滞剂( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>和依那普利( $P<0.05$ )<sup>[10,21]</sup>,或优于依那普利相当( $P>0.05$ )<sup>[8]</sup>,或优于血管紧张素受体拮抗剂( $P<0.05$ )<sup>[8,10,21]</sup>。

## 2.5 纳入文献的安全性指标评价结果

2.5.1 安慰剂 有4篇研究对依普利酮相较于安慰剂的安全性进行了分析<sup>[8,10,19,21]</sup>。结果显示,依普利酮的不良反应<sup>[8,10,19]</sup>、严重不良反应<sup>[8,10,21]</sup>和高钾血症<sup>[21]</sup>发生率与安慰剂比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),或不良反应发生率显著高于安慰剂( $P<0.05$ )<sup>[21]</sup>。

2.5.2 其他降压药物 有3篇研究对依普利酮相较于其

表4 纳入系统评价/Meta分析的AMSTAR2质量评价结果

Tab 4 AMSTAR2 quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

第一作者及发表年份	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
丁进叶 2016 <sup>[6]</sup>	是	否	否	否	是	是	否	部分是	是	否	是	否	是	是	否	否	极低
Tam 2017 <sup>[9]</sup>	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	低
张平 2020 <sup>[10]</sup>	是	否	否	否	是	是	否	部分是	是	否	是	否	是	是	否	否	极低
方志敏 a 2005 <sup>[18]</sup>	是	否	否	是	否	是	否	否	部分是	否	未进行Meta分析	未进行Meta分析	否	否	未进行Meta分析	否	极低
方志敏 b 2005 <sup>[19]</sup>	是	否	否	是	否	是	否	否	部分是	否	是	否	否	是	否	否	极低
方志敏 c 2005 <sup>[20]</sup>	是	否	否	是	否	是	否	否	部分是	否	是	否	否	是	否	否	极低
Pelliccia 2014 <sup>[21]</sup>	是	是	否	是	是	是	否	部分是	部分是	否	是	否	是	是	是	是	低
孟婷婷 2015 <sup>[22]</sup>	是	否	否	否	是	否	否	部分是	否	否	否	否	否	否	否	否	极低

表5 纳入系统评价/Meta分析的GRADE证据质量等级结果

Tab 5 Grade of GRADE quality evaluation results of included systematic review/Meta-analysis

第一作者及发表年份	结局指标(文献篇数)	加权均数差/比值比(95%置信区间)	P	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
丁进叶 2016 <sup>[6]</sup>	依普利酮vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(6)	-8.99(-10.62,-7.37)	<0.000 01	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低
	诊室舒张压变化(6)	-4.21(-5.07,-3.34)	<0.000 01	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低
	不良反应(6)	1.24(1.00,1.54)	0.06	降1级*	不降级	不降级	不降级	不降级	中
	严重不良反应(6)	1.87(0.64,3.44)	0.25	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	不降级	低
	依普利酮vs.螺内酯								
	诊室收缩压变化(1)	6.40(6.12,6.68)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	诊室舒张压变化(1)	3.10(2.82,3.38)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	不良反应(1)	1.65(0.88,3.10)	0.12	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	严重不良反应(1)	0.46(0.02,1.48)	0.64	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	降1级 <sup>○</sup>	极低
	依普利酮vs.依那普利								
	诊室收缩压变化(2)	-0.47(-3.12,2.18)	0.73	降1级*	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	极低
	诊室舒张压变化(2)	0.79(-0.58,2.16)	0.26	降1级*	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	极低
	不良反应(2)	0.90(0.61,1.32)	0.58	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	严重不良反应(2)	2.04(0.78,3.32)	0.15	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	降1级 <sup>○</sup>	极低
	依普利酮vs.氨氯地平								
	诊室收缩压变化(1)	-0.40(-0.66,-0.14)	0.003	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	诊室舒张压变化(1)	2.40(2.23,2.57)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	不良反应(1)	0.75(0.45,1.26)	0.28	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>○</sup>	低
	依普利酮vs.血管紧张素受体拮抗剂								
诊室收缩压变化(5)	-3.51(-5.20,-1.82)	<0.000 1	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低	
诊室舒张压变化(5)	-2.06(-2.97,-1.14)	<0.000 1	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低	
不良反应(5)	1.04(0.76,1.42)	0.81	降1级*	不降级	不降级	不降级	不降级	中	
严重不良反应(5)	2.93(0.30,28.73)	0.36	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	降1级 <sup>○</sup>	极低	
Tam 2017 <sup>[9]</sup>	依普利酮vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(12)	-9.21(-11.08,-3.74)	<0.000 01	不降级	降1级*	不降级	不降级	不降级	中
	诊室舒张压变化(12)	-4.18(-5.03,-3.33)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	不降级	高
	不良反应(3)	1.07(0.82,1.41)	0.62	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	不降级	中
	依普利酮(25 mg/d)vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(1)	-5.70(-11.89,0.49)	0.07	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	降1级 <sup>○</sup>	低
	诊室舒张压变化(1)	-2.00(-5.75,1.75)	0.30	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	降1级 <sup>○</sup>	低
	依普利酮(50 mg/d)vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(4)	-7.40(-9.59,-5.22)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	不降级	高
	诊室舒张压变化(4)	-3.73(-4.98,-2.48)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	不降级	中
	依普利酮(100 mg/d)vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(4)	-10.21(-12.37,-8.05)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	不降级	高
诊室舒张压变化(4)	-4.64(-6.18,-3.10)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>Δ</sup>	不降级	中	

注：“\*”表示纳入研究在随机、分配隐藏和盲法方面存在较高偏倚；“#”表示纳入的研究置信区间很窄或重叠程度较差，合并结果的P值很小、I<sup>2</sup>值较大(>75%)；“Δ”表示样本量太小，置信区间较宽；“◇”表示倒漏斗图不对称；“○”表示纳入研究数量少且为阳性，存在较大发表偏倚的可能

Note: “\*” means included studies has high bias risk in randomization, concealed allocation and blind method; “#” means CI range of included studies is very narrow or the overlap degree of CI is poor, and P value of combined results is very small, and I<sup>2</sup> value is large (>75%); “Δ” means small sample size and wide CI range; “◇” means asymmetrical funnel diagram; “○” means the number of included studies is small, and their results are positive, so there is a possibility of large publication bias

续表 5

Continued tab 5

第一作者及发表年份	结局指标(文献篇数)	加权均数差/比值比(95%置信区间)	P	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
Tam 2017 <sup>95</sup>	依普利酮(200 mg/d)vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(2)	-8.59(-11.57, -5.62)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	中
	诊室舒张压变化(2)	-4.13(-6.44, -1.83)	0.000 4	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	降1级 <sup>o</sup>	低
	依普利酮(400 mg/d)vs.安慰剂								
张平 2020 <sup>96</sup>	诊室收缩压变化(1)	-16.51(-20.23, -12.78)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	中
	诊室舒张压变化(1)	-7.69(-11.42, -3.97)	<0.000 1	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	降1级 <sup>o</sup>	低
	依普利酮vs.安慰剂								
	诊室收缩压变化(6)	-8.7(-8.84, -8.57)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	低
诊室舒张压变化(6)	-4.49(-4.58, -4.41)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	低	
不良反应(6)	1.24(1.00, 1.54)	0.06	降1级*	不降级	不降级	不降级	不降级	中	
严重不良反应(6)	1.87(0.64, 5.44)	0.25	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低	
依普利酮vs.其他降压药物									
诊室收缩压变化(11)	-3.00(-3.15, -2.86)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	低	
诊室舒张压变化(11)	-0.87(-0.96, -0.78)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	低	
不良反应(11)	0.98(0.80, 1.20)	0.84	降1级*	不降级	不降级	不降级	不降级	中	
严重不良反应(11)	1.98(0.84, 4.65)	0.12	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低	
依普利酮vs.螺内酯									
诊室收缩压变化(1)	6.40(5.89, 6.91)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
诊室舒张压变化(1)	3.10(2.75, 3.45)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
依普利酮vs.依那普利									
诊室收缩压变化(2)	0.70(0.05, 1.35)	0.03	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	极低	
诊室舒张压变化(2)	1.43(1.05, 1.80)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
依普利酮vs.氨氯地平									
诊室收缩压变化(1)	-0.40(-0.66, -0.14)	0.003	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
诊室舒张压变化(1)	1.43(1.05, 1.80)	<0.000 01	降1级*	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
依普利酮vs.血管紧张素受体拮抗剂									
诊室收缩压变化(7)	-6.13(-6.33, -5.94)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	极低	
诊室舒张压变化(7)	-3.19(-3.31, -3.07)	<0.000 01	降1级*	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	极低	
方志敏 a 2005 <sup>98</sup>	未进行定量Meta分析, 仅作描述性分析(3)	未进行定量Meta分析	未进行定量Meta分析	不予评价	不予评价	不予评价	不予评价	不予评价	不予评价
方志敏 b 2005 <sup>99</sup>	依普利酮vs.安慰剂								
方志敏 c 2005 <sup>100</sup>	诊室收缩压变化(4)	-9.23(-10.20, -8.26)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中
	诊室舒张压变化(4)	-4.22(-4.90, -3.54)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低
	动态收缩压变化(3)	-8.13(-10.32, -5.94)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低
	动态收缩压变化(3)	-5.24(-6.59, -3.89)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低
	不良反应(4)	0.91(0.53, 1.56)	0.74	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低
依普利酮(100 mg/d)vs.安慰剂									
诊室收缩压变化(3)	-9.17(-10.62, -7.72)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	低	
诊室舒张压变化(3)	-3.94(-4.67, -3.20)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
Pelliccia 2014 <sup>101</sup>	依普利酮vs.安慰剂								
诊室收缩压变化(6)	-8.07(-8.17, -7.96)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
诊室舒张压变化(6)	-4.08(-4.15, -4.01)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
不良反应(6)	1.37(1.10, 1.71)	0.005	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
严重不良反应(6)	2.47(0.80, 7.67)	0.12	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	中	
高钾血症(6)	1.68(0.55, 5.11)	0.36	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>a</sup>	不降级	中	
依普利酮vs.其他降压药物									
诊室收缩压变化(7)	-1.50(-1.61, -1.40)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
诊室舒张压变化(7)	-0.54(-0.62, -0.47)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
依普利酮vs.螺内酯									
诊室收缩压变化(1)	6.40(6.12, 6.68)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	中	
诊室舒张压变化(1)	3.10(2.82, 3.38)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	中	
依普利酮vs.钙通道阻滞剂									
诊室收缩压变化(2)	-0.24(-0.50, 0.02)	0.07	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
诊室舒张压变化(2)	2.39(2.23, 2.56)	<0.000 01	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	中	
依普利酮vs.依那普利									
诊室收缩压变化(2)	-1.63(-1.80, -1.46)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
诊室舒张压变化(2)	0.34(0.18, 0.50)	<0.000 1	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	低	
依普利酮vs.氯沙坦									
诊室收缩压变化(3)	-6.24(-6.44, -6.04)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	
诊室舒张压变化(3)	-3.20(-3.32, -3.08)	<0.000 01	不降级	降1级 <sup>o</sup>	不降级	不降级	不降级	中	

第一作者及发表年份	结局指标(文献篇数)	加权均数差/比值比(95%置信区间)	P	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
孟婷婷 2015 <sup>[23]</sup>	依普利酮 vs. 依那普利和氯沙坦								
	诊室收缩压变化(3)	3.74(-1.11, 8.58)	0.13	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低
	诊室舒张压变化(3)	1.63(-1.24, 4.49)	0.27	降1级*	降1级*	不降级	不降级	不降级	低
	不良反应(2)	0.96(0.51, 1.81)	0.90	降1级*	降1级*	不降级	不降级	降1级 <sup>o</sup>	极低

他降压药物的安全性进行了分析<sup>[8,10,22]</sup>。结果显示,依普利酮的不良反应<sup>[10,22]</sup>、严重不良反应<sup>[10]</sup>发生率与其他降压药物比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。按其他降压药物的不同进行亚组分析,结果显示,依普利酮的不良反应发生率与螺内酯、依那普利、氨氯地平、血管紧张素受体拮抗剂相当( $P>0.05$ );其严重不良反应发生率与螺内酯、依那普利、血管紧张素受体拮抗剂相当( $P>0.05$ )<sup>[8]</sup>。

### 3 讨论

系统评价是循证医学重要的研究方法,其结果是最佳证据的来源之一<sup>[23-24]</sup>。然而,只有高质量的系统评价才能为临床医务工作者提供科学依据,否则有可能夸大治疗效果或忽视安全问题,给患者造成伤害,甚至危及其生命安全。

PRISMA 评价结果显示,1 篇文献报告相对完整<sup>[9]</sup>,7 篇报告质量存在缺陷或严重缺陷<sup>[8,10,18-22]</sup>。主要体现在前言部分未能够明确提出所要解决的问题,研究者缺乏制作研究方案和注册的意识,文献信息来源报告不全面,资料提取方法报告不够详细,资料条目并未完全列出及说明,对可能影响数据合并结果的偏倚(如发表性偏倚)的评估不全面,研究间可能存在偏倚的评价结果报告不全面,附加分析不够详细,资金来源和利益冲突报告不全面等。因此,依普利酮治疗原发性高血压的系统评价/Meta 分析需在上述方面重点改进。

AMSTAR 2 条目的方法学质量评价结果显示,2 篇文献的质量等级为低级<sup>[9,21]</sup>,6 篇文献的质量等级为极低级<sup>[8,10,18-20,22]</sup>。这提示依普利酮治疗原发性高血压系统评价的方法学质量不高。在纳入的 8 篇文献中,有 6 篇文献未制定前期研究方案<sup>[8,10,18-20,22]</sup>,缺乏严谨性;8 篇文献均未给出选择研究类型的依据<sup>[8-10,18-22]</sup>,纳入标准的合理性可能无法保证;3 篇文献检索策略不够全面<sup>[8,10,22]</sup>,可能造成发表偏倚;3 篇文献的文献筛选过程不规范<sup>[18-20]</sup>,1 篇文献的数据提取过程不规范<sup>[22]</sup>,难以保证数据的全面性与真实性;7 篇文献未提供排除研究的详细清单及理由<sup>[8,10,18-22]</sup>,存在选择性偏倚的可能;3 篇文献纳入研究的基本信息描述不够详细<sup>[18-20]</sup>,可能对异质性的解释造成困难;1 篇文献对纳入的研究未进行偏倚风险评价且 Meta 分析结果的统计学方法不合适<sup>[22]</sup>,6 篇文献未评价单个研究偏倚风险对 Meta 分析结果的影响<sup>[8,10,19-22]</sup>,4 篇文献在讨论时未考虑单个研究的偏倚风险<sup>[18-20,22]</sup>,2 篇文献

对存在的异质性未进行解释<sup>[18,22]</sup>,这些均会对结果的使用造成影响;6 篇文献均未调查发表偏倚的可能性<sup>[8-10,19-20,22]</sup>,可能高估疗效;7 篇文献未报告纳入研究的基金资助信息<sup>[8,10,18-22]</sup>,6 篇文献未报告潜在的利益冲突<sup>[8,10,18-20,22]</sup>,可能对结果的客观性造成潜在影响。因此,使用者应谨慎对待这些研究结果。

GRADE 证据质量分级结果显示,高质量指标 3 个(4.1%)、中质量指标 24 个(32.9%)、低或极低质量指标 46 个(63.0%)。这提示依普利酮治疗原发性高血压结论的证据强度较低。导致降级的因素主要为研究的局限性、不一致性及发表偏倚,主要体现在无隐蔽分组、未设盲、报告不完整或选择性报告;原始研究置信区间窄或重叠程度较差,且异质性较大;倒漏斗图不对称或纳入研究过少,存在发表偏倚的可能性较大。其次为不精确性,主要体现在效应量估计值的置信区间过宽,未达到最优信息样本量<sup>[25]</sup>。这些因素均在一定程度上降低了系统评价/Meta 分析结论的可靠性。

在治疗有效性方面,结果显示,与安慰剂比较,依普利酮可显著降低患者的诊室血压和 24 h 动态血压,以 400 mg/d 的降低幅度最大。依普利酮降低诊室血压的效果优于其他降压药物或与其他降压药物相当,进一步提示依普利酮降压有效。亚组分析结果显示,依普利酮降低诊室血压的效果不及螺内酯,其原因可能与依普利酮对盐皮质激素受体的亲和力较低有关<sup>[26]</sup>。依普利酮降低诊室收缩压的效果优于血管紧张素受体拮抗剂和钙通道阻滞剂,或与钙通道阻滞剂相当;其降低诊室舒张压的效果不及钙通道阻滞剂和依那普利,或与依那普利相当,而优于血管紧张素受体拮抗剂。这表明依普利酮在降低诊室收缩压方面可能更具优势。

依普利酮常见的不良反应为高钾血症、血肌酐升高、头晕、疲乏、腹泻等<sup>[27]</sup>。安全性的评价结果显示,依普利酮的不良反应、严重不良反应、高钾血症发生率与安慰剂比较差异均无统计学意义,或其不良反应发生率显著高于安慰剂;依普利酮的不良反应、严重不良反应发生率与其他降压药物相当。这提示依普利酮的安全性相对较高。但需注意的是,由于依普利酮有升高血钾和血肌酐的作用<sup>[27]</sup>,故在使用时临床应注意监测患者血钾及肾功能,且高钾血症或严重肾功能损害者禁用。

综上所述,依普利酮治疗原发性高血压的疗效和安全性均较好,但目前相关系统评价/Meta 分析的方法学

质量整体较低,且证据水平普遍为中、低或极低,可能会降低该结论的真实性与有效性,应谨慎解读。鉴于此,临床试验研究人员今后应规范研究的设计与实施,同时系统评价研究人员也应努力提高系统评价的质量,以期临床提供更为可靠的证据。本研究存在的局限性如下:(1)由于受语种限制,只纳入了中、英文的系统评价/Meta分析;(2)评价过程具有一定的主观性,会对结果的准确性造成一定影响。

## 参考文献

- [1] 刘力生.高血压慢性病管理与展望[J].中华高血压杂志,2019,27(3):209-210.
- [2] LEWINGTON S, LACEY B, CLARKE R, et al. The burden of hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China[J]. JAMA Intern Med, 2016, 176(4): 524-532.
- [3] GU Q, BURT V L, PAULOSE-RAM R, et al. High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among US adults: the third national health and nutrition examination survey mortality follow-up study[J]. Ann Epidemiol, 2008, 18(4):302-309.
- [4] GU D, HE J, COXSON P G, et al. The cost-effectiveness of low-cost essential antihypertensive medicines for hypertension control in China: a modelling study[J]. PLoS Med, 2015, 12(8):e1001860.
- [5] 彭丽,徐彤彤,赵位昆,等.内脂素与原发性高血压发病机制的研究进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(1):3-6.
- [6] 王敏,谭茗月,赵水平.依普利酮片治疗轻中度原发性高血压的有效性和安全性的初步研究[J].中国循环杂志,2013,28(8):590-594.
- [7] 黄敏,谭茗月.依普利酮治疗轻中度原发性高血压疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(10):1271-1274.
- [8] 丁进叶,龚斐,吴慧婷,等.依普利酮治疗高血压病疗效和安全性的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(3):267-272.
- [9] TAM T S, WU M H, MASSON S C, et al. Eplerenone for hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2): CD008996.
- [10] 张平,邹婧,高存州.依普利酮治疗原发性高血压疗效和安全性的Meta分析[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(11):1324-1327,1331.
- [11] 林金秀,吴可贵.1999年世界卫生组织/国际高血压联盟关于高血压治疗指南[J].高血压杂志,1999,7(2):97-100.
- [12] DAVID M, ALESSANDRO L, JENNIFER T, 等.系统综述和荟萃分析优先报告的条目:PRISMA声明[J].中西医结合学报,2009,7(9):889-896.
- [13] 周为文,葛龙,徐俊峰,等.《中国循证医学杂志》发表的干预类系统评价/Meta分析报告质量评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(4):482-488.
- [14] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 21: 358.
- [15] 张方圆,沈傲梅,曾宪涛,等.系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2解读[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(1):14-18.
- [16] 葛龙,潘蓓,潘佳雪,等.解读AMSTAR 2:基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J].中国药物评价,2017,34(5):334-338.
- [17] 曾宪涛,冷卫东,李胜,等.如何正确理解及使用GRADE系统[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):985-990.
- [18] 方志敏,徐佩茹,徐秦,等.比较依普利酮和其他降压药治疗原发性高血压疗效的系统评价[J].医学文选,2005,24(2):158-160.
- [19] 方志敏,徐佩茹,徐秦,等.依普利酮治疗原发性高血压有效性和安全性的系统评价[J].循证医学,2005,5(2):85-89.
- [20] 方志敏,徐佩茹,徐秦,等.依普利酮治疗原发性高血压量效关系的系统评价[J].新疆医科大学学报,2005,28(5):426-428.
- [21] PELLICCIA F, PATTI G, ROSANO G, et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2014, 177(1):219-228.
- [22] 孟婷婷,赵福军,夏文胜,等.依普利酮与依那普利、氯沙坦降压效果比较的荟萃分析[J].北京医学,2015,37(10):970-973.
- [23] 李静,李幼平.不断完善与发展的Cochrane系统评价[J].中国循证医学杂志,2008,8(9):742-743.
- [24] JADAD A R, COOK D J, JONES A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analysis: a comparison of Cochrane paper-based journals[J]. JAMA, 1998, 280(3):278-280.
- [25] GORDON G, ANDREW D O, REGINA K, 等. GRADE指南:VI:证据质量评价:不精确性(随机误差)[J].中国循证医学杂志,2011,11(12):1435-1443.
- [26] 王雨宁,郭晔堃,钟静芬.醛固酮受体拮抗剂及醛固酮合酶抑制剂的研究进展[J].上海医药,2019,40(1):56-61,65.
- [27] 杨尹鉴,樊朝美.新型醛固酮受体阻断剂:依普利酮研究进展[J].中国临床药理学杂志,2013,29(5):389-391,400.

(收稿日期:2021-07-15 修回日期:2021-09-06)

(编辑:陈宏)