

血管紧张素Ⅱ受体拮抗药对肝纤维化患者血清学指标影响的Meta分析^Δ

童宁*,朱凌云#,俞斐,马力,许岭(南京市第二医院药剂科,南京 210003)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0318-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.09

摘要 目的:系统评价血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARBs)对肝纤维化患者血清学指标的影响。方法:计算机检索PubMed、中国期刊全文数据库及万方数据库中关于ARBs治疗肝纤维化的临床随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的临床研究进行评估与资料提取后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入9项RCT,合计457例患者。Meta分析结果表明,ARBs可以显著降低肝纤维化患者血清玻璃酸(HA)[WMD=-66.31,95%CI(-102.80,-29.82),P=0.000]、层黏蛋白(LN)[WMD=-44.49,95%CI(-70.28,-18.69),P=0.000]、血清Ⅳ型胶原(CⅣ)[WMD=-36.40,95%CI(-61.84,-10.95),P=0.005]、血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(pⅢp)[WMD=-41.29,95%CI(-74.57,-8.02),P=0.02]水平。结论:在常规治疗基础上,加服ARBs治疗肝纤维化,能够明显改善患者血清HA、LN、CⅣ及pⅢp等相关指标。由于纳入研究的质量不高,此结论有待更多高质量、大样本的RCT加以验证。

关键词 肝纤维化;血管紧张素Ⅱ受体拮抗药;Meta分析

Meta-analysis of Angiotensin Ⅱ Receptor Blockers against Serum Makers of Hepatic Fibrosis Patients

TONG Ning, ZHU Lin-yun, YU Fei, MA Li, XU Ling (Dept. of Pharmacy, Nanjing Second Hospital, Nanjing 210003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effect of angiotensin Ⅱ receptor blockers (ARBs) on serum markers of hepatic fibrosis patients. METHODS: PubMed, Chinese Journals Full-text Database and Wanfang Database, RCTs about ARBs in the treatment of hepatic fibrosis were researched. Statistical analysis was performed by Meta-analysis using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 9 RCTs were included, involving 457 patients. Meta-analysis showed that ARBs could significantly decrease the levels of serum HA [WMD=-70.85,95%CI(-105.74,-35.96),P<0.000], LN[WMD=-44.49,95%CI(-70.28,-18.69),P=0.000], CⅣ[WMD=-30.40,95%CI(-50.89,-9.91),P=0.005] and pⅢp [WMD=-37.22,95%CI(-66.66,-7.79),P=0.02]. CONCLUSIONS: On the basis of conventional treatment, ARBs for hepatic fibrosis can improve therapeutic efficacy and have good safety. Due to low quality of included studies, more high quality and large scale RCTs are required for further study.

KEYWORDS Hepatic fibrosis; Angiotensin Ⅱ receptor blockers; Meta-analysis

肝纤维化(HF)是各种慢性肝损伤之后组织修复过程中的代偿反应,表现为肝星状细胞(HSCs)大量活化增殖、形态转变为肌纤维细胞,细胞外基质(ECM)过度沉积等。HF是慢性肝炎向肝硬化发展的重要病理过程。研究证实,肾素-血管紧张素系统(RAS)在HF过程中起重要作用,血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARBs)对HF有治疗作用^[1]。本文通过检索ARBs类药物坎地沙坦(Candesartan)、厄贝沙坦(Irbesartan)、替米沙坦(Telmisartan)、缬沙坦(Valsartan)、氯沙坦(Losartan)治疗HF的临床研究,系统评价ARBs类药物对HF患者血清学主要指标玻璃酸(HA)、层黏蛋白(LN)、血清Ⅳ型胶原(CⅣ)、血清Ⅲ型前胶原氨基端肽(pⅢp)的影响,以为临床治疗HF提供循证医学的证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 HF患者,年龄18~65岁,符合2000年(西安)第十次全国病毒性肝炎和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》标准、2006年酒精性肝病诊疗指南等。排除并发腹腔感染(SBP)、严重肝性脑病、肝肾综合征、肝癌的患者;曾行门体分流、断流术者;内镜下硬化及套扎治疗,合并门静脉血栓者;伴有慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、心功能不全、肾功能不全者。

1.1.3 干预措施 对照组患者给予常规治疗(排除使用中药及其制剂治疗),如保肝、降酶、退黄等基础治疗或对症治疗;治疗组为单独或在对照组的常规治疗基础上加用ARBs类药物

Δ南京市科技发展计划药学项目(No. 2012YX014)

* 主管药师。研究方向:肝纤维化的治疗。电话:025-83626153。E-mail:zhly118714@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:心血管药理学。电话:025-83626511。E-mail:zghfzhly@sina.com

本栏目协办

绍兴县辉瑞医疗科技有限公司

地址:浙江省绍兴县柯桥群贤路蓝天商业中心2号楼四单元916室
电话:0575-88265362 邮编:312030

物治疗。

1.1.4 结局指标 HF相关的生化指标:①HA;②LN;③CIV;④pⅢp。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed(建库至2013年4月)、中国期刊全文数据库(CNKI,建库至2013年4月)、万方数据库(建库至2013年4月)。采取主题词检索,中文数据库中检索式为“坎地沙坦”and“肝纤维化”、“厄贝沙坦”and“肝纤维化”、“替米沙坦”and“肝纤维化”、“缬沙坦”and“肝纤维化”、“氯沙坦”and“肝纤维化”;PubMed中检索词为“Candesartan”and“hepatic fibrosis”or“liver fibrosis”,“Irbesartan”and“hepatic fibrosis”or“liver fibrosis”,“Telmisartan”and“hepatic fibrosis”or“liver fibrosis”,“Valsartan”and“hepatic fibrosis”or“liver fibrosis”,“Losartan”and“hepatic fibrosis”or“liver fibrosis”。

1.3 资料提取与质量评价^[9]

将文献数据录入统一的表格,内容包括第一作者姓名、发表时间、诊断与排除标准、对照组采用的治疗措施、治疗组采取的治疗措施、结局指标、药品不良反应发生例数及发表期刊。由两人分别查看原文逐项录入,根据Rev Man 5.2统计软件对纳入的文献质量进行评估:是否采用随机方法、是否分配隐藏、是否采用盲法、是否报道退出和失访等。完全满足上述标准即为“正确或充分”,发生各种偏倚的可能性最小;有1项或1项以上标准未描述则为“不清楚或部分满足”,有发生相应

偏倚的中度可能性;有1项或1项以上标准未描述则为“不正确或未使用”,有发生相应偏倚的高度可能性。评价完成后两人交叉核对结果,有分歧通过讨论确定取舍。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。根据引起HF的致病原因将各项研究分亚组进一步分析。对纳入研究异质性进行检验^[9],若各研究间无异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型(Fixed effect model, FEM)进行分析;若存在异质性($P\leq 0.1, I^2\geq 50%$)且无法用合理的原因解释异质性,则采用随机效应模型(Random effect model, REM)进行分析。疗效效应量采用区间估计和假设检验,连续变量采用加权均数差(WMD)进行统计,区间估计均采用95%可信区间(CI)表示,假设检验采用U检验,用z值和p值表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

按“1.2”项下检索策略, PubMed数据库检索到Candesartan 2篇、Irbesartan 0篇、Telmisartan 3篇、Valsartan 3篇、Losartan 3篇。CNKI检索到坎地沙坦9篇、厄贝沙坦2篇、替米沙坦9篇、缬沙坦33篇、氯沙坦35篇。万方数据库检索到坎地沙坦6篇、厄贝沙坦1篇、替米沙坦5篇、缬沙坦22篇、氯沙坦12篇。去除重复文献后依据本研究的纳入与排除标准,共纳入9项RCT,合计457例患者。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	组别	诊断标准	例数	男性/女性	年龄,岁	干预措施	疗程,d	结局指标
兰海涛(2011) ^[4]	治疗组	2000年第十次全国病毒性肝炎和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》;2006年酒精性肝病诊疗指南的诊断标准	30	27/3	25~65(38.5±10.7)	在对照组治疗的基础上加用厄贝沙坦150 mg,qd,口服		①②③④
	对照组		30	25/5	26~69(36.5±9.3)	采用硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱、复方氨基酸等进行保肝治疗		
向东(2003) ^[5]	治疗组	2000年第十次全国病毒性肝炎和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准	21	29/13	25~62(38.3±6.8)	在对照组基础上加用氯沙坦25 mg,qd,口服,3 d后改为50 mg,qd	30	①②③④
	对照组		21			采用门冬氨酸钾镁20 ml/d,甘利欣40 ml/d,iv,复方水飞蓟素及维生素C,复合维生素B等常规治疗	30	
孟祥平(2010) ^[6]	治疗组	2005年中华医学会肝病学会分会及感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准	40	44/36	41~68(55.3±1.5)	在对照组基础上加用替米沙坦80 mg/d,口服	30	①
	对照组		40			采用护肝、降酶、退黄等常规治疗	30	
尹明实(2011) ^[7]	治疗组	中华医学会传染病与寄生虫病学分会、中华医学会肝病学会2000修订的诊断标准	20		32~58(45.73)	在对照组治疗的基础上加用缬沙坦80 mg/d,口服	90	①
	对照组		20			给予常规治疗+苦参素0.2 g,tid,口服	90	
张锁娟(2009) ^[8]	治疗组	中华医学会传染病与寄生虫病学分会、中华医学会肝病学会2000修订的诊断标准	18	26/10	35~66(49.9±8.1)	在对照组治疗的基础上加用缬沙坦80 mg/d,口服	30	①
	对照组		18			常规治疗+注射用谷胱甘肽1.8 g,bid,静脉滴注,连用1个月	30	
朱松涛(2010) ^[9]	治疗组	2000年第十次全国病毒性肝炎和肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准	23	26/19	25~57(31.2±5.6)	在对照组治疗的基础上加用坎地沙坦4 mg/d,口服	180	①②③④
	对照组		22			保肝治疗+γ干扰素100万U,4次/d,肌肉注射	180	
陶胜来(2009) ^[10]	治疗组	2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会修订的诊断标准	29	19/10	23~46(35.4)	在对照组基础上加用缬沙坦80 mg/d,口服	180	①②③
	对照组		29	17/12	27~49(37.2)	抗病毒、护肝治疗,同时加用苦参素0.2 g,tid,口服	180	
霍丽娟(2009) ^[11]	治疗组	2005年中华医学会肝病学会分会及感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准	18	26/10	35~66(49.9±8.1)	在对照组基础上加用缬沙坦80 mg/d,口服	30	①
	对照组		18			常规治疗+还原型谷胱甘肽注射液1.8 g/d,静脉滴注	30	
顾体梅(2011) ^[12]	治疗组	按《血吸虫病防治手册》中的诊断标准	34	20/14	58~72(66.1±2.7)	在对照组的基础上加用缬沙坦80 mg/d,口服	90	①②③④
	对照组		26	14/12	59~76(69.3±3.5)	给予螺内酯80~120 mg/d,吡嗪米40~80 mg/d,口服	90	

2.2 纳入研究质量评价

3项RCT描述了随机对照的方法^[6,8,11],6项提及使用随机分组,但未详细描述使用的方法^[4-5,7,9-10,12];所有研究均未提及盲法及分配隐藏,均未报道随访。纳入研究质量评价详见表2。

表2 纳入研究质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机	分配隐藏	盲法	退出或失访	加群ARBs		对照组		Mean Difference		Mean Difference	
					Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI
兰海涛(2011) ^[6]	提及	未描述	未描述	无								
向东(2003) ^[5]	提及	未描述	未描述	无								
孟祥平(2010) ^[6]	随机数字表	未描述	未描述	无								
尹明实(2011) ^[7]	提及	未描述	未描述	无								
张锁娟(2009) ^[8]	随机数字表	未描述	未描述	无								
朱松涛(2010) ^[9]	提及	未描述	未描述	无								
陶胜来(2009) ^[10]	提及	未描述	未描述	无								
霍丽娟(2009) ^[11]	随机数字表	未描述	未描述	无								
顾体梅(2011) ^[12]	提及	未描述	未描述	无								

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ARBs对HF患者血清HA的影响 8项研究报道了ARBs对HF患者血清HA的影响^[4-10,12],各研究间有统计学异质性($P<0.000, I^2=92%$),采用随机效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-66.31,95%CI(-102.80,-29.82), $P=0.000$]。依据导致HF的病因不同,区分为两个亚组进一步分析。亚组1:7项研究(361例患者)报道了非血吸虫引起的HF患者的HA^[4-10],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,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-49.89,95%CI(-73.95,-25.83), $P<0.000$]。亚组2:1项研究(60例患者)报道了血吸虫引起的HF患者的HA^[12],详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-117.80,95%CI(-133.17,-102.43), $P<0.000$]。提示无论是否由血吸虫引起的HF,ARBs都具有显著降低患者HA的作用。

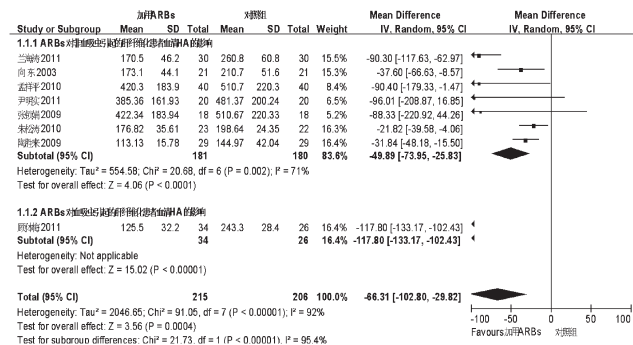


图1 两组患者血清HA的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the effects of HA in 2 groups

2.3.2 ARBs对HF患者血清LN的影响 5项研究报道了ARBs对HF患者血清LN的影响^[4-5,9-10,12],各研究间有统计学异质性($P<0.000, I^2=91%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-44.49,95%CI(-70.28,-18.69), $P=0.000$]。依据导致HF的病因不同,分为两个亚组进一步分析。亚组1:4项研究(205例患者)报道了非血吸虫引起的HF患者的LN^[4-5,9-10],各研究间有统计学异质性($P=0.09, I^2=53%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-32.85,95%CI(-47.15,-18.55), $P<$

0.000]。亚组2:1项研究(60例患者)报道了血吸虫引起的HF患者的LN^[12],详见图2。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-77.20,95%CI(-90.16,-64.24), $P<0.000$]。提示无论是否由血吸虫引起的HF,ARBs都具有显著降低患者LN的作用。

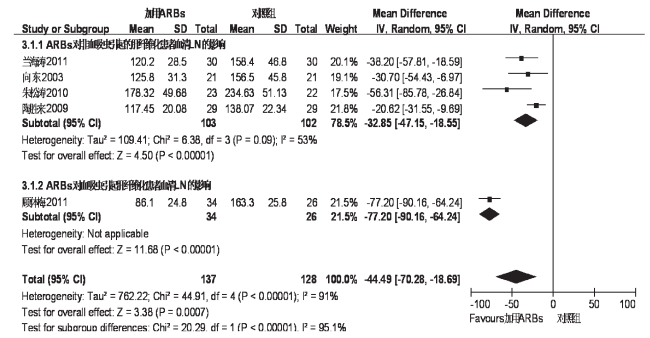


图2 两组患者血清LN的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effects of LN in 2 groups

2.3.3 ARBs对HF患者血清CIV的影响 5项研究报道了ARBs对HF患者血清CIV的影响^[4-5,9-10,12],各研究间有统计学异质性($P<0.000, I^2=95%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-36.40,95%CI(-61.84,-10.95), $P=0.005$]。依据导致HF的病因不同,分为两个亚组进一步分析。亚组1:4项研究(205例患者)报道了非血吸虫引起的HF患者的CIV^[4-5,9-10],各研究间有统计学异质性($P<0.000, I^2=88%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-28.72,95%CI(-49.02,-8.42), $P=0.006$]。亚组2:1项研究(60例患者)报道了血吸虫引起的HF患者的CIV^[12],详见图3。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-63.70,95%CI(-74.93,-52.47), $P<0.000$]。提示无论是否由血吸虫引起的HF,ARBs都具有显著降低患者CIV的作用。

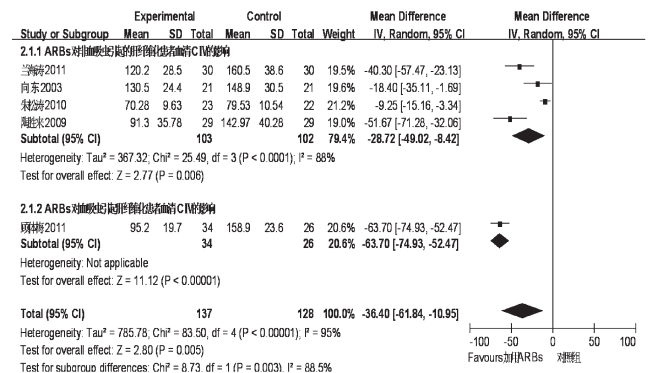


图3 两组患者血清CIV的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effects of CIV in 2 groups

2.3.4 ARBs对HF患者血清p III p的影响 5项研究报道了ARBs对HF患者血清p III p的影响^[4-5,9-10,12],各研究间有统计学异质性($P<0.000, I^2=98%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-41.29,95%CI(-74.57,-8.02), $P=0.02$]。依据导致HF的病因不同,分为两个亚组进一步分析。亚组1:4项研究(205例患者)报道了非血吸虫引起的HF患者的p III p^[4-5,9-10],

各研究间无统计学异质性($P=0.73, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-25.51, 95% CI(-28.75, -22.27), $P<0.000$]。亚组2:1项研究(60例患者)报道了血吸虫引起的HF患者的pⅢp^[12],详见图4。Meta分析结果显示,两组比较差异有统计学意义[WMD=-113.80, 95% CI(-124.59, -103.01), $P<0.000$]。提示无论是否由血吸虫引起的HF, ARBs都具有显著降低患者pⅢp的作用。

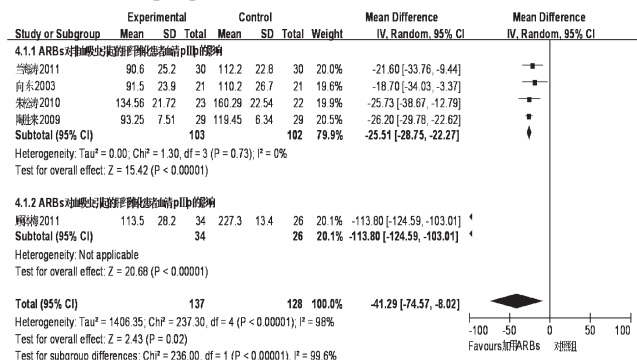


图4 两组患者血清pⅢp的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effects of pⅢp in 2 groups

2.4 药品不良反应

9项研究均报道了药品不良反应发生情况^[4-12], ARBs治疗HF的233例患者中,共18例出现头晕(其中8例血压轻度下降)^[6-8, 11-12], 5例出现体位性低血压^[6, 8, 11-12],均较轻微,且未因不良反应终止ARBs治疗。所有研究均未见其他严重不良反应发生。

2.5 发表偏倚

本项研究采用Stata 10统计软件,分别以Begger检测法(Begg's Test)和Egger检测法(Egger's Test)评价是否存在发表偏倚(以HA指标作为基础,不区分亚组)。Begger检测法结果提示不存在明显的偏倚;Egger检测法同样提示不存在明显的偏倚,详见图5。

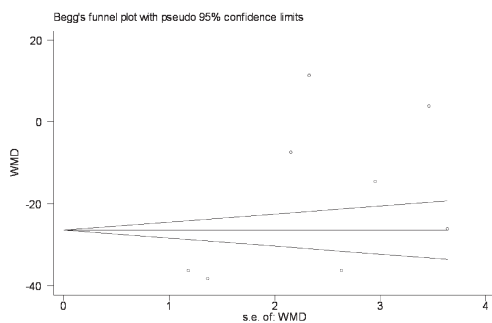


图5 两组患者血清HA的漏斗图

Tab 5 Funnel plot of HA in 2 groups

3 讨论

HF是各种慢性肝损伤共同的病理改变^[13]。动物实验研究证实,肾素-血管紧张素系统与HF和门脉高压有关,其下游血管紧张素Ⅱ起关键作用,ARBs具有明显抑制模型大鼠HF的作用^[14]。本研究通过Meta分析表明,ARBs类药物总体上具有降低HF患者HA、LN、CIV、pⅢp的作用。而HA、LN、CIV、pⅢp与HF程度存在相关性,提示ARBs对多种因素引起的HF具有治疗作用。

本文纳入的9项RCT的Meta分析结果显示,HA、LN、CIV、pⅢp指标均存在异质性,其原因主要是各研究间所纳入患者HF严重程度、疗程不尽相同,致病因素以及对对照组基础治疗药物的选择亦存在差异等。因此,本研究分析时均采用随机效应模型,并根据致病因素不同进行亚组分析。综合判断,异质性并未改变ARBs治疗HF血清相关指标效应的趋势。

本研究的局限性:(1)现有关于ARBs治疗HF的临床研究报道较少,能够纳入评价分析的病例数相对较少;(2)虽然本文对发表偏倚的评价结果表明无明显的发表偏倚,但是所纳入研究的文献质量较低,可能导致结论的可靠性降低。本研究结果显示,ARBs药物对多种因素引起的HF均具有治疗作用,该结论还有待于多中心、高质量的RCT加以验证。同时,建议从事临床课题研究时,注意以下几个方面:(1)在课题设计上更加严谨,尽可能应用随机对照、盲法、分配隐藏;(2)报道时尽可能将方法描述清楚,并报道所观察病例有无失访等,以提高报道的质量,为临床提供更可靠、有价值的参考。

参考文献

- [1] Munshi MK, Uddin MU, Glaser SS. The role of the renin-angiotensin system in liver fibrosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(5):557.
- [2] 熊俊,陈日新.系统评价/Meta分析方法学质量的评价工具[J].中国循证医学杂志,2011,11(9):1 084.
- [3] 王丹,瞿俊霞,牟振云,等.Meta分析中的异质性及其处理方法[J].中国循证医学杂志,2009,9(10):1 115.
- [4] 兰海涛.血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂厄贝沙坦抗肝纤维化的临床研究[J].山东医药,2011,51(16):7.
- [5] 向东.氯沙坦抗肝纤维化作用的观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2003,24(10):1 106.
- [6] 孟祥平,肖瑶,曾昆.替米沙坦对肝硬化患者门静脉压力及肝纤维化程度的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(21):1 845.
- [7] 尹明实,崔鹤松,孙吉林.缬沙坦对肝硬化患者血TGF-β₁、HA、CG浓度的影响[J].现代预防医学,2011,38(6):1 146.
- [8] 张锁娟,霍丽娟,刘莹.缬沙坦对肝硬化患者肝纤维化程度的影响[J].山西医科大学学报,2009,40(3):266.
- [9] 朱松涛.干扰素γ联合坎地沙坦治疗肝纤维化的近期疗效观察[J].中华全科医学,2010,8(10):1 268.
- [10] 陶胜来,陈晓琴,张源才.缬沙坦联合苦参素治疗慢性乙型肝炎肝硬化肝纤维化效果观察[J].临床误诊误治,2009,22(10):76.
- [11] 霍丽娟,刘莹,张锁娟.缬沙坦对肝硬化患者门静脉压力及肝纤维化指标的影响[J].世界华人消化杂志,2009,17(11):1 139.
- [12] 顾体梅,张勇,杨佐南.缬沙坦联合利尿剂治疗晚期血吸虫病肝纤维化难治性腹水临床研究[J].浙江医学,2011,33(2):261.
- [13] 郭文建,章鹏.替米沙坦对晚期血吸虫肝病患者肝纤维化程度和门静脉血流动力学的影响[J].中华消化杂志,2012,32(11):369.
- [14] Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(5):G709.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-11-21)