

我国人群细胞因子水平与抑郁症的相关性研究的系统评价

范开华^{1*}, 孙琳², 张育勤¹, 米婷婷¹, 李彰¹, 金伟华¹, 王诗华¹(1.成都军区总医院药剂科, 成都 610083; 2.成都军区司令部第三门诊部, 成都 610083)

中图分类号 R741.02 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2230-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.08

摘要 目的:系统评价我国人群细胞因子水平与抑郁症的相关性。方法:计算机检索PubMed、中国生物医学文献数据库、维普中文数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库,收集研究国内细胞因子与抑郁症相关性的病例对照研究,由两名研究者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料 and 评价质量后,采用Rev Man 5.1.5统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项研究,合计577例患者,其中试验组331例,健康对照组246例。Meta分析结果显示,试验组患者白细胞介素(IL)-6浓度[WMD=13.71, 95% CI (6.91, 20.51), $P<0.000$]和IL-1 β 浓度[SMD=2.15, 95% CI(1.04, 3.26), $P<0.000$]均高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义;而抑郁组患者IL-2浓度亦高于健康对照组,但两组比较差异无统计学意义。结论:我国人群患抑郁症与IL-6、IL-1 β 水平升高存在一定的相关性。由于本研究的局限性,IL-6、IL-1 β 浓度与抑郁症的发作性质、严重程度的定量关系等内容尚需开展更多高质量、大样本的研究。

关键词 抑郁症;细胞因子;白细胞介素;系统评价;相关性研究

A Systematic Review of Relationship of Cytokines with Depression in Chinese Population

FAN Kai-hua¹, SUN Lin², ZHANG Yu-qin¹, MI Ting-ting¹, LI Zhang¹, JIN Wei-hua¹, WANG Shi-hua¹(1.Dept. of Pharmacy, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu 610083, China; 2.Third Outpatient Department, Chengdu Military Command, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the relationship of cytokine with depression systematically in Chinese population. METHODS: Retrieved from PubMed, CBM, VIP, CNKI and Wanfang database, the case control studies about the relationship of Chinese population cytokines with depression were collected; 2 reviewers independently screened studies, extracted data, and assessed the methodological quality. Then Meta-analysis was performed using Rev Man 5.1.5 software. RESULTS: A total of 7 studies were included, involving 577 subjects in total, 331 depression patients and 246 healthy controls. Meta-analysis showed that concentrations of IL-6 [WMD=13.71, 95% CI(6.91, 20.51), $P<0.000$] and IL-1 β [SMD=2.15, 95% CI(1.04, 3.26), $P<0.000$] in depression group were significantly higher than in healthy control group; there was statistical significance. The concentration of IL-2 in depression group was also higher than in healthy control group; there was no statistical significance. CONCLUSIONS: There is certain relationship of IL-6, IL-1 β and IL-2 with depression in Chinese population. Because enrolled cases and literatures are limited, more high quality and large-scale studies are required for studying the quantitative relationship between IL-6, IL-1 β and IL-2 with the property and degree of depression.

KEYWORDS Depression; Cytokines; IL; Systematic review; Relationship study

细胞因子是一组异质性多肽,主要由免疫成分细胞合成和分泌,也可以由激活的组织细胞(如神经细胞)合成和分泌。细胞因子不但在免疫炎症反应中起着十分重要的作用,而且还具有广泛的生物学功能,与神经递质和激素一样,是神经系统、内分泌系统和免疫系统之间相互作用的重要信息分子,参与机体的内稳态和许多疾病的病理过程^[1]。有研究显示,抑郁症患者的血浆细胞因子浓度升高,并认为升高的细

胞因子可以作为抑郁症的一种状态指标。Maes M等^[2-4]研究发现,抑郁症患者外周血色氨酸浓度低下与白细胞介素(IL)-6浓度升高有关^[2],并且IL-1 β 、IL-6浓度水平与皮质醇水平呈正相关。Ur E等^[5]提出抑郁症细胞因子假说:抑郁症患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴活动过度的原因可能是某些细胞因子(如IL-1、IL-6等)水平增加使促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)活性增高,最后导致HPA轴活动过度。但是也有研究报道,老年抑郁症患者的血浆IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 浓度与老年健康对照组和年轻健康对照组比较,差异均无统计学意义,且与病情无相关性^[6-7]。因此,本研究对我国人群细胞因子水平与抑郁症的相关性研究进行Meta分析,以

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

*主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:028-86570425。
E-mail: fankeyi@sohu.com

深入探讨两者之间的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的临床病例对照研究。

1.1.2 研究对象 纳入标准:(1)依据中国精神疾病诊断标准第3版(CCMD-3)诊断为心境障碍抑郁发作^[8];(2)依据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD-24项)评分 ≥ 20 分^[9];(3)年龄 ≥ 18 岁,性别不限;(4)患者或家属同意参加研究。排除标准:(1)脑、心、肝、肾等重要器官功能异常者;(2)严重躯体或中枢神经系统疾病患者;(3)其他基础疾病诱发抑郁发作患者;(4)入组前2周内服用过抗抑郁药或免疫调节剂的患者^[10]。

1.1.3 研究分组 试验组:抑郁症患者;健康对照组:身心健康的正常人。

1.1.4 结局指标 血清(或血浆)中细胞因子的检测浓度,包含IL-6、IL-1 β 、IL-2等。

排除:缺失重要研究数据的文献;缺失主要测量指标数据的文献。

1.2 文献检索

参考Cochrane协作网制定的检索策略,以“depression”“interleukin”“cytokine”“Tumor necrosis factor”“抑郁症”“白介素”“细胞因子”为检索词并结合不同的检索方式,检索PubMed(1980.1-2013.10)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1990.1-2013.10)、维普中文期刊数据库(VIP, 1989.1-2013.10)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1990.1-2013.10)和万方数据库(1990.1-2013.10)。

以万方数据库为例,检索策略为:

- #1 抑郁症
- #2 白介素
- #3 细胞因子
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 depression
- #6 interleukin
- #7 cytokine
- #8 Tumor necrosis factor
- #9 #5 or #6 or #7 or #8
- #10 #4 or #9

1.3 资料筛选与质量评价

由两名研究者根据纳入和排除标准独立筛选文献、提取数据,评价纳入研究的方法学质量后交叉核对,如遇分歧,通过讨论或交由第三位研究者协助确定。方法学质量评价参照Cochrane系统评价员手册5.0.1的质量评价标准,评估内容包括:采用何种随机分配方法、是否进行分配隐藏、是否采用盲法评价、是否有不完整结果数据、是否选择性报告结果及其他偏倚,各条目评价结果按“是”(低偏倚风险)、“不清楚”及“否”(高偏倚风险)表示^[11]。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网Rev Man 5.1.5统计软件进行Meta分析。计量资料采用加权均数差值(WMD)及其95%可信区间(CI)为相关性分析的统计量,若计量资料单位不一致则采用标准化均数差值(SMD)及其95%CI为相关性分析的统计量^[12]。对纳入研究进行临床异质性和方法学异质性分析,按照临床同质性和方法学同质性对各研究进行亚组分析,然后分析亚组内的统计学异质性。统计学异质性分析采用 χ^2 检验,如果同质性好($P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行

Meta分析;若同质性不好($P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$),则分析产生异质性的原因,确定是否能采用随机效应模型进行Meta分析。必要时行敏感性分析以检验结果的稳定性。如果研究数量足够($n \geq 7$),绘制倒漏斗图以评价发表偏倚^[11]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得相关文献279篇,通过阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的文献252篇,最终纳入7项研究^[13-19],共577名研究对象,其中试验组331名患者,健康对照组246名身心健康的正常人。文献筛选流程及结果见图1。纳入研究基本信息详见表1(ELISA为酶联免疫吸附测定法)。

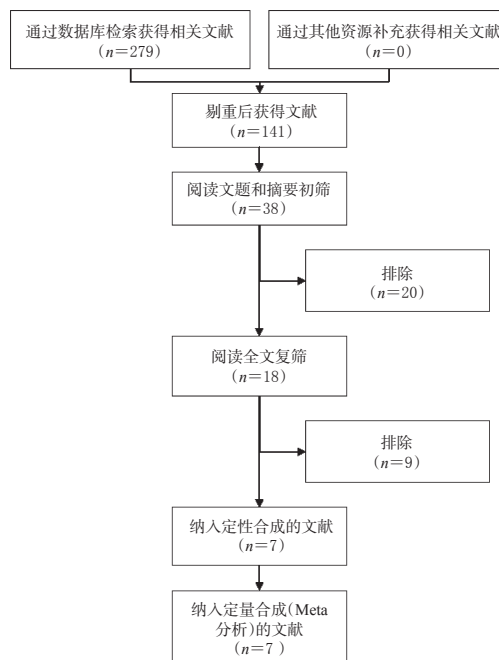


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 The process and results of literature screening

2.2 纳入研究质量评价结果

所有纳入研究均未提及选择研究对象是否随机、组间重要混杂因素是否可比、测量结果时是否采用盲法,亦未提及使用的试剂盒的特异度。因此,所有纳入研究均有发生选择性偏倚、混杂性偏倚和测量性偏倚的中、高度可能性^[20]。纳入研究质量评价结果详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 抑郁症与IL-6浓度的相关性 7项研究对IL-6浓度进行计量测定^[13-19],各研究间有统计学异质性($P < 0.000$, $I^2 = 97\%$),采用随机效应模型进行合并分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者IL-6浓度高于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=13.71, 95%CI(6.91, 20.51), $P < 0.000$]。鉴于IL-6浓度检测均采用ELISA,按照纳入患者首发和非首发进行亚组分析。(1)2项研究报道了首发情况^[16-17],结果试验组患者IL-6浓度高于健康对照组,两组比较差异无统计学意义[WMD=-1.56, 95%CI(-21.81, 18.68), $P = 0.88$];(2)5项研究报道了非首发情况^[13-15, 18-19],结果试验组患者IL-6浓度高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=19.95, 95%CI(18.93, 20.97), $P < 0.000$]。亚组分析结果提示,首发抑郁症患者的抑郁状态与IL-6浓度高低并无相关性,而多次抑郁发作患者的抑郁状态与IL-6浓度存在一定的相关性。

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	例数	男性/女性,例	年龄,岁	研究类型	患者类型	标本来源	检测方法	结局指标	试剂来源
冀德才 ^[13] (2009)	试验组	44	18/26	36.45±10.6	临床对照试验	非首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-2	未提及
	健康对照组	30	12/18	32.60±10.84						
冀德才 ^[14] (2011)	试验组	48	22/26	37.45±10.60	临床对照试验	非首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-1β	北京环亚泰克生物医学技术有限公司
	健康对照组	36	12/24	33.60±10.84						
杜爱玲 ^[15] (2007)-1	试验组	25	6/19	41.28±9.93	临床对照试验	非首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-1β	北京环亚泰克生物医学技术有限公司
	健康对照组	20	4/16	40.40±10.61						
杜爱玲 ^[15] (2007)-2	试验组	25	9/16	42.28±11.90	临床对照试验	非首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-1β	北京环亚泰克生物医学技术有限公司
	健康对照组	20	4/16	40.40±10.61						
胡敏 ^[16] (2010)	试验组	60	21/39	41.90±1.80	临床对照试验	首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-2	上海森雄科技实业有限公司
	健康对照组	60		39.40±1.90						
赵素华 ^[17] (2012)	试验组	38	18/20	40.76±13.23	临床对照试验	首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-1β	深圳晶美生物工程有限公司
	健康对照组	30	14/16	41.78±12.55						
陈莹 ^[18] (2010)	试验组	30	12/18	35.2±10.5	临床对照试验	非首发	血清(-70℃)	ELISA	IL-6,IL-1β	未提及
	健康对照组	30	14/16	38.8±10.6						
韩鑫 ^[19] (2002)-1	试验组	30	13/17	37.48±13.09	临床对照试验	非首发	血清(-40℃)	ELISA	IL-6,IL-1β,IL-2	北京环亚泰克生物医学技术有限公司
	健康对照组	10	5/5	37.60±11.28						
韩鑫 ^[19] (2002)-2	试验组	31	12/19	34.51±10.27	临床对照试验	非首发	血清(-40℃)	ELISA	IL-6,IL-1β,IL-2	北京环亚泰克生物医学技术有限公司
	健康对照组	10	5/5	37.60±11.28						

表2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Methodology quality evaluations of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	不完整结果数据	选择性报告结果	其他偏倚
冀德才 ^[13] (2009)	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
冀德才 ^[14] (2011)	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
杜爱玲 ^[15] (2007)-1	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
杜爱玲 ^[15] (2007)-2	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
胡敏 ^[16] (2010)	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
赵素华 ^[17] (2012)	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
陈莹 ^[18] (2010)	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
韩鑫 ^[19] (2002)-1	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是
韩鑫 ^[19] (2002)-2	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是

IL-2 浓度单位为 ng/L,与其他 2 项研究浓度单位不一致^[13,16],故采用 SMD 进行分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,试验组患者 IL-2 浓度高于对照组,但两组比较差异无统计学意义[SMD=0.25,95%CI(-0.53,1.02),P=0.53]。

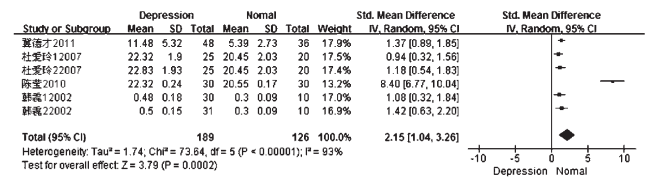


图3 抑郁症患者与健康正常人IL-1β浓度的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the relationship between IL-1β concentration and depression

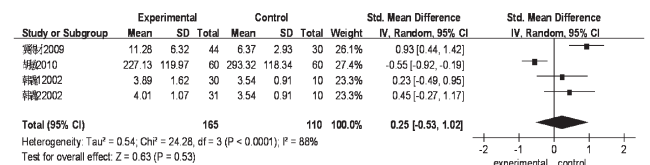


图4 抑郁症患者与健康正常人IL-2浓度的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the relationship between IL-2 concentration and depression

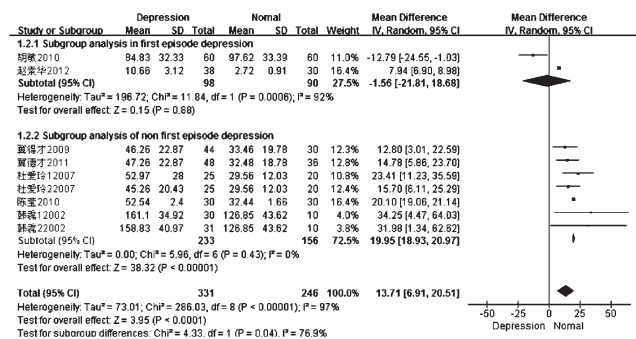


图2 抑郁症患者与健康正常人IL-6浓度的Meta分析森林图
Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the relationship between IL-6 concentration and depression

2.3.2 抑郁症与IL-1β浓度的相关性 4项研究对IL-1β浓度进行计量测定^[14-15,18-19],各研究间有统计学异质性(P<0.000,I²=93%),采用随机效应模型进行合并分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者IL-1β浓度高于对照组,两组比较差异有统计学意义[SMD=2.15,95%CI(1.04,3.26),P<0.000],提示抑郁症与IL-1β浓度升高有一定的相关性。但鉴于IL-1β浓度检测均采用ELISA,纳入患者均为非首发,故未行亚组分析。

2.3.3 抑郁症与IL-2浓度的相关性 3项研究对IL-2浓度进行计量测定^[13,16,19],各研究间有统计学异质性(P<0.000,I²=88%),采用随机效应模型进行合并分析(因韩鑫等^[19]的研究中

2.4 敏感性分析

在对抑郁症与IL-6浓度的相关性研究进行Meta分析时,各研究结果间有统计学异质性,其原因可能是血清标本测量所产生的影响。因此,剔除韩鑫等^[19]的研究行敏感性分析,详见图5。结果有不同程度变化,但试验组患者IL-6浓度仍高于健康对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=12.08,95%CI(5.00,19.16),P<0.000],说明本次研究结论较为稳定。

2.5 发表偏倚评估

以IL-6浓度与抑郁症的相关性对纳入的7项研究行倒漏斗图分析,详见图6。结果,倒漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚,推测是阳性结果利于文章发表。

3 讨论

细胞因子与抑郁症的关系越来越引起精神医学界的关注,并逐渐由以往神经递质和神经内分泌激素的研究转向对

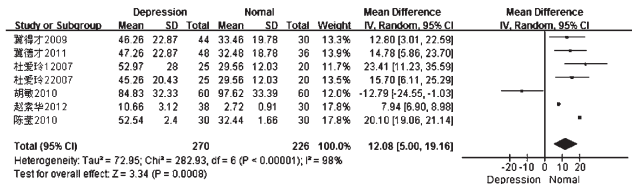


图5 敏感性分析结果

Fig 5 Sensitivity analysis

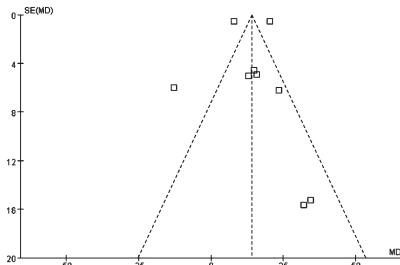


图6 倒漏斗图分析

Fig 6 Funnel plot analysis

细胞因子研究,认为抑郁患者通过细胞因子水平紊乱影响神经递质代谢、神经内分泌功能及免疫功能等而引起抑郁。其中,以IL和TNF研究较多。两者皆为体内重要炎症细胞因子,可激活吲哚胺2,3-双加氧酶,降低脑内5-羟色胺的水平而引起代谢异常,同时可激活HPA轴功能,导致抑郁状态^[21]。Maes M等^[2-4]、Brambilla F等^[7]的研究及Ur E等^[5]提出的抑郁症细胞因子假说为揭示精神疾病的生物学发病机制开辟了新领域。但到目前为止,对于细胞因子和抑郁症之间的关系还存在很多不明确之处,尚未取得突破性研究,而国外对抗抑郁药的免疫调节作用的研究结果大多一致。Xia Z等^[22]研究报道,在体外将单核细胞与抗抑郁药如氟丙咪嗪、丙咪嗪或西酞普兰(Citalopram)共同孵育,则单核细胞在脂多糖(LPS)刺激后产生IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的能力明显受抑制。Sluzewska A等^[23]研究发现,在长期抗抑郁药治疗后抑郁症患者增高的血清IL-6, α_1 -酸糖蛋白(AAG)水平将恢复正常。Frommberger UH等^[24]报道,在治疗8周后,抑郁症患者增高的IL-6血浆水平将降至正常。

本研究表明,我国人群中抑郁症患者血清(血浆)中IL-1 β 、IL-6浓度均显著高于对照组,且与最近2项国外的荟萃分析结果相似^[25-26]。而以IL-6为暴露因素的亚组分析则提示,首发抑郁患者抑郁状态与IL-6浓度高低并无相关性,而多次抑郁发作患者的抑郁状态与IL-6浓度存在一定的相关性,但鉴于亚组分析样本量较小,该结论尚需进一步得到证实。本研究结果还发现,抑郁症患者血清(血浆)中IL-2浓度差异并无统计学意义,但由于纳入研究较少、样本量较小,尚待今后的研究加以补充完善和进一步证实。血清(血浆)中IL-1 β 、IL-6浓度与抑郁发作的关系、严重程度尚无明确的相关性研究,本研究结论或对今后抑郁症发病机制的理论研究中有一定的指导意义。相信随着此方面研究的不断深入和相关机制的揭示,不久的将来细胞因子不但能成为抑郁症早期诊断、症状演变和治疗反应评价的一个非创伤性指标,而且能为发展新一代的抗抑郁药提供方向。

鉴于本Meta分析纳入研究数量较少,未纳入外文文献,且纳入中文文献的质量不高,可能影响到本系统评价结果的可靠性;加之纳入研究的随机分配方案的隐藏方法不明确,可能产生选择、实施和结果测量偏倚,从而影响结果的论证强度。为获得更佳的循证医学证据,建议今后开展更多大样本、多中

心的高质量临床研究。

参考文献

- [1] 张艳美. 抑郁症与细胞因子[J]. 国外医学:精神病学分册, 2000, 27(2): 122.
- [2] Maes M, Meltzer HY, Scharpé S, et al. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression[J]. *Psychiatry Res*, 1993, 49(2): 151.
- [3] Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, et al. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression?[J]. *Am J Psychiatry*, 1993, 150(8): 1 189.
- [4] Maes M, Meltzer HY, Stevens W, et al. Multiple reciprocal relationships between in vivo cellular immunity and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression[J]. *Psychol Med*, 1994, 24(1): 167.
- [5] Ur E, White PD, Grossman A. Hypothesis: cytokines may be activated to cause depressive illness and chronic fatigue syndrome[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1992, 241(5): 317.
- [6] Weizman R, Laor N, Podliszewski E, et al. Cytokine production in major depressed patients before and after clomipramine treatment[J]. *Biol Psychiatry*, 1994, 35(1): 42.
- [7] Brambilla F, Maggioni M. Blood levels of cytokines in elderly patients with major depressive disorder[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, 97(4): 309.
- [8] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类和诊断标准[M]. 3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 103-105.
- [9] 张作记. 行为医学量表手册[J]. 中国行为医学科学, 2001, 10(10): 19.
- [10] 楼剑书, 杨晓春, 方杰, 等. 免疫激活对抑郁症谷氨酸和五羟色胺系统的调节[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(12): 1 555.
- [11] 张育勤, 范开华, 金伟华, 等. 盐酸曲唑酮与阿普唑仑治疗成人广泛性焦虑效果比较的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(1): 100.
- [12] 高清元, 李军. 肿瘤坏死因子- α 水平与骨性关节炎相关性的Meta分析[J]. 中国临床研究, 2010, 23(9): 759.
- [13] 冀德才, 于彩霞, 田宝阁, 等. 抑郁症自杀未遂患者若干生物学改变[J]. 临床精神医学杂志, 2009, 19(4): 254.
- [14] 冀德才, 于彩霞, 党亚军, 等. 抑郁症患者氟西汀治疗前后血清IL-1 β 、IL-6水平变化的研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(9): 159.
- [15] 杜爱玲, 王长虹, 杨世昌. 抑郁症患者血清IL-1 β 、IL-6水平及认知行为干预的研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(9): 828.
- [16] 胡敏, 张桂青, 梁霞. 抑郁症患者血清白介素-6、白介素-2与生活事件及应对方式的相关研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(6): 641.
- [17] 赵素华, 孔洁华, 杨婵娟, 等. 度洛西汀对首发抑郁症患者血清细胞因子水平的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(2): 158.
- [18] 陈莹, 刘胜武. 抑郁症患者血清IL-1 β 、IL-6、全血SOD水平的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2010, 5(1): 74.
- [19] 韩磊, 王磊, 李晓泓, 等. 电针对抑郁症患者血清细胞因子的影响[J]. 中国行为医学科学, 2002, 11(3): 277.

他汀类药物引起肝功能异常的系统评价

王映辉^{1*},李桃^{1#},廖绘云²,吴玉玲¹,李雅玲¹(1.广东省医学科学院/广东省人民医院药学部,广州 510120; 2.广东药学院2013届毕业生,广州 510006)

中图分类号 R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)24-2234-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.24.09

摘要 目的:系统评价他汀类药物引起肝功能异常的风险。方法:计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、PubMed、EMBase、Medline、Cochrane Library、康健数据库中有关他汀类药物引起肝功能异常的随机对照试验(RCT),评价纳入研究的文献质量,提取有效数据后,采用Rev Man 5.0统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入9项研究,合计9 084例患者。研究包含药物有辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、洛伐他汀。Meta分析结果显示,使用他汀类药物治疗的患者肝功能异常发生率显著高于使用安慰剂治疗的患者,差异有统计学意义[OR=2.00,95%CI(1.23,3.25), $P=0.005$];并且他汀类药物高剂量组患者肝功能异常发生率显著高于低剂量组,差异亦有统计学意义[OR=1.84,95%CI(1.04,3.27), $P=0.04$]。结论:使用他汀类药物有引起患者肝功能异常的风险,且高剂量较易发生肝功能异常,临床应谨慎用药。由于纳入研究数量较少,该结论尚需大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 他汀类药物;肝功能异常;随机对照试验;系统评价

Systematic Review of Statins-induced Abnormal Liver Function

WANG Ying-hui¹, LI Tao¹, LIAO Hui-yun², WU Yu-ling¹, LI Ya-ling¹(1.Guangdong Academy of Medical Sciences & Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510120, China; 2.Graduate of 2013 Grade, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of statins on liver function. METHODS: Retrieved from CBM, CNKI, Wanfang database, PubMed, EMBase, Medline, Cochrane Library and Kangjian database, randomized controlled trials (RCT) about statins-induced abnormal liver function were collected. The quality of included literatures was evaluated, and valid data were extracted. Meta-analysis was conducted using Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 9 literatures were included, involving 9 084 patients. The research involved simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin and lovastatin. Meta-analysis results showed that the incidence of abnormal liver function in patients receiving statins was significantly higher than that of patients receiving placebo; there was statistical significance [OR=2.00,95%CI (1.23,3.25), $P=0.005$]; that of statins high-dose group was significantly higher than that of statins low-dose group; there was statistical significance [OR=1.84,95%CI (1.04,3.27), $P=0.04$]. CONCLUSIONS: Statins may cause liver dysfunction, especially high dose. The drugs should be used carefully. Due to small-scale and low quality included studies, large-scale high quality RCT are required.

KEYWORDS Statins; Abnormal liver function; Randomized controlled trials; Systematic review

[20] 茹雪莹,徐丽敏,吴泰相.白介素-2与银屑病相关性的Meta分析[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2009,8(1):51.

[21] 刘宇凝,蒋春雷,王云霞.炎症诱发抑郁症:吡啶胺2,3双加氧酶的激活是关键环节之一[J].现代生物医学进展,2012,12(14):2 751.

[22] Xia Z, Depierre J W, Nässberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 β and TNF- α release in human blood monocytes and IL-2 and interferon- γ in T cells[J]. *Immunopharmacology*, 1996,34(1):27.

[23] Służewska A, Rybakowski J K, Laciak M, et al. Interleu-

kin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995,762(1):474.

[24] Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, et al. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1997,247(4):228.

[25] Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis[J]. *Psychosom Med*, 2009,71(2):171.

[26] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2010,67(5):446.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-05-07)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:wangyinghui09@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:gzli-
tao2006@163.com