

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

目前,他汀类药物是临床最重要且最常用的调脂药物。随着产品结构的不断完善,该类药现已成为全球医药市场的首位品种,是心血管治疗药物发展史上的里程碑,推进了该类药物的发展进程。自1987年全球首个他汀类药物上市以来,国际上开展了许多大规模的随机对照试验(RCT),奠定了他汀类药物在心脑血管疾病一、二级预防中的重要地位。研究显示,长期使用他汀类药物可以使血脂异常患者心血管事件发生率及病死率明显降低,但其相关的不良反应却明显增加,如横纹肌溶解、肌炎、肝功能异常、胃肠道反应等^[1]。尽管药物引起的肝功能异常在临床上屡见不鲜,但仍未引起足够广泛的重视,常被误诊或漏诊。查阅近年公开发表的文献,尚未见有对他汀类药物引起肝功能异常情况进行系统评价的报道。因此,笔者对他汀类药物引起肝功能异常相关的RCT进行Meta分析,以为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索2001年10月—2012年10月中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、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RCT。中文检索词主要有“他汀类药物”“辛伐他汀”“阿托伐他汀”“氟伐他汀”“瑞舒伐他汀”“匹伐他汀”“普伐他汀”“洛伐他汀”“肝功能异常”“安全性”“随机对照试验”;英文检索词主要有“statins”“adverse drug reaction”“fluvastatin”“atorvastatin”“simvastatin”“rosuvastatin”“lovastatin”“pravastatin”“pitavastatin”“liver dysfunction”“safety”“randomized controlled trial”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 RCT。

1.2.2 研究对象 血脂异常患者或冠心病患者。

1.2.3 干预措施 试验组患者给予他汀类药物,对照组患者给予不同剂量他汀类药物或安慰剂。

1.2.4 结局指标 肝功能异常。判断标准有:①根据患者的临床症状来判断。如,食欲减退、厌油、恶心、呕吐、乏力、易倦、思睡,肝功能异常进一步加重会出现胆色素代谢异常,造成黄疸,出现蜘蛛痣、肝掌、脸色黝黑,严重时导致腹水、胸水等。②根据患者的实验室检查指标结果来判断。肝功能检查项目有很多,如果肝脏受损时可能导致肝功能检查指标异常,如氨基转移酶升高、胆红素升高、总蛋白含量异常、白蛋白下降等。上述两项标准符合任意一项即可判定为肝功能异常。

排除数据重复或者已经被纳入其他RCT的数据。

1.3 文献质量评价

文献质量评价标准参考Jadad评分量表。质量评价包括:1)是否采用了随机分配方法,随机序列产生是否恰当(恰当=2分;不清楚=1分;不恰当=0分);2)是否进行了分配方案的隐藏,是否描述了隐藏的方法,隐藏方法是否恰当(恰当=2分;不清楚=1分;不恰当=0分);3)是否采用盲法,盲法是否恰当(恰当=2分;不清楚=1分;不恰当=0分);4)是否存在病例退出或失访,是否对退出或失访病例进行描述(描述了撤出或退出的数目和理由=1分;未描述撤出或退出的数目或理由

=0分)。对各独立研究进行质量评价,总分为7分,得分1~3分为低质量,4~7分为高质量研究。

1.4 数据提取

所有数据通过标准的数据表格形式独立提取。从各篇文献提取的数据包括以下各项:1)一般资料,如题目、作者、发表年限和试验的质量评分;2)试验特征,如受试者基本特征、各组患者的基线可比性、干预措施;3)结局指标,如肝功能异常。

1.5 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行数据处理和分析。对二分类资料使用比值比(Odds ratio, OR)进行评估,对单位相同的连续性变量通过计算加权均数差值(Weighted mean difference, WMD)和95%可信区间(Confidence interval, CI)进行评估。

1.5.1 异质性检验 首先,分析各文献是否具有临床异质性。若 χ^2 检验的 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$,可认为多个同类研究具有同质性,则采用固定效应模型合并进行Meta分析;若 $P < 0.10$ 且 $I^2 > 50\%$,可认为多个同类研究具有异质性,则选择随机效应模型合并进行Meta分析;如果 $P < 0.10$ 且无法判断异质性来源,则采用描述性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5.2 发表偏倚分析 因本研究仅仅收集国内外公开发表的文献,故采用倒漏斗图和失效安全数估计发表偏倚对 $P < 0.05$ 水平有统计学意义的合并检验结果的影响。失效安全数 $= K [(Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2]$, K 为所要合并研究结果的个数, Z 为合并效应统计检验的 Z 值,失效安全数越大说明发表偏倚的影响越小。

2 结果

2.1 纳入研究的基本信息

初检出相关文献824篇,其中中文文献568篇,英文文献256篇,剔除其中重复和交叉发表、明显不符合纳入标准的文献,并阅读原文、摘要及全文,排除其中无对照组和无法判定是否真正RCT的文献后,最终9篇文献(中文6篇^[2-6,10],英文3篇^[7-9]),合计9 084例患者纳入本次Meta分析。纳入研究的基本信息详见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

纳入的9项研究均为RCT,按照Jadad评分量表评分,2篇文献为低质量^[2,5],7篇文献为高质量^[3-4,6-10],详见表2。

2.3 他汀类药物对比安慰剂对肝功能影响的Meta分析结果

2.3.1 异质性分析 纳入研究中有4篇文献属于安慰剂对照试验^[2-5],各研究结果间无统计学异质性($P = 0.35$, $I^2 = 8\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者肝功能异常发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.00, 95%CI(1.23, 3.25), $P = 0.005$]。

2.3.2 发表偏倚分析 采用Rev Man 5.0统计软件绘制倒漏斗图对纳入的文献进行偏倚性研究,详见图2。结果显示,倒漏斗图两侧不对称,说明纳入研究文献存在发表偏倚的可能性。失效安全数为7.424,说明纳入研究文献存在发表偏倚的可能性。

2.3.3 敏感性分析 对不同效应模型的Meta分析结果进行敏感性分析,发现两者结果相似,说明本研究分析的结果具有较好的稳定性,详见表3。

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic situation of included RCT

第一作者	发表年份	组别	例数	平均年龄,岁	随访时间	用药剂量	结局指标
Tolman KG ^[2]	2002	试验组	3 242	56.4	5.2年	洛伐他汀 20 mg/d	肝功能异常
		对照组	3 248				
Bruckert E ^[3]	2003	试验组	607	75.5	2个月	氟伐他汀 80 mg/d	肝功能异常
		对照组	622				
Abralades JG ^[4]	2009	试验组	30	57.1	1个月	辛伐他汀 20 mg/d	肝功能异常
		对照组	29				
罗健萍 ^[5]	2012	试验组	376	53.5	未描述	辛伐他汀 20 mg/d	肝功能异常
		对照组	376				
董少红 ^[6]	2005	试验组	60	64±12	24周	阿托伐他汀 40 mg/d	肝功能异常
		对照组	60				
李秀琪 ^[7]	2011	试验组	64	6个月	瑞舒伐他汀 10 mg/d	瑞舒伐他汀 5 mg/d	肝功能异常
		对照组	64				
项志敏 ^[8]	2001	试验组	58	60.7±9	24周	辛伐他汀 20 mg/d	肝功能异常
		对照组	56				
蒋绍军 ^[9]	2010	试验组	37	60.2±8	3个月	阿托伐他汀 80 mg/d	肝功能异常
		对照组	37				
张鸿举 ^[10]	2008	试验组	59	54±8	3个月	阿托伐他汀 40 mg/d	肝功能异常
		对照组	59				

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality scoring of included literatures

第一作者	随机	盲法	分配隐藏	失访,例	Jadad评分
Tolman KG ^[2]	是	双盲	未描述	0	3
Bruckert E ^[3]	是	双盲	未描述	0	6
Abralades JG ^[4]	是	双盲	未描述	1	6
罗健萍 ^[5]	是	未描述	未描述	0	3
董少红 ^[6]	是	未描述	未描述	28	4
李秀琪 ^[7]	是	未描述	未描述	0	4
项志敏 ^[8]	是	未描述	未描述	0	4
蒋绍军 ^[9]	是	未描述	未描述	0	4
张鸿举 ^[10]	是	未描述	未描述	0	4

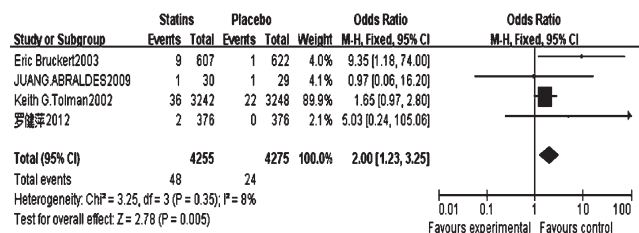


图1 两组患者肝功能异常发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of abnormal liver function in 2 groups

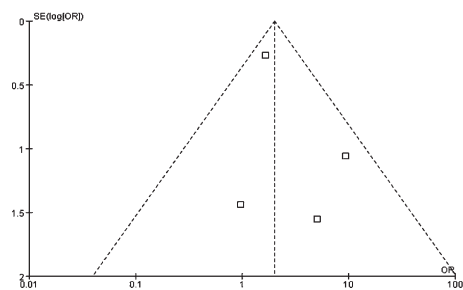


图2 两组患者肝功能异常发生率的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of the incidence of abnormal liver function in 2 groups

表3 敏感性分析

Tab 3 Sensitivity analysis

统计指标	研究数量	<i>Q</i>	<i>P</i>	统计学方法	OR值95%CI	<i>P</i>
肝功能异常发生率	4 ^[2-5]	3.25	0.35	固定效应模型	2.00(1.23,3.25)	0.005
				随机效应模型	2.01(1.02,3.95)	0.04

2.4 不同剂量他汀类药物对肝功能影响的Meta分析结果

2.4.1 异质性分析 纳入研究的文献中有5篇文献属于不同剂量他汀类药物的RCT^[6-10],各研究结果间无统计学异质性($P=0.75, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,高剂量组患者的肝功能异常发生率显著高于低剂量组,两组比较差异有统计学意义[OR=1.84, 95% CI (1.04, 3.27), $P=0.04$]。

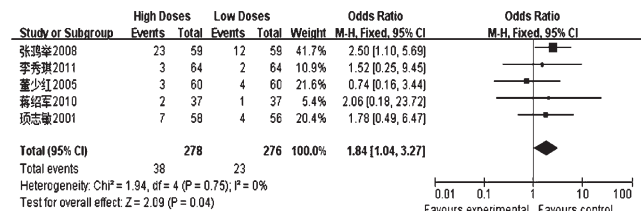


图3 不同剂量他汀类药物引起患者肝功能异常发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of abnormal liver function induced by different doses of statins

2.4.2 发表偏倚分析 采用Rev Man 5.0统计软件绘制倒漏斗图对纳入的文献进行偏倚性研究,详见图4。结果显示,倒漏斗图近似对称,说明纳入研究文献存在发表偏倚的可能性较小。失效安全数为3.071,说明纳入研究文献存在发表偏倚的可能性。

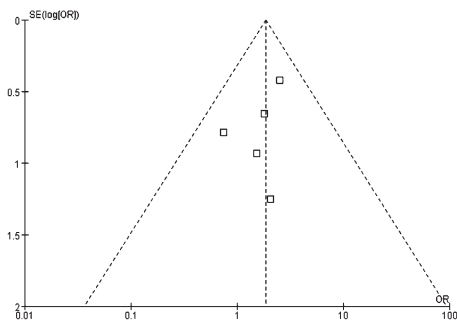


图4 不同剂量他汀类药物引起患者肝功能异常发生率的倒漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of the incidence of abnormal liver function induced by different doses of statins

2.4.3 敏感性分析 对不同效应模型的Meta分析结果进行敏感性分析,发现两者结果一致,说明该组分析的结果具有较好的稳定性,详见表4。

表4 敏感性分析

Tab 4 Sensitivity analysis

统计指标	研究数量	<i>Q</i>	<i>P</i>	统计学方法	OR值95%CI	<i>P</i>
肝功能异常发生率	5 ^[6-10]	1.94	0.75	固定效应模型	1.84(1.04,3.27)	0.04
				随机效应模型	1.85(1.03,3.30)	0.04

3 讨论

本研究经异质性检验发现,结果均具有同质性,故均选择固定效应模型合并进行Meta分析。因纳入研究的文献数量较

少,用倒漏斗图来进行发表偏倚分析可能会造成一定误差,故用失效安全数来进行发表偏倚分析可能更合理。虽然纳入研究中报道他汀类药物与安慰剂对肝功能影响的RCT和不同剂量的他汀类药物对肝功能影响的RCT均存在发表偏倚的可能性,但通过敏感性分析,比较固定效应模型和随机效应模型的Meta分析结果,发现两者结果都相似,说明本研究结果具有较好的稳定性。

本次Meta分析结果显示,试验组患者服用他汀类药物治疗后肝功能异常的发生率与对照组比较差异有统计学意义;他汀类药物不同剂量治疗后患者肝功能异常的发生率比较差异也有统计学意义;使用他汀类药物出现氨基转移酶高于正常上限3倍(3ULN)的发生率为0.5%~2%,呈剂量相关性,且一般发生在3个月之内。美国脂质学会专家指出,氨基转移酶升高且伴有肝大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长,则提示有他汀类药物的肝损害,并建议氨基转移酶升高不超过其正常值上限的3倍不需要改变或终止治疗,除非同时伴有肝大、黄疸、直接胆红素升高^[11]。

Jacobson TA^[12]研究发现,他汀类药物的剂量与丙氨酸氨基转移酶(ALT)高于3ULN之间的关系见图5。可见,使用高剂量的他汀类药物有较高的ALT水平,但这一级别的ALT并不一定反映肝功能损害。

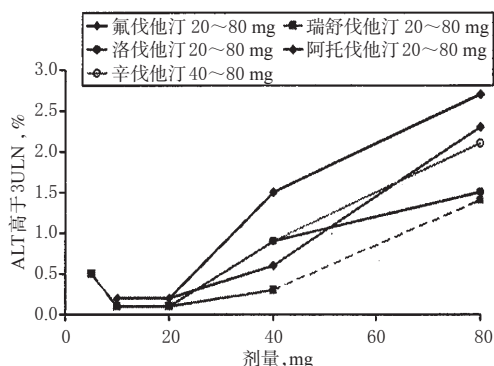


图5 ALT高于3ULN与他汀类药物剂量的关系

Fig 5 Relationship between 3-folds upper limit of ALT and statins dose

在使用他汀类药物时,要注意以下几个方面:(1)严格掌握用药剂量,治疗应从一般剂量开始,在治疗无效或者效果不佳,且无肝功能异常的情况下增加剂量,尽量使用一般剂量或中剂量治疗;(2)治疗前、治疗3个月内和增加剂量后需要定期检测ALT/天冬氨酸氨基转移酶(AST),加强对老年患者和肝病患者的用药监测。一旦出现氨基转移酶高于3ULN,应该及时停药,并积极进行保肝、防止肝细胞坏死等治疗;(3)尽量避免联合用药,比如避免将他汀类药物与对乙酰氨基酚、氯吡格雷、噻氯匹定、阿奇霉素、胺碘酮、罗红霉素、非诺贝特、福辛普利、帕罗西汀、左氨氯地平、阿昔莫司、依泽替米贝、地尔硫草、

氟他胺、曲格列酮等联用,以保证用药安全。

4 结语

本研究运用Meta分析的方法,对他汀类药物在临床使用中引起肝功能异常的情况进行系统评价。研究结果表明,他汀类药物在临床使用中有可能引起肝功能异常,尤其是在高剂量的情况下。因此,在使用他汀类药物时,要注意用药剂量并对患者进行观察,以确保患者用药安全。由于本次纳入研究的数量偏少,此结论期待今后国内外文献中符合条件的大样本的RCT进一步验证,以为临床提供更有价值的循证医学证据。

参考文献

- [1] 谌莹莹,梁锦军.普伐他汀对血脂异常患者调脂治疗安全性的Meta分析[J].疑难病杂志,2012,11(5):327.
- [2] Tolman KG.The liver and lovastatin[J]. *Am J Cardiol*,2002,89(12):1374.
- [3] Bruckert E, Lièvre M, Giral P, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients[J]. *Am J Geriatr Cardiol*,2003,12(4):225.
- [4] Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2009,136(5):1651.
- [5] 罗健萍.他汀类药物在急性心肌梗死患者中使用的安全性评价[J].亚太传统医药,2012,8(6):176.
- [6] 董少红,温隽珉,李宜富,等.40 mg阿托伐他汀在ACS患者应用的安全性研究[J].中国心血管杂志,2005,10(6):424.
- [7] 李秀琪.不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗稳定型心绞痛患者的近期临床观察64例[J].医药前沿,2011,2(24):163.
- [8] 项志敏,赵文淑,王桂枝,等.不同剂量辛伐他汀调脂治疗冠心病的疗效及安全性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2001,3(4):227.
- [9] 蒋绍军,赵晓红.大剂量阿托伐他汀在冠心病患者介入术后的疗效观察[J].中国医药导报,2010,7(16):79.
- [10] 张鸿举,梁毅,尚咏琦,等.大剂量阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J].中国现代药物应用,2008,2(21):31.
- [11] 杨永革,王占庆,姜楠,等.他汀类药物的不良反应[J].医药导报,2011,30(6):817.
- [12] Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A):44.

(收稿日期:2013-07-30 修回日期:2014-05-12)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅