

阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏保护作用的Meta分析[△]

李莎*, 王芳#, 唐亮, 王晓燕, 房秀梅(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

中图分类号 R586 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3752-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.03

摘要 目的:系统评价阿托伐他汀对糖尿病肾病患者的肾脏保护作用,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Medline、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库中有关阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏保护作用的随机对照试验(RCT),按纳入与排除标准选择文献并进行资料提取和质量评价后,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722例患者。Meta分析结果表明,在常规治疗基础上加用阿托伐他汀可有效地降低糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率[MD=-35.31,95%CI(-65.92,-4.69),P=0.02]、血肌酐水平[MD=-7.63,95%CI(-14.10,-1.15),P=0.02],但对患者血尿素氮水平改善不明显[MD=-0.09,95%CI(-0.80,0.63),P=0.82]。结论:在常规治疗基础上加用阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏有保护作用,能够明显改善患者尿蛋白排泄率、血肌酐等相关指标。由于纳入研究的质量不高,该结论还有待更多高质量、大样本的RCT加以验证。

关键词 阿托伐他汀;糖尿病肾病;随机对照试验;Meta分析

Protective Effect of Atrovastatin on Renal Tissue in Patients with Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis

LI Sha, WANG Fang, TANG Liang, WANG Xiao-yan, FANG Xiu-mei (Dept. of Pharmacology, The First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of protective effect of atrovastatin on renal tissue in patients with diabetic nephropathy (DN), and to provide evidence-based reference for clinical use. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Medline, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, VIP and CBM, RCT about protective effect of atrovastatin on renal tissue of DN patients were included, and these included RCT were analyzed in quality by evidence-based medicine literature analysis after data extraction. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 software. RESULTS: A total of 9 RCT were included, involving 722 patients. Meta-analysis showed that atrovastatin could decrease the level of UAER [MD=-35.31,95%CI(-65.92,-4.69),P=0.02], Scr [MD=-7.63,95%CI(-14.10,-1.15),P=0.02] except for BUN [MD=-0.09,95%CI(-0.80,0.63),P=0.82]. CONCLUSIONS: Atrovastatin for DN can significantly improve UAER, Scr, BUN and other index. Due to low quality of included studies, more high quality and large-scale RCT are required for further study.

KEYWORDS Atrovastatin; Diabetic nephropathy; Randomized controlled trials; Meta-analysis

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的主要慢性并发症之一,为微血管病变,早期病理改变主要为肾脏细胞增殖肥大和细胞外基质蛋白增多。DN的临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压和水肿,晚期会出现肾衰竭,是糖尿病患者的主要死亡原因之一^[1-3]。近年来有研究发现,阿托伐他汀可通过抑制一些炎症因子的表达,减少细胞外基质蛋白的沉淀,对肾脏具有明显的保护作用,且不依赖于血脂状况的改善^[4-5]。因此,本研究对阿托伐他汀治疗DN的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)进行系统评价,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

△ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y023129)

* 药师,硕士。研究方向:肾病安全用药指导。电话:010-66867403。E-mail:cherry9390@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-66848403。E-mail:wangfang304@163.com

1.1.1 文献类型 国内外公开发表的RCT,无论是否采用盲法。语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 纳入研究的患者均符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准, DN按照Mogenson分期为Ⅲ期或Ⅳ期,即①尿蛋白排泄率(UAER) > 200 μg/min,血肌酐(Scr)尚未明显升高(65~120 μmol/L);②肾小球滤过率上升20%以上;③常规UAER检测阴性。排除其他可能引起UAER增加的原因,如感染相关性疾病、严重高血压、风湿性疾病、甲状腺疾病及严重肝功能不全者,进一步排除恶性肿瘤、原发性肾病、泌尿系统感染以及肾毒性药物等其他原因引起的蛋白尿者。患者性别、年龄不限,入组前1个月内未服用降脂药物。

1.1.3 干预措施 对照组患者采用常规治疗或其他治疗。常规治疗包括糖尿病饮食、合理运动、优质低蛋白摄入、常规控制血糖血压在正常范围内,其他治疗包括联用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ACEI/ARB)类药物。试验组患者在对照组治疗基础上加用阿托伐他汀,剂量、疗程

不限。

1.1.4 结局指标 ①UAER,②Scr,③血尿素氮(BUN)。各项指标不分主次顺序。

1.1.5 排除标准 ①重复发表;②未提供充分原始数据且向原作者索取数据无果;③样本量小于10例;④无法获取全文。

1.2 检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库、PubMed、EMBase、Medline、The Cochrane Library,检索时限均为建库起至2014年3月,并追溯纳入研究的参考文献。中文检索词包括:“糖尿病肾病”“阿托伐他汀”“随机对照试验”“临床研究”;英文检索词包括:“diabetic nephropathy”“Atorvastatin”“Random controlled trial”“clinical reasearch”。运用逻辑符、通配符、范围算符等制定检索式。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 制定文献登记表,对相关信息进行采集。查找纳入评价文献的全文,两名评价者经统一培训后按统一规范的评价方法独立评价,逐篇阅读初选文献,填写单个文献信息采集表。提取的文献信息包括原文题目、作者、研究对象、研究方法、干预措施、结局测量与评价、是否采用盲法、是否采用分配隐藏、是否进行了随访、有无失访等。

1.3.2 质量评价 采用“Cochrane 系统评价员手册”5.0.2版推荐的工具评价纳入RCT的偏倚风险,包括:①随机分配方法;②隐藏分组;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据的完整性:包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及是否对失访原因加以说明;⑤选择性报告研究结果:对于安全性问题、阴性结果是否进行报道;⑥其他偏倚来源:包括试验早停、基线不平衡等。针对每篇纳入文献,对上述6项作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。由两位评价者独立进行方法学质量评价,如有分歧,由第三方协助解决。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行统计分析,计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其95%可信区间(CI)表示。对纳入研究结果进行异质性检验。当各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta分析。当各研究间存在统计学异质性($P < 0.1, I^2 \geq 50\%$)时,

则分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;若研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行Meta分析;如果两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。同时,采用失安全系数法进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初检出相关文献216篇,按照纳入与排除标准逐层筛查后,最终纳入9篇(项)RCT^[6-14],合计722例患者。文献筛选流程及结果见图1。

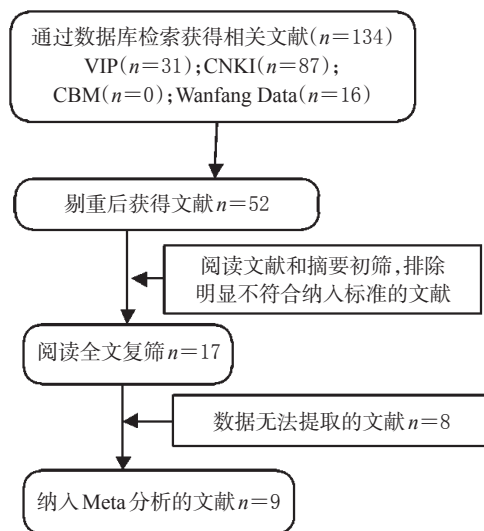


图1 文献筛选流程及结果

Fig 1 Selection of trials and result

2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

纳入的9项RCT均对患者的基线情况进行了报道,均在文中提及了“随机”,但均未提及具体的分配隐藏方案,均未实施盲法,未对缺失结果数据或缺失原因进行描述。纳入研究基本信息与质量评价结果详见表1、表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 UAER 6项研究(516例患者)报道了UAER水平^[6-8,10-13],各研究结果间存在统计学异质性($P < 0.000, I^2 = 98.6\%$),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[MD = -35.31, 95%CI (-65.92, -4.69), $P = 0.02$]。分析异质性原因,考虑是否联用AECE/ARB类药物

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	例数		干预措施		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
张红敏(2011) ^[6]	44	40	常规治疗+阿托伐他汀20 mg/d	常规治疗	6个月	①
付士玲(2012) ^[7]	36	36	常规治疗+阿托伐他汀20 mg/d	常规治疗	3个月	①②③
吴金土(2013) ^[8]	48	48	厄贝沙坦150 mg/d+阿托伐他汀20 mg/d	厄贝沙坦150 mg/d	12周	②
邓武成(2012) ^[9]	43	43	卡托普利12.5 mg, tid+阿托伐他汀20 mg/d	卡托普利12.5 mg, tid	12周	①②③
潘攀(2010) ^[10]	43	43	贝那普利10 mg/d+阿托伐他汀20 mg/d	贝那普利10 mg/d	12周	①②
杨鹏飞(2011) ^[11]	60	60	厄贝沙坦150 mg/d+阿托伐他汀20 mg/d	厄贝沙坦150 mg/d	6个月	①②③
陈晓风(2011) ^[12]	34	34	厄贝沙坦150 mg/d+阿托伐他汀40 mg/d	厄贝沙坦150 mg/d	6个月	①②③
黄海华(2009) ^[13]	25	25	替米沙坦80 mg/d+阿托伐他汀20 mg/d	替米沙坦80 mg/d	24周	②
何忠海(2010) ^[14]	30	30	替米沙坦80 mg/d+阿托伐他汀40 mg/d	替米沙坦80 mg/d	6个月	②③

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	基线相似性	随机	分配隐藏	盲法	退出或失访	是否报道安全性结果
张红敏(2011) ^[6]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
付士玲(2012) ^[7]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
吴金土(2013) ^[8]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
邓武成(2012) ^[9]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
潘攀(2010) ^[10]	相似	提及	未描述	未描述	无	否
杨鹏飞(2011) ^[11]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
陈晓风(2011) ^[12]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
黄海华(2009) ^[13]	相似	提及	未描述	未描述	无	是
何忠海(2010) ^[14]	相似	提及	未描述	未描述	无	否

对其异质性影响较大,故进一步行亚组分析。①常规治疗+阿托伐他汀。2项研究(156例患者)报道了UAER值^[6-7],各研究间存在统计学异质性($P=0.05, I^2=73%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者UAER水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-95.44, 95%CI(-131.70, -59.18), $P<0.000$]。②ACEI/ARB+阿托伐他汀。4项研究(360例患者)报道了UAER值^[10-13],各研究间存在统计学异质性($P<0.000, I^2=88%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者UAER水平与对照组比较,差异无统计学意义[MD=-7.46, 95%CI(-28.65, 13.74), $P=0.49$]。表明常规治疗基础上加用阿托伐他汀可以显著降低DN患者UAER。

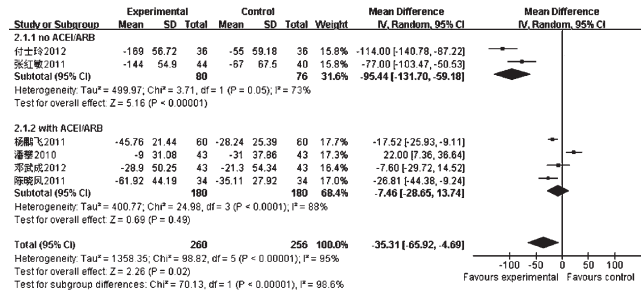


图2 两组患者UAER的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of UAER in 2 groups

2.3.2 Scr 8项研究(638例患者)报道了Scr水平^[7-14],各研究结果间存在统计学异质性($P<0.000, I^2=87%$),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[MD=-7.63, 95%CI(-14.10, -1.15), $P=0.02$]。分析异质性原因,考虑是否联用ACEI/ARB类药物对其异质性影响较大,故进一步行亚组分析。①常规治疗+阿托伐他汀。1项研究(72例患者)报道了Scr值^[7],采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者Scr水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-12.00, 95%CI(-18.38, -5.62), $P<0.000$]。②ACEI/ARB+阿托伐他汀。7项研究(360例患者)报道了Scr值^[8-14],各研究间存在统计学异质性($P<0.000, I^2=89%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者Scr水平与对照组比较,差异无统计学意义[MD=-6.91, 95%CI(-14.26, 0.44), $P=0.07$]。表明常规治疗基础上加用阿托伐他汀可以显著降低DN患者的Scr。

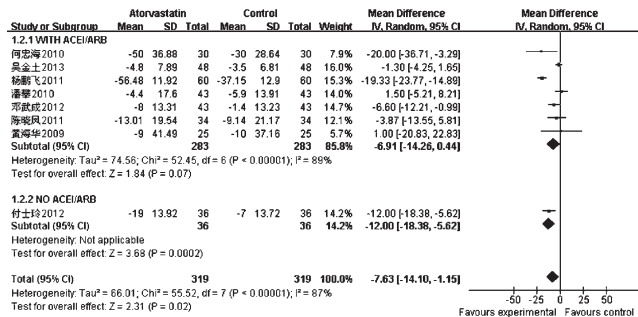


图3 两组患者Scr的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of Scr in 2 groups

2.3.3 BUN 5项研究(406例患者)报道了BUN水平^[7,9,11-12,14],各研究结果间存在统计学异质性($P<0.000, I^2=94%$),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果表明,两组比较差异无统计学意义[MD=-0.09, 95%CI(-0.80, 0.63), $P=0.82$]。分析异质性原因,考虑是否联用ACEI/ARB类药物对其异质性影响较大,故进一步行亚组分析。①常规治疗+阿托伐他汀。1项研究(72例患者)报道了BUN值^[7],采用随机效应模型合并分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者BUN水平与对照组比较,差异无统计学意义[MD=-0.50, 95%CI(-1.12, 0.12), $P=0.11$]。②ACEI/ARB+阿托伐他汀。4项研究(360例患者)报道了BUN值^[9,11-12,14],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4。Meta分析结果显示,试验组患者BUN水平与对照组比较,差异无统计学意义[MD=0.02, 95%CI(-0.80, 0.83), $P=0.97$]。表明常规治疗基础上加用阿托伐他汀对DN患者BUN改善不明显。

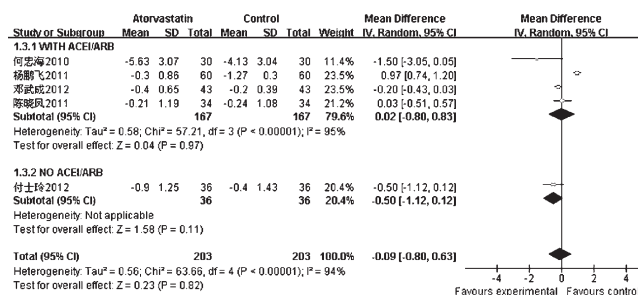


图4 两组患者BUN的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of BUN in 2 groups

2.4 安全性

纳入研究的9篇文献均报道了试验组与对照组不良反应临床症状的比较^[6-14]。阿托伐他汀治疗的363例患者中,共10例出现转氨酶升高^[6,9,11],6例出现胃肠道反应^[6-7,11-13],4例出现眩晕^[8,11],4例出现咳嗽^[8,11,13],2例出现头痛^[8],均较轻微,且未因不良反应终止治疗。所有研究均未见其他严重不良反应发生。说明常规治疗基础上加用阿托伐他汀治疗DN患者安全性较好。

2.5 发表偏倚分析

采用失安全系数(N_s)法对本研究的各项指标进行发表偏倚分析。 N_s 分析是指当Meta分析的结果有统计学意义时,为排除发表偏倚的可能,要计算最少需要多少个未发表的研究报告(特别是阴性结果的研究)才能使Meta分析结论发生逆

转。 N_B 越大说明发表偏倚越小,Meta分析结果越稳定,结论被推翻的可能性越小。 $P=0.05$ 或者 $P=0.01$ 时, N_B 可用 $N_{I_{50.05}}$ 及 $N_{I_{50.01}}$ 表示。本文计算得UAER的 $N_{I_{50.05}}=126.8745$, $N_{I_{50.01}}=59.82902$;Scr的 $N_{I_{50.05}}=68.94585$, $N_{I_{50.01}}=30.12072$;BUN的 $N_{I_{50.05}}=-1.31825$, $N_{I_{50.01}}=-3.17598$ 。提示本文所得UAER和Scr的结论不存在发表偏倚,而关于BUN的结论存在潜在的发表偏倚,这可能与阴性结果不易发表、纳入文献研究方法质量低下有关。

2.6 敏感性分析

选择报道了UAER、Scr、BUN的研究,将排除某项研究重新进行Meta分析后的结果与未排除前比较,改变均不明显,说明本次Meta分析结果较可靠。

3 讨论

DN是糖尿病肾小球微血管的一个重要并发症,已经成为导致慢性肾功能衰竭的主要原因之一。阿托伐他汀主要通过发挥非依赖调脂的肾脏保护作用来缓解DN患者的肾损害。本研究通过Meta分析表明,阿托伐他汀具有降低DN患者UAER、Scr、BUN的作用,而UAER、Scr、BUN与肾病存在相关性,提示阿托伐他汀对DN患者具有肾脏保护作用。

本次纳入的9项RCT的Meta分析结果显示,UAER、Scr、BUN指标均存在统计学异质性,其原因主要是各研究间纳入患者的DN严重程度、疗程不尽相同;另外,阿托伐他汀受细胞色素P₄₅₀酶系中CYP3A5代谢,该酶的基因差异影响到酶的作用时,即会影响阿托伐他汀对肾脏保护作用的疗效,而这一酶的突变在临床治疗中的疗效未被阐明,因此也会导致指标结局的异质性。因此,本研究分析时均采用随机效应模型,并根据联合用药情况进行亚组分析。综合判断,异质性并未改变阿托伐他汀治疗DN相关指标的趋势。

本研究的局限性:(1)现有关于阿托伐他汀治疗DN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)本文所纳入研究的文献质量较低,可能与阴性结果不易发表、纳入文献研究方法质量低下有关,这可能导致结论的可靠性降低。本研究结果显示,阿托伐他汀对DN患者肾脏具有保护作用,此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)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

道时应尽可能将方法描述清楚,并报道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] Valk EJ, Bruijn JA, Bajema IM. Diabetic nephropathy in humans: pathologic diversity[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011,20(3):285.
- [2] Kikkawa R, Koya D, Haneda M. Progression of diabetic nephropathy[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,41(3 Suppl 1):19.
- [3] Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011,28(6):395.
- [4] Rosario RF, Prabhakar S. Lipids and diabetic nephropathy[J]. *Curr Diab Rep*, 2006,6(6):455.
- [5] Agarwal R. Effects of statins on renal function[J]. *Am J Cardiol*, 2006,97(5):748.
- [6] 张红敏,杜天敏.阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏保护作用的临床研究[J].*中国社区医师*,2011,13(17):51.
- [7] 付士玲.阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾脏保护作用研究[J].*临床医学*,2012,32(5):42.
- [8] 吴金土.阿托伐他汀对糖尿病肾病患者肾功能的改善作用[J].*中国初级卫生保健*,2013,27(6):111.
- [9] 邓武成.卡托普利联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J].*现代医药卫生*,2012,28(7):983.
- [10] 潘攀,周海艳,杨晶.阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病临床疗效观察[J].*中华全科医学*,2010,8(11):1374.
- [11] 杨鹏飞.阿托伐他汀联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病临床观察[J].*内蒙古中医药*,2011,30(13):34.
- [12] 陈晓风.厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J].*中国现代医生*,2011,49(7):64.
- [13] 黄海华,张来,朱蕴秋.替米沙坦和阿托伐他汀联用对糖尿病肾病的保护作用[J].*齐齐哈尔医学院学报*,2009,30(22):2777.
- [14] 何忠海,何慧.替米沙坦联合阿托伐他汀治疗糖尿病肾病的疗效分析[J].*现代生物医学进展*,2010,10(13):2524.

(收稿日期:2014-05-12 修回日期:2014-08-31)

国家卫生计生委副主任、国务院医改办主任孙志刚在沪出席委预算管理医院建设工作会

本刊讯 2014年9月28日,国家卫生计生委副主任、国务院医改办主任孙志刚在上海出席委预算管理医院建设工作会并致辞。孙志刚阐述了深化医改的指导思想、路径、五年医改取得的重大阶段性成效和经验做法,指出下一步医改着力推进的五项工作:一是加快推进公立医院改革取得突破;二是积极推动社会办医;三是扎实推进全民医保体系建设;四是巩固完善基本药物制度和基层运行新机制;五是规范药品生产流通秩序。

孙志刚要求委预算管理医院要从六个方面入手,积极参与公立医院改革:一是要积极推进医院科学化精细化管理,充分利用好信息化手段;二是要深化人事和分配制度改革,充分

调动医护人员积极性,同时加强医德医风教育;三是要改革药品器械采购办法,鼓励联合采购;四是要逐步降低药占比,促进医院合理运行;五是要大力发展远程医疗,帮助基层提高服务能力和水平;六是推进国产医疗设备发展应用,降低医疗成本,促进国产设备产业发展。

孙志刚强调,委预算管理医院要进一步加强基建管理,坚持规划先行,坚持严格管理,坚持廉政建设,合理把控医院床位规模和建设标准,建设成一个人文、安全、节能环保型医院。

会后,孙志刚实地调研了复旦大学附属中山医院、上海质子重离子医院和上海联影医疗科技有限公司。44家委预算管理医院主要负责人、基建院长和处长参加了会议。