

# 辛伐他汀联合非诺贝特对比单用辛伐他汀治疗高脂血症疗效与安全性的系统评价

罗海东<sup>1\*</sup>, 李振中<sup>2#</sup>(1.梅州市人民医院, 广东 梅州 514031; 2.广东省人民医院, 广州 510080)

中图分类号 R96;R589.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1658-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.27

**摘要** 目的:系统评价辛伐他汀联合非诺贝特对比单用辛伐他汀治疗高脂血症的临床疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库,收集辛伐他汀联合非诺贝特(试验组)对比单用辛伐他汀(对照组)治疗高脂血症的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果:共纳入17项研究,合计2 110例患者。Meta分析结果显示,试验组患者低密度脂蛋白胆固醇水平[MD=-0.27,95%CI(-0.34,-0.20), $P<0.000$ ]、胆固醇水平[MD=-0.46,95%CI(-0.53,-0.39), $P<0.000$ ]、甘油三酯水平[MD=-1.37,95%CI(-1.52,-1.23), $P<0.000$ ]显著低于对照组,高密度脂蛋白胆固醇水平[MD=0.21,95%CI(0.19,0.23), $P<0.000$ ]显著高于对照组;两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR=0.93,95%CI(0.64,1.34), $P=0.69$ ]。结论:辛伐他汀联合非诺贝特比单用辛伐他汀降低血脂水平更有效,且安全性和耐受性较好。受纳入研究方法学的局限性,该结论有待后续临床大样本、高质量的RCT进一步验证。

**关键词** 非诺贝特;辛伐他汀;高脂血症;Meta分析;疗效;安全性

## Systematic Analysis of the Efficacy and Safety of Simvastatin Combined with Fenofibrate versus Only Simvastatin in the Treatment of Hyperlipidemia

LUO Hai-dong<sup>1</sup>, LI Zhen-zhong<sup>2</sup>(1.People's Hospital of Meizhou City, Guangdong Meizhou 514031, China; 2. Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of simvastatin combined with fenofibrate versus only simvastatin in the treatment of hyperlipidemia and provide evidence-based reference for clinical treatment. **METHODS:** CJFD, Wangfang Database, VIP Database and CBM were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of fenofibrate combined with simvastatin (test group) versus only simvastatin (control group) in the treatment of hyperlipidemia. After the information collection and quality evaluation, Rev Man 5.2 was conducted for Meta-analysis. **RESULTS:** There were totally 17 RCTs involving 2 110 cases. Meta-analysis results showed that the levels of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)[MD=-0.27,95%CI(-0.34,-0.20), $P<0.000$ ], cholesterol[MD=-0.46,95%CI(-0.53,-0.39), $P<0.000$ ] and triglyceride (TG)[MD=-1.37,95%CI(-1.52,-1.23), $P<0.000$ ] in test group were significantly lower than control group, and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)[MD=0.21,95%CI(0.19,0.23), $P<0.000$ ] was significantly higher than control group; there was no significant difference in the adverse reaction (ADR) incidence [OR=0.93,95%CI(0.64,1.34), $P=0.69$ ]. **CONCLUSIONS:** Fenofibrate combined with simvastatin is more effectively than only simvastatin in reducing lipid levels with good safety and tolerance. Due to the low quality of included studies, it remains to be further verified by RCT with large sample and high quality.

**KEYWORDS** Fenofibrate; Simvastatin; Hyperlipidemia; Meta-analysis; Efficacy; Safety

心血管疾病是目前世界范围内严重危害人类健康的一类常见疾病,而高脂血症是导致心血管疾病发病和死亡的一个重要危险因素,因此控制血脂水平是降低心脑血管疾病发病率的一个有效措施。已有Meta分析结果表明降脂治疗可有效降低心血管疾病的发生率,尤其是降低血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,可使心血管事件风险发生率显著下降<sup>[1]</sup>。研究表明,临床广泛使用的他汀类降脂药物在常规剂量可使LDL-C水平降低1/5左右,而剂量增倍的额外降脂效果却并不

理想,同时剂量增高使药物的肝毒性和横纹肌溶解等毒副作用显著增加。因此,高LDL-C基线的患者,特别是有高危、极高危因素的患者采取单一他汀类药物治疗难以达到理想目标值,选择联合用药降脂很有必要。

非诺贝特是一种氯贝丁酸衍生物类血脂调节药,它通过抑制LDL-C和甘油三酯(TG)的生成并同时促进其分解代谢,从而降低LDL-C、胆固醇(TC)和TG水平;同时,它还具有升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的作用。多项研究报道了非诺贝特联合辛伐他汀治疗高脂血症的疗效,但各研究较为分散、样本量偏小,所得结论参考价值有限,且目前尚未见相关的系统研究类报道。因此,本研究采用Meta分析的方法,系统评价了辛伐他汀联合非诺贝特对比单用辛伐他汀治疗高脂

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0753-2131968。

E-mail:lhd905@163.com

# 通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。

E-mail:lzz337@126.com

血症的疗效和安全性,以为临床联合用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内公开发表的随机对照试验(RCT),不限制盲法实施情况,文字限定为中文。

1.1.2 研究对象 依照世界卫生组织颁布的有关高血脂症的临床诊断标准、我国原卫生部颁布的《中国成人血脂异常防治指南》、美国国家胆固醇教育项目成人治疗组第三套指南(NCEP ATP III)确诊为高血脂症的患者,性别不限,年龄>18岁。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予辛伐他汀+非诺贝特治疗,对照组患者仅给予辛伐他汀治疗。所有患者的治疗时间应达8周或更久。

1.1.4 结局指标 ①LDL-C水平,②TC水平,③TG水平,④HDL-C水平,⑤不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 报道数据不明或有误的研究;未将两组患者年龄、性别、饮食等影响血脂变化的因素进行统计学分析的研究;试验组除了非诺贝特外还给予了对照组未使用的额外降脂治疗的研究。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库。检索时限为各数据库建库起至2013年11月30日。检索关键词为:“非诺贝特”“辛伐他汀”“高血脂症”“临床疗效”。

### 1.3 文献筛选与资料提取

两位研究者根据纳入与排除标准选择试验,并用统一的

表1 纳入研究基本信息与质量评价结果

Tab 1 Results of general information and quality evaluation of included studies

第一作者	试验组/对照组,例	干预措施		治疗时间	基线	结局指标	随机序列	隐藏方法	双盲法	盲法评价数据	数据完整性	选择性报道结果	其他偏倚
		试验组	对照组										
叶且阳 <sup>[2]</sup>	70/70	辛伐他汀10 mg+非诺贝特100 mg	辛伐他汀20 mg	12周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
何名梅 <sup>[3]</sup>	63/63	辛伐他汀10 mg+非诺贝特100 mg	辛伐他汀20 mg	12周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
陆宁 <sup>[4]</sup>	90/81	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀10 mg	6个月	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
李顺辉 <sup>[5]</sup>	62/62	辛伐他汀20 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	3个月	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
周继旺 <sup>[6]</sup>	90/90	辛伐他汀10 mg+非诺贝特100 mg	辛伐他汀20 mg	12周	可比	①②③④	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
卢大军 <sup>[7]</sup>	80/80	辛伐他汀10 mg+非诺贝特100 mg	辛伐他汀20 mg	8周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
李勇 <sup>[8]</sup>	73/73	辛伐他汀20 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	12周	可比	①②③④⑤	未描述	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
王章波 <sup>[9]</sup>	60/60	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀10 mg	8周	可比	①②③④	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
尹天亮 <sup>[10]</sup>	32/32	辛伐他汀20 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	8周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	双盲法	不清楚	完整	不清楚	未描述
蒋守洋 <sup>[11]</sup>	70/70	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	8周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
熊新忠 <sup>[12]</sup>	40/40	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	6个月	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
张林虎 <sup>[13]</sup>	30/30	辛伐他汀10 mg+非诺贝特100 mg	辛伐他汀10 mg	8周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
郭志红 <sup>[14]</sup>	30/30	辛伐他汀20 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀40 mg	8周	可比	①②③④	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
王小玲 <sup>[15]</sup>	85/84	辛伐他汀20 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀20 mg	12周	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
王建富 <sup>[16]</sup>	69/65	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀10 mg	6个月	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
袁尚恒 <sup>[17]</sup>	40/40	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀10 mg	10周	可比	①②③④	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述
任景怡 <sup>[18]</sup>	81/72	辛伐他汀10 mg+非诺贝特200 mg	辛伐他汀10 mg	6个月	可比	①②③④⑤	随机	未描述	不清楚	不清楚	完整	不清楚	未描述

2.2.1 LDL-C水平 有17项研究报道了LDL-C水平<sup>[2-18]</sup>,剔除1篇数据存疑的研究<sup>[17]</sup>,最终纳入16项研究,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1。Meta分析结果显示,试验组患者LDL-C水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-0.27, 95%

提取表提取资料后,再进行二次核对。若文献存在资料不全或疑似不明,应尽可能与原作者取得联系。提取的内容包括研究病例数、用药剂量、治疗周期、治疗前后患者血脂指标参数值、不良反应发生率等。

### 1.4 文献质量评价

依据Cochrane Handbook 5.0.2版推荐的有关RCT质量评价标准进行质量评价,具体包括以下7个方面:(1)是否采用随机序列;(2)是否实施隐藏分配;(3)是否采取双盲法;(4)是否盲法评价研究数据;(5)结果数据是否完整;(6)是否存在选择性报道研究结果;(7)其他偏倚来源。

### 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.2统计软件进行分析,采取 $I^2$ 检验分析临床异质性。当 $P\geq 0.05, I^2<50%$ 时,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,说明各研究间有统计学异质性,首先分析差异来源,若无明显临床差异性且无法找到确定的统计学差异来源,则采用随机效应模型进行Meta分析。纳入本研究的血脂参数指标为连续性变量并且各项研究间血脂均数波动较大,故采用均数差(MD)及其95%可信区间(CI)为效应量;计数性参数不良反应事件采用比值比(OR)及其95%CI为效应量。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初检出中文文献74篇,按照纳入与排除标准最终纳入17篇(项)RCT,合计2110例患者。纳入研究基本信息及质量评价结果详见表1。

### 2.2 Meta分析结果

CI(-0.34, -0.20),  $P<0.000$ ]。  
2.2.2 TC水平 有17项研究报道了TC水平<sup>[2-18]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P<0.000, I^2=94%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者TC水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=-0.46, 95%

CI(-0.53, -0.39),  $P < 0.000$ 。

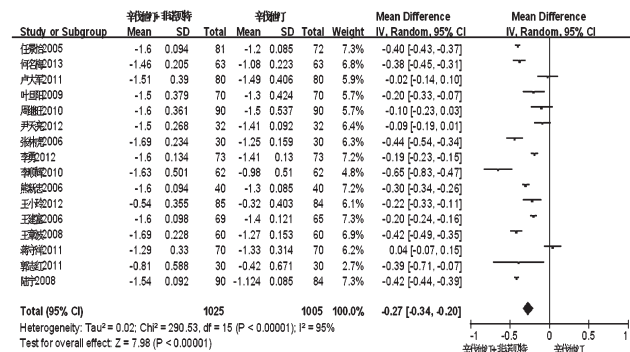


图1 两组患者LDL-C水平的Meta分析森林图

Fig 1 Meta-analysis forest plot of LDL-C level in 2 groups

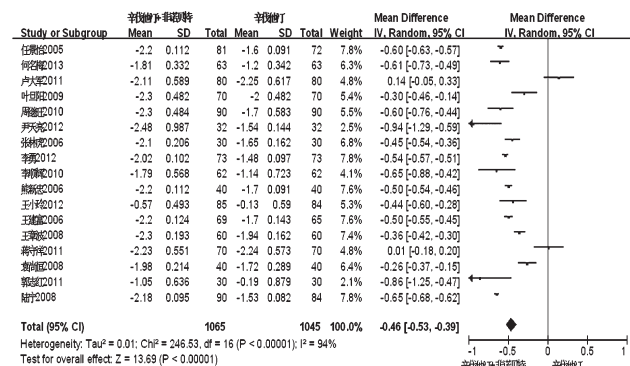


图2 两组患者TC水平的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of TC level in 2 groups

2.2.3 TG水平 有17项研究报道了TG水平<sup>[2-18]</sup>,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分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者TG水平显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = -1.37, 95% CI(-1.52, -1.23),  $P < 0.000$ ]。

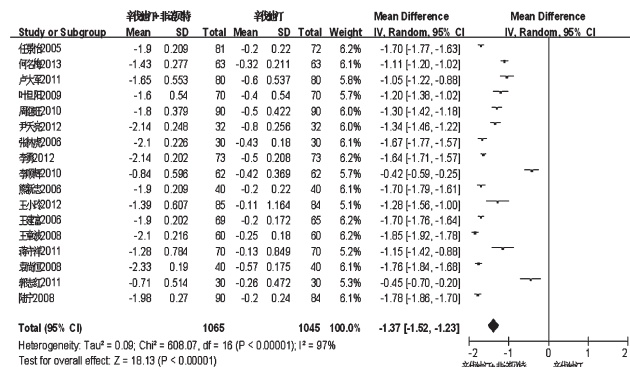


图3 两组患者TG水平的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of TG level in 2 groups

2.2.4 HDL-C水平 有17项研究报道了HDL-C水平<sup>[2-18]</sup>,各研究间有统计学异质性( $P < 0.001$ ,  $I^2 = 96%$ ),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HDL-C水平显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD = 0.21, 95% CI(0.19, 0.23),  $P < 0.000$ ]。

2.2.5 不良反应发生率 有13项研究报道了不良反应发生率<sup>[2-5, 7-8, 10-13, 15-16, 18]</sup>,各研究间无统计学异质性( $P = 0.84$ ,  $I^2 = 0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[OR = 0.93, 95% CI(0.64, 1.34),  $P = 0.69$ ]。

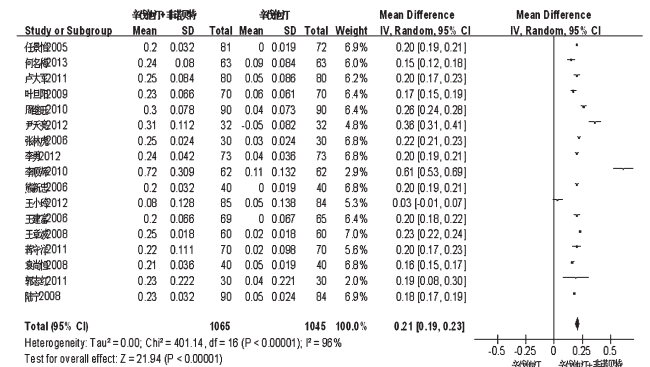


图4 两组患者HDL-C水平的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis forest plot of HDL-C level in 2 groups

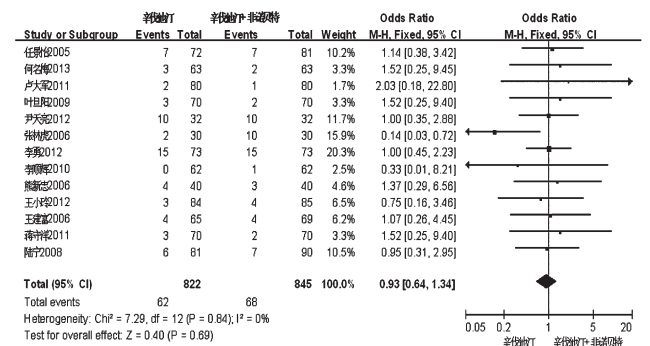


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis forest plot of ADR incidence in 2 groups

### 2.3 发表偏倚分析

以TG、TC、LDL-C、HDL-C水平为指标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图6、图7、图8、图9。结果显示,各图形两边分布不对称,提示存在一定的发表性偏倚。

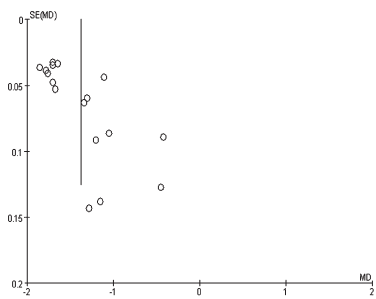


图6 TG水平的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of TG level

### 3 讨论

他汀类药物通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶即羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,使内源性胆固醇合成减少,从而反馈性刺激肝细胞低密度脂蛋白受体数量和活性增加,使血清胆固醇清除增加,但其可能导致肠道代偿性摄取外源性胆固醇增加。因此,单用他汀类药物血脂不达标人群迫切需要联合用药降脂。

本次Meta分析结果显示,辛伐他汀联合非诺贝特较辛伐他汀单用能更有效地降低患者血浆LDC-C、TG、TC水平和升高HDL-C水平;安全性方面,辛伐他汀联合非诺贝特治疗与辛

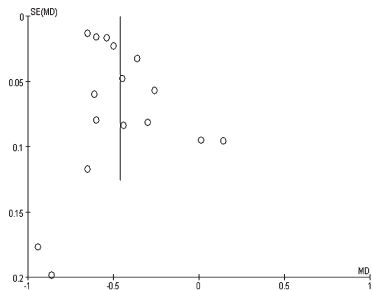


图7 TC水平的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of TC level

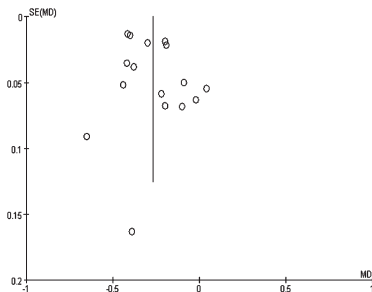


图8 LDL-C水平的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of LDL-C level

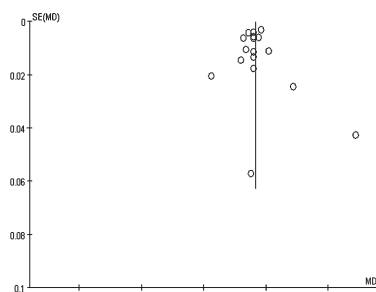


图9 HDL-C水平的倒漏斗图

Fig 9 Inverted funnel plot of HDL-C level

伐他汀单独治疗致肝损害、致肌病的发生率及引起消化道不适等其他药物不良反应事件的总发生率比较差异均无统计学意义,说明两药可安全联用。

本次Meta分析共纳入17项研究,由于部分研究存在一定的方法学质量问题,因此可能产生一定的偏倚风险。17项研究均未明确阐述随机方法,且不能判断隐藏分配的实施,存在选择偏倚的可能性较大;同时仅有1篇文献提到了盲法<sup>[10]</sup>,其他研究均未提及盲法的实施,可能存在测量偏倚,影响结果的真实性,使结论作为循证医学证据的力度受到一定程度的限制。此外,由于人种、生活习惯、医疗水平等差异,笔者认为在样本量较少的时候,国内外数据不宜混合在一起分析,单独分析的结论可能更符合国内实际情况,因此文章未纳入国外的研究,可能产生一定的发表偏倚。

综上所述,辛伐他汀联合非诺贝特比辛伐他汀单用降低血脂水平更有效,且安全性和耐受性较好。建议今后根据中国人群的特点进一步开展设计严格的研究,尤其是大样本、多中心、长期的RCT来验证辛伐他汀联合非诺贝特治疗中国人群高脂血症的疗效与安全性,以获取最佳证据,更好地指导我国的临床实践。

### 参考文献

[1] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and

safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9 753): 1 670.

[2] 叶旦阳.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效观察及注意事项[J].*海峡药学*, 2009, 21(9): 101.

[3] 何名梅, 苏国生, 劳炳煊.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症63例疗效观察[J].*海南医学*, 2013, 24(3): 332.

[4] 陆宁, 卢孔月, 刘涛, 等.辛伐他汀联合非诺贝特治疗高脂血症的疗效及安全性临床研究[J].*实用临床医药杂志*, 2008, 12(8): 36.

[5] 李顺辉, 涂颖洪, 张卫, 等.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效观察[J].*医学信息*, 2010, 23(9): 3 117.

[6] 周继旺, 季乃军, 梅益斌.辛伐他汀联合非诺贝特治疗高脂血症的疗效及安全性观察[J].*心脑血管病防治*, 2010, 10(2): 156.

[7] 卢大军.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的临床疗效[J].*海峡药学*, 2011, 23(12): 133.

[8] 李勇, 陈富荣, 黄景文.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效观察[J].*中国医药科学*, 2012, 2(2): 17.

[9] 王章波, 胡林骅.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症疗效观察[J].*社区医学杂志*, 2008, 6(23): 7.

[10] 尹天亮.辛伐他汀联合非诺贝特治疗老年2型糖尿病伴血脂异常的临床观察[J].*中国伤残医学*, 2012, 20(12): 101.

[11] 蒋守洋.辛伐他汀联合非诺贝特治疗混合性高脂血症的临床观察:附70例报告[J].*临床和实验医学杂志*, 2011, 10(8): 604.

[12] 熊新忠, 李金海, 陈晓云.辛伐他汀联合非诺贝特治疗2型糖尿病并混合性高脂血症的疗效和安全性观察[J].*疑难病杂志*, 2006, 5(6): 415.

[13] 张林虎, 张虹, 张变花, 等.辛伐他汀和非诺贝特联合应用于混合型高脂血症的近期疗效和安全性观察[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2006, 4(4): 300.

[14] 郭志红, 周金.大剂量辛伐他汀与其联合非诺贝特对糖尿病高脂血症患者降脂疗效的临床观察[J].*中国临床保健杂志*, 2011, 14(4): 425.

[15] 王小玲, 王珊珊.单用辛伐他汀与联合非诺贝特治疗高危混合性高脂血症疗效对比[J].*社区医学杂志*, 2012, 10(15): 35.

[16] 王建富.辛伐他汀与非诺贝特联合治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J].*陕西医学杂志*, 2006, 35(4): 456.

[17] 袁尚恒, 何友作.辛伐他汀与非诺贝特治疗2型糖尿病合并高脂血症临床观察[J].*现代医药卫生*, 2008, 24(16): 2 398.

[18] 任景怡, 陈红, 罗宇.联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察[J].*中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 122.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-03-12)

(编辑:申琳琳)