

前列腺素E₁联合水化预防造影剂肾病疗效和安全性的系统评价

张蕾^{1,2*}, 魏艳红¹, 马丽萍¹, 沈司京^{1#}(1.北京大学首钢医院药剂科, 北京 100144; 2.北京大学药学院药事管理与临床药学系, 北京 100191)

中图分类号 R972.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2521-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.25

摘要 目的:系统评价前列腺素E₁(PGE₁)联合水化预防造影剂肾病(CIN)的疗效和安全性,以为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Medline(Ovid)、EMBASE(Ovid)、Cochrane图书馆、中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,收集PGE₁联合水化预防CIN的随机对照试验(RCT),提取数据和进行方法学质量评价后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计1732例患者。Meta分析结果显示,试验组患者CIN发生率显著低于对照组[RR=0.40, 95%CI(0.30, 0.53), P<0.001], 静脉炎发生率显著高于对照组[RR=10.18, 95%CI(1.37, 75.67), P=0.02], 而肾脏替代治疗需求率与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.44, 95%CI(0.12, 1.61), P=0.21]。结论:采用PGE₁联合水化可以有效降低CIN发生率,但临床应注意患者静脉炎的发生。受纳入研究质量和研究样本的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 前列腺素E₁; 预防; 造影剂肾病; 系统评价; Meta分析

Systematic Review of the Efficacy and Safety of Prostaglandin E₁ Combined with Hydration for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy

ZHANG Lei^{1,2}, WEI Yan-hong¹, MA Li-ping¹, SHEN Si-jing¹(1.Dept of Pharmacy, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2.Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of prostaglandin E₁ combined with hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: The PubMed, Medline (Ovid), EMBASE (Ovid), Cochrane Library, VIP, CJFD and WanFang database were retrieved to collect the randomized controlled trails (RCT) of prostaglandin E₁ combined with hydration for the prevention of CIN. After information collection and methodology quality evaluation, the Meta-analysis was performed using Rev Man 5.3 software. RESULTS: 12 RCTs involving 1732 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the incidence of CIN in test group was significantly lower than control group[RR=0.40, 95% CI(0.30, 0.53), P<0.001], the incidence of phlebitis was higher than control group [RR=10.18, 95% CI(1.37, 75.67), P=0.02] and there was no significant difference in the need rate of renal replacement between test group and control group[RR=0.44, 95% CI(0.12, 1.61), P=0.21]. CONCLUSIONS: Intravenous prostaglandin E₁ combined with hydration can effectively reduce the incidence of CIN. Occurrence of phlebitis should be paid attention to. Due to the limited quality and sample of included studies, it remains to be further verified by high-quality and large-sample RCT.

KEYWORDS Prostaglandin E₁; Prevention; Contrast-induced nephropathy; Systematic review; Meta-analysis

随着影像学的迅速发展及介入治疗范围的扩大,造影剂肾病(Contrast-induced nephropathy, CIN)已成为住院患者急性肾损伤的第3位原因,占医源性急性肾损伤发病率的12%^[1]。在合并高龄、心衰、基础肾功能不全、糖尿病、高血压、贫血等危险因素的患者中,CIN发生率高达30%~40%^[2]。CIN的发生将导致患者有更大的发展为慢性肾功能不全的风险,并可导致患者肾脏替代治疗需求率、心血管事件发生率、死亡风险上升及治疗费用增加、住院时间延长等不良后果^[3]。因此,如何有效预防和减少CIN的发生至关重要。

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: jane_zlei@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、临床药学。电话:010-57830256。E-mail: judysss@sina.com

目前,CIN无特效治疗方法,重在预防。研究表明,前列腺素E₁(PGE₁)、乙酰半胱氨酸、他汀类、维生素C等药物可能有预防CIN的作用,但目前公认的CIN预防方法仅有充分水化法^[2-3]。CIN发生的机制尚未完全阐明,相关研究认为CIN发生与造影剂介导的肾脏血流动力学改变、氧化应激、炎症反应和对肾小管的直接毒性等多因素有关^[2]。研究表明,PGE₁有以下肾功能保护作用:扩张肾脏血管,增加肾脏血流量;抑制血小板聚集,降低肾脏血液黏度和红细胞聚集性,防止肾血管血栓形成;抑制炎性介质产生和炎症细胞浸润;改善心功能,稳定循环,维持肾脏灌注等,从而能预防CIN的发生^[4]。目前,尚未有Meta分析评价在水化的基础上联合PGE₁对CIN的预防作用,因此本研究通过检索相关随机对照试验(RCT)并进行Meta分析,以为临床使用PGE₁联合水化预防CIN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 国内外公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 静脉或动脉使用碘造影剂的患者,性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者使用PGE₁联合水化预防;对照组患者使用水化或者安慰剂加水化预防。

1.1.4 结局指标 疗效指标为CIN发生率、肾脏替代治疗需求率;安全性指标为静脉炎发生率。其中,CIN发生率为主要指标。

1.1.5 排除标准 ①试验组和对照组均无CIN发生;②无明确CIN定义或无CIN发生率数据;③联合其他药物干预CIN的发生;④数据资料不完整或有错误。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed、Medline(Ovid)、EMBase(Ovid)、Cochrane图书馆、中文科技期刊全文数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库,检索时限均为建库起至2014年11月。

中文检索词包括:“前列腺素E₁”“前列地尔”“造影剂”“对比剂”“介入”“增强CT”“肾病”“肾损害”“肾脏损害”“肾衰”“肾功能衰竭”“肾功能不全”等;英文检索词包括:“Prostaglandin E₁”“Aprostadi”“PGE₁”“Contrast-induced nephropathy”“Contrast media-induced nephropathy”“Radiocontrast-induced nephropathy”“Contrast-associated nephropathy”“Contrast-induced acute kidney injury”“Renal insufficiency”“Renal failure”等,选择过滤器为:“Human”“Clinical trial”。

1.3 资料提取

主要提取以下研究资料:受试对象基本资料(平均年龄、男女比例)、造影剂肾病定义、受试对象的年龄和基础肾功能标准、造影剂类型、造影剂种类、水化方案、PGE₁和安慰剂的给药方案等。由一位研究者阅读文献独立进行数据提取,再由另一位研究员进行文献数据核对,如遇分歧,则通过讨论达成一致。

1.4 文献质量评价

由两位研究者独立评价纳入研究的方法学质量。采用改良的Jadad质量记分法进行评价,4~7分为高质量文献,1~3分为低质量文献。评价过程中有任何分歧,则通过讨论达成一致。

1.5 统计学方法

应用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)或相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示效应量,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.1, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则首先分析异质性来源,对无临床异质性的各研究结果采用随机效应模型进行Meta分析,而对存在临床异质性的各研究结果仅行描述性分析。如果纳入研究数量 ≥ 9 个,则通过观察倒漏斗图是否对称判断是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息与质量评价结果

初检获得相关文献578篇,通过排除重复文献,阅读文题、摘要及全文,排除不符合纳入标准的566篇,最终纳入12项RCT^[5-16],试验地点均为中国,合计1732例患者。其中对照组

855例,试验组877例,均使用低渗非离子造影剂(碘海醇或碘普罗胺),PGE₁均为静脉给药。其中,6项研究的受试者为年龄大于60岁的老年患者^[5-6,8,10,13-14],2项研究的受试者为肾功能不全患者^[13,16],2项研究的受试者为糖尿病患者^[9,11],2项研究的受试者为CIN发生的高危患者^[13,16]。各研究对CIN的定义略有不同:2项研究定义为血管内注射造影剂48h内,血清肌酐浓度(Scr)上升 $>44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl)或25%基础值^[11,14];1项研究定义为48~72h间Scr上升 $>25%$ 基础值^[13];余下9项研究均采用欧洲泌尿生殖学会的定义,即72h内Scr上升 $>44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dl)或25%基础值^[5-10,12,15-16]。4项研究明确指出了随机分配的方法^[8-10,14],2项研究恰当地使用了双盲^[5,14],2项研究描述了失访与退出^[5,7]。4项研究的Jadad评分为4~7分,为高质量研究^[5,7,12,14],其余均为低质量研究。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 CIN发生率 12项研究(1732例患者)报道了CIN发生率^[5-16]。各研究间无统计学异质性($P=0.98, I^2=0$),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CIN发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=0.40, 95% CI(0.30, 0.53), $P<0.001$]。按照不同研究对象进一步行亚组分析,结果详见表1。

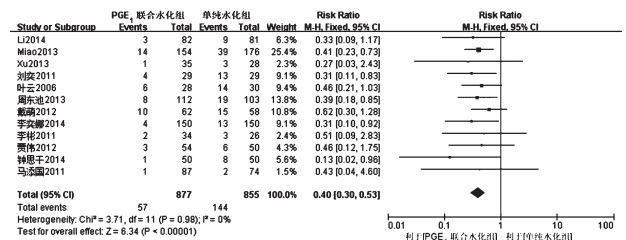


图1 两组患者CIN发生率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the CIN incidence in 2 groups

表1 不同研究对象的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of different objects

研究对象	纳入研究数	例数	统计效应模型	RR(95%CI)	P
老年患者	6 ^[5-6,8,10,13-14]	972	固定效应模型	0.40(0.27,0.60)	<0.001
糖尿病患者	2 ^[9,11]	204	固定效应模型	0.27(0.09,0.81)	0.02
肾功能不全患者	2 ^[13,16]	116	固定效应模型	0.38(0.21,0.72)	0.003
高危患者	2 ^[13,16]	283	固定效应模型	0.52(0.28,0.96)	0.04
行冠脉造影的患者	9 ^[6-10,12,14-16]	1240	固定效应模型	0.38(0.26,0.55)	<0.001

2.2.2 肾脏替代治疗需求率 4项研究报道了肾脏替代治疗需求率^[5,8,13,15],由于其中1项研究仅报道了两组需要肾脏替代治疗患者总数为5例,故将其剔除^[15]。其他3项研究间无统计学异质性($P=0.96, I^2=0$)^[5,8,13],采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者肾脏替代治疗需求率比较差异无统计学意义[RR=0.44, 95% CI(0.12, 1.61), $P=0.21$]。

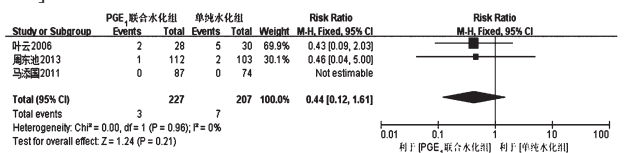


图2 两组患者肾脏替代治疗需求率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the need rate of renal replacement in 2 groups

2.2.3 静脉炎发生率 2项研究报道了静脉炎发生率^[5-6]。各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者静脉炎发生率高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=10.18, 95%CI (1.37, 75.67), $P=0.02$]。

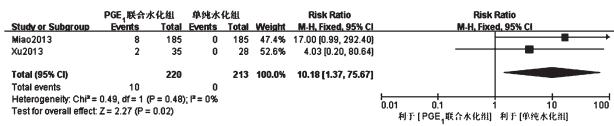


图3 两组患者静脉炎发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the phlebitis incidence in 2 groups

2.3 发表偏倚分析

以CIN发生率为指标,绘制倒漏斗图,详见图4。由图4可知,倒漏斗图对称性较好,提示结果受发表偏倚影响的可能性较小。

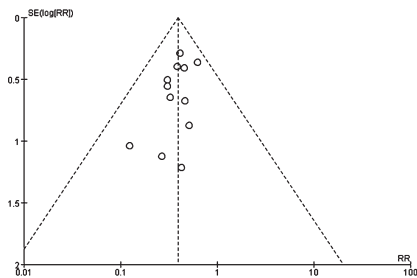


图4 CIN发生率的漏斗图

Fig 4 Inverted funnel plot of CIN incidence

3 讨论

本次系统评价结果显示,试验组患者CIN发生率显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义,说明在水化的基础上联合PGE₁,更有利于减少CIN的发生;在肾脏替代治疗需求率方面,PGE₁联合水化与单纯水化或安慰剂加水化相比差异无统计学意义。安全性方面,纳入的文献中没有PGE₁引起严重不良反应的报道,但是对报道了静脉炎发生率的2项研究^[5-6]合并分析结果显示,试验组患者静脉炎发生率高于对照组,两组比较差异有统计学意义。静脉炎是文献报道的PGE₁最常见的不良反应之一,主要表现为注射部位红斑、水肿、静脉条索形成或注射部位疼痛,停药或对症处理均可痊愈^[17]。临床在使用PGE₁时,应密切监测,如发现异常需及时处理,必要时采取停药等措施。

本研究的不足在于:(1)纳入的文献通过改良的Jadad质量记分法评价为高质量的文献仅4篇;(2)纳入的各项研究的水化方案与PGE₁给药方案有所不同,可能会影响CIN发生率,而本研究未能有足够数据对此作出评价;(3)仅3项研究报道了院内死亡率^[9-10, 13],且因数据资料不完整而未能进行评价;(4)在评价肾脏替代治疗需求率上,纳入的研究样本量小;(5)纳入的文献中仅6篇报道了不良反应,所以对安全性的评估尚需要进一步研究。

综上所述,采用PGE₁联合水化可以有效降低CIN发生率,但临床应注意患者静脉炎的发生。受纳入研究质量和研究样本的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。未来的研究可以关注于评价PGE₁用于预防CIN的最佳给药方案,以及进一步评价PGE₁联合水化预防CIN对患者终点事件

(院内死亡率和肾脏替代治疗需求率)的改善方面。

参考文献

- [1] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5):930.
- [2] Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(Suppl 1):i18.
- [3] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 2011, 124(23):2574.
- [4] Sun D, Liu CX, Ma YY, et al. Protective effect of prostaglandin E₁ on renal microvascular injury in rats of acute aristolochic acid nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(2):225.
- [5] Miao Y, Zhong Y, Yan H, et al. Alprostadil plays a protective role in contrast-induced nephropathy in the elderly[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(4):1179.
- [6] Xu RH, Ma GZ, Cai ZX, et al. Combined use of hydration and alprostadil for preventing contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in elderly patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4):863.
- [7] Li WH, Li DY, Qian WH, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with prostaglandin E₁ in high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(4):781.
- [8] 周东池, 陆铭, 李志强. 前列地尔对冠状动脉介入诊疗术患者造影剂肾病的预防作用[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(4):34.
- [9] 钟思干, 杨飞, 陈爱文, 等. 前列地尔对合并糖尿病的冠心病患者介入治疗中造影剂肾病的预防作用研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(31):3720.
- [10] 李奕娜, 杨世诚, 付乃宽. 前列地尔对老年冠心病患者介入治疗后造影剂肾病的预防作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 42(6):580.
- [11] 贾伟, 杨正强. 前列地尔对糖尿病患者脑动脉造影术后造影剂肾病的预防作用[J]. *健康必读*, 2012, 11(5):280.
- [12] 戴萌. 前列地尔在冠脉介入治疗中对造影剂肾病的预防作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.
- [13] 叶云, 杨宇, 韩卓辉, 等. 前列地尔脂微球载体注射液预防老年人造影剂肾病的临床观察[J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(16):1386.
- [14] 马国添, 巫相宏, 吴海, 等. 前列腺素E₁对行冠状动脉造影或介入治疗老年人肾脏的保护作用[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(12):997.
- [15] 李彬, 白秉学, 李晓丽. 水化加前列地尔对老年患者介入术后肾损伤的保护作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(4):344.
- [16] 刘奕, 龙建军, 付强. 微脂球前列地尔对冠心病患者造影

贝那普利对比卡托普利治疗原发性高血压疗效与安全性的Meta分析

赵 苏*,杨婉花#,陈 冰(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科,上海 200025)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)18-2524-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.18.26

摘要 目的:系统评价贝那普利对比卡托普利治疗原发性高血压的疗效与安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、EMBase、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库和万方数据库,收集贝那普利(试验组)对比卡托普利(对照组)治疗原发性高血压的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项RCT,合计405例患者。Meta分析结果显示,试验组患者收缩压[MD=-2.06,95%CI(-3.75,-0.38), $P=0.02$]、舒张压[MD=-3.10,95%CI(-5.19,-1.01), $P=0.004$]均显著低于对照组;但两组患者降压有效率[OR=1.63,95%CI(0.69,3.83), $P=0.26$]和不良反应发生率[OR=0.81,95%CI(0.46,1.41), $P=0.45$]比较差异均无统计学意义。结论:贝那普利较卡托普利能更显著地降低原发性高血压患者血压。受纳入研究方法学质量限制,该结论有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

关键词 原发性高血压;贝那普利;卡托普利;系统评价;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Benazepril vs. Captopril in the Treatment of Primary Hypertension

ZHAO Su, YANG Wan-hua, CHEN Bing (Dept. of Pharmacy, Affiliated Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically analyze the efficacy and safety of benazepril vs. captopril in the treatment of primary hypertension and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: Cochrane Library, PubMed, EM-Base, CJFD, VIP database and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of benazepril (experiment group) vs. captopril (control group) in the treatment of primary hypertension. After information collection and quality evaluation, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.0 software. RESULTS: Totally 7 RCTs involving 405 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the level of systolic blood pressure (SBP) [MD=-2.06, 95% CI(-3.75, -0.38), $P=0.02$] and diastolic blood pressure (DBP) [MD=-3.10, 95% CI(-5.19, -1.01), $P=0.004$] in experiment group was significantly lower than control group; however, there were no significant differences between the efficacy rate of antihypertension [OR=1.63, 95% CI(0.69, 3.83), $P=0.26$] and incidence of adverse drug reactions (ADR) [OR=0.81, 95% CI(0.46, 1.41), $P=0.45$] in 2 groups. CONCLUSIONS: Benazepril can more effectively lower the blood pressure of patients with primary hypertension than captopril. Due to the limitation of methodology quality, it remains to be further verified by high-quality and large-sample RCT.

KEYWORDS Primary hypertension; Benazepril; Captopril; Systematic review; Meta-analysis; Efficacy; Safety

高血压[静息状态下动脉收缩压(SBP) >140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压(DBP) >90 mm Hg]是严重影响身体健康和生活质量的常见病、多发病,是全球疾病负担的主要来源之一^[1-3]。相对于继发性高血压,原发性高血压病因不明,占高血压的95%以上,是中风、心肌梗死、肾功能衰竭、充血性心力衰竭和外周动脉疾病的危险因素^[4]。研究表明,抗高血压治疗可将主要心血管病事件的发生率降低20%~

25%^[5]。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)是临床上广泛使用的降压药物之一,也是国内外公认的适用于多种适应证的降压药物。贝那普利和卡托普利均为ACEI类抗高血压药物,二者在结构上相似,但国内外并没有关于二者对原发性高血压患者的降压效果差异方面的系统评价。因此,为了给临床治疗该类患者提供循证参考,有必要进行贝那普利对比卡托普利的随机对照试验(RCT)的系统评价。

剂肾病及血液流变性的影响[J].中国血液流变学杂志,

* 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:021-64370045-663208。E-mail:yaoyaoqiusi@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药理学。电话:021-64370045-662618。E-mail:yangwanhuaxy@163.com

2011,21(4):597.

[17] 纪立伟,邢丽秋,周冰,等.前列地尔注射液的不良反应/不良事件评价[J].中国新药杂志,2014,23(5):610.

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-05-04)

(编辑:申琳琳)