

复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压有效性及安全性的Meta分析

王依繁, 闫佳琳, 张翼, 林阳*

首都医科大学附属北京安贞医院 药事部, 北京 100029

【摘要】目的 系统评价复方利血平氨苯蝶啶片(北京降压0号)治疗原发性高血压的有效性和安全性。**方法** 检索PubMed、Cochrane、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库及百度学术数据库,中文检索词为复方利血平氨苯蝶啶片、降压零号、北京降压0号、高血压,英文检索词为 compound reserpine and triamterene tablets、hypertension,筛选2000—2020年发表的研究复方利血平氨苯蝶啶片的安全性及有效性的随机对照试验。由2位研究员按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量后,采用Revman5.4软件进行Meta分析。**结果** 最终纳入7项研究。Meta分析结果显示:在5项研究中,与其他降压药相比,复方利血平氨苯蝶啶片降压总有效率更高($OR=2.23, 95\%CI:1.32\sim3.75$);不良反应发生率差异无统计学意义($OR=0.91, 95\%CI:0.68\sim1.22$)。**结论** 复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压较其他降压药物降压效果与安全性均更可靠。

【关键词】 复方利血平氨苯蝶啶片;原发性高血压;荟萃分析;系统评价

【中图分类号】 R972.4;R544.1

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1672-3384(2021)09-0028-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.006

The efficacy and safety of Compound Reserpine and Triamterene tablets in the treatment of primary hypertension: a Meta-analysis

WANG Yi-fan, YAN Jia-lin, ZHANG Yi, LIN Yang*

Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of Compound Reserpine and Triamterene tablets. **Methods** PubMed, Cochrane, Web of Science, CNKI, WanFang Data, and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on the efficacy and safety of Compound Reserpine and Triamterene tablets from 2000 to 2020. Two reviewers independently screened literature and extracted data. Meta-analysis was performed using Revman 5.4 software. **Results** A total of 7 RCTs were included. Of which, 5 researches showed that, compared with control group, the effective rate of Compound Reserpine and Triamterene tablets was higher ($OR=2.23, 95\%CI:1.32\text{ to }3.75$). There were no significant differences in the incidence of adverse reactions ($OR=0.91, 95\%CI:0.68\text{ to }1.22$). **Conclusion** The efficacy and safety of Compound Reserpine and Triamterene tablets in the treatment of essential hypertension are reliable compared with other antihypertensive drugs.

【Key words】 Compound Reserpine and Triamterene tablets; essential hypertension; Meta analysis; systematic evaluation

原发性高血压是多种心、脑血管疾病的危险因素。我国的高血压患者超过2.7亿,是我国患病率最高的慢性病之一。长期高血压会造成心、脑、肾脏等

器官的损害,甚至影响生命^[1]。SPRINT研究认为降低血压可以降低25%的心血管疾病风险^[2]。对于2级以上原发性高血压患者,我国2018年《中国高血压防

基金项目:科技部十三五“新药创制”重大专项(2017ZX09304017);北京市医院管理局临床医学发展专项“扬帆”计划(ZYLX201805)

*通信作者:林阳, E-mail: linyang3623@163.com

治指南》推荐单药或联用药物治疗,此外也可选用固定配比复方制剂作为初始治疗药物^[1]。固定配比复方制剂由2种或多种不同降压机制的降压药组成,与单方降压药或联合用药相比,其优点在于使用方便、治疗依从性良好,因此在国内外广泛使用^[3]。复方利血平氨苯蝶啶片(北京降压0号)的主要成分为利血平、硫酸双肼屈嗪、氢氯噻嗪、氨苯蝶啶等,是我国传统的复方制剂降压药,在基层使用较为广泛^[4],临床积累了大量使用经验^[5],是我国循证证据最多的国产复方降压药物^[6],但目前仍缺少更高质量临床研究证据证明复方利血平氨苯蝶啶片的有效性及其安全性。此前发表的荟萃分析受限于研究文献的质量,研究结果仍需进一步讨论。本研究使用荟萃分析的方法评价复方利血平氨苯蝶啶片的有效性和安全性,通过对研究的质量进行筛选,纳入质量较高的研究,以期得到可靠的结果,为临床合理用药提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 资料

复方利血平氨苯蝶啶片有关有效性和安全性的随机对照研究。纳入标准:①以复方利血平氨苯蝶啶片单药治疗为试验组,对照组使用2010年《中国高血压防治指南》中推荐的降压药物的随机对照研究;②以原发性高血压患者为研究对象。原发性高血压定义参考2010年《中国高血压防治指南》^[7],即安静状态下收缩压 ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg的患者。排除标准:①对照组降压药物为中成药;②对照组联用多种降压药物;③重复发表的研究;④无法提取重要结局指标的研究;⑤研究质量较低,作者少于3人的研究。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 采用主题词和自由词相结合的方式,中文检索词包括复方利血平氨苯蝶啶片、降压零号、北京降压0号、北京零号、北京0号、高血压,英文检索词包括 compound reserpine and triamterene tablets、hypertension,检索PubMed、Cochrane、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库、万方数据库、百度学术数据库。检索日期为2000年—2020年。手动检索纳入研究的参考文献,

以补充获取相关文献。

1.2.2 结局指标 主要结局指标为降压治疗的总有效率。降压治疗疗效的定义参照《心血管药物临床试验评价方法的建议》^[8],显效为舒张压下降10 mm Hg并降至正常或下降20 mm Hg或以上;有效为舒张压下降未达10 mm Hg但已降至正常或下降10~19 mm Hg;无效为未达到上述标准。总有效率为显效率与有效率之和。次要结局指标包括有效性指标和安全性指标。有效性指标以达标率来衡量。达标指患者经药物治疗后血压降至140/90 mm Hg,达标患者的比例即为达标率;安全性指标以药物相关的不良反应发生率来衡量。

1.2.3 文献提取与筛选 由2名研究人员拟定文献摘录表,从入选文献中提取详细资料。资料提取内容包括①文献基本信息:作者、题目和发表年份;②研究资料:入组人数、基线特征、干预方式及时长;③主要结局指标及次要结局指标。然后独立阅读检索到的文献,排除明显不符合纳入标准的文献后,阅读全文,确认是否符合纳入标准,对于意见不一致的文献,通过讨论或征求第三方的意见得出结果。

1.2.4 质量评价 采用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入的研究的方法学进行评价^[9],评价内容包括各研究的随机化设计、分配隐藏方法、盲法、结局数据的完整性、选择性报告以及其他来源的偏倚。

1.3 统计学方法

使用Revman5.4软件对数据进行统计分析。总有效率及不良反应发生率以比值比(OR)为效应分析统计量,并计算95%置信区间。结果的异质性以 Chi^2 和 I^2 评估,以 Chi^2 试验的 P 值报告(以 $P < 0.05$ 为存在异质性)和 I^2 的百分比表示。基于异质性程度选择使用随机效应模型或固定效应模型($I^2 > 50\%$ 使用随机效应模型,反之则使用固定效应模型)。构建漏斗图并使用Begg's检验评价研究的发表偏倚。

2 结果

2.1 一般情况

共检索有关文献215篇,经阅读题目、摘要进行初筛,阅读全文进行复筛后,最终纳入7篇文献,均为随机对照研究。试验组使用复方利血平氨苯蝶啶

片单药治疗,对照组分别单用氨氯地平、厄贝沙坦等药物。纳入研究的基本信息见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

使用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入的研究的方法学进行评价。其中,所有研究对随机化方法描述基本完整,随机分配方法均为低风险;除周进科等^[10]、谭静等^[11]、孙宁玲等^[14]的研究外,其他研究对盲法描述不清晰或未提及,分配隐藏、受试者或研究者施盲、结局评估施盲均为不明风险或高风险;张奕等^[16]的研究中,对照组失访率较高,存在不明风险。具体结果见表2。

2.3 复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压的有效性

对5项纳入研究提供的总有效率进行Meta分析,试验组总样本量为342例,对照组总样本量为334

例。分析结果显示各组间异质性较小($P=0.963$, $I^2<50\%$),故选用固定效应模型;试验组在总有效率方面对比对照组OR值为2.23,95%CI为1.32~3.75,差异具有统计学意义($P=0.003$),见图1。

此外,3项研究报道了患者的达标率。试验组总样本量为3380例,对照组总样本量为2697例。分析结果显示各组间存在较大异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$),故选用随机效应模型;试验组在达标率方面对比对照组OR值为1.55,95%CI为0.99~2.44,差异无统计学意义($P=0.062$),见图2。

2.4 复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压的安全性

6项研究报道了研究时不良反应发生情况。分析结果显示各组间异质性较小($P=0.468$, $I^2<50\%$),故

表1 纳入研究的基本信息

作者(发表年)	样本量(例)*	年龄(岁)*	收缩压 (mm Hg)*	舒张压 (mm Hg)*	对照组 干预方式	干预时长 (周)	结局指标
周进科等(2015) ^[10]	34/32	53.6±12.5/ 52.8±13.8	153.5±12.4/ 152.8±13.4	99.2±12.4/ 98.9±4.3	厄贝沙坦 氢氯噻嗪	24	血压、有效率、不良反应发生率
谭静等(2006) ^[11]	29/28	48.9±10.6/ 53.3±8.2	152.6±12.2/ 152.7±7.4	98.3±6.6/ 98.1±6.1	氢氯噻嗪	8	血压、有效率、不良反应发生率
朱洪新等(2003) ^[12]	104/104	—	165.0±12.0/ 172.0±10.0	99.0±6.0/ 104.0±5.0	双利地平	4	血压、有效率、不良反应发生率
聂瑞景等(2002) ^[13]	65/64	55.0±9.0/ 53.0±11.0	172.0±17.0/ 173.0±18.0	103.5±10.0/ 102.0±10.5	贝那普利	12	血压、有效率、不良反应发生率
孙宁玲等(2002) ^[14]	110/106	—	153.1±12.4/ 152.7±13.2	98.9±4.1/ 99.1±4.4	氨氯地平	8	血压、有效率、达标率、不良反应发生率
王鸿懿等(2016) ^[15]	2324/1738	59.7±10.0/ 60.3±10.5	163.7±17.4/ 163.7±18.6	94.6±13.9/ 95.6±13.6	吲达帕胺	96	血压、达标率、不良反应发生率
张奕等(2008) ^[16]	1529/976	65.7/66.5	146.0±10.0/ 141.0±10.0	88.0±8.0/ 86.0±8.0	常规用药	144	血压、达标率

注:—表示无相关数据;*表示试验组/对照组数据

表2 纳入研究的质量评价结果

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	受试者/研究者施盲	结局评估施盲	结果数据完整性	选择性报告	其他偏倚
周进科等 ^[10]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不明风险
谭静等 ^[11]	低风险	低风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险
朱洪新等 ^[12]	低风险	高风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险
聂瑞景等 ^[13]	低风险	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险
孙宁玲等 ^[14]	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	不明风险
王鸿懿等 ^[15]	低风险	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险
张奕等 ^[16]	低风险	不明风险	高风险	不明风险	不明风险	低风险	不明风险

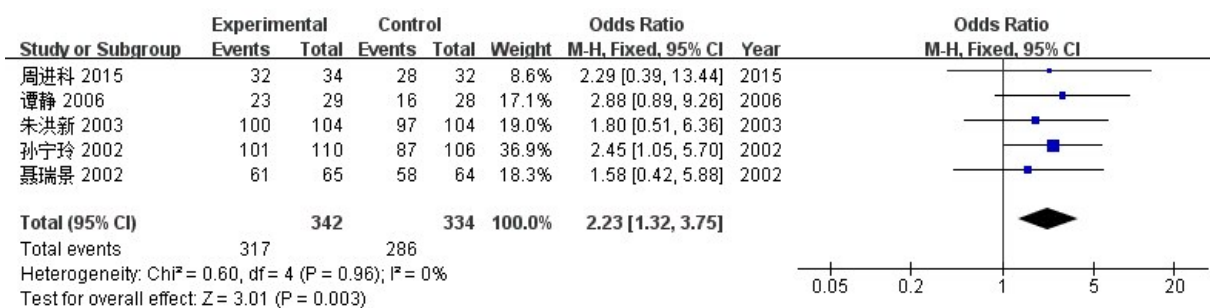


图1 复方利血平氨苯蝶啶片与其他降压药物降压总有效率比较

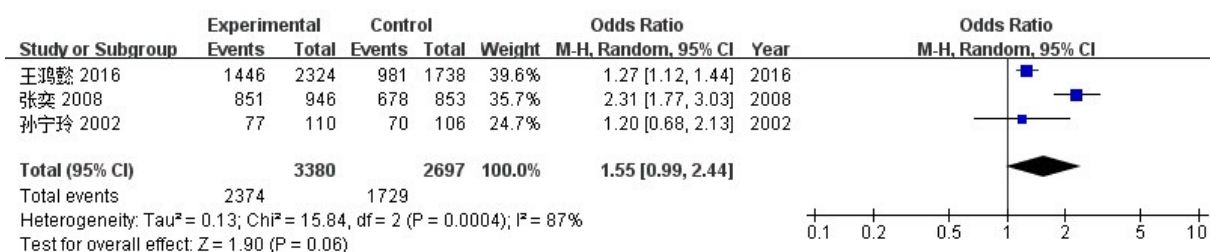


图2 复方利血平氨苯蝶啶片与其他降压药物降压达标率比较

选用固定效应模型; 试验组与对照组总不良发生率对比 OR 值为 0.91, 95% CI 为 0.68 ~ 1.21, 差异无统计学意义, 见图 3。

纳入的 6 项研究中, 北京降压 0 号组的不良反应主要有乏力 (4.9%)、头晕 (2.4%)、嗜睡 (1.4%) 等, 其他降压药物组不良反应主要有下肢水肿 (3.1%)、头晕 (2.2%)、头痛 (2.0%) 等。

2.5 纳入研究的发表偏倚

针对结局指标的分析结果绘制漏斗图并结合 Begg's 检验评价纳入研究的发表偏倚。总有效率对比方面, 分析结果漏斗图基本对称, 见图 4。Begg's 检验显示纳入研究不存在发表偏倚 ($P=0.462$)。对达标率的分析由于纳入文献过少, 未进行漏斗图及发表偏倚分析。

对于安全性结果, 漏斗图对称性较差, Begg's 检验显示纳入研究中不存在发表偏倚 ($P=0.060$), 见图 5。

3 讨论

本研究分析了近 20 年对复方利血平氨苯蝶啶片的有效性及其安全性进行研究的随机对照研究, 并筛选其中高质量的研究进行荟萃分析。结果提示复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压相比于其他降压药物总有效率更高, 达标率相似, 且安全性无统计学差异。可以认为其效果肯定, 降压效果可靠。

在有效性方面, 最近的 2 篇武铁群等^[17]和黄荣彩等^[18]的对复方利血平氨苯蝶啶片有效性的荟萃分析研究结果均提示其降压疗效与常规用药差异无统计

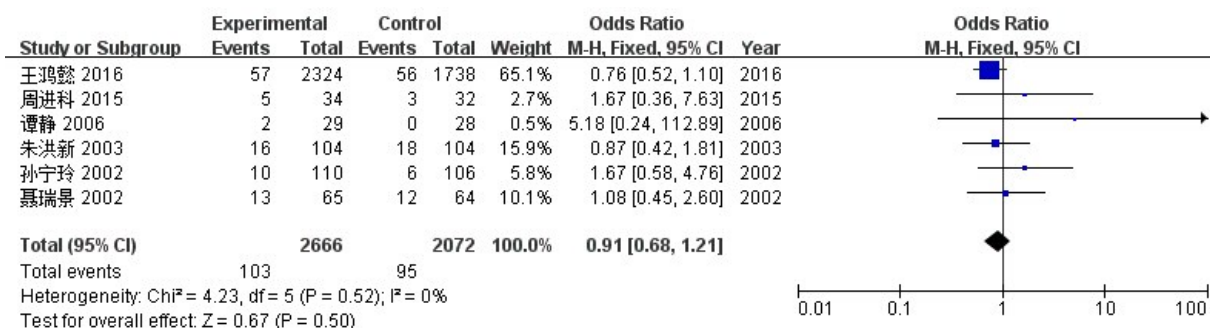


图3 复方利血平氨苯蝶啶片与其他降压药物不良反应发生率比较

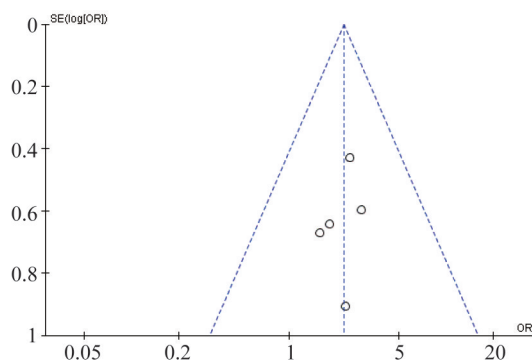


图4 复方利血平氨苯蝶啶片与其他降压药物降压总有效率的漏斗图

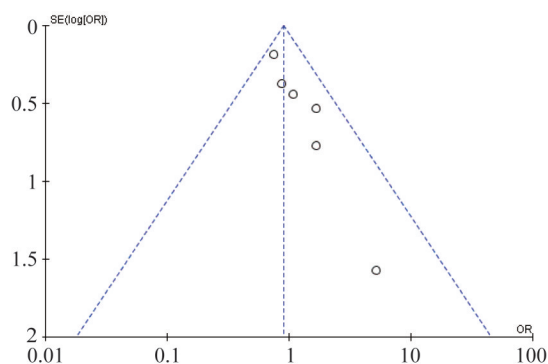


图5 复方利血平氨苯蝶啶片与其他降压药物不良反应发生率的漏斗图

学意义,2项研究均以药物治疗后的有效率为结局指标进行分析。本研究进一步纳入了近年最新的临床随机对照研究,并根据研究质量对文献进行了筛选。此外,对其中3项使用达标率作为结局指标的高质量多中心研究进行分析,作为次要结局指标。根据现有的较高质量研究结果进行Meta分析,结果显示试验组比对照组治疗后的总有效率更高,差异有统计学意义。提示复方利血平氨苯蝶啶片比其他降压药具有更高的有效性。

既往临床研究结果显示大剂量利血平有致抑郁的风险^[19]。由于利血平是复方利血平氨苯蝶啶片主要成分之一,此前对其安全性的研究重点关注了其对患者情绪是否造成不良影响。过往荟萃分析结果显示,复方利血平氨苯蝶啶片对患者精神状态的影响与其他降压药物相比差异无统计学意义。在真实世界研究的观察方面,2018年诸国华等^[20]对复方利血平氨苯蝶啶片治疗老年高血压患者的多中心调查研究结果显示,与服用其他药物的患者相比,服用复方利

血平氨苯蝶啶片的患者中重度抑郁患者比例差异无统计学意义。本研究结果显示,服用复方利血平氨苯蝶啶片的不良反应发生率与对照组用药相似,两组间差异无统计学意义。本研究结果提示复方利血平氨苯蝶啶片与其他用药安全性相似,与过往研究相同。但目前尚缺乏对其安全性进行分析的大样本、高质量、多中心的研究。对于复方利血平氨苯蝶啶片的安全性评价仍需更多高质量研究进一步证实。

复方利血平氨苯蝶啶片的特点在于各组分的协同作用,具有可靠的有效性及其安全性。氨苯蝶啶为保钾利尿剂,与氢氯噻嗪合用可以增强利尿效果,并能减少低钾的不良反应^[21];利尿剂可减轻利血平和血管扩张剂引起的水钠潴留;而利血平可对抗血管扩张剂和利尿剂引起的交感神经兴奋、心率加快。本研究与过往的荟萃分析也证实了此结果^[17-18]。此外,复方利血平氨苯蝶啶片作为单片复方制剂,其优势在于使用方便,患者依从性较好,有助于提高患者治疗效果。

本研究仍存在一些局限性。首先,研究纳入的随机对照研究多为单中心研究,多项研究存在研究设计方面的不足,研究质量差异较大。其次,除2篇文献外,其他文献均未提及盲法设计,可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量性偏倚。各研究对基线的描述还存在一定的缺陷,平均年龄、性别比例等数据不完整,可能造成一定偏倚。但所有研究对血压水平的描述较为完整,各组间基线血压没有统计学差异,试验结果有一定说服力。此外,由于对照组药物选择、用法用量以及各研究干预时长存在差异,纳入的各项研究之间存在一定的异质性,可能会影响分析结果的可靠性。

本研究系统综述7项随机对照研究,结果提示复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压对比其他降压药物降压效果与安全性可靠。但由于研究证据数量及质量的局限性,对于这一药物的评价仍需要更多高质量研究的结果作为支撑。

【参考文献】

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟,中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] SPRINT Research Group, Wright J T J, Williamson J D, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pres-

- sure control[J]. N Engl J Med, 2015, 373 (22):2103-2116.
- [3] 《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组,中华医学会心血管病学分会高血压学组.单片复方制剂降压治疗中国专家共识[J].中华高血压杂志,2012,20(7):624-628.
- [4] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会.中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J].中华高血压杂志,2015,23(1):24-43.
- [5] 中国老年医学学会高血压分会,中国医师协会高血压专业委员会.复方利血平氨苯蝶啶片临床应用中国专家共识[J].中国心血管杂志,2016,21(5):339-344.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会高血压专业委员会《基层医疗机构规范高血压用药管理项目》专家组.单片复方制剂降压药物在基层医疗机构中的临床应用专家建议[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(8):810-815.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.
- [8] 中华心血管病杂志编委会心血管药物对策专题组.心血管药物临床试验评价方法的建议Ⅰ.总论Ⅱ.抗高血压药Ⅲ.调血脂药[J].中华心血管病杂志,1998,26(1):1-8.
- [9] Savović J, Weeks L, Sterne J A, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups, online survey, proposed recommendations and their implementation[J]. Syst Rev, 2014, 3:37.
- [10] 周进科,卢学军,朱发绪.复方利血平氨苯蝶啶与厄贝沙坦氢氯噻嗪的降压疗效比较[J].基层医学论坛,2015,19(17):2332-2334.
- [11] 谭静,华琦,刘荣坤,等.动态血压监测比较北京降压0号和氢氯噻嗪的降压疗效[J].首都医科大学学报,2006,27(2):222-225.
- [12] 朱洪新,高立栋,石俊霞.双利地平片与北京降压0号治疗原发性高血压的疗效比较[J].基层医学论坛,2003(8):684-685.
- [13] 聂瑞景,张勤婷,傅国芬.北京降压0号与洛汀新治疗高血压病的比较[J].中国民政医学杂志,2002(2):88-89.
- [14] 孙宁玲,吴彦,洪昭光,等.北京降压0号与氨氯地平治疗原发性高血压的临床对比试验[J].中国临床药理学杂志,2002,29(36):171-173.
- [15] 王鸿懿,孙宁玲,荆珊,等.复方利血平氨苯蝶啶片(降压0号)与吲达帕胺治疗原发性高血压患者的疗效和安全性——一项随机对照临床研究[J].中华高血压杂志,2016,24(9):857-862.
- [16] 张奕,胡永华,曹卫华,等.“降压0号”治疗原发性高血压长期疗效和安全性评价[J].中华流行病学杂志,2008,29(3):286-289.
- [17] 武轶群,何柳,宋岩,等.降压0号治疗原发性高血压有效性和安全性的系统评价[J].中华疾病控制杂志,2009,13(3):225-231.
- [18] 黄荣彩,唐海沁,蒋品,等.复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压的Meta分析[J].中国临床保健杂志,2018,21(2):214-217.
- [19] Nabeshima T, Kim H C. Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression[J]. Exp Neurobiol, 2013, 22(4):235-243.
- [20] 诸国华,孙希鹏,李静,等.复方利血平氨苯蝶啶片治疗老年高血压患者有效性和安全性的全国多中心调查研究结果与分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(10):758-764.
- [21] Gong H, Li Y, Zheng C, et al. Modulatory effects of hydrochlorothiazide and triamterene on resistant hypertension patients[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6):3217-3222.

收稿日期:2021-05-27 本文编辑:杨昕