

国产与进口辛伐他汀调脂疗效及安全性的Meta分析

【作者】 刘一 刘洋 冯婉玉

北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

【摘要】 **目的** 系统评价国产与进口辛伐他汀调脂疗效和安全性的差异。**方法** 采用循证医学的文献分析评价方法, 计算机检索中国生物医学文献数据库 (CBMdisc)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、Medline、EMbase、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库 (CCTR) 等数据库, 收集国产与进口辛伐他汀调脂疗效和安全性比较的随机对照试验。评价纳入研究的方法学质量, 提取有效数据, 采用 RevMan 5.0 软件对数据进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇随机对照试验。Meta 分析结果显示, 国产与进口辛伐他汀在降低血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平等指标方面的比较, 差异均无统计学意义 ($MD = 0.06, 95\% CI: -0.06 \sim 0.17, P > 0.05$)、($MD = 0.04, 95\% CI: -0.18 \sim 0.26, P > 0.05$)、($MD = 0.11, 95\% CI: -0.04 \sim 0.26, P > 0.05$)、($MD = 0.00, 95\% CI: -0.05 \sim 0.05, P > 0.05$)。2 者的不良反应比较, 差异也无统计学意义 ($OR = 0.85, 95\% CI: 0.55 \sim 1.32, P > 0.05$)。**结论** 国产与进口辛伐他汀在降低 TC、TG、LDL-C 及升高 HDL-C 水平等指标方面无显著性差异, 且 2 者不良反应相当。

【关键词】 辛伐他汀; 高脂血症; Meta 分析

【中图分类号】 R589.2; R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0014-05

Lipid-regulating efficacy and safety of domestic and imported simvastatin: a Meta-analysis

【Writers】 Liu Yi Liu Yang Feng Wan-yu

【Abstract】 **Objective** To compare the lipid-regulating efficacy and safety of domestic and imported simvastatin. **Methods** Literature analysis based on evidence-based medicine was performed. The literatures of randomized controlled trials on the lipid-regulatory efficacy and safety of domestic and imported simvastatin were retrieved from CBMdisc, CNKI, Medline, EMbase and CCTR. The quality of involving studies was evaluated. Data were extracted into a specially designed extraction form. Data analysis was performed by the Cochrane collaboration's RevMan5.0 software. **Results** The Meta-analysis of involving 11 RCTs showed that the effect of reducing TC, TG, LDL-C and rising HDL-C of domestic and imported simvastatin had no significant differences, ($MD=0.06, 95\% CI -0.06\sim0.17, P>0.05$), ($MD=0.04, 95\% CI -0.18\sim0.26, P>0.05$), ($MD=0.11, 95\% CI -0.04\sim0.26, P>0.05$), ($MD=0.00, 95\% CI -0.05\sim0.05, P>0.05$), and ADR of domestic and imported simvastatin was similar ($OR=0.85, 95\% CI 0.55\sim1.32, P>0.05$). **Conclusion** Both domestic and imported simvastatin had the similar effects on TC, TG, LDL-C, HDL-C and ADR.

血脂异常是心脑血管疾病的一个重要的危险因素。高脂血症的治疗可以延缓冠状动脉粥样硬

化的发生, 降低冠心病的风险及其发病率和病死率, 在冠心病的一、二级预防中起重要作用^[1]。辛

伐他汀作为一种羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 经口服吸收后直接转化为有活性的 β -羟基酸代谢物, 竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶, 减少肝细胞内胆固醇合成, 增加细胞表面低密度脂蛋白受体 (LDL-R), 使体循环中低密度脂蛋白 (LDL)、极低密度脂蛋白 (VLDL) 残基的清除增加, 从而降低 TC 和 LDL-C^[2]。另外, 它对升高 HDL-C 和降低 TG 水平也有一定的作用^[3]。为证实国产辛伐他汀的有效性和安全性, 本研究全面搜集有关国产与进口辛伐他汀在调脂疗效及安全性的临床试验, 采用循证医学方法进行 Meta 分析, 对近年来公开发表的相关随机对照临床试验资料进行综合定量分析, 以期对辛伐他汀临床应用提供依据和参考。

1 资料与方法

1.1 选择标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (限于中英文全文文献); 无论是否采用盲法均纳入研究; 研究前对试验组和对照组的基线情况进行统计学检验, 证实无显著性差异, 凡文中提到2组基线仅有可比性而未行统计学比较者不纳入, 以确定组间均衡性。

1.1.2 研究对象 纳入标准: 血脂异常患者, 保持平常饮食及生活习惯, 2周内采清晨空腹 ($\geq 12\text{h}$) 静脉血2次, 2次结果均为 $\text{TC} \geq 5.72\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 伴或不伴 $1.70\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TG} \leq 5.6\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 肝、肾功能及血常规正常。排除标准: 妊娠或哺乳期妇女; 半年内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、严重创伤或行重大手术者; 甲状腺功能减退症、肾病综合征、急性或慢性肝胆疾病、糖尿病患者; 由药物 (如吩噻嗪类、 β 受体阻滞药、肾上腺皮质类固醇药等) 引起的高脂血症或正在使用可能起调脂作用药物者。试验组使用国产辛伐他汀, 对照组使用进口辛伐他汀。

1.1.3 观察指标 疗效指标选择TG、TC、LDL-C及HDL-C; 安全性指标为治疗期间发生的药物不良反应, 如腹泻、便秘、厌油、腹胀、疲乏、失眠、头晕、皮疹、皮肤瘙痒、肌肉疼痛以及一过性丙氨酸转氨酶 (ALT)、肌酸激

酶 (CPK) 升高等。

1.2 资料检索

计算机检索 Medline (1966 - 2012)、EMbase (1974 - 2012)、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库 (CCTR) (2011 年第 6 期)、中国生物医学文献数据库 (CBMdisc) (1978 - 2012) 和中国期刊全文数据库 (CNKI) (1979 - 2012)。进行数据库检索时, 针对各类数据库的特点, 采取相应的检索策略和检索式, 英文检索词主要有 simvastatin, zocor, lipid altering, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, domestic, imported 等; 中文检索词主要有辛伐他汀、舒降之、调脂、高脂血症、高胆固醇血症、国产、进口等。

1.3 纳入文献的筛选

由 2 名评价者独立阅读文献题目和摘要进行初筛, 剔除不符合纳入标准的研究, 阅读全文, 按照纳入、排除标准确定最后纳入文献, 交叉核对, 意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决。

1.4 质量评价与资料提取

质量评价方法参考 Cochrane Handbook 5.0 推荐的“偏倚风险评估”工具对纳入研究进行方法学质量评价。随机对照试验质量评价包括: ①是否采用了随机分配方法; ②是否进行了分配方案的隐藏, 是否描述了隐藏的方法, 隐藏方法是否正确; ③是否采用盲法, 盲法是否正确; 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 (若是, 是否采用意向性治疗分析)。经质量评价后, 使用自拟提取表提取资料, 提取项目包括随机分配的病例数, 人口学特征, 干预和对照措施的种类、剂量、疗程, 测量指标的变化, 不良反应发生等。

1.5 数据分析

采用 Cochrane 协作网制定的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。连续变量如 TG、TC、LDL-C、HDL-C 等采用加权均数差值 (WMD) 作为疗效分析统计量, 分类变量如不良反应发生率采用比值比 (OR) 作为分析统计量, 2 者均以 95% CI 表示。采用 χ^2 检验进行异质性检验 (检验水准为 $\alpha=0.1$)。当检验无异质性 ($P > 0.1$) 时, 采用固

定效应模型进行数据合并分析,计算总的 OR 或 WMD 和 95%CI。若研究间存在异质性 ($P \leq 0.1$),根据可能出现的异质性因素进行亚组分析或敏感性分析以消除异质性。如异质性仍存在,但临床上提示存在同质性,可进行合并,应用随机效应模型进行 Meta 分析。若异质性过大导致不能合并则采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征和质量评价

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数/ <i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	国产辛伐他汀 生产商	进口辛伐他汀 生产商	剂量	治疗时 间(周)	结果指标
何庚山2009 ^[4]	T:60 C:64	T:42/18 C:45/19	T:57.4 ± 10.5 C:57.2 ± 11.1	京新药业股份有 限公司	美国默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②④⑤
亿辛协作组 2005 ^[5]	T:72 C:34	T:38/34 C:19/15	T:61.0 ± 11.6 C:61.4 ± 10.5	万生药业有限公司	杭州默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
童南伟2002 ^[6]	T:29 C:29	T:15/14 C:14/15	T:57.18 ± 4.79 C:56.93 ± 4.91	华宇制药有限公司	默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
童南伟2001 ^[7]	T:59 C:57	T:30/29 C:29/28	T:56.05 ± 5.14 C:58.11 ± 4.99	华宇制药有限公司	默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
邓国兰2001 ^[8]	T:31 C:19	T:15/16 C:9/10	T:56.0 ± 7.6 C:54.5 ± 8.3	西南制药总厂	杭州默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
伍卫2000 ^[9]	T:103 C:62			博大天然产物有 限公司	杭州默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
吴振国2000 ^[10]	T:18 C:18	T:14/4 C:14/4	T:59.3 ± 7.7 C:58.9 ± 7.7	华生制药有限公司	杭州默沙东	T:10mg C:10mg	12	①②④⑤
钱卫冲2000 ^[11]	T:61 C:61	T:34/27 C:33/28	T:55.02 ± 6.95 C:54.84 ± 7.32	海光应用化学研究所和 扬州制药厂联合研制	杭州默沙东	T:10mg C:10mg	12	①②④⑤
陈珊2000 ^[12]	T:56 C:56	T:17/39 C:22/34	T:58 ± 8 C:55 ± 8	浙江瑞邦大药厂	美国默沙东	T:10mg C:10mg	8	①③⑤
陈平2000 ^[13]	T:20 C:19			华宇制药有限公司	美国默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤
李桂林1998 ^[14]	T:20 C:19			华宇制药有限公司	默沙东	T:10mg C:10mg	8	①②③④⑤

注: T, 试验组; C, 对照组; ①TC; ②TG; ③LDL-C; ④HDL-C; ⑤ADR

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机	随机化方 法介绍	分配方 案隐藏	详细说明 入选标准	组间基线 水平可比	是否盲法	详细报告失 访、退出及不 良反应病例	内在真 实性
何庚山2009 ^[4]	是	否	否	是	是	否	是	较好
亿辛协作组2005 ^[5]	是	否	否	是	是	否	是	较好
童南伟2002 ^[6]	是	是	否	是	是	是	是	较好
童南伟2001 ^[7]	是	是	否	是	是	是	是	较好
邓国兰2001 ^[8]	是	否	否	是	是	是	是	较好
伍卫2000 ^[9]	是	否	否	是	是	否	是	较好
吴振国2000 ^[10]	是	否	否	是	是	是	是	较好
钱卫冲2000 ^[11]	是	否	否	是	是	否	是	较好
陈珊2000 ^[12]	是	否	否	是	是	否	是	较好
陈平2000 ^[13]	是	是	否	是	是	是	是	较好
李桂林1998 ^[14]	是	否	否	是	是	否	是	较好

初检出文献 67 篇,通过逐一阅读题目、摘要或全文,找出国产与进口辛伐他汀调脂疗效对比且试验中带有“随机对照”的文章,再根据指定的文章纳入标准对文章进行筛选,最终纳入 11 篇^[4-14],无相关的系统评价。纳入的 11 篇文章中 2 项为多中心研究^[7,12]。11 项研究中总病例数 1033 例,其中国产辛伐他汀组 557 例,进口辛伐他汀组 476 例。11 项国产与进口辛伐他汀调脂疗效随机对照试验的特点及质量评价见表 1、表 2。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 TC的变化 共有11项研究^[4-14]报道了国产与进口辛伐他汀在降低TC方面疗效的比较, 合计1033例患者, 其中国产辛伐他汀组557例, 进口辛伐他汀组476例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.70$, $I_2=0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 11项试验治疗后与治疗前TC差值的合并治疗效应为 ($MD=0.06$, $95\% CI: -0.06 \sim 0.17$, $P>0.05$), 差异无统计学意义, 这表明国产与进口辛伐他汀在降低TC方面疗效相当。

2.2.2 TG的变化 共有10项研究^[8-11,13-14]报道了国产与进口辛伐他汀在降低TG方面疗效的比较, 合计887例患者, 其中国产辛伐他汀组485例, 进口辛伐他汀组402例。采用随机效应模型 (各研究间异质性检验: $P=0.02$, $I_2=54\%$), 10项研究治疗后与治疗前TG差值的合并治疗效应为 ($MD=0.04$, $95\% CI: -0.18 \sim 0.26$, $P>0.05$), 差异无统计学意义, 这表明国产与进口辛伐他汀在降低TG方面疗效相当。

2.2.3 LDL-C的变化 共有8项研究^[5-9,12-14]报道了国产与进口辛伐他汀在降低LDL-C方面疗效的比较, 合计751例患者, 其中国产辛伐他汀组418例, 进口辛伐他汀组333例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.19$, $I_2=30\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 8项研究治疗后与治疗前LDL-C差值的合并治疗效应为 ($MD=0.11$, $95\% CI: -0.04 \sim 0.26$, $P>0.05$), 差异无统计学意义, 这表明国产与进口辛伐他汀在降低LDL-C方面疗效相当。

2.2.4 HDL-C的变化 共有10项研究^[4-11,13-14]报道了国产与进口辛伐他汀在升高HDL-C方面疗效的比较, 合计882例患者, 其中国产辛伐他汀组483例, 进口辛伐他汀组399例。采用固定效应模型 (各研究间异质性检验: $P=0.25$, $I_2=21\%$), 10项研究治疗后与治疗前HDL-C差值的合并治疗效应为 ($MD=0.00$, $95\% CI: -0.05 \sim 0.05$, $P>0.05$), 差异无统计学意义, 这表明国产与进口辛伐他汀在

升高HDL-C方面疗效相当。

2.2.5 不良反应发生率 纳入的11项研究^[4-14]均观察了不良反应情况, 合计1033例患者, 其中国产辛伐他汀组557例, 进口辛伐他汀组476例。各研究间无统计学异质性 ($P=0.93$, $I_2=0\%$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 国产与进口辛伐他汀不良反应比较, 差异无统计学意义 ($OR=0.85$, $95\% CI: 0.55 \sim 1.32$, $P>0.05$)。

3 讨论

有效控制血脂水平, 是降低心脑血管疾病发生率的关键。他汀类降脂药物的应用使得动脉粥样硬化、冠心病防治取得了划时代的进步。大量的临床试验证实, 降脂治疗可以明显降低冠心病的发病率和病死率, 从而减少心血管再通手术的需求及脑卒中的发生。冠状动脉造影亦证实降脂治疗可有效防止冠状动脉粥样硬化病变的进展, 并能促进斑块的稳定及消退, 最终抑制新病变的形成。辛伐他汀是他汀类调脂药物, 能使TC与LDL-C明显降低, 使TG达到中等降低水平, 使HDL-C水平有不同程度的升高^[15]。相关资料已经充分证实^[16], 患者长期使用他汀类药物后, 会使冠心病的病死率降低40%左右, 冠心病事件的发生率可以降低30%左右, 其他心血管疾病的发生率下降幅度也很大。

为证实国产辛伐他汀的有效性和安全性, 本研究纳入11项临床研究, 采用Meta分析的方法, 比较了国产与进口辛伐他汀调脂疗效和安全性的差异。结果表明, 国产与进口辛伐他汀在降低TC、TG、LDL-C及升高HDL-C等指标方面的比较, 差异均无统计学意义, 与国外文献报道一致^[17]; 2者的不良反应比较, 差异也无统计学意义, 停药后均恢复正常, 与其他国外文献报道一致^[18-20]。

本系统评价共纳入11项研究, 因存在一定的研究方法学的质量问题, 可能会产生一定的偏倚风险。其中3项研究^[6-7,13]阐述了随机化方法, 其他随机化方法不明, 且不能判断隐藏分配的实施, 存在选择偏倚的可能; 5项^[6-8,10,13]使用单盲, 其他研究均未提及盲法的实施, 存在测量偏倚的可能, 可能影响了结果的真实性。在今后实施有关国产与进口辛伐他汀调节血脂临床随机对照试验时, 应该按照Cochrane手册严格设计, 并完成随机对照试验, 以减少偏倚。

从现有国产与进口辛伐他汀调节血脂临床随机对照试验的疗效评价来看, 国产与进口辛伐他汀在降低 TC、TG、LDL-C 及升高 HDL-C 等指标方面, 没有显著性差异, 且 2 者的不良反应相当。这表明国产辛伐他汀调节血脂疗效确切, 使用安全。

【参考文献】

- [1] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S) [J]. Lancet, 1994, 344:1383-1389.
- [2] Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia [J]. N Engl J Med, 1988, 319:24-33.
- [3] Farmer JA, Gotto AM Jr. Choosing the right lipid-regulating agent. A guide to selection [J]. Drugs, 1996, 52:649-661.
- [4] 何庚山. 国产辛伐他汀的调血脂作用临床分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17:376-377.
- [5] 上海市亿辛调整血脂研究协作组. 国产辛伐他汀调整血脂的疗效和安全性观察 [J]. 上海医学, 2005, 28:284-286.
- [6] 童南伟, 冉兴无, 陈平, 等. 国产辛伐他汀对HDL-2及载脂蛋白影响的临床观察 [J]. 西南国防医药, 2002, 12:154-155.
- [7] 童南伟, 冉兴无, 陈平, 等. 国产辛伐他汀调脂疗效的多中心随机对照临床试验 [J]. 华西医学报, 2001, 32:111-113.
- [8] 邓国兰, 黄颖, 王嫫, 等. 国产辛伐他汀治疗高脂血症临床验证研究 [J]. 重庆医学, 2001, 30:274-276.
- [9] 伍卫, 张旭明, 蔡乃绳, 等. 国产辛伐他汀治疗高脂血症的临床观察 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35:199-201.
- [10] 吴振国, 李子玲, 张立, 等. 国产与进口辛伐他汀治疗高胆固醇血症的比较 [J]. 医学研究生学报, 2000, 13:322-324.
- [11] 钱卫冲, 黄峻, 王海燕, 等. 国产辛伐他汀治疗高脂血症疗效分析 [J]. 南京医科大学学报, 2000, 20:350-352.
- [12] 陈珊, 单江, 金宏义, 等. 国产与进口辛伐他汀治疗原发性高胆固醇血症疗效比较 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2000, 5:36-38.
- [13] 陈平, 吕月婵, 李朋秋, 等. 国产辛伐他汀片治疗高脂血症的临床验证 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 9:183-184.
- [14] 李桂林, 余秀琼, 吴镜, 等. 国产辛伐他汀片临床疗效验证 [J]. 四川医学, 1998, 9:391-394.
- [15] 谷文萍, 李伟, 黄蕾, 等. 辛伐他汀对动脉粥样硬化性脑梗死并高脂血症患者血脂及预后的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 15:20-21.
- [16] 王利平. 辛伐他汀的不良反应和防治 (附35例报告) [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4:16-17.
- [17] Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection [J]. Am J Med, 2001, 111: 390-400.
- [18] Pietro DA, Alexander S, Mantell G, et al. Effects of simvastatin and probucol in hypercholesterolemia (simvastatin-multicenter study group II) [J]. Am J Cardiol, 1989, 63: 682-686.
- [19] The Simvastatin Pravastatin Study Group. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of simvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia [J]. Am J Cardiol, 1993, 71:1408-1414.
- [20] Boccuzzi SJ, Keegan ME, Hirsch LJ, et al. Long term experience with simvastatin [J]. Drug Invest, 1993, 5:135-140.

论文写作技巧——题名

1. 题名应以准确、简明的词语反映文章中最重要、特定的内容。一般使用能充分反映论文主题内容的短语, 不使用具有主、谓、宾结构的完整语句。一般不设副题名, 题名一般不超过20字。
2. 题名用词应有助于选定关键词和编制题录、索引等。
3. 题名应尽量避免使用非公知公认的缩略语、字符、代号等, 也不应将原形词和缩略语同时列出。
4. 英文题名应与中文题名含义一致。
5. 题名转行应保持词语的完整, 避免将完整的词拆开转行。虚词 (例如“的”字) 应尽可能留在行末, 而连接词 (例如“和”、“与”、“及其”等) 不宜留在行末。