

网络出版时间: 2012-10-29 16:58 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20121029.1658.006.html>

阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析

梁莉¹ 钱娇玲² 薛鸿燕² 林鹏² 杨林²

(1. 兰州大学第二医院药剂科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州理工大学生命科学与工程学院, 甘肃 兰州 730050)

doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.11.006

文献标识码: A 文章编号: 1001-1978(2012)11-1500-08

中国图书分类号: R541.42; R972.3

摘要:为了评价阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)的有效性和安全性,通过计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、EMBASE、CNKI、VIP、CBM 和万方数据库,全面收集有关阿托伐他汀治疗 UA 的随机和半随机对照试验,按照 Cochrane Library Handbook 推荐的质量评价方法评价纳入研究的质量,并对符合纳入标准的研究用 RevMan 5.0 软件对数据进行 Meta 分析。共纳入 38 篇文献,包括 3 373 例 UA 患者。Meta 分析结果显示:与常规治疗组相比,阿托伐他汀治疗组可提高治疗 UA 的总体有效率,改善 UA 患者总胆固醇(TC)、血浆甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),减少心血管事件发生率,降低高敏 C 反应蛋白(CRP),减少 UA 患者心绞痛发作次数,改善不稳定型心绞痛的心电图变化,且阿托伐他汀剂量为 10、20 和 40 mg·d⁻¹ 以及治疗时间为 ≤1 月和 >1 月时没有明显的疗效差别。但对缩短心绞痛持续时间的效果不明显。所有纳入研究未出现严重的不良反应。现有研究表明,阿托伐他汀在剂量为 10 mg·d⁻¹, 疗程为一个月时治疗 UA 有一定有效性和安全性。但纳入研究质量偏低且存在发表偏移,论证强度不够,尚需开展设计严格的高质量随机双盲对照试验,进一步验证阿托伐他汀治疗 UA 患者的有效性和安全性。

关键词:阿托伐他汀; 不稳定型心绞痛; 总体有效率; 血脂水平; 随机对照试验; 系统评价

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是介于心绞痛和心肌梗死之间的一种不稳定的心肌缺血综合征^[1]。冠心病是目前危害人类生命健康的重大疾病。流行病学研究显示,我国冠心病的发病呈明显上升趋势,城市以每年约 7.5% 的速度增长,冠心病病死率已占循环系统疾病的 17%,城市占 26%^[2]。美国医院外心肌梗死(myocardial infarction, MI)死亡每年 30 万,住院 MI 病人 100 万,加拿大 Montreal 心脏研究中心 1984-1998 年资料显示 1984 年 UA 病人住院占

35%, 而 MI 病人住院占 65%; 1998 年 UA 病人住院占 70%, 而 MI 病人住院占 30%。欧洲 EARISA 试验报告 UA 住院病人由 80 年代占 30% 上升为 90 年代的 48%^[3]。

阿托伐他汀(阿托伐他汀钙,立普妥,阿乐)是第三代他汀类药物,其作用远比其他他汀类药物强,是近年合成的选择性、竞争性 HMG-CoA 还原酶抑制剂,其降脂作用依靠抑制 HMG-CoA 还原酶,减少肝细胞胆固醇的合成和储存,上调 LDL 受体,增加 LDL-C 从血浆中消除,从而有效地降低血浆中 TC、TG 和 LDL-C。而 TC、TG 和 LDL-C 升高是冠心病的独立危险因素^[4]。大量的临床实验证明:阿托伐他汀可使 LDL 水平降低 50%~60%^[5]。近年来研究表明,阿托伐他汀还能明显改善内皮脱落^[6],平滑肌的排列、增生及坏死,斑块内出血、钙化及泡沫细胞形成等症^[7]。

阿托伐他汀在中国已被用于 UA 的治疗,并显示了一定疗效,但各研究间差异较大,且迄今尚未见有关阿托伐他汀治疗 UA 的系统评价。本文通过 Meta 分析评价阿托伐他汀在常规治疗基础上治疗 UA 的有效性和安全性,为临床实践提供依据。

1 资料 and 依据

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 试验设计类型 有关阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的随机对照试验(RCT)或半随机对照试验(QCT)。

1.1.2 排除标准 急、慢性感染及合并心肌病、肿瘤、外伤、自身免疫性疾病和肝、肾功能不全、甲状腺功能减退、近期创伤及手术史和阿托伐他汀过敏。

1.1.3 干预措施 治疗组:常规治疗联合阿托伐他汀;对照组:常规治疗。

1.1.4 测量指标 总体有效率、心绞痛发作次数(次/天)、心绞痛持续时间(min)、心电图变化、总胆固醇(TC, mmol·L⁻¹)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C, mmol·L⁻¹)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C, mmol·L⁻¹)、血浆甘油三酯(TG, mmol·L⁻¹)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP/CRP, mg·L⁻¹)、心血管事件发生率。

1.2 文献检索 检索了中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库以及 PubMed、EMbase、Cochrane Library 检索年限至 2012 年 4 月。中文检索词包括阿托伐他汀、阿托伐他汀钙、立普妥、不稳定型心绞痛;英文检索词包括 Atorvastatin, Lipitor, Atorvastatin Calcium, unstable angina。根据不同的中文数据库的特征选用不同的检索形式。

1.3 方法学评价 两名评价员独立筛选研究、提取资料并交叉核对,意见不同时讨论解决,或提交第 3 位评价员咨询

收稿日期: 2012-05-05 修回日期: 2012-07-17

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(No.0916RJZA007)

作者简介: 梁莉(1977-),女,主治医师,研究方向:药理学, E-mail: 2239169441@qq.com;

钱娇玲(1987-),女,硕士生,研究方向:微生物与生化药理,通讯作者, E-mail: qianjiaoling@163.com

解决^[8]。研究方法学质量评价采用 Cochrane Reviewer's Handbook 4. 2. 5^[9] 评价标准: (1) 随机分配方法是否正确, 并分析研究各组间基线的相似性以辅助评价选择性偏倚; (2) 是否做到分配隐藏, 方法是否正确; (3) 是否采用盲法; (4) 有无失访、退出或丢失, 对有失访的研究是否采用了意向治疗 (ITT) 分析。基于以上标准纳入研究可分为 3 个等级: A 级 (有低度偏倚可能), 所有评价指标均正确; B 级 (有中度偏倚可能), 所有评价指标中任何一项指标未描述; C 级 (有高度偏倚可能), 所有评价指标中任何一项指标不正确或未做。

1.4 Meta 分析 统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5. 0。

计数资料采用比值比 (odds ratio, OR), 计量资料采用均数差 (mean difference, MD), 两者均以 95% 可信区间 (confidence intervals 95% CI) 表示。潜在的发表偏倚用“倒漏斗图” (funnel plot analysis) 分析。当纳入研究结果同质性较好 ($P > 0. 05$ 和 $I^2 < 50%$) 时选用固定效应模型做 Meta 分析。反之, 当异质性明显时, 试用不同用药剂量、不同疗程作亚组分析, 若仍显示明显异质性, 在无法排除异质性的情况下选用随机效应模型估计合并效应量。

2 结果

2.1 纳入研究的一般情况

2.1.1 文献检索结果 共检出 830 篇文献, 阅读全文及摘要后排除重复文献及符合排除标准文献 593 篇; 进一步阅读剩余 237 篇文献全文, 排除非随机对照试验 27 篇、用药不符合纳入标准 157 篇、无明确诊断标准 14 篇、数据不全 1 篇, 最终纳入 38 篇。

2.1.2 纳入研究的基本特征 纳入的 38 个研究中包括 3 373 例不稳定型心绞痛患者, 全为中国人, 其中阿托伐他汀治疗组 1 680 例, 对照组 1 593 例。全部 38 个纳入研究均有明确的纳入标准, 其中 6 个研究有明确的排除标准, 所用阿托伐他汀剂量有 10、20 或 40 mg · d⁻¹, 疗程最短 8 d, 最长 1 年; 报道的指标有心绞痛发作次数、心绞痛持续时间、心电图变化情况、TC、TG、HDL-C、LDL-C、CRP, 以及与 UA 相关的心血管事件发生情况等。

2.2 纳入文献方法学质量 纳入文献均为中文, 且均在中国大陆进行。所有研究中只有 1 个研究^[37] 报道了用随机数字表进行分组, 其他研究均未报道随机方法、分配隐藏、盲法、失访。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总体有效率 有 25 个研究^[10 13 15-17 19 22 24-28 31-32 36-43 45-47] 报道了总体有效率, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0. 7$, $I^2 = 0%$) 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 与常规治疗相比, 常规治疗联合阿托伐他汀能极显著地提高治疗 UA 的总体有效率, 两组间差异有统计学意义 [OR = 6. 94, 95% CI (5. 31 9. 07) $P < 0. 00001$], 见 Fig 1。

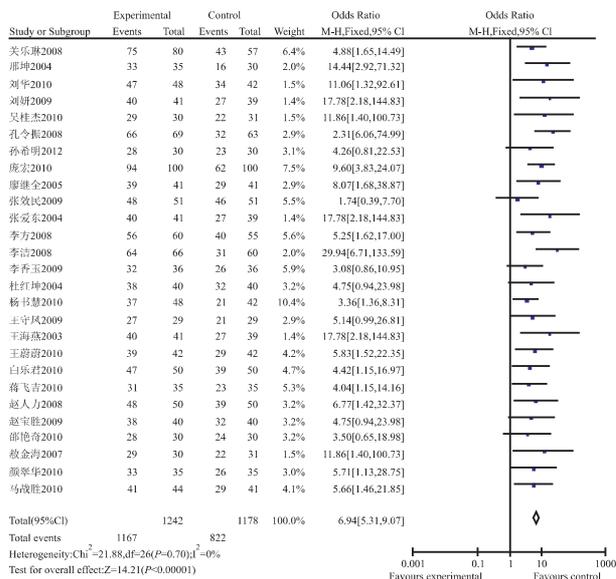


Fig 1 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on overall efficiency

2.3.2 总胆固醇(TC) 有 21 个研究^[10 12-14 18 21-22 25 30 33-35 37-38 41 44 47]

报道了 TC, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0. 00001$, $I^2 = 97%$) 因此分为不同剂量 (10、20 和 40 mg · d⁻¹) 和不同疗程 (7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d) 几个亚组进行 Meta 分析, 以排除因用药剂量和治疗时间的不同而导致的疗效差异, 但仍无法消除异质性, 因而采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 与常规治疗相比, 在阿托伐他汀剂量为 10 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = - 1. 09, 95% CI (- 1. 18, - 1. 00) $P < 0. 00001$]; 31 ~ 365 d [MD = - 1. 73, 95% CI (- 1. 79, - 1. 76) $P < 0. 00001$], 20 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = - 1. 19, 95% CI (- 1. 45, - 0. 93) $P < 0. 00001$]; 31 ~ 365 d: [MD = - 1. 75, 95% CI (- 2. 74, - 0. 76) $P = 0. 0006$] 和 40 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = - 1. 90, 95% CI (- 2. 78, - 1. 02) $P < 0. 00001$]; 31 ~ 365 d [MD = - 1. 70, 95% CI (- 2. 12, - 1. 36) $P < 0. 00001$] 时, 常规治疗联合阿托伐他汀均能降低 UA 患者 TC, 两组间均有统计学意义, 而且阿托伐他汀剂量为 10、20 和 40 mg · d⁻¹ 以及治疗时间为 7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d 时没有明显的疗效差别, 见 Fig 2 (a、b、c)。

2.3.3 血浆甘油三脂(TG) 有 17 个研究^[10 12 14 18 21 25-29 31-33 35 37 41 44 47]

报道了 TG, 各研究间有统计学异质性 ($P < 0. 00001$, $I^2 = 84%$) 因此分为不同剂量 (10、20 和 40 mg · d⁻¹) 和不同疗程 (7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d) 几个亚组进行 Meta 分析, 但仍无法消除异质性, 因而采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示: 与常规治疗相比, 在阿托伐他汀剂量为 40 mg · d⁻¹, 疗程为 7 ~ 30 d [MD = - 0. 40, 95% CI (- 4. 74, - 3. 94) $P = 0. 86$] 没有明显降低 UA 患者的 TG, 两组间没有统计学意义。在阿托伐他汀剂量为 10 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d: [MD = - 0. 27, 95% CI (- 0. 39, - 0. 15) $P < 0. 00001$]; 31 ~ 365 d [MD = - 0. 52, 95% CI (- 0. 79, - 0. 25) $P = 0. 0002$]) 20 mg · d⁻¹ (31 ~ 365 d [MD = - 0. 42, 95% CI (- 0. 79, - 0. 06) $P = 0. 02$]) 和 40 mg · d⁻¹ (31 ~ 365 d:

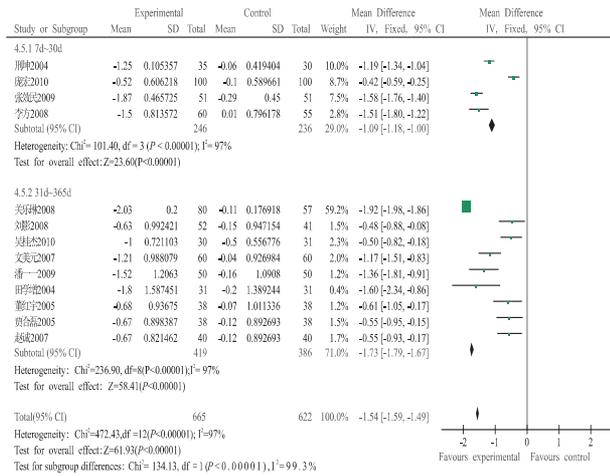


Fig 2a Dose of 10 mg · d⁻¹

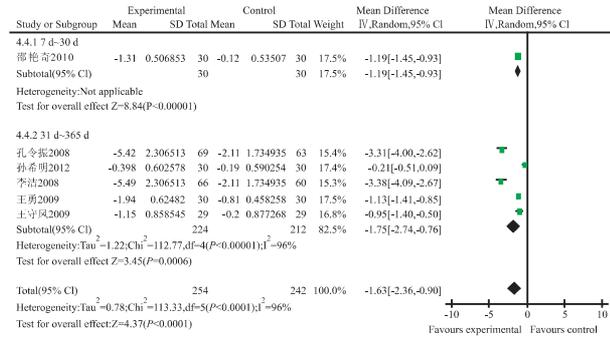


Fig 2b Dose of 20 mg · d⁻¹

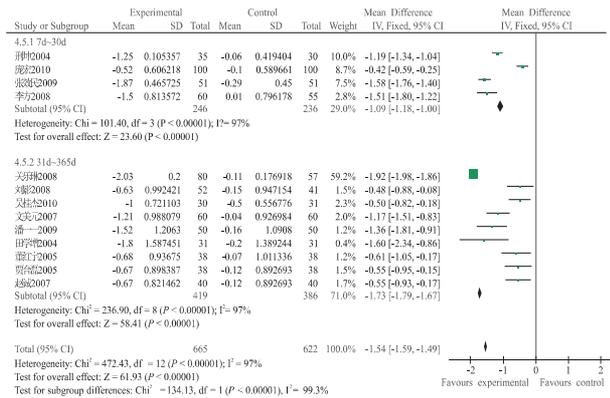


Fig 2c Dose of 40 mg · d⁻¹

Fig 2 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on TC at dose of 10,20 and 40 mg · d⁻¹

[MD = -0.80 95% CI(-1.16 , -0.43) , P < 0.0001] 时, 常规治疗联合阿托伐他汀可降低 UA 患者 TG, 两组间有统计学意义, 而且阿托伐他汀剂量为 10、20 和 40 mg · d⁻¹ 以及治疗时间为 7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d 时没有明显的疗效差别, 见 Fig 3(a、b、c)。

2.3.4 低密度蛋白胆固醇 (LDL-C) 有 20 个研究 [10, 12 - 14, 18, 21, 23, 26 - 31, 33 - 35, 38, 41, 47] 报道了 LDL-C, 各研究间有统计学异质性 (P < 0.00001, I² = 98%), 分为不同剂量

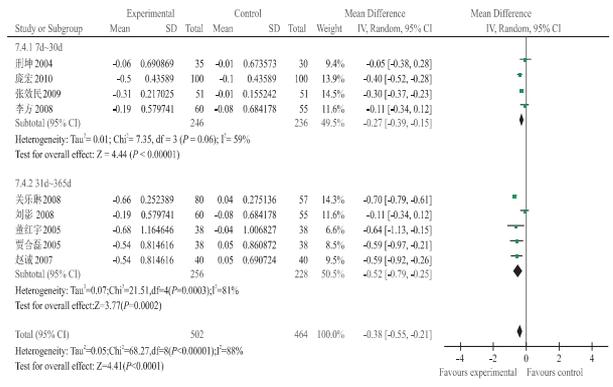


Fig 3a Dose of 10 mg · d⁻¹

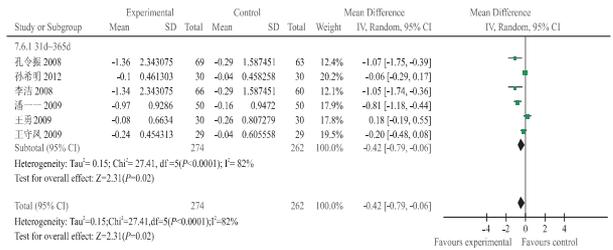


Fig 3b Dose of 20 mg · d⁻¹

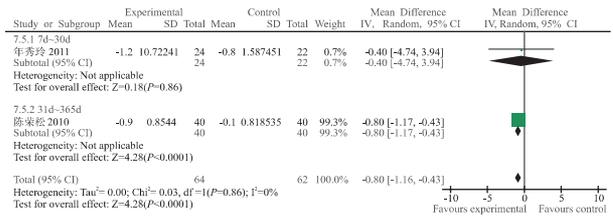


Fig 3c Dose of 40 mg · d⁻¹

Fig 3 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on TG at dose of 10, 20 and 40 mg · d⁻¹

(10、20 和 40 mg · d⁻¹) 和不同疗程 (7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d) 几个亚组进行 Meta 分析, 但仍无法消除异质性, 因而采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示: 与常规治疗相比, 在阿托伐他汀剂量为 10 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = -1.43 95% CI(-1.49 , -1.37) , P < 0.00001]; 31 ~ 365 d: [MD = -1.02 95% CI(-1.08 , -0.96) , P < 0.00001]; 20 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = -0.68 95% CI(-1.01 , -0.35) , P < 0.0001]; 31 ~ 365 d [MD = -0.56 95% CI(-0.82 , -0.31) , P < 0.0001]) 和 40 mg · d⁻¹ (7 ~ 30 d [MD = -0.60 95% CI(-1.33 , 0.13) , P = 0.11]; 31 ~ 365 d: [MD = -1.80 95% CI(-2.19 , -0.07) , P < 0.00001] 时, 常规治疗联合阿托伐他汀均可降低 UA 患者 LDL-C, 而且阿托伐他汀剂量为 10、20 和 40 mg · d⁻¹ 以及治疗时间为 8 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d 时没有明显的疗效差别, 见 Fig 4(a、b、c)。

2.3.5 高密度蛋白胆固醇 (HDL-C) 有 16 个研究 [12 - 14, 21, 26, 28 - 31, 33 - 34, 35, 37 - 38, 41, 47] 报道了 HDL-C, 各研究间有统计学异质性 (P < 0.00001, I² = 92%), 分为不同剂量 (10、20 和 40 mg · d⁻¹) 和不同疗程 (7 ~ 30 d 和 31 ~ 365 d)

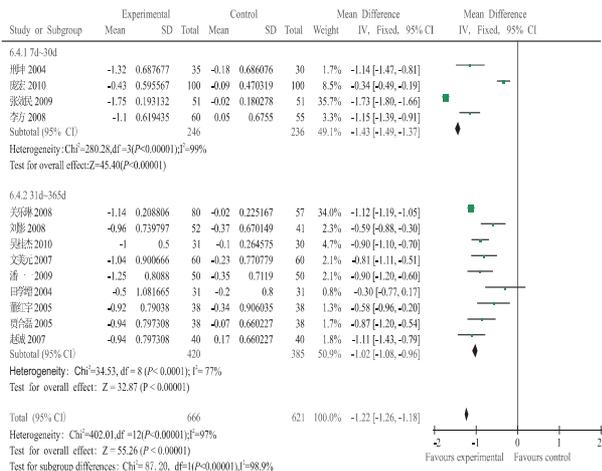


Fig 4a Dose of 10 mg · d⁻¹

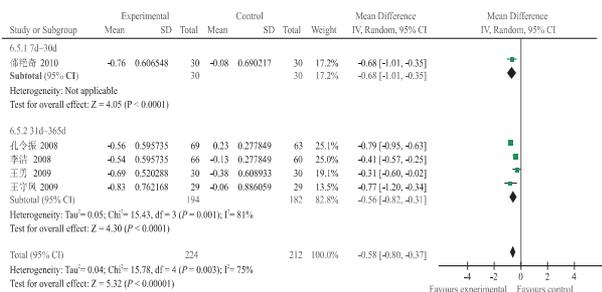


Fig 4b Dose of 20 mg · d⁻¹

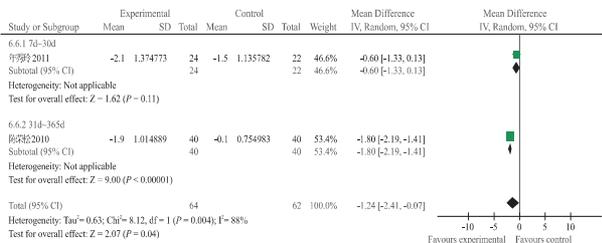


Fig 4c Dose of 40 mg · d⁻¹

Fig 4 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on LDL-C at dose of 10 mg · d⁻¹, 20 mg · d⁻¹ and 40 mg · d⁻¹

几个亚组进行 Meta 分析,但仍无法消除异质性,因而采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析结果显示:与常规治疗相比,阿托伐他汀剂量为 20 mg · d⁻¹,疗程为 31 ~ 365 d [MD = 0.07, 95% CI (-0.03, 0.17), P = 0.17] 时,常规治疗联合阿托伐他汀没有提高 UA 患者 HDL-C,两组间无统计学意义。在阿托伐他汀剂量为 10 mg · d⁻¹,7 ~ 30 d [MD = -0.40, 95% CI (-0.74, 0.34), P = 0.02]; 31 ~ 365 d [MD = -0.80, 95% CI (-1.17, -0.43), P < 0.0001]; 20 mg · d⁻¹,7 ~ 30 d [MD = 0.23, 95% CI (0.10, 0.36), P = 0.0004] 和 40 mg · d⁻¹,7 ~ 30 d [MD = 0.48, 95% CI (0.42, 0.54), P < 0.00001] 时,常规治疗联合阿托伐他汀可提高 UA 患者 HDL-C,两组间有统计学意义,而且没有明显的阿托伐他汀剂量和疗程依赖关系,见 Fig 5(a, b, c)。

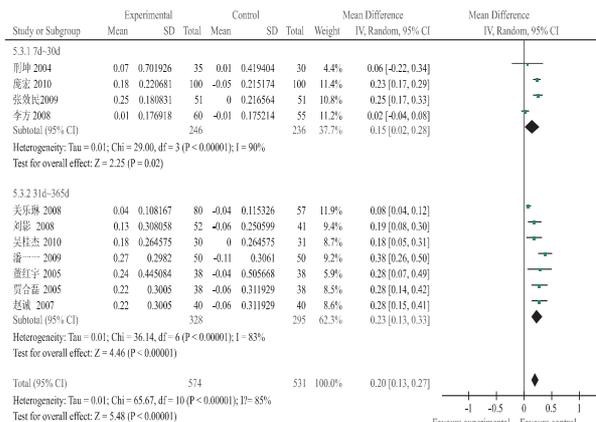


Fig 5a Dose of 10 mg · d⁻¹

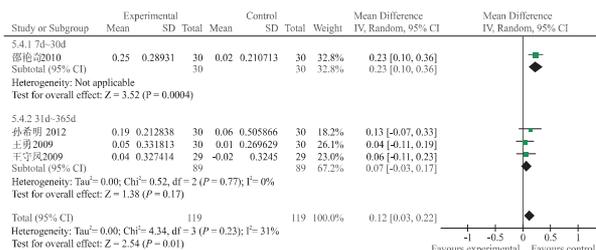


Fig 5b Dose of 20 mg · d⁻¹

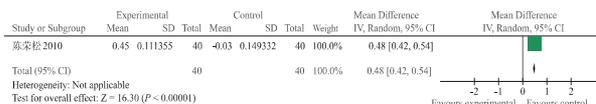


Fig 5c Dose of 40 mg · d⁻¹

Fig 5 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on HDL-C at dose of 10 20 and 40 mg · d⁻¹

2.3.6 心血管事件发生情况 有 11 个研究^[18-19 21 23 29-30 33-35 38 44]报道了治疗后心血管事件发生情况,如 Fig 6 所示。考虑各研究心血管事件发生情况不同,分为心肌梗死、心源性猝死和心绞痛复发 3 个亚组进行分析:① 报道心肌梗死的 11 个研究^[18-19 21 23 29-30 33-35 38 44],异质性分析结果显示各研究间差异无统计学意义 (P = 0.92, I² = 0%),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示:与常规治疗相比,阿托伐他汀治疗组能降低心肌梗死发生率,两组间有统计学意义 [OR = 0.28, 95% CI (0.16, 0.48), P < 0.00001]; ② 报道心源性死亡的 9 个研究^[18 23 29-30 33-35 38 44],异质性分析结果显示各研究间差异无统计学意义 (P = 1, I² = 0%),Meta 分析结果显示:阿托伐他汀治疗组能降低心源性猝死发生率,两组间有统计学意义 [OR = 0.27, 95% CI (0.09, 0.77), P = 0.01]; ③ 报道心绞痛复发的 8 个研究^[18 21 29-30 33-34 38 44],异质性分析结果显示各研究间差异无统计学意义 (P = 0.28, I² = 19%),Meta 分析结果显示:阿托伐他汀治疗组能降低心绞痛复发率,两组间有统计学意义 [OR = 0.32, 95% CI (0.21, 0.50), P < 0.00001]。

2.3.7 发表偏倚 以阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的总体有效率结果做倒漏斗图,见 Fig 7。倒漏斗图显示不对称分布,提示存在一定的发表偏倚。

Tab 1 Other index of atorvastatin on unstable angina

指标	纳入研究	异质性检验		Meta 分析结果		
		I ² (%)	P	效应量(MD)	95% CI	P
CRP	9 ^[14 20 26 29 33 37 -38 #4 #7]	98	0.00001	-3.05	[-4.65, -1.45]	0.0002
心绞痛发作次数	5 ^[11 #8 #32 #4 #5]	28	0.47	-0.46	(-0.68, -0.24)	0.0001
心绞痛持续时间	3 ^[11 #2 #4 #5]	79	0.009	0.19	(-0.61, 1.00)	0.64
心电图变化	5 ^[10 #3 #7 #31]	46	0.11	1.86(OR)	(1.21, 2.86)	0.004

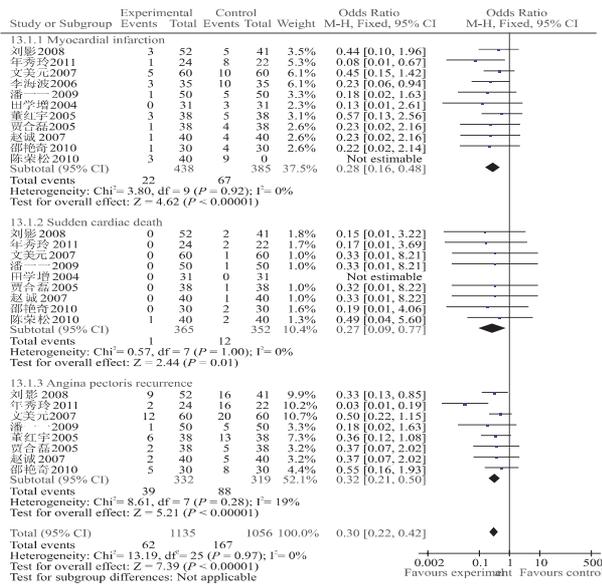


Fig 6 Meta analysis of effect of atorvastatin and convention treatment on incidence of cardiovascular events

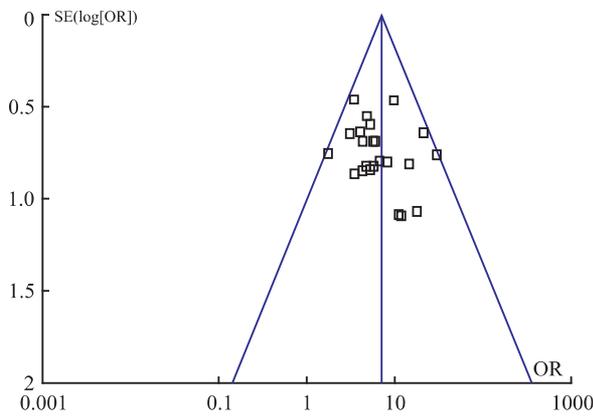


Fig 7 Funnel plot of overall efficiency in 25 studies

2.3.8 其他指标 阿托伐他汀治疗组与对照组治疗 UA 患者其他指标结果见 Tab 1。

由 Tab 1 所列出的其他指标的 Meta 分析结果可以看出, 与常规治疗相比, 常规治疗联合阿托伐他汀可降低 CRP, 减少心绞痛发作次数, 显著的改善心电图变化。而对于心绞痛持续时间的改善两组间无统计学意义。

2.4 不良反应 38 个研究中有 17 个研究^[10 13 18 21 27 -28 30 32 36 -41 #3 -44 #7]报道了不良反应, 其中 5 个研究^[12 37 39 #1 #7]报道治疗过程中未见不良反应, 12 个研究报道了 14 例胃肠反应, 15 例血清转氨酶升高, 6 例谷丙转氨酶升高, 9 例上腹部不适, 3 例心率

减慢, 3 例肌酶升高, 4 例便秘, 2 例牙龈出血, 1 例黄疸, 上述症状均未影响继续治疗。其余患者未出现与阿托伐汀相关的严重肝肾功能损害、肌肉溶解、致残、致死等严重不良反应发生。其余 21 个研究未报道是否有不良反应。

3 讨论

本系统评价共纳入 38 个研究, 均为中文报道, 包括 3373 例不稳定型心绞痛患者, Meta 分析结果显示: 与常规治疗组相比, 阿托伐他汀治疗组能提高患者的总体有效率。总体有效率是判定不稳定型心绞痛治疗疗效的重要指标, 阿托伐他汀治疗组降低患者心绞痛分级, 使患者心电图恢复正常或基本正常, 从而提高总体有效率。其次, 本研究还提示, 阿托伐他汀对患者的血脂水平 (TC、TG、HDL-C、LDL-C), CRP 和心电图变化有明显改善, 并能减少心绞痛发作次数。但是, 阿托伐他汀治疗组对于缩短心绞痛持续时间并无明显改善。

综上所述, 虽然目前已有的研究结果表明, 剂量为 10 mg · d⁻¹ 疗程为 1 月时阿托伐他汀对治疗不稳定型心绞痛有一定的有效性和安全性。但是, 本文纳入的研究中大多数指标有高度异质性, 在根据剂量和疗程进行亚组分析后异质性没有明显降低, 这表明其异质性不是由剂量和疗程的不同引起的。而且所有研究均未描述具体随机分组方法, 未提及是否采用盲法和分配隐藏, 是否有退出, 未详细描述各指标的具体测量方法, 且存在发表偏移, 这些因素都能引起研究间的高度异质性, 而且使结论的论证强度受到一定程度的限制。建议以后的研究在方法学和报道方面完善以上几点, 设计并报道更加严谨的大样本、多中心、随机对照试验, 来进一步验证阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效与安全性。

参考文献:

[1] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-12.

[1] The Editor Committee of Chinese Journal of Cardiology. The recommendations of diagnosis and treatment on unstable angina [J]. Chin J Cardiol 2000, 28(6): 409-12.

[2] 韩永继. 不稳定型心绞痛治疗现状[J]. 中医杂志, 2007, 10(48): 945-8.

[2] Han Y J. The Current Situation of treatment in unstable angina [J]. J Tradit Chin Med, 2007, 10(48): 945-8.

[3] 李志善. 不稳定型心绞痛诊断和治疗进展[J]. 当代医学, 2001, 6(7): 31.

[3] Li Z S. Advance in diagnosis and management of unstable angina [J]. China Contemp Med, 2001, 6(7): 31.

- [4] Scandianvian simvastatin survial study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandianvian simvastatin Survial study(4) [J]. *Lancet*, 1994, **344**: 1383-9.
- [5] 孟磊. 冠心病患者降脂药物的应用评价[J]. 中国医院用药评价与分析 2004 **4**(4): 207-9.
- [5] Meng L. Evaluation of the lipid-lowering drugs in therapy of coronary heart disease [J]. *Evalu Analysis Drug Use Hospit China*, 2004, **4**(4): 207-9.
- [6] 赵钢, 刘闰男, 李志明. 阿托伐他汀对 LPS 诱导人血管内皮细胞 I κ B α 表达的影响[J]. 中国药理学通报 2007 **23**(3): 395-8.
- [6] Zhao G, Liu G N, Li Z M. Effect of atorvastatin on the expression of inhibitor of nuclear factor I κ B α induced by lipopolysaccharide in human vascular endothelial cells [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2007, **23**(3): 395-8.
- [7] 章义利, 周秀云, 应斌宇等. 阿托伐他汀对鼠动脉粥样硬化模型形态学的影响[J]. 实用医学杂志, 2007 **23**(18): 2843-4.
- [7] Zhang Y L, Zhou X Y, Ying B Y. The Influence of atorvastatin on the mouse model of atherosclerosis of morphology [J]. *China Pract Med* 2007 **23**(18): 2844.
- [8] Cohen J. A coefficient of agreement for noem inalCales [M]. *Educat Psychol Measur*, 1960 **20**: 37-46.
- [9] The Cochrane Collaboration. Systematic reviews of interventions 4. 2. 5 [M]. Updated May 2005
- [10] 李洁, 孔令振. 阿托伐他汀钙治疗不稳定性心绞痛合并高脂血症的疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2008 **3**(2): 81.
- [10] Li J, Kong L Z. Observation of atorvastatin alcium on the treatment of unstable angina with hyper-lipemia [J]. *Chin J Geriatr Care*, 2008, **3**(2): 81.
- [11] 杨书慧. 阿托伐他汀在不稳定型心绞痛治疗中的临床疗效分析[J]. 中国健康月刊 2010 **2**(29): 57-8.
- [11] Yang S H. Atorvastatin calcium treatment of unstable angina clinical efficacy analysis [J]. *J China Health Monthly*, 2010, **2**(29): 57-8.
- [12] 庞宏. 阿托伐他汀治疗 100 例不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J]. 中外医疗 2010 **2**: 110.
- [12] Pang H. The clinical efficacy observation of atorvastatin in 100 unstable angina patients [J]. *China Foreign Med Treat*, 2010, **2**: 110.
- [13] 吴桂杰. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效及安全性观察[J]. 现代中西医结合杂志 2009 **19**(10): 1199-20.
- [13] Wu G J. The observation of clinical effect and security about atorvastatin in unstable angina [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2009, **19**(10): 1199-20.
- [14] 王勇. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国当代医药 2009 **19**(16): 37-8.
- [14] Wang Y. The clinical effect of atorvastatin in unstable angina [J]. *China Mod Med*, 2009, **19**(16): 37-8.
- [15] 赵宝胜. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中外医疗 2009 **17**: 89.
- [15] Zhao B S. The clinical efficacy observation of atorvastatin in unstable angina [J]. *China Fore Med Treat*, 2009, **17**: 89.
- [16] 赵大力. 阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛的临床观察[J]. 中国现代药物应用 2008 **11**(2): 101-2.
- [16] Zhao D L. The clinical observation of atorvastatin in unstable angina [J]. *China J Mod Drug Appl*, 2008, **11**(2): 101-2.
- [17] 郝金海, 李森. 阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛疗效观察[J]. 医药论坛杂志 2007 **17**(28): 97-100.
- [17] Hao J H, Li S. The clinical effect observation of atorvastatin in unstable angina [J]. *J Med Forum*, 2007, **17**(28): 97.
- [18] 文美元. 阿托伐他汀早期治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中华医护杂志 2007 **3**(4): 222-3.
- [18] Wen M Y. The clinical effect observation of atorvastatin in early stage unstable angina [J]. *Chin J Med Nurs*, 2007, **3**(4): 222-3.
- [19] 李海波. 阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛[J]. 医学论坛杂志, 2006 **8**(27): 41.
- [19] Li H B. The treatment of unlabel angina withatorvastatin [J]. *J Med Forum*, 2006, **8**(27): 41.
- [20] 廖继全. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 右江医学 2005 **2**(33): 121-2.
- [20] Liao J Q. The clinical effect observation of atorvastatin in unstable angina [J]. *Youjiang Med J*, 2005, **33**(2): 121-2.
- [21] 董红字, 徐永臣, 田真, 荆玉红. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 吉林医学 2005 **4**(26): 398-9.
- [21] Dong H Y, Xu Y C, Tian Z, Jin Y H. A clinical study of atorvastatin in unstable angina [J]. *Jilin Med J* 2005 **26**(4): 398-9.
- [22] 杜红坤. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛 40 例疗效分析[J]. 右江医学 2004 **6**(32): 530-1.
- [22] Du H K. The effect analysis of atorvastatin for 40 patients with unstable angina [J]. *Youjiang Med J*, 2004, **32**(60): 530-1.
- [23] 田学增. 阿托伐他汀对不稳定心绞痛远期疗效观察[J]. 第二军医大学学报 2004 **25**(3): 337-8.
- [23] Tian X Z. Long term follow-up outcome of atorvastatin in treatment of unstable angina [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2004, **25**(3): 337-8.
- [24] 王海燕. 阿托伐他汀治疗不稳定性心绞痛 35 例体会[J]. 中华医学写作杂志 2003 **20**: 1833-4.
- [24] Wang H Y. Experience of lipitor therapy for 35 patients with instability angina [J]. *Chin J Med Writ*, 2003, **10**(20): 1833-4.
- [25] 张爱东. 立普妥治疗不稳定性心绞痛 41 例体会[J]. 井冈山医学专学报 2004 **1**(11): 52-3.
- [25] Zhang A D. The analysis of lipitor in treatment for 41 patients with unlabel angina [J]. *J Jing Gangshan Med Coll*, 2004, **11**(1): 52-3.
- [26] 李方. 阿托伐他汀治不稳定型心绞痛临床观察[J]. 医学论坛杂志 2008 **14**(29): 99-100.
- [26] Li F. The clinical observation of atorvastatin in unstable angina [J]. *J Med Forum*, 2008, **12**(4): 99-100.
- [27] 孔令振, 杨宇霞. 阿托伐他汀钙治疗不稳定性心绞痛合并高脂血症的疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2008 **3**(2): 80-1.
- [27] Kong L Z, Yang Y X. The clinical observation of atorvastatin in unstable angina with hyperlipemia [J]. *China Clin Pract Med*, 2008, **2**(3): 80-1.
- [28] 邢坤, 田文华, 李媛. 阿托伐他汀调脂治疗老年不稳定型心

- 绞痛疗效评价[J]. 陕西医学杂志, 2004, 9(33): 7815-7.
- [28] Xing K, Tian W H, Li Y. The effect valuation of atorvastatin for old patients with unstable angina [J]. *Shanxi Med J*, 2004, 33(9): 7815-7.
- [29] 潘一一. 阿托伐他汀早期干预老年不稳定型心绞痛 50 例临床观察[J]. 陕西医学杂志 2009 8(38): 998-1000.
- [29] Pan Y Y. The clinical observation of atorvastatin for old patients with unlabel angina in the early stage [J]. *Shanxi Med J*, 2009, 38(8): 998-1000.
- [30] 刘影, 邹继红, 马灵芝. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效及安全性观察[J]. 药物与临床 2008, 12(5): 43-4.
- [30] Liu Y, Zou J H, Ma L Z. The clinical effect and security of atorvastatin in unstable angina [J]. *China Med Herald*, 2008, 5(12): 43-4.
- [31] 张效民, 张卡. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中外健康文摘 2009 22(6): 78-9.
- [31] Zhang X M, Zhang K. The effect observation of atorvastatin in treatment of unlabel angina [J]. *World Health Dig Med Period*, 2009, 6(22): 78-9.
- [32] 李香玉. 麝香保心丸联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009, 32(6): 39-40.
- [32] Li X Y. Effect observation of atorvastatin in treatment of unlabel angina combined with heart pill of musk [J]. *China Med Herald*, 2009, 6(22): 39-40.
- [33] 赵诚. 阿托伐他汀早期干预用于不稳定型心绞痛 40 例疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志 2007, 12(10): 1377-8.
- [33] Zhao C. Observation of atorvastatin on the treatment of 40 unstable angina in the early Stage [J]. *Chin J Coal Ind Med*, 2007, 10(12): 1377-8.
- [34] 贾合磊, 孙盘丽. 阿托伐他汀调脂治疗对不稳定型心绞痛的临床疗效[J]. 中国煤炭工业医学杂志 2005, 1(8): 28-9.
- [34] Jia H L, Sun P L. Effect observation of atorvastatin in treatment of unlabel angina [J]. *Chin J Coal Ind Med*, 2005, 8(1): 28-9.
- [35] 陈荣松. 早期应用阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛临床效果观察[J]. 吉林医学 2010, 32(28): 5902-3.
- [35] Chen R S. Effect observation of atorvastatin in treatment of unlabel angina in early stage [J]. *Jilin Med*, 2010, 32(28): 5902-3.
- [36] 白乐君. 阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀治疗绝经妇女不稳定型心绞痛疗效[J]. 中国现代药物应用 2010 4(21): 168-9.
- [36] Bai L J. Curative effect of aspirin, clopidogrel and atorvastatin in treatment of postmenopausal women with unstable angina [J]. *China Mod Drug Appl*, 2010, 4(21): 168-9.
- [37] 孙希明. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛 30 例疗效观察[J]. 内科 2012 7(1): 15-6.
- [37] Sun X M. Observation of atorvastatin on the treatment of 30 unstable angina [J]. *Int Med China*, 2012, 7(1): 15-6.
- [38] 邵艳奇, 邵艳肖. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国误诊学杂志 2010 10(28): 6894-5.
- [38] Shao Y Q, Shao Y X. Observation of atorvastatin on the treatment of unstable angina [J]. *Chin J Misdiagn*, 2010, 10(28): 6894-5.
- [39] 王蔚蔚, 王灿, 马曹. 阿托伐他汀片治疗不稳定型心绞痛 42 例疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志 2010, 13(12): 1821-2.
- [39] Wang W W, Wang C, Ma C. Observation of atorvastatin on the treatment of 42 unstable angina [J]. *Chin J Coal Ind Med*, 2010, 13(12): 1821-2.
- [40] 马战胜. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 医学论坛杂志 2010 31(3): 96-7.
- [40] Ma Z S. Observation of atorvastatin on the treatment of unstable angina [J]. *J Med Forum*, 2010, 31(3): 96-7.
- [41] 关乐琳. 阿托伐他汀联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中外医疗 2008 35: 15-6.
- [41] Guan L L. Effects of trimetazidine plus atorvastatin on patients with unstable angina [J]. *China Foreign Med*, 2008, 35: 15-6.
- [42] 刘妍. 早期应用阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛[J]. 中国实用医药 2009 4(17): 150-1.
- [42] Liu Y. Effects of atorvastatin on patients with unstable angina in the early stage [J]. *China Pract Med*, 2009, 4(17): 150-1.
- [43] 蒋飞吉, 唐建军, 邹小春. 合贝爽联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果分析[J]. 现代生物医学进展 2010, 10(2): 308-10.
- [43] Jiang F J, Tang J J, Zou X C. Analysis on the effect of the combined therapy of herbesser and atorvastatin on unstable angina pectoris [J]. *Progr Mod Biomed*, 2010, 10(2): 308-10.
- [44] 年秀玲, 韩勇军. 不稳定型心绞痛应用阿托伐他汀的疗效观察[J]. 中国实用医刊 2011 38(1): 109-10.
- [44] Nian X L, Han Y J. Effects of atorvastatin on patients with unstable angina [J]. *China Pract Med*, 2011, 38(1): 109-10.
- [45] 刘华. 阿托伐他汀在不稳定型心绞痛治疗中的临床疗效分析[J]. 中国临床实用医学 2010 4(6): 82-3.
- [45] Liu H. The clinical analysis of the efficacy of the treatment of unstable angina pectoris with atorvastatin [J]. *China Clin Pract Med*, 2010, 4(6): 82-3.
- [46] 颜翠华. 不稳定型心绞痛的临床治疗观察[J]. 中国实用医学, 2010 5(13): 112-3.
- [46] Yan C J. The clinical analysis of the efficacy of the treatment of unstable angina [J]. *China Pract Med*, 2010, 5(13): 112-3.
- [47] 王守凤, 杨兰萍. 早期应用阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者的影响[J]. 中国保健 2007 15(26): 37-8.
- [47] Wang S F, Yang L P. Effectiveness of early using atorvastatin administration for unstable angina [J]. *Chin Health Care*, 2007, 15(26): 37-8.

Treatment with atorvastatin for unstable angina: a systematic review

LIANG Li¹, QIQN Jiao-ling², XUE Hong-yan², LIN Peng², YANG Lin²

(1. Dept of Pharmacy, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

Abstract: To assess the efficacy and safety of atorvastatin in treatment with unstable angina (UA). The online database inclu-

网络出版时间: 2012-10-29 16:58 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20121029.1658.007.html>

◇论 著◇

同型半胱氨酸引起平滑肌细胞 LDLR 启动子区 DNA 甲基化改变的位点分析

杨安宁¹, 王菊², 杨晓玲¹, 马长剑², 孙炜炜², 马胜超², 王磊², 徐华¹, 姜怡邓¹

(宁夏医科大学 1. 基础医学院 2. 检验学院, 宁夏银川 750004)

doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.11.007

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2012)11-1507-04

中国图书分类号: R322.74; R342.3; R394.2; R543.5; R977.4

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)引起平滑肌细胞低密度脂蛋白受体(LDLR)启动子区DNA甲基化改变的特点及机制。方法 原代培养人脐静脉平滑肌细胞(VSMCs)并鉴定,用50、100、200、500 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Hcy干预,巢式降落式甲基化特异性PCR(nMS-PCR)法检测LDLR甲基化改变,甲基敏感性限制性内切酶HpaII和BssHII分析LDLR DNA甲基接受能力。结果 50、100、200、500 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Hcy组平滑肌细胞LDLR启动子区DNA去甲基化($P < 0.05$)。经限制性内切酶HpaII消化后,LDLR启动子区C↓CGG序列被酶切,经限制性内切酶BssHII消化后,LDLR启动子区GC↓GCGC序列被酶切,与对照组比较,DNA甲基接受能力下降,其中HpaII引起的效果更明显。结论 Hcy可使平滑肌细胞LD-

LR启动子区DNA去甲基化的效应偏重于一般的CpG二核苷酸序列,CpG岛所受影响相对较小。

关键词:同型半胱氨酸;低密度脂蛋白受体;启动子;DNA甲基化;甲基接受能力;平滑肌细胞

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的独立危险因素^[1]。前期研究发现:Hcy可引起低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)等AS相关基因发生甲基化改变^[2],但Hcy引起DNA甲基化的效应偏重于CpG二核苷酸序列还是CpG岛,即其甲基化作用位点尚不清楚。因此,本文以LDLR为研究对象,探讨Hcy引起平滑肌细胞LDLR发生甲基化改变的具体特点及机制,为进一步研究Hcy引起AS提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要实验仪器和试剂 SZ-97自动三重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂);全自动立式压力蒸汽灭菌器(上海申安YXQ-LS50A);高速低温离心机(Beckmancomlter AvantiJ-301,德国);相差显微镜(日本Nikon公司);凝胶成像系统和酶标仪(Bio-rad公司,美国);超净工作台(苏州安泰空气技术有

收稿日期: 2012-07-06 修回日期: 2012-08-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No 81160044); 2010年教育部新世纪优秀人才支持计划(No NCET-10-0916); 宁夏自然科学基金资助项目(No NZ1086)

作者简介: 杨安宁(1988-),男,硕士生,研究方向: 病理生理学, E-mail: yang513421717@126.com;

姜怡邓(1974-),男,博士,副教授,研究方向: 心血管病理生理学,通讯作者, Tel: 0951-6980998, E-mail: jwcjyd@163.com

ding PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, CNKI, VIP, CBM and Wanfang were searched and the studies of randomized and controlled trials of atorvastatin in the treatment of UA were collected. The quality of the included documents was evaluated by the criterion that Cochrane Library Handbook recommended. The Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software was used for data analyses. A total of 38 studies involving 3373 participants were included. Meta-analyses showed that compared with conventional treatment group, atorvastatin group could significantly improve the unstable angina's overall efficiency, lower the total cholesterol(TC), triglycerides(TG), low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), C-reactive protein(CRP) and reduce the incidence of cardiovascular events. Atorvastatin group could also significantly re-

duce the UA's incidence of angina attacks, improve the changes of electrocardiogram and the curative effects of both groups have no obvious difference in different dosage and treatment term. But the effect of shortening the duration of angina was not obvious. Serious adverse reactions were not reported in all 38 studies. The studies show that the treatment of unstable angina with 10mg/d atorvastatin for 1 month is effect and safe. However, for the low quality of included studies and the lack of strong demonstration, high-quality strict randomized double-blind controlled trials should be carried out to verify the efficacy and safety of the treatment of atorvastatin for unstable angina.

Key words: atorvastatin; unstable angina; randomized controlled trials; systematic review