

【循证研究】

阿托伐他汀对心肌梗死后心力衰竭临床疗效的系统评价

韩松洁, 邱瑞瑾, 何天麦, 杨新宇, 黄 涯, 商洪才*

北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700

摘要: 目的 评价阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭患者的有效性, 为该病患者的循证治疗提供证据。方法 计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、EMbase、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang)、维普中文科技期刊数据库 (VIP) 等数据库中的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2018 年 10 月。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析, 客观评价其临床疗效。结果 共纳入 22 个 RCTs, 10 971 例患者。对其中 20 个 RCTs 进行 Meta-分析, 结果显示: (1) 与常规治疗组相比, 阿托伐他汀组的左室射血分数 (LVEF)、6 min 步行距离明显增加 [MD=7.56, 95%CI (4.13, 10.98), $P<0.0001$; MD=20.06, 95%CI (9.77, 30.35), $P=0.0001$], N 末端脑钠肽 (NT-proBNP)、脑钠肽 (BNP)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室收缩末期内径 (LVESD) 值明显减小 [MD=-153.23, 95%CI (-186.97, -119.49), $P<0.00001$; MD=-96.74, 95%CI (-117.10, -76.38), $P<0.00001$; MD=-5.69, 95%CI (-8.11, -3.27), $P<0.00001$; MD=-6.80, 95%CI (-8.65, -4.95), $P<0.00001$]; (2) 有 7 个研究涉及阿托伐他汀的剂量, 与 40 mg 治疗组相比 20 mg 治疗组的 LVEDD、LVESD、NT-proBNP、BNP 明显减少 [MD=-5.13, 95%CI (-6.05, -4.21), $P<0.00001$; MD=-0.84, 95%CI (-1.50, -0.17), $P=0.01$; MD=-26.53, 95%CI (-47.68, -5.37), $P=0.01$; MD=-17.63, 95%CI (-32.66, -2.59), $P=0.02$], LVEF 及 6 min 步行距离明显增加 [MD=9.13, 95%CI (7.95, 10.31), $P<0.00001$; MD=22.24, 95%CI (7.06, 37.43), $P=0.0004$]。定性分析结果显示阿托伐他汀可有效改善心肌梗死后心力衰竭的临床症状及患者心功能状况。结论 阿托伐他汀对心肌梗死后心力衰竭患者治疗效果显著, 且可以有效预防无症状型心力衰竭进一步发展, 但上述结论尚需更多大样本高质量的临床试验加以验证。

关键词: 阿托伐他汀; 心肌梗死; 心力衰竭; Meta-分析; 系统评价

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 06-1224-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.034

Clinical efficacy of atorvastatin in treating patients with heart failure after myocardial: A systematic review

HAN Songjie, QIU Ruijin, HE Tianmai, YANG Xinyu, HUANG Ya, SHANG Hongcai

Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of MOE and Beijing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of atorvastatin in the treatment of patients with heart failure after myocardial infarction, and to provide reliable evidence for evidence-based treatment of those patient. **Methods** The randomized controlled trial (RCT) were searched from PubMed, Cochrane Library, EMbase, CNKI, Wanfang, VIP and other databases. The time limit for retrieval is from the construction of the database to October 2018. This study was carried out with RevMan 5.3 software to evaluated its clinical efficacy objectively. **Results** A total of 22 RCTs were included, involving 10 971 patients. The results of Meta-analysis with 20 RCTs showed that: (1) Compared with the routine treatment group, the six-minute walking distance and the left ventricular ejection fraction (LVEF), in atorvastatin group was significantly increased [MD=7.56, 95%CI(4.13, 10.98), $P < 0.0001$; MD=20.06, 95%CI(9.77, 30.35), $P=0.0001$]. And the N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), the left ventricular end systolic diameter (LVESD) significantly decreased [MD=-153.23,

收稿日期: 2018-11-01

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项课题(2017YFC1700402)

第一作者: 韩松洁(1993-), 女, 硕士, 研究生在读, 方向为心血管内科。Tel: 18801092285 E-mail: hsjhansongjie@163.com

*通信作者: 商洪才, 研究员, 研究方向为心脑血管疾病的中医药防治、中医内科疾病临床评价方法。Tel: (010)84012510

E-mail: shanghongcai@126.com

95%CI (-186.97, -119.49), $P < 0.000\ 01$; MD=-96.74, 95%CI (-117.10, -76.38), $P < 0.000\ 01$; MD=-5.69, 95%CI (-8.11, -3.27), $P < 0.000\ 01$; MD=-6.80, 95%CI (-8.65, -4.95), $P < 0.000\ 01$]. (2) Seven of the RCTs involved different doses of atorvastatin showed the LVEDD, LVESD, NT-proBNP, BNP of 20 mg groups were significantly lower than those of 40 mg groups [MD=-5.13, 95%CI (-6.05, -4.21), $P < 0.000\ 01$; MD=-0.84, 95%CI (-1.50, -0.17), $P=0.01$; MD= -26.53, 95%CI (-47.68, -5.37), $P=0.01$; MD=-17.63, 95%CI (-32.66, -2.59), $P=0.02$]; LVEF and six-minute walking distance was markedly increased [MD=9.13, 95%CI (7.95, 10.31), $P < 0.000\ 01$; MD=22.24, 95%CI (7.06, 37.43), $P=0.0004$]. The results of qualitative analysis showed that atorvastatin could effectively improve the clinical symptoms and cardiac function of patients with heart failure after myocardial infarction.

Conclusion atorvastatin is effective in the treatment of heart failure patients after myocardial infarction, which can effectively prevent the further development of asymptomatic heart failure. However, these conclusions need to be verified by more large samples and high quality clinical trials.

Key words: atorvastatin; myocardial infarction; heart failure; Meta-analysis; systematic evaluation

心力衰竭是心血管疾病患者死亡的最主要原因之一,美国心脏病学会2017年统计数据显示亚洲人群心力衰竭总患病率为1.26%~6.7%,并且近5年来依然呈持续上升趋势^[1]。随着人口老龄化加速和饮食习惯的西化导致慢性心力衰竭(CHF)患病率上升^[2],导致患者的生活质量严重下降,40岁以上患者的终身风险约增加20%^[3-4]。据世界卫生组织(WHO)统计,欧洲65岁以上人群心衰5年死亡率可达67%^[5]。心肌梗死后心力衰竭已经成为临床心力衰竭的常见类型,常发生在心肌梗死后1周内,心肌梗死后心力衰竭起病隐匿,常无明显临床症状和体征^[6],其漏诊率及危险性均高^[7]。

阿托伐他汀具有抗血小板凝集、调脂、抗氧化、内分泌调节、内皮功能改善、抗氧化应激和抗心肌肥厚等作用^[8],同时还是还原酶抑制剂,通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活而达到治疗效果^[9-10]。临床研究表明心肌梗死后心力衰竭患者应用阿托伐他汀治疗可减轻心肌重构^[11],降低患者炎症因子水平,抑制神经兴奋性,降低肾上腺素和死亡率。目前尚未发现阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭的系统评价,本文旨在通过系统评价的方法,全面客观评价阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭的有效性,为临床应用提供可靠证据。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),病例对照研究、队列研究及观察性研究,文种限定位中文、英文。

1.1.2 研究对象 纳入标准:(1)心力衰竭患者有明确的诊断标准,且均有心肌梗死病史;(2)文章中有明确的纳入排除标准;(3)其种族、国籍、病程不限。排除标准:(1)每组样本量 ≤ 15 ;(2)研究类型为病例报道、综述、动物研究;(3)提供的数据不完整

以至于无法提取到有效数据;(4)重复发表:若有1个研究组队同一队列患者的不同随访时期的研究,则选择最近的1篇。

1.1.3 干预措施 试验组:阿托伐他汀联合常规治疗;对照组:常规治疗(强心、利尿、扩血管等方法治疗)或联合安慰剂。

1.1.4 结局指标 左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)水平、N末端脑钠肽(NT-proBNP)水平及6 min步行试验等。

1.2 检索策略

通过计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)等数据库,搜集有关阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭的相关研究,检索均从建库时间至2018年10月,英文检索词包括:myocardial infarction、cardiovascular strok; heart attac; heart cardiac failure; chronic heart failure; heart failure; atorvastatin; atorvastatin in patients等;中文检索词包括:阿托伐他汀、立普妥、心肌梗死、心梗、心肌梗塞、心力衰竭、心衰、心功能不全、随机等,采用主题词与自由词相结合的方式。此外辅以人工检索,必要时追溯与主题相关系统评价及综述类文献的参考文献以获得相关文献。

1.3 文献筛选

由两位研究者分别阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否符合纳入标准。两位研究者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的文献通过讨论或咨询第3位研究者解决。按照预先制定的资料提取表提取以下内容:(1)一般资料,包括题目、作者姓名、发

表日期和文献来源;(2)研究特征,包括研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施;(3)测量指标等。

1.4 资料提取

采用 Microsoft Office Excel 2007 对数据进行整理。根据 Cochrane Library Handbook^[12] 建议,对数据进行以下处理:(1)临床试验中出现3个试验或对照组情况者,将试验拆分为两两对照的两个临床研究,样本量减半;(2)临床试验中两组均使用阿托伐他汀,对研究类型进行降级处理,即拆分为两个病例系列进行描述。

1.5 质量评价

根据 Cochrane 系统评价员手册^[12] 和 NOS 评分量表^[13] 对文献进行方法学质量评价,采用流行病学观察研究的 Meta-analysis (Meta-analysis of observational studies in epidemiology, MOOSE) 指南^[14] 进行文献质量评价。(1)RCT 采用 Cochrane 系统评价手册推荐的质量评价表对纳入研究进行方法学质量评价:①采用何种随机分配方法,方法是否正确;②是否进行分配隐藏,方法是否正确;③是否采用盲法,对谁施盲;④有无数据缺失,若有失访或退出时,是否采用意向性(ITT)分析法;⑤是否存在选择性报告研究结果;⑥是否存在其他方面的偏倚。如果所有6条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小;如果其中任何一条或多条质量评价标准仅为部分满足或不清楚,则该研究存在中等度偏倚的可能性;如果其中任何一条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在高度偏倚的可能性;(2)观察性研究(病例对照、队列研究、病例系列、病例报告等)采用 NOS 评分量表评价,涉及以下3个方面:病例组与对照组选择方法、病例组与对照组的可比性和接触暴露的评估方法,包括8项评估内容,用星号来表示评价结果,评价后星数越多质量越好,一般至少5颗星以上的研究可以纳入系统评价;(3)MOOSE 指南评价文献质量包括7个条目,每个条目符合计为1分,总分 ≥ 4 分为高质量文献。评分条目包括:①清楚明确描述研究的假说或目的;②研究对象是否有明确的纳入排除标准;③治疗方案是否有详细的描述;④是否对测量的结局作出明确的诊断或定义;⑤是否事先估计样本量,并能准确描述患者是否为连续招募;⑥清楚明确描述研究主要发现、终点指标评价客观;⑦统计分析恰当,将结局进行分层分析及报告,如按照疾病分期、化验结果异常、患者的特征等。质量评

价由两位研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧通过讨论或请第3位研究者协助解决。

1.6 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta-分析。计数资料采用相对危险度(RR)为疗效分析统计量,计量资料采用均数差(MD)为疗效分析统计量,各效应量均以 95% 可信区间(95%CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。若纳入研究结果间存在足够的一致性($P > 0.10$)时,采用固定效应模型进行分析;结果以 $P > 0.05$ 为差异无统计学意义, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。若纳入研究结果间存在异质性时,分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析;若各研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无临床意义时,采用随机效应模型进行 Meta-分析;如各研究结果异质性过大,则行描述性分析,必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出 966 篇文献,查重后剔除重复文献 293 篇,通过阅读文题及摘要排除 591 篇,其中包括:与主题不相关文献 416 篇、基础实验 74 篇、系统评价 49 篇、联合用药 52 篇。通过阅读全文后剔除 58 篇文献,包括:文献中纳排标准不明确 49 篇、未明确随机对照文献 5 篇、数据不完整 3 篇、干预措施非阿托伐他汀钙片 1 篇。最终纳入 24 个研究^[15-38],其中 22 个 RCTs^[15-35,38],1 个病例对照试验^[37],1 个观察性研究^[36],包括 10 971 例患者。

2.2 纳入文献及其质量的质量评价

20 个 RCTs^[15-34] 符合定量 Meta-分析(表 1),均描述了两组基线资料且可比,均未提及盲法及分配隐藏,均未有失访或退出数据,文献的偏倚风险评估见图 1。另外 4 个研究^[35-38] 进行了定性分析。

2.3 定量 Meta-分析结果

2.3.1 两组患者心功能改善情况 10 个研究^[15-24] 报道了 LVEF 改善情况,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=93\%$),故采用随机效应模型进行 Meta-分析,其合并效应量均具有统计学意义[MD=7.56, 95%CI(4.13, 10.98), $P < 0.000 1$],结果显示阿托伐他汀组 LVEF 改善明显优于对照组(图 2)。10 个研究^[15,17-20,22-23,25-27] 报道了 LVEDD 的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=90\%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-5.69, 95%CI(-8.11, -3.27), $P <$

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic features of included studies

纳入研究	组别	n/例	给药方案	疗程/月	结局指标	质量等级
陈益鹏 ^[15]	对照	30	常规治疗	—	①②③④	B
2016	治疗	30	阿托伐他汀 15~40 mg+常规治疗			
朱建发 ^[16]	对照	40	常规治疗	12	①②③④	B
2016	治疗	40	阿托伐他汀 10~40 mg+常规治疗			
魏兰英 ^[17]	对照	15	常规治疗	3	①②③④	B
2016	治疗	15	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗			
叶同艺 ^[18]	对照	25	常规治疗	3	①②③④	B
2017	治疗	25	阿托伐他汀 20~40 mg+常规治疗			
徐其宏 ^[19]	对照	46	常规治疗	2	①②③④	B
2017	治疗	46	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
康峰光 ^[20]	对照	31	常规治疗	12	①②③④⑤	B
2015	治疗	29	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗			
孙 莉 ^[21]	对照	56	常规治疗	3	①③⑥	B
2016	治疗	56	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
陈芬兰 ^[22]	对照	41	常规治疗	10	①②③④⑤⑥	B
2015	治疗	41	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
李允均 ^[23]	对照	54	常规治疗	—	①②③⑥	B
2018	治疗	54	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
Valentin O V ^[24]	对照	22	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	6	④⑥⑧	B
2016	治疗	23	阿托伐他汀 80 mg+常规治疗			
和金花 ^[25]	对照	38	常规治疗	1	②③⑤	B
2018	治疗	37	阿托伐他汀 10~40 mg+常规治疗			
常 伟 ^[26]	对照	35	常规治疗	12	②③④	B
2015	治疗	35	阿托伐他汀 15~40 mg+常规治疗			
戴文琴 ^[27]	对照	33	常规治疗	12	①②④	B
2015	治疗	33	阿托伐他汀 15~40 mg+常规治疗			
康银玲 ^[28]	对照	36	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	①②③④⑤	B
2014	治疗	36	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
苏红燕 ^[29]	对照	12	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	①②③④	B
2013	治疗	12	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
匡旭东 ^[30]	对照	54	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	②③⑥	B
2018	治疗	54	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
谢冬琴 ^[31]	对照	28	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	①②③④⑤	B
2016	治疗	28	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
黄 洁 ^[32]	对照	44	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	①②⑥⑦	B
2016	治疗	42	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
李洪全 ^[33]	对照	44	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	12	①②⑥⑦	B
2016	治疗	42	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			
陈向荣 ^[34]	对照	50	阿托伐他汀 20 mg+常规治疗	2.5	①②③⑥	B
2016	治疗	50	阿托伐他汀 40 mg+常规治疗			

①-LVEF;②-LVEDD;③-LVESD;④-NT-proBNP;⑤-6 min步行距离;⑥-BNP;⑦-健康指数;⑧-临床状况评定量表

① -LVEF; ② -LVEDD; ③ -LVESD; ④ -NT-proBNP; ⑤ -six-minute walking distance; ⑥ -BNP; ⑦ - health index; ⑧ -clinical status rating scale

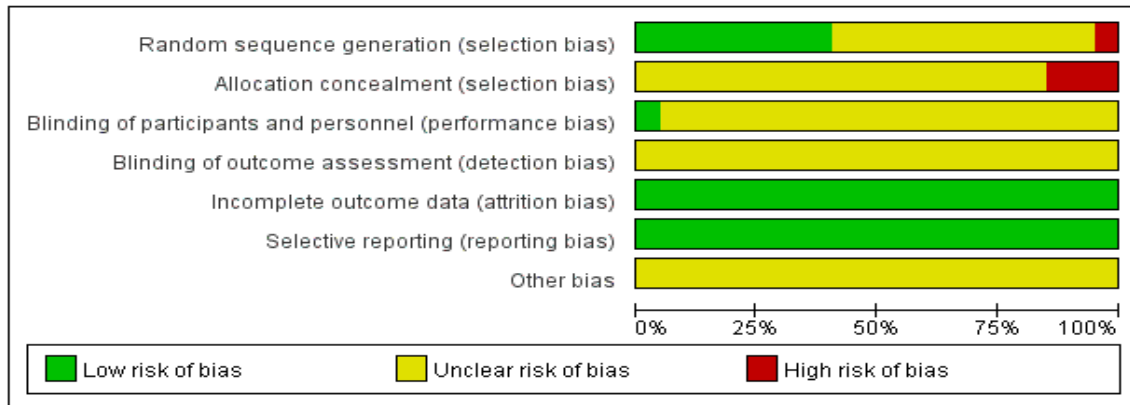


图1 纳入文献的偏倚风险总体评估

Fig. 1 Bias risk assessment of included literature

0.000 01],结果显示阿托伐他汀治疗组较常规治疗组能明显减小左室舒张末内径(图3)。11个研究^[15,17-23,25-27]报道了LVESD的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=86%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-6.80,95%CI(-8.65,-4.95), $P<0.000 01$],结果显示阿托伐他汀组与常规治疗组相比能明显减小左室收缩末内径(图4)。7个研究^[15-16,19-20,22,26-27]报道了心衰指标NT-proBNP的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=50%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-153.23,95%CI(-186.97,-119.49), $P<0.000 01$],结果显示阿托伐他汀治疗组较对照组能显著降低NT-proBNP值(图5)。3个研究^[21-23]报道了心衰指标BNP的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=65%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-96.74,95%CI(-117.10,-76.38), $P<0.000 01$],结果显示阿托伐他汀治疗组较对照组能明显降低BNP值(图6)。4个研究^[20-21,23,25]报道了6 min步行试验,同质性较好($P=1.00,I^2=0%$),合并效应量具有显著统计学意义[MD=20.06,95%CI(9.77,30.35), $P=0.0001$],

结果显示阿托伐他汀治疗组较对照组显著增加后患者6 min步行距离(图7)。

2.3.2 不同剂量阿托伐他汀的心功能改善情况 5个研究^[28-32]报道了LVEF的改善情况,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=74%$),采用随机效应模型进行Meta-分析,合并效应量均具有统计学意义[MD=9.13,95%CI(7.95,10.31), $P<0.000 01$],结果显示阿托伐他汀40 mg组LVEF改善程度明显优于20 mg组(图8)。7个研究^[28-34]报道了LVEDD的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=93%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-5.13,95%CI(-6.05,-4.21), $P<0.000 01$],结果显示阿托伐他汀40 mg组较20 mg组能明显减小LVEDD(图9)。5个研究^[28-31,34]报道了LVESD的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=97%$),其合并效应量均具有统计学意义[MD=-0.84,95%CI(-1.50,-0.17), $P=0.01$],结果显示阿托伐他汀40 mg组较20 mg组能明显减小LVESD(图10)。4个研究^[28-29,31,34]报道了心衰指标NT-proBNP的变化,各研究结果间存在统计学异质性($I^2=99%$),但其合并效应量均具有统计学意义

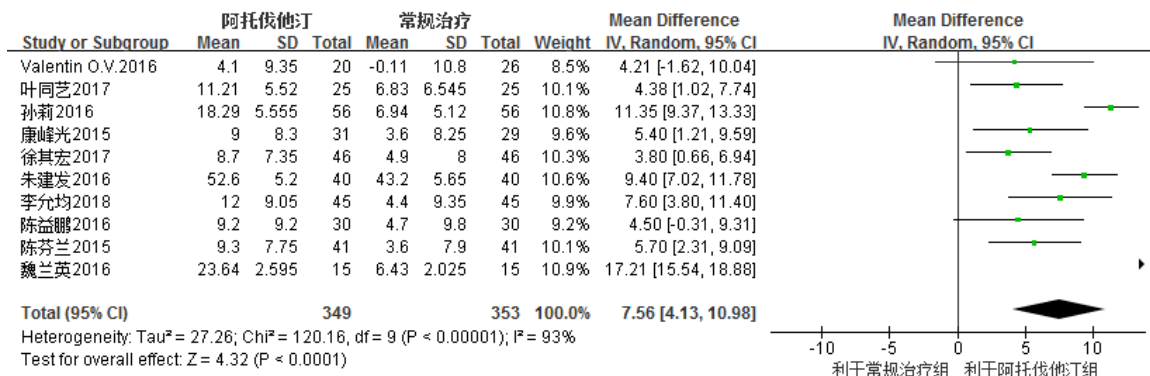


图2 两组LVEF水平的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of LVEF levels in two groups

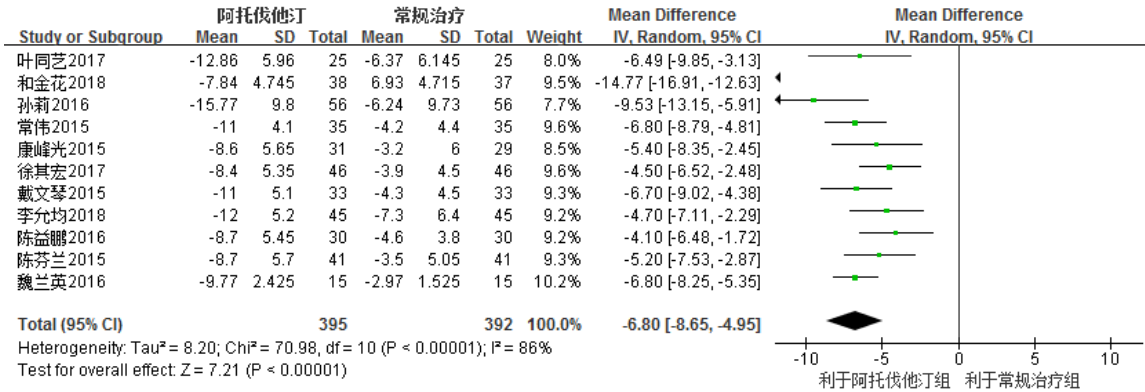


图3 两组LVEDD水平的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of LVEDD levels in two groups

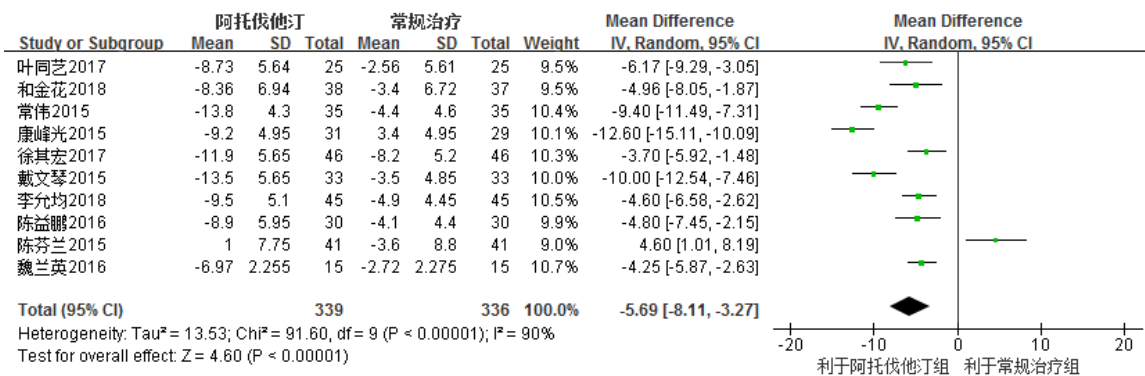


图4 两组LVESD水平的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of LVESD levels in two groups

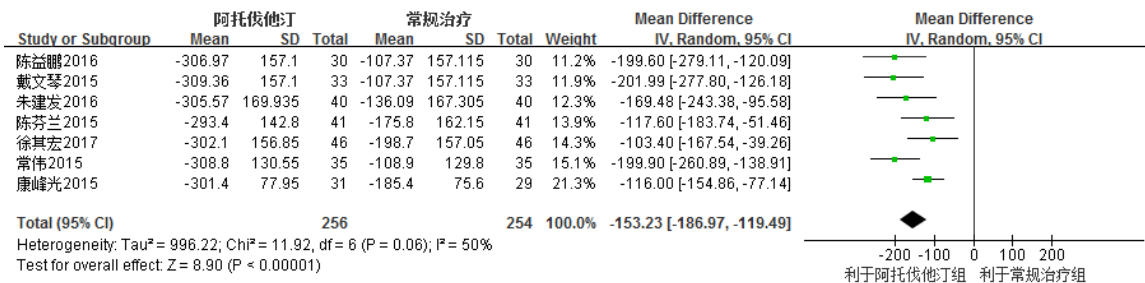


图5 两组NT-proBNP水平的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis of NT-proBNP level in two groups

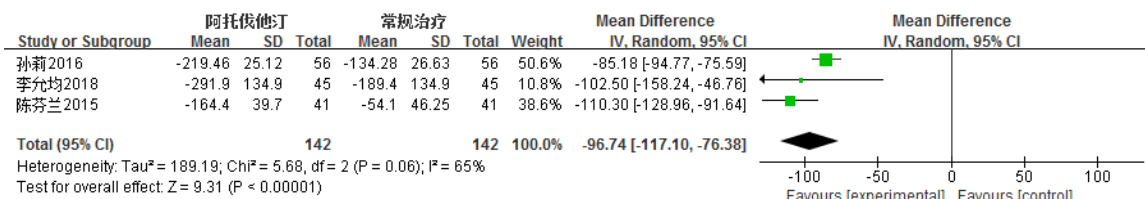


图6 两组BNP的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of BNP levels in two groups

[MD=-26.53, 95%CI(-47.68, -5.37), P=0.01], 结果显示相比于 20 mg 组, 阿托伐他汀 40 mg 组能明显降低 NT-proBNP 值(图 11)。3 个研究^[30,32,34]报道了心衰指标 BNP 的变化, 各研究结果间存在统计学异

质性(I²=98%), 但其合并效应量均具有统计学意义 [MD=-17.63, 95%CI(-32.66, -2.59), P=0.02], 结果显示相比于 20 mg 组, 阿托伐他汀 40 mg 组能明显降低 BNP 值(图 13); 2 个研究^[28,29]报道了 6 min 步行

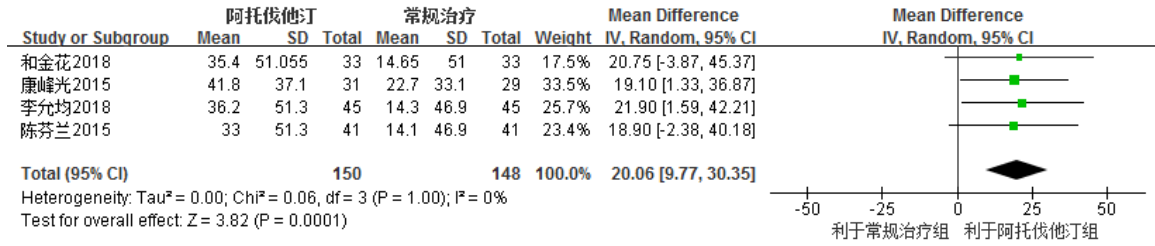


图 7 两组6分钟步行距离的Meta-分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of six-minute walking distance in two groups

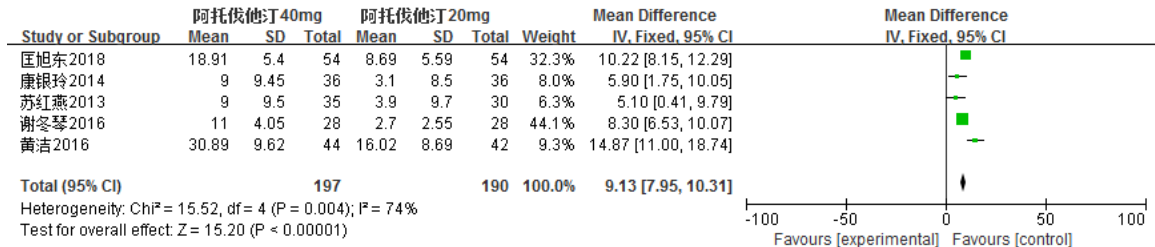


图 8 不同剂量阿托伐他汀影响LVEF水平的Meta-分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis of LVEF levels by different doses of atorvastatin

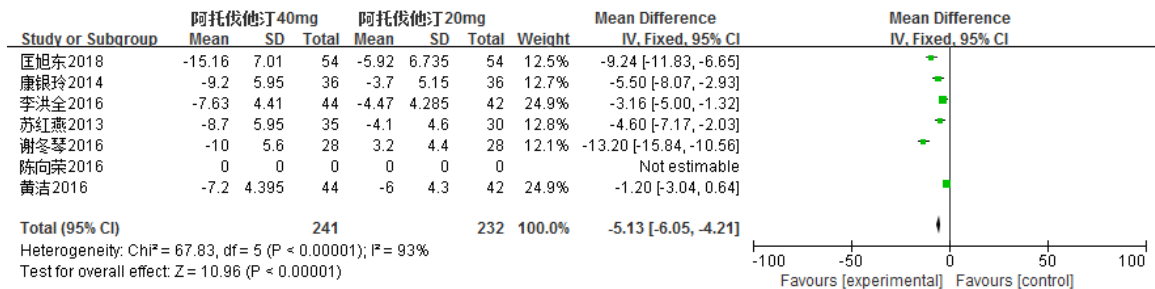


图 9 不同剂量阿托伐他汀影响LVEDD水平的Meta-分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis of LVEDD levels by different doses of atorvastatin

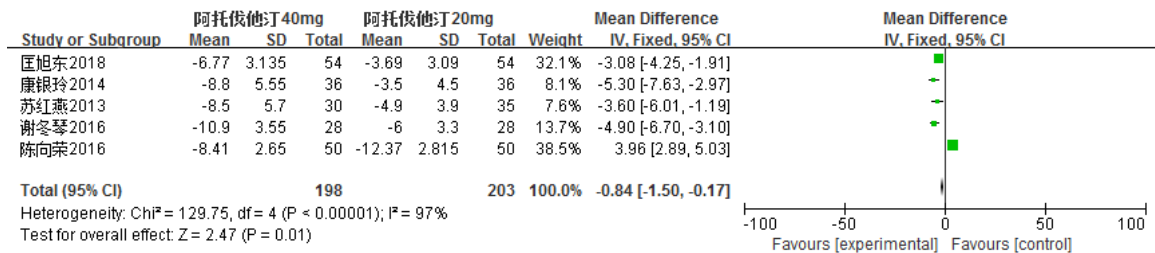


图 10 不同剂量阿托伐他汀影响LVESD水平的Meta-分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis of LVESD levels by different doses of atorvastatin

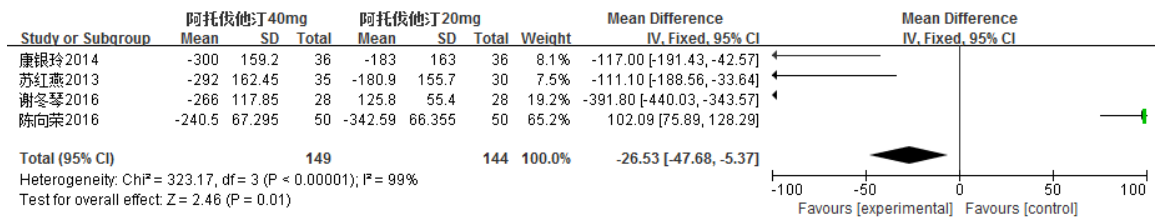


图 11 不同剂量阿托伐他汀影响NT-proBNP水平的Meta-分析森林图

Fig. 11 Forest plot of Meta-analysis of NT-proBNP levels by different doses of atorvastatin

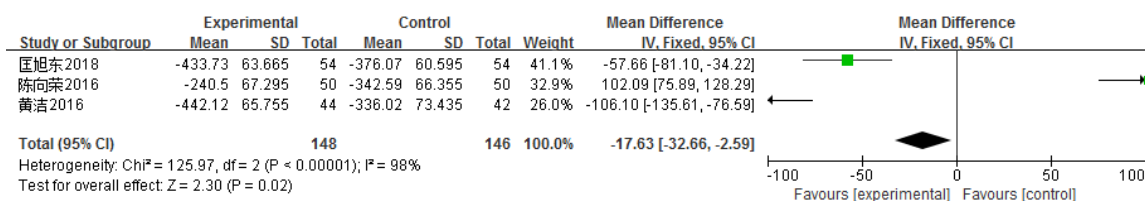


图 12 不同剂量阿托伐他汀影响BNP水平的Meta-分析森林图

Fig. 12 Forest plot of Meta-analysis of BNP levels by different doses of atrovastatin

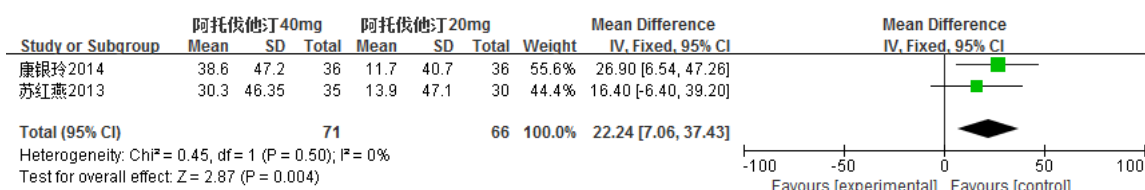


图 13 不同剂量阿托伐他汀影响6分钟步行距离的Meta-分析森林图

Fig. 13 Forest plot of Meta-analysis of six-minute walking distance by different doses of atrovastatin

试验,结果显示同质性较好($I^2=0\%$),合并效应量具有显著统计学意义[MD=22.24, 95%CI(7.06, 37.43), $P=0.0004$],结果显示阿托伐他汀40 mg组较20 mg组显著增加后患者6 min步行距离(图12)。

2.4 定性Meta-分析结果

对5项研究^[25,35-38]进行了定性分析。有1项研究^[35]探讨阿托伐他汀80、20 mg/d,治疗24周后ST段抬高急性心肌梗死(STEMI)后充血性心力衰竭的发生率,结果显示高剂量组BNP明显下降,6 min步行距离明显增加,生活质量有较大改善,慢性心力衰竭症状的发生率较低。1项研究^[25]探讨阿托伐他汀80、20 mg/d,治疗24周后STEMI患者左心室整体收缩特性及心肌结构参数的动态变化,结果显示不同剂量阿托伐他汀治疗STEMI患者24周,左心室变形特征无恶化,20 mg阿托伐他汀治疗组左室舒张末期容积增加,大剂量他汀治疗后左室射血分数显著增加。1项观察性研究^[36]显示亲脂性阿托伐他汀治疗急性心肌梗死后左心室射血分数明显升高且高于亲水性普伐他汀。1项自身病例对照研究^[37]显示:阿托伐他汀对心力衰竭患者常规治疗6个月后,患者心衰症状改善,平均射血分数由23%上升至27%,72%的患者射血分数有明显改善,1例好转更为明显,治疗1年后平均射血分数从23%上升到36%。

另外有1项前瞻性、随机、开放、多中心、大样本的临床随机对照试验^[38]对强化胆固醇降低是否能更有效地预防心肌梗死后心衰的发生做了研究,经过4.8年治疗,结果显示阿托伐他汀80 mg降低密度脂蛋白胆固醇与既往心肌梗死病史患者心衰新发

频率较低,且阿托伐他汀80 mg比辛伐他汀20~40 mg更有效地预防先前心肌梗死患者心衰的发生[HR=0.73, 95%CI(0.54, 0.97), $P=0.03$]。

2.5 发表偏倚分析

对阿托伐他汀组与常规治疗组的LVEF、LVEDD、LVESD绘制倒漏斗图,见图14、15、16。结果显示阿托伐他汀组与常规治疗组LVEF这一漏斗图左右明显不对称,且有1/2的研究落在95%区间

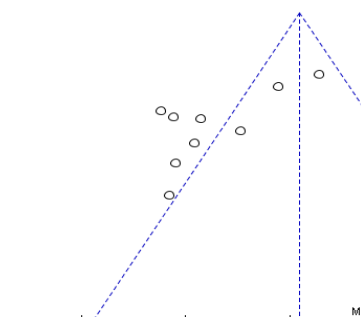


图 14 LVEF的倒漏斗图

Fig. 14 Funnel plot of LVEF

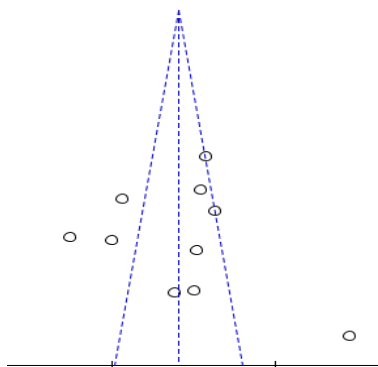


图 15 LVEDD的倒漏斗图

Fig. 15 Funnel plot of LVEDD

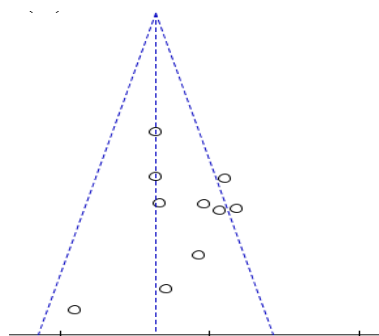


图 16 LVESD的倒漏斗图

Fig. 16 Funnel plot of LVESD

以外,表明这10个研究有很大的异质性;LVEDD和LVESD两个指标的Meta-分析倒漏斗图虽然两侧对称,但均有不同数量的研究落于95%区间外,且研究较集中于中线偏下,表明该Meta-分析存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭的依据

心肌梗死后LVEF减低、心搏量和心排量下降,血浆BNP、NT-proBNP水平显著升高时发生心力衰竭,由于发生心肌梗死后短时间内患者没有明显的临床表现,但是心电图检测患者LVEF<50%、患者胸片检查显示心室肥厚、左心房扩大^[39],因此这一时期的无症状型心力衰竭常被患者以及临床医师忽略,未能在心衰快速进展之前做出有效的防治。当患者出现心力衰竭症状时,其病情将会迅速进展,呈进行性加剧态势,此类患者的中位生存期仅为5年,病情严重者甚至可能在发病1年内死亡^[28]。

他汀类药物的使用是动脉粥样硬化心血管疾病患者的二级预防I类建议,并在高危人群中为一级预防^[40-41],在美国和欧洲心力衰竭准则中他汀类药物对心衰患者治疗属于III类推荐^[42-44]。阿托伐他汀是一种强效调脂药物,能够对平滑肌迁移与增殖进行抑制,促使血管皮内功能得到改善,增强心肌细胞活力,加快心脏功能的恢复,降低血浆BNP、NT-proBNP水平,改善心室重构,达到缓解心力衰竭的治疗目的。其在临床上广泛应用于心肌梗死后心力衰竭患者,但其对患者的心功能改善、病程进展以及生活质量的提高方面是否具有显著的积极作用及其作用机制,目前尚无定论。

3.2 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状型心力衰竭的有效性

本研究共纳入22个随机对照试验,其中有20

项是关于阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心力衰竭的研究,Meta-分析结果显示阿托伐他汀干预后患者LVEF、LVEDD、LVESD、NT-proBNP及6 min步行试验较对照组均明显改善。由此提示阿托伐他汀在改善心脏泵血功能及提高生活质量方面有一定作用,对已经扩大的心脏的逆转也有明显作用,对心衰快速发展进程有明显的抑制作用。结果显示经不同剂量的阿托伐他汀(40、20 mg)治疗后,40 mg阿托伐他汀相较于20 mg阿托伐他汀治疗后患者的LVEDD、LVEF、LVESD水平以及NT-proBNP、BNP变化和6 min步行距离长度均显著改善,提示40 mg阿托伐他汀在心肌梗死后心力衰竭患者治疗中对心功能的改善以及生活质量提高方面,相比于20 mg阿托伐他汀效果更显著。

3.3 本研究的局限性

研究结果虽然显示阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭患者疗效显著,且40 mg阿托伐他汀相较于20 mg阿托伐他汀效果更好,但是由于多数研究存在阳性结果的发表偏倚,且文献质量等级偏低,不同剂量阿托伐他汀治疗对心梗后心衰患者的研究相对较少,仅有1项研究探讨阿托伐他汀80 mg/d和20 mg/d的疗效对比,临床证据明显不足。因此本研究仍需要更多高质量的前瞻性临床研究为阿托伐他汀治疗心肌梗死后心力衰竭提供可靠的医学证据。

3.4 结论

综上,可以得出以下结论:(1)阿托伐他汀在一定程度上可以改善心肌梗死后心力衰竭患者的心功能及生活质量,尤其是对心肌梗死后无症状型心力衰竭患者,如无临床禁忌,值得推广使用,且40 mg比20 mg疗效好;(2)本研究显示虽有阿托伐他汀40 mg与20 mg对比以及80 mg与20 mg对比,但尚未有80 mg与40 mg阿托伐他汀疗效对比的临床试验,不能肯定阿托伐他汀剂量越高疗效越好,目前情况下建议结合临床,遵循证据,稳妥用药。

参考文献

- [1] Benjamin E J, Blaha M J, Chiuve S E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-e603.
- [2] Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies [J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(1): 103-113.
- [3] Ramani G V, Uber P A, Mehra M R. Chronic heart

- failure: Contemporary diagnosis and management [J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(2): 180-195.
- [4] Cubbon R M, Gale C P, Kearney L C, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: A study across therapeutic eras [J]. Circ Heart Fail, 2011, 4(4): 396-403.
- [5] Adams K F, Fonarow G C, Emerman C L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [J]. Am Heart J, 2005, 149(2): 209-216.
- [6] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(3): 77-137.
- [7] Bui A L, Horwich T B, Fonarow G C. Epidemiology and risk profile of heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(1): 30-41.
- [8] 徐健强, 赵国军, 王燕, 等. 阿托伐他汀的抗炎作用及其机制的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 419-423.
- [9] 苏红燕. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰患者效果观察 [J]. 山东医药, 2013, 3(37): 46-48.
- [10] 李伟刚, 刘素阁, 齐亚娟, 等. 阿托伐他汀对慢性心衰患者 NT-proBNP 水平及氧化应激状态的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1672-1675.
- [11] Yang C, Zhao D, Liu G, et al. Atorvastatin attenuates metabolic remodeling in ischemic myocardium through the downregulation of UCP2 expression [J]. Int J Med Sci, 2018, 15(5): 517-527.
- [12] Higgins J P T, Green S. Assessing risk of bias in included studies: cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. [EB/OL]. (2011-03-20)[2018-11-01]. <http://www.handbook-5-1-cochrane.org>.
- [13] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(5): 603-605.
- [14] Stroup D F, Berlin J A, Morton S C, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting [J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012.
- [15] 陈益鹏. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰患者的效果观察 [J]. 中国社区医师, 2016(26): 26-27.
- [16] 朱建发, 黄思兵, 马伟东. 阿托伐他汀在心肌梗死后无症状心衰患者中的治疗效果观察 [J]. 临床医学工程, 2016, 23(3): 313-314.
- [17] 魏兰英. 探讨阿托伐他汀应用于心肌梗死后无症状心衰患者治疗中的效果 [J]. 心理医生, 2016(24): 94-95.
- [18] 叶同艺, 叶丽婵, 邹丽君, 等. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心力衰竭的效果观察 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(22): 74-75.
- [19] 徐其宏, 冯红英, 李健. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(6): 87, 91.
- [20] 康峰光, 肖南海, 钟玉娟. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰的疗效观察 [J]. 临床医学工程, 2015, 22(4): 449-450.
- [21] 孙莉. 不同剂量阿托伐他汀治疗心梗后无症状心衰的疗效对比研究 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(16): 32-34.
- [22] 陈芬兰, 徐琳, 曾凡杰, 等. 阿托伐他汀对心肌梗死后无症状心力衰竭患者左心室重构及心功能的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(40): 40-41.
- [23] 李允均. 观察心肌梗死后无症状心力衰竭患者采用阿托伐他汀治疗的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(33): 82-83.
- [24] Valentin O V, Salyamova L, Romanovskaya E, et al. Cardioprotective effects of long-term high-dose therapy with atorvastatin in patients with STEMI in the prevention of chronic heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2016(18): 385.
- [25] 和金花. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰患者效果观察 [J]. 养生保健指南, 2018(9): 256.
- [26] 常伟. 观察阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰的效果 [J]. 心理医生, 2015(14): 99-100.
- [27] 戴文琴. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰患者的疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2015, 27(17): 23-24.
- [28] 康银玲. 心肌梗死后无症状心衰患者应用阿托伐他汀治疗的临床评价 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(24): 50-52.
- [29] 苏红燕. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰患者效果观察 [J]. 山东医药, 2013, 53(37): 46-48.
- [30] 匡旭东. 不同剂量阿托伐他汀治疗心肌梗死合并心衰患者的临床效果比较研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(10): 26-27.
- [31] 谢冬芹. 观察阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰的效果 [J]. 中国农村卫生, 2016(5): 63-64.
- [32] 黄洁, 刘国红, 杨海英. 不同剂量阿托伐他汀治疗心梗后无症状心衰的疗效比较研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(21): 141-142, 148.
- [33] 李洪全. 不同剂量阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心力衰竭疗效的对比研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3): 121-122.
- [34] 陈向荣, 曲伟, 张宝娟. 阿托伐他汀治疗心肌梗死后无症状心衰疗效分析 [J]. 潍坊医学院学报, 2016, 38(4): 291-292.
- [35] Valentin O V, Salyamova L, Golubeva, et al. The incidence of chronic heart failure in patients with STEMI

- during therapy with different doses of atorvastatin [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016(18): 107.
- [36] Izawa A, Kashima Y, Miura T, et al. A comparison of pravastatin and atorvastatin in patients with reduced left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction [J]. *J Cardiac Fail*, 2014, 20(10): S157.
- [37] Vakhtangdze T, Todua F, Razmadze M, et al. Effect of atorvastatin in patients with systolic heart failure due to ischemic cardiomyopathy after myocardial infarct [J]. *Atheroscler Suppl*, 2010, 11(2): 173-181.
- [38] Strandberg T E, Holme I, Faergeman O, et al. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(10): 1381-1385.
- [39] 中华医学会心血管分会, 中华心血管杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [40] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, et al. 2013 ACC / AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2889-2934.
- [41] Pencina M J, Navar-Boggan A M, D'Agostino R B Sr, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1422-1431.
- [42] Levy W C. Observational studies of statins in systolic heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2008, 4: 201-208.
- [43] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF / AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: 47-239.
- [44] McMurray J J, Adamopoulos S, Anker S D, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33: 1787-1847.