

匹伐他汀与阿托伐他汀对血糖影响的 Meta 分析

吴青青 方 译 徐 蔓 袁 园 卞洲艳 唐其柱

摘要 目的 运用 Meta 分析系统评价匹伐他汀与阿托伐他汀相比在降脂的同时对糖尿病患者血糖的影响。方法 以关键词为“pitavastatin”、“atorvastatin”、“blood glucose”检索 Medline、PubMed、Cochrane 图书馆、ISI Web of Knowledge 从建库至 2013 年发表的随机对照试验;以关键词为“匹伐他汀”、“阿托伐他汀”、“血糖”检索万方数据库、中国知网、维普资讯发表的随机对照试验,对符合质量标准的随机对照试验进行 Meta 分析。统计学分析采用 RevMan5.0.25 软件。结果 共纳入 6 个 RCT 共 1322 名糖尿病患者,其中匹伐他汀组 805 名,阿托伐他汀组 517 名。Meta 分析结果显示,匹伐他汀与阿托伐他汀相比对空腹血糖影响的差异有统计学意义($MD = -10.97, 95\% CI: -16.77 \sim -5.18, P = 0.000$);对糖化血红蛋白影响的差异有统计学意义($MD = -0.29, 95\% CI: -0.43 \sim -0.15, P = 0.000$)。结论 在治疗高脂血症伴糖尿病中匹伐他汀明显优于阿托伐他汀,对糖尿病患者血糖影响小,为此类患者的合适用药。

关键词 匹伐他汀 阿托伐他汀 血糖 随机对照试验 Meta 分析

Meta Analysis of Influence of Pitavastatin Blood Glucose. Wu Qiangqing, Fang Yi, Xu Man, Yuan Yuan, Bian Zhouyan, Tang Qizhu. Renmin Hospital of Wuhan University. Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the effect of pitavastatin on blood glucose compared with atorvastatin. **Methods** We used key words of “pitavastatin”, “atorvastatin”, “blood glucose” to search in PubMed Medline, Cochrane and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases. A meta-analysis was conducted on the outcomes of the included trials with the assistance of RevMan 5.025 software. **Results** Totally 6 randomized controlled trials (RCT) were discovered including 1322 patients. Compared with atorvastatin, pitavastatin had significant different effect on fasting plasma glucose [$MD = -10.97, 95\% CI: -16.77 \sim -5.18, P = 0.000$] and glycosylated hemoglobin [$MD = -0.29, 95\% CI: -0.43 \sim -0.15, P = 0.000$] in patients with diabetes and hyperlipidemia. **Conclusion** Pitavastatin is superior to atorvastatin in patients with diabetes, which has little effect on blood glucose. Therefore pitavastatin is appropriate for patients with diabetes and hyperlipidemia.

Key words Pitavastatin; Atorvastatin; Blood glucose; RCT; Meta analysis

阿托伐他汀是治疗高胆固醇血症和冠心病的常见药物,它是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMGCoA) 还原酶的竞争性抑制剂,是完全人工合成的一类化合物^[1]。多数临床研究表明阿托伐他汀在治疗高胆固醇血症时影响糖尿病患者的血糖控制水平,甚至增加新发糖尿病患病率^[2]。

匹伐他汀是第 3 代他汀类药物,是目前国际临床应用中降血脂效果较好的他汀类药物之一,具有高效(1mg 起效)、安全(不与其他常规药物竞争代谢)等特点,具有良好的耐受性^[3]。有研究结果显示匹伐他汀对糖尿病患者血糖控制无明显影响,甚至可以改善糖尿病患者胰岛素抵抗^[4-7]。因此本研究系统分

析评估匹伐他汀与阿托伐他汀相比,对糖尿病患者血糖控制是否有影响,为糖尿病患者选择合适的降脂药物提供一定的理论基础。

资料与方法

1. 文献纳入标准:纳入患者确诊为高血脂症伴 2 型糖尿病;试验设计为临床随机对照试验,实验组采用匹伐他汀,对照组采用阿托伐他汀。结局指标采用空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)。排除以匹伐他汀对血糖影响的病例对照试验。

2. 文献检索:以关键词为“pitavastatin”、“atorvastatin”、“blood glucose”检索 Medline、PubMed、Cochrane 图书馆、ISI Web of Knowledge 从建库至 2013 年 5 月发表的随机对照试验。以关键词为“匹伐他汀”、“阿托伐他汀”、“血糖”检索万方数据库、中国知网、维普资讯发表的随机对照试验。同时辅以手工检索未发表的灰色文献,对不能获取全文的尽量与作者联系获取全文。

3. 文献质量评价:纳入的研究均为随机对照试验,文献质量评价由两名研究员独立进行,对所有纳入研究的随机分组

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者:唐其柱,博士,教授,博士生导师,电子信箱:qztang@whu.edu.cn

方法、分配隐藏方案、失访与退出、基线可比性、是否采用样本量估计以及 ITT 分析进行评估,意见不一者商量后决定。

4. 统计学方法:采用 RevMan5.0.25 软件进行统计学分析。二分类变量采用相对危险度(OR),计算 95% 可信区间。通过卡方检验确定研究间是否存在异质性,若 $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$ 可认为多个同类研究具有同质性,可选用固定效应模型进行 Meta 分析;如果 $P < 0.1, I^2 \geq 50\%$,但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时,则选择随机

效应模型。

结 果

1. 文献筛选结果:共检索到文献 188 篇,通过阅读摘要和全文排除 182 篇,最终纳入 6 篇,其中 5 篇英文文献,1 篇中文文献。

2. 文献质量评价:纳入的 6 篇随机对照试验方法学质量评价结果见表 1。

表 1 纳入文献的质量评价

纳入文献	年份(年)	随机分组方法	分配隐藏方案	失访与退出	基线可比性	样本估计	ITT 分析	质量等级
Koutaro ^[2]	2009	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Jun 等 ^[9]	2008	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Gumprecht 等 ^[6]	2011	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Vladimir 等 ^[8]	2011	充分	是	清楚	一致	否	是	A
Tadashi 等 ^[7]	2011	充分	不清楚	清楚	一致	否	是	B
黄占强 ^[10]	2012	充分	不清楚	清楚	一致	否	是	B

3. 纳入文献的基本特征:纳入文献的基本特征见表 2。

表 2 纳入研究的基本特征

纳入文献	样本含量		平均年龄(周)		随访时间(周)	结局指标
	PTV	ATV	PTV	ATV		
Koutaro ^[2]	23	22	61.5	62.0	12	空腹血糖、HbA1c 及糖化白蛋白
Jun 等 ^[9]	103	104	62.9	63.7	52	空腹血糖、HbA1c 增加
Gumprecht 等 ^[6]	275	143	59.1	59.8	56	空腹血糖
Vladimir 等 ^[8]	269	132	63.4	62.5	12	空腹血糖
Tadashi 等 ^[7]	95	76	61.7	60.8	12	空腹血糖及 HbA1c
黄占强 ^[10]	40	40	74.5	76.3	12	空腹血糖及 HbA1c

PTV、匹伐他汀治疗;ATV、阿托伐他汀;HbA1c、糖化血红蛋白

4. Meta 分析结果:(1)匹伐他汀治疗对空腹血糖的影响:6 项研究^[2,6-10]均报道了匹伐他汀对空腹血糖的影响,共 1322 名糖尿病患者,其中匹伐他汀组 805 名,阿托伐他汀组 517 名。各项研究之间存在统计学异质性($P = 0.003, I^2 = 72\%$),因此采用随机效

应模型,Meta 分析结果显示,两组对空腹血糖影响的差异有统计学意义($MD = -10.97, 95\% CI: -16.77 \sim -5.18, P = 0.000$)(图 1)。(2)匹伐他汀对糖尿病患者 HbA1c 的影响:共 4 项研究报道了匹伐他汀对糖尿病患者 HbA1c 的影响^[2,7,9,10]。共

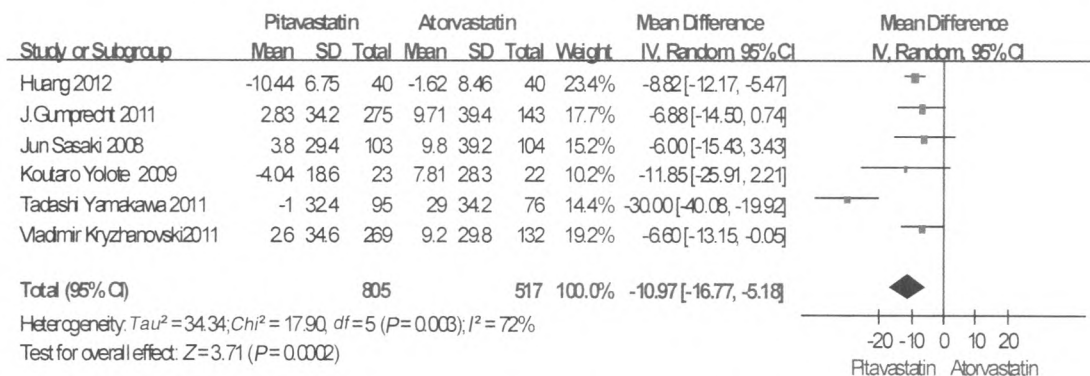


图 1 匹伐他汀对高脂血症患者空腹血糖(FPG)的影响

526 名糖尿病患者,其中匹伐他汀组 261 名,阿托伐他汀组 265 名。各项研究之间无统计学异质性($P = 0.21, I^2 = 33\%$),因此采用固定效应模型,Meta 分析

结果显示,两组对糖化血红蛋白影响的差异有统计学意义($MD = -0.29, 95\% CI: -0.43 \sim -0.15, P = 0.000$) (图 2)。

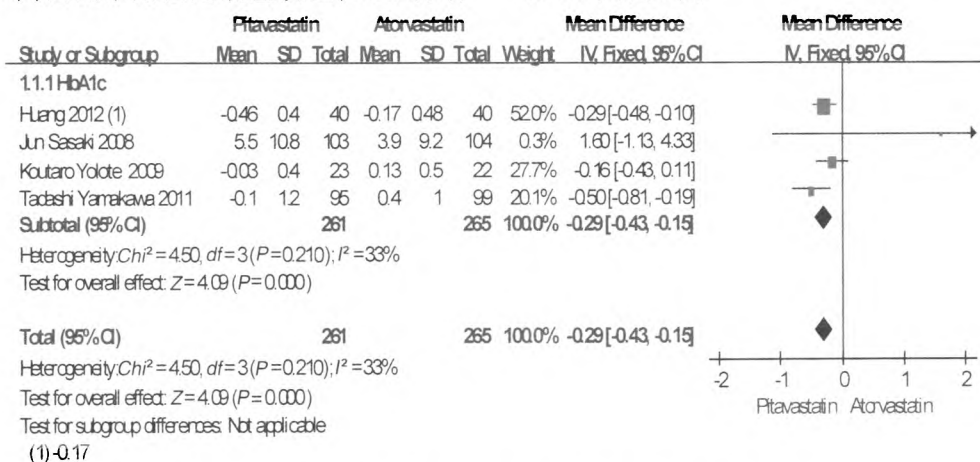


图 2 匹伐他汀对糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)的影响

5. 发表偏倚分析:对处理效应的估计,其准确性是随样本含量的增加而增加,小样本研究的效应估计值分布于图的底部,其分布范围较宽;大样本研究的效应估计值分布范围较窄,当没有发表偏倚时,其图形呈对称的倒漏斗状本研究以匹伐他汀对空腹血糖的影响为指标进行漏斗图分析,可见不完全对称,可能存在一定的发表偏倚(图 3)。

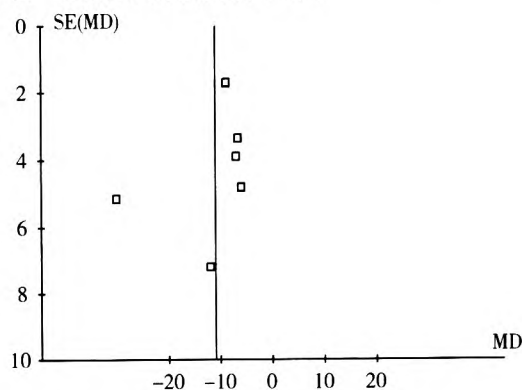


图 3 匹伐他汀与阿托伐他汀相比以空腹血糖影响为指标的漏斗图

讨 论

本系统评价结果表明阿托伐他汀在降脂过程中对糖尿病患者空腹血糖的控制以及 HbA1c 均有较明显的恶化作用;匹伐他汀在对糖尿病患者空腹血糖控制以及 HbA1c 的影响上与阿托伐他汀有明显差异,因此该系统评价表明匹伐他汀对糖尿病患者血糖控制无明显影响,匹伐他汀为糖尿病患者降脂治疗的优选药物。

糖尿病为心血管疾病发生发展的重要危险因素,且目前为止,糖尿病伴随心血管疾病的患病率逐渐升高,在治疗心血管疾病的同时影响糖尿病患者血糖控制因素是一个临床医生需要考虑的重要问题。他汀类降脂药是 HMGCoA 还原酶的竞争性抑制剂,从而降低从头合成胆固醇途径,提高肝细胞表达的低密度脂蛋白受体(LDL 受体),增加肝细胞低密度脂蛋白的吸收,最终降低血液中的低密度脂蛋白胆固醇含量,其主要用于治疗高胆固醇血症和预防冠心病^[11]。然而多数研究已经证实阿托伐他汀在降低胆固醇的同时,使糖尿病患者血糖控制恶化,甚至增加新发糖尿病患病率,因此阿托伐他汀不适用于伴随糖尿病的心血管疾病患者^[2, 3]。对匹伐他汀的研究则表示其对糖尿病血糖控制并无明显影响,其机制可能是阿托伐他汀抑制葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)转位进入细胞质膜,从而增加血糖水平,而匹伐他汀则不会影响 GLUT-4 的转位,但其具体机制仍待进一步证实^[5-8, 12]。

本系统评价对 6 篇随机对照研究合并分析,其中 5 篇英文,1 篇中文,对其漏斗图分析显示不完全对称,存在一定的偏倚,可能是由于对其他语言的文章并未纳入分析,而且对灰色文献的查找有一定的漏洞,但是并不影响本系统评价的结局指标分析,本 Meta 分析结果表明匹伐他汀明显优于阿托伐他汀,不影响糖尿病患者的血糖控制,是高脂血症伴糖尿病患者的优选药物。

参 考 文 献

1 Adams SP, sang TJ, Wright M. Lipid lowering efficacy of atorvastatin [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 12: CD008226

- 2 Koutaro Y. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus; subanalysis of the collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA Study) [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2009, 16(16):297-298
- 3 Waters D, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2):148-152
- 4 Yasuyuki K, Atsushi M, Kouji K. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus [J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2011, 5:283-297
- 5 Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5:283-297
- 6 Gumprecht J, Budinski, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia [J]. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2011, 13:1047-1055
- 7 Tadashi Y, Erina Shigematu TK, Junko K, et al. Glucose-lowering effect of colestimide is associated with baseline HbA1c in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia [J]. *Endocrine Journal*, 2011, 58(3):185-191
- 8 Vladimir Kryzhanovski JG, Baojin Z, Christine Y, et al. Atorvastatin but not pitavastatin significantly increases fasting plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia [J]. *JACC* 2011, 57(14):1113-1279
- 9 Jun S, Yoshihiko I, Tadanobu K, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance [J]. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(6):1089-1101
- 10 黄占强. 阿托伐他汀及匹伐他汀对老年 2 型糖尿病患者血脂、血糖的影响及比较 [D]. 长沙: 中南大学, 2012
- 11 Baigent C, Blackwell, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670-1681
- 12 Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, et al. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes [J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 107(1):80-89

(收稿日期:2013-06-21)

(修回日期:2013-07-04)

肾移植术后真菌感染经验治疗

李卫平 郭秀全 王养民 董永超 乔够梅 郭 娅 康印东

摘要 目的 讨论肾移植术后真菌感染的临床特征,评价其经验性治疗的意义。方法 对 25 例肾移植术后患者的临床资料进行回顾性分析。结果 25 例患者真菌感染阳性率为 48% (12/25),其中 3 例伴皮肤感染。9 例阳性患者均首选伏立康唑治疗,其他给予经验性抗真菌治疗,总有效率为 84% (21/25)。结论 面对复杂的真菌感染,尽早给予经验性治疗。对于一些病情相对较轻的患者,可以在寻求确诊依据的基础上,逐渐从先治疗过渡到目标性治疗。因临床上还缺乏特异性的病原学诊断依据,目前经验性治疗仍是一个重要且必要的治疗策略。但在治疗过程中应避免抗真菌药物过度使用,临床上需要严格把握经验性治疗的指征。

关键词 经验治疗 肾移植术 肺部感染 真菌感染

Empirical Treatment of Fungal Infection After Kidney Transplantation. Li Weiping, Guo Xiuquan, Wang Yangmin, Dong Yongchao, Qiao Goumei, Guo Ya, Kang Yindong. Department of Urology, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command of PLA, Gansu 730050, China

Abstract Objective To explore significance of empirical treatment of fungal infection after kidney transplantation. **Methods** The clinical data of 25 patients of fungal infection after renal transplantation in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** In 25 patients, test positive for fungus results were in 12 cases and the positive rate was 48% (12/25), among them with the skin infection in 3 cases. 9 cases preferred voriconazole treatment, and the other empirical antifungal therapy. The total effective rate was 84% (21/25). **Conclusion** An empirical treatment should be conducted as soon as possible for severe fungal lung infection. For some patients with relatively mild infection, we can gradually seek transition to start therapy. Etiology empirical treatment is still an important and necessary treatment

作者单位:730050 兰州军区兰州总医院全军泌尿外科中心
 通讯作者:王养民,教授,硕士生导师,电子信箱:wangymmr@yahoo.com.cn