

## 他汀治疗慢性心力衰竭的 meta 分析

贾晨平<sup>1,2</sup> 唐婷婷<sup>1</sup> 夏霓<sup>1</sup> 程翔<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**综合评估他汀对慢性心力衰竭(心衰)患者临床事件、心脏功能和炎症指标的作用。**方法:**以“heart failure、hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors、randomized controlled trial”等为主题词联合关键词检索数据库 PubMed、EMBASE 和 Cochrane library,应用 Review Manager5.3 软件和 Stata13.0 软件对纳入文献进行 meta 分析。**结果:**最终纳入 21 篇文献,meta 分析显示:①他汀降低临床事件发生风险:因心衰住院风险 [RR:0.84(0.70,0.99), P=0.04]和全因死亡风险(仅亲脂性他汀)[RR:0.58(0.41,0.82), P=0.002],但目前证据尚不足以证明他汀可降低心衰患者的心血管死亡风险 [RR:0.97(0.90,1.04), P=0.37];②他汀改善心脏功能:提高左室射血分数(LVEF)[MD:2.89(1.37,4.41), P=0.0002],减低 B 型利钠肽(BNP)[SMD:-0.26(-0.44,-0.07), P=0.006];③降低炎症因子水平:高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)[SMD:-0.39(-0.58,-0.20), P<0.0001]和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)[SMD:-0.77(-1.07,-0.48), P<0.0001]较对照组均降低;④亚组分析发现年龄<65 岁、基础 LVEF≥30%的心衰患者更易从他汀治疗中获益;相对于亲水性他汀,患者更易从亲脂性他汀治疗中获益。**结论:**他汀可使心衰患者临床获益,但患者年龄、基础 LVEF 水平及他汀类型等均可影响药物疗效。

**[关键词]** 心力衰竭;他汀;meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.12.016

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

### The effect of statin on chronic heart failure:a meta-analysis

JIA Chenping<sup>1,2</sup> TANG Tingting<sup>1</sup> XIA Ni<sup>1</sup> CHENG Xiang<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China;<sup>2</sup>Department of Cardiology, Jining No. 1 People's Hospital)

Corresponding author: CHENG Xiang, E-mail: nathancx@mail.hust.edu.cn

**Abstract Objective:** To estimate the effects of statin on clinical events, cardiac function and cardiac inflammation in patients with chronic heart failure. **Method:** PubMed, EMBASE and Cochrane library were searched with MeSH keywords "heart failure", "hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors" and "randomized controlled trial" combined with key words and date were analyzed by Review Manager 5.3 and Stata 13.0. **Result:** A total of 21 publications were included. Meta-analysis results showed that:①Statin decreased the risk of hospitalization for worsening heart failure [RR: 0.84 (0.70,0.99), P=0.04] as well as all-cause death [RR:0.58(0.41,0.82), P=0.002] (lipophilic statin only), but did not decrease cardiovascular death risk [RR:0.97(0.90,1.04), P=0.37]; ②Statin improved left ventricular ejection (LVEF) [MD: 2.89(1.37, 4.41), P=0.0002], and reduced the level of BNP [SMD:-0.26(-0.44, -0.07), P=0.006]; ③Statin decreased the level of hs-CRP [SMD:-0.39(-0.58, -0.20), P<0.0001] and TNF-α [SMD: 0.77(-1.07,-0.48), P<0.0001]; ④Further subgroup-analysis revealed that patients younger than 65-year old or with ≥30% baseline LVEF benefitted more from statin and patients benefitted more from lipophilic statin than hydrophilic statin. **Conclusion:** Heart failure patients could benefit from statin. While the effect of statin is affected by the age, the baseline LVEF and the type of statin.

**Key words** heart failure; statin; meta-analysis

慢性心力衰竭(心衰)是心血管疾病的终末期表现,目前世界范围内已有 2 300 万心衰患者,并且预计至 2030 年,患病率还将增加 46%<sup>[1]</sup>。心衰病理生理机制复杂,研究显示心衰患者内皮功能障碍,氧化应激水平增加,炎症因子水平增加<sup>[2-3]</sup>。他汀具有改善内皮功能、抗氧化、抗炎等多种作用,可能具有潜在的抗心衰作用<sup>[4-5]</sup>。但是目前关于他汀

治疗心衰的临床试验结果并不一致,其在心衰患者中的治疗价值尚无定论。因此,本研究采用 meta 分析方法,对他汀治疗心衰的随机对照试验结果进行综合再分析,旨在从临床效益(临床事件发生风险和心功能改善)及分子机制(炎症因子)方面评价他汀在心衰患者中的应用价值。

### 1 资料与方法

#### 1.1 文献检索

采用主题词检索和关键词检索相结合的检索策略,检索数据库 PubMed、EMBASE 和 Cochrane library,检索截止日期为 2015 年 9 月。其

<sup>1</sup>华中科技大学附属协和医院心内科(武汉,430032)

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院心内科

通信作者:程翔,E-mail:nathancx@mail.hust.edu.cn

中, 主题词包括 "heart failure"、"hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors"、"randomized controlled trial"; 关键词包括 "heart failure"、"cardiac failure"、"heart dysfunction"、"cardiomyopathy"、"myocardial failure"、"hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors"、"statin(s)"、"random \*"、"randomized controlled trial" 等。

## 1.2 纳入和排除标准

**纳入标准:** 研究对象为慢性心衰患者, 研究对象的年龄、性别、心衰病因、心衰 NYHA 分级等无限制; 试验组为接受“基础治疗+他汀治疗”的心衰患者, 对照组为接受“基础治疗”或“基础治疗+安慰剂治疗”的心衰患者, 心衰的基础治疗包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂及正性肌力药物等, 他汀类型、剂量、疗程(随访时间)无限制<sup>[6-7]</sup>; 试验类型为以人为研究对象平行设计的临床随机对照试验; 随机对照试验的研究指标涉及临床事件指标(全因死亡、心血管死亡、因心衰住院), 心功能[左室射血分数(LVEF)或 B 型脑钠肽(BNP)]或炎症指标[高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)或肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]的一项或多项。  
**排除标准:** 不符合纳入标准; 交叉设计的随机对照试验、摘要、评论、病例报道及综述类文献; 重复报告、信息量太少等无法利用的文献。

## 1.3 数据提取

根据数据提取表格完成数据提取, 提取内容包括研究基本信息(题目、作者、发表杂志、发表年限等), 文献合格性资料(研究对象特征、干预措施、结局指标)以及方法学部分(随机化方法、盲法、失访与退出等)。

## 1.4 质量评价和数据分析

根据 Jadad 评分系统, 对纳入的随机对照试验进行质量评价: 3~5 分为高质量研究, 0~2 分为低质量研究。应用 Review Manager 5.3 软件和 Stata13.0 软件完成数据分析。异质性检验和合并统计量: 通过  $I^2$  统计量和 Q 统计量检验纳入研究的异质性, 并依据 Q 检验 P 值选择 meta 分析模型。 $I^2 < 50\%$  时, 研究间具有同质性;  $I^2 \geq 50\%$  时, 研究间存在异质性。Q 值统计量:  $P > 0.05$  时研究间具有同质性, 选择固定效应模型, Mantel-Haenszel 方法(二分类变量)或 inverse variance 方法(连续变量)计算合并统计量;  $P \leq 0.05$  时研究间存在异质性, 选择随机效应模型 D-L 方法计算合并统计量。通过进一步的亚组分析探索不同因素对他汀作用的影响, 同时针对异质性较大的研究通过亚组分析或敏感性分析探索异质性的来源。合并统计量 Z 检验:  $P \geq 0.05$  时多个研究的合并统计量无统计学意义;  $P < 0.05$  时多个研究的合

并统计量有统计学意义。发表偏倚评价: 对纳入文献数量  $> 5$  个的研究, 采用漏斗图分析发表偏倚并用 Egger 线性回归法定量检验漏斗图的对称性。敏感性分析: 通过比较不同效应模型的统计结果评估 meta 分析的稳定性。其中, 文献筛选、质量评估、数据提取过程由两名研究人员独立完成, 产生分歧由第三方介入共同解决。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献基本情况

本次 meta 分析初始检出文献 2 828 篇, 文献查重剔除 54 篇; 题目、摘要筛选剔除文献 2 666 篇; 全文阅读筛选剔除文献 87 篇(其中 1 篇是研究西立伐他汀, 因其严重的不良反应, 2001 年已退出市场<sup>[8]</sup>, 所以未将其纳入), 最终共 21 篇文献纳入本次研究, 累计病例 11 489 例, 具体文献筛选流程图 1。纳入的 21 篇文献中高质量文献 16 篇<sup>[9-24]</sup>; 随访时间 1 年以上的共 9 篇<sup>[10-12, 14, 17-19, 22, 25]</sup>; 亲脂性他汀 13 篇(阿托伐他汀 11 篇<sup>[9-11, 17, 18, 20, 22-24, 26, 27]</sup>、辛伐他汀 1 篇<sup>[21]</sup>、匹伐他汀 1 篇<sup>[14]</sup>), 亲水性他汀 8 篇(普伐他汀 1 篇<sup>[28]</sup>、瑞舒伐他汀 7 篇<sup>[12, 13, 15, 16, 19, 25, 29]</sup>)。纳入研究的基本特征及 Jadad 评分详见表 1。

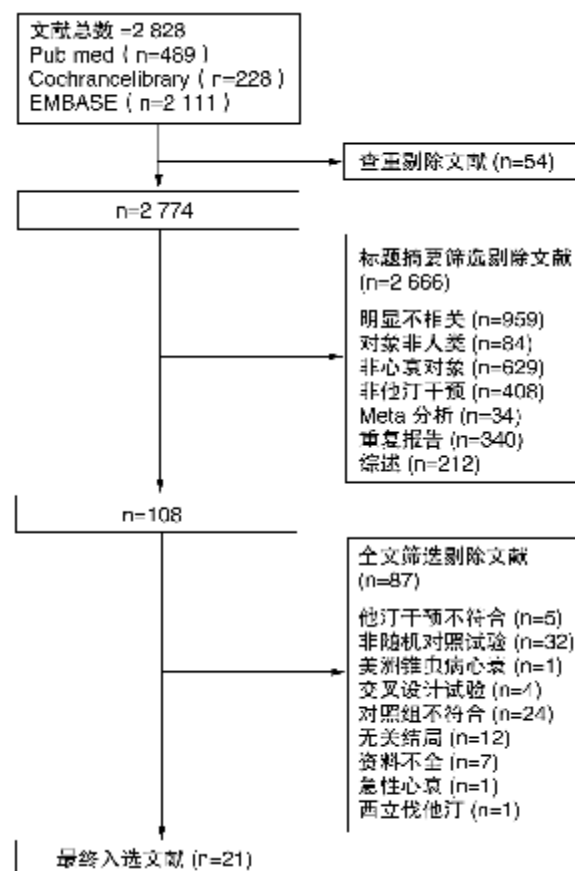


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 The flow chart of literature screening

## 2.2 临床事件分析

共 14 个试验纳入全因死亡风险分析, 10 个试验纳入心血管死亡风险分析, 11 个试验纳入因心衰住院风险分析。如图 2~4 所示, 他汀组与对照组的 全因死亡风险、心血管死亡风险无统计学差异 [全因死亡风险  $RR=0.96$ ,  $95\% CI:(0.91, 1.02)$ ,  $P=0.23$ , 异质性检验  $I^2=41\%$ ,  $P=0.09$ ; 心血管死亡风险  $RR=0.97$ ,  $95\% CI:(0.90, 1.04)$ ,  $P=0.37$ , 异质性检验  $I^2=42\%$ ,  $P=0.14$ ], 因心衰住院风险有统计学差异 [ $RR=0.84$ ,  $95\% CI:(0.70, 0.99)$ ,  $P=0.04$ , 异质性检验  $I^2=49\%$ ,  $P=0.03$ ]。所以, 目前尚不能证实他汀治疗可以降低心衰患者的全因死亡风险、心血管死亡风险, 但可以降低因心衰住院风险。进一步的亚组分析发现, 亲脂性他汀可以降低心衰患者的全因死亡风险及因心衰住院风险, 但亲水性他汀无此作用。同时年龄  $< 65$  岁的心衰患者更易获益 (全因死亡风险:  $P=0.02$ ; 因心衰住院风险:  $P=0.04$ )。此外他汀不能改变心衰患者的心血管死亡风险与他汀类型、随访时间 (1 年)、年龄 (65 岁) 无关 (表 2)。

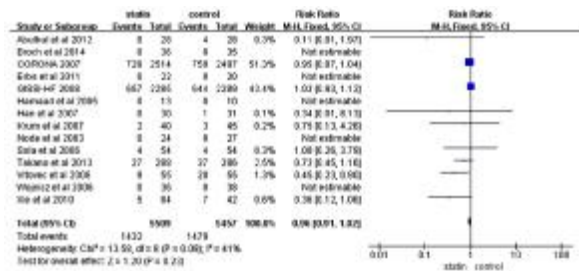


图 2 他汀对全因死亡风险影响的森林图  
Figure 2 Effects of statin on risk of all-cause death



图 3 他汀对心血管死亡风险影响的森林图  
Figure 3 Effects of statin on risk of cardiovascular death

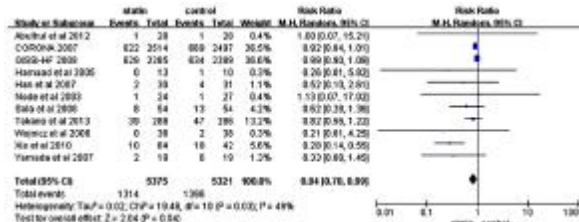


图 4 他汀对因心衰住院风险影响的森林图  
Figure 4 Effects of statin on risk of hospitalization for heart failure

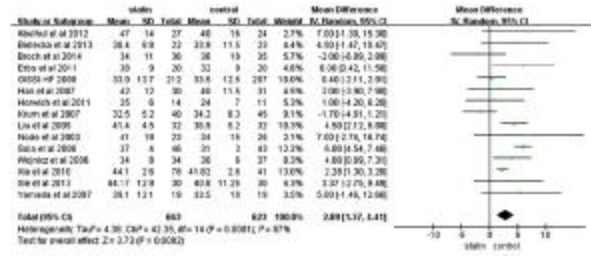


图 5 他汀对 LVEF 作用的森林图  
Figure 5 Effects of statin on LVEF



图 6 他汀对 BNP 作用的森林图  
Figure 6 Effects of statin on BNP

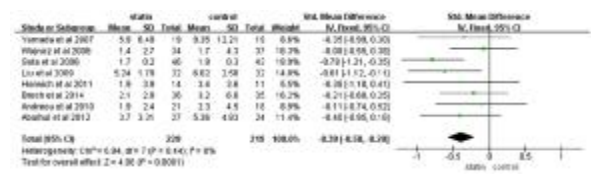


图 7 他汀对 hs-CRP 作用的森林图  
Figure 7 Effects of statin on hs-CRP

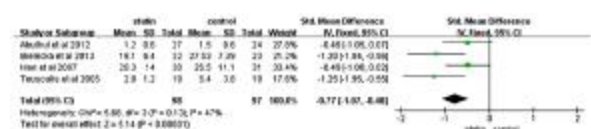


图 8 他汀对 TNF-α 作用的森林图  
Figure 8 Effects of statin on TNF-α

因心衰住院风险、全因死亡风险、心血管死亡风险研究均存在一定的异质性, 所以利用亚组分析和敏感性分析进一步探索异质性来源。因心衰住院风险的亚组分析发现其异质性可能来源于他汀类型的不同 (亲脂性他汀  $I^2=24\%$ ,  $P=0.24$ ; 亲水性他汀  $I^2=0\%$ ,  $P=0.42$ )。对全因死亡风险、心血管死亡风险进行敏感性分析, 发现全因死亡风险分析异质性可能源于两项非安慰剂对照研究 (Vrtovec 等<sup>[9]</sup> 和 Xie 等<sup>[20]</sup>); 心血管死亡风险分析异质性可能源于 Vrtovec 等<sup>[9]</sup>, 除外这些研究后, 异质性降为 0, 但是合并统计量及可信区间无明显变化, 且  $P$  值仍大于 0.05。

## 2.3 LVEF 和 BNP 分析

共 15 个试验纳入 LVEF 研究, 9 个试验纳入 BNP 研究。图 5、6 可以看出他汀可提高 LVEF [ $MD: 2.89$ ,  $95\% CI:(1.37, 4.41)$ ],  $P=0.0002$ ; 异

表 1 纳入研究的基本信息及 Jadad 评分

Table 1 Basic information and Jadad score of included literature

第 1 作者	样本量 /例	年龄 /岁	男性 /%	NYHA 分级	LVEF /%	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	缺血心 衰/%	他汀 类型	对照 类型	随访时 间/月	Jadad 评分
Liu2009	64	50	55	II~III	33.65(<40)	5.00	0	阿托伐他汀(不详)	安慰剂	3	3
Sola2006	108	53	62	II~IV	33(<35)	3.80	0	阿托伐他汀(20 mg)	安慰剂	12	3
Vrtovec2008	110	63	61	III	25(<30)	3.17	59	阿托伐他汀(10 mg)	无他汀	12	4
Krum2007	85	61	80	II~IV	29(<35)	5.40	11.7	瑞舒伐他汀(10~40 mg)	安慰剂	23.8	2
GISSI-HF2008	4754	68	77	II~IV	33.2(NA)	NA	40	瑞舒伐他汀(10 mg)	安慰剂	46.8	5
Broch2014	71	58	78	I~III	31(<40)	5.80	0	瑞舒伐他汀(10 mg)	安慰剂	6.1	5
Tousoulis2005	38	67	NA	II~IV	NA(≤35)	5.05	65.8	阿托伐他汀(10 mg)	无他汀	1	2
Takano2013	577	62	NA	II~III	NA(≤45)	5.24	27.4	匹伐他汀(2 mg)	安慰剂	35.5	3
Andreou2010	39	65	89	II~III	28.2(<40)	5.70	74	瑞舒伐他汀(10 mg)	安慰剂	1	3
Erbs2011	42	61	76	II~III	30(<40)	NA	29	瑞舒伐他汀(40 mg)	安慰剂	3	4
Bielecka2013	68	57	NA	I~III	29(<40)	NA	100	阿托伐他汀(10~40 mg)	无他汀	60	5
Yamada2007	38	64	79	I~III	34.8(<40)	5.09	53	阿托伐他汀(10 mg)	安慰剂	31	4
Abulhul2012	56	72	68	II~III	35(≤45)	4.33	64	阿托伐他汀(10~40 mg)	无他汀	6	2
CORONA2007	5011	73	76	II~IV	31(<40)	NA	100	瑞舒伐他汀(10 mg)	安慰剂	32.8	5
Hamaad2005	23	67	82	II~III	31(<45)	4.90	57	阿托伐他汀(40 mg)	安慰剂	3	3
Node2003	51	54	70	II~III	33(<40)	5.67	0	辛伐他汀(5~10 mg)	安慰剂	3.5	3
Xie2010	126	NA	NA	II、IV	38(≤45)	5.83	100	阿托伐他汀(10-20 mg)	无他汀	12	3
Horwich2011	26	48	65	I~III	26(≤35)	4.82	0	阿托伐他汀(10 mg)	安慰剂	3	3
Wojnicz2006	74	38	81	II~III	28(NA)	6.53	0	阿托伐他汀(40 mg)	无他汀	6	3
Han2007	61	NA	NA	II~III	36.15(≤40)	4.64	0	普伐他汀(20 mg)	无他汀	9.6	2
Xie2013	67	60	58	II~IV	40.35(≤50)	3.94	43	瑞舒伐他汀(10 mg)	无他汀	1.5	2

随访时间<12个月的研究中,无心血管死亡患者。

表 2 临床事件的亚组分析

亚组	他汀类型		随访时间/月		年龄/岁	
	亲脂性	亲水性	≥12	<12	≥65	<65
全因死亡						
例数	582/540	4927/4917	5320/5268	189/189	4840/4824	555/560
RR	0.58	0.98	0.97	0.17	0.98	0.66
95%CI	(0.41,0.82)	(0.92,1.05)	(0.91,1.03)	(0.02,1.35)	(0.92,1.04)	(0.46,0.94)
P	0.002	0.6	0.27	0.09	0.56	0.02
心血管死亡						
例数	477/475	4799/4786	5161/5146	115/115	4812/4796	464/465
RR	0.62	0.98	0.97	*	0.98	0.62
95%CI	(0.26,1.50)	(0.91,1.05)	(0.90,1.04)	*	(0.91,1.05)	(0.26,1.50)
P值	0.29	0.54	0.14	*	0.54	0.29
因心衰住院						
例数	546/504	4829/4817	5244/5187	5160/5145	4840/4824	451/455
RR	0.54	0.96	0.83	0.95	0.96	0.71
95%CI	(0.35,0.83)	(0.90,1.02)	(0.68,1.00)	(0.89,1.01)	(0.90,1.02)	(0.51,0.99)
P	0.005	0.20	0.06	0.10	0.19	0.04

例数:实验组例数/对照组例数。

质性检验  $I^2 = 67\%$ ,  $P = 0.0001$ ];降低BNP水平 [SMD:  $-0.26, (-0.44, -0.07)$ ,  $P = 0.006$ ;异质性检验  $I^2 = 29\%$ ,  $P = 0.18$ ]。亚组分析发现:亲脂性他汀而非亲水性他汀可提高心衰患者的LVEF [亲脂性他汀 MD:  $3.66, 95\% CI: (2.04, 5.28)$   $P < 0.00001$ ;亲水性他汀 MD:  $0.99, 95\% CI: (-2.08, 54.06)$ ,  $P = 0.53$ ],降低BNP水平 [亲脂性他汀 SMD:  $-0.27, 95\% CI: (-0.54, -0.01)$ ,  $P$

$= 0.04$ ;亲水性他汀 MD:  $-0.24, 95\% CI: (-0.50, -0.02)$ ,  $P = 0.07$ ];而且,无论心衰病因如何,他汀治疗均可提高心衰患者的LVEF [缺血性心衰 MD:  $2.36, 95\% CI: (1.39, 3.33)$ ,  $P < 0.00001$ ;非缺血性心衰 MD:  $3.60, 95\% CI: (1.55, 5.65)$ ,  $P = 0.0006$ ],基础LVEF  $\geq 30\%$ 的患者更易从他汀治疗中获益 [LVEF  $\geq 30\%$ : MD:  $3.38, 95\% CI: (1.65, 5.11)$ ,  $P = 0.0001$ ;LVEF  $< 30\%$ :

MD: 1.65, 95% CI: (-1.64, 4.95),  $P=0.33$ ].

LVEF 研究存在明显异质性,进行敏感性分析:除外 GISSI-HF 等<sup>[12]</sup>和 Sola 等<sup>[10]</sup>后,LVEF 研究的异质性明显减小(纳入  $I^2=67\%$ ,  $P=0.0001$ ; 除外  $I^2=18\%$ ,  $P=0.26$ ),但是合并统计量及 95% CI 无明显变化[纳入  $I^2=2.89$ , 95% CI: (1.37, 4.41),  $P=0.0002$ ; 除外  $I^2=2.71$ , 95% CI: (1.60, 3.82),  $P<0.0001$ ],即相比对照组,他汀治疗组可以提高心衰患者的 LVEF。

#### 2.4 炎性因子分析

共 8 个试验纳入 hs-CRP 研究,4 个试验纳入 TNF- $\alpha$  研究,根据异质性检验结果[hs-CRP:  $I^2=0\%$ ,  $P=0.44$ ; TNF- $\alpha$ :  $I^2=47\%$ ,  $P=0.13$ ]均选择固定效应模型计算合并统计量。从图 7、8 可以看出他汀组与对照组的 hs-CRP 和 TNF- $\alpha$  水平有统计学差异 [hs-CRP: SMD: -0.39, 95% CI: (-0.58, -0.20),  $P<0.0001$ ; TNF- $\alpha$ : SMD: -0.77, 95% CI: (-1.07, -0.48),  $P<0.0001$ ],他汀可降低心衰患者的 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平,而且亚组分析发现亲脂性他汀优于亲水性他汀[亲脂性他汀 hs-CRP: SMD: -0.46, 95% CI: (-0.68, -0.24),  $P<0.0001$ ; TNF- $\alpha$ : SMD: -0.92, 95% CI: (-1.28, -0.56),  $P<0.0001$ ; 亲水性他汀 hs-CRP: SMD: -0.18, 95% CI: (-0.55, 0.20),  $P=0.35$ ; TNF- $\alpha$ : SMD: -0.49, 95% CI: (-1.00, 0.02),  $P=0.06$ ]。

#### 2.5 发表偏倚与敏感性分析

漏斗图及 Egger 线性回归法定量检验提示无明显发表偏倚(全因死亡风险:  $P=0.9169$ ; 因心衰死亡风险:  $P=1.113$ ; LVEF:  $P=1.792$ ; BNP:  $P=1.154$ ; hs-CRP:  $P=0.6948$ )。在上文中,对存在异质性的研究应用敏感性分析方法探索异质性,最后再次应用敏感性分析方法(随机效应模型和固定效应模型相比较的方式)评估此次 meta 分析结果的稳定性和可靠性,最终发现两种模型的计算结果接近,效应量差值较小,说明此次 meta 分析稳定性较好,结果较可靠。

### 3 讨论

本次 meta 分析纳入了 21 个随机对照试验,共 11 489 例心衰患者,结果提示他汀可使心衰患者临床获益:降低因心衰住院风险和全因死亡风险(亲脂性他汀),改善心衰患者的心功能状态;同时发现年龄、基础 LVEF 水平、他汀类型均可影响他汀的临床疗效。此外,本次研究发现他汀可降低心衰患者炎性因子水平。

他汀可能通过改善心衰患者内皮功能、抗氧化、抗炎等使心衰患者获益<sup>[4]</sup>。本次 meta 分析发现在心衰患者中亲脂性他汀远优于亲水性他汀,这可能与药物的化学结构有关,亲脂性他汀较亲水性

他汀有更强的吸收性和更广泛的分布性,这可能是两种他汀作用不同的原因<sup>[30]</sup>。但是这种差异性作用在急性心肌梗死患者中却不成立<sup>[31-33]</sup>。而且目前对亲水性他汀的研究较缺乏,所以他汀差异性作用的具体机制,尚需进一步探索。

与 Bonsu 等<sup>[34]</sup>的研究比较,本研究不仅评估了他汀对心功能(LVEF、BNP)的影响,同时综合分析了他汀对心衰患者临床事件(全因死亡、心血管死亡、因心衰住院)的影响,发现他汀不仅可以改善患者的心功能,同时可以降低心衰患者临床事件的发生风险。与 Liu 等<sup>[35]</sup>的研究比较,本研究不仅从他汀类型分析了他汀对心衰的作用,而且从年龄、基础 LVEF、病因等多个方面,剖析了他汀作用的差异,为不同心衰人群应用他汀提供了依据。

本次 meta 分析从多个方面综合分析了他汀对心衰患者的作用,同时剖析了不同情况下他汀作用的差异,为他汀在心衰患者中的应用提供了理论依据。本研究存在的不足之处:首先,纳入的研究在地域人群、样本量、随访时间等方面跨度较大,以上因素均可能导致研究不同质;其次,纳入研究的他汀类型较局限,亲脂性他汀的研究主要集中在阿托伐他汀,亲水性他汀主要集中在瑞舒伐他汀,而且两类他汀的研究数量不均衡,所以需要更多、更全面的研究探索他汀治疗心衰的作用。

#### 参考文献

- [1] KAPILOFF M S, EMTER C A. The cardiac enigma: current conundrums in heart failure research [J]. *F1000Res*, 2016, 5.
- [2] BRIASOULIS A, ANDROULAKIS E, CHRISTOPHIDES T, et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21: 169-176.
- [3] MATHUR N, RAMASUBBU K, MANN D L. Spectrum of pleiotropic effects of statins in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2008, 4: 153-161.
- [4] SZYGULA-JURKIEWICZ B, SZCZUREK W, KROL B, et al. The role of statins in chronic heart failure [J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2014, 11: 301-305.
- [5] DAVIGNON J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins [J]. *Circulation*, 2004, 109: III39-43.
- [6] BALIGA R R, DEC G W, NARULA J. Practice guidelines for the diagnosis and management of systolic heart failure in low- and middle-income countries [J]. *Glob Heart*, 2013, 8: 141-170.
- [7] MOE G W, EZEKOWITZ J A, OMEARA E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications

- [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 3–16.
- [8] FURBERG C D, PITT B. Withdrawal of cerivastatin from the world market [J]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2001, 2: 205–207.
- [9] LIU M, WANG F, WANG Y, et al. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23: 369–376.
- [10] SOLA S, MIR M Q, LERAKIS S, et al. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 332–337.
- [11] VRTOVEC B, OKRAJSEK R, GOLICNIK A, et al. Atorvastatin therapy may reduce the incidence of sudden cardiac death in patients with advanced chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2008, 14: 140–144.
- [12] TAVAZZI L, MAGGIONI A P, MARCHIOLI R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372: 1231–1239.
- [13] BROCH K, ASKEVOLD E T, GJERTSEN E, et al. The effect of rosuvastatin on inflammation, matrix turnover and left ventricular remodeling in dilated cardiomyopathy: A randomized, controlled trial [J/OL] 2014, 2): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cla.12141>.
- [14] TAKANO H, MIZUMA H, KUWABARA Y, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study) [J/OL] 2013, 4): 917–25 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cla.12141>].
- [15] ANDREOU I, TOUSOULIS D, MILIOU A, et al. Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: a randomized placebo-controlled study [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210: 194–198.
- [16] ERBS S, BECK E B, LINKE A, et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146: 56–63.
- [17] BIELECKA-DABROWA A, MIKHAILIDIS D P, RIZZO M, et al. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy—5-year follow-up [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 47.
- [18] YAMADA T, NODE K, MINE T, et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: a prospective randomized controlled study [J]. *Am Heart J*, 2007, 153: 1055 e1–8.
- [19] KJEKSHUS J, APETREI E, BARRIOS V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2248–2261.
- [20] HAMAAD A, SOSIN M, LIP G Y, et al. Short-term adjuvant atorvastatin improves frequency domain indices of heart rate variability in stable systolic heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19: 183–7.
- [21] NODE K, FUJITA M, KITAKAZE M, et al. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2003, 108: 839–843.
- [22] XIE R Q, CUI W, LIU F, et al. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 140: 255–257.
- [23] HORWICH T B, MIDDLEKAUFF H R, MACLELLAN W R, et al. Statins do not significantly affect muscle sympathetic nerve activity in humans with nonischemic heart failure: a double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Card Fail*, 2011, 17: 879–886.
- [24] WOJNICZ R, WILCZEK K, NOWALANY-KOZIELSKA E, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 899–904.
- [25] KRUM H, ASHTON E, REID C, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2007, 13: 1–7.
- [26] TOUSOULIS D, ANTONIADES C, BOSINAKOU E, et al. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178: 359–363.
- [27] ABULHUL E, MCDONALD K, MARTOS R, et al. Long-term statin therapy in patients with systolic heart failure and normal cholesterol: effects on elevated serum markers of collagen turnover, inflammation, and B-type natriuretic peptide [J/OL] 2012, 1): 91–100 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cla.12141>].
- [28] HAN Z H, WU X S, ZHANG X X, et al. [The primary observation on the effect of pravastatin to non-ischemic heart failure] [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2007, 35(7): 603–606.

# 心脏停搏液灌注方式与术后 心功能关系的 Meta 分析\*

伊利亚尔·买买提力<sup>1</sup> 郭海<sup>1</sup> 郑宏<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:探讨停跳心脏手术中,顺灌与联合灌注心脏停搏液在不同心脏疾病与手术应用中的优劣,为指导临床个体化选择停搏液灌注方式,取得最佳心肌保护效果提供高等级循证医学证据。方法:计算机检索 1992-2015 年 PubMed、Ovid、EMBASE、Highwire、Cochrane 图书馆及中国期刊全文数据库(CNKI)与万方数据库等中外文数据库,收集有关比较联合灌注与单纯顺灌心脏停搏液对术后心功能影响的临床随机对照研究。按 Cochrane 系统评价方法,评价所纳入研究的文献质量,并提取有效数据后采用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析。结果:纳入文献 14 篇,患者 728 例。联合灌注组术后恶性心律失常发生率(4 项研究,231 病例,OR=2.82,95% CI=1.16~6.86, P=0.02)与需要使用正性肌力药物支持的患者比例(7 项研究,450 病例,OR=2.02,95% CI=1.11~3.68, P=0.02)均低于顺灌组;低心排出量、围术期心肌梗死及 30 d 内死亡率组间差异无统计学意义。冠脉搭桥手术中,联合灌注组主动脉开放后心脏一次性复跳率优于顺灌组(2 项研究,79 病例,OR=0.05,95% CI=0.01~0.25, P=0.0002)。结论:联合灌注心脏停搏液较单纯顺灌能够减少体外循环下停跳心脏手术中心脏不良事件的发生率,这一区别在冠脉搭桥手术中更为明显。

**【关键词】** 心肌保护;心脏停搏液;顺灌/逆灌;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.12.017

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## The relationship between cardioplegia delivery strategy and post-operative cardiac function: a Meta analysis

Ilyar Mamtili GUO Hai ZHENG Hong

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, 830054, China)

Corresponding author: ZHENG Hong, E-mail: xjzhenghong@aliyun.com

**Abstract Objective:** To compare cardiac function recovery between antegrade and combined retrograde cardioplegic delivery strategies, and to discovery which strategy is better in different cardiac disease and surgery. **Method:** Published RCT papers about cardioplegic delivery strategy were searched in Pubmed, OVID, EMBASE, Cochrane library, Highwire, CNKI and Wanfang data since 1992 till now. Cochrane system was used to evaluate the

\* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(No:U1403223)

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院麻醉科(乌鲁木齐,830054)

通信作者:郑宏, E-mail: xjzhenghong@aliyun.com

- [29] XIE R, CUI W, WANG Y. The effects of rosuvastatin on cardiac function and serum mpo, mmp-9 in patients with chronic heart failure [J/OL] 2013, 7 suppl. 1): 75b [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3113.2013.05301.x].
- [30] SCHACHTER M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2005, 19: 117-125.
- [31] IZAWA A, KASHIMA Y, MIURA T, et al. Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction - ALPS-AMI study [J]. Circ J, 2015, 79: 161-168.
- [32] KIM M C, AHN Y, JANG S Y, et al. Comparison of clinical outcomes of hydrophilic and lipophilic statins in patients with acute myocardial infarction [J]. Korean J Intern Med, 2011, 26: 294-303.
- [33] MEHRA M R, UBER P A, VIVEKANANTHAN K, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40: 1609-1614.
- [34] BONSU K O, REIDPATH D D, KADIRVELU A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-analysis of Randomised Trials [J]. Cardiovasc Ther, 2015, 33:338-346.
- [35] LIU G, ZHENG X X, XU Y L, et al. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction [J]. Am J Cardiol, 2014, 113: 1198-1204.

(收稿日期:2016-05-19 修回日期:2016-09-22)