

· 临床研究 ·

他汀类药物对类风湿关节炎炎症因子影响的 Meta 分析*

周窈佳, 李文洋

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

摘要:目的 研究他汀类药物对类风湿关节炎(RA)炎症因子的影响。方法 从以下电子数据库中检索相关的随机对照试验: PubMed(1966年1月至2011年8月), CENTRAL(Cochrane Controlled Trials Register, 2011年第3期)和 EMBASE(1984年1月至2011年8月)。两个独立的评审系统通过审核随机对照试验, 提取、处理数据。确定他汀类药物对 RA 患者的炎症因子的影响。结果 共包括 7 项对照试验, 共 279 例患者。RA 炎症水平由红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)的水平进行评估。他汀类药物使用对降低 CRP 产生积极影响[均数 $-0.58 \times$ 标准差($\bar{x}-0.58s$), 95%CI 为 $(-1.08, -0.09)$, $P=0.02$], 而没有降低 ESR 水平[$\bar{x}-3.62s$, 95%CI 为 $(-12.15, 4.92)$, $P=0.41$]。结论 他汀类药物治疗 RA 对患者炎症因子部分降低具有积极作用。建议进行更多的随机对照试验加以证实。

关键词:关节炎; 类风湿; 他汀类药物; C-反应蛋白质; 红细胞沉降率; Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)35-4244-03

A Meta-analysis of statins therapy on inflammation factors in patients with rheumatoid arthritis*

Zhou Yaojia, Li Wenyang

(Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of statins on inflammation factors in the treatment of patients with rheumatoid arthritis(RA). Methods Relevant randomized controlled trials(RCTs) were retrieved from the following electronic databases: PubMed(January 1966 to August 2011), CENTRAL(Cochrane Controlled trials Register; issue 3, 2011) and EMBASE.com(January 1984 to August 2011). Two independent reviewers systematically identified prospective RCTs to detect the effect of statins on inflammation in patients with RA. A Meta-analysis of these clinical trials was then performed. Results 7 RCTs, enrolling a total of 279 patients. Inflammation level of RA was assessed by erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C-reactive protein(CRP) level. Statins had a positive effect on reducing the CRP[$\bar{x}-0.58s$, 95%CI: $(-1.08, -0.09)$, $P=0.02$], but did not has a positive effect on reducing the ESR[$\bar{x}-3.62s$, 95%CI: $(-12.15, 4.92)$, $P=0.41$] level in patients with RA. Conclusion Statins therapy in patients with RA may have a positive effect on reducing the inflammation factors level. And more RCTs would be necessary to further confirme the effect.

Key words: arthritis, rheumatoid; statins; C-reactive protein; blood sedimentation; Meta-analysis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性进行性的自身免疫性疾病, 病因不明, 致残率高, 患者罹患心血管疾病的风险高。他汀类药物[HMG-辅酶 A(学术名: 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A)]还原酶抑制剂不仅具有降脂作用, 还具有抗炎、抗血栓形成、抗氧化和免疫调节的作用^[1-2]。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为 RA 常用实验室监测患者病情变化的指标。本研究的目的是对已有的随机对照试验(RCT)进行系统回顾和 Meta 分析, 对他汀类药物治疗 RA 患者后患者 ESR、CRP 水平变化进行评估, 以了解他汀类药物对 RA 患者炎症的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索 相关的随机临床试验检索在以下电子数据库: PubMed(1966年1月至2011年8月), CENTRAL(Cochrane Controlled Trials Register; 2009年第3期)和 EMBASE(1984年1月至2011年8月)。搜索内容包括以下主题词: (1) Arthritis, Rheumatoid 或 RA 或 rheumatoid arthritis; (2) Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors 或 simvasta-

tin 或 simvastatin 或 atorvastatin 或 lovastatin 或 pravastatin 或 fluvastatin; (3) 随机对照试验(根据 Cochrane 系统评价手册检索)。结果限定为人体试验及临床试验, 没有语言限制, 并从相关论文的参考文献目录进行手动搜索, 以弥补用电脑搜索引擎检索遗漏的结果。

1.2 方法

1.2.1 筛选文献 两位研究者(A和B)交叉审核检索出的结果, 对有分歧而难以确定是否纳入的研究, 通过相互讨论决定是否纳入。审核文献相关的标准如下, 纳入标准是: (1) 研究调查他汀类药物对治疗 RA 患者的炎症和疾病活动的影响; (2) 研究报告前瞻性的结果; (3) 随机对照研究; (4) 在人体的研究; (5) 两篇文章数据不重复; (6) 研究患者人群年龄应该是 18 岁以上; (7) 允许各组间使用相同的联合治疗。排除标准是: (1) 非随机研究; (2) 非人类研究; (3) 未完成的原始数据; (4) 重复报告; (5) 各组之间联合治疗不同。

1.2.2 数据提取和质量评估 两名研究者独立评价每项合格的研究并提取数据。以下条件的研究数据将被收集: (1) 随机

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2010]305号)。 作者简介: 周窈佳(1986~), 本科, 初级, 主要从事临床检验工作。

分配方法;(2)分配方案隐藏;(3)采用盲法;(4)明确报道退出或失访。每项试验提取数据关键项目:研究设计,患者的特征(年龄,样本量),使用药物和剂量,疗程和相关结果。对纳入的随机临床试验进行以上标准评估并使用 Jadad 评分。按照这个分级,得分小于 2 的研究为低质量,得分大于或等于 3 的研究为高品质^[3]。

1.3 统计学处理 使用 RevMan5.1 软件进行 Meta 分析,计算 $\bar{x} \pm s$ 和 95%CI。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。当各研究间有统计学同质性($P \geq 0.05$)则采用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析,如果各研究间有统计学异质性($P < 0.05$),则采用随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 纳入文献质量评价 从不同的医学数据库甄选符合条件的 RCT。最初搜索出 408 篇文章。其中 399 篇不符合要求被剔除,最后纳入随机对照试验文献 9 篇。由于两篇文章没有全文提供^[4-5],所以为 7 个随机对照临床试验的 Meta 分析,即文献^[6-12]。7 个 RCT 的特点总结在表 1 中。其中 5 个 RCT 使用并行设计,2 个 RCT 使用交叉设计,并且药物治疗至少持续治疗 8 周。共分析包括 279 例 RA 患者。在这些患者中,159 例患者使用了他汀类药物,而 160 名患者进行安慰剂或其他药物治疗。质量评价结果显示,纳入研究的 RCT 中有 4 个的 Jadad 评分大于或等于 3,这表明这些 RCT 的方法是合理的,而其余的 3 个的 Jadad 评分为 2(表 2)表明这些随机对照试验没有方法上的“致命”的缺陷,见图 1。

2.2 Meta 分析结果 4 项研究包括两个交叉的 RCT 的 RA 炎症监测指标是可利用的。随机分组,76 位 RA 患者分为接

受至少一个剂量的他汀类药物(20 mg 或 40 mg)治疗组和 78 位分为接受至少一剂安慰剂或其他药物治疗组时间为 8~26 周。本研究对 RA 炎症的监测指标 ESR 和 CRP 进行了 Meta 分析。结果表明,使用他汀类药物 RA 患者在研究结束时的 CRP 水平($\bar{x} \pm s$)与未使用他汀类药物治疗对照组之间相比较有明显改善 $[\bar{x}-0.58s, 95\%CI: (-1.08, -0.09), 随机模型]$,见图 3。四项研究中 CRP 的异质性[卡方检验 $\chi^2=11.93$ ($df=3, P=0.008$)],为随机效应分析模型。而 ESR 水平($\bar{x} \pm s$)与未使用他汀类药物治疗对照组之间未检测到任何好处 $[\bar{x}-3.62s, 95\%CI: (-12.15, 4.92), 随机模型]$,见图 2。卡方检验所有的 4 项研究 ESR 的异质性为 $[\chi^2=8.06$ ($DF=3, P=0.04$)],为随机模型。

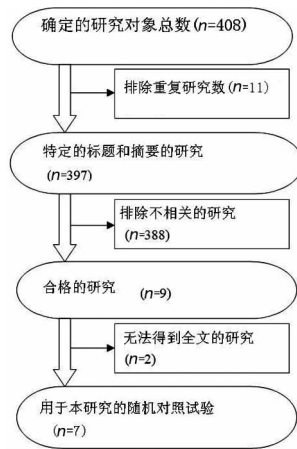


图 1 确定、纳入、排除研究对象的流程图(n=7)

表 1 纳入他汀类药物治疗 RA 患者研究的 RCT 的特点

作者	发表年份	平均年龄(岁)	人数	治疗方案(药物/样本量)	疗程(周)	相关的结果	分配隐藏
McCarey ^[9]	2004	56	116	40 mg 阿托伐他汀/58 例,安慰剂/58 例	26	ESR,CRP	充分
Hermann ^[10]	2005	57	20	40 mg 辛伐他汀/20 例,安慰剂/20 例	8	ESR,CRP	不清楚
Tikiz ^[11]	2005	48	29	20 mg 辛伐他汀/14 例,安慰剂/15 例	8	CRP	不清楚
Maki-Petäjä ^[8]	2007	58	20	20 mg 辛伐他汀/20 例,10 mg 依泽替米贝/20 例	20	ESR,CRP	不清楚
Charles-Schoeman ^[12]	2007	56	20	80 mg 阿托伐他汀/11 例,安慰剂/9 例	12	ESR,CRP	充分
Goto ^[7]	2010	65	44	他汀类药物/21 例,200 mg 非诺贝特/23 例	26	ESR,CSP	不清楚
EL-Barbary ^[6]	2011	54	30	40 mg 阿托伐他汀+MTX 和泼尼松/15 例,MTX 和泼尼松/15 例	26	ESR,CRP	不清楚

表 2 纳入他汀类药物治疗 RA 患者研究的随机对照试验的 Jadad 评分

作者	研究对象的随机化分组	盲法	退出或失访	Jadad 评分	背景
McCarey ^[9]	充分	双盲	明确报道	5	单中心
Hermann ^[10]	不清楚	双盲	明确报道	4	单中心
Tikiz ^[11]	不清楚	不清楚	明确报道	2	单中心
Maki-Petäjä ^[8]	不清楚	双盲	明确报道	4	单中心
Charles-Schoeman ^[12]	充分	双盲	明确报道	5	多中心
Goto ^[7]	不清楚	不清楚	明确报道	2	单中心
EL-Barbary ^[6]	不清楚	不清楚	明确报道	2	单中心

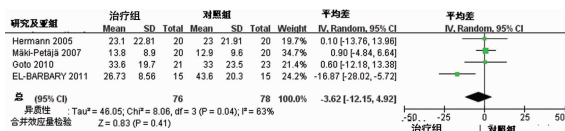


图 2 RA 患者经他汀类药物治疗后的 ESR(mm/h)比较的森林图

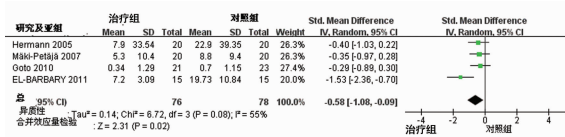


图 3 RA 患者经他汀类药物治疗后的 CRP(mg/L)比较的森林图

3 讨 论

RA 是一种慢性进行的对称糜烂性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病,有时出现多系统受累^[6]。ESR、CRP 为常用的 RA 实验室指标。本 Meta 分析他汀类药物对 ESR、CRP 的影响,结果显示他汀类药物对 CRP 有明显改善 $[\bar{x}-0.58s, 95\% CI: (-1.08, -0.09), \text{随机模型}]$,而对 ESR 无改善 $[\bar{x}-3.62s, 95\% CI: (-12.15, 4.92), \text{随机模型}]$ 。心血管事件是引起 RA 患者死亡的主要原因,患有 RA 的患者与普通人群相比,其心血管疾病的患病率及病死率大大增加^[13-14],CRP 浓度增高可能是直接导致动脉粥样硬化的机制。白细胞介素 6(IL-6)在急性反应期的主要功效是刺激肝细胞产生急性期反应蛋白,其中主要是 CRP;CRP 通过促进单核细胞向血管壁黏附,促进平滑肌细胞迁移和增生,通过激活内皮细胞核因子 κB (NF- κB) 等机制,从而促进动脉粥样硬化的形成与发展。体外实验证明,他汀类药物可以通过抑制 IL-6 的合成,从而降低 CRP 的水平^[15]。

本研究也存在一些潜在的局限性。一是由于几个搜索出的研究未能提供可用的 ESR、CRP 水平变化数据,因此不能用于本 Meta 分析^[3-5,9-10]。二是所有研究的样本量小,导致其出现假阳性结果机会较高。最后,本 Meta 分析研究的数目相对较小,漏斗图汇集估计不能执行,有可能发生偏倚。

总之,本 Meta 分析得出他汀类药物在治疗 RA 中对 CRP 水平有改善,而对 ESR 无改善,尽管本研究有一定的局限性但是结果表明他汀类药物治疗 RA 对减少炎症水平有一定的作用。

参考文献:

- [1] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [2] Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator[J]. *Nat Med*, 2000, 6(12): 1399-1402.
- [3] Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(11): 982-989.
- [4] Nikitina NM, Rebrov AP. The use of atorvastatin in patients with rheumatoid arthritis with hyperlipidemia[J]. *Kardiologiia*, 2009, 49(9): 21-26.
- [5] Tutunov VS, Popkova TV, Novikova DS, et al. Comparative assessment of antiinflammatory action of atorvastatin in ischemic heart disease and rheumatoid arthritis[J]. *Kardiologiia*, 2008, 48(9): 4-8.
- [6] El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, et al. Effect of

atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(2): 229-235.

- [7] Goto M. A comparative study of anti-inflammatory and anti-dyslipidemic effects of fenofibrate and statins on rheumatoid arthritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2010, 20(3): 238-243.
- [8] Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(9): 852-858.
- [9] McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(9426): 2015-2021.
- [10] Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(3): 461-464.
- [11] Tikiz C, Utuk O, Pirildar T, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(11): 2095-2101.
- [12] Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis; a pilot study [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(7): 1459-1464.
- [13] del Rincón I, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardio vascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(12): 2737-2745.
- [14] Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis; cardiovascular mortality is increased in seropositive patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46(8): 2010-2019.
- [15] Arnaud C, Burger F, Steffens S, et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes; new evidence for direct anti-inflammatory effects of statins [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1231-1236.

(收稿日期: 2013-09-17 修回日期: 2013-10-31)

(上接第 4243 页)

- [11] 季晓鹏, 王志红. 我国城市家庭护理服务模式的现状与分析 [J]. *解放军护理杂志*, 2007, 24(9B): 33-34.
- [12] Hamada S, Benhiba H, Benzekri L, et al. Kissing lesions heralding vegetative tuberculosis [J]. *Ann Dermatol Venerol*, 2013, 140(1): 67-68.
- [13] Ukwaja KN, Alobu I, Nweke CO, et al. Healthcare-seeking behavior, treatment delays and its determinants among pulmonary tuberculosis patients in rural Nigeria: a

cross-sectional study [J]. *BMC Health Serv Res*, 2013(13): 25.

- [14] Saadi H, Mamouni N, Errarhay S, et al. Pseudo tumor pelvic-perineal tuberculosis; report of four cases [J]. *Pan Afr Med J*, 2012(13): 52.
- [15] El B R, Lahkim M, Achour A. Abdominal pseudotumoral tuberculosis [J]. *Pan Afr Med J*, 2012(13): 32.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-10-26)