

白藜芦醇对血压影响的 Meta 分析*

范芳,陈娇,徐勇[△],王吉英,梁雅灵,李衍辉
(西南医科大学附属医院内分泌科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 评价白藜芦醇对血压的影响,为临床治疗提供依据。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、EMbase、Pubmed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)及所获文献的参考文献(截至 2015 年 11 月 4 日)。收集以白藜芦醇对血压干预的随机对照临床试验(RCT),血压在基线水平上的变化值为连续性变量,采用固定效应模型对加权均数差(WMD)及其 95%可信区间(CI)进行整合。**结果** 共纳入 9 个 RCT,共计 331 例样本量符合纳入标准。结果显示对于 2 型糖尿病的人群,能明显降低收缩压[WMD=-13.07,95%CI(-15.37,-10.76), $P<0.05$],能降低舒张压[WMD=-4.20,95%CI(-7.39,-1.00), $P<0.05$];对于非 2 型糖尿病人群,白藜芦醇对收缩压无降低作用[WMD=0.06,95%CI(-2.10,2.21), $P<0.05$],舒张压降低有统计学意义[WMD=-3.21,95%CI(-4.85,-1.58), $P<0.05$]。**结论** 白藜芦醇可能存在一定的降压效应。

[关键词] 血压;Meta 分析;白藜芦醇

[中图分类号] R544

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4088-04

Effect of resveratrol on blood pressure: a Meta-analysis*

Fan Fang, Chen Jiao, Xu Yong[△], Wang Jiying, Liang Yaling, Li Yanhui

(Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To assess the effect of resveratrol on blood pressure, and provide evidence for clinical treatment. **Methods** We searched the Cochrane Collaboration Library, EMbase, Pubmed, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese Academic Journal (CNKI) and related references (up to November 4, 2015). We collected random clinical trials (RCT) focused on the effects of resveratrol on blood pressure, the mean changes from baseline in blood pressure were treated as continuous variables, and the weighted mean differences (WMD) and accompanying 95% CI were pooled using a DerSimonian and Laird random-effects model. **Results** A total of 9 RCT ($n=331$ participants) met the inclusion criteria. The results showed that, for diabetes mellitus, resveratrol group significantly reduced systolic blood pressure (SBP) [WMD=-13.07, 95% CI: -15.37, -10.76, $P<0.05$], slightly reduction on diastolic blood pressure (DBP) [WMD=-4.20, 95% CI: -7.39, -1.00, $P<0.05$]; for non-diabetes mellitus, resveratrol had no significant reduction on systolic blood pressure compared with placebo-controlled [WMD=0.06, 95% CI: -2.10, 2.21, $P<0.05$], while acted a significant differences on diastolic blood pressure [WMD=-3.21, 95% CI: -4.85, -1.58, $P<0.05$]. **Conclusion** Resveratrol may have a possible anti-hypertension effect.

[Key words] blood pressure; Meta-analysis; resveratrol

白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种非黄酮类多酚化合物,研究发现 Res 能降低血脂、C 反应蛋白、心力衰竭(简称心衰)标记物脑钠肽^[1-2]。目前,关于 Res 对血压影响的研究结论有争议, Wong 等^[3]认为 Res 在轻度血压升高的肥胖人群中能介导血管的扩张,降低血压。而 Poulsen 等^[4]认为服用 Res 对血压无影响。针对学者各种不同的观点有必要采用系统评价的方法对相关研究进行综合评价,为临床治疗提供最佳依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 高血压人群,高血压高危人群。高血压诊断标准采用国际高血压联盟(WHO/ISH)标准,即:在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压(SBP)≥140 mm Hg 和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg。SBP≥140 mm Hg 和 DBP<90 mm Hg 为单纯性收缩期高血压。随访时间大于或等于 30 d。排除综述、同行评议、书信、会议论文,以及病例对照研究、队列研究、动物实验。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 采用随机对照试验(RCT)。

1.2.2 干预措施 试验组予以 Res 干预;对照组给予安慰剂或空白对照。

1.2.3 计算机检索 检索数据库包括,(1)中文数据库:中国生物医学文献数据库(CBM,1978 年 1 月至 2015 年 11 月 4 日)和中国知网(CNKI,1979 年 1 月至 2015 年 11 月 4 日);(2)外文数据库:Pubmed(1950 年 1 月至 2015 年 11 月 4 日)、Embase(1970 年 1 月至 2015 年 11 月 4 日)和 Cochrane 图书馆(1985 年至 2015 年 11 月 4 日)。检索词及检索方式,(1)检索词:“Res”、“反式 Res”、“血压”、“收缩压”或“舒张压”、“resveratrol”、“trans-Resveratrol”、“blood pressure”、“Systolic blood pressure”、“Diastolic blood pressure”;(2)检索方式:查找相近的检索词,进行主题词检索、任意词检索、题目与摘要检索相结合,以求得到最多、最全的相关文献。

表 1 纳入研究的特征

纳入研究	地点	平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		试验人数(<i>n</i>)		治疗策略		疗程
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Witte 等 ^[5] 2014	德国	64.80±6.80	63.70±5.30	23	23	Res(200 mg/d)	安慰剂	26 周
Movahed 等 ^[6] 2013	伊朗	52.45±6.18	51.81±6.99	33	31	Res(1 000 mg/d)	安慰剂	45 d
Bhatt 等 ^[7] 2012	印度	56.67±8.91	57.75±8.71	29	28	Res(250 mg/d)	安慰剂	3 个月
Fujitaka 等 ^[8] 2011	日本	63.00±9.00	62.00±14.00	17	17	Res(100 mg/d)	安慰剂	3 个月
Timmers 等 ^[9] 2011	荷兰	52.50±2.10	52.50±2.10	11	11	Res(150 mg/day)	安慰剂	30 d
Chachay 等 ^[10] 2014	澳大利亚	48.80±12.20	47.50±11.20	10	10	Res(3 000 mg/d)	安慰剂	8 周
Wong 等 ^[11] 2015	澳大利亚	61.00±6.88	61.00±6.88	28	28	Res(75 mg)	安慰剂	6 周
Anton 等 ^[12] 2014	美国	73.17±2.08	73.30±2.06	12	10	Res(300 mg/d)	安慰剂	90 d
Pearson 等 ^[13] 2008	美国	73.60±2.53	73.30±2.06	10	10	Res(1 000 mg/d)	安慰剂	90 d

表 2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法是否正确	是否分配隐藏	盲法	数据完整偏倚	选择性报告偏倚	其他偏倚
Witte 等 ^[5] 2014	不清楚	不清楚	是	否	不清楚	不清楚
Movahed 等 ^[6] 2013	是	是	是	是	否	不清楚
Bhatt 等 ^[7] 2012	是	否	否	是	不清楚	不清楚
Fujitaka 等 ^[8] 2011	不清楚	否	否	是	不清楚	不清楚
Timmers 等 ^[9] 2011	不清楚	不清楚	是	不清楚	不清楚	不清楚
Veronique 等 ^[10] 2014	是	不清楚	是	不清楚	不清楚	不清楚
Wong 等 ^[11] 2015	是	是	是	是	否	不清楚
Anton 等 ^[12] 2014	是	不清楚	是	否	不清楚	不清楚

1.2.4 追溯文献 追溯已获文献中所引用的参考文献。

1.2.5 纳入文献的方法学质量评价 按照 Cochrane 系统评价方法,由两位研究者独立筛选文献,首先通过阅读标题及摘要进行初筛,再根据全文内容进行筛选。如果遇到分歧,则通过讨论或征求第 3 位研究者的意见进行解决。缺乏的资料通过电话或信件与作者联系予以补充。文献质量的评价采用 Cochrane 协作网提供的 Cochrane 偏倚风险评估工具:(1)随机方法是否正确;(2)是否分配隐藏;(3)盲法;(4)数据偏倚;(5)选择性报告偏倚;(6)其他偏倚。

1.3 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3 版统计软件进行分析,进行加权均数差(WMD)及其 95%置信区间(CI)整合。当各研究结果差异有统计学意义($P>0.1$, $I^2<50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;如各研究结果具有统计学异质性($P<0.1$, $I^2>50\%$),则寻找异质性来源,对可能导致异质性的因素行亚组分析;若各研究结果间统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。如果异质性过大或无法寻找数据来源时,则行描述性分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 采用电子数据库及追溯已获文献中所引用的参考文献共检出相关文献 472 篇,文献去重后获得文献 402 篇。通过阅读题目和摘要排除文献 375 篇,通过阅读全文排除文献 27 篇,最终有 9 篇文献符合纳入标准,其中,用于定

性 Meta 分析有 9 篇,纳入定量合成的文献 9 篇,共有 331 例符合纳入标准的患者。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价 有 6 个研究描述了具体的随机方法,有 2 个描述如何进行分配隐藏;7 个研究采用双盲,其中,6 个研究详细描述了盲法,其余研究未详细描述;4 个研究详细描述了失访/退出。纳入研究的基本特征见表 1,纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果 共 9 项试验进行了 Res 组与对照组收缩压变化的比较,异质性检验显示,差异有统计学意义($P<0.05$, $I^2=92\%$),分析可能异质性的原因后,根据人群的不同进行亚组分析。对于未患有 2 型糖尿病的人群,采用固定效应模型进行效应量的合并(图 1),结果显示($WMD=0.06$, 95% $CI:-2.10\sim2.21$, $P<0.05$),服用 Res 后不能降压;而对于患有 2 型糖尿病的人群,结果显示差异有统计学意义($WMD=-13.07$, 95% $CI:-15.37\sim-10.76$, $P<0.05$),能显著降低人群的收缩压,见图 1。9 项试验异质性检验显示,组间差异有统计学意义($P<0.05$, $I^2=51\%$) 分析可能异质性的原因后,根据试验人群的不同进行亚组分析。对于未患有 2 型糖尿病的人群,采用固定效应模型进行效应量的合并,结果显示($WMD=-3.21$, 95% $CI:-4.85\sim-1.58$, $P<0.05$),服用 Res 后能降低舒张压;而对于患有 2 型糖尿病的人群,结果显示($WMD=-4.20$, 95% $CI:-7.39\sim-1.00$, $P<0.05$),能降低舒张压,见图 2。

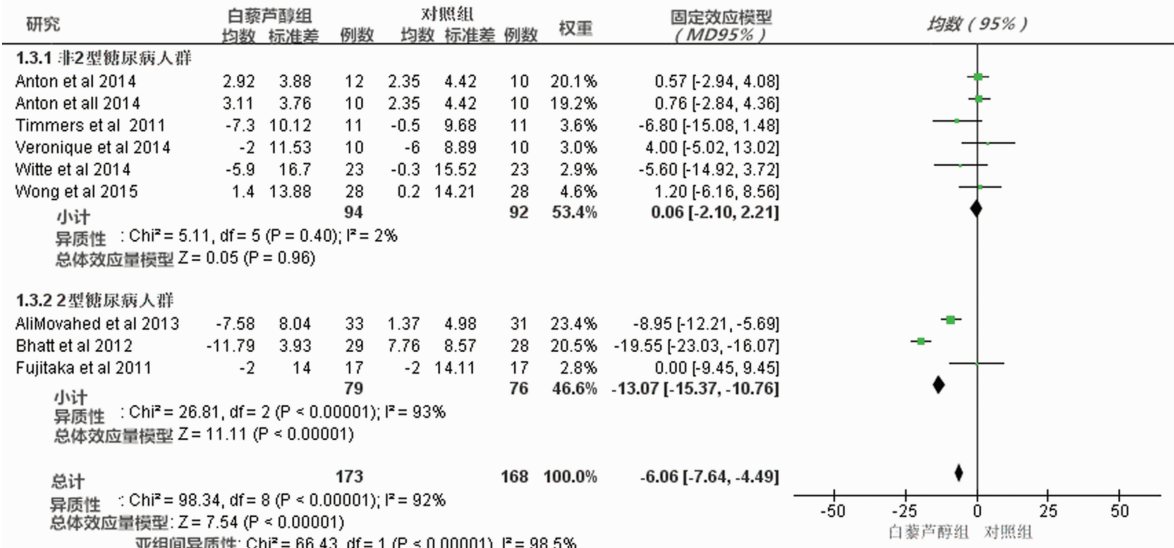


图 1 Res 对收缩压的影响

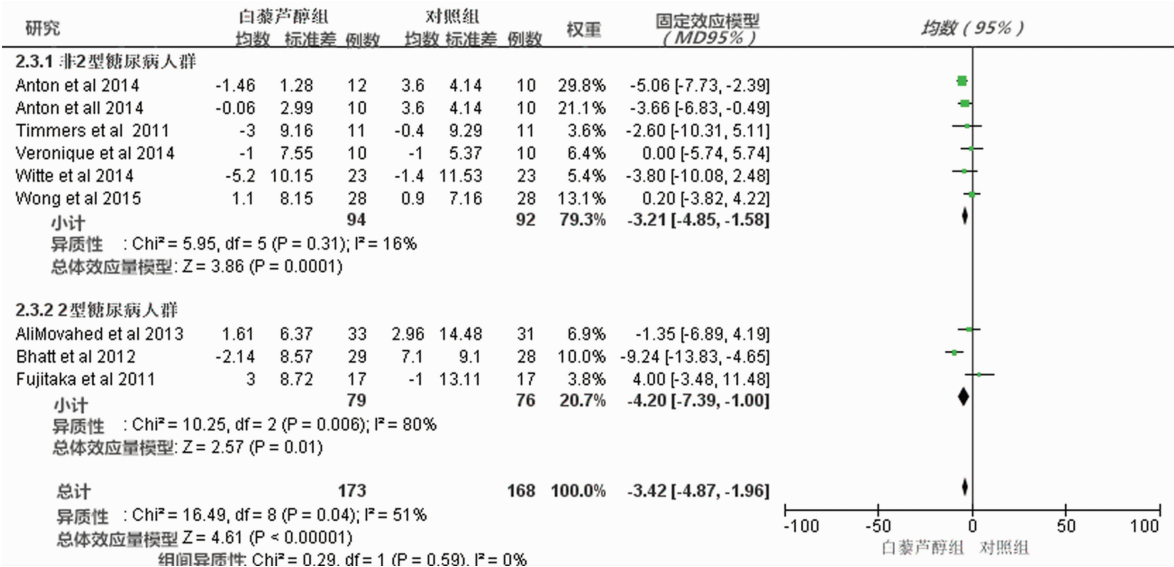


图 2 Res 对舒张压的影响

3 讨 论

对于 Res 降低血压的机制,目前尚无统一的结论。Pearson 等^[13]发现,Res 可以减少血管内皮细胞的凋亡,增加主动脉搏的弹性,防止年龄依赖相关主动脉搏弹性能力的退化,并且 Res 还可以减少蛋白尿、减少白内障的形成。

本次 Meta 分析共纳入 9 个 RCT,共计 331 例样本量符合纳入标准。结果显示对于 2 型糖尿病的人群,能明显降低收缩压(WMD=-13.07,95%CI:-15.37~-10.76,P<0.05),能降低舒张压(WMD=-4.20,95%CI:-7.39~-1.00,P<0.05);对于非 2 型糖尿病人群,Res 对收缩压无降低作用(WMD=0.06,95%CI:-2.10~2.21,P<0.05),舒张压降低有统计学意义(WMD=-3.21,95%CI:-4.85~-1.58,P<0.05)。Res 对于 2 型糖尿病显著降压性,可能源于 Res 对血糖的控制,在此基础上还能对高血压的危险因素如脂质、TNF-α、BMI、IL-6 等有一定的改善作用^[14]。Yoda 等^[14]试验提示糖化血红蛋白和三酰甘油(TG)水平与血压呈正相关,血糖控制不佳或胰岛素抵抗可能促进血管内皮功能障碍。Res 显著改善糖尿病患者的血糖控制和胰岛素敏感性,Res 与对照组相比

能显著降低 2 型糖尿病患者空腹血糖和胰岛素的水平,降低糖化血红蛋白及 HOMA-IR^[15]。

本 Meta 分析有一定的局限性,只有少数符合条件的 RCT,且纳入的试验样本量较小。因此,关于 Res 降压临床试验的质量有待提高,开展高质量的大样本的、多中心、随机、双盲对照试验,以进一步证实 Res 降压的临床疗效。

综上所述,Res 降压可能有一定疗效,但缺乏大样本的 RCT 证据支持,Res 降压的疗效尚不能作出最后结论,还需进行更多大样本的 RCT 才能得出肯定性结论。

参考文献

[1] Militaru C,Donoiu I,Craciun A,et al. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life[J]. Nutrition, 2013, 29 (1):178-183.

[2] Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable

- coronary artery disease[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2012,50(3):179-187.
- [3] Wong RH,Howe PR,Buckley JD,et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011,21(11): 851-856.
- [4] Poulsen MM,Vestergaard PF,Clasen BF,et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men:an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism,insulin sensitivity,and body composition[J]. Diabetes,2013,62(4):1186-1195.
- [5] Witte AV,Kerti L,Margulies DS,et al. Effects of resveratrol on memory performance,hippocampal functional connectivity,and glucose metabolism in healthy older adults[J]. J Neurosci,2014,34(23):7862-7870.
- [6] Movahed A,Nabipour I,Lieben Louis X,et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013(2013):851267.
- [7] Bhatt JK,Thomas S,Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus[J]. Nutr Res,2012,32(7):537-541.
- [8] Fujitaka K,Otani H,Jo F,et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment[J]. Nutr Res,2011,31(11):842-847.
- [9] Timmers S,Konings E,Bilet L,et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans[J]. Cell Metab,2011,14(5):612-622.
- [10] Chachay VS,Macdonald GA,Martin JH,et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(12): 2092-2103.
- [11] Wong RH,Berry NM,Coates AM,et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults[J]. J Hypertens,2013,31(9): 1819-1827.
- [12] Anton SD,Embry C,Marsiske M,et al. Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study[J]. Exp Gerontol,2014(57):181-187.
- [13] Pearson KJ,Baur JA,Lewis KN,et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span[J]. Cell Metab,2008,8(2):157-168.
- [14] Yoda K,Inaba M,Hamamoto K,et al. Association between glycemic control and morning blood pressure surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care,2014,37(3):644-650.
- [15] Liu K,Zhou R,Wang B,et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity:a meta-analysis of 11 randomized controlled trials[J]. Am J Clin Nutr,2014, 99(6):1510-1519.

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-04-17)

(上接第 4087 页)

- 图对胎儿先天性心脏畸形的诊断价值[J]. 医学信息, 2013(20):219-219.
- [4] 胡艳丽,张方方. 183 例心脏杂音儿童彩超检查结果分析[J]. 河南预防医学杂志,2013,24(1):50.
- [5] 柴建农,杨磊. 儿童无症状心脏杂音与器质性心脏病的关系探讨[J]. 交通医学,2013,27(2):194-197.
- [6] 仇晓红,宫玉玲,王海燕,等. 心内结构无异常胎儿的心脏瓣膜返流超声检查分析[J]. 中国医疗设备,2012,27(2): 147-149,113.
- [7] 朱小虎,游岚岚,黄杨,等. 胎儿心脏瓣膜返流的回顾性分析[J]. 四川医学,2013,34(10):1577-1578.
- [8] 杨启明,邵芳莲. 社区儿童保健体检 272 例心脏杂音结果分析[J]. 心脏杂志,2014,26(3):317-319,326.
- [9] 李凤香,邹明晖,崔虎军. 左冠状动脉异常起源于右肺动脉合并部分性肺静脉异位引流 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志,2014,30(10):597.
- [10] 郭兴明,胡童宜,汤丽平,等. 心脏杂音提取和分类识别研究[J]. 计算机工程与应用,2012,48(15):149-152,167.
- [11] 田淑新,张远枝. 新生儿先天性心脏病筛查与管理模式的研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(7):998-1000.
- [12] 沈晓明,王卫平,常立文,等. 儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012:286-287.
- [13] Kathryn V,Roberts Alex DH,Brown Graeme P,et al. Utility of auscultatory screening for detecting rheumatic heart disease in high-risk children in Australia's Northern Territory[J]. Med J Aus,2013,199(3):196-199.
- [14] 丁娟娟,栾江威,王旭,等. 肉眼血尿,心脏杂音,赘生物[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(17):1352-1355.
- [15] 王勤,袁越. 儿童肥厚型心肌病临床分析[J]. 中国小儿急救医学,2014,21(3):140-142.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-06)