

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.020

## 阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常临床效果的 Meta 分析\*

李 頔, 魏 来, 匡 扶, 冉娅娟, 王 娜, 韦 娜, 刘 蕊, 赵春景, 钱 妍<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院药学部 400010)

**[摘要]** **目的** 综合分析阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常的疗效、安全性和经济学效益。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、Embase、Wiley、Springer 数据库, 中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP), 检索时间从建库至 2016 年 6 月。筛选阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常的临床随机对照研究(RCT), 由两位研究者进行独立的文献评价和交叉核对, 对文献报道的治疗前后高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)等指标的变化进行 Meta 分析, 并进行经济学评价。**结果** 最终纳入 7 篇文献, 服用氟伐他汀者 684 例, 服用阿托伐他汀者 2 208 例。阿托伐他汀降低 LDL-C、TC 和 TG 水平的作用明显优于氟伐他汀, 差异均有统计学意义( $Z=23.63, 23.32, 5.50, P<0.000 01$ ); 而对 HDL-C 水平的影响两种药物比较, 差异无统计学意义( $Z=1.01, P=0.31$ )。阿托伐他汀提高疗效增加总费用低于氟伐他汀。**结论** 阿托伐他汀调节 LDL-C、TC、TG 的作用较氟伐他汀更强, 而升高 HDL-C 的作用二者无明显差异, 且阿托伐他汀经济学效应更具优势。

**[关键词]** 阿托伐他汀; 氟伐他汀; 血脂异常; Meta 分析**[中图分类号]** R969**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4096-05

## Comparison of clinical efficacy of atorvastatin and fluvastatin on regulating dyslipidemia: a Meta analysis\*

Li Di, Wei Lai, Kuang Fu, Ran Yajuan, Wang Na, Wei Na, Liu Rui, Zhao Chunjin, Qian Yan<sup>△</sup>

(Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** **Objective** To comprehensively evaluate the clinical efficacy, safety and economic benefits of atorvastatin and fluvastatin in regulating dyslipidemia. **Methods** The clinical randomized controlled trials (RCTs) for comparing clinical efficacy of atorvastatin and fluvastatin on regulating dyslipidemia were retrieved from databases, including Cochrane Library, PubMed, Medline, Embase, Wiley, Springer, CNKI, Wanfang and VIP, till June 2016. Data were evaluated by two reviewers independently according to the Jadad standard. The changes of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) before and after treatment were extracted to perform Meta-analysis by using RevMan5.0 software. The economic evaluation was carried out, as well. **Results** A total of 7 RCTs were included, including 684 cases of patients treated with fluvastatin and 2 208 cases of patients treated with atorvastatin. The patients were spitted into two subgroups according to the same or different maximum dose of atorvastatin and fluvastatin. The results indicated that the effects of atorvastatin on down-regulating LDL-C, TC and TG levels were significantly better than those of fluvastatin, the differences were statistically significant ( $Z=23.63, 23.32, 5.50, P<0.000 01$ ). No significant difference was found in regulating HDL-C level between atorvastatin and fluvastatin. **Conclusion** Compared with fluvastatin, atorvastatin is more effective to regulate levels of LDL-C, TC and TG, but there is no significant difference in up-regulating HDL-C level. Additionally, application of atorvastatin is more economically effective.

**[Key words]** atorvastatin; fluvastatin; dyslipidemia; Meta-analysis

近年来, 动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发病率逐年攀升, 对民众身体健康造成了极大危害<sup>[1]</sup>。血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)和总胆固醇(TC)水平升高已被证实为动脉粥样硬化的重要危险因素, 及时进行治疗可降低相关疾病的发生率<sup>[2]</sup>。他汀类药物属羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 目前已成为临床预防和治疗动脉粥样硬化及相关疾病的一线药物, 该类药品种较多, 疗效、安全性和经济学价值存在差异<sup>[3]</sup>。其中, 阿托伐他汀和氟伐他汀在临床应用较广泛, 为全人工合成新一代他汀类药物<sup>[4-5]</sup>。虽然有研究显示, 阿托伐他汀的疗效优于氟伐他汀<sup>[6-8]</sup>, 但尚缺乏从有效性、安全性和经济学等方面综合评价两种药物的循证医学证据。本文采用 Cochrane 系统评价方法, 检索国内外比较阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常

的随机对照研究(RCT), 比较其疗效与安全性, 并进行药物经济学分析, 为临床治疗决策提供循证医学参考。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Medline、Embase、Wiley、Springer 数据库, 中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP), 检索时间从建库至 2016 年 6 月。英文检索词: “hyperlipoproteinaemia” “hypercholesterolaemia” “hyperlipemia” “dyslipidemia” “fluvastatin” “atorvastatin” 和 “randomized controlled trial” 等; 中文检索词: “血脂异常” “高脂血症” “阿托伐他汀” “氟伐他汀” “随机对照研究” 等。网络数据库或学术搜索引擎摘要和全文下载。

## 1.2 文献纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** 同时满足以下条件:(1)以调节血脂异常作为研究目的;(2)为 RCT 研究;(3)含有阿托伐他汀和氟伐他汀两药疗效的比较;(4)观察指标为 HDL、LDL、TC、TG;(5)研究时间不少于 2 个月。

**1.2.2 排除标准** 符合以下一项即排除:(1)非调节血脂异常研究;(2)入组患者合并甲状腺功能紊乱、肿瘤和严重肝、肾功能障碍等疾病;(3)非 RCT 研究或方法不正确;(4)非阿托伐他汀和氟伐他汀临床研究;(5)不以 HDL、LDL、TC、TG 为评价指标。

**1.3 文献筛选和资料提取** 由两名研究者对符合纳入排除标准的研究独立地评分并交叉核对,若有分歧则交第三方重新评价。提取各项研究治疗前后 HDL、LDL、TG 和 TC 4 项指标资料,以及受试者特征、治疗方案、观察时间、样本量和基金资助情况等。

**1.4 文献质量评价** 参考 Jadad 质量评价标准<sup>[9]</sup>:总分为 13 分,≥8 分提示文献质量较高,4~7 分提示文献质量一般,3 分及以下文献质量较差。

**1.5 发表偏倚** 以 Egger's 回归和漏斗图检验,对研究结果的影响以失安全系数(NFS)评估:

$$N_{FS} = \left[ \frac{k \times \ln OR}{1.96} \right]^2 \omega - k$$

其中  $\ln OR$  表示合并效应量的对数值,  $k$  表示 Meta 分析纳入研究的个数,  $\omega$  表示纳入研究的平均权重值,  $N_{FS}$  值越大发表偏倚影响越小。

**1.6 敏感分析** 转换 Meta 分析模型,考察对结果的影响。

**1.7 成本计算** 总成本包括直接成本、间接成本和隐性成本。直接成本由住院费、检查费和药品费等组成;间接成本由误工费、交通费和看护费等组成;隐性成本包括患者和家属的精神痛苦等。本研究中患者其他费用几乎一致,因此只比较药物成本。成本-效果(C/E)分析是常用方法之一,通过比较单位疗效所花费成本评价方案的优劣,比值越小越好。增量成本-效果( $\Delta C/\Delta E$ )分析可表明每增加一个效果单位所需的成本,比值越小方案实际意义越大。此外,采用经济学敏感度分析考察各种假设条件对 C/E 分析结果的影响。

**1.8 统计学处理** 采用 Review Manager5.0 软件进行分析。统计学异质性检测采用  $\chi^2$  检验,若  $P > 0.1$  表明无异质性,可

直接以固定效应模型分析;若  $P \leq 0.1$ ,同时  $I^2 > 50\%$ ,表明存在异质性,不能直接进行 Meta 分析,需讨论异质性原因,若异质性原因可解释,则分亚组进行分析,若异质性原因不能解释,但从临床意义上可以合并,则以随机效应模型分析。连续性变量以均数差(MD)及其 95%置信区间(95%CI)表示效应量,以  $P < 0.05$  为差异差异有统计学意义,区间估计和假设检验结果在森林图中表示。

**2 结 果**

**2.1 文献检索结果** 共检索到 178 篇文献,其中英文 103 篇、中文 75 篇,146 篇文献经阅读题目和摘要不符合入组标准被剔除。全文阅读初筛纳入 32 篇文献,排除 25 篇。最终 7 项 RCT 研究<sup>[10-16]</sup>纳入 Meta 分析。文献检索及筛选流程见图 1。各项研究的基本情况见表 1。

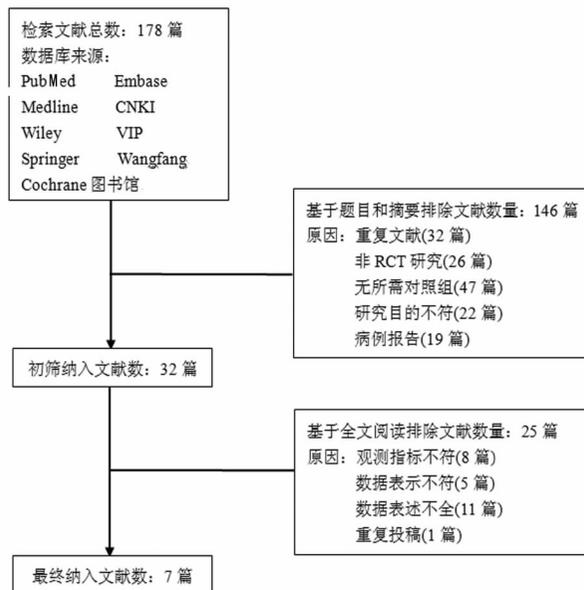


图 1 文献检索及筛选

**2.2 文献质量** 7 项研究<sup>[10-16]</sup>均为 RCT,但未详细介绍随机方法,该项得 1 分;没有采用盲法,不得分;其他项目完成较好,具体得分见表 2。7 篇文献得分均在 8 分以上,质量较高。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入文献	性别 (男/女, n/n)	年龄	氟伐他汀组		阿托伐他汀组		给药方式	疗程(个月)	失访例数(n)	结局指标	基金支持
			剂量(mg)	n	剂量(mg)	n					
Andrews 2001 <sup>[10]</sup>	1 466/833	61	80	447	40	1 902	口服(每日 1 次)	4.5	387	①②③④	无
Branchi 1999 <sup>[11]</sup>	40/54	56	40	50	10	50	口服(每日 1 次)	2	3	①②③④	无
Schaefer 2005 <sup>[12]</sup>	70/14	62	40	26	40	84	口服(每日 1 次)	6	U	①	无
Asztalos 2002 <sup>[13]</sup>	U	U	80	63	80	63	口服(每日 1 次)	6	11	①②③④	有
Schaefer 2004 <sup>[14]</sup>	84/13	59	80	28	80	97	口服(每日 1 次)	6	U	①②③④	无
Brown 1998 <sup>[15]</sup>	112/48	64	40	80	80	80	口服(每日 1 次)	13.5	10	①②③④	无
Jones 1998 <sup>[16]</sup>	U	55	40	14	40	124	口服(每日 1 次)	2	16	①②③④	有

①: LDL-C; ②: HDL-C; ③: TG; ④: TC; U: 不清楚

表 2 纳入文献质量(分)

评价项目	Andrews 2001 <sup>[10]</sup>	Branchi 1999 <sup>[11]</sup>	Schaefer 2005 <sup>[12]</sup>	Asztalos 2002 <sup>[13]</sup>	Schaefer 2004 <sup>[14]</sup>	Brown 1998 <sup>[15]</sup>	Jones 1998 <sup>[16]</sup>
采用随机方法	1	1	1	1	1	1	1
采用双盲隐藏	0	0	0	0	0	0	0

续表 2 纳入文献质量(分)

评价项目	Andrews 2001 <sup>[10]</sup>	Branchi 1999 <sup>[11]</sup>	Schaefer 2005 <sup>[12]</sup>	Asztalos 2002 <sup>[13]</sup>	Schaefer 2004 <sup>[14]</sup>	Brown 1998 <sup>[15]</sup>	Jones 1998 <sup>[16]</sup>
失访和退出描述	1	1	0	1	0	1	1
研究目标明确	1	1	1	1	1	1	1
结果测定准确	1	1	1	1	1	1	1
入组标准清晰	1	1	1	1	1	1	1
样本数合理	1	1	0	1	0	1	1
干预措施明确	1	1	1	1	1	1	1
对照组合理	1	1	1	1	1	1	1
不良反应评价	1	0	0	0	0	1	1
统计方法描述	1	1	1	1	1	1	1
合计	10	9	8	10	8	9	9

2.3 Meta 分析

**2.3.1 异质性分析** 7 篇文献<sup>[10-16]</sup> 报道的 HDL-C ( $\chi^2 = 2.92, df = 1, P = 0.09, I^2 = 65.8\%$ )、LDL-C ( $\chi^2 = 75.38, df = 1, P < 0.000 01, I^2 = 98.7\%$ )、TG ( $\chi^2 = 10.17, df = 5, P = 0.07, I^2 = 51.0\%$ )、TC ( $\chi^2 = 38.80, df = 1, P < 0.000 01, I^2 = 97.4\%$ ) 均存在异质性。分析异质性来源后,按阿托伐他汀和氟伐他汀的最大使用剂量异同分为最大剂量相同组(亚组 1,4 篇)和最大剂量不同组(亚组 2,3 篇)进行后续分析。

2.3.2 效果分析

**2.3.2.1 HDL-C** 6 篇文献<sup>[10-15]</sup> 比较了氟伐他汀( $n = 658$ )和阿托伐他汀( $n = 2 124$ )治疗前后 HDL-C 水平。亚组 1: $\chi^2 = 4.37, P = 0.11, I^2 = 54\%$ ;亚组 2: $\chi^2 = 3.64, P = 0.16, I^2 = 45\%$ ,均无异质性,采用固定效应模型分析。亚组 1: $Z = 1.26, P = 0.21, MD = -2.72, 95\% CI: -6.94 \sim 1.50$ ;亚组 2: $Z = 1.53, P = 0.13, MD = 1.19, 95\% CI: -0.34 \sim 2.72$ 。两药调节 HDL 的作用比较,差异无统计学意义( $Z = 1.01, P = 0.31$ ),见图 2。

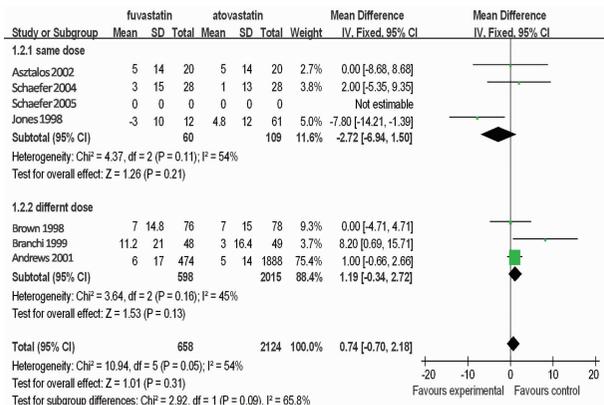


图 2 氟伐他汀与阿托伐他汀调节 HDL-C 的森林图

**2.3.2.2 LDL-C** 7 篇文献<sup>[10-16]</sup> 比较了氟伐他汀( $n = 684$ )和阿托伐他汀( $n = 2 208$ )治疗前后 LDL-C 水平。亚组 1: $\chi^2 = 0.07, P = 1.00, I^2 = 0$ ;亚组 2: $\chi^2 = 4.47, P = 0.11, I^2 = 55\%$ ,均无异质性,采用固定效应模型分析。亚组 1: $Z = 16.40, P < 0.000 01, MD = -28.69, 95\% CI: -32.12 \sim -25.26$ ;亚组 2: $Z = 19.11, P < 0.000 01, MD = -12.48, 95\% CI: -13.76 \sim -11.20$ ;阿托伐他汀降低血清 LDL-C 作用明显强于氟伐他汀,差异有统计学意义( $Z = 23.63, P < 0.000 01$ ),见图 3。

汀,差异有统计学意义( $Z = 23.63, P < 0.000 01$ ),见图 3。

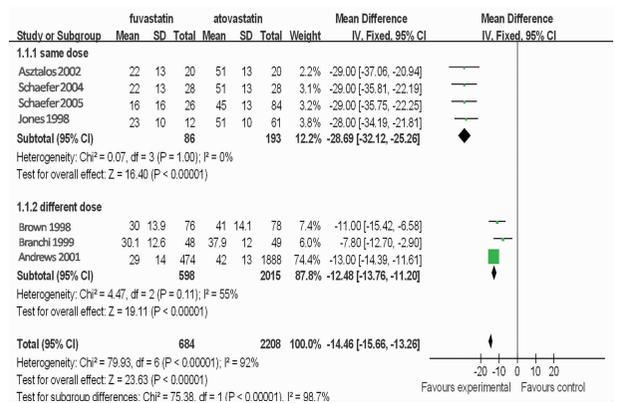


图 3 阿托伐他汀与氟伐他汀调节 LDL-C 的森林图

**2.3.2.3 TG** 7 篇文献<sup>[10-16]</sup> 比较了氟伐他汀组( $n = 662$ )和阿托伐他汀( $n = 2 125$ )治疗前后 TG 水平。亚组 1: $\chi^2 = 1.42, P = 0.49, I^2 = 0$ ;亚组 2: $\chi^2 = 1.25, P = 0.53, I^2 = 0$ ,均无异质性,选择固定效应模型分析。亚组 1: $Z = 5.08, P < 0.000 01, MD = -28.95, 95\% CI: -40.12 \sim -17.79$ ;亚组 2: $Z = 8.20, P < 0.000 01, MD = -12.78, 95\% CI: -15.84 \sim -9.73$ ;阿托伐他汀降低血清 TG 作用明显强于氟伐他汀,差异有统计学意义( $Z = 5.50, P < 0.000 01$ ),见图 4。

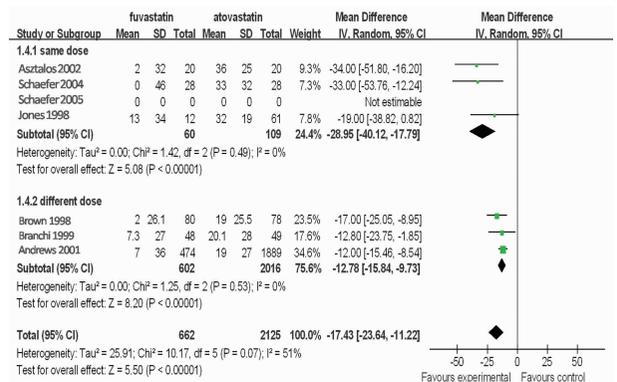


图 4 氟伐他汀与阿托伐他汀调节 TG 的森林图

**2.3.2.4 TC** 7 篇文献<sup>[10-16]</sup> 比较了氟伐他汀( $n = 658$ )和阿托伐他汀( $n = 2 125$ )治疗前后 TC 水平。亚组 1: $\chi^2 = 0.48, P = 0.79, I^2 = 0$ ;亚组 2: $\chi^2 = 1.50, P = 0.47, I^2 = 0$ ,均无异质

性,以固定效应模型分析。亚组 1: $Z=12.47, P<0.000 01, MD=-22.42, 95\%CI: -25.94\sim-18.89$ ;亚组 2: $Z=20.67, P<0.000 01, MD=-10.76, 95\%CI: -11.78\sim-9.74$ ;阿托伐他汀降低血清 TC 作用明显强于氟伐他汀,差异有统计学意义( $Z=23.32, P<0.000 01$ ),见图 5。

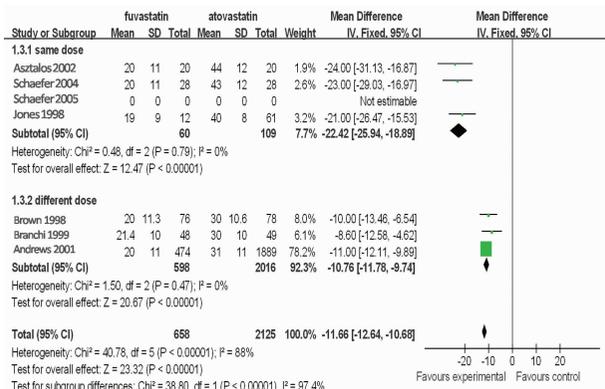


图 5 氟伐他汀与阿托伐他汀调节 TC 的森林图

**2.3.2.5 偏倚分析** 为考察本研究偏倚性,选择 LDL-C 指标进行 Egger's 回归和漏斗图分析,漏斗图较对称,发表偏倚较小,见图 6。以 NFS 检验发表偏倚对结果的影响,  $N_{FS}=56.7$ , 研究结果受发表偏倚影响较小。

**2.3.2.6 敏感分析** 以随机效应模型替代固定效应模型对 HDL-C、LDL-C、TG 和 TC 重新进行 Meta 分析,计算结果与

原结果一致,表明本研究结果稳定。

**2.4 药物经济学评价** 本研究中,两种药物根据 2016 年重庆市集中招标价格计算,分别为阿托伐他汀(进口)71.50 元和氟伐他汀(进口)42.30 元。阿托伐他汀:每降低 1 个单位 LDL-C、TC 和 TG 的费用低于氟伐他汀,但升高 1 个单位 HDL-C 的费用高于氟伐他汀;从  $\Delta C/\Delta E$  分析结果看,阿托伐他汀较氟伐他汀每增加 1 个单位的疗效,LDL-C、TC 和 TG 分别需多花费 1.39、1.80 和 1.37 元,而 HDL-C 少花费 51.23 元,见表 3。经济学敏感度分析是为了考察各种假设条件对 C/E 分析结果的影响,由于药品费用总体呈下降趋势,现假设药品费用下降 10%,结果显示与原分析一致,见表 4。

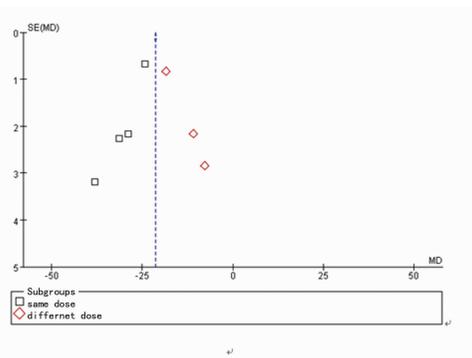


图 6 氟伐他汀和阿托伐他汀调节血脂异常偏倚性分析漏斗图

表 3 氟伐他汀和阿托伐他汀调节血脂异常 C/E 分析

参数	氟伐他汀(n=684)				阿托伐他汀(n=2 208)			
	C(元)	E(元)	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C(元)	E(元)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
LDL-C	42.30	24.59	1.72	/	71.50	45.56	1.57	1.39
TC		20.07	2.11	/		36.33	1.97	1.80
TG		5.22	8.10	/		26.52	2.70	1.37
HDL-C		4.87	8.69	/		4.30	16.63	-51.23

表 4 成本-效果敏感性分析

参数	氟伐他汀(n=684)				阿托伐他汀(n=2 208)			
	C(元)	E(元)	C/E	$\Delta C/\Delta E$	C(元)	E(元)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
LDL-C	38.07	24.59	1.55	/	64.35	45.56	1.41	1.25
TC		20.07	1.90	/		36.33	1.77	1.62
TG		5.22	7.29	/		26.52	2.43	1.23
HDL-C		4.87	7.82	/		4.30	14.97	-46.11

### 3 讨 论

血脂异常主要表现为血清 LDL-C、TG、TC 水平升高和 HDL-C 水平降低,由机体脂肪代谢紊乱或转运异常引起,易导致动脉粥样硬化并诱发高血压、冠心病和糖尿病等发生<sup>[1]</sup>。他汀类药物为 HMG-CoA 还原酶抑制剂,可竞争性抑制体内胆固醇的合成并降低肝细胞内胆固醇水平;同时具有上调 LDL 受体,提高机体对 LDL 的摄取、清除和降低血浆总胆固醇的能力;同时还可抑制血小板聚集、降低血液黏度和减少血栓发生。因此,该类药物可通过抑制冠状动脉粥样硬化的发生和发展,促进斑块稳定和消退,从而起到一级预防与二级预防心血管意外的效果,可显著降低发生心血管意外的概率<sup>[2-3]</sup>。

单独的 RCT 研究往往有样本量小、代表性不强、存在发表

偏倚等不足,而 Meta 分析可弥补这些缺陷<sup>[17]</sup>。为综合评价阿托伐他汀和氟伐他汀调节血脂异常的优劣,本研究根据 Cochrane 系统评价方法,纳入 7 篇高质量 RCT 文献进行 Meta 分析。针对各研究间的异质性,分析原因后按两种药物最大剂量异同分为两个亚组。各亚组无异质性,采用固定效应模型分析,两亚组结果均显示:阿托伐他汀降低血清 LDL-C、TC 和 TG 的作用优于氟伐他汀( $P<0.05$ );此外,两药均能升高 HDL-C 水平,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。阿托伐他汀是第 3 代新型全合成他汀类药物,具有以下特点:(1)平均血浆消除半衰期(14 h)较氟伐他汀(2.3 h)更长,对 HMG-CoA 还原酶抑制作用更持久有效;(2)具有更强的抑制胆固醇生成的作用,进而使脂蛋白合成和分泌减少;(3)使肝细胞脂蛋白受体数

量和功能增大,提高机体对脂蛋白的利用和代谢。

此外,本研究结果 Egger's 回归漏斗图较对称,且  $N_{FS}$  值为 56.7,表示至少需要纳入 57 篇无显著性差异的文献才会影响结果,说明受发表偏倚影响较小。转换分析模型后研究结果未受影响,表明敏感性良好。经济学分析表明阿托伐他汀每降低 1 单位 LDL-C、TC 和 TG 的费用低于氟伐他汀,但升高 1 个单位 HDL-C 的费用高于氟伐他汀;而如果提高 LDL-C、TC、TG 和 HDL-C 疗效,阿托伐他汀增加总费用低于氟伐他汀。

本研究尚存在不足:(1)Meta 分析只能对已发表资料进行回顾性研究,因此不能完全替代真正的大规模、多中心临床对照试验;(2)由于试验设计原因,入组 7 篇文献均未采用盲法,尽管已经验证对研究结果影响较小,但不能完全排除发表偏倚的可能性;(3)纳入研究间有一定异质性,虽采用亚组分析,但对结果可能有一定影响;(4)中文文献由于不符合纳入标准全部被剔除,因此纳入样本在人群种族、地域分布和基因多态性等方面还存在不足。因此,本研究还可进一步深入进行。后续随着更多高质量、大样本、随访时间更长的 RCT 文献报道,特别是国内相关研究结果的发表,可不断充实本研究的文献基础,使结果具有更高的可信度和代表性,为临床实践提供更好的参考和指导。

#### 参考文献

- [1] 吴先杰. 动脉粥样硬化发生机制研究现状及思路[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(7):629-631.
- [2] 赵水平. 药物性降脂防治动脉粥样硬化的现状[J]. 中国动脉硬化杂志,2001,9(1):1-4.
- [3] 胡克振,王凤华,胡晓东,等. 他汀类药物的药理及临床进展[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(2):101-103.
- [4] 高和平. 新型降血脂药——氟伐他汀[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(4):238.
- [5] 罗庆红,吴华春. 阿托伐他汀对高胆固醇血症的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志,2008,28(4):293-295.
- [6] 李岩,李乃静,马淑梅. 阿托伐他汀、氟伐他汀对轻中度高血压合并高脂血症患者血管弹性功能的改善作用[J]. 中国医药导报,2012,9(35):81-83.
- [7] 谢黎崖,张黎静. 阿托伐他汀与氟伐他汀治疗高胆固醇血症的对比研究[J]. 中国基层医药,2003,10(12):1260-1261.
- [8] 刘怀昌,严俊儒,徐宁. 阿托伐他汀与氟伐他汀对老年高脂血症强化降脂治疗的疗效和安全性观察[J]. 中国现代医学杂志,2005,15(14):2205-2207,2209.

- [9] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [10] Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins [J]. *Am J Med*, 2001, 111(3):185-191.
- [11] Branchi A, Fiorenza AM, Rovellini A, et al. Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1999, 55(7):499-502.
- [12] Schaefer EJ, McNamara JR, Asztalos BF, et al. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in patients with coronary heart disease versus control subjects [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(9):1025-1032.
- [13] Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, et al. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(2):361-369.
- [14] Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al. Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(1):31-39.
- [15] Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(3):665-672.
- [16] Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81(5):582-587.
- [17] 黄爱君,詹思延. 系统综述和 Meta 分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(4):257-259.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-16)

(上接第 4095 页)

- 响因素分析[J]. 中国实用药, 2015, 10(4):240.
- [12] Li D, Rosito G, Slagle T. Probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in neonates: an 8-year retrospective cohort study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(6):445-449.
- [13] 安转芹. 微量喂养联合抚触疗法改善早产儿喂养不耐受疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2015, 40(11):1532-1533.
- [14] 刘霞,李志奇. 早产儿喂养不耐受[J]. 国际儿科学杂志, 2015, 42(4):385-388.
- [15] 关键强,陈春明. 非营养性吸吮联合多潘立酮治疗早产儿

喂养不耐受的临床观察[J]. 中国临床研究, 2012, 25(5):459-460.

- [16] Gounaris A, Costalos C, Varchalama E, et al. Gastric emptying of preterm neonates receiving domperidone [J]. *Neonatology*, 2010, 97(1):56-60.
- [17] Pezzati M, Dani C, Biadaioli R, et al. Randomised controlled trial of the effect of cisapride on the pyloric muscle in preterm infants [J]. *Eur J Pediatr*, 2001, 160(9):572-575.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-17)