

酸标记成功,将有利于临床的相关研究,除了金黄色葡萄球菌感染外,其他一些感染如结核杆菌感染也有可能通过⁶⁸Ga 枸橼酸进行显像。

参考文献

- 1 El - Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 50(3): 167 - 192
- 2 Kumar V, Boddeti DK, Evans SG, Angelides S. (68)Ga - Citrate - PET for diagnostic imaging of infection in rats and for intra - abdominal infection in a patient[J]. Curr Radiopharm, 2012, 5(1): 71 - 75
- 3 Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. 68Ga - citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results[J]. J Nucl Med, 2010, 51(12): 1932 - 1936
- 4 Mäkinen TJ, Lankinen P, Pöyhönen T, et al. Comparison of 18F - FDG and 68Ga PET imaging in the assessment of experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(11): 1259 - 1268

- 5 Rizzello A, Di Piero D, Lodi F, et al. Synthesis and quality control of 68Ga citrate for routine clinical PET[J]. Nucl Med Commun, 2009, 30(7): 542 - 545
- 6 Lavender JP, Lowe J, Barker JR, et al. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions[J]. Br J Radiol, 1971, 44: 361 - 366
- 7 Ito Y, Okuyama S, Awano T, et al. Diagnostic evaluation of Ga - 67 scanning of lung cancer and other diseases[J]. Radiology, 1971, 101: 355 - 362
- 8 Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. 67Ga scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30: 125 - 131
- 9 Tsan MF. Mechanism of gallium - 67 accumulation in inflammatory lesions[J]. J Nucl Med, 1985, 26: 88 - 92

(收稿日期: 2014 - 06 - 08)

(修回日期: 2014 - 06 - 12)

低剂量他汀联合依折麦布与高剂量他汀对老年高血脂患者降脂效果 Meta 分析

张 宁 李芳芳 唐其柱 杨 政

摘 要 **目的** 客观评价低剂量他汀联合依折麦布组与高剂量他汀组对高血脂患者降脂效果。**方法** 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Web of Science、万方数据库、中国学术期刊网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)从建库至 2014 年 1 月收录的低剂量他汀联合依折麦布与高剂量他汀对老年高血脂患者的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 并对纳入的中英文文献采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 个 RCT, 355 患者纳入研究, 其中低剂量他汀联合依折麦布组有 176 例, 高剂量他汀组有 179 例。Meta 分析显示低剂量他汀联合依折麦布治疗组降低 LDL - C 的效果较高剂量他汀组更佳(WMD = -7.09, 95% CI: -13.65 ~ -0.53, $P=0.03$), 差异有统计学意义。两治疗组对高密度脂蛋白胆固醇(WMD = -0.85, 95% CI: -2.10 ~ 0.40, $P=0.18$), 总胆固醇(WMD = -4.62, 95% CI: -10.80 ~ 1.57, $P=0.14$), 甘油三酯(WMD = -2.42, 95% CI: -8.25 ~ 3.41, $P=0.42$)的治疗效果相当, 都可有效降低血脂。**结论** 低剂量他汀联合依折麦布组降低 LDL - C 的效果较高剂量他汀组更显著, 两治疗组对总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)治疗效果相当, 没有明显差异。

关键词 他汀 依折麦布 老年 高血脂 Meta 分析

[中图分类号] R3 [文献标识码] A

Lowering Lipid Efficacy of Low - dose Statin and Ezetimibe Compared to High - dose Statin Alone in the Treatment of Geriatric Hypercholesterolemia Patients: a Meta - analysis. Zhang Ning, Li Fangfang, Tang Qizhu, Yang Zheng. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract Objective To evaluate the lowering lipid efficacy between low - dose statin/ezetimibe group and high - dose statin group in treatment of geriatric patients with hypercholesterolemia. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) regarding to the patients with in hypercholesterolemia treatment of ezetimibe and statin were retrieved in PubMed, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled

作者单位: 430060 武汉大学人民医院心内科

通讯作者: 唐其柱, 电子邮箱: qztang@whu.edu.cn

Trials (CENTRAL). We also searched the reference lists of relevant papers. Data was extracted by two reviewers independently. Statistical analysis was performed using RevMan 5.2. **Results** Six RCTs including 179 high-dose statin controls and 176 low-dose statin/ezetimibe patients were enrolled in our meta-analysis. Low-dose statin and ezetimibe group could lower LDL-C effectively (WMD = -7.09, 95% CI: -13.65 - -0.53, $P=0.03$), however there was no difference in improving the other lipid parameter such as high-density lipoprotein-cholesterol (WMD = -0.85, 95% CI: -2.10 - 0.40, $P=0.18$). The total cholesterol level (WMD = -4.62, 95% CI: -10.80 - 1.57, $P=0.14$), Triglycerides (WMD = -2.42, 95% CI: -8.25 - 3.41, $P=0.42$).

Key words Statin; Ezetimibe; Geriatric; Hypercholesterolemia; Meta-analysis

血脂异常已成为动脉粥样硬化的最重要的危险因素,长期高血脂的情况下,增高的脂蛋白特别是氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)和胆固醇对血管内膜造成功能损伤,从而有利于单核细胞黏附而穿过内皮细胞形成泡沫细胞发展为粥样斑块,有效控制血脂可以明显降低急性冠脉综合征的发生率^[1]。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)或极低密度脂蛋白(VLDL)的增高,高密度脂蛋白(HDL)减低,载脂蛋白A降低都被认为是其危险因素^[2,3]。随着我国步入老龄化社会,血脂异常已成为影响老年人健康的重要危险因素,研究结果证明,血浆胆固醇降低1%,冠心病事件发生的危险性可降低2%。

无论原发性还是继发性血脂异常,有效控制血脂才能防治缺血性心血管疾病,其治疗应是综合性的,包括生活方式的改变和降脂药物的应用。常见的降脂药物主要是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类)、苯氧芳酸类(贝特类)、烟酸类及胆固醇吸收抑制剂等,合理选择降脂药物可以有效控制血脂,依折麦布是近年开发的肠道胆固醇吸收抑制剂,主要通过抑制肠壁NPC1L1从而减少胆固醇的吸收达到降脂效果,他汀类与依折麦布联合应用可以强化降脂效果而不增加不良反应^[4]。

国内外已有研究报道,常规剂量他汀联合依折麦布可有效控制血脂,但有临床研究证明,小剂量他汀联合依折麦布可有效降低他汀的用量,从而减少高剂量他汀治疗所引起的肝脏毒性及肝毒性等不良反应,同时小剂量他汀联合依折麦布也可以取得明显降脂效果,但其临床研究纳入样本量较少,为了更好比较两种治疗方案降脂的效果。笔者纳入小剂量他汀联合依折麦布与高剂量(4倍于联合用药组剂量)他汀临床随机对照试验,比较两者的降脂效果,以期得到小剂量他汀联合依折麦布强效降脂效果依据。

资料与方法

1. 文献纳入标准:(1)研究设计:低剂量他汀联合依折麦布与高剂量他汀对高血脂患者降脂效果的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2)研究对象:经生活方

式改变后 LDL-C 水平仍高于美国胆固醇治疗教育协会制定的Ⅲ期水平^[5],纳入文献患者的年龄基本>60岁。(3)干预措施:高剂量他汀(4倍于试验组他汀剂量)为对照组(control),小剂量他汀联合依折麦布10mg为试验组(experimental)。(4)结局指标:主要结局指标是两组降脂治疗前后总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,血脂水平以mg/dl计算。

2. 文献排除标准:①样本数量少于10例,或未提供充分原始数据文献;②文献未设计对照或以自身对照;③只有摘要而无全文、重复发表的文献。

3. 检索策略:(1)数据库选择:Cochrane 图书馆、PubMed、Web of Science、万方数据库、中国学术期刊网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)。(2)检索词选择:中文文献以“他汀、依折麦布”为检索词,英文文献以“statin, ezetimibe”为检索词进行检索临床随机对照试验。中文检索策略为: # 1 他汀; # 2 依折麦布; # 3 # 1 和 # 2。英文检索策略为: # 1 statin; # 2 ezetimibe; # 3 randomized controlled trials; # 4 # 1 and # 2 and # 3。(3)检索步骤:在所选数据库中检索相关的原始论文,如果摘要初步符合纳入标准,则进一步查找并阅读全文;检索范围包括从参考文献中筛选,检索起止时间均为从建库至2014年1月。

4. 文献质量评价:(1)文献提取:由2名研究者独立检索和评价相关文献,独立评价文献质量后,2人根据纳入标准讨论,达成共识后形成最终纳入还是剔除该文献的决定。(2)偏倚风险评估:采用Jadad量表的质量评价标准进行评定:1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究。由2名研究者分别独立评价,再交叉核对。评价内容包括:①是否随机化分组并描述随机序列的产生;②是否采用盲法;③是否描述失访或退出的人数、原因及是否采用意向治疗分析;④基线可比性;⑤是否隐藏分配。对每篇RCT根据以下标准进行偏倚风险评估:“是”表示低偏倚风险;“否”表示高偏倚风险;“不清楚”表示文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。2名研究人员根据以上标准和方法进行讨论,必要时根据第三方意见进行商议,最后达成一致意见。

5. 统计学方法:采用RevMan 5.0软件进行Meta分析。研究间的异质性采用 χ^2 检验,若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,说明研究间存在异质性的可能性小,使用固定效应模型;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,说明研究间具有异质性,临床上判断各研究间一致性

需进行合并时,则选择随机效应模型进行分析。若 $P < 0.1$ 且无法判断异质性的来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。本研究所有观察指标均为连续性资料,采用加权均数差(WMD)进行分析,所有分析计算 95% 可信区间(CI),同时,采用漏斗图判断发表偏倚。

结 果

一、纳入文献情况

1. 文献检索结果:通过一定流程检索筛选符合纳

入标准文献,纳入文献基本情况见表 1,按照文献纳入及排除标准初步筛选出文献 411 篇文献(英文 238 篇,中文 173 篇)进一步阅读文献标题及摘要后筛选出文献 45 篇,阅读全文后排除了 28 篇,最终纳入分析的文献为 6 篇,其中英文文献 6 篇,均为随机对照试验,共 355 例患者纳入研究^[6-11]。

表 1 纳入文献基本情况

纳入研究	n (Exp/Con)	治疗时间 (周)	药物剂量 (Exp)	药物剂量 (Con)	年龄 (Exp/Con)	男性百分比 (Exp/Con)	患者基本 情况
E. Moutzouri(2011) ^[7]	53/55	12	ezetimibe/simvastatin 10/10mg	40mg	60 ± 8/58 ± 8	39/33	高血脂
Elisavet M(2012) ^[8]	30/30	12	ezetimibe/simvastatin 10/10mg	40mg	56.9 ± 11/ 56.9 ± 13	40/53.3	高血脂
Evangelos N(2012) ^[9]	25/25	12	ezetimibe/simvastatin 10/10mg	40mg	54 ± 12/58 ± 8	48/44	高血脂
Daisuke Y(2013) ^[6]	22/24	12	ezetimibe/rosuvastatin 10/2.5mg	10mg	70.1 ± 9.6/71.8 ± 8.2	63.6/62.5	PCI 术后
Michael P(2007) ^[10]	26/25	4	ezetimibe/atorvastatin 10/10mg	40mg	62 ± 2.1/61.4 ± 1.8	76.9/88	冠状动脉粥样
Ping - Yen L(2009) ^[11]	20/20	4	ezetimibe/simvastatin 10/10mg	40mg	65.9 ± 7.2/67.1 ± 8.2	75/80	硬化心脏病 高血脂

2. 纳入文献的一般情况及质量评价:纳入的 6 篇文献中英文 6 篇,中文 0 篇。纳入的 6 篇文献中有 5 篇^[6-10]叙述了随机序列产生的方法,但均未详细描述分配隐藏方法;5 篇文献^[6,8-11]对研究者和受试者施盲,1 篇文献^[7]仅对受试者施盲;1 篇文献^[9]对研究数据盲法评价;所有纳入文献结果数据均完整且不存在选择性报告结果。

二、Meta 分析结果

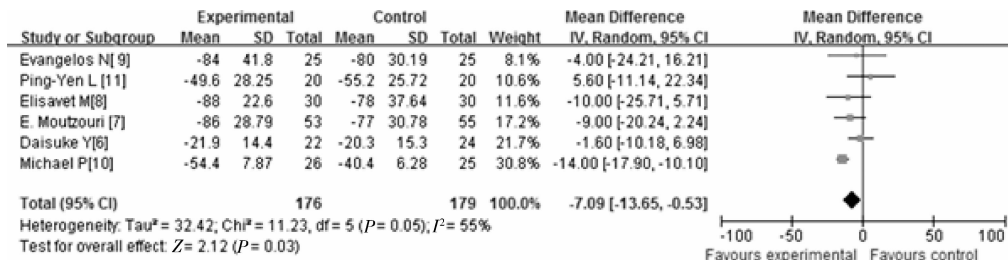


图 1 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗效果比较

2. 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)治疗效果比较:共有 6 篇^[6-11]文献报道治疗前后的 HDL-C 水平,各研究间具有同质性($I^2 = 33\%$),故选择固定效应模型分析,Meta 分析结果示实验组即小剂量他汀联合依折麦布者其降低 LDL-C 效果与高剂量他汀效果相当,两者差异无统计学意义(图 2),WMD = -0.85,95% CI: -2.10 ~ 0.40, $P = 0.18$,漏斗图基本对称,可能存在发表偏倚。

1. 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)治疗效果比较:共有 6 篇^[6-11]文献报道治疗前后的 LDL-C 水平,各研究间具有异质性($I^2 = 55\%$),故选择随机效应模型分析,Meta 分析结果示实验组即小剂量他汀联合依折麦布者其降低 LDL-C 效果比高剂量他汀效果更佳,差异有统计学意义(图 1),WMD = -7.09,95% CI = -13.65 ~ -0.53, $P = 0.03$ 。漏斗图基本对称,可能存在发表偏倚。

3. 总胆固醇(TC)治疗效果比较:共 5 篇^[6-9,11]文献报道治疗前后的 TC 水平,研究间具有同质性($I^2 = 33\%$),故选择固定效应模型分析,Meta 分析结果示实验组即小剂量他汀联合依折麦布者其降低 TC 效果与高剂量他汀效果相当,两者差异无统计学意义(图 3),WMD = -4.62,95% CI: -10.80 ~ 1.57, $P = 0.14$,漏斗图基本对称,可能存在发表偏倚。

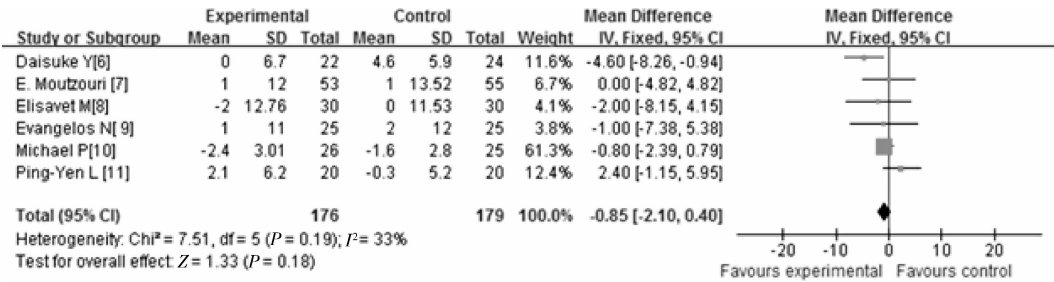


图 2 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C) 治疗效果比较

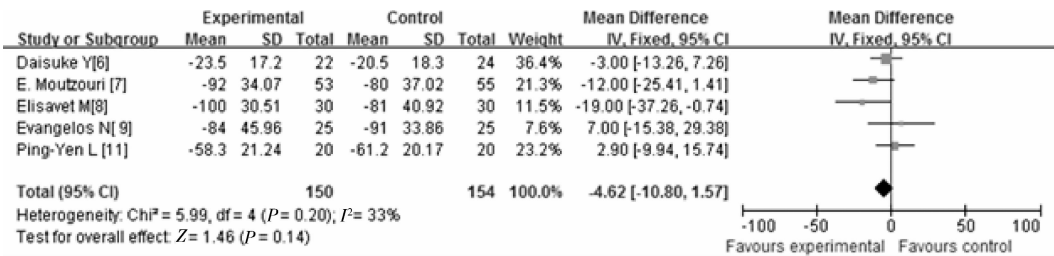


图 3 总胆固醇 (TC) 治疗效果比较

4. 甘油三酯 (TG) 治疗效果比较: 共 2 篇^[10,11]文献报道治疗前后的 TG 水平, 各研究间具有同质性 ($I^2 = 0\%$), 故选择固定效应模型分析, Meta 分析结果示实验组即小剂量他汀联合依折麦布者其降低 TG

效果与高剂量他汀效果相当, 两者差异无统计学意义 (图 4), $WMD = -2.42$, 95% CI: $-8.25 \sim 3.41$, $P = 0.42$, 漏斗图不对称, 存在发表偏倚。

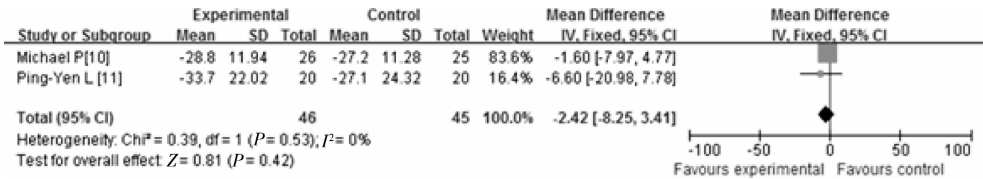


图 4 甘油三酯治疗效果比较

讨 论

高脂血症已成为动脉粥样硬化的最重要的危险因素, 高脂血症可以分为原发性和继发性两类, 继发性血脂异常是由于全身系统性疾病所引起, 不论原发性还是继发性, 积极控制血脂可以有效降低心脑血管事件发生率。目前, 对血脂的控制主要包括生活方式改变和有效的药物治疗, 常见的降脂药物主要是羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG - CoA) 还原酶抑制剂 (他汀类)、苯氧芳酸类 (贝特类)、烟酸类及胆固醇吸收抑制剂等。近年 FDA 批准上市的胆固醇吸收抑制剂依折麦布主要通过抑制肠壁 NPC1L1 从而减少小肠对胆固醇的吸收达到降脂目的。

研究证明, 小剂量他汀联合依折麦布可以取得有效的降脂效果, 同时降低他汀药物用量, 可以减少单独使用他汀引起肝脏及心脏毒性^[12]。已有研究证

明, 单独使用胆固醇吸收抑制剂依折麦布, 会引起肝脏合成胆固醇代偿增加, 因而小剂量他汀联合依折麦布可能会成为今后降脂完美黄金搭档^[13]。

本研究检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Web of Science、万方数据库、中国学术期刊网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 纳入高剂量他汀组 (他汀剂量为试验组 4 倍) 和低剂量他汀联合依折麦布组比较两组治疗前后血脂指标, 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C), Meta 分析结果表明低剂量他汀联合依折麦布组较高剂量他汀 (4 倍于试验剂量) 组对 LDL - C 降低效果明显, 而两组对总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C) 治疗效果相当, 同时 LDL - C 作为急性冠脉综合征高危因子, 有效地降低 LDL - C 水平可以明显减少

心脑血管事件发生率,因而小剂量他汀联合依折麦布可作为有效降脂的药物组合^[14]。

Meta 分析只是对前人研究的一种汇总并进行量化分析,其客观性和准确度较大的受文献质量高低的限制,本研究共纳入 6 篇文献,其研究质量高低不等,可能存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚;本研究尚有不足之处:①纳入研究没有列出两组试验的不良反应发生率;②纳入研究患者基本为老年人,但其成员组成男女性别比例有一定的差别,可能会影响实验结果;③纳入研究中治疗时间为 4 周以上,相对治疗时间较短,可能不会全面得出治疗效果。

参考文献

- Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary arterydisease[J]. Eur Heart J,1998, 19(Suppl A): A53 - A61
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med,1995, 333 (20): 1301 - 1307
- Long - Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascularevents and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels[J]. N Engl J Med,1998, 339(19): 1349 - 1357
- Ge L, Wang J, Qi W, *et al.* The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol - induced internalization of NPC1L1[J]. Cell Metab,2008,7(6):508 - 519
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines[J]. Circulation,2004,110(2): 227 - 239
- Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, *et al.* Comparison of anti - inflammatory effects and high - density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple - dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe[J]. Lipids Health Dis,2013,12:9
- Moutzouri E, Liberopoulos E, Mikhailidis DP, *et al.* Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance[J]. Int J Clin Pract,2011,65(11): 1141 - 1148
- Moutzouri E, Tellis CC, Rousouli K, *et al.* Effect of simvastatin or its combination with ezetimibe on Toll - like receptor expression and lipopolysaccharide - induced cytokine production in monocytes of hypercholesterolemic patients[J]. Atherosclerosis,2012,225(2): 381 - 387
- Liberopoulos EN, Makariou SE, Moutzouri E, *et al.* Effect of simvastatin/ezetimibe 10/10mg versus simvastatin 40mg on serum vitamin D levels[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther,2013,18(3):229 - 233
- Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, *et al.* Treatment with ezetimibe plus low - dose atorvastatin compared with higher - dose atorvastatin alone: is sufficient cholesterol - lowering enough to inhibit platelets [J]. J Am Coll Cardiol,2007,49(10):1035 - 1042
- Liu PY, Liu YW, Lin LJ, *et al.* Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho - associated coiled - coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation[J]. Circulation,2009,119(1):131 - 138
- Cho YE, Moon PG, Lee JE, *et al.* Integrative analysis of proteomic and transcriptomic data for identification of pathways related to simvastatin - induced hepatotoxicity[J]. Proteomics,2013, 13(8): 1257 - 1275
- Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, *et al.* Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet - induced obesity and diabetes by ezetimibetreated and Npc1^{-/-} mice [J]. Am J Physiol, 2008,295(4):G776 - G783
- LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, *et al.* The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association[J]. Circulation,1990,81(5):1721 - 1733 (收稿日期:2014 - 04 - 20)
(修回日期:2014 - 05 - 26)

耳蜗听神经亚临床损伤模型的制备

毛小慧 李 聪 顾 健 敖华飞 孔德秋

摘 要 目的 采用庆大霉素联合呋塞米建立小鼠耳蜗听神经亚临床损伤模型。**方法** 5~6 周的 C57/BL6 小鼠 32 只,随机平均分成 4 组,分别取生理盐水(A 组)、20mg/kg(B 组)、30mg/kg(C 组)、40mg/kg(D 组)不同浓度的硫酸庆大霉素注射液液体皮下注射,后分别 40mg/kg 速尿腹腔注射。用药后 7、14 天测定各组小鼠的 ABR 值、行耳蜗组织切片 HE 染色及耳蜗基膜切片。**结果** A、B、C 3 组听性脑干反应(ABR)值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 D 组 ABR 值的升高存在明显差异($P <$

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院耳鼻咽喉 - 头颈外科

通讯作者:敖华飞,电子信箱:david5882004@126.com