

## 循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000773

## 别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭随机对照研究的系统评价

令狐汝<sup>1</sup>, 朱 玲<sup>2</sup>, 熊 英<sup>1</sup>, 张 毅<sup>1</sup>

(1. 重庆大学医院普内科, 重庆 400044; 2. 重庆市南岸区疾病预防控制中心流行病科, 重庆 400067)

**【摘要】目的:**系统评价别嘌呤醇对慢性心力衰竭患者左室收缩功能的改善作用。**方法:**计算机检索 PubMed、The Cochrane library、ISI、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(WanFang Data), 检索别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭的随机对照试验(RCT), 检索时限均为各数据库建库至 2014 年 8 月。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析, 计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其 95%CI 作为疗效分析统计量, 计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)作为疗效分析统计量。**结果:**共计 21 个随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs), 1384 例患者纳入分析。Meta 分析结果显示:别嘌呤醇组较对照组能提高左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) ( $MD=5.83, 95\%CI=4.65\sim7.01, P=0.000$ ), 亚组分析显示别嘌呤醇对基线合并高尿酸和非高尿酸血症患者均能改善 LVEF, 分别为 ( $MD=6.09, 95\%CI=4.73\sim7.45, P=0.000$ ), ( $MD=4.49, 95\%CI=2.99\sim5.99, P=0.000$ )。同时别嘌呤醇组还能明显降低血浆 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)/N 末端 B 型利钠肽原(N terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平 ( $SMD=-0.62, 95\%CI=-1.00\sim-0.24, P=0.001$ )。3 篇文献报道了不良反应事件, 两组间无差别无统计学意义。**结论:**别嘌呤醇能显著改善慢性心力衰竭患者的心功能。但受纳入研究质量限制, 本系统评价结果尚需更多高质量、大样本、多中心随机对照试验验证。

**【关键词】**别嘌呤醇; 心力衰竭; 左室射血分数; Meta 分析**【中图分类号】**R541.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-09-04

## Efficacy of allopurinol for chronic heart failure: a systematic review of randomized controlled trials

Linghu Ru<sup>1</sup>, Zhu Ling<sup>2</sup>, Xiong Ying<sup>1</sup>, Zhang Yi<sup>1</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Hospital of Chongqing University; 2. Department of Epidemiology, Center for Disease Control and Prevention of Nan'an District in Chongqing)

**【Abstract】Objective:** To systemically review the effects of allopurinol on heart systolic function in patients with chronic heart failure. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) in electronic databases (PubMed, The Cochrane library, ISI, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data) and article reference lists (until August 2014) were searched. The therapeutic effects of allopurinol on patients with chronic heart failure were reviewed using Meta-analytical techniques. Mean difference (MD) or standard MD (SMD) and relevant 95% confidence interval (CI) for continuous variables, relative risk (RR) and relevant 95% CI for dichotomous data were calculated. The RevMan 5.3 software package was used for the Meta-analysis. **Results:** A total of 21 RCTs with 1 384 chronic heart failure patients were included in the Meta-analysis. The present Meta-analysis showed that there was a significantly higher left ventricular ejection fraction (LVEF) in allopurinol arm than that in control arm ( $MD=5.83, 95\%CI=4.65$  to  $7.01, P=0.000$ ). Subgroup analysis consistently suggested that allopurinol can significantly improve the LVEF regardless of whether included patients suffered from hyperuricemia ( $MD=6.09, 95\%CI=4.73$  to  $7.45, P=0.000$ ), or not ( $MD=4.49, 95\%CI=2.99$  to  $5.99, P=0.000$ ) at baseline, respectively. Similarly, allopurinol can also significantly decrease the plasma B-type natriuretic peptide (BNP)/N terminal pro-BNP (NT-proBNP) level than control group ( $SMD=-0.62, 95\%CI=-1.00$  to  $-0.24, P=0.001$ ). Three RCTs reported the side effects of allopurinol, and there was no significant difference in incidence of the side effects between the two arms. **Conclusion:** The present Meta-analysis suggested that conventional treatment combined with allopurinol therapy for chronic heart failure is effective and safe. Due to the limitation of the

quality of included studies, this conclusion should be further confirmed with more high quality and large sample studies.

**【Key words】**allopurinol; heart failure; left ventricular ejection fraction; Meta-analysis

作者介绍: 令狐汝, Email: linghuru\_006@sina.com,

研究方向: 全科医疗和社区卫生服务管理与评价研究。

通信作者: 张 毅, Email: YYZhangYi@cqu.edu.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150929.1938.002.html>

(2015-09-29)

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种基础心脏疾病的共同转归,有着复杂的神经内分泌病理生理机制,临床预后较差,现有药物治疗手段主要包含利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonist, ARB)、 $\beta$ 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂等。目前研究发现尿酸升高与心力衰竭的发生及预后有着密切的关系<sup>[1]</sup>。别嘌呤醇是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,能抑制尿酸的合成。动物实验显示别嘌呤醇通过抑制氧化应激通路而改善 CHF 大鼠的心功能<sup>[2]</sup>。目前已有较多关于别嘌呤醇在成人 CHF 患者中的小样本量随机对照研究,本文将系统评价常规心衰治疗联合别嘌呤醇方案是否能有效改善 CHF 患者的心功能。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照研究,文种限中、英文。

1.1.2 研究对象 临床确诊为慢性心力衰竭的患者,纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级 $\geq$  II 级。

1.1.3 干预措施 试验组为常规心衰药物联合别嘌呤醇(常规治疗包含利尿剂、ACEI/ARB 类、 $\beta$ 受体阻断剂等),对照组为常规心衰药物治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。同时评价其对血浆 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)/N 末端 B 型利钠肽原(N terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平的影响,临床预后及其主要不良反应。

1.1.5 排除标准 ①舒张性心力衰竭;②急性心衰或慢性心衰急性发作;③数据无法提取的文献;④重复报道的文献。

### 1.2 文献检索

计算机检索 PubMed、The Cochrane library、ISI、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数据库(WanFang Data)等中英文数据库,检索时限均为各数据库建库至 2014 年 8 月。同时追溯纳入文献的参考文献,手工检索其它文献。文种限定为中文和英文。检索主题词及关键词,英文检索词包括:allopurinol, xanthine oxidase inhibition, heart failure, cardiac dysfunction, cardiac failure;中文检索词包括:别嘌呤醇、心力衰竭、心功能不全。

### 1.3 文献筛选与数据提取与质量评价

文献筛选和提取由 2 位研究者独立进行,按照纳入与排除标准独立筛选文献,用事先设计的资料提取表格提取信息,如遇分歧,讨论或查看原文协商解决。如研究报告的资料不全,则进一步与作者联系获取。由 2 名研究人员独立按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 RCT 的偏倚风险评估工

具评价纳入 RCT 的偏倚风险<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)作为疗效分析统计量,度量衡单位相同的连续性变量研究采用 MD,对于度量衡单位不同的和均数相差较大的连续性变量研究采用 SMD;计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)及其 95%CI 作为疗效分析统计量。采用  $\chi^2$  检验对各研究结果进行异质性检验,如各研究间存在异质性( $P>50\%$ ,  $P>0.1$ ),应分析异质性来源和原因,如无临床异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,如存在较大异质性则进行描述性分析;如无异质性或异质性较小( $P\leq 50\%$ ,  $P\geq 0.1$ ),可采用固定效应模型模型进行合并分析。当纳入研究足够时,则用倒漏斗图判断是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检文献 472 篇,经筛选后最后纳入文献 21 篇<sup>[4-24]</sup>,共计 1384 例患者,其中 693 患者随机分配到常规治疗加别嘌呤醇组,691 例到常规治疗组。17 篇文献明确说明研究对象为慢性心衰合并高尿酸血症患者<sup>[4-6,8-9,11-13,15-19,21-24]</sup>,3 篇文献为心衰并非高尿酸血症患者<sup>[7,10,20]</sup>,1 篇文献未明确说明研究对象是否合并高尿酸血症,但基线尿酸水平均值明显高于正常<sup>[14]</sup>。篇文献筛选及结果流程图见图 1,纳入研究的基本特征见表 1。

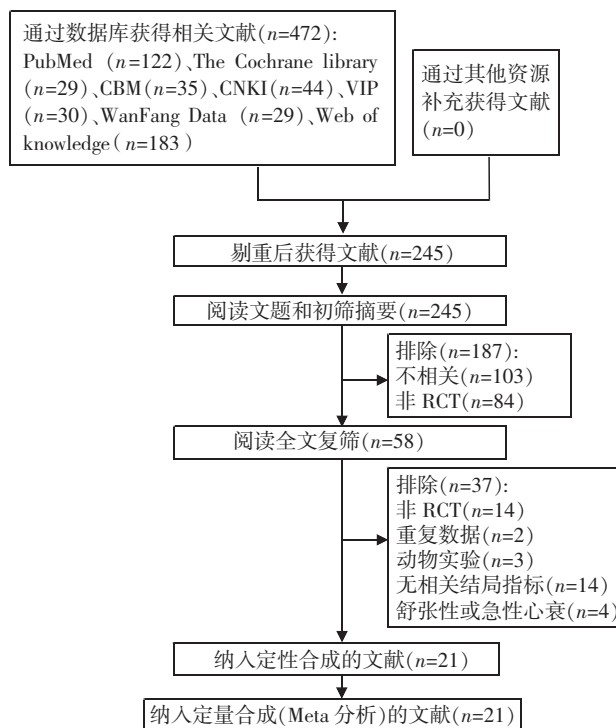


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Flow diagram of the systematic overview process

## 2.2 纳入研究的质量评价

尽管所有研究无选择性报告偏倚,但所纳入的 21 个研究中,所有研究均未对随机方法及盲法进行描述,同时无一研究描述分配隐藏方案,有 2 个研究失访人数较多<sup>[12,21]</sup>。研究

方法质量评估见表 2。

## 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 LVEF 19 篇文献报道了随访前后 LVEF 的结果,共纳入 1 305 例患者。异质性检验提示研究间存在中度异质性

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Baseline characteristics of trials included in the meta-analysis

| 纳入研究                           | 样本量<br>别嘌呤组 / 对照组 | 年龄    | 男性*<br>(%) | 心功能 NYHA 分级 (%) |      |      | 别嘌呤剂量<br>g/d               | 随访时间   | 结局<br>指标 |
|--------------------------------|-------------------|-------|------------|-----------------|------|------|----------------------------|--------|----------|
|                                |                   |       |            | II              | III  | IV   |                            |        |          |
| 肖立中 2004 <sup>[4]</sup>        | 23/22             | 52    | 71.1       | 20.0            | 57.8 | 22.2 | 0.4                        | 12周    | ①        |
| 杨海玉 2005 <sup>[5]</sup>        | 15/15             | 40/38 | 60.0       | NYHA > II 级     |      |      | 0.3                        | 2周     |          |
| 刘紫东 2007 <sup>[6]</sup>        | 30/30             | 59    | 70.0       | LVEF < 40%      |      |      | 0.4, 8 周;尿酸正常时减为 0.2       | 6月     | ①③       |
| 曾儒欣 2008 <sup>[7]</sup>        | 25/25             | NA    | 62.0       | LVEF < 50%      |      |      | 0.1, 1 周;0.2, 2 周;3 周后 0.3 | 12周    | ①④       |
| 丁 畅 2009 <sup>[8]</sup>        | 20/20             | 65.3  | 77.5       | 27.5            | 62.5 | 10.0 | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 王 晓 2009 <sup>[9]</sup>        | 32/31             | 58    | 52.4       | NYHA > II 级     |      |      | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 颜程光 2009 <sup>[10]</sup>       | 28/28             | 64    | 64.3       | 0               | 57.1 | 42.9 | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 陈协兴 2009 <sup>[11]</sup>       | 40/40             | 60    | 60.0       | 42.5            | 57.5 | 0    | 0.3                        | 3月     | ①        |
| 朱俊国 2010 <sup>[12]</sup>       | 20/20             | 60/56 | 67.5       | LVEF < 50%      |      |      | 0.1, 1 周;0.2, 2 周;3 周后 0.3 | 6月     | ①④       |
| 陆学林 2010 <sup>[13]</sup>       | 24/24             | 58    | 58.3       | NA              |      |      | 0.3                        | 12周    | ①        |
| Tousoulis 2011 <sup>[14]</sup> | 21/18             | 65/66 | 92.3       | 79.5            | 20.5 | 0    | 0.3                        | 1月     | ②        |
| 周立宇 2012 <sup>[15]</sup>       | 35/35             | 35~72 | 70.0       | 0               | 0    | 100  | 0.3                        | 2月     | ①②       |
| 王海洪 2012 <sup>[16]</sup>       | 50/50             | 60    | 68.0       | NA              |      |      | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 梁毓源 2012 <sup>[17]</sup>       | 26/30             | 53/58 | 64.3       | 33.9            | 66.1 | 0    | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 查 滨 2012 <sup>[18]</sup>       | 36/32             | 63/64 | 67.6       | 47.1            | 13.2 | 39.7 | 0.25                       | 3月     | ①        |
| 谢 峰 2012 <sup>[19]</sup>       | 36/36             | 52    | 54.2       | 43.1            | 38.9 | 18.0 | 0.3                        | 12周    | ①        |
| 肖 骏 2012 <sup>[20]</sup>       | 62/63             | 49/55 | 73.6       | NYHA II, III 级  |      |      | 0.3                        | 6~18 月 | ①②③④     |
| 魏斌超 2012 <sup>[21]</sup>       | 47/49             | 76    | 54.2       | NA              |      |      | 0.3                        | 3月     | ①        |
| 林海云 2013 <sup>[22]</sup>       | 36/36             | 45~48 | 65.3       | 23.6            | 59.7 | 16.7 | 0.3                        | 12周    | ①②       |
| 许婷媛 2013 <sup>[23]</sup>       | 47/47             | 78    | 89.4       | NYHA II, III 级  |      |      | 0.1, 1 周;0.2, 2 周;3 周后 0.3 | 4月     | ①②       |
| 单 瑞 2014 <sup>[24]</sup>       | 40/40             | 67/70 | 41.3       | 23.8            | 43.7 | 32.5 | 0.2                        | 8周     | ①②       |

注:\* 总体人口特征;NA,数据无法获得;NYHA, 纽约心功能分级;①LVEF,②血浆 BNP/ NT-proBNP,③临床预后,④不良反应

表 2 纳入研究的方法学质量评估

Tab.2 Risks for bias in included studies

| 纳入研究                           | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法      |       | 失访/退出 | 选择性报告 | 其它偏倚 |
|--------------------------------|------|------|---------|-------|-------|-------|------|
|                                |      |      | 研究者、受试者 | 结局测量者 |       |       |      |
| 肖立中 2004 <sup>[4]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 杨海玉 2005 <sup>[5]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 刘紫东 2007 <sup>[6]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 曾儒欣 2008 <sup>[7]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 丁 畅 2009 <sup>[8]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 王 晓 2009 <sup>[9]</sup>        | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 颜程光 2009 <sup>[10]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 陈协兴 2009 <sup>[11]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 朱俊国 2010 <sup>[12]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 是     | 否     | 不清楚  |
| 陆学林 2010 <sup>[13]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| Tousoulis 2011 <sup>[14]</sup> | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 周立宇 2012 <sup>[15]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 王海洪 2012 <sup>[16]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 梁毓源 2012 <sup>[17]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 查 滨 2012 <sup>[18]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 谢 峰 2012 <sup>[19]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 肖 骏 2012 <sup>[20]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 魏斌超 2012 <sup>[21]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 是     | 否     | 不清楚  |
| 林海云 2013 <sup>[22]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 许婷媛 2013 <sup>[23]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |
| 单 瑞 2014 <sup>[24]</sup>       | 不清楚  | 不清楚  | 不清楚     | 不清楚   | 否     | 否     | 不清楚  |

( $P=0.000$ ,  $I^2=75\%$ ), 所以采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果示 2 组间具有统计学意义 ( $MD=5.83$ ,  $95\%CI=4.65\sim 7.01$ ,  $P=0.000$ ), 依次剔除所纳入研究后结果仍然稳定。根据基线是否合并高尿酸血症进行亚组分析后结果显示别嘌呤醇组均能明显改善 LVEF 值, 分别为  $MD=6.09$ ,  $95\%CI=4.73\sim 7.45$ ,  $P=0.000$ ;  $MD=4.49$ ,  $95\%CI=2.99\sim 5.99$ ,  $P=0.000$ 。见图 2。

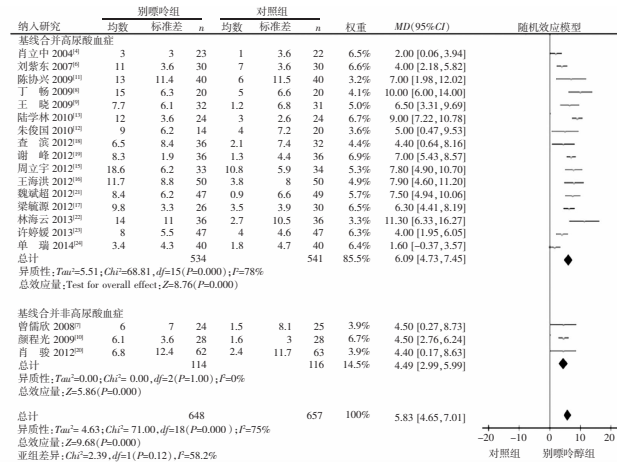


图 2 别嘌呤醇对慢性心衰患者 LVEF 影响的森林图

Fig.2 Forest plots for the effect of allopurinol therapy on LVEF in patients with CHF

2.3.2 血浆 BNP/NT-proBNP 1 篇文献报道了别嘌呤醇治疗后血浆 BNP 的变化<sup>[24]</sup>, 5 篇文献报道了 NT-proBNP 的变化, 共纳入 477 例患者。因各研究间均数相差较大, 因而采用 SMD。异质性检验提示研究间异质性高 ( $P=0.001$ ,  $I^2=75\%$ ), 所以采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果示两组间具有统计学意义 ( $SMD=-0.62$ ,  $95\%CI=-1.00\sim -0.24$ ,  $P=0.001$ ), 依次剔除所纳入研究后结果仍然稳定, 见图 3。

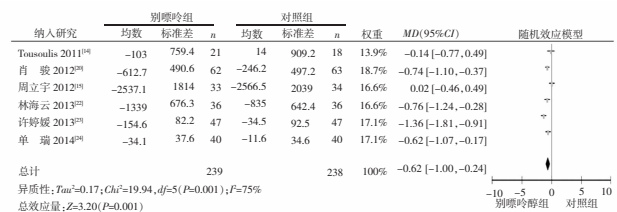


图 3 别嘌呤醇对慢性心力衰竭患者血浆 BNP/NT-proBNP 影响的森林图

Fig.3 Forest plots for the effect of allopurinol therapy on plasma BNP/NT-proBNP in patients with CHF

2.3.3 临床预后 2 篇文献报道了别嘌呤醇与对照组比较的因心衰再入院情况, 共纳入 185 例患者<sup>[6, 20]</sup>。异质性检验提示研究间异质性较低 ( $P=0.82$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果示 2 组间具有统计学意义 ( $RR=0.43$ ,  $95\%CI=0.22\sim 0.84$ ,  $P=0.01$ )。2 篇文献报道了别嘌呤醇与对照组比较的心源性死亡发生情况, 共纳入 185 例患者。异质性检验

提示研究间无异质性 ( $P=0.79$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果示 2 组间差异无统计学意义 ( $RR=0.23$ ,  $95\%CI=0.04\sim 1.31$ ,  $P=0.10$ ), 见图 4。

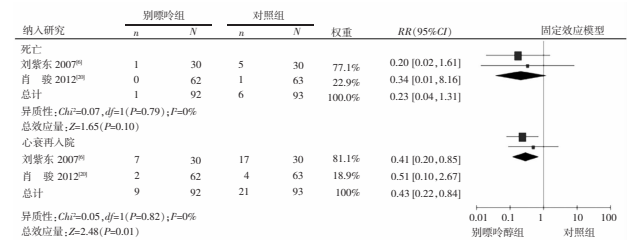


图 4 别嘌呤醇对慢性心力衰竭患者临床临床预后的 Meta 分析  
Fig.4 Forest plots for the effect of allopurinol therapy on clinical outcomes in patients with CHF

2.3.4 不良反应 3 篇文献报道了不良反应, 由于原始数据不充分及评价标准不一, 所以未进行合并只进行描述性报告。1 篇文献报道了别嘌呤醇组出现 1 例轻度腹泻及 1 例皮疹<sup>[7]</sup>, 1 篇文献报道别嘌呤醇组出现 5 例腹泻及 1 例皮疹, 其中有 2 例严重腹泻<sup>[12]</sup>。另一篇文献报道了试验组出现 1 例过敏性皮炎<sup>[20]</sup>。3 篇文献均未报道对照组不良反应事件的发生, 同时其余纳入文献均未报告别嘌呤醇安全性的相关结局事件。

2.3.5 发表偏倚 分别以纳入文献的 MD 值为横坐标, 以 SE[MD]为纵坐标绘制倒漏斗图, 漏斗图对称, 提示纳入研究的发表偏倚不大(图 5)。

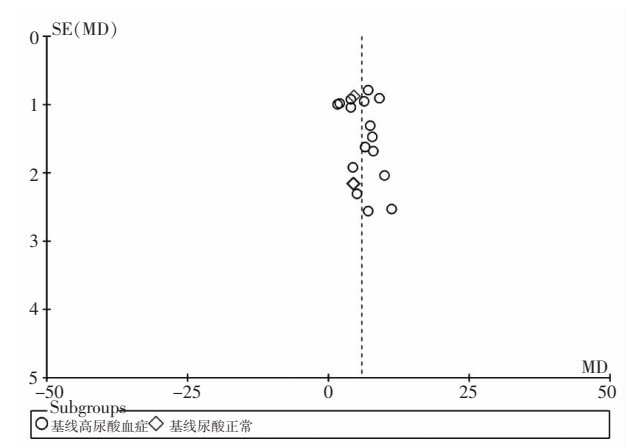


图 5 纳入研究 LVEF 的漏斗图

Fig.5 Funnel plot of the included studies in meta-analysis of LVEF

### 3 讨论

在心衰动物模型中发现氧化应激损伤增加, 心肌抗氧化能力降低, 而心衰患者体内的氧化应激标志物也明显升高, 这些说明活性氧在心衰的发生发展中起着重要的作用。别嘌呤醇能抑制黄嘌呤氧化



酶催化产生活性氧,所以其可能成为潜在的心衰治疗方式<sup>[2,25]</sup>。在观察性研究<sup>[26]</sup>中已经发现别嘌呤醇能改善心衰患者临床预后,但因存在较多偏倚,这还需要随机对照研究来证实。本研究首次对别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭进行系统评价,总共纳入 21 个 RCTs,其中 18 个研究中的患者基础合并高尿酸血症,3 个研究纳入了心衰合并非高尿酸患者,共计 1 384 例患者纳入 Meta 分析。结果显示在常规心衰治疗基础上使用别嘌呤醇可以改善 LVEF,根据基础是否合并高尿酸血症进行亚组分析得到一致结果,同时别嘌呤组也能显著降低血清 BNP/NT-proBNP 水平。尽管有两篇研究报道了因心衰再入院及死亡的相关临床预后事件,Meta 分析结果也显示其能减少因心衰再入院率,但因两篇文献样本量小,且设计不严谨,对此结果还需后期研究进一步证实。在所报道的不良反应中,主要以皮疹及腹泻为主,但两组间差异并未达到统计学意义。

但本系统评价纳入的研究均为小样本研究,同时纳入研究不符合随机对照研究的发表规范,几乎所有纳入的研究均未描述随机方法的产生、实施以及盲法的应用,这降低了纳入研究的质量,存在偏倚。所以建议今后开展多中心、大样本的 RCT,在方法学上充分随机,实施分配隐藏,正确的盲法,从而得出更为可靠的结论来指导临床工作,而正在进行的 EXACT-HF 研究<sup>[27]</sup>是别嘌呤醇在高尿酸血症心衰患者中应用的多中心,双盲,安慰剂随机对照研究,我们也期待其结果。

## 参 考 文 献

- [1] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(1): 15-24.
- [2] 王真真, 刘地川, 蔡 敏, 等. 别嘌呤醇对慢性心衰大鼠心功能的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(10): 1021-1025.
- [3] Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] [M]. The Cochrane Collaboration, 2011: 1-552.
- [4] 肖立中, 江志平, 黄 志, 等. 别嘌呤醇对充血性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 心脏杂志, 2004, 16(5): 452-453.
- [5] 杨海玉, 曾玉杰, 廖 琼, 等. 心衰患者尿酸对血管内皮功能的影响及别嘌呤醇的干预[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(10): 32-34.
- [6] 刘紫东. 别嘌呤醇对伴高尿酸血症慢性心力衰竭患者的治疗[J]. 中国医师进修杂志: 内科版, 2007, 30(3): 65-66.
- [7] 曾儒欣, 林宝秋, 梅山智. 别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭患者心功能的作用[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(1): 84-85.
- [8] 丁 畅, 吴晓旭, 汤 涌. 别嘌呤醇对合并高尿酸血症的慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 黑龙江医学, 2009, 33(1): 19-20.
- [9] 王 晓, 胡忠良, 蒋志明. 别嘌呤醇治疗伴高尿酸血症的慢性心力衰竭疗效观察[J]. 心脑血管病防治, 2009, 9(1): 65-66.
- [10] 颜程光, 刘旭阳, 王俊谊, 等. 别嘌呤醇对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 井冈山学院学报: 综合版, 2009, 30(2): 81-82.
- [11] 陈协兴, 叶明芳. 别嘌呤醇对合并高尿酸血症的慢性心力衰竭患者心功能及运动耐量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(16): 1-3.
- [12] 朱俊国, 张林林, 李 勋. 两种降尿酸药物治疗慢性心力衰竭伴高尿酸血症患者效果的比较[J]. 心脏杂志, 2010, 22(5): 724-726.
- [13] 陆学林. 别嘌呤醇对伴高尿酸血症慢性心力衰竭患者心功能和血尿酸水平的影响[J]. 临床医学工程, 2010, 17(6): 52-53.
- [14] Tousoulis D, Andreou I, Tsias M, et al. Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of inflammatory process and oxidative stress[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(1): 151-157.
- [15] 周立宇, 朱宏宇, 段本泳, 等. 别嘌呤醇辅助治疗慢性心力衰竭合并高尿酸血症的有效性及安全性观察[J]. 山东医药, 2012, 52(18): 52-53.
- [16] 王海洪. 别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭伴高尿酸血症的临床研究[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(14): 61-62.
- [17] 梁毓源, 王光权, 王 龙, 等. 别嘌呤醇治疗对伴高尿酸血症慢性心衰患者心功能的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(3): 737-738.
- [18] 查 滨, 张 莉, 隋振龙. 别嘌呤醇治疗慢性心力衰竭合并高尿酸血症的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2012, 23(5): 517-520.
- [19] 谢 锋. 别嘌呤醇治疗伴高尿酸血症慢性心力衰竭临床观察[J]. 中外健康文摘, 2012(32): 7-8.
- [20] 肖 骏, 李 均, 张 颖, 等. 别嘌呤醇改善非高尿酸血症慢性心力衰竭患者心功能[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(11): 1322-1325.
- [21] 魏斌超. 别嘌呤醇对慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 中国医药指南, 2012, 10(22): 4-5.
- [22] 林海云, 陈以初, 熊 斌. 别嘌呤醇对慢性心力衰竭合并高尿酸血症患者的临床疗效研究[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(10): 22.
- [23] 许婷媛, 常彬宾, 彭华生, 等. 别嘌呤醇对伴高尿酸血症老年慢性心力衰竭患者心功能的影响[J]. 实用老年医学, 2013, 27(1): 29-31.
- [24] 单 瑞, 程爱娟, 吴尚勤. 苯溴马隆与别嘌呤醇对心力衰竭伴高尿酸血症患者炎症因子及心功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(4): 380-383.
- [25] Karantalis V, Schulman IH, Hare JM. Nitroso-redox imbalance affects cardiac structure and function[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(9): 933-935.
- [26] Gotsman I, Keren A, Lotan C, et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival[J]. J Card Fail, 2012, 18(9): 694-701.
- [27] Givertz MM, Mann DL, Lee KL, et al. Xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients: design and rationale of the EXACT-HF study[J]. Circulation Heart failure, 2013, 6(4): 862-868.

(责任编辑: 冉明会)