

## 系统评价

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000471

## 他汀类药物对预防胆囊结石形成及降低胆囊切除风险的系统评价

张俊杰, 周 亮, 陈文生

(第三军医大学西南医院全军消化病研究所, 重庆 400038)

**【摘要】目的:**系统评价他汀类药物在预防胆囊结石形成及降低胆囊切除风险的疗效。**方法:**计算机检索 PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, 中国生物医学文献数据库和维普数据库等, 全面搜集并纳入他汀类药物预防胆囊结石形成及降低胆囊切除风险相关的临床研究。采用 RevMan5.0 软件及 Stata11.0 软件对数据进行 Meta 分析。**结果:**纳入 14 篇文献, 其中有 5 篇随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 3 篇自身前后对照, 共计 140 人; 另外还有 4 篇病例对照研究, 2 篇队列研究, 共观察 811 393 人, 胆囊切除患者 65 605 例, 745 788 例健康人群。RCTs 及自身前后对照研究结果示: 他汀类药物组在降低胆汁胆固醇方面, 差异有统计学意义( $SMD=0.41, 95\%CI=0.08-0.73, P=0.009$ ); 他汀类药物组在降低胆固醇饱和指数方面优于对照组, 差异有统计学意义( $SMD=0.53, 95\%CI=0.22-0.84, P=0.001$ )。病例对照及队列研究结果示: 他汀类药物暴露 1~2 年( $OR=0.89, 95\%CI=0.84-0.94$ )、大于 2 年( $OR=0.79, 95\%CI=0.67-0.94$ ), 较暴露时限小于 1 年( $OR=1.13, 95\%CI=1.04-1.22$ ) 在降低胆囊切除风险方面, 差异有统计学意义。**结论:**他汀类药物的治疗能降低患者体内胆固醇饱和指数以及胆汁内胆固醇浓度, 可能对抑制胆囊结石的形成有一定的作用。他汀类药物暴露 1 年以上可能有降低胆囊结石患者胆囊切除的风险。

**【关键词】**他汀类药物; 胆囊结石; 胆囊切除; 血脂异常; 胰岛素抵抗; Meta 分析; 系统评价

**【中图分类号】**R575.5

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2014-07-06

## Efficacy of statins for preventing gallstone formation and reducing the risk of cholecystectomy: a systematic review

Zhang Junjie, Zhou Liang, Chen Wensheng

(Institute of Gastroenterology of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the efficacy of statins for preventing gallstone formation and reducing the risk of cholecystectomy. **Methods:** PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CBM and VIP library were searched for all studies relating to statins in the prevention of gallstone formation and reduction of cholecystectomy risk. Meta analysis was performed by using Rev Man 5.0 software and Stata11.0 software. **Results:** Fourteen studies were enrolled including 5 RCTs, 3 self pre-and post-control observations, 4 case-control studies, 2 cohort studies with a total of 811 393 people (65 605 patients and 745 788 controls). The result of RCTs and self-control studies showed that there were significant statistical differences between statin group and control group in lowering biliary cholesterol concentration ( $SMD=0.41, 95\%CI=0.08-0.73, P=0.009$ ). The cholesterol saturation index (CSI) ( $SMD=0.53, 95\%CI=0.22-0.84, P=0.001$ ) in the statin group was significant lower than that in the control group. The Meta analysis results of case-control and cohort studies showed that there were statistical differences in reducing cholecystectomy risk among different exposure duration of statins (1-2 years:  $OR=0.89, 95\%CI=0.84-0.94$ ); >2 years:  $OR=0.79, 95\%CI=0.67-0.94$ ; <1 year:  $OR=1.13, 95\%CI=1.04-1.22$ ). **Conclusion:** Statin can reduce the biliary cholesterol concentration and bile CSI and may have certain effect on inhibiting the formation of gallstones. The exposure duration of statins more than one year exerts effect on lowering the risk of gallstone diseases after cholecystectomy.

**【Key words】** statins (Simvastatin Fluvastatin Pravastatin Lovastatin); gallstone; cholecystectomy; dyslipidemia; insulin resistance; Meta analysis; systematic review

胆石病是指原发于胆道系统(包括胆道和胆囊)内的自发性结石, 是世界范围内最常见、花费较高的消化疾病。按结石组成成分不同分为胆固醇结

石、胆色素结石, 其中 90% 为胆固醇结石。流行病学显示: 西方发达国家胆石病的发病率从 5.9% 上升到 21.9%, 同样亚洲的发病率也逐年上升, 从 3.1% 增加到 10.7%<sup>[1-2]</sup>。随着近年代谢疾病的增多, 胆结石的发病率可能会再次升高。大约 20% 的患者会出现症状及并发症如胆囊炎、化脓性胆管炎、胰腺炎、肝硬化等<sup>[3]</sup>。

作者介绍: 张俊杰, Email: 434691463@qq.com,

研究方向: 胆囊结石的内科治疗。

通信作者: 陈文生, Email: wenshengchen@hotmail.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150209.1120.026.html>

(2015-02-09)

胆结石的病因复杂,常与年龄、性别、遗传有关,近年来发现胆固醇结石的形成与血脂代谢异常、肥胖、2 型糖尿病、女性绝经后激素治疗有着密切的关系<sup>[4-6]</sup>。

他汀类药物是  $\beta$  羟基甲戊二酸单酰辅酶 A 的竞争性抑制剂,而后者是胆固醇生物合成中的限速酶,不仅能抑制肝脏胆固醇的合成,同时能降低胆汁中胆固醇的浓度,通过其联合效应有降低胆结石风险的潜在效应。目前常用的他汀类药物包括洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀<sup>[7]</sup>。近年来有关他汀类药物降低胆结石切除风险的文章逐渐增多,在 2 个大型流行病学研究中已经观察到他汀药物能明显降低胆结石切除的风险,一些研究报道他汀药物能减轻胆结石的临床症状并有溶石的作用<sup>[8]</sup>,另外一些研究报道他汀类药物对胆结石无治疗作用,因此仍存在较大的争议,目前国内外仍没有此方面的循证依据。本研究通过 Meta 分析评价他汀类药物在预防胆结石形成及降低胆结石切除风险方面的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准

①文献类型:随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)、自身对照试验和观察性研究。

②研究对象:经超声明确诊断的胆结石或已行胆囊切除的患者,包括 2 型糖尿病伴有轻度高脂血症、高脂血症、肥胖伴有轻度高脂血症等胆结石高危人群,不包括胆固醇在正常水平的糖尿病、肥胖等患者。

③干预措施:针对 RCTs 和自身前后对照研究,药物组为他汀类药物,对照组为安慰剂或空白对照。

④暴露因素:针对病例对照和队列研究,暴露组为使用他汀类药物。

⑤研究无论是否使用盲法,如果存在重复发表的情况,仅选取数据最完整的文献进行纳入。

⑥结局指标 主要结局指标:他汀类药物暴露下的患者胆结石切除发生情况;次要结局指标:干预前后患者的胆汁胆固醇饱和指数,胆汁内胆固醇浓度。

### 1.2 排除标准

RCTs 及自身前后对照研究:①未经超声影像学诊断的胆结石患者、使用激素替代治疗或者影响血脂代谢的药物,以及试验期间有并发症如胆囊炎、胆管梗阻、胆管炎;②试验组为他汀类与其他药物(如消胆胺、熊去氧胆酸等)联合使用的研究;③数据提供不全;④重复发表、综述、动物研究、无明确诊断标准或个案报道。

病例对照及队列研究:①随访期间有酒精及药物滥用史;②有肝癌、胆管癌、自身免疫病史。

### 1.3 文献检索

通过计算机检索英文数据库 PubMed、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials 以及中文数据库中国生物

医学文献数据库(CBM)和维普数据库(VIP)。所有检索策略通过预检索后确定,英文检索式“Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR statins”AND“gallstones OR cholelithiasis OR cholesterol AND gallstones”AND“cholecystectomy OR cholecystectomies”AND“dyslipidemias”AND“insulin resistance”;中文检索式为“他汀”AND“胆结石形成”OR“胆结石切除”OR“血脂异常”OR“胰岛素抵抗”,检索时限从建库至 2014 年 3 月,文献语种限定为中文和英文。

### 1.4 纳入文献质量评价

按 Cochrane 系统推荐的质量评价方法对纳入的非观察性研究进行评价,包括随机分配方法、分配隐藏、基线一致性、是否采用盲法、是否存在失访退出、是否运用意向治疗分析 6 个方面。根据质量结果将文献分为 A、B、C 3 个等级。观察性研究参考 The Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评价原则<sup>[9]</sup>:通过研究对象选择、组间可比性及暴露因素测量这 3 方面评价,满分 9 分,大于等于 7 分为高质量文章。

### 1.5 资料数据提取

由 2 位研究者分别阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否纳入。2 名研究员独立筛选研究、提取资料并交叉核对,对有分歧的文献通过讨论或咨询第三位研究员解决。按照预先制定的资料提取表提取以下内容:(1)一般资料情况:包括第一作者姓名、发表日期等;(2)研究人群患病类型;(3)样本量;(4)治疗组的用药类型及剂量;(5)研究设计类型;(6)试验结果:胆固醇饱和指数及胆汁内胆固醇浓度;(7)年龄、性别、运动情况等因素调整后的 OR 值及 95%可信区间。

### 1.6 统计学分析

提取纳入文献的终点数据,RCTs 及自身前后对照研究提取胆固醇饱和指数及胆汁内胆固醇浓度变化这 2 项指标,采用标准化均数差(SMD)及 95%CI 为疗效分析统计量;观察性研究提取他汀类药物与胆结石切除的风险情况时,则采用 OR 值及 95%CI 作为分析统计量。合并前,对合并数据进行异质性检验。如果  $P \leq 0.1$ , $I^2 \geq 50\%$ ,结果认为存在异质性,采用随机效应模型进行合并,并通过对纳入文献的基线资料进行分析,找寻异质性来源,并进行亚组分析;如果  $P > 0.1$ , $I^2 < 50\%$ ,则还不能其存在异质性,则采用固定效应模型进行合并。发表偏倚的检测则采用 Begg's 检验与 Egger's 检验。以上的数据分析采用 RevMan5.0 软件和 Stata11.0 软件。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

通过预先制定的检索策略,检出英文文献 234 篇,中文文献 0 篇,阅读标题及摘要后排除文献 186 篇,其中重复发表文献 112 篇,与研究目的不相关文献 74 篇;对余下的 48 篇文献进一步全文阅读,34 篇文献被排除,其中 13 篇文献为诊断标准不明确;12 篇文献为综述;6 篇文献试验组为他汀类药物与其它药物联合使用的研究;3 篇文献数据提供不全。最终纳入 14 篇文献,其中 5 篇是 RCTs<sup>[10-11,13,16-17]</sup>,3 篇是自身前后对照<sup>[12,14-15]</sup>,6 篇是观察性研究<sup>[18-23]</sup>。文献检索流程及结果详见图 1。

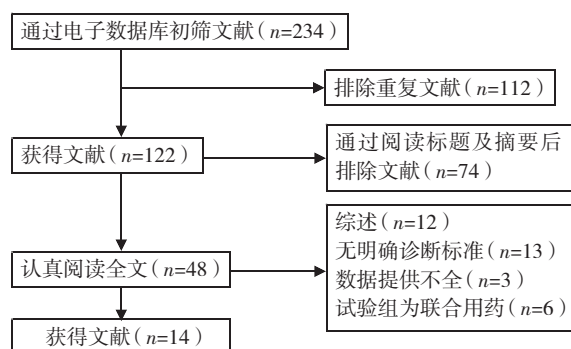


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

## 2.2 纳入研究的基本信息

纳入的 14 项研究<sup>[10-23]</sup>, 其中 8 篇计量研究中, 5 项研究是 RCTs<sup>[10-11, 13, 16-17]</sup>, 3 项为自身前后对照试验<sup>[12, 14-15]</sup>。Okamoto 等的研究<sup>[10]</sup>, 将研究对象随机分为 4 个组, 其中 1 组为他汀类药物组, 另 3 组分别是 UDCA 组、UDCA+Statin 组、空白对照组, 本次研究只提取其中他汀类药物组和对照组的结果数据; 这 8 篇文献都以安慰剂作为对照 (表 1)。这 8 篇研究总共纳入了 140 名病人 (包括胆囊结石患者、2 型糖尿病患者、

高脂血症患者)。另外 6 篇是观察性研究, 共观察 811 393 例, 65 605 例胆囊结石患者, 745 788 例健康人群作为对照。其中 4 篇<sup>[19, 21-23]</sup>为病例对照研究, 另 Caroli-Bosc 等<sup>[18]</sup>、Tsai C-J 等<sup>[20]</sup>这 2 篇文献为队列研究。6 篇研究分别对他汀类药物暴露时间进行分析, 见表 1。

## 2.3 质量评价结果

本次纳入的研究中, 有 2 篇 RCTs<sup>[11, 16]</sup>描述了随机分配方法, 且无明显的组间差异, 另外有 5 篇 RCTs 均对退出及失访做了追踪, 其中 2 篇文献<sup>[13, 15]</sup>的失访率分别是 18%、4%; 1 篇<sup>[23]</sup>文献对盲法进行描述, 余未做详细描述, 这 5 篇文献研究均未描述分配隐藏情况。6 篇<sup>[18-23]</sup>观察性研究采用 NOS 评分标准进行评价, 有 5 篇<sup>[19-23]</sup>评分在 7 分, 1 篇文献<sup>[18]</sup>为 6 分。详见表 2、3。

## 2.4 Meta 分析结果

2.4.1 胆汁胆固醇饱和指数的变化 5 篇 RCTs 和 3 篇自身前后研究报道了胆汁胆固醇饱和指数的变化<sup>[10-17]</sup>, 各研究间无统计学异质性 ( $P=0.12$ ,  $I^2=39\%$ ), 采用固定效应模型进行分析 (图 2)。Meta 分析结果显示: 与对照组相比, 他汀类药物组能降低胆固醇饱和指数, 2 组比较差异有统计学意义 ( $SMD=0.53$ ,  $95\%CI=0.22\sim0.84$ ,  $P=0.001$ ), 提示他汀类药物在胆结石形成方面有一定的抑制作用。

表 1 纳入研究的基本特征 (RCTs 及自身前后对照研究)

Tab.1 Characteristics of included trials (RCTs and before-after study)

| 作者 (年份)                      | 年龄         | 随访时间 | 纳入人群         | 结局指标测得例数 (n) |               | 试验组<br>药物 | 对照组<br>药物 | 药物剂量<br>及方式 | 设计类型   | 结局<br>指标 |
|------------------------------|------------|------|--------------|--------------|---------------|-----------|-----------|-------------|--------|----------|
|                              |            |      |              | 试验组<br>(男/女) | 对照组 (男/<br>女) |           |           |             |        |          |
| Chapman 1998 <sup>[15]</sup> | 62         | 1年   | 胆囊结石患者       | 11(5/6)      | N/A           | 普伐他汀      | N/A       | 20 mg 口服    | 自身前后对照 | ①②       |
| Okamoto 1994 <sup>[10]</sup> | 36~80      | 1~2周 | 胆囊结石患者       | 6(1/5)       | 7(2/5)        | 普伐他汀      | 安慰剂       | 20 mg 口服    | RCTs   | ①②       |
| Reihner 1990 <sup>[17]</sup> | 31~71      | 3周   | 胆囊结石患者       | 10(2/8)      | 20(5/15)      | 普伐他汀      | 安慰剂       | 40 mg 口服    | RCTs   | ①②       |
| Smit 1995a <sup>[13]</sup>   | 51 ± 12    | 3周   | 胆囊结石患者       | 13(6/7)      | 14(3/11)      | 普伐他汀      | 安慰剂       | 40 mg 口服    | RCTs   | ①②       |
| Smith 2000 <sup>[16]</sup>   | 51 ± 20.6  | 3周   | 胆囊结石患者       | 7(2/5)       | 6(1/5)        | 普伐他汀      | 安慰剂       | 20 mg 口服    | RCTs   | ①②       |
| Smit 1995 <sup>[12]</sup>    | 53 ± 14.1  | 1个月  | 高胆固醇血症       | 8(4/4)       | N/A           | 辛伐他汀      | N/A       | 20 mg 口服    | 自身前后对照 | ①②       |
| Tazuma 1995 <sup>[14]</sup>  | 60         | 1年   | 高脂血症患者       | 18(2/16)     | N/A           | 普伐他汀      | N/A       | 10 mg 口服    | 自身前后对照 | ①②       |
| Wilson 1994 <sup>[11]</sup>  | 54.8 ± 8.7 | 3个月  | 2型糖尿病伴轻度高脂血症 | 10(2/8)      | 10(2/8)       | 辛伐他汀      | 安慰剂       | 20 mg 口服    | RCTs   | ①        |

注: ①胆固醇饱和指数; ②胆汁内胆固醇浓度; N/A 未提及

表 2 纳入研究的基本特征 (病例对照及队列研究)

Tab.2 Characteristics of included trials (case-control and cohort studies)

| 研究                             | 年份   | 年龄 (a)    | 暴露<br>时间<br>(年) | 胆囊切除组      |                | 对照组            |                  | 调整后的<br>OR/RR 值<br>(b) | 暴露剂量及用<br>药方式 | 95%可信<br>区间 | 研究类型 | 质量<br>评价 |
|--------------------------------|------|-----------|-----------------|------------|----------------|----------------|------------------|------------------------|---------------|-------------|------|----------|
|                                |      |           |                 | 暴露他汀<br>药物 | 样本量            | 暴露他汀药物         | 样本量              |                        |               |             |      |          |
| Bodmer <sup>[21]</sup>         | 2009 | 53.4 ± 15 | <1              | 277(188)   | 27 035(20 656) | 832            | 106 531(81 463)  | 1.10                   | 20~40 mg 口服   | 0.95~1.27   | 病例对照 | 7分       |
|                                |      |           | 1~2             | 690(434)   |                | 2 550          |                  | 0.85                   |               |             |      |          |
|                                |      |           | >2              | 865(488)   |                | 3 960          |                  | 0.64                   |               |             |      |          |
| Erichsen <sup>[22]</sup>       | 2011 | 54.6      | <1              | 464(279)   | 32 494(22 371) | 3 443(1 434)   | 324 925(223 702) | 1.17                   | 20~40 mg 口服   | 1.0~1.30    | 病例对照 | 7分       |
|                                |      |           | 1~2             | 813(464)   |                | 7 368 (4 180)  |                  | 0.89                   |               |             |      |          |
|                                |      |           | >2              | 487(280)   |                | 4 769(2 658)   |                  | 0.76                   |               |             |      |          |
| Chiu <sup>[23]</sup>           | 2012 | 66.8      | <1              | 60(41)     | 1 014(456)     | 60(41)         | 1 014(456)       | 1.05                   | 20~40 mg 口服   | 0.72~1.54   | 病例对照 | 7分       |
|                                |      |           | 1~2             | 125(68)    |                | 120(62)        |                  | 1.12                   |               |             |      |          |
|                                |      |           | >2              | 65(39)     |                | 60(38)         |                  | 1.30                   |               |             |      |          |
| Gonzalez-Perez <sup>[19]</sup> | 2007 | 61.3      | <1              | 16(10)     | 2 353(1 694)   | 55(39)         | 10 000(7 200)    | 0.59                   | 20~40 mg 口服   | 0.31~1.11   | 病例对照 | 7分       |
|                                |      |           | >1              | 15(7)      |                | 50(31)         |                  | 0.72                   |               |             |      |          |
| Tsai <sup>[20]</sup>           | 2009 | 64.8      | <2              | 113(113)   | 2 579(2 579)   | 13 907(13 907) | 302 618(302 618) | 0.83c                  | 20~40 mg 口服   | 0.68~1.01   | 队列研究 | 7分       |
|                                |      |           | >2              | 54(54)     |                | 7 657(7 657)   |                  | 0.81c                  |               |             |      |          |
| Caroli-Bosc <sup>[18]</sup>    | 2001 | 61.5      | >2              | 7(4)       | 130(102)       | 31(18)         | 700(413)         | 1.4c                   | 20~40 mg 口服   | 0.6~3.2     | 队列研究 | 6分       |

注: a, 病例组和对照组的基线年龄一样; ( ) 括号里的数字为女性样本量; b, 是将年龄、性别等因素校正过后的 OR/RR 值; c, 说明为 RR 值

表 3 纳入的 RCTs 及自身前后对照研究质量评价

Tab.3 Evaluation on quality evaluation of metrical studies

| 研究                           | 随机分配  | 分配隐藏 | 盲法  | 基线一致性 | 失访和退出 | 意向性分析 | 质量等级 |
|------------------------------|-------|------|-----|-------|-------|-------|------|
| Chapman 1998 <sup>[15]</sup> | 无     | 无    | 无   | 好     | 报道    | 有     | C    |
| Okamoto 1994 <sup>[10]</sup> | 不清楚   | 不清楚  | 不清楚 | 好     | 报道    | 有     | B    |
| Reihner 1990 <sup>[17]</sup> | 不清楚   | 不清楚  | 不清楚 | 好     | 报道    | 有     | B    |
| Smit 1995a <sup>[13]</sup>   | 不清楚   | 不清楚  | 双盲  | 好     | 报道    | 有     | B    |
| Smith 2000 <sup>[16]</sup>   | 随机数字法 | 奇数法  | 不清楚 | 好     | 报道    | 有     | B    |
| Smit 1995 <sup>[12]</sup>    | 无     | 无    | 无   | 好     | 报道    | 有     | C    |
| Tazuma 1995 <sup>[14]</sup>  | 无     | 无    | 无   | 好     | 报道    | 有     | C    |
| Wilson 1994 <sup>[11]</sup>  | 随机数字法 | 不清楚  | 不清楚 | 好     | 报道    | 有     | B    |

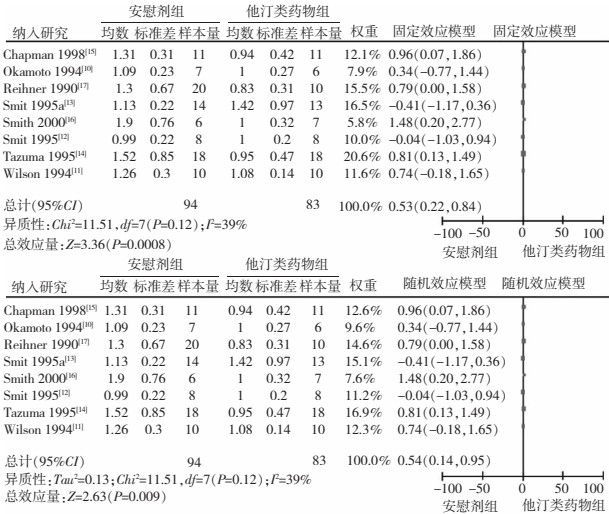


图 2 他汀类药物与安慰剂治疗后胆固醇饱和指数 (CSI) 变化比较的 Meta 分析

Fig.2 Change of biliary cholesterol saturation index between statin group and placebo group

2.4.2 胆汁内胆固醇浓度变化 5 篇 RCTs 和 2 篇自身前后研究报道了胆汁胆固醇量的变化<sup>[10,12-17]</sup>,各项研究之间无统计学异质性( $P=0.17$ , $I^2=34\%$ ),采用固定效应模型进行分析。详见图 3。Meta 分析结果显示:与对照组相比,他汀类药物组能降低胆汁内胆固醇的含量,2 组比较差异有统计学意义( $SMD=0.41$ , $95\%CI=0.08\sim0.73$ , $P=0.009$ )。

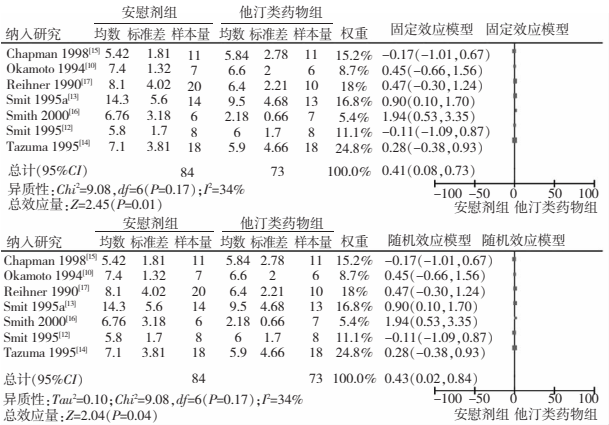
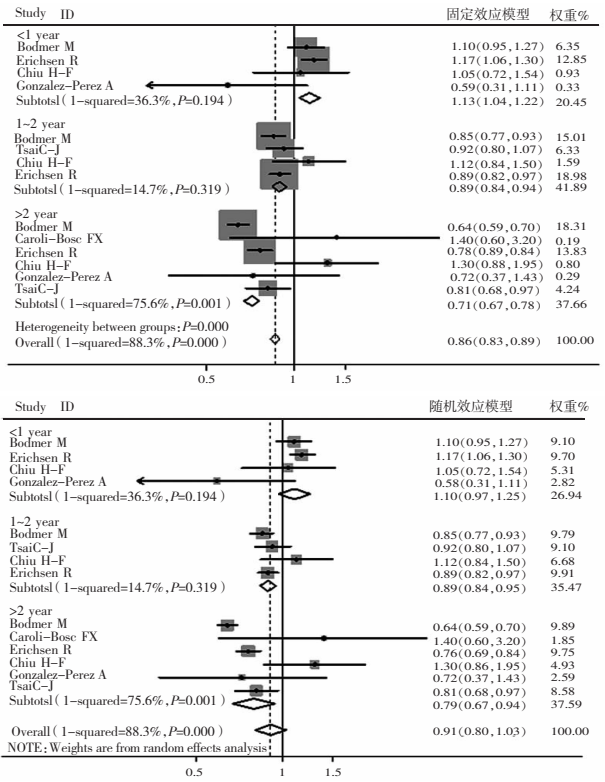


图 3 他汀类药物与安慰剂治疗后胆汁内胆固醇浓度变化比较的 Meta 分析

Fig.3 Change of biliary cholesterol concentration between statin group and placebo group

2.4.3 他汀药物暴露时间与胆囊切除风险的关系 4 篇病例对照和 2 篇队列研究<sup>[18-23]</sup>分别报道了他汀类药物暴露时间(分为<1 年、1~2 年、>2 年),结果分别对 3 个不同暴露时间进行汇总,其中 4 项<sup>[19,21-23]</sup>研究报道了他汀药物服用时间小于 1 年,还不能认为各项研究之间有统计学异质性( $P=0.194$ , $I^2=36.3\%$ ),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示:暴露他汀药物时间小于 1 年的患者并无降低胆囊切除的风险,两组比较差异无统计学意义( $OR=1.13$ , $95\%CI=1.04\sim1.22$ )。4 项<sup>[20-23]</sup>研究暴露他汀药物在 1~2 年的各项研究之间无统计学异质性( $P=0.319$ , $I^2=14.7\%$ ),采用固定效应模型,结果显示:服用他汀药物时间在 1~2 年的患者能降低胆囊切除的风险,2 组比较差异有统计学意义( $OR=0.89$ , $95\%CI=0.84\sim0.94$ )。6 项<sup>[18-23]</sup>研究报道了暴露时间大于 2 年,各项研究之间有统计学异质性( $P=0.001$ , $I^2=75.6\%$ ),采用随机效应模型,结果显示:服用他汀药物时间大于 2 年的患者能降低胆囊切除的风险,2 组比较差异有统计学意义( $OR=0.79$ , $95\%CI=0.67\sim0.94$ )(图 4)。



注:■代表合并权重,●-相对风险和 95%可信区间;◆代表合并的相对风险

图 4 他汀类药物暴露与胆囊切除风险关系的 Meta 分析

Fig.4 Relationship between statin exposure and the risk of cholecystectomy

## 2.5 发表偏倚分析

胆汁胆固醇饱和指数变化发表偏倚结果: Begg's test,  $z=0.12$ ,  $Pr>|z|=0.902$ ; Egger's test,  $t=0.56$ ,  $P=0.593$ , 结果不存在发表偏倚(图 5); 胆汁内胆固醇浓度变化发表偏倚结果: Begg's test,  $z=0.60$ ,  $Pr>|z|=0.548$ ; Egger's test,  $t=1.15$ ,  $P=0.303$ , 结果不存在发表偏倚(图 6); 他汀类暴露与胆囊切除风险关系的发表偏倚结果: Begg's test,  $z=0.55$ ,  $Pr>|z|=0.584$ ; Egger's test,  $t=0.89$ ,  $P=0.393$ , 结果不存在发表偏倚(图 7)。

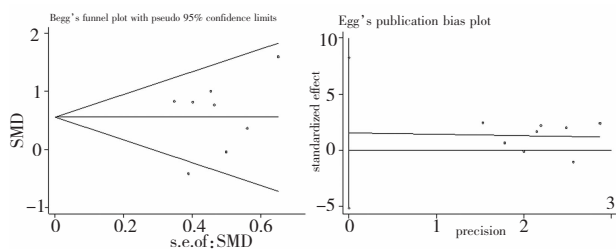


图 5 胆固醇饱和指数发表偏倚

Fig.5 Funnel plot of the change of biliary cholesterol saturation index

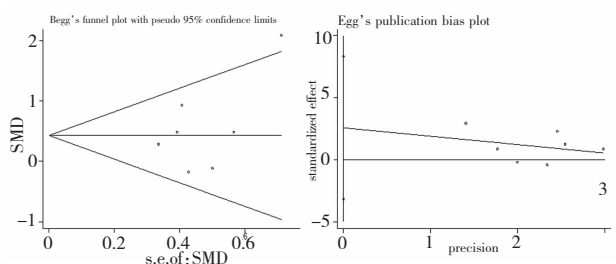


图 6 胆汁内胆固醇浓度变化发表偏倚

Fig.6 Funnel plot of the change of biliary cholesterol concentration

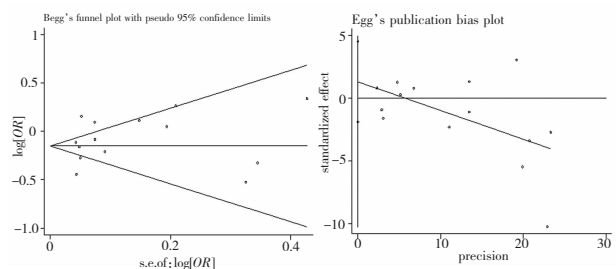


图 7 他汀药物暴露与胆囊切除风险关系的发表偏倚

Fig.7 Funnel plot of the relationship between statin exposure and the risk of cholecystectomy

## 2.6 敏感性分析

胆汁胆固醇饱和指数(CSI)及胆汁内胆固醇浓度变化的合成通过转换合并模型的方法进行敏感性分析, CSI 采用随机效应模型与固定效应模型的合并结果分别为( $SMD=0.54$ ,  $95\%CI=0.14\sim0.95$ ,  $P<0.05$ )和( $SMD=0.53$ ,  $95\%CI=0.22\sim0.84$ ,  $P<0.05$ ), 结果稳定; 同样, 胆汁内胆固醇浓度变化采用随机效应模型与固定效应模型的合并结果分别为( $SMD=0.43$ ,  $95\%CI=0.08\sim0.73$ ,  $P<0.05$ )和( $SMD=0.41$ ,  $95\%CI=0.02\sim0.84$ ,

$P<0.05$ ), 结果稳定(图 2、图 3)。在 6 篇观察性研究中通过剔除 2 篇队列研究<sup>[18,20]</sup>, 然后重新进行 Meta 分析, 结果显示效应量方向未发生变化, 结果稳定(图 8)。

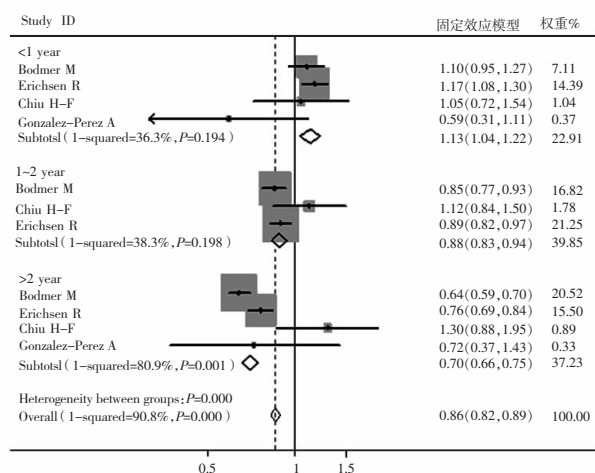


图 8 他汀类药物暴露与胆囊切除风险关系的 Meta 分析

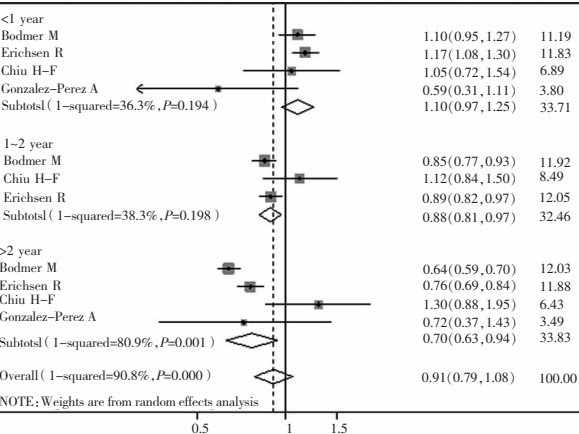


图 8 他汀类药物暴露与胆囊切除风险关系的 Meta 分析

Fig.8 Relationship between statin exposure and the risk of cholecystectomy

## 3 讨论

胆结石是世界范围内最常见的消化系统疾病, 由于经常反复发作, 给患者带来巨大的经济负担<sup>[6]</sup>。胆囊结石的成因复杂, 常与肥胖、血脂异常、糖尿病有密切的关系<sup>[24]</sup>, 异常的胆汁脂质分泌、胆囊收缩、肝肠循环最终导致胆囊结石的形成<sup>[25]</sup>。目前腹腔镜胆囊切除术是治疗胆囊结石的金标准<sup>[26]</sup>, 但是有创治疗且会导致术后并发症。而且并不是所有的有症状的胆石症患者都适合进行腹腔镜胆囊切除术。目前, 临床上对小胆固醇结石的患者的一线用药是熊去氧胆酸, 但因临床上对剂量的难以控制, 往往达不到最佳治疗效果。因此一种新型的、非侵入性的

治疗方法显得尤为重要。目前国外对他汀类药物治疗胆囊结石的争议较大,为了获得更佳的询证依据,进行了此次 Meta 分析。

他汀类药物是 HMG-CoA 还原酶(胆固醇合成限速酶)的竞争性抑制剂<sup>[27]</sup>。常见的他汀类药物包括辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀和洛伐他汀。他汀类药物已经广泛应用于临床上预防心血管疾病,其作用机制是明显的降低低密度脂蛋白胆固醇及血清胆固醇水平,而胆固醇结石的形成与胆固醇的过饱和有着密切的关系,这也似乎说明了他汀类药物对胆囊结石的治疗具有潜在作用<sup>[38]</sup>。多项研究证明,不仅可以抑制肝脏胆固醇的合成,还可以减少胆汁中胆固醇的分泌<sup>[27-31]</sup>,且这两个作用相互独立。

本此研究对他汀类药物在胆固醇胆囊结石的治疗和预防方面进行了系统评价。研究对象包括胆囊结石患者、2 型糖尿病患者、高脂血症患者、高胆固醇血症患者,并对与胆囊结石形成密切相关的一些实验室指标包括胆汁胆固醇量、胆汁胆固醇饱和指数以及他汀类药物暴露与胆囊切除风险的关系进行了合成分析。

本系统评价对纳入的 14 项研究进行 Meta 分析,通过对 8 篇计量资料进行合成分析,结果显示服用他汀类药物能有效降低胆汁内胆固醇浓度,并且降低胆汁胆固醇饱和指数。说明他汀类药物可能通过降低胆固醇饱和指数改善胆汁代谢,在预防胆囊胆固醇石的发生上起到一定的作用,这一结果与之前的研究结论一致<sup>[34]</sup>。另外,观察性研究结果显示:他汀药物暴露时间大于 1 年,胆囊结石患者罹患胆囊切除的风险越小。

在胆汁胆固醇饱和指数的合并结果中,纳入的 Smith 等的研究<sup>[16]</sup>显示出有明显降低作用,可能是因为纳入人群的体质量超重,其体质指数范围在药物组为  $(28 \pm 2) \text{ kg/m}^2$ ,对照组为  $(27 \pm 1) \text{ kg/m}^2$ 。有研究认为,肥胖人群有更高的胆固醇及甘油三酯水平,而之前的研究表明 BMI 偏高,可以增强肝脏中从头合成途径,从而增加了胆固醇和胆汁胆固醇的分泌,被认为是胆囊结石症发生的高危因素<sup>[39]</sup>。另外,肥胖人群的胆囊运动较弱<sup>[40]</sup>,而他汀类药物可以改善胆囊的运动<sup>[12]</sup>,这也就解释了他汀类药物在降低肥胖人群的胆固醇结石形成风险上有更好的作用。在之前研究中发现 2 型糖尿病患者在长期(>1 年)服用他汀类药物后患胆囊结石的风险明显降低<sup>[20]</sup>,这表明他汀类药物可能在 2 型糖尿病患者中有降低胆囊切除风险的作用。可能的机制是糖尿病患者常伴有肥胖及高脂血症,这两者均为胆囊结石的高危因

素,他汀正作为公认的降脂药物,在一定程度上有降低当囊结石发病的作用<sup>[41]</sup>。

本次系统评价存在一定的局限性:(1)8 篇计量研究中,入选的试验病例组与对照组人数较少。(2)文献中未详细说明入组患者的血清胆固醇水平,这也就不能系统划分亚组。(3)他汀类暴露与胆囊切除风险的分析中,合并结果存在异质性,可能由于研究人群基线资料的不同导致的。

他汀类药物有降低胆汁胆固醇饱和指数和胆囊内胆固醇浓度的作用,可能对有胆固醇胆囊结石高危因素的人群有一定的早期预防作用。此外,长期服用他汀类药物的胆囊结石患者可能降低胆囊切除的风险,对于那些不愿经外科手术切除胆囊的病人有一定的疗效。如果将来要研究他汀类药物是否对已发生的胆囊结石具有溶解的作用,还需要更多更高质量的文献来支持。

## 参 考 文 献

- [1] Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis[J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(2):455-470.
- [2] Chuang SC, Hsi E, Lee KT. Genetics of gallstone disease[J]. Adv Clin Chem, 2013(60):143-185.
- [3] Guarino MP, Cocca S, Altomare A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(31):5029-5034.
- [4] Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study[J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2013, 58(6):2133-2141.
- [5] Simonsen MH, Erichsen R, Froslev T, et al. Postmenopausal estrogen therapy and risk of gallstone disease: a population-based case-control study[J]. Drug Saf, 2013, 36(12):1189-1197.
- [6] Lioudaki E, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Lipid lowering drugs and gallstones: a therapeutic option?[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(33):3622-3631.
- [7] Di Ciaula A, Wang DQ, Wang HH, et al. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2010, 39(2):245-264.
- [8] Cariat A, Piromalli E. Limits and perspective of oral therapy with statins and aspirin for the prevention of symptomatic cholesterol gallstone disease[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2012, 13(9):1223-1227.
- [9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the Quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [10] Okamoto S, Nakano K, Kosahara K, et al. Effects of pravastatin and ursodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism in patients with cholesterol gallstones[J]. Journal of Gastroenterology, 1994, 29(1):47-55.

- [11] Wilson IR, Hurrell MA, Pattinson NR, et al. The effect of simvastatin and bezafibrate on bile composition and gall-bladder emptying in female non-insulin-dependent diabetics[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1994, 9(5): 447-451.
- [12] Smit JW, Van Erpecum KJ, Portincasa P, et al. Effects of simvastatin and cholestyramine on bile lipid composition and gall bladder motility in patients with hypercholesterolaemia[J]. *Gut*, 1995, 37(5): 654-659.
- [13] Smit JW, van Erpecum KJ, Renooij W, et al. The effects of the 3-hydroxy, 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor pravastatin on bile composition and nucleation of cholesterol crystals in cholesterol gallstone disease[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 1995, 21(6): 1523-1529.
- [14] Tazuma S, Takizawa I, Kunita T, et al. Effects of long-term treatment with low-dose pravastatin on biliary lipid and bile acid composition in patients with nonfamilial hyperlipoproteinemia[J]. *Metabolism: clinical and experimental*, 1995, 44(11): 1410-1412.
- [15] Chapman BA, Burt MJ, Chisholm RJ, et al. Dissolution of gallstones with simvastatin, an HMG CoA reductase inhibitor[J]. *Digest Dis Sci*, 1998, 43(2): 349-353.
- [16] Smith JL, Roach PD, Wittenberg LN, et al. Effects of simvastatin on hepatic cholesterol metabolism, bile lithogenicity and bile acid hydrophobicity in patients with gallstones[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(8): 871-879.
- [17] Reihner E, Rudling M, Stahlberg D, et al. Influence of pravastatin, a specific inhibitor of HMG-CoA reductase, on hepatic metabolism of cholesterol[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(4): 224-228.
- [18] Caroli-Bosc FX, Le Gall P, Pugliese P, et al. Role of fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors in gallstone formation: epidemiological study in an unselected population[J]. *Digest Dis Sci*, 2001, 46(3): 540-544.
- [19] Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA. Gallbladder disease in the general population: association with cardiovascular morbidity and therapy[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(5): 524-531.
- [20] Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC, et al. Statin use and the risk of cholecystectomy in women[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1593-600.
- [21] Bodmer M, Brauchli YB, Krahenbuhl S, et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy[J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 2001-2007.
- [22] Erichsen R, Froslev T, Lash TL, et al. Long-term statin use and the risk of gallstone disease: A population-based case-control study[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2011, 173(2): 162-170.
- [23] Chiu HF, Chen CC, Kuo HW, et al. Statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2012, 11(3): 369-374.
- [24] Premkumar M, Sable T. Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence[J]. *Rural Remote Health*, 2012(12): 2186.
- [25] Floreani A. A novel approach for prevention and dissolution of cholesterol gallstones[J]. *Liver Int*, 2008, 28(7): 906-907.
- [26] Suuronen S, Niskanen L, Paajanen P, et al. Declining cholecystectomy rate during the era of statin use in Finland: a population-based cohort study between 1995 and 2009[J]. *Scand J Surg*, 2013, 102(3): 158-163.
- [27] Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase[J]. *Science (New York, N Y)*, 2001, 292(5519): 1160-1164.
- [28] Kallien G, Lange K, Stange EF, et al. The pravastatin-induced decrease of biliary cholesterol secretion is not directly related to an inhibition of cholesterol synthesis in humans[J]. *Hepatology*, 1999, 30(1): 14-20.
- [29] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 1988, 8(5): 1147-1150.
- [30] Loria P, Bertolotti M, Cassinadri MT, et al. Short-term effects of simvastatin on bile acid synthesis and bile lipid secretion in human subjects[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 1994, 19(4): 882-888.
- [31] Hanson DS, Duane WC. Effects of lovastatin and chenodiol on bile acid synthesis, bile lipid composition, and biliary lipid secretion in healthy human subjects[J]. *J Lipid Res*, 1994, 35(8): 1462-1468.
- [32] Khairy GA, Guraya SY, Murshid KR. Cholesterosis. Incidence, correlation with serum cholesterol level and the role of laparoscopic cholecystectomy[J]. *Saudi Med J*, 2004, 25(9): 1226-1228.
- [33] Andreotti G, Chen J, Gao YT, et al. Serum lipid levels and the risk of biliary tract cancers and biliary stones: A population-based study in China[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2322-2329.
- [34] Smit JW, van Erpecum KJ, Stolk MF, et al. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin[J]. *Gastroenterology*, 1992, 103(3): 1068-1070.
- [35] Wang HH, Portincasa P, de Bari O, et al. Prevention of cholesterol gallstones by inhibiting hepatic biosynthesis and intestinal absorption of cholesterol[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(4): 413-426.
- [36] Logan GM, Duane WC. Lovastatin added to ursodeoxycholic acid further reduces biliary cholesterol saturation[J]. *Gastroenterology*, 1990, 98(6): 1572-1576.
- [37] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 1988, 8(5): 1147-1150.
- [38] Ahmed MH, Hamad MA, Routh C, et al. Statins as potential treatment for cholesterol gallstones: an attempt to understand the underlying mechanism of actions[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(17): 2673-2681.
- [39] Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2013, 58(6): 2133-2141.
- [40] O'Connell K, Brasel K. Bile metabolism and lithogenesis[J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(2): 361-375.
- [41] Agunloye AM, Adebakin AM, Adeleye JO, et al. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria[J]. *Niger J Clin Pract*, 2013, 16(1): 71-75.

(责任编辑:唐宗顺)