

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.50.023 [http://www.crter.org]

李森, 徐万鹏. 他汀类药物治疗血管性认知障碍的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(50):8769-8774.

他汀类药物治疗血管性认知障碍的Meta分析*

李森, 徐万鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001)

文章亮点:

1 国外文献报道, 他汀类药物可以降低患者血管性痴呆的风险, 但是对血管性痴呆的疗效却没有确切结论。国内亦无大样本的随机对照试验研究得出他汀类药物对血管性认知障碍疗效的确切结论。

2 文章的创新性在于采用 Cochrane 协作网推荐的方法对他汀类药物对血管性认知功能障碍的疗效进行大样本 Meta 分析。通过检索最终纳入 15 个符合标准的随机对照试验, 共计 1 203 例患者, 其中他汀组 616 例, 对照组 587 例, 采用固定和随机效应模型对疗效指标简易智能量表及日常生活自理量表进行结果合并。

3 Meta 分析的文献证据表明, 他汀类药物可以改善血管性认知障碍患者的认知功能, 且安全性良好。但进一步的结论尚需更高质量的随机对照试验进行验证。

关键词:

组织构建; 组织构建循证医学; 血管性认知障碍; 他汀类药物; 简易智能量表; 日常生活自理量表; 安全性; Meta 分析

主题词:

认知障碍; 痴呆, 血管性; 随机对照试验; 循证医学

摘要

背景: 国外研究显示, 没有确切证据证明他汀类药物对血管性认知障碍的治疗有效。而国内有关他汀类药物对血管性痴呆疗效的研究样本量均较小, 无法得出确切结论。

目的: 采用 Cochrane 协作网推荐的方法对他汀类药物对血管性认知功能障碍的疗效进行 Meta 分析。

方法: 计算机检索 CNKI、万方、维普、CBM 及 Pubmed 数据库, 检索时间从建库至 2013 年 1 月, 查找有关他汀类药物对血管性认知功能障碍疗效的随机对照试验, 并手工检索进行相关补充。按纳入和排除标准选择文献, 提取资料, 进行方法学评估后, 采用 Revman5 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: 通过检索最终纳入 15 个符合标准的随机对照试验, 共计 1 203 例患者, 其中他汀组 616 例, 对照组 587 例, 采用固定和随机效应模型对疗效指标简易智能量表及日常生活自理量表(包括 14 项评分法或 Barthel 指数评分)进行结果合并。与对照组相比, 他汀组的简易智能量表评分(14 个随机对照试验 1 112 例患者), MD=3.02, 95%CI: 2.26 至 3.77, $P < 0.000 1$; 日常生活自理量表评分 14 项评分法(7 个随机对照试验, 513 例患者), MD=-4.14, 95%CI: -6.11 至 -2.18, $P < 0.000 1$; Barthel 指数评分(2 个随机对照试验, 171 例患者), MD=11.62, 95%CI: 9.78 至 13.46, $P < 0.001$ 。纳入文献中共提及不良反应 14 例, 对照组 1 例, 他汀组 13 例, 均为阿托伐他汀引起, 他汀组不良反应率 2.1%, 无严重不良反应。现有文献证据表明, 他汀类药物可以改善血管性认知障碍患者的认知功能, 且安全性良好。但进一步的结论尚需更高质量的随机对照试验进行验证。

Meta-analysis of statins for treatment of vascular cognitive impairment

Li Sen, Xu Wan-peng (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: No international reports had shown that statins were effective for the treatment of vascular cognitive impairment. However, Chinese studies concerning effects of statins on vascular dementia had a small sample size, so no definite conclusion was obtained.

OBJECTIVE: To perform a meta-analysis on effects of statins on vascular cognitive impairment, the methods recommended by the Cochrane Collaboration were used.

METHODS: The databases such as China National Knowledge Internet, Wanfang, VIP, Chinese Biological and Medical Database and PubMed Medline were searched by computer and manually for randomized controlled trials about the effect of statins on vascular cognitive impairment. Retrieval time was from foundation to January 2013. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria and then the data were extracted. The methodological quality of included studies was assessed and meta-analysis was performed by Revman 5 software.

RESULTS AND CONCLUSION: This study finally included 15 randomized controlled trials, a total of 1 203 patients, including 616 in statins group and 587 in control group. The fixed and random effect models were used to analyze mini-mental state examination and activity of daily living scales including 14 scoring method and the

李森★, 男, 1987 年生, 河北省人, 汉族, 2013 年中国医科大学毕业, 硕士, 主要从事血管性认知功能障碍方面的研究。
shiluosenling@163.com

通讯作者: 徐万鹏, 博士, 硕士生导师, 副研究员, 中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001
xuwpan@hotmail.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2013)50-08769-06

修回日期: 2013-09-16
(201307163/G · Q)

Li Sen★, Master, Department of Neurology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
shiluosenling@163.com

Corresponding author: Xu Wan-peng, M.D., Master's supervisor, Associate researcher, Department of Neurology, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
xuwpan@hotmail.com

Accepted: 2013-09-16

Barthel index score. Compared with the control group, mini-mental state examination scores in the patients of statins group (14 randomized control trials, 1 112 patients) were, mean difference (MD)=3.02, 95% confidence interval (CI): 2.26 to 3.77, $P < 0.000 1$; activity of daily living scores (14 scoring method, 7 randomized controlled trials, 513 patients) were, MD=-4.14, 95% CI: -6.11 to -2.18, $P < 0.000 1$; the Barthel index scores (2 randomized controlled trials, 171 patients) were, MD=11.62, 95% CI: 9.78 to 13.46, $P < 0.001$. Our study mentioned a total of 14 cases of adverse reactions. One case was in control group, and the other 13 cases were in statins group which were all caused by atorvastatin. There were no serious adverse reactions in statins group and the rate of adverse reactions was 2.1%. The current evidence suggested that statins can improve cognitive function in patients with vascular cognitive impairment, with good safety. However, further conclusion still requests higher quality of randomized controlled trials.

Subject headings: cognitive impairment; dementia, vascular; randomized controlled trial; evidence-based medicine

Li S, Xu WP. Meta-analysis of statins for treatment of vascular cognitive impairment. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(50):8769-8774.

0 引言 Introduction

血管性认知障碍是指由脑血管病危险因素(高血压、糖尿病和高血脂等)、明显(如脑梗死和脑出血等)或不明显的脑血管病(白质疏松和慢性脑缺血)引起的从轻度认知障碍到痴呆的一大类综合征,涵盖了血管源性认知损害从轻到重的整个发病过程^[1]。综合国内外研究进展,血管性认知功能障碍可分为3种:①无痴呆型血管性认知功能障碍:患者有血管原因导致的认知功能障碍,但其严重程度未达到诊断痴呆标准。②血管性痴呆。③混合性痴呆:血管性痴呆和退行性病同时存在^[1]。国内外相关研究结果显示,血管性认知障碍是导致痴呆的第2位原因,仅次于阿尔茨海默病^[2]。

目前应用于临床治疗血管性痴呆的药物有美金刚以及胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、加兰他敏等,但这些药物的疗效都有限。早年国外研究发现,血清总胆固醇及低密度脂蛋白水平与血管性痴呆的风险相关^[3]。他汀类药物是目前临床广泛应用的,对降低低密度脂蛋白水平有明确疗效的降脂药物,强化降脂方案可以降低患者脑卒中的风险^[4]。Ligthart等^[5]2010年系统综述显示,他汀类药物可以降低患者血管性痴呆的风险,但是他汀类药物对血管性痴呆的疗效却没有确切结论。McGuinness等^[6]2009年研究表明,没有随机对照试验显示他汀类药物对降低晚期血管性疾病引起痴呆的风险有效。国内亦无大样本的随机对照试验研究得出他汀类药物对血管性认知障碍疗效的确切结论^[7]。文章采用Cochrane协作网推荐的方法对他汀类药物对血管性认知功能障碍的疗效进行Meta分析。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 纳入标准

1.1.1 文献类型 所有他汀类药物与安慰剂或标准治疗对比,治疗血管性认知障碍的随机对照试验。

1.1.2 研究对象 入选文献的研究对象为:确定的血管性认知功能障碍(包括无痴呆型血管性认知功能障碍,血管性痴呆及混合性痴呆)或很可能血管性认知功能障碍的患者,他汀组与对照组的基线情况具有可比性,性别与种族不限。诊断标准为当时较公认的国际国内标准,如美国精神障碍诊断和统计手册(第4版)、美国国立神经病与脑卒中研究所/瑞士神经科学研究国际协会诊断标准、中国精神障碍分类与诊断标准第3版等。

1.1.3 干预措施 对照组采用一般治疗措施(如抗血小板、降压、控制血糖以及加安慰剂等),他汀组加用他汀类药物进行干预,剂量不限。

1.1.4 疗效指标 根据《中国痴呆与认知障碍诊治指南》与文献的检索结果,选取简易智能量表得分和日常生活自理量表得分作为主要参考指标。

简易智能量表评分共30分,包括定向力、记忆力、计算力、执行力等方面的测试,每项1分,得分越低认知功能损害越严重。

日常生活自理量表评分包括14项评分法(每项0-4分,0分完全自理,4分完全依赖他人,共56分),得分越高,日常生活能力损害越严重;Barthel指数10项评分,(独立10或15分,部分独立或需部分帮助5-10分,需极大帮助0-5分,完全依赖0分,满分100分),得分越低,日常生活能力损害越严重,评分内容包括进食、洗澡、穿衣、如厕等生活能力。

1.1.5 排除标准 ①不符合纳入标准的文献。②原始数据无法获取或无法获得全文的文献。③重复发表的文献。④患者诊断血管性认知障碍证据不足,或诊断为阿尔茨海默病且不伴有血管性因素或未提到包含血管性因素的文献。

1.2 检索策略 由2名作者分别独立检索,遇到分歧时进行协商,最终达成一致。中文检索以“血管性痴呆”或“血管性认知障碍”进行主题词或关键词检索,以“他汀”为自由词进行全字段检索;英文检索以“dementia vascular”或“Vascular Cognitive Impairment”进行MeSH词表主题词检索,以“*statin*”为检索词进行全

字段检索, 并限定文献类型为“clinical trail”。前后检索词逻辑关系为“AND”。中文检索数据库包括万方数据库、维普期刊数据库、CNKI数据库、CBM网络版数据库; 英文检索主要为Pubmed的Medline数据库。文献年份为建库到至2013年1月的文献。

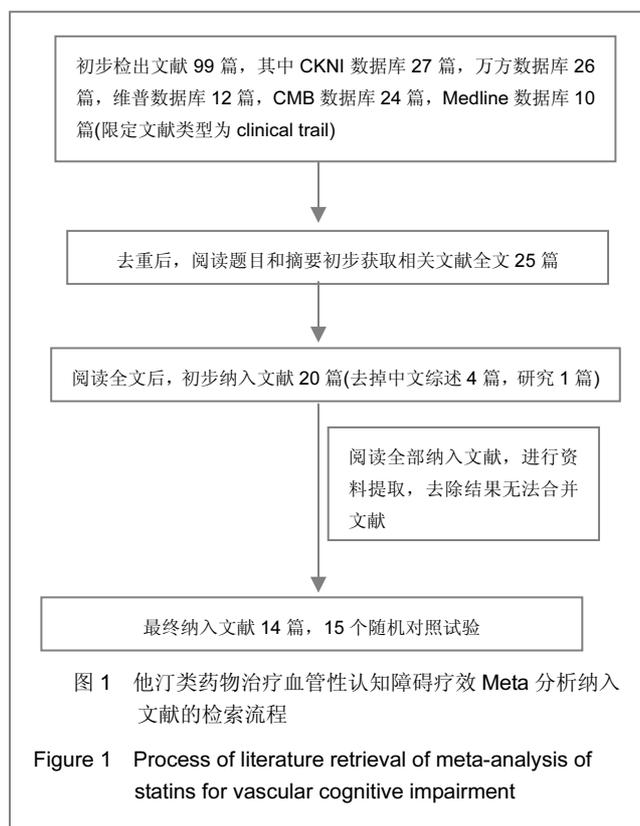
1.3 资料提取 纳入文献阅读全文后, 对相关资料进行提取, 内容包括: 纳入研究的第一作者姓名、发表年份、研究对象情况(样本量、年龄、诊断标准、平均病程等)、干预的内容(使用他汀类药物的种类、疗程)、结局指标。

1.4 纳入文献质量评价 采用Jadad 评分标准对入选文献进行评价。

1.5 统计学分析 采用Cochrane协作网提供的Revman 5.1软件对资料进行Meta分析。首先通过 χ^2 和 I^2 检验对同类研究间的异质性进行评价, $P \geq 0.1$ 和 $I^2 \leq 50\%$, 说明研究间同质性较好, 使用固定效应模型进行合并; 若 $P \leq 0.1$ 和 $I^2 \geq 50\%$, 说明研究间具有异质性, 通过文献纳入标准保证无临床异质性的前提下, 采用随机效应模型进行结果合并。所有结果计算95%可信区间(CI), 纳入文献 ≥ 9 篇时采用漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 按前述检索策略共检出文献99篇, 最终纳入结果分析文献14篇, 15个随机对照试验, 文献具体检索流程见图1。



2.2 纳入文献一般特征及质量评价

2.2.1 纳入文献一般情况 共14篇文献, 纳入1 203例患者, 他汀组616例, 对照组587例, 年龄52-79岁, 干预药物包括辛伐他汀(4项研究), 阿托伐他汀(9项研究)及瑞舒伐他汀(1项研究), 疗程3个月或6个月, 具体结果见表1。

2.2.2 纳入文献质量评价

Jadad量表从以下3方面评价文献质量: ①随机化: 文献随机化的产生是否恰当, 0-2分; 随机化的隐藏是否良好, 0-2分(其中只提及未详述各记1分)。②盲法的使用是否恰当, 0-2分。③是否患者描述了撤出或退出的数目和理由, 0-1分。0-3分为低质量文献, 4-7分为高质量文献。

14篇文献均采用了一定的随机化产生方式^[8-21], 应用随机分组保证实验组与对照组的基线可比性, 但仅有2篇文献描述了其随机化产生方法^[9, 12], 1篇文献详述了随机隐藏方式及盲法(安慰剂、双盲)^[12]。

所有文献均对失访者数量进行了说明。Jadad评分3-6分, 具体见表1。

2.3 疗效分析 文章观察指标简易智能量表评分及日常生活自理量表评分均为计量资料, 13篇文献简易智能量表评分测量方法相同^[8-11, 13-21], 采用加权均数差(MD)进行分析; 13篇文献漏斗图分布于MD平均值两侧, 可以认为不存在发表偏倚。日常生活自理量表评分中, 7篇文献采用14项评分法^[8-9, 13, 15, 17-19], 2篇文献采用日常生活自理量表的Barthel指数评分^[12, 16], 采用MD对结果分别进行分析。

认知功能评价方面有13项研究采用治疗后简易智能量表评分^[8-11, 13-21], 他汀组570例患者, 对照组542例患者, 各研究间存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 78\%$), 采用随机效应模型对结果进行Meta分析, MD=3.02, 95%CI: 2.26至3.77, $P < 0.000 1$, 差异有显著性意义, 他汀组比对照组简易智能量表评分增加3.02分, 具体结果见图2。

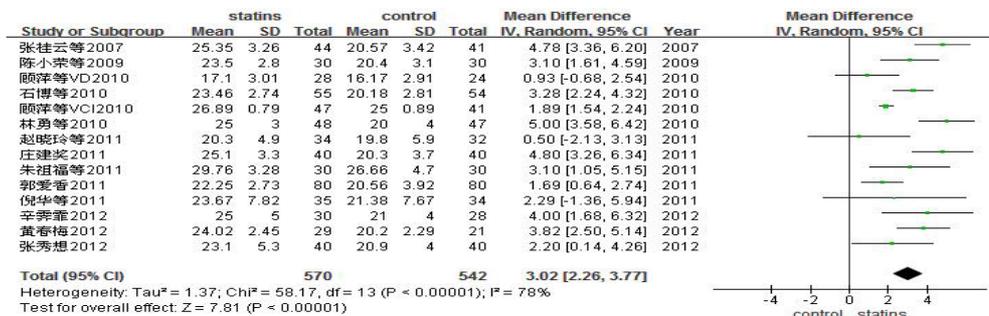
日常生活能力方面共9项研究。其中有7项研究采用14项日常生活自理量表评分^[8-9, 13, 15, 17-19], 他汀组261例患者, 对照组252例患者, 各研究具有异质性($P = 0.09$, $I^2 = 45\%$), 采用随机效应模型对结果进行Meta分析, MD=-4.14, 95%CI: -6.11至-2.18, $P < 0.000 1$, 差异有显著性意义, 他汀组比对照组日常生活自理量表评分减少4.14分, 具体结果见图3。另外2项研究采用日常生活自理量表Barthel指数评分^[12, 16], 他汀组86例患者, 对照组85例患者, 2个研究不存在异质性($P = 0.16$, $I^2 = 49\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, MD=11.62, 95%CI: 9.78至13.46, $P < 0.001$, 差异有显著性意义, 他汀组比对照Barthel指数增加11.62分, 具体结果见图4。

表 1 他汀类药物治疗血管性认知障碍疗效 Meta 分析纳入文献的一般情况

Table 1 Basic information of included literatures of meta-analysis of effects of statins on vascular cognitive impairment

作者	平均年龄 (他汀组/对照组, 岁)	平均病程 (他汀组/对照组, 月)	血管性认知 障碍类型	诊断标准	药物	疗程	观察 指标	Jadad 评分
张桂云等 2007 ^[8]	71.91±8.83/ 72.30±6.74	18.23±12.14/ 16.74±10.62	血管性痴呆	DSM-IV-R 与 NINDS-AIREN	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
陈小荣等 2009 ^[9]	65±3/ 64±5	未详述	血管性痴呆/无痴呆 型血管性认知障 碍/混合性痴呆	NINCDS- ADRDA*与 RoekwoodVCI	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	4
顾萍等 2010 ^[10]	61.8±3.2	大于 6 个月	血管性痴呆 无痴呆型血管性认 知障碍	NINDS-AIREN DSM-IV-R	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表	3
石博等 2010 ^[11]	68.32±7.17/ 71.23±7.21	未详述	血管性认知障碍	DSM-IV	阿托伐他汀	3 个月	简易智能量表	3
龙建庭等 2011 ^[12]	58.14±3.26	未详述	无痴呆型血管性认 知障碍+血管性 痴呆	DSM-IV	阿托伐他汀	6 个月	日常生活自理量表	6
赵晓玲等 2011 ^[13]	69.13±8.68 69.56±6.37	未详述	血管性痴呆	DSM-IV-R	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
郭爱香 2011 ^[14]	68.32±7.17/ 71.23±7.21	未详述	血管性认知障碍	DSM-IV与 NINCDS-ADRDA	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表	3
倪华等 2011 ^[15]	69.8±7.2/ 69.5±7.9	未详述	血管性认知障碍	NINDS 与 CSN	阿托伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
张秀想 2012 ^[16]	65.8±4.7/ 64.9±5.1	未详述	血管性痴呆	DSM-IV	阿托伐他汀	6 个月	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
林勇等 2010 ^[17]	72±9/ 73±9	19±7/ 18±6	血管性痴呆	CCMD-3	辛伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
庄建奖 2011 ^[18]	69.7±7.2/ 70.1±6.4	16.7±5.1/ 17.2±4.6	血管性痴呆	CCMD-3	辛伐他汀	6 个月	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
辛霁霁 2012 ^[19]	65.5(52-76)	(1.4±0.2)年	血管性痴呆	CCMD-3	辛伐他汀	24 周	简易智能量表、日常 生活自理量表	3
黄春梅 2012 ^[20]	64.4±12.6/ 64.7±11.2	5.8±3.7/ 5.9±4.5	血管性痴呆	CCMD-3	辛伐他汀	3 个月	简易智能量表	3
朱祖福等 2011 ^[21]	未详述	未详述	血管性认知障碍	颈动脉狭窄+简易智 能量表评分下降	瑞舒伐他汀	24 周	简易智能量表	3

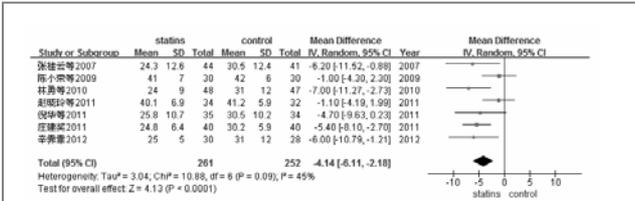
注: *文献中详述了纳入标准阿尔茨海默病痴呆亚型包含血管性因素。DSM-IV: 美国精神障碍诊断和统计手册(第4版); NINDS-AIREN: 美国国立神经病与脑卒中研究所/瑞士神经科学研究国际协会诊断标准; CCMD-3: 中国精神障碍分类与诊断标准第3版; NINCDS-ADRDA: 美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所-老年性痴呆及相关疾病学会标准。



注: 认知功能评价方面有 13 项研究采用治疗后简易智能量表评分, 他汀组 570 例患者, 对照组 542 例患者, 各研究间存在异质性($P < 0.0001$, $I^2=78%$), 采用随机效应模型对结果进行 Meta 分析, 他汀组比对照组简易智能量表评分增加 3.02 分 ($P < 0.0001$)。

图 2 他汀组与对照组患者治疗后简易智能量表评分改善情况比较

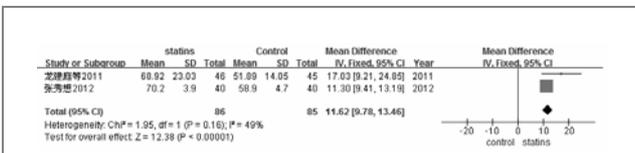
Figure 2 Improvement of mini-mental state examination scores after treatment in statins group versus control group



注: 有 7 项研究采用 14 项日常生活自理量表评分, 他汀组 261 例患者, 对照组 252 例患者, 各研究具有异质性($P=0.09$, $I^2=45\%$), 采用随机效应模型对结果进行 Meta 分析, 他汀组比对照组日常生活自理量表评分减少 4.14 分($P < 0.0001$)。

图 3 他汀组与对照组患者治疗后日常生活自理量表评分 (14 项法) 改善情况比较

Figure 3 Improvement of activity of daily living scores (14 scoring method) after treatment in statins group versus control group



注: 2 项研究采用日常生活自理量表 Barthel 指数评分, 他汀组 86 例患者, 对照组 85 例患者, 2 个研究不存在异质性($P=0.16$, $I^2=49\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 他汀组比对照组 Barthel 指数增加 11.62 分($P < 0.0001$)。

图 4 他汀组与对照组患者治疗后 Barthel 指数评分改善情况比较

Figure 4 Improvement of Barthel index scores after treatment in statins group versus control group

2.4 安全性分析 文章所纳入的文献中共提及不良反应 14 例, 其中对照组出现排黑便 1 例; 他汀组出现上腹不适及胃肠道反应 7 例, 肝酶轻度异常 2 例(升高不超过 3 倍), 皮疹 1 例, 肌酶升高 1 例, 另有 2 例不良反应未作具体说明。治疗组均为阿托伐他汀出现的不良反应, 他汀组不良反应发生率为 2.1%(13/616), 其中肝酶升高率为 0.3%(2/616), 且无严重不良反应, 停药后不良反应均自行缓解或消失。

3 讨论 Discussion

血管性认知功能障碍概念的提出强调对血管性疾病或其危险因素(包括肥胖、高血压、糖尿病, 动脉粥样硬化等)引起的认知功能障碍的早期干预, 减缓或防止其向血管性痴呆进展。与早年提出的血管性痴呆的概念相比, 血管性认知障碍的诊断不强调患者认知功能损害达到影响其社会功能的程度, 也不强调患者病程必须达到 6 个月以上。在认知功能损害方面, 由于早年受到阿尔

茨海默病诊断标准的影响, 许多诊断标准强调患者必须有记忆力损害, 这就使缺少记忆损害的认知功能障碍患者不到早期诊断, 而血管性认知障碍的概念不再单纯强调记忆损害, 而强调对患者的早期干预^[1]。

他汀类药物是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂。多年来, 由于降低血脂中低密度脂蛋白的疗效明确, 已广泛应用于脑血管病的治疗与预防。但是, 相关研究显示, 他汀类药物抗痴呆的神经保护作用机制可能是通过改善一氧化氮依赖的血管舒缩调节功能及保护血管内皮功能来实现的^[22], 同时兼有稳定动脉粥样硬化斑块、降低炎症反应、抗血小板沉积等非降脂作用^[23]。Sterzer 等^[22]在 2001 年 1 项小样本的研究中发现普伐他汀可以改善小血管病患者脑血管灌注的流速。Mok 等^[24]的研究表明辛伐他汀能够延迟脑白质损害的进程, 减少脑白质损害的体积。Cramer 等^[25]经过 5 年随访研究发现他汀类药物能降低患者发生痴呆或认知功能损害的风险。然而, Baskys 等^[26]2012 年的研究结论是: 没有确切证据证明他汀类药物对血管性认知障碍的治疗有效。多奈哌齐等抗胆碱酯酶类药物的疗效也很有限。国内有关他汀类药物对血管性痴呆疗效的研究样本量均较小, 因此作者进行了 Meta 分析。本文结果显示, 他汀类药物在 3 或 6 个月疗程后可以改善血管性认知障碍患者的认知功能, 提高患者日常生活能力。文章结果似乎暗示着他汀类药物抗痴呆的疗效不需要强化降脂 80 mg/d(按阿托伐他汀计)那样大的剂量。

血管性认知功能障碍是目前惟一可防治和干预的痴呆类型^[7]。他汀类药物对痴呆防治功效的机制尚未完全清楚, 一项有关阿尔茨海默病的研究表明, 他汀所表现出的降低阿尔茨海默病的发病风险的作用似乎与其亲水程度和对血脑屏障的通透性无关: 如辛伐他汀、阿托伐他汀等水溶性他汀类药物表现出同等甚至更比脂溶性他汀优越的防治功效^[27]。有研究显示停用他汀类药物是卒中患者 1 年内总死亡率上升的独立危险因素, 在调整卒中严重程度及年龄因素后, 与继续使用他汀类药物的治疗组相比, 对照组的脑梗死面积更大^[28]。而血管性认知障碍患者都存在引发痴呆的血管性因素, 因此无论从防治脑血管病的角度, 还是从防治血管性痴呆的角度, 相关研究结果都提示: 血管性认知障碍患者使用他汀类药物的疗程应当适当延长。

他汀类药物的不良反应主要表现在肝酶(主要是血清谷丙转氨酶)升高, 与横纹肌溶解。大量研究都提示只有在大剂量和长期使用他汀类药物时上述不良反映的发生率才会明显增加, 但是在活动性肝病使用他汀类药物仍需慎重考虑^[29]。另外他汀类药物显示出良好的肾脏安全性^[29]。本文结果显示了他汀类药物临床应用的良好安全性, 这也可能与本文纳入文献均使用中低剂量的他汀类药物有关。

文章检索了国内外关于他汀类药物治疗血管性认知功能损害疗效的研究。但是由于部分文献原始数据无法获取,国外相关研究集中于他汀类药物对血管性痴呆危险因素的防治,国外文献的观察指标与国内不同,所以无法纳入本文结果中进行量化分析。国内文献对随机化方法未作详细的描述以及大多未提及盲法,因此Jadad评分较低。文章结果尚需大样本、随机化及盲法设计较好的随机对照试验进一步验证。

结论: 文章结果显示,他汀类药物在3或6个月疗程后可以改善血管性认知障碍患者的认知功能,提高患者日常生活能力,且安全性良好。

作者贡献: 第一作者负责课题的设计、实施及撰写,通讯作者负责课题的修改与评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 无涉及伦理冲突的内容。

学术术语: 血管性认知障碍-强调对血管性疾病或其危险因素(包括肥胖、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等)引起的认知功能障碍的早期干预,诊断不强调患者认知功能损害达到影响其社会功能的程度,也不强调患者病程必须达到6个月以上。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 刘鸣,谢鹏. 神经内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] 李敏,胡波,熊光润,等. 脑心通治疗血管性痴呆效果的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(1):6-12.
- [3] Moroney JT, Tang MX, Berglund L, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. JAMA. 1999;282:254-260.
- [4] 刘鸣,张苏明,饶明俐,等. 中国缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作二级预防指南[J]. 中华神经科杂志,2010,43(2):1-7.
- [5] Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, et al. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:775-785.
- [6] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2): CD003160.
- [7] 骆迪,毕齐. 血管性痴呆的药物治疗研究进展[J]. 中国卒中杂志,2011, 6(5):423-426.
- [8] 张桂云,潘玉红. 阿托伐他汀治疗血管性痴呆患者认知功能的疗效观察[J]. 中国实用医药,2007,2(8):7-9.
- [9] 陈小荣,聂本刚. 阿托伐他汀钙对血管性认知障碍合并高脂血症患者的血脂及认知功能的影响[J]. 中国全科医学, 2009, 12(8A): 1382-1384.
- [10] 顾萍,杜宏,邵加庆,等. 阿托伐他汀对不同阶段血管性认知功能障碍患者认知功能及血脂的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2010,12(1):12-14.
- [11] 石博,邹志刚. 探讨阿托伐他汀对治疗血管性认知功能障碍的疗效[J]. 中国现代药物应用, 2010,4(17):142-143.
- [12] 龙建庭,鲁玲,成明强,等. 尼莫地平联合阿托伐他汀治疗血管性认知障碍的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2011,18(1):23-26.
- [13] 赵晓玲,刘艳,李妮,等. 阿托伐他汀钙治疗血管性痴呆的疗效及安全性观察[J]. 西部医学, 2011,23(3):476-477,480.
- [14] 郭爱香. 阿托伐他汀治疗血管性认知功能障碍的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2011,32(3):91-92.
- [15] 倪华,刘澄英,邵荣,等. 多奈哌齐联合阿托伐他汀治疗老年血管性认知功能障碍疗效评价[J]. 职业与健康,2011,27(15):1794-1797.
- [16] 张秀想. 阿托伐他汀治疗血管性痴呆患者40例疗效观察[J]. 医学临床研究,2012,29(2):345-346.
- [17] 林勇,朱婉儿,周勇,等. 辛伐他汀改善血管性痴呆患者认知功能障碍的疗效观察[J]. 新医学, 2010,41(1):25-27.
- [18] 庄建奖. 辛伐他汀对血管性痴呆患者认知功能障碍的治疗效果[J]. 中国医药指南,2011,9(35):142-143.
- [19] 辛霖霖. 辛伐他汀治疗血管性痴呆的临床效果观察[J]. 心理医生: 下半月版,2012,(6):22-23
- [20] 黄春梅. 辛伐他汀联合尼莫地平治疗血管性痴呆临床观察[J]. 中国医学创新,2012,9(22):44-45.
- [21] 朱祖福,韩伯军,王庆广,等. 瑞舒伐他汀联合尼麦角林治疗颈动脉狭窄后认知障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22):2796-2797.
- [22] Sterzer P, Meintzschel F, Rösler A, et al. Pravastatin Improves Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients With Subcortical Small-Vessel Disease. Stroke. 2001;32:2817-2820.
- [23] 陈锐,罗学娅,于新宇,等. 血管性痴呆及其高危因素和药物治疗研究进展[J]. 新医学,2012,43(6):433-436.
- [24] Mok VC, Lam WW, Fan YH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. J Neurol. 2009;256(5):750-757.
- [25] Cramer C, Haan MN, Galea S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. Neurology. 2008;71(5):344-350.
- [26] Baskys A, Cheng JX. Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: Approaches and perspectives. Exp Gerontol. 2012;47(11):887-891.
- [27] Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(1):13-17.
- [28] 赖智勇,李光勤,黄浩然,等. 他汀类药物与卒中研究进展[J]. 中国全科医学,2012,15(8):942-945.
- [29] 陈锐,王昊天,张抒扬. 他汀类药物安全性研究进展[J]. 中华循环杂志,2012,27(2):158-160.