

国内伐地那非治疗勃起功能障碍临床疗效的Meta分析

邱明^{1*}, 肖明朝^{1#}, 苟欣¹, 杨钰兴¹, 贺松² (1. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆市 400016; 2. 重庆医科大学分子医学与肿瘤研究中心, 重庆市 400016)

中图分类号 R691.5 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2010)02-0149-04

摘要 目的: 系统评价国内伐地那非治疗勃起功能障碍的临床疗效。方法: 计算机检索2004年~2009年6月CBMdisc、VIP、CNKI以及万方数据库等, 获得5篇符合纳入标准的文献, 对其进行Meta分析, 并评价Meta分析结果的稳定性和发表偏倚。结果: 异质性检验 $\text{Chi-square}=206.56, P<0.000\ 01$ 。采用随机效应模型进行Meta分析, 合并 $\text{WMD}=9.64, 95\% \text{CI}$ 为(8.92, 10.35), 总体效应检验 $Z=26.44, P<0.000\ 01$, 具有统计学意义。固定效应模型 WMD 值和 $95\% \text{CI}$ 与随机效应模型、剔除小样本后随机效应模型的结果基本一致, 且本研究的发表偏倚得到了较好控制。结论: 伐地那非能明显改善男性勃起功能障碍。

关键词 伐地那非; 勃起功能障碍; Meta分析

Clinical Efficacy of Vardenafil for Male Erectile Dysfunction in China: A Meta-analysis

QIU Ming, XIAO Ming-zhao, GOU Xin, YANG Yu-xing (Dept. of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

HE Song (Centre for Molecular Medicine & Tumor Research, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of Vardenafil for male erectile dysfunction (ED) in China. METHODS: Retrieved from CBMdisc, VIP, CNKI and WanFang database from 2004 to June 2009, five literatures accorded with the inclusion criteria were obtained and analyzed using Meta-analysis. Then the stability and publication bias of result were evaluated. RESULTS: Heterogeneity test was performed ($\text{Chi-square}=206.56, P<0.000\ 01$) and Meta-analysis was conducted using random effect model. The overall effect Z was 26.44 ($P<0.000\ 01$). The combined WMD was equal to 9.64 ($95\% \text{CI}=8.92\sim 10.35$). WMD value and $95\% \text{CI}$ of fixed effect model was basically similar to those of random effect model and random effect model after rejected small sample. The publication bias of this study was controlled perfectly. CONCLUSION: Vardenafil can improve male erectile dysfunction significantly.

KEY WORDS Vardenafil; Erectile dysfunction; Meta-analysis

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是由血管病变、神经病变、神经递质改变等多种原因造成的阴茎海绵体血液充盈不足,致阴茎不能正常增大勃起,完成满意性交^[1]。据美国麻省男性老化研究报道指出,40~70岁的男士中有半数以上(52%)的人有勃起或维持勃起的烦恼^[2]。除早泄以外,勃起功能障碍可以说是一种最为常见的男性性功能障碍疾病,随着年龄增长,这种病症越发多见。在40岁这个年龄段,重度勃起功能障碍患病率为5%左右,到了65岁及65岁以上时,则增至15%到25%^[3]。

伐地那非(Vardenafil)属选择性5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂,是继西地那非、他达拉非之后第3个治疗ED的口服药。与西地那非相比,伐地那非在分子结构上稍有改变,具有用量少、起效时间快、作用持久、副作用小等优点。伐地那非于2003年8月经美国食品和药品管理局批准上市,2004年9月16日正式获批进入中国市场。现伐地那非在临床上广泛应用,在ED治疗,尤其是难治性ED和糖尿病性ED中取得了良好效果。本研究在文献检索的基础上,采用Meta分析方法对我国伐地那非治疗ED的临床疗效报道进行综合定量分析,以评价伐地那非治疗ED的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过计算机检索中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数字化期刊全文数据库以及中国期刊全文数据库(CNKI)等,收集国内2004年~2009年6月公开发表的关于伐地那非治疗ED的临床报道文献。本研究不包括尚未公开发表的文献。检索词包括伐地那非、勃起功能障碍、Vardenafil、ED、随机对照研究。

1.2 文献纳入标准

2004年~2009年6月国内公开发表的文献;研究对象是中国人,ED的诊断主要根据美国国立卫生研究院(NIH)定义:不能达到和(或)维持足够的勃起以完成满意性交^[4]来确定;患ED病程≥3个月;研究设计是临床随机、半随机对照研究;研究内容是口服伐地那非治疗勃起功能障碍;治疗时间不

少于1周^[5];文献原始资料疗效评价使用国际勃起功能指数-5(International Index of Erectile Function-5, IIEF-5)并提供准确得分值。

1.3 文献排除标准

排除重复报道的文献;报道信息太少以致无法利用的研究;病例诊断标准不准确,病程<3个月;研究对象不是中国人;未准确提供病例数及治疗前、后IIEF-5分值的研究;综述文献等。

1.4 疗效指标

以IIEF-5作为疗效指标。

1.5 评价方法

1.5.1 研究的选择:先阅读文章题目,对相关文献再阅读摘要,如有随机、对照字样则阅读全文,符合纳入标准的文献则将其进行分类评价。

1.5.2 实验方法学的质量评价:纳入设计特征参照Van Tulder方法^[6]进行质量计分(总分为11分,≤7分者为低质量试验,≥8分者为高质量试验)。

1.6 资料分析

应用Review manager4.2.2专用软件进行统计分析,首先对纳入的文献进行异质性检验,以确定统计量的合并方法,当各研究间存在异质性时,选择随机效应模型合并效应,否则选择固定效应模型。计量资料采用加权均数差(Weighted mean difference, WMD);计数资料采用效应优势比(Odds ratio, OR)。两者均计算总体参数95%可信区间(Confidence interval, CI)。资料敏感性分析:比较不同统计模型时,效应合并值的差异;比较剔除样本含量较少的文献前、后结论的差异。发表偏倚的识别:漏斗图分析、漏斗图回归和失安全系数法。

2 结果

2.1 研究资料的基本特征

共检索到中文文献68篇,通过阅读标题和摘要,根据文献的纳入和排除标准,筛选出5篇伐地那非治疗ED的临床报道,文献情况见表1。

表1 伐地那非治疗ED的文献信息

Tab 1 Literatural data of Vardenafil in treatment of ED

研究	例数	年龄/岁	治疗时间/周	IIEF-5评价总分值		P	质量评分
				治疗前	治疗后		
武志刚 ^[7]	39	24~63	12	11.59±0.49	21.19±0.41	<0.01	5
张忠林 ^[8]	40	55~71	8	8.1±0.5	18.9±0.2	<0.01	6
张忠林 ^[9]	60	55~72	8	10.1±0.3	21.1±0.2	<0.01	6
朱成彬 ^[9]	90	20~57	1	9.94±2.19	18.54±3.53	<0.01	6
王万春 ^[10]	30	22~69	12	14.2±5.31	18.4±5.98	<0.05	7
孙祥宙 ^[11]	30	25~45	8	11.6±3.7	19.5±4.7	<0.05	7

2.2 疗效指标Meta分析结果

5篇文献均提供了治疗前、后IIEF-5评价总分值,经异质性检验,Chi-square=206.56, df=5, P<0.000 01。在 $\alpha<0.05$ 检验水准拒绝同质性检验假设,各试验组间存在异质性,以随机效应模型进行合并。合并效应量, WMD=9.64, 95%CI为(8.92, 10.35), 合并效应量检验, Z=26.44, P<0.000 01, 具有统计学意义。伐地那非治疗ED疗效Meta分析结果见图1。

2.3 敏感性分析

2.3.1 比较固定效应模型和随机效应模型的Meta分析结果:固定效应模型估计出合并WMD值为10.74(95%CI为10.67~

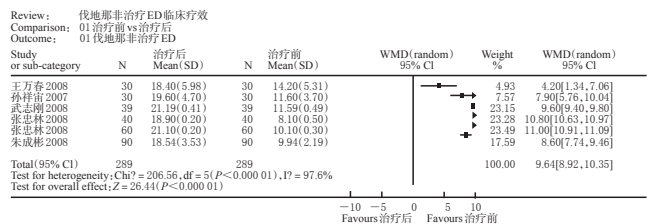


图1 伐地那非治疗ED疗效Meta分析

Fig1 Meta-analysis of the curative effect of Vardenafil on ED

2.3.2 比较剔除样本含量较少的文献前、后 Meta 分析结果:本次研究的资料中有 2 个试验样本量少(样本量<39)。对这些研究剔除后进行 Meta 分析,合并 WMD 值为 10.10(95%CI 为 9.38~10.82),和剔除前结果 9.64(95%CI 为 8.92~10.35)非常相近。

固定效应模型、随机效应模型和剔除小样本后随机效应模型结果比较见表 2。

表 2 固定效应模型、随机效应模型和剔除小样本后随机效应模型结果比较

Tab 2 The results of fixed effect model, random effect model and random effect model after rejecting small sample

研究(年份)	WMD 95% CI		
	固定效应模型	随机效应模型	剔除小样本后随机效应模型
王万春(2006)	4.20[1.34, 7.06]	4.20[1.34, 7.06]	-
孙祥宙(2007)	7.90[5.76, 10.04]	7.90[5.76, 10.04]	-
武志刚(2008)	9.60[9.40, 9.80]	9.60[9.40, 9.80]	9.60[9.40, 9.80]
张忠林(2008)	10.80[10.63, 10.97]	10.80[10.63, 10.97]	10.80[10.63, 10.97]
张忠林(2008)	11.00[10.91, 11.09]	11.00[10.91, 11.09]	11.00[10.91, 11.09]
朱成彬(2008)	8.60[7.74, 9.46]	8.60[7.74, 9.46]	8.60[7.74, 9.46]
合计(95% CI)	10.74[10.67, 10.82]	9.64[8.92, 10.35]	10.10[9.38, 10.82]

2.4 发表偏倚的识别

伐地那非治疗 ED 疗效 Meta 分析的漏斗图见图 2。由于纳入文献较少,从图 2 中无法看出是否对称,故以 WMD 效应值为因变量,样本量为自变量,建立漏斗图回归模型见图 3,并建立回归方程。从图 3 可以看出,直线斜率为 0.034 8≈0,表明 Meta 分析的漏斗图是基本对称的。失安全数为 $N = \frac{[\sum Z(\pi)]^2}{Z_\alpha} - n > 53 > 5k + 10 = 40$,即至少需要 53 篇阴性结果文献才能推翻伐地那非治疗 ED 有效的结论。

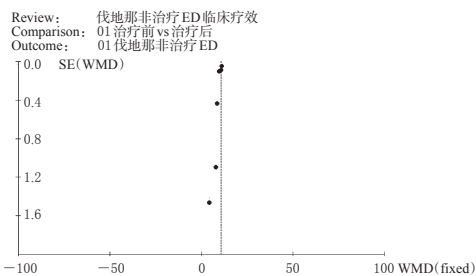


图 2 伐地那非治疗 ED 疗效 Meta 分析的漏斗图

Fig 2 Funnel plots for Meta-analysis of Vardenafil in treatment of erectile dysfunction

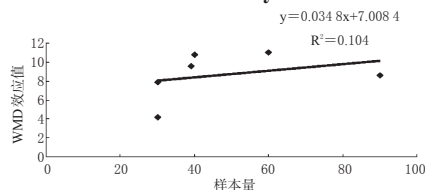


图 3 漏斗图回归模型

Fig 3 Regression model of funnel plots

2.5 不良反应

文献中仅 2 篇提及了不良反应,其结论为在使用伐地那非治疗 ED 的过程中,患者的生命体征、心电图检查均无异常。部分患者出现头痛、消化不良、头昏、面部潮红、鼻塞、背痛及肌痛等症状,但程度较轻,都是暂时的,未特殊处理,均自行好

转^[12]。

3 讨论

ED 在临床中具有很强的主观性,故在临床研究中多采用主观问卷的方式以患者自我感觉评价其勃起功能。IIEF 是目前使用最广泛的评分问卷,被认为是评价 ED 疗效的重要指标,其中 Q3 和 Q4 直接反映患者阴茎勃起、插入并维持勃起的频度。故本研究对伐地那非治疗 ED 的疗效主要通过检测 IIEF-5 治疗前、后变化来衡量^[13]。

本次研究为了评价伐地那非治疗 ED 的临床疗效,严格按照纳入标准和排除标准筛选文献。通过本次系统评价的结果可以看出,伐地那非治疗 ED 前、后 IIEF-5 变化具有明显差异 ($P < 0.000 01$),有统计学意义,提示伐地那非治疗 ED 效果明显。为了进一步探讨 Meta 分析结果的稳定性,对研究资料进行敏感性分析,结果显示固定效应模型、随机效应模型和剔除小样本后随机效应模型结果基本一致,提示本次研究的 Meta 分析结果较为稳定,具有较好的可靠性。漏斗图回归分析和失安全数分析的结果都表明本研究可忽视发表偏倚的影响,提示本次研究的发表偏倚已得到较好地控制。但是对于本研究,由于以下几方面的原因,在解释结论时需要慎重:(1)本次研究纳入的文献方法学质量均较低。主要表现在缺乏研究设计、随机化方法及随机方案隐藏的描述,仅提及采用随机分组,而未交代更详细的信息,纳入的文献均未提及是否使用盲法,存在选择偏倚、测量偏倚和信息偏倚的可能,因此有必要进行高质量的多中心、随机、双盲、对照试验。(2)从漏斗图可以看出,检索的文献资料存在发表偏倚。主要是由于有统计学意义的研究结果比无统计学意义的文章更容易投稿和被发表。(3)本研究纳入的 5 篇文章中仅 2 篇提及了不良反应,无法进行安全分析。

此次研究为伐地那非治疗 ED 疗效的评价提供了一个初步结果。根据现有的临床证据来看,伐地那非治疗 ED 具有较好疗效,但此结果还需要大样本的、严格设计的随机双盲对照试验来进一步验证。

参考文献

- [1] 邱明,肖明朝,苟欣,等.糖尿病性勃起功能障碍基因治疗研究进展[J].中华内分泌外科杂志,2009,3(2):129.
- [2] Jiaan DB, Seftel AD, Fogarty J, et al. Age-related increase in an advanced glycation end product in penile tissue[J]. *World J Urol*, 1995, 13(6): 369.
- [3] Davies KP, Melman A. Markers of erectile dysfunction[J]. *Indian J Urol*, 2008, 24(3): 320.
- [4] NIH Consensus Conference Impotence. NIH consensus development panel on impotence[J]. *JAMA*, 1993, 270(1): 83.
- [5] Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(12): 1 349.
- [6] VanTulder M, Furlan A, Bombardier C, et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group[J]. *Spine*, 2003, 28(12): 1 290.
- [7] 武志刚,蔡健,李澄棣,等.长期口服小剂量伐地那非治疗按需服药无效 ED 的疗效观察[J].临床泌尿外科杂志,

2008,24(6):412.

- [8] 张忠林,李火金,镇万华,等.伐地那非治疗老年糖尿病性勃起功能障碍疗效分析[J].中华男科学杂志,2008,14(8):737.
- [9] 朱成彬.伐地那非治疗男性勃起功能障碍的临床研究[J].中国医药导报,2008,5(10):67.
- [10] 王万春,严张仁.口服伐地那非联合中药疏肝活血汤治疗勃起功能障碍的疗效观察[J].中国男科学杂志,2006,12

*主治医师,硕士。研究方向:2型糖尿病的治疗。电话:0373-3298653。E-mail:suihua1995@163.com

(8):763.

- [11] 孙祥宙,邓春华,戴宇平.舍曲林和伐地那非治疗合并勃起功能障碍的早泄患者的临床观察[J].中华男科学杂志,2007,13(7):610.
- [12] Crowe SM, Streetman DS. Vardenafil treatment for erectile dysfunction[J]. *Ann Pharmacother*. 2004,38(1):77.
- [13] 周强,李兰群.西地那非治疗勃起功能障碍的有效性:中文文献的Meta分析[J].中国男科学杂志,2006,20(10):45.

(收稿日期:2009-10-10 修回日期:2009-11-08)