

促红细胞生成素对急性心肌梗死经皮冠状动脉成形术后疗效的 Meta 分析及系统评价

卢芬萍¹, 苏宁¹, 征宗梅¹, 朱明明¹, 申毓军², 施洪飞¹

(1.南京中医药大学,江苏省南京市 210023;2.天津医科大学,天津市 300070)

[关键词] 急性心肌梗死; 促红细胞生成素; 经皮冠状动脉成形术; Meta 分析

[摘要] **目的** 应用 Meta 分析方法评价促红细胞生成素对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉成形术后的疗效及安全性。**方法** 检索中文数据库(中国知网、中国生物医学文献、万方、维普)和英文数据库(PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science),时间截止至 2017 年 1 月 31 日。纳入有关急性心肌梗死患者经皮冠状动脉成形术后促红细胞生成素与非促红细胞生成素疗效比较的随机对照试验,采用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。**结果** 最终纳入 14 个研究(2044 例患者)。Meta 分析结果表明,低风险偏倚文献显示促红细胞生成素治疗与非促红细胞生成素治疗相比,AMI 患者经皮冠状动脉成形术后左心室射血分数、左心室收缩期末容积变化量、左心室舒张期末容积变化量和梗死面积差异无统计学意义。高风险偏倚文献显示促红细胞生成素可以提高左心室射血分数,降低左心室收缩期末容积变化量,减少梗死面积,但对左心室舒张期末容积变化量无改善。高剂量促红细胞生成素对血管事件发生率无影响;低剂量促红细胞生成素可减少血管事件发生率。**结论** 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉成形术后应用促红细胞生成素治疗,对左心室功能(左心室射血分数、左心室收缩期末容积变化量、左心室舒张期末容积变化量)及梗死面积的改善无明显影响,低剂量使用可能会改善血管事件发生率。

[中图分类号] R18

[文献标识码] A

Administration of erythropoietin in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and Meta-analysis

LU Fen-Ping¹, SU Ning¹, ZHENG Zong-Mei¹, ZHU Ming-Ming¹, SHEN Yu-Jun², SHI Hong-Fei¹

(1.Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023; 2.Tianjin Medical University, Tianjin 300070)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Erythropoietin; Percutaneous coronary intervention; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** This meta-analysis was to systematically assess the efficacy and safety of erythropoietin (EPO) for patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods**

Eight online databases were investigated (CNKI, CBM, Wanfang, VIP, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science), then randomized clinical trials (RCT) comparing the efficacy of EPO versus non-EPO in patients with AMI after PCI published before January 2017 were included. Data analysis was carried out using RevMan software (V.5.3). **Re-**

sults 14 RCT (enrolling 2044 patients) were included in the review. Literatures with low risk bias showed, in the case of improving left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and infarct size, EPO and non-EPO treatment had no distinction. Literatures with high risk bias showed, EPO could significantly improve LVEF, reduce the LVESV and infarct size, no significant difference of EPO was found on LVEDV. High doses of EPO had no effect on vascular events; low doses can reduce the incidence of vascular events. **Conclusion** The use of EPO in patients with AMI may not improve left ventricular function (LVEF, LVEDV, LVESV) and infarct size after PCI, and low-dose may improve the incidence of vascular events.

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉闭塞,血流中断,使部分心肌因严重

[收稿日期] 2017-07-23

[修回日期] 2017-08-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81574044)

[作者简介] 卢芬萍,硕士研究生,主要研究方向为急性心肌梗死方向,E-mail 为 fplu@njucm.edu.cn。通讯作者施洪飞,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为心血管疾病,E-mail 为 hfshi@njucm.edu.cn。

的持久性缺血而发生局部坏死。在美国每年有超过 240 万人死于 AMI, 欧洲和北亚每年有超过 400 万人, 目前, AMI 已经成为全世界最常见的死亡原因^[1]。经皮冠状动脉成形术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 作为治疗 AMI 的一项有效治疗措施, 可以快速有效的开通梗死相关血管, 实现缺血心肌的早期再灌注。但是, 再灌注本身可以加重心肌的损伤以及梗死面积的扩大, 增加血管事件的发生率^[2-3]。许多离体和体内研究表明促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 可能具有心脏保护作用 (减弱缺血再灌注损伤, 减少梗死面积, 改善心室功能), 其机制包括抑制凋亡和炎症, 促进心血管形成的调节和重塑^[4]。近几年对于 AMI 患者 PCI 术后应用 EPO 是否有效已经做了大量的临床随机对照试验, 而其疗效仍然存在争议。因此, 本研究通过检索 1950 至 2017 年关于 AMI 患者 PCI 术后是否应用 EPO 的相关文献, 对 EPO 的安全性和可行性采用 Meta 分析进行系统评价, 以此对临床应用提供重要科学证据。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

英文数据库: PubMed (1959-2017 年)、Embase (1980-2017 年)、Cochrane Library、Web of Science (1950-2017 年); 中文数据库: CNKI (1979-2017 年)、CBM (1978-2017 年)、万方 (1998-2017 年)、VIP (1989-2017 年)。检索词: 英文检索词: Erythropoietin、Epoetin、EPO、darbepoetin、AMI、STEMI、percutaneous coronary intervention、PCI、Randomized; 中文检索词: 促红细胞生成素、急性心肌梗死、经皮冠状动脉介入术、随机对照。检索主题词以“药物名称+疾病名称”、“药物名称+干预名称”、“疾病名称+干预名称”、“药物名称+疾病名称+干预名称”分别进行检索。为防止遗漏文章, 对于纳入文献的参考文献同时进行检索。

1.2 纳入排除标准

纳入标准: ①文献类型为随机对照试验; ②研究对象为拟行 PCI 术的 AMI 患者; ③实验组干预措施为 PCI 术联合 EPO 治疗, 对照组无 EPO 治疗; ④至少包括以下结局指标中任意一项: PCI 术后 3~6 个月的左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩期末容积变化量 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张期末容积变化量 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) 和心肌梗死面积变化情况; 随访 3~6 个月的血管事件。排除标准: ①非随机对照试验; ②无

住院随访; ③研究对象非 AMI 患者; ④未涉及任何一项结局指标。对于删选文献产生的分歧, 与第三者协商解决。疗效判定指标: LVEF、LVEDV、LVESV、心肌梗死面积和随访期间血管事件发生率。

1.3 文献纳入和数据提取

根据上述选择标准, 两名研究者按照检索策略独立审查纳入文献。如有争议, 通过第三方协商达成共识。提取的数据详细信息见表 1, 对于信息不足的研究, 在可能时联系主要作者, 以获取和验证数据。如果有分歧, 通过第三方协商达成共识。

1.4 质量评价

两位作者根据 Cochrane 手册建议的标准独立评估每项研究的偏倚风险, 评估中的任何差异与第三作者协商确定。以下六点来评估每个研究的偏倚风险: 随机序列产生 (选择偏倚), 分配隐藏 (实施偏倚), 参与者和人员的盲法 (实施偏倚), 结果评估的盲法 (检测偏倚), 结果数据 (损耗偏倚), 选择性报告 (报告偏倚) 和其他偏倚^[5]。

1.5 数据分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 统计软件进行分析。计数资料采用相对危险度 (RR), 计量资料采用加权均数差 (MD), 二者均有 95% 可信区间。采用 I^2 值检测纳入研究的异质性, 根据 Cochrane 评价指南, 若 $P>0.1$ 和 $I^2<50\%$, 提示无统计学异质性, 采用固定效应模型进行分析; 若存在统计学异质性 ($P<0.1$, $I^2\geq 50\%$) 时, 采用随机效应模型进行异质性分析。如果结果的纳入研究数量大于 10, 则通过漏斗图分析研究发表偏倚^[5]。

2 结果

2.1 纳入研究一般情况

经过中文和英文数据库的检索, 初检出文献 1014 篇, 最终纳入 14 篇, 2044 例患者符合所有资格标准。流程图显示了搜索过程和研究选择 (图 1)。

2.2 研究特点

14 篇文献中文 3 篇^[6-8], 英文 11 篇^[9-19], 包括治疗组 1032 例及对照组 1012 例, 其中男性占 72%。10 篇文献报告了 AMI 患者 PCI 术后 LVEF 的变化^[6-8, 11, 13-16, 18-19], 8 篇文献报告了 AMI 患者 PCI 术后 LVEDV、LVESV 的变化^[6-8, 13-16, 18], 7 篇文献报告了 AMI 患者 PCI 术后梗死面积的变化^[8, 13-18], 10 篇文献报告了随访期间血管事件的发生率^[6, 8-10, 12-14, 16, 18-19]。纳入文献质量评价见图 2。

表 1. 纳入研究的基本特征

Table 1. Characteristics of included studies

ID	国家	AMI 类型	样本	年龄(岁)		男/女(例)		实验用药		结局指标	随访
			EPO/C	EPO	C	EPO	C	治疗组	对照组		
丁怀玉 等 ^[6] 2013	中国	STEMI	64/64	无	无	无	无	术后、术后 2 天 12000 U EPO	生理盐水	LVEF、LVESVI、 LVEDVI、不良 事件	6 个月
李国民 ^[7] 2016	中国	STEMI	43/43	61.5±7.8	62.2±8.1	28/15	27/16	术后 2 天、4 天分 别给予 6000 IU 的 EPO	生理盐水	LVEF、LVEDVI、 LVESVI	6 个月
李彦明 等 ^[8] 2015	中国	STEMI	40/40	60.78±12.12	58.89±11.34	30/10	29/11	术后、术后 48 h 及 4 天分别给予 6000 IU 的 EPO	生理盐水	LVEF、LVESVI、 LVEDVI、梗死面 积不良事件	6 个月
Fokkema 等 ^[9] 2013	荷兰	STEMI	236/249	60.1±10.5	60.5±11.0	180/56	199/50	术后 3 h 给予 60000 IU EPO	标准治疗	不良反应	1 年
Liem 等 ^[10] 2009	荷兰	AMI	26/25	无	无	无	无	PCI 术后给予 40000 IU 的 EPO	生理盐水	不良事件	1.5 年
Lipsic 等 ^[11] 2006	荷兰	STEMI	10/10	61.7±2.9	55.7±2.9	0/10	0/10	PCI 术前给予 300 μg 的 EPO	标准治疗	LVEF	4 个月
Ludman 等 ^[12] 2011	英国	STEMI	26/25	55.5 ±12.8	61 ±10	23/3	21/4	术前、术后 24 h 50000 IU 的 EPO	安慰剂	LVEDVI、LVESVI、 梗死面积	4 个月
Najjar 等 ^[13] 2011	美国	STEMI	123/99	56.8±12.4	58.8±12.5	100/23	78/21	术后给予 EPO 60000 U	安慰剂	LVEF、LVEDVI、 LVESVI、梗死 面积	3 个月
Ott 等 ^[14] 2010	德国	STEMI	68/70	59.1±13.0	62.1±12.3	56/12	52/18	术后 24、48 h 给 予 EPO 33000 IU	安慰剂	LVEF、LVESVI、 LVEDVI、梗死面 积、不良事件	6 个月
Takuya 等 ^[15] 2010	日本	STEMI	20/16	62.5±8.0	59.4±13.9	14/2	16/4	PCI 术后 24 h 予 12000 IU 的 EPO	生理盐水	LVEF、LVESVI、 LVEDVI、梗死 面积	6 个月
Prunier 等 ^[16] 2012	法国	STEMI	57/53	57.6±11.7	57.3±12.8	43/10	47/10	术后给予 1000 IU/kg 的 EPO	标准治疗	LVEF	3 个月
Roubille 等 ^[17] 2013	法国	STEMI	27 /24	62.77±12.61	55.13±11.84	20/7	21/3	术后给予 150 μg 的 EPO	生理盐水	梗死面积	3 个月
Jung-Won Suh ^[18] 2011	韩国	STEMI	29/28	59.3±13.7	59.3±8.8	23/6	20/8	术前给予 50 U/kg 的 EPO	安慰剂	LVEF、LVEDVI、 LVESVI、梗死 面积	6 个月
HEBE trial ^[19] 2010	荷兰	STEMI	263/266	60.8+ 10.9	61.0+ 11.3	199/64	212/54	术后 3 h 给予 60000 IU 的 EPO	标准治疗	LVEF、梗死面积、 不良事件	6 周

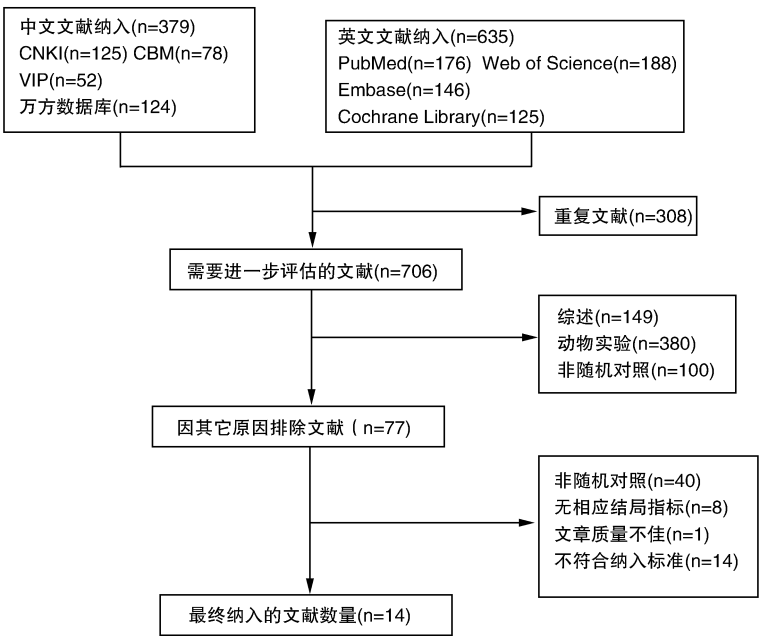


图 1. 文献检索流程图

Figure 1. The flow chart of document retrieval

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Andrew J Ludman等2011	+	+	+	+	+	+	?
Fokkens等2013	+	+	+	+	+	+	?
HEBE trial 2010	+	+	+	+	+	+	?
OK等2010	+	+	+	+	+	+	?
Jung-Won Suh等2011	+	+	+	+	+	+	?
Lien等2009	+	+	+	+	+	+	?
Lipic等2006	+	+	+	+	+	+	?
Prunier等2012	+	+	+	+	+	+	?
Roubille等2013	+	+	+	+	+	+	?
Najjar等2011	+	+	+	+	+	+	?
Takuya Ozawa等2010	+	+	+	+	+	+	?
丁怀玉2013	+	+	+	+	+	+	?
李国民2016	+	+	+	+	+	+	?
李彦明2015	+	+	+	+	+	+	?

图 2. 纳入研究的偏倚风险评估

Figure 2. Bias risk assessment of included studies

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 LVEF 变化率 10 个 RCT^[6-8,11,13-16,18-19] (包括 EPO 组 659 例, 对照组 650 例) 比较了 EPO 组与对照组的 LVEF 变化率, 各研究间异质性较大 ($P < 0.00001$, $I^2 = 84\%$), 故采用随机效应模型分析。通过对 10 个 RCT 的研究 (分为两个亚组即高风险偏倚组和低风险偏倚组), 发现其中 7 项研究为低风险偏倚^[6-8,11,13-16,18-19], 各研究间不存在异质性 ($P =$

0.63 , $I^2 = 0\%$), 结果表明 EPO 组与对照组差异无统计学意义 [$MD = 1.25$, $95\% CI (0.00, 2.50)$, $P = 0.05$]. 其余 3 个研究为高风险偏倚^[6-8,11,13-16,18-19], 各研究间不存在异质性 ($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 结果表明 EPO 组的 LVEF 显著高于对照组 [$MD = 12.97$, $95\% CI (10.23, 15.71)$, $P < 0.00001$], 差异有统计学意义 (图 3)。

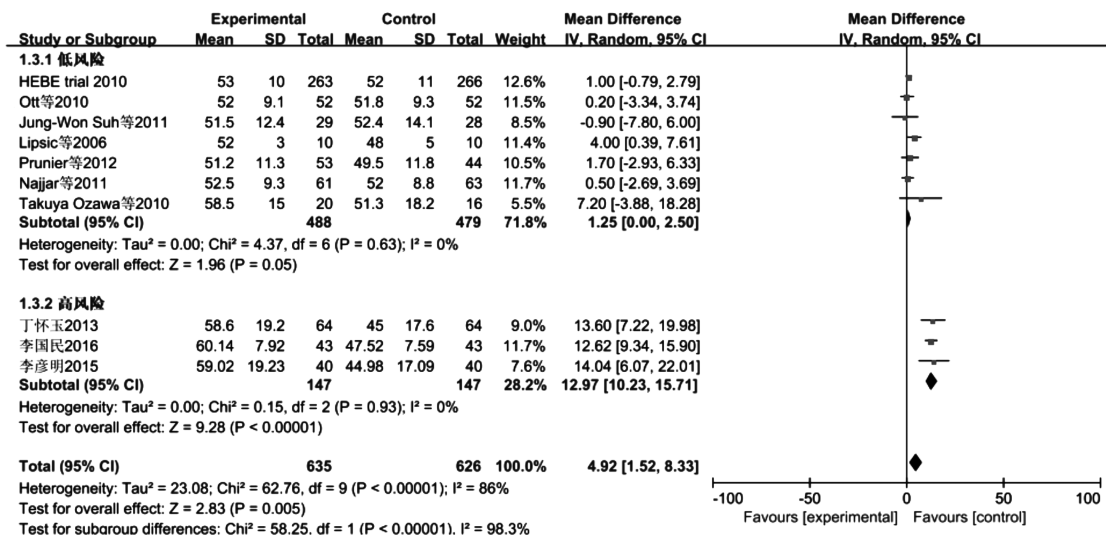


图 3. 经皮冠状动脉介入治疗术后 LVEF 变化率森林图

Figure 3. Forest plots of LVEF changes after treatment with percutaneous coronary intervention

2.3.2 LVESV 变化率 8 个 RCT^[6-8,13-16,18] (包括 EPO 组 358 例, 对照组 345 例) 报告了 PCI 术后患者的 LVESV 变化率, 各项研究间异质性较大 ($P < 0.00001$, $I^2 = 80\%$), 故采用随机效应模型。通过对 8 项研究分析 (分为两个亚组即低风险偏倚组和高

风险偏倚组), 发现其中 5 项研究为低风险偏倚研究^[6-8,13-16,18], 各项研究间无异质性 ($P = 0.56$, $I^2 = 0\%$), 结果表明 EPO 组与对照组间差异无统计学意义 [$MD = 0.10$, $95\% CI (-3.10, 3.29)$, $P = 0.95$]. 其他 3 项研究为高风险偏倚^[6-8], 各研究间无异质性

($P=0.94, I^2=0\%$), 结果表明, EPO 组的 LVESV 与对照组相比有显著改善 [MD = - 11.40, 95% CI (-13.75, -9.06), $P<0.00001$], 差异有统计学意义 (图 4)。

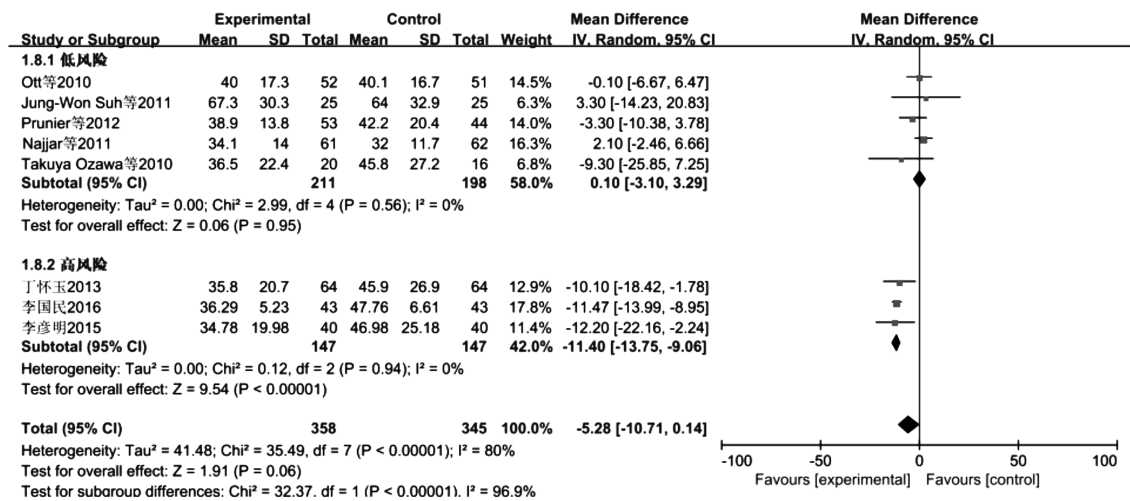


图 4. 经皮冠状动脉介入治疗术后 LVESV 变化率森林图
Figure 4. Forest plots of LVESV changes after treatment with percutaneous coronary intervention

2.3.3 LVEDV 变化率 8 个 RCT^[6-8, 13-16, 18] (包括 EPO 组 358 例, 对照组 345 例) 报告了 PCI 术后患者的 LVEDV 变化率, 文献间异质性分析显示异质性较大 ($P=0.006, I^2=65\%$), 故采用随机效应模型。对 8 篇文献进行分析 (分为两个亚组即高风险偏倚组和低风险偏倚组), 其中 5 项为低风险偏倚^[6-8, 13-16, 18], 各项研究间不存在异质性 ($P=0.45, I^2=0\%$), 结果显示 EPO 组与对照组之间差异无统计学意义 [MD = -0.06, 95% CI (-4.22, 4.10), $P=0.98$]。其他 3 项研究存在高风险偏倚^[6-8, 13-16, 18], 各研究间异质性较大 ($P=0.04, I^2=68\%$), 结果显示, EPO 组与对照组差异无统计学意义 (MD = -6.25, 95% CI (-15.11, 2.61), $P=0.17$) (图 5)。

2.3.4 梗死面积变化率 7 个 RCT^[8, 13-18] (包括 EPO 组 223 例, 对照组 221 例) 报告了 PCI 术后梗死面积的变化情况, 各项研究间异质性较大 ($P=0.01, I^2=63\%$), 采用随机效应模型。对 7 篇文献的异质性来源进行分析, 分为两个亚组 (低风险偏倚组和高风险偏倚组)。其中 6 项为低风险偏倚研

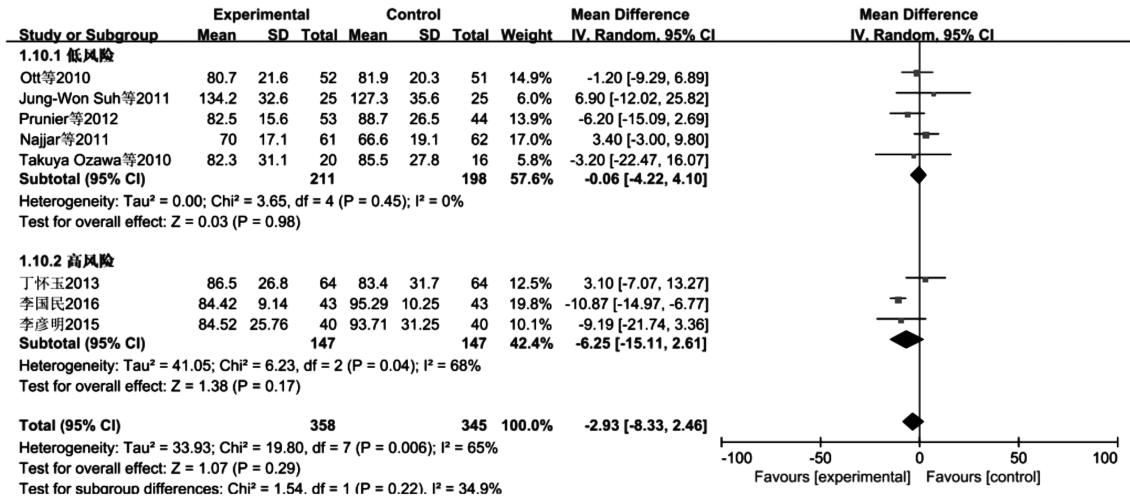


图 5. 经皮冠状动脉介入治疗术后 LVEDV 变化率森林图
Figure 5. Forest plots of LVEDV changes after treatment with percutaneous coronary intervention

究^[8,13-18],各研究间无异质性($P=0.57$, $I^2=0\%$),结果显示 EPO 组与对照组之间差异无统计学意义[MD=-0.48, 95%CI (-2.61, 1.64), $P=0.66$]。1 项研究存在高风险偏倚^[8],结果表明 EPO 组的梗死面

积与对照组相比有显著改善[MD = -13.14, 95%CI (-19.83, -6.45), $P=0.0001$],两组间差异有统计学意义(图 6)。

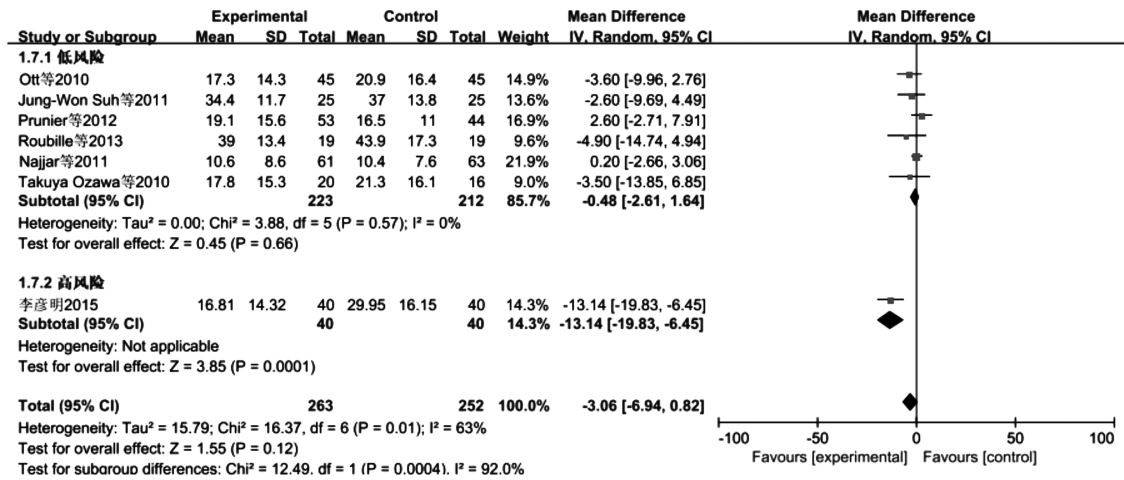


图 6. 经皮冠状动脉介入治疗术后梗死面积变化率森林图

Figure 6. Forest plots of infarct size changes after treatment with percutaneous coronary intervention

2.3.5 血管事件变化率 10 篇文献^[6,8-10,12-14,16,18-19](包括 EPO 组 233 例,对照组 239 例)报道了 PCI 术后血管事件发生情况。根据治疗组 EPO 干预剂量不同分为两个亚组,高剂量组与低剂量组。高剂量组^[9-10,12-14,16,19]各文献间异质性较大($P<0.00001$, $I^2=$

97%),Meta 分析显示,两组血管事件的发生率无统计学意义[RR=1.41, 95%CI (0.49, 4.04), $P=0.52$]。低剂量组^[6,8,18]各项研究间无异质性($P=0.81$, $I^2=0\%$),Meta 分析显示,EPO 组不良事件发生率低于对照组[RR=0.57, 95%CI (0.41, 0.79), $P=0.0008$](图 7)。

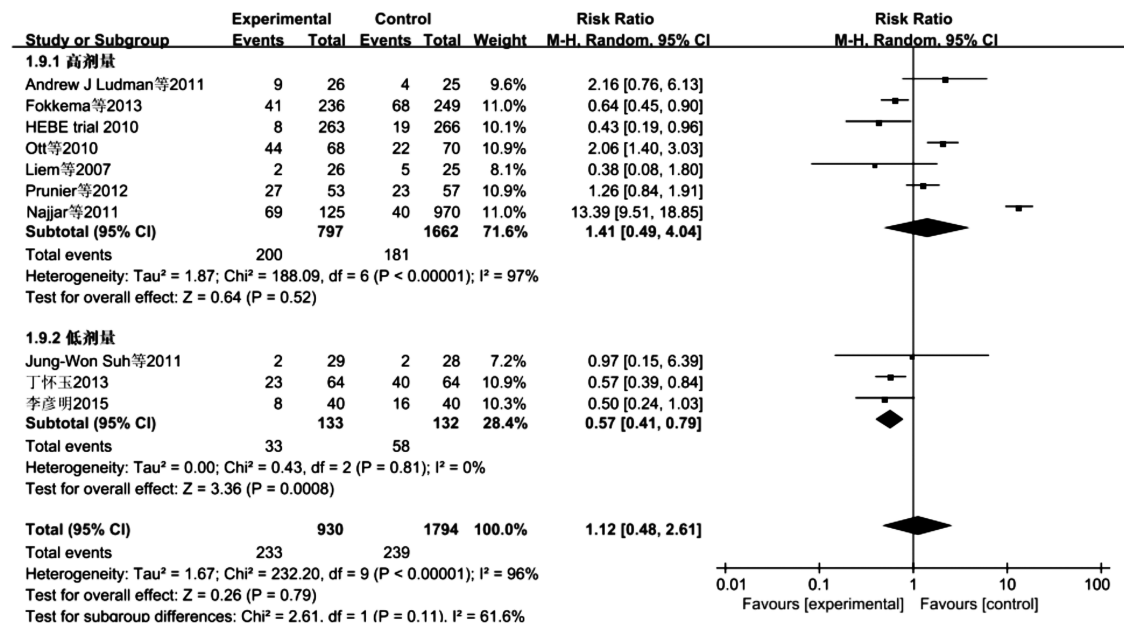


图 7. 经皮冠状动脉介入治疗术后血管事件变化率森林图

Figure 7. Forest plots of vascular events changes after treatment with percutaneous coronary intervention

3 讨 论

EPO 主要来源于肾,由肾皮质、髓质交界处的球旁细胞合成,在心脏、肺、脾、正常人脑、胎盘、生殖器官等多个组织器官也有少量分泌。EPO 通过与靶细胞上特异性的 EPO 受体(EPOR)结合发挥生物学效应。目前研究显示,除红细胞前体细胞外,EPOR 蛋白在心脏组织也有表达。其中,EPO 在缺血再灌注损伤模型中良好的心肌保护作用更是受到广泛关注,其机制与抗细胞凋亡、抗炎症、促进新生血管形成、抑制心肌纤维化和促进干细胞增殖以及迁移等作用有关^[20]。Moon 等^[21]在结扎大鼠冠状动脉的当时一次给予 EPO 3000 U/kg,发现 EPO 可以明显改善 AMI 大鼠左心室收缩期末容积、舒张期末容积和射血分数。Lipsic 等^[22]在大鼠缺血再灌注时给予 EPO 5000 U/kg,发现可改善左心室收缩压、左心室舒张压。

急性心肌梗死后,存活的心肌细胞和细胞外基质的进行性变化会引起心脏结构、功能和代谢发生变化,心肌肥大,出现病理性凋亡。同时非心肌细胞的表型发生变化,其蛋白和基因再表达发生变化,与正常生理状态时差异较大,主要表现为成纤维细胞增殖,胶原纤维不规则生成,最终使心室壁变厚,心室腔变大,心肌舒张终末容积变大,收缩终末容积变大,左心室射血分数降低,心室呈球型改变,梗死面积扩大,从而加重心肌损伤的程度,改善心肌细胞的血液供应已经表明有益于调节心室重塑过程^[23]。研究表明,EPO 可以直接作用于原位内皮细胞而刺激新生血管生成,也可以通过刺激骨髓中的内皮祖细胞而促进新血管形成来改善心肌细胞的血液供应^[24]。Jaquet 等^[25]研究发现,在心内膜内皮细胞培养液中加入 EPO 可以明显加快新生血管的形成,新生血管的自然形成主要发生于缺血后的 13 周,而 EPO 可以明显使这一时间提前。Wu 等^[26]研究发现,敲除 EPO 基因的小鼠其血管结构受到严重影响,表现为心脏扩大,心血管结构紊乱。

以上研究表明,EPO 可以改善缺血再灌注后的心肌损伤,有利于临床实际的应用。因此,本研究通过 Meta 分析客观评价 EPO 对 AMI 患者 PCI 术后的疗效及安全性。结果表明 AMI 患者行 PCI 术后单次或多次给予 EPO 作辅助治疗,与对照组相比,没有改善 LVEF、LVEDV、LVESV 及梗死面积,随访期间血管事件发生率方面,两组的治疗差异也无统计学意义。但是统计结果显示各项研究指标间存在较大异质性,异质性来源在于方法学质量的差异,

其中 3 篇文献未详细介绍随机序列产生过程、分配隐藏及是否采用盲法,因此存在高风险偏倚^[6-8];其余 11 篇文献均详细介绍了随机序列产生方案、分配隐藏方案及盲法的实施过程,定义为低风险偏倚^[9-19]。本研究以此为标准进行亚组分析。

高风险偏倚文献结果分析表明,EPO 可以增加 AMI 患者 PCI 术后的 LVEF,减少 LVESV 及梗死面积,进而改善左心室功能,对 LVEDV 无改善。但是其纳入 RCT 在方法学质量、临床试验方案设计、结果报告、结论分析等方面均为高偏倚风险级别,可能导致 EPO 的疗效被高估。低风险偏倚风险文献结果显示,EPO 对 AMI 患者 PCI 术后的 LVEF、LVEDV、LVESV 及梗死面积没有改善。纳入 RCT 对具体随机方法、分配隐藏、盲法、不完整资料等情况都进行了详细描述,就遵循循证医学与精准医学而言,其结果具有一定的可参考性。高剂量与低剂量的文献分析结果比较,有 7 篇文献采用较高剂量并报告不良反应事件^[9-10,12-14,16,19],7 篇研究结果都表示对左心室功能及梗死面积并无改善,而且与对照组相比,并没有促进不良反应事件的发生。3 篇文献采用低剂量并报告不良反应事件^[6,8,18],结果显示低剂量 EPO 可以改善不良事件发生率,但文献样本量较少且质量较低,因此对于 EPO 是否对不良事件发生率产生影响有待进一步研究。

但是,有研究表明关于 EPO 的慢性治疗可以诱导严重的不良反应效应(主要是由于血细胞比容的增加),包括高血压和血栓形成,在所有这些研究中,有显著性观察到血浆血红蛋白水平的增加^[27]。因此,关于 EPO 对 AMI 患者 PCI 术后是否可以辅助改善心脏功能,仍需要在干预剂量和时间上进一步探索,以达到更好的疗效。

李京宴等(2013)^[28]报道了 EPO 对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后疗效的 Meta 分析,结果显示 EPO 可减小 LVEDV,增加 LVEF,这与我们的分析结果不同,但在减少梗死面积和预防心血管意外发生方面,EPO 治疗与非 EPO 治疗无明显差异,这与我们分析结果一致。我们在其基础上补充纳入文献,并且对 LVESV 也做了 Meta 分析。本研究的优势及局限在于:本 Meta 分析纳入的各项研究间基线水平具有较高的同质性,EPO 组与对照组之间年龄、性别比例、纳入与排除标准等差异性不大。但 14 篇文献分别来自不同的国家,EPO 的干预时间和剂量也不同,这对分析结果产生一定的影响,对于 EPO 如何采用合理的治疗策略,仍需要大样本多中心的 RCT 研究。

[参考文献]

- [1] Grant W Reed, Jeffrey E Rossi, Cannon CP. Acute myocardial infarction[J]. *Lancet*, 2016, (16): 30 677-678.
- [2] Zhao Z Q, Corvera J S, Halkos M E, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2): H579-H588.
- [3] Fröhlich G M, Meier P, White S K, et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (23): 1 714-722.
- [4] Riksen NP, Hausenloy DJ, Yellon DM. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29 (5): 258-267.
- [5] Jpt, Higgins, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0[updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org[Z].
- [6] 丁怀玉, 魏明丽, 刘俊, 等. 促红细胞生成素治疗急性心肌梗死患者的临床观察[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(10): 792-793.
- [7] 李国民. PCI术后小剂量EPO对急性心肌梗死患者心功能、心肌损伤的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(17): 1 969-972.
- [8] 李彦明, 张韩, 何瑞利, 等. 低剂量促红细胞生成素用于急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后的疗效和安全性[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(1): 17-21.
- [9] Fokkema M L, Kleijn L, van der Meer P, et al. Long term effects of epoetin alfa in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5): 433-439.
- [10] Liem A, van de Woestijne A P, Bruijns E, et al. Effect of EPO administration on myocardial infarct size in patients with non-STE acute coronary syndromes: results from a pilot study[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 131(2): 285-287.
- [11] Lipsic E, van der Meer P, Voors A A, et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility and safety study[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006, 20(2): 135-141.
- [12] Ludman A J, Yellon D M, Hasleton J, et al. Effect of erythropoietin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention: a randomised controlled clinical trial[J]. *Heart*, 2011, 97(19): 1 560-565.
- [13] Najjar S S, Rao S V, Melloni C, et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: RE-VEAL: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305 (18): 1 863-872.
- [14] Ott I, Schulz S, Mehilli J, et al. Erythropoietin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized, double-blind trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(5): 408-413.
- [15] Ozawa T, Toba K, Suzuki H, et al. Single-dose intravenous administration of recombinant human erythropoietin is a promising treatment for patients with acute myocardial infarction-randomized controlled pilot trial of EPO/AMI-I study[J]. *Circ J*, 2010, 74(7): 1 415-423.
- [16] Prunier F, Biere L, Gilard M, et al. Single high-dose erythropoietin administration immediately after reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the erythropoietin in myocardial infarction trial[J]. *Am Heart J*, 2012, 163(2): 200-207.
- [17] Roubille F, Mischeau A, Combes S, et al. Intracoronary administration of darbepoetin-alpha at onset of reperfusion in acute myocardial infarction: results of the randomized Intra-Co-EpoMI trial[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(3): 135-145.
- [18] Suh J W, Chung W Y, Kim Y S, et al. The effect of intravenous administration of erythropoietin on the infarct size in primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 149(2): 216-220.
- [19] Voors AA, Belonje AM, Zijlstra F, et al. AsingledoseoferythropoietininST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(21): 2 593-600.
- [20] 王砚青, 江时森. 促红细胞生成素对心血管保护作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(10): 1 079-083.
- [21] Moon C, Krawczyk M, Ahn D, et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20): 11 612-617.
- [22] Lipsic E, Van Der Meer P, Rh H, et al. Timing of erythropoietin treatment for cardioprotection in ischemia/reperfusion[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 44(4): 473-479.
- [23] Opie L H, Commerford P J, Gersh B J, et al. Controversies in ventricular remodelling[J]. *Lancet*, 2006, 367(9507): 356-367.
- [24] Westenbrink B D, Lipsic E, van der Meer P, et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(16): 2 018-027.
- [25] Jaquet K, Krause K, Tawakol-Khodai M, et al. Erythropoietin and VEGF exhibit equal angiogenic potential[J]. *Microvasc Res*, 2002, 64(2): 326-333.
- [26] Wu H, Lee S H, Gao J, et al. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis[J]. *Development*, 1999, 126 (16): 3 597-605.
- [27] Ponikowski P, Anker S D, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 753-762.
- [28] 李京宴, 玛依拉·吾甫尔, 时学昆, 等. 急性ST段抬高性心肌梗死经皮冠状动脉成形术后促红细胞生成素疗效的Meta分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(2): 116-119.

(此文编辑 许雪梅)