

他汀联合依折麦布与双倍剂量他汀对冠心病患者 MACE 影响的 Meta 分析

李春杏¹, 刘桦¹, 纪立伟²

(1. 航天中心医院药剂科, 北京市 100049; 2. 北京医院药学部 国家老年医学中心, 北京市 100730)

[关键词] 依折麦布; 他汀; 双倍剂量; 冠心病; 主要不良心血管事件; Meta 分析

[摘要] **目的** 系统评价他汀联合依折麦布与双倍剂量他汀对冠心病患者主要不良心血管事件(MACE)的影响, 为临床治疗提供参考。**方法** 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、Embase、CNKI、CSTJ、CBMdisc 以及万方医学网, 收集他汀联合依折麦布(联合组)对比双倍剂量他汀(他汀组)治疗冠心病患者的随机对照研究, 提取相关资料并按照修改后的 Jadad 评分量表评价纳入研究质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 29 篇 30 项随机对照研究, 合计 4 757 例患者。Meta 分析结果显示, 与他汀组比较, 联合组 MACE($P=0.03$)、再发心绞痛($P<0.001$)和再发心肌梗死($P<0.001$)明显降低; 而两组心源性死亡、血运重建、心力衰竭及卒中发生率差异无显著性。与他汀组比较, 联合组转氨酶升高($P<0.001$)、肌酸激酶升高($P=0.02$)和肌损伤发生率($P<0.001$)等显著降低。根据他汀种类和剂量进行亚组分析, 结果显示, 10 mg 依折麦布+20 mg 阿托伐他汀组降低 MACE($P=0.02$)、心肌梗死发生率($P=0.003$)较阿托伐他汀 40 mg 组更具优势。随访时间长短对研究结果未见影响。**结论** 对于冠心病患者, 联合组治疗较他汀组在心绞痛、心肌梗死方面获益明显, 心源性死亡和卒中方面差异无显著性, 且不良反应发生率显著减少。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Comparison of the effects of ezetimibe co-administered with statins versus statins dose-doubling on major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease: a Meta-analysis

LI Chunxing¹, LIU Hua¹, JI Liwei²

(1. Department of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] ezetimibe; statins; double dose; coronary heart disease; major adverse cardiovascular events; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effects of ezetimibe co-administered with statins *vs* statins dose-doubling on major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease systematically, in order to provide evidence-based reference for clinical use. **Methods** The pertinent randomized controlled trials (RCTs) about ezetimibe co-administered with statins trial group and statins dose-doubling control group in the treatment of coronary heart disease were retrieved from The Cochrane Library, PubMed, Embase, CNKI, CSTJ, CBMdisc and Wan fang Database. The quality of included studies were evaluated according to modified Jadad quality scale after extracting data. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 statistical software. **Results** A total of 30 RCTs were included, involving 4 757 patients. The results of Meta-analysis showed that compared with double-dose statins, ezetimibe-plus-statins markedly decrease major adverse cardiovascular events($P=0.03$), angina($P<0.001$) and myocardial infarction($P<0.001$); the incidence of cardiac death, revascularization, heart failure and stroke had no significant difference in two groups; ezetimibe-plus-statins significantly decrease adverse reactions, such as transaminase elevation($P<0.001$), creatine kinase elevation($P=0.02$), and

[收稿日期] 2018-08-31

[修回日期] 2018-12-18

[基金项目] 北京市科技计划课题(D181100000218003)

[作者简介] 李春杏, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学, E-mail 为 2008yuejuan@163.com。通信作者纪立伟, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学与药物警戒, E-mail 为 jlw1228@sina.com。

muscle pain, muscle weakness and other muscle injuries ($P < 0.001$). Meta-analysis in subgroup was studied according to the kinds and dosage of statins and follow-up time, compared with atorvastatin 40 mg, ezetimibe 10 mg plus atorvastatin 20 mg showed more advantages in reducing the incidence of major adverse cardiovascular events and myocardial infarction than other subgroups. However, no effect was found on the results between a long follow-up time (≥ 6 months) with a short follow-up time (≤ 3 months). **Conclusions** For patients with coronary heart disease, statins combined with ezetimibe has a significant benefit in myocardial infarction and angina compared with double dose statins, but the benefit of cardiac death and stroke were not found. The incidence of adverse reactions is significantly reduced.

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是导致老年人死亡和影响生活质量的主要疾病, 而血脂异常是 ASCVD 及其心脑血管事件的独立危险因素^[1]。他汀作为最广泛应用的一线调脂药物, 除有效调脂外, 4S^[2]、CARE^[3]、LIPID^[4]、TNT^[5]、PROSPER^[6] 等大型临床研究及 Meta 分析^[7-8] 显示, 长期使用他汀可降低冠心病患者的全因死亡率、冠心病病死率、卒中发生率及心肌梗死等心脑血管危险事件发生率, 对冠心病患者心脑血管具有保护作用。

尽管常规应用他汀治疗, 仍有部分患者存在低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 未达标的情况, 存在残余心血管危险因素, 临床上有使用加倍剂量他汀或他汀联合依折麦布等其他调脂药物治疗的方案^[9]。CHILLAS 研究显示, 他汀剂量加倍后 LDLC 水平仅下降 6.4%, 即他汀的“6%效应”^[10], 而他汀相关的肌肉、肝脏、肾脏及新发糖尿病等不良反应随药物剂量增大而增加^[11]。与他汀剂量加倍方案相比较, 他汀联合依折麦布治疗可更显著地降低 LDLC 水平, 肌损伤发生率等不良反应也明显降低^[11-13], 改善冠心病合并糖尿病患者残余血脂达标状态, 改善内皮功能^[14]。

对依折麦布联合他汀治疗是否能给冠心病患者带来长期心血管的获益, 文献^[15]研究了 212 110 例急性冠状动脉综合征患者, 随访 6 年, 与他汀单药治疗比较, 他汀联合依折麦布治疗可显著降低急性冠状动脉综合征再入院和血运重建的风险。另有 Meta 分析显示, 联合依折麦布能显著降低 35% 主要心血管不良事件的风险^[16], 尤其使冠心病合并糖尿病患者心血管获益^[17]。上述研究比较的是他汀单倍剂量和单倍剂量联合依折麦布对心血管的影响, 因此有的学者则认为他汀剂量加倍后会比联合依折麦布带来更多的心血管获益。对英国 9 597 例心肌梗死患者的回顾性研究表明, 高强度他汀显著降低死亡率, 而依折麦布联合他汀组死亡率方面未见获益^[9]。综上所述, 目前, 依折麦布联合他汀与双倍剂量他汀比较对心血管获益影响尚有争议, 本研

究通过纳入相关前瞻性随机对照研究, 系统评价两种方案对心血管获益情况, 为临床用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网 (CNKI)、中国科技期刊数据库 (CSTJ)、中国生物医学文献数据库 (CBMdisc) 以及万方医学网等, 检索时限为自建库至 2018 年 7 月。中文检索词为“依折麦布”“依泽替米贝”“他汀”“阿托伐他汀”“瑞舒伐他汀”“辛伐他汀”“普伐他汀”“匹伐他汀”“氟伐他汀”“冠心病”“急性冠状动脉综合征”“冠状动脉综合症”“急性心肌梗死”“心肌梗死”“心绞痛”; 英文检索词为中文检索词英文。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献研究对象 选择全文发表的前瞻性随机对照研究, 联合组为依折麦布+单倍剂量他汀, 他汀组为双倍剂量他汀, 具体剂量和疗程不限。语种限制为中文和英文。排除重复文献、综述、仅有摘要、病例报告、回顾性研究、非随机或未说明随机情况的研究、单组研究或前后对照研究、无结局指标的研究。

纳入标准: ①明确诊断的冠心病、急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA); ②年龄 > 18 岁, 性别不限。排除标准: ①严重肝、肾功能不全、肌炎、肌痛、肌无力等肌损伤; ②谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和/或谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) ≥ 3 倍正常值上限 (normal upper limit, ULN)、肌酸激酶 (creatinase, CK) ≥ 3 倍 ULN。

1.2.2 文献结局指标 心血管获益相关指标: ①主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE), ②再发心绞痛, ③再发心肌梗死, ④心力衰竭, ⑤心源性死亡, ⑥卒中, ⑦血运重建。

安全性相关指标: ⑧转氨酶 $> ULN$, ⑨转氨酶 > 3

倍 ULN, ⑩AST>ULN, ⑪ALT>ULN, ⑫CK>ULN, ⑬肌痛、肌无力、肌损伤, ⑭肝损伤。

1.3 文献提取和质量评价

两位研究者按照纳入标准和排除标准独立筛选文献, 如遇分歧则讨论解决或由第三方协助解决。按照预先设计好的提取表提取所需资料, 具体包括作者、发表时间、研究对象、干预措施、结局指标等内容。并采用改良的 Jadad 量表评价研究的质量, 具体包括随机序列的产生(2分)、分配隐藏(2分)、盲法(2分)、退出与失访(1分)等, 每项按标准划分为 0~2 分, 总分为 7 分, 得分 1~3 分视为低质量研究, 4~7 分视为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 统计软件进行统计分析, 采用卡方检验进行异质性分析。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10$, $I^2\leq 50\%$), 采用固定效应模型; 反之, 则采用随机效应模型进行分析。结局指标为连续变量的采用均数差(mean difference, MD)表示, 为分类变量的采用危险比(risk ratio, RR)表示。两者效应量均用 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。用 Stata 15.0 统计软件进行发表偏倚的 Egger's 和 Begg's 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选及纳入研究基本信息

初步检索到 563 篇研究, 剔除不符合纳入标准者, 最终纳入 29 篇 30 项研究。其中中文研究 24 篇, 英文研究 5 篇 6 项, 合计 4 757 例患者, 联合组 2 385 例, 他汀组 2 372 例。76% 纳入研究对象为老

年人(平均年龄>60 岁)。文献筛选流程见图 1。纳入研究基本信息见表 1。

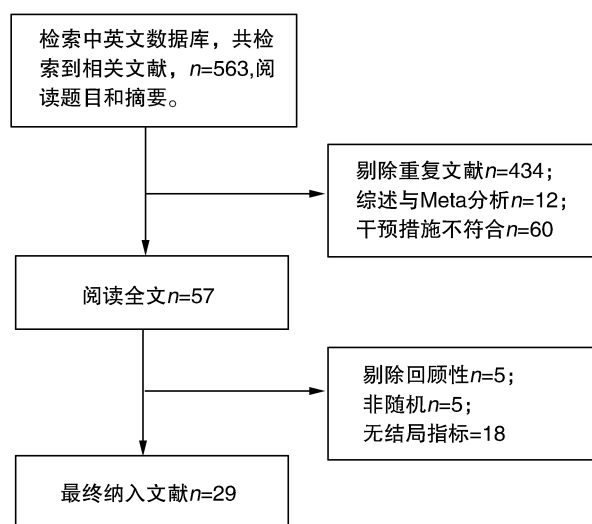


图 1. 文献检索流程

Figure 1. Flow chart of study selection

30 项研究均为随机对照研究, Jadad 评分见表 1。3 项研究为 7 分, 1 项研究为 5 分, 7 项研究为 4 分, 19 项研究为 3 分。11 项研究为高质量, 19 项研究为低质量, 详见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MACE 发生率 13 项研究($n=1\ 882$)报道随访期间 MACE 发生率, 各研究间异质性检验结果为 $P=0.05$, $I^2=42\%$, 采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 联合组 MACE 发生率较他汀组低, 且差异有显著性[RR=0.71, 95% CI (0.52, 0.97), $P=0.03$] (图 2)。

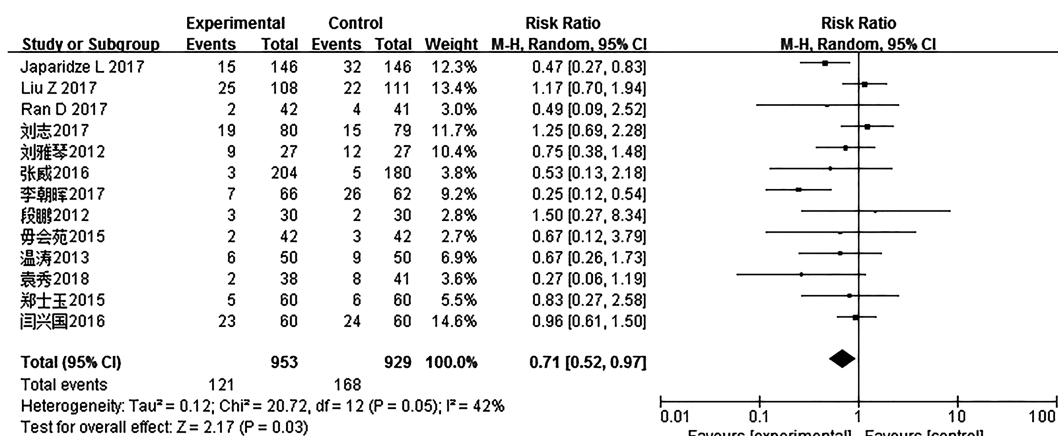


图 2. 两组 MACE 发生率 Meta 分析森林图

Figure 2. Forest plot of Meta-analysis of MACE in two groups

表 1. 纳入研究基本信息

Table 1. Summary of studies included

文献作者和发表年份	年龄(岁)	研究对象	联合组/他汀组(例)	干预及随访时间	干预措施		结局指标	Jadad评分
					联合组	他汀组		
刘 志 2017 ^[18]	80~88	ACS	84/82	12 m	Ezt10 +Atr 10	Atr 20	①③⑤⑥⑦⑧⑫⑬	3
高瑞迁 2017 ^[19]	42~84	ACS	55/55	2 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	②③	3
温 涛 2013 ^[20]	45~75	ASCVD	50/50	12 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	①②③⑤⑦	3
李 飞 2015 ^[21]	49~72	ACS	61/61	12 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	⑧⑨	3
Liu Z 2017 ^[22]	80~90	ACS	114/116	12 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	①②③⑤⑥⑦⑧⑨⑪	5
刘富群 2013 ^[23]	60~88	UA	49/49	1 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	②③⑤⑫	3
林 波 2011 ^[24]		ASCVD	32/32	1 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	⑧	3
郑士玉 2015 ^[25]	45~80	ASCVD	60/60	12 m	Ezt10+Atr 10	Atr 20	①②③⑤⑦	3
杨 栋 2013 ^[26]		ASCVD	88/88	3 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	⑧⑨	3
刘 青 2016 ^[27]		ASCVD	31/31	6 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	⑧⑪⑬	3
李朝晖 2017 ^[28]	41~77	ACS	68/65	12 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	①②③⑤⑦⑧⑪	4
闫兴国 2016 ^[29]	60~85	ACS	60/60	2 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	①②③⑤⑧⑨⑪⑬	3
宗 斌 2015 ^[30]		ACS	105/103	6 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	②③⑬⑭	4
张 威 2016 ^[31]	30~78	ACS	204/180	3 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	①⑬⑭	4
王 勇 2016 ^[32]		ACS	35/34	1 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	⑧⑨⑩⑪⑫	3
朱凌霞 2012 ^[33]		ASCVD	88/92	3 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	③④⑤⑧⑨⑫	3
Japaridze L 2017 ^[34]		ACS	146/146	4 m	Ezt10+Atr 20	Atr 40	①②③⑤⑥⑦⑧⑨	4
Ran D 2017 ^[35]		ACS	42/41	3 m	Ezt10+Rsu 10	Rsu 20	①②④⑫⑬	4
李伶俐 2017 ^[36]	40~76	ACS	30/30	1 m	Ezt10+Rsu 10	Rsu 20	②③⑭	3
卜荣生 2018 ^[37]	54~68	ACS	105/105	3 m	Ezt10+Rsu 10	Rsu 20	⑬⑭	4
Farnier M 2016 ^[38]		ASCVD	101/101	6 m	Ezt10+Rsu 10/20	Rsu 20/40	⑫	7
袁 秀 2018 ^[39]		ACS	38/41	12 m	Ezt10+Atr20/Rsu10	Atr40/Rsu20	①②⑦⑧⑨⑫⑬	3
段 鹏 2012 ^[40]		ASCVD	30/30	3 m	Ezt10+SIM 20	SIM 40	①④⑤	3
刘雅琴 2012 ^[41]		ACS	27/27	6 m	Ezt5+SIM 20	SIM 40	①②③④⑤	3
毋会苑 2015 ^[42]		ASCVD	42/42	3 m	Ezt5+SIM 20	SIM 40	③	3
Foody JM 2010 ^[43]		ASCVD	256/258	3 m	Ezt10+SIM 20	Atr 20	⑧⑨⑪	7
Foody JM 2010 ^[43]		ASCVD	257/256	3 m	Ezt10+SIM 40	Atr 40	⑧⑨⑩⑪⑫	7
宋贵峰 2017 ^[44]		UA	50/50	1 m	Ezt10+Flv 40	Flv 80	②⑧⑨⑩⑪⑬	3
马 骏 2014 ^[45]		UA	40/50	1 m	Ezt10+Flv 40	Flv 80	⑧⑬	4
白延平 2016 ^[46]		ASCVD	37/37	3 m	Ezt10+Flv 20	Flv 40	⑧⑫	3

Ezt:依折麦布, Atr:阿托伐他汀, Rsu:瑞舒伐他汀, SIM:辛伐他汀, Flv:氟伐他汀。干预措施中药物剂量单位均为 mg/d。结局指标①: MACE, ②:再发心绞痛, ③:再发心肌梗死, ④:心力衰竭, ⑤:心源性死亡, ⑥:卒中, ⑦:血运重建, ⑧:转氨酶>ULN, ⑨:转氨酶>3 倍 ULN, ⑩:AST>ULN, ⑪:ALT>ULN, ⑫:CK>ULN, ⑬:肌痛、肌无力、肌损伤, ⑭:肝损伤。

2.2.2 再发心绞痛 13 项研究($n=1\,552$)报道随访期间再发心绞痛发生率,各研究间异质性检验结果为 $P=0.09$, $I^2=36\%$,采用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,联合组再发心绞痛发生率较他汀组低,且差异有显著性[RR = 0.46, 95% CI (0.30, 0.71), $P<0.001$] (图 3)。

2.2.3 再发心肌梗死 14 项研究($n=1\,932$)报道随访期间再发心肌梗死发生率,各研究间异质性检验结果为 $P=0.38$, $I^2=6\%$,采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,联合组再发心肌梗死发生率较他汀组低,且差异有显著性[RR = 0.52, 95% CI (0.36, 0.76), $P<0.001$] (图 4)。

2.2.4 其他 分别有 10 项($n=1\,350$)、7 项($n=1\,097$)、4 项($n=377$)和 3 项($n=670$)研究报道随访期间心源性死亡、血运重建、心力衰竭及卒中发生率,各研究间异质性检验结果分别为($P=0.91, I^2=0\%$)、($P=0.52, I^2=0\%$)、($P=0.90, I^2=0\%$)和($P=0.69, I^2=0\%$),均采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,与他汀组比较,联合组心源性

死亡[RR=0.77, 95%CI (0.44, 1.36), $P=0.38$]、血运重建[RR=0.82, 95%CI (0.52, 1.30), $P=0.41$]及心力衰竭发生率[RR=0.68, 95%CI (0.26, 1.79), $P=0.44$]均稍低,但差异无显著性;联合组卒中发生率较高[RR=1.25, 95%CI (0.73, 2.15), $P=0.42$],但差异无显著性。

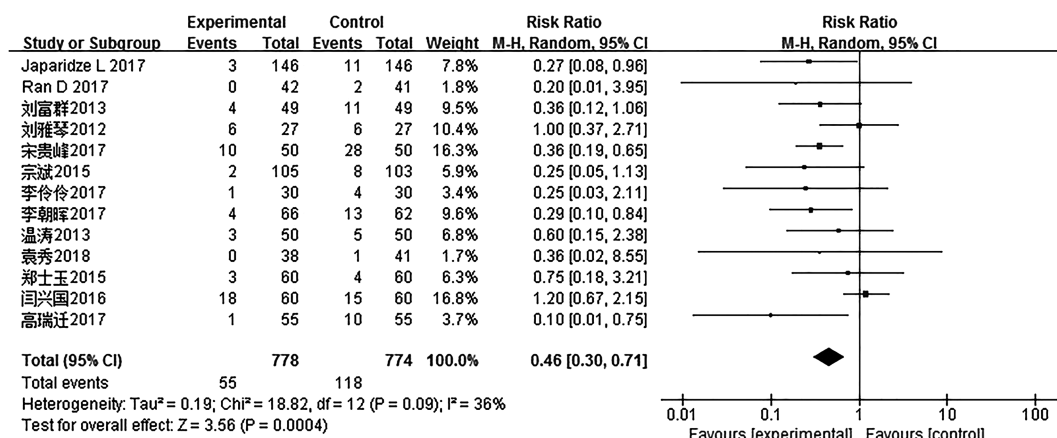


图 3. 两组再发心绞痛 Meta 分析森林图

Figure 3. Forest plot of Meta-analysis of UA in two groups

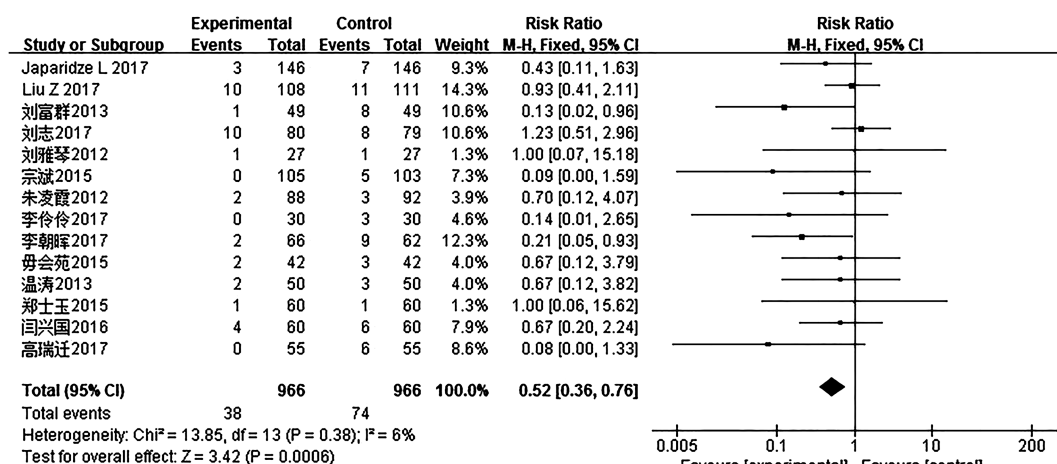


图 4. 两组再发心肌梗死 Meta 分析森林图

Figure 4. Forest plot of Meta-analysis of MI in two groups

2.2.5 安全性 治疗过程中,患者出现转氨酶升高、肌痛、肌无力等肌损伤、肝功能异常等不良反应,两组不良反应发生率 Meta 分析结果见表 2。除 AST>ULN 及肝损伤发生率两组差异无显著性,在转氨酶升高、ALT>ULN、CK>ULN 及肌损伤方面,联合组均显著低于他汀组。

2.3 亚组分析

按照他汀种类和剂量不同进行亚组分析,以便

降低合并效应量的异质性,了解不同他汀对结局指标的影响是否有差异(表 3)。依折麦布+阿托伐他汀 20 mg 较阿托伐他汀 40 mg 显著减低 MACE 和 MI 发生率,而心源性死亡和血运重建发生率各亚组均未见差异,与全组分组一致。依折麦布+阿托伐他汀 10 mg 较阿托伐他汀 20 mg 显著降低 UA 发生率,但在 MACE 和 MI 发生率方面,两组差异未见统计学意义。依折麦布+瑞舒伐他汀 10 mg 及+辛伐

他汀 20 mg 组分别在 UA 和 MI 发生率方面与相应他汀双倍剂量组差异未见统计学意义。

另根据随访时间不同进行亚组分析,进一步考察两种治疗方案长期(≥ 6 月)与短期(≤ 3 月)心血

管获益是否有差异(表 3),在 UA、MI 和心源性死亡方面,亚组分析结果与全组一致。MACE 发生率短期(≤ 3 月)随访两组间差异有显著性,长期(≥ 6 月)随访两组间差异无显著性。

表 2. 两组不良反应发生率 Meta 分析结果

Table 2. The results of Meta-analysis of adverse reactions in two groups

指标	研究数	样本量	异质性检验	分析模型	RR	95%CI	P
转氨酶>ULN	14	2 578	$P=0.96, I^2=0\%$	固定	0.45	0.31~0.65	<0.001
转氨酶>3 倍 ULN	11	2 350	$P=0.86, I^2=0\%$	固定	0.46	0.31~0.67	<0.001
ALT>ULN	10	2 142	$P=0.85, I^2=0\%$	固定	0.42	0.28~0.64	<0.001
AST>ULN	2	566	$P=0.37, I^2=0\%$	固定	0.75	0.27~2.07	0.58
CK>ULN	8	1 411	$P=0.68, I^2=0\%$	固定	0.45	0.24~0.86	0.02
肌痛、肌无力、肌损伤	10	1 569	$P=0.88, I^2=0\%$	固定	0.27	0.15~0.51	<0.001
肝损伤	3	654	$P=0.84, I^2=0\%$	固定	0.58	0.25~1.35	0.21

表 3. 亚组 Meta 分析结果

Table 3. The results of Meta-analysis in subgroup

分组	指标	研究数	样本量	异质性检验	分析模型	RR	95%CI	P
MACE	随访时间 ≥ 6 月	7	859	$P=0.02, I^2=61\%$	随机	0.70	0.43~1.13	0.15
	随访时间 ≤ 3 月	6	1 023	$P=0.41, I^2=0\%$	固定	0.68	0.49~0.94	0.02
UA	随访时间 ≥ 6 月	6	689	$P=0.53, I^2=0\%$	固定	0.48	0.29~0.82	0.007
	随访时间 ≤ 3 月	7	863	$P=0.02, I^2=59\%$	随机	0.39	0.20~0.78	0.007
MI	随访时间 ≥ 6 月	6	829	$P=0.39, I^2=5\%$	固定	0.54	0.30~0.96	0.04
	随访时间 ≤ 3 月	6	860	$P=0.50, I^2=0\%$	固定	0.33	0.17~0.63	<0.001
心源性死亡	随访时间 ≥ 6 月	6	780	$P=0.92, I^2=0\%$	固定	1.00	0.47~2.13	1.00
	随访时间 ≤ 3 月	4	570	$P=0.68, I^2=0\%$	固定	0.56	0.23~1.34	0.19
Ezt+Atr10/Atr 20	MACE	4	598	$P=0.67, I^2=0\%$	固定	1.08	0.71~1.65	0.71
Ezt+Atr20/Atr 40	MACE	5	1 003	$P=0.02, I^2=65\%$	随机	0.48	0.26~0.87	0.02
Ezt+Atr10/Atr 20	UA	4	428	$P=0.39, I^2=0\%$	固定	0.37	0.19~0.71	0.003
Ezt+Atr20/Atr 40	UA	5	827	$P=0.03, I^2=62\%$	随机	0.44	0.18~1.07	0.07
Ezt+Rsu10/Rsu20	UA	2	143	$P=0.90, I^2=0\%$	固定	0.23	0.04~1.30	0.10
Ezt+Atr10/Atr 20	MI	6	806	$P=0.19, I^2=33\%$	固定	0.66	0.40~1.07	0.09
Ezt+Atr20/Atr 40	MI	5	928	$P=0.57, I^2=0\%$	固定	0.37	0.19~0.72	0.003
Ezt+SIM20/SIM40	MI	2	133	$P=0.79, I^2=0\%$	固定	0.74	0.17~3.16	0.68
Ezt+Atr10/Atr 20	心源性死亡	5	696	$P=0.84, I^2=0\%$	固定	1.01	0.47~2.14	0.99
Ezt+Atr20/Atr 40	心源性死亡	3	540	$P=0.88, I^2=0\%$	固定	0.48	0.17~1.29	0.14
Ezt+Atr10/Atr 20	血运重建	4	598	$P=0.62, I^2=0\%$	固定	1.10	0.63~1.91	0.74
Ezt+Atr20/Atr 40	血运重建	3	499	$P=0.66, I^2=0\%$	固定	0.42	0.17~1.05	0.07

Ezt:依折麦布, Atr:阿托伐他汀, Rsu:瑞舒伐他汀, SIM:辛伐他汀, Flv:氟伐他汀。分组中药物剂量单位均为 mg/d。

2.4 发表偏倚

分别对 MACE 发生率、复发心肌梗死、复发心绞痛、转氨酶>3 倍 ULN 绘制倒漏斗图(图 5),同时对所有指标进行 Egger's 和 Begg's 检验,结果显示再

发心肌梗死和血运重建发生率存在发表偏倚($P=0.017, 0.005$),其余指标 $P>0.05$,不存在发表偏倚。通过逐个排除纳入研究的方法对结局指标进行敏感性分析,除 MACE,其他结局指标结果均较稳定。

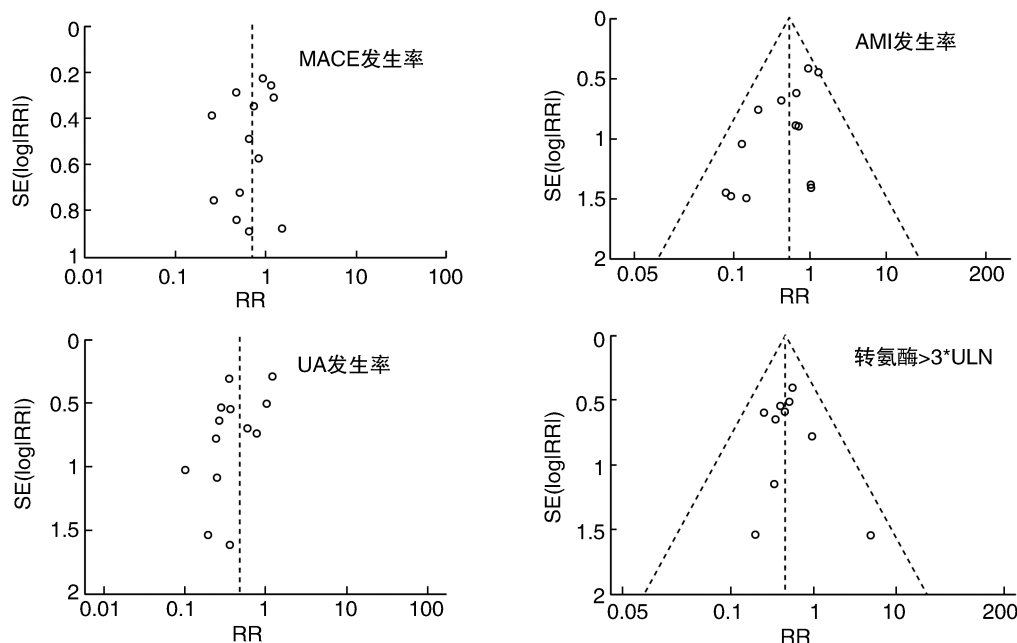


图 5. 倒漏斗图

Figure 5. Inverted funnel plot

3 讨论

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)^[47]对10年心血管危险进行评估时,将诊断为ASCVD的患者列为极高危人群。因LDLC或甘油三酯水平对个体或群体ASCVD发病危险具有独立的预测作用,LDLC在ASCVD的发病中起着核心作用,因此指南将LDLC定义为首要干预靶点,建议对极高危人群调脂治疗达标值为LDLC<1.8 mmol/L。

他汀类药物在ASCVD一级和二级预防中均能显著降低心血管不良事件风险。所以,为了调脂达标,临床上应首选他汀类调脂药物,但是对于常规剂量他汀治疗后LDLC不达标的患者,可考虑他汀剂量加倍或联用依折麦布等其他调脂药物。

一些研究表明他汀联用依折麦布较他汀剂量加倍能更显著地降低LDLC^[11-12],使ASCVD人群LDLC达到治疗目标值,但也有学者认为联用依折麦布可能不如剂量加倍带来心血管获益,本研究通过比较联用依折麦布和双倍剂量他汀对心血管不良事件危险性的影响表明,与双倍剂量他汀相比较,单倍剂量他汀联用依折麦布可显著降低MACE、再发心绞痛、再发心肌梗死的发生率;而对于心源性死亡、血运重建、心力衰竭发生率可稍有降低,但不具有统计学差异;卒中发生率稍有升高,但不具有统计学差异。高彩等^[48]对他汀联合依折麦布与单独使用他汀对心血管事件危险性比较显示,联合依折麦布可以降低心肌梗死发生率,但不降低心源

性死亡,与本研究结果相似。本研究纳入的文献对MACE等结局指标的随访时间最长为12 m,可能因时间不充足,不足以显示依折麦布联合治疗组在心源性死亡、血运重建、卒中等方面获益的影响。

本研究纳入文献使用的双倍剂量他汀有阿托伐他汀20 mg、阿托伐他汀40 mg、瑞舒伐他汀20 mg、辛伐他汀40 mg,因此按照4组不同种类及剂量的他汀进行亚组分析,结果显示依折麦布10 mg+阿托伐他汀20 mg较阿托伐他汀40 mg组在降低MACE、心肌梗死发生率等差异似乎较其他亚组更具优势。其原因可能是依折麦布联合中等强度他汀可使LDLC达标率明显提高;而心绞痛发生率方面不具有统计学差异,进一步分析原因,心绞痛发生率亚组分析共纳入5项研究,阴性结果主要受闫兴国等^[29]的影响,可能是因其纳入的患者为老年,其余研究患者为中老年,患者心血管事件发生危险随着年龄增加而升高。依折麦布10 mg+瑞舒伐他汀10 mg较瑞舒伐他汀20 mg组因目前纳入研究数据有限,仅分析了心绞痛发生率。可能因仅纳入2项研究,样本量较少,未见统计学差异。辛伐他汀组也因纳入研究数据有限,仅分析了心肌梗死发生率,纳入2项研究,样本量较少,未见统计学差异。

本研究纳入文献的随访时间为1~12月,时间差距较大,按照随访时间为长期(≥ 6 月)和短期(≤ 3 月)进行亚组分析,探讨用药时间对MACE发生率的影响,结果显示除MACE发生率,UA、MI和

心源性死亡与全组分析基本一致。长期(≥ 6 月)随访亚组,联合组 MACE 发生率未显示显著优势,分析原因,该组合并了 7 项 RCT 研究结果,因刘志等^[18]和 Liu 等^[22]两项 RCT 纳入高龄患者(80~90 岁),而其他 5 项纳入患者为中老年(40~80 岁),因心血管事件发生危险随着年龄增加而升高,因此排除此两项 RCT 后再进行亚组 Meta 分析, P 为 0.01,联合组较他汀组 MACE 发生率显著降低,具有统计学差异。

在不良反应方面,联合治疗组转氨酶升高(AST 或 ALT $>$ ULN 或 >3 倍 ULN)、CK 升高及肌炎、肌无力、肌痛等肌损伤均较剂量加倍组发生率低,且具有显著统计学意义。

敏感性分析显示,MACE 在排除 Japaridze 等^[34]这项 RCT 后,分析结果发生了变化,考虑 MACE 结局指标中的研究对象仅 Japaridze 等^[34]的研究人群为西方人群(美国 Georgia),其余均为中国人群,因此之后对中国人群 MACE 结局指标做了亚组分析,结果较稳定。

文献^[49]药物经济学研究表明,相比双倍剂量的辛伐他汀,依折麦布联合单倍剂量辛伐他汀可明显降低英国 ACS 成本效益比。因此从药物经济学方面考虑,倾向于依折麦布联合他汀治疗,而非他汀剂量加倍。

本研究严格按照纳入标准选择文献,共纳入 29 篇文献 30 项研究,4 757 例患者,还可能存在以下不足:本次系统评价纳入的部分文献在分配隐藏和病例退出/失访等方面未予描述,可能存在实施偏倚;Egger's 检验提示部分指标存在发表偏倚;本次对 MACE 的评估最长时间为 12 月,随访时间还不算长,因此,本研究所得结论尚需严格设计的、大样本、长程随访的双盲 RCT 加以验证。

综上,基于本研究可得出,依折麦布联合他汀治疗较双倍剂量他汀更显著降低 ASCVD 患者 MACE、心肌梗死、心绞痛的发生率,但对心源性死亡、血运重建、卒中等未见有统计学差异的降低,但对于高龄老年人,两种给药方案对 MACE 发生率可能不具有差异。对不同强度(不同类型和剂量)他汀进行亚组分析后显示,推测依折麦布 10 mg+阿托伐他汀 20 mg 较阿托伐他汀 40 mg 对 MACE、心肌梗死发生率获益更明显。在不良反应方面,联合治疗组显著降低转氨酶、CK 升高及肌炎、肌无力、肌痛和肌损伤发生率。

[参考文献]

- [1] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(5): 467-477.
- [2] Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the scandinavian simvastatin survival study(4S)[J]. *Circulation*, 1997, 96(12): 4211-4218.
- [3] Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range, results of the cholesterol and recurrent events(CARE)trial[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(9): 681-689.
- [4] Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(10): 931-940.
- [5] Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high or low dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(1): 1-9.
- [6] Lloyd SM, Stott DJ, De Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PRO spective study of pravastatin in the eldedly at risk (PROSPER)[J]. *PLOS One*, 2013, 8(9): e72642.
- [7] Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(8): 649-661.
- [8] Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(22): 2090-2099.
- [9] Pauriah M, Elder DH, Ogston S, et al. High-potency statin and ezetimibe use and mortality in survivors of an acute myocardial infarction: a population-based study[J]. *Heart*, 2014, 100(11): 867-872.
- [10] Zhao SP, Yu BL, Peng DQ, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 707-712.
- [11] Pandey AS, Bissonnette S, Boukas S, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe co-administered with statins versus statin dose-doubling in high-risk patients with persistent hyperlipidemia: the EZE (STAT) 2 trial[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(5): 767-775.
- [12] Okada K, Kimura K, Iwahashi N, et al. Long-term effect of ezetimibe-plus-statin vs double-dose statin on low-density lipoprotein cholesterol lowering in coronary artery disease patients pre-treated with a statin focus on cholesterol absorption and synthesis[J]. *Circulation*, 2011, 124(s21): A12204.
- [13] 张宁, 李芳芳, 唐其柱, 等. 低剂量他汀联合依折麦布与高剂量他汀对老年高血脂患者降脂效果 meta 分析[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(12): 70-74.
- [14] El-Tamalawy MM, Ibrahim OM, Hassan TM, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and atorvastatin on remnant lipoprotein versus double atorvastatin dose in Egyptian diabetic patients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 58(1): 34-41.

[1] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老

- [15] Lin Wu FL, Wang J, Ho W, et al. Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: a 6-year population-based cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 43-51.
- [16] Lee YH, Hong NK, Kim G, et al. Impact of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular events between diabetes and nondiabetes: a propensity score matched study and meta-analysis [J]. *Diabetes*, 2016, 65(S1): 109.
- [17] Hong N, Lee YH, Tsujita K, et al. Comparison of the effects of ezetimibe-statin combination therapy on major adverse cardiovascular events in patients with and without diabetes: a meta-analysis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(2): 219-227.
- [18] 刘志, 李静, 高敬, 等. 老年急性冠状动脉综合征患者阿托伐他汀联合依折麦布对比双倍剂量阿托伐他汀疗效研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(1): 5-8.
- [19] 高瑞迁. 阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征患者的临床疗效 [J]. *中国药物经济学*, 2017, 12(4): 75-77.
- [20] 温涛, 贾永平, 张巧玲, 等. 阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病的治疗效果评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(11): 1317-1318.
- [21] 李飞. 依折麦布联合小剂量阿托伐他汀钙对急性冠状动脉综合征患者糖代谢水平的影响 [D]. 延安: 延安大学, 2015: 1-32.
- [22] Liu Z, Hao H, Yin CL, et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41582-41589.
- [23] 刘富群. 依折麦布联合阿托伐他汀治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(22): 82-84.
- [24] 林波. 依折麦布联合阿托伐他汀治疗高脂血症疗效观察 [J]. *中外健康文摘*, 2011, 8(36): 72-73.
- [25] 郑士玉. 探讨阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病的治疗效果 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 1511-1512.
- [26] 杨栋, 苏慧. 依折麦布联合阿托伐他汀治疗老年冠心病患者的降脂疗效 [J]. *心脏杂志*, 2013, 25(5): 566-568.
- [27] 刘青. 阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病患者降脂疗效观察 [D]. 延安: 延安大学, 2016: 1-32.
- [28] 李朝晖, 田峰, 刘新民. 依折麦布联合阿托伐他汀对 LDLC 未达标急性冠状动脉综合征患者易损斑块的影响 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37(11): 1024-1028.
- [29] 闫兴国, 王锋, 刘杰, 等. 常规剂量阿托伐他汀联合依折麦布治疗老年非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征临床观察 [J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(8): 533-535.
- [30] 宗斌, 韩冰, 宗雪峰. 阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征临床观察 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1273-1276.
- [31] 张威, 刘杰, 朱航, 等. 依折麦布联合阿托伐他汀类对 LDLC 未达标的 ACS 患者 hs-CRP 及预后的影响 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2016, 16(3): 1721-1724.
- [32] 王勇, 刘明, 王磊. 依折麦布联合阿托伐他汀对 LDLC 未达标急性冠状动脉综合征患者降脂效果及安全性观察 [J]. *河南医学研究*, 2016, 25(7): 1202-1204.
- [33] 朱凌霞. 不同调脂方案对冠心病高危人群强化调脂的临床研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012: 1-50.
- [34] Japaridze L, Sadunishvili M. The short-term effect of atorvastatin plus ezetimibe therapy versus atorvastatin monotherapy on clinical outcome in acute coronary syndrome patients by gender [J]. *Kardiolog Pol*, 2017, 75(8): 770-778.
- [35] Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al. A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 15(235): 49-55.
- [36] 李伶俐. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征的疗效观察 [J]. *智慧健康*, 2017, 3(7): 37-38.
- [37] 卜荣生, 杜心清, 吴淳淳. 依折麦布联合瑞舒伐他汀对低密度脂蛋白胆固醇未达标的急性冠状动脉综合征患者胆固醇代谢的影响 [J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(3): 238-241.
- [38] Farnier M, Jones P, Severance R, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: the odyssey options II randomized trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 138-146.
- [39] 袁秀, 黄铮, 洪承路, 等. 他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后的效果 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(10): 1708-1711.
- [40] 段鹏, 谢英, 张小勇, 等. 不同调脂方案对经皮冠状动脉介入术后患者血脂水平和短期预后的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(5): 398-400.
- [41] 刘雅琴. 依折麦布联合他汀对急性冠状动脉综合征炎症指标及预后影响的研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2012: 1-53.
- [42] 毋会芑. 依折麦布联合辛伐他汀治疗冠心病合并高脂血症的临床观察 [J]. *长治医学院学报*, 2015, 29(6): 438-440.
- [43] Foody JM, Brown WV, Zieve F, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults >65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(9): 1255-1263.
- [44] 宋贵峰, 邵芳, 王蕾, 等. 小剂量他汀联合依折麦布在老年女性不稳定型心绞痛患者中的应用疗效观察 [J]. *医药前沿*, 2017, 7(2): 169-170.
- [45] 马骏, 刘旭正. 氟伐他汀联合依折麦布用于伴高胆固醇血症的老年不稳定心绞痛患者的有效性和安全性 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(6): 643-644.
- [46] 白延平, 刘智娜, 赵莉, 等. 依折麦布联合氟伐他汀对冠心病高危患者的强化调脂作用 [J]. *中国药业*, 2016, 25(8): 23-25, 26.
- [47] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950.
- [48] 高彩, 王营, 姜红菊, 等. 依折麦布联合他汀对比单用他汀对血脂及心血管疾病预后影响的 meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(2): 131-135.
- [49] Reckless J, Davies G, Tunceli K, et al. Projected cost-effectiveness of ezetimibe/simvastatin compared with doubling the statin dose in the United Kingdom: findings from the INFORCE study [J]. *Value Health*, 2010, 13(6): 726-734.

(此文编辑 朱雯霞)