

## 不同剂量瑞舒伐他汀用于中国急性心肌梗死患者PCI术后有效性的Meta-分析

李静静, 何伟\*, 郭庆

鄂东医疗集团市中心医院 老年科, 湖北 黄石 435000

**摘要:** **目的** 探讨瑞舒伐他汀大剂量 (20 mg/d) 对比常规剂量 (10 mg/d) 对中国急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入 (PCI) 术后的影响, 寻找适合中国人群剂量。 **方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane library、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP)、万方数据库等数据库关于急性心肌梗死患者PCI术后应用不同剂量瑞舒伐他汀的临床随机对照试验 (RCT), 检索时间从建库至2019年10月, 应用 Revmen 5.3 软件针对左心室射血分数 (LVEF%)、心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 分级3级、N末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、超敏C-反应蛋白 (hs-CRP)、主要不良心血管事件 (MACE) 发生率及不良反应发生率进行Meta-分析。 **结果** 共纳入16项RCTs, 1588例患者。Meta-分析结果显示: 与10 mg瑞舒伐他汀相比, 20 mg该药能增加LVEF% (MD=4.30, 95%CI=3.67~7.23), 增加TIMI分级3级百分比 (OR=5.73, 95%CI=3.26~10.08), 减少NT-pro BNP水平 (MD=-92.83, 95%CI=-120.49~-65.16), 减少MMP-9水平 (MD=-20.24, 95%CI=-25.39~-15.09), 减少hs-CRP水平 (MD=-1.55, 95%CI=-2.06~-1.04), 减少MACE发生率 (OR=0.25, 95%CI=0.16~0.39), 两组比较差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ ); 两组间不良反应的差异无统计学意义。 **结论** 对于中国急性心肌梗死行PCI患者, 20 mg/d瑞舒伐他汀的临床疗效优于标准剂量 (10 mg/d), 且安全性相当。

**关键词:** 瑞舒伐他汀; 大剂量; 急性心肌梗死; PCI; Meta-分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 07-1406-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.040

## Effect of different doses of rosuvastatin on acute myocardial infarction with percutaneous coronary intervention (PCI) in Chinese patients: a Meta-analysis

LI Jingjing, HE Wei, GUO Qing

Department of Geriatrics, Huangshi Central Hospital, Edong Medical Group, Huangshi 435000, China

**Abstract: Objective** To determine the effect and safety of rosuvastatin at high doses (20 mg/d) and regular doses (10 mg/d) on acute myocardial infarction with percutaneous coronary intervention (PCI) in Chinese patients in order to explore a safe and effective dose of rosuvastatin for Chinese population. **Methods** Searched databases such as PubMed, Cochrane Library, CNKI, CMB, VIP and Wanfang Database about randomized controlled trials (RCTs) of different doses of rosuvastatin after PCI in Chinese patients with acute myocardial infarction from inception to October 2019. The Meta-analysis evaluation software Revman 5.3 was applied to analyze the obtained studies. The changes of left ventricular ejection fraction (LVEF%), thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade 3, N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-pro BNP), matrix metallo- proteinase-9 (MMP-9), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and side effects after different doses of rosuvastatin treatment were compared in different doses. **Results** A total of 16 RCTs involving 1588 patients were entered. Meta-analysis showed that high doses rosuvastatin significant increase in LVEF% levels (MD = 4.30, 95%CI = 3.67, 7.23) and TIMI rating by 3 percent (OR = 5.73, 95%CI = 3.26, 10.08); reduction in NT-pro BNP levels (MD = -92.83, 95%CI = -120.49, -65.16), MMP-9 levels (MD = -20.24, 95%CI = -25.39, -15.09), hs-CRP levels (MD = -1.55, 95%CI = -2.06, -1.04) and rate of MACE (OR=0.25, 95%CI = 0.16, 0.39) when compared with regular doses rosuvastatin ( $P < 0.001$ ). There was no significant difference in the incidence of side effects between the two doses. **Conclusion** For Chinese patients with acute myocardial infarction undergoing PCI,

收稿日期: 2020-01-16

第一作者: 李静静, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年常见病诊治。E-mail: 641149222@qq.com

\*通信作者: 何伟, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为老年心血管疾病诊治。E-mail: 278611782@qq.com

the clinical efficacy of rosuvastatin at 20 mg/d is better than the standard dose (10 mg/d), and the safety is comparable.

**Key words:** rosuvastatin; high-dose; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; Meta-analysis

经皮冠状动脉介入(Percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性心肌梗死及不稳定性心绞痛患者改善心肌缺血的有效方法之一,但PCI可能导致冠状动脉硬化斑块破裂、血管内膜损伤,引起炎症反应、血管内皮功能损伤及微循环障碍等不良后果<sup>[1]</sup>。近年来临床研究发现,他汀类药物除具有降血脂作用外,也具有很强的抑炎、心室重构改善等作用,能显著减轻PCI术后心肌再灌注损伤,改善心室重构,降低心血管不良事件,改善患者预后等<sup>[2]</sup>。瑞舒伐他汀是新一代他汀类药物,具有对羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)抑制作用强和抑制时间长等优点,是目前已知抗炎、抗氧化、抗血栓、改善血管内皮功能、改善心肌缺血等作用最强的他汀类药物<sup>[3]</sup>。

但是关于瑞舒伐他汀的给药剂量及疗程目前尚存在争议。国外文献报道大剂量瑞舒伐他汀能降低冠心病患者的血小板抵抗,预防支架术后支架内再狭窄及支架内血栓形成,降低心血管事件的发生,且不会对肝肾等功能产生明显的不良后果<sup>[4-5]</sup>。国内专家共识指出他汀类药物有肝功能损伤和肌溶解的副作用,大剂量使用时常见,需合理选择,老年患者应常规使用中、小剂量他汀,并监测肝肾功能和肌酶<sup>[6]</sup>。考虑中国人群与欧美人群间存在一定的种族差异,国外的相关研究结果不一定适合中国人群,而国内的相关研究普遍存在纳入样本量偏小、疗效及安全性评价指标不统一等不足。本研究旨在通过检索中国急性心肌梗死PCI术后患者使用不同剂量瑞舒伐他汀的随机对照研究,采用Meta分析法对其临床疗效和安全性进行系统评价,为临床选择提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

**1.1.1 文献类型** 临床随机对照研究(RCT),语种仅限定中文和英文。

**1.1.2 研究对象** 急性心肌梗死并急诊行经皮冠状动脉介入(PCI)的患者。

**1.1.3 干预措施** 对照组 $po$ 常规剂量瑞舒伐他汀(PCI围手术期10 mg,术后10 mg,每晚1次);试验组 $po$ 大剂量瑞舒伐他汀(PCI围手术期20 mg,术后20 mg,每晚1次)。

**1.1.4 干预措施** 治疗前后左心室射血分数(LVEF%)、PCI术后心肌梗死溶栓试验(TIMI)分级为3级、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、随访期间主要不良心血管事件(Major adverse cardiovascular event, MACE)发生率。

### 1.2 文献排除标准

(1)急性心肌梗死非行PCI者,(2)PCI术前予以负荷剂量瑞舒伐他汀、术后予以常规剂量瑞舒伐他汀者,(3)仅有摘要而无全文的文献,(4)无有效数据提取或数据存在明显矛盾的文献,(5)重复发表文献,(6)动物实验及综述等。

### 1.3 文献检索策略

采用主题词和自由词合并的检索方法,以瑞舒伐他汀、不同剂量、大剂量、急性心肌梗死、经皮冠状动脉介入、中国人群为中文检索词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库;以Rosuvastatin, different doses, high doses, acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, PCI, China, Chinese为英文检索词,检索PubMed、Cochrane library等数据库。检索时间从建库至2019年10月。同时,通过Google Scholar、百度学术和已纳入文献的参考文献等途径补充文献。

### 1.3 文献筛选、有效数据提取及质量评价

根据纳入和排除标准,由2名研究者独立进行检索和筛选文献,并将各自的筛选结果进行比对,如有分歧请第3名研究者进行仲裁,最终达成一致。提取的数据包括:文献发表年、第一作者、样本量、研究对象、平均年龄、干预措施、瑞舒伐他汀用法用量、结局指标及与文献质量评价的相关资料。采用Cochrane手册5.1.0<sup>[7]</sup>推荐的偏倚风险评价工具对纳入研究RCT的随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、是否选择性报告研究结果以及是否存在其他偏倚风险等关键偏倚因素进行评价。并对纳入文献数 $\geq 10$ 的研究指标绘制倒漏斗图以评价发表偏倚。

### 1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析,二分类变量资料采用相对危险度(RR)作为效应指标,连续变量资料使用均数差(MD)为效应指标,以95%置

信区间(95%CI)表示。采用 $\chi^2$ 检验进行异质性检验,并根据 $I^2$ 判断异质性,如果 $I^2 < 50%$ ,提示各研究间同质性,采用固定效应模型进行Meta-分析;如果 $I^2 \geq 50%$ ,提示各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta-分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共得到相关文献195篇,剔除后获得文献168篇,阅读文题和摘要后排除135篇,阅读全文后

排除17篇,最终纳入Meta-分析的16篇RCTs,共涉及1588例患者,其中标准剂量组789例,大剂量组799例。纳入研究的基本特征见表1。

### 2.2 文献质量评价

在16项RCT<sup>[8-23]</sup>中,有13项研究<sup>[8-9,11-12,14-15,17-23]</sup>使用随机数字表法,1项研究<sup>[13]</sup>使用计算机随机法,1项研究<sup>[21]</sup>采用密封分配隐藏;6项研究<sup>[11-12,14,17,19,21]</sup>采用“单盲”,即对受试者实施盲法,其余均不清楚,纳入文献的质量较高,产生偏倚的风险较低,文献的

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

第一作者、发表年	组别	n//例	平均年龄/岁	瑞舒伐他汀用法用量	疗程	结局指标
卓碧,2017 <sup>[8]</sup>	对照	33	61±8	10 mg/d,口服	30 d	①⑤
	试验	33	61±8	20 mg/d,口服		
孟庆槐,2018 <sup>[9]</sup>	对照	90	57.2±4.3	10 mg/d,口服	30 d	①②
	试验	90	56.8±3.5	20 mg/d,口服		
常方圆,2015 <sup>[10]</sup>	对照	40	63.7±5.3	10 mg/d,口服	30 d	⑤⑥
	试验	40	62.6±5.1	20 mg/d,口服		
张兰芳,2015 <sup>[11]</sup>	对照	76	56.7±14.3	10 mg/d,口服	30 d	①②
	试验	84	58.2±10.8	20 mg/d,口服		
李兆欣,2016 <sup>[12]</sup>	对照	32	62.6±8.7	10 mg/d,口服	24周	①③④
	试验	32	63.8±10.1	20 mg/d,口服		
栗印军,2019 <sup>[13]</sup>	对照	75	65.4±5.5	10 mg/d,口服	30 d	②④⑤⑥
	试验	75	64.7±5.1	20 mg/d,口服		
王太昊,2018 <sup>[14]</sup>	对照	63	45.7±0.4	10 mg/d,口服	30 d	①⑥
	试验	63	45.2±0.3	20 mg/d,口服		
王新华,2018 <sup>[15]</sup>	对照	40	63.2±3.9	10 mg/d,口服	7 d	①⑥
	试验	40	62.5±4.3	20 mg/d,口服		
王镇,2017 <sup>[16]</sup>	对照	46	65.2±5.6	10 mg/d,口服	24周	①④
	试验	46	65.4±5.3	20 mg/d,口服		
简春燕,2015 <sup>[17]</sup>	对照	40	63±11.2	10 mg/d,口服	24周	①③⑤⑥
	试验	40	61±16.7	20 mg/d,口服		
范群雄,2018 <sup>[18]</sup>	对照	50	62.8±2.5	10 mg/d,口服	30 d	①⑤
	试验	50	63.8±2.7	20 mg/d,口服		
郑玉强,2016 <sup>[19]</sup>	对照	45	62.3±3.7	10 mg/d,口服	12周	①③④⑤⑥
	试验	47	61.8±4.6	20 mg/d,口服		
郭素萍,2013 <sup>[20]</sup>	对照	35	59.3±7.5	10 mg/d,口服	24周	①④⑤
	试验	35	60.7±7.2	20 mg/d,口服		
陈军,2019 <sup>[21]</sup>	对照	38	53.7±7.1	10 mg/d,口服	12周	①⑥
	试验	38	54.2±7.3	20 mg/d,口服		
陈美英,2017 <sup>[22]</sup>	对照	45	64.5±9.3	10 mg/d,口服	30 d	①⑤⑥
	试验	45	66.7±9.9	20 mg/d,口服		
黄凤荣,2017 <sup>[23]</sup>	对照	41	62.9±10.7	10 mg/d,口服	24周	①③④
	试验	41	63.8±9.9	20 mg/d,口服		

①-LVEF%,②-TIMI分级,③-NT-proBNP,④-MMP-9,⑤-hs-CRP,⑥-MACE发生率

①-LVEF%,②-TIMI classification,③-NT-proBNP,④-MMP-9,⑤-hs-CRP,⑥-rate of MACE

质量评价结果见表2。

### 2.3 Meta-分析结果

**2.3.1 LVEF%** 纳入14项研究<sup>[8-9,11-12,14-23]</sup>, 异质性检验  $P=0.47, I^2=0$ , 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型进行分析(图1)。结果显示大剂量组治疗后LVEF%的增加值显著高于标准剂量组( $MD=4.30, 95\%CI=3.67\sim 7.23, P<0.001$ )。

**2.3.2 TIMI 分级** 纳入3项研究<sup>[9,11,13]</sup>, 异质性检验  $P=0.58, I^2=0$ , 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型(图2)。结果显示大剂量组治疗后TIMI分

级为3级百分比显著大于标准剂量组( $OR=5.73, 95\%CI=3.26\sim 10.08, P<0.001$ )。

**2.3.3 NT-proBNP** 纳入4项研究<sup>[12,17,19,23]</sup>, 异质性检验  $P=0.82, I^2=0$ , 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型进行分析(图3)。结果显示大剂量组治疗后NT-proBNP的下降值显著大于标准剂量组( $MD=-92.83, 95\%CI=-120.49\sim -65.16, P<0.001$ )。

**2.3.4 MMP-9** 纳入6项研究<sup>[12-13,16,19-20,23]</sup>, 异质性检验  $P=0.26, I^2=23\%$ , 提示各研究间为同质性, 采用

表2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		数据完整性	选择性报告偏倚性	其他偏倚来源
			受试者	研究者			
卓碧, 2017 <sup>[8]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
孟庆槐, 2018 <sup>[9]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
常方圆, 2015 <sup>[10]</sup>	不清楚	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
张兰芳, 2015 <sup>[11]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
李兆欣, 2016 <sup>[12]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
栗印军, 2019 <sup>[13]</sup>	计算机抽签法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
王太昊, 2018 <sup>[14]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
王新华, 2018 <sup>[15]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
王镇, 2017 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
简春燕, 2015 <sup>[17]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
范群雄, 2018 <sup>[18]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
郑玉强, 2016 <sup>[19]</sup>	随机数字表法	不清楚	是	否	完整	否	不清楚
郭素萍, 2013 <sup>[20]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
陈军, 2019 <sup>[21]</sup>	随机数字表法	密封法	是	否	完整	否	不清楚
陈美英, 2017 <sup>[22]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚
黄凤荣, 2017 <sup>[23]</sup>	随机数字表法	不清楚	否	否	完整	否	不清楚

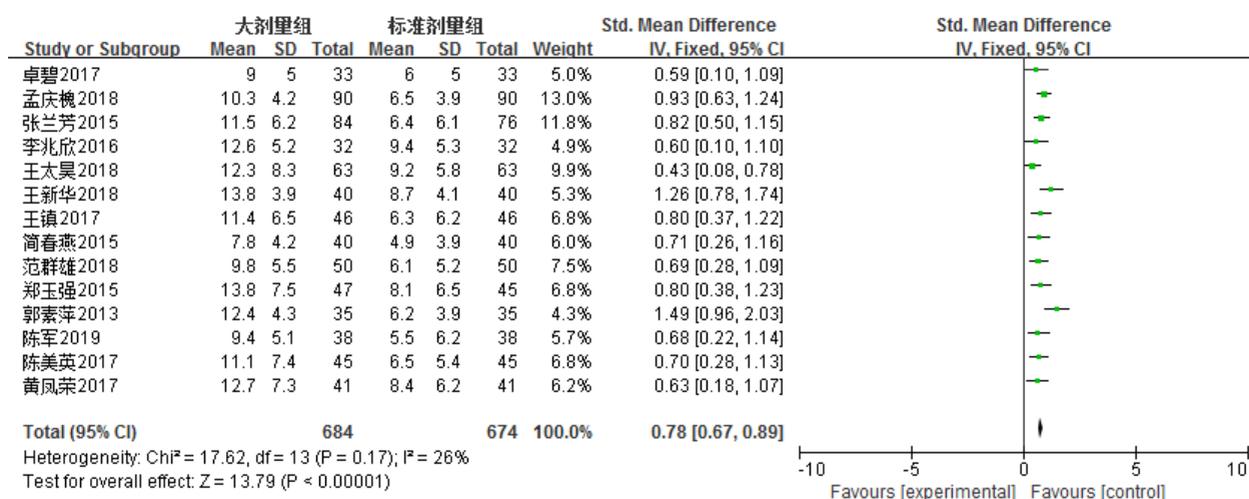


图1 两组LVEF%的Meta-分析森林图

Fig.1 Forest plot of Meta-analysis in LVEF% between two groups

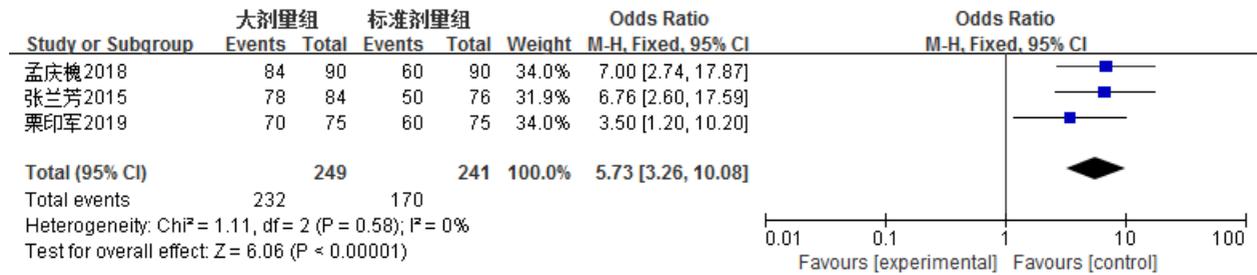


图2 两组TIMI分级的Meta-分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in TIMI rating between two groups

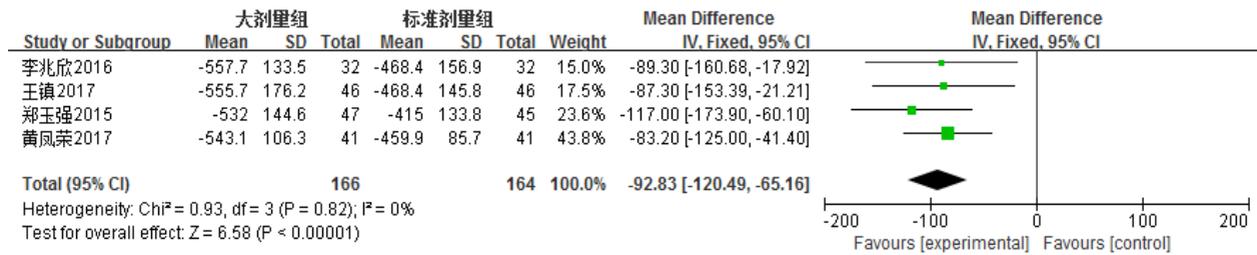


图3 两组NT-pro BNP的Meta-分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in NT-pro BNP between two groups

固定效应模型进行分析(图4)。结果显示大剂量组治疗后MMP-9的下降值显著大于标准剂量组(MD=-20.24, 95%CI=-25.39~-15.09, P<0.001)。

2.3.5 hs-CRP 纳入8项研究<sup>[8,10,13,17-20,22]</sup>, 异质性检

验P<0.10、I<sup>2</sup>>50%, 提示各研究间为异质性, 采用随机效应模型进行分析(图5)。结果显示大剂量组治疗后hs-CRP的下降值显著大于标准剂量组(MD=-1.55, 95%CI=-2.06~-1.04, P<0.001)。

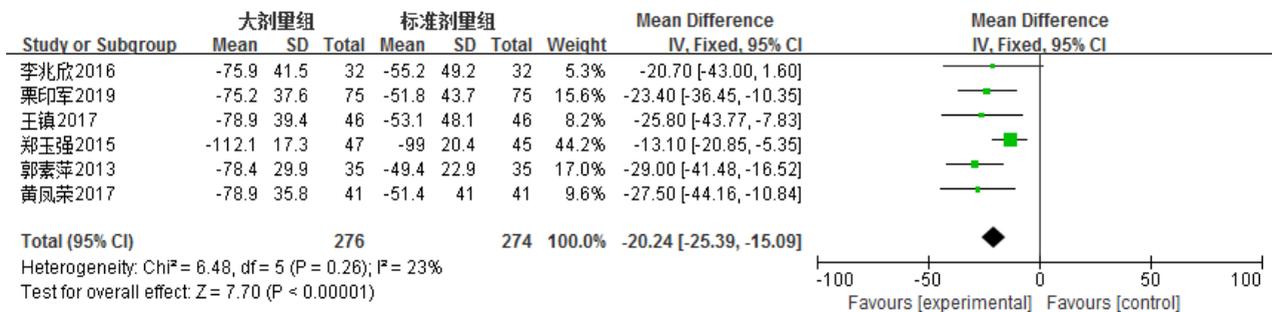


图4 两组MMP-9的Meta-分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in MMP-9 between two groups

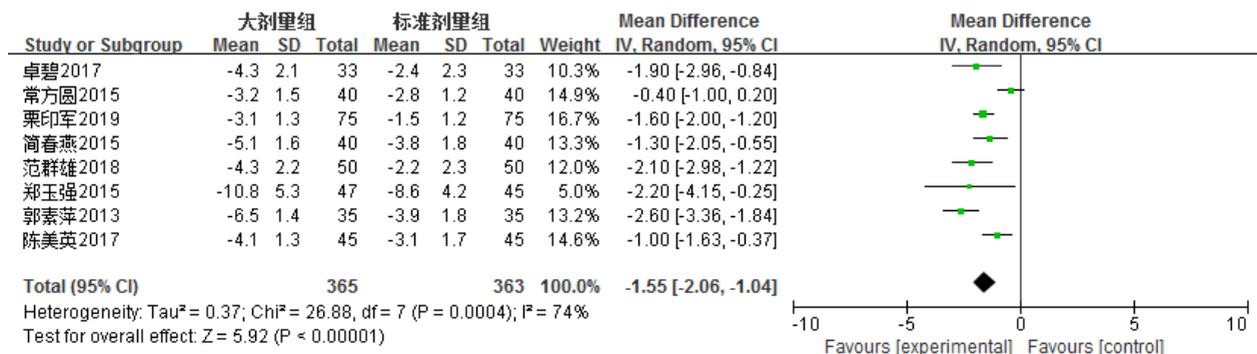


图5 两组hs-CRP的Meta-分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in hs-CRP between two groups

**2.3.6 MACE发生率** 纳入8项研究<sup>[10,13-15,17,19,21-22]</sup>, 异质性检验 $P=0.96, I^2=0$ , 提示各研究间为同质性, 采用固定效应模型进行分析(图6)。结果显示大剂量组治疗后MACE发生率显著小于标准剂量组( $OR=0.25, 95\%CI=0.16\sim 0.39, P<0.001$ )。

**2.3.7 不良反应发生率** 仅有2篇文献<sup>[13,21]</sup>报道两组用药及随访期间不良反应, 大剂量组发生13例不良反应, 小剂量组发生10例不良反应, 两组不良反

应发生率无统计学差异, 其余文献均描述两组在用药及随访期间均未发生不良反应, 安全性较好。

**2.4 发表偏倚性分析**

以纳入研究超过10个的LVEF%评价指标绘制倒漏斗图(见图7)。图中可见所有数据点均匀分布于漏斗图的两侧, 提示研究结果较为稳定; 但绝大部分数据点分布于倒漏斗图的中部, 提示可能存在一定的发表偏倚。

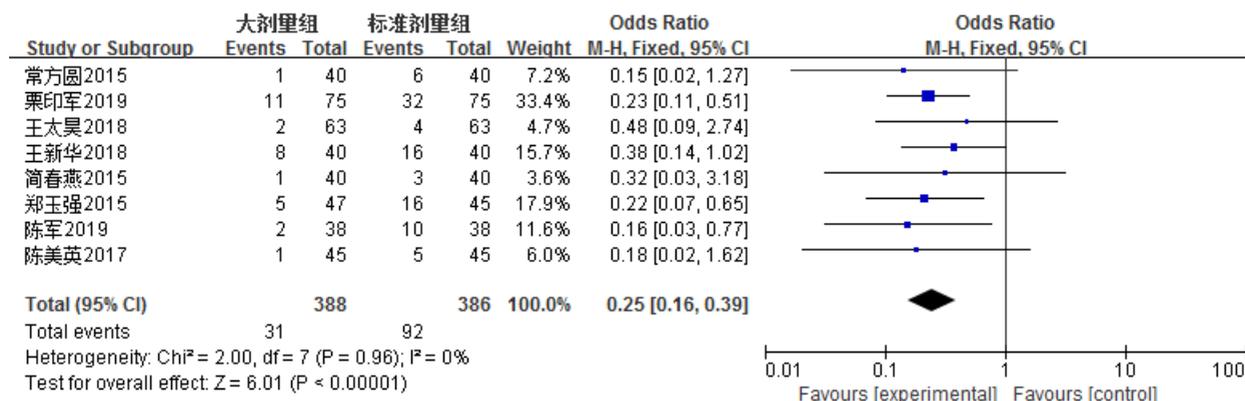


图6 两组MACE发生率的Meta-分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in MACE incidence between two groups

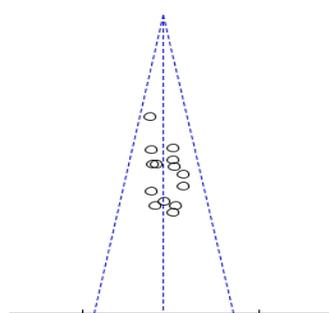


图7 LVEF%的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel plot of LVEF%

**3 讨论**

**3.1 不同剂量瑞舒伐他汀的用药依据**

国外开展的大型临床试验都采用40 mg/d瑞舒伐他汀, 日本研究显示瑞舒伐他汀剂量20 mg/d冠状动脉硬化斑块体积明显减少, 而国内并未批准此剂量的适应证, 临床应用的是10 mg/d或20 mg/d剂量<sup>[24]</sup>。当前临床推荐瑞舒伐他汀常规用药剂量为10 mg/d, 认为该剂量可有效发挥抗炎、降脂等功效, 且安全性较高, 对降低PCI术后心血管不良事件发生风险也具有重要意义<sup>[25]</sup>。

但是, 近年来临床研究显示瑞舒伐他汀改善心肌梗死、心力衰竭患者心室重构, 降低心血管不良事件呈现一定的剂量相关。杨雪等<sup>[24]</sup>报道对于颈

动脉粥样硬化患者, 予以20 mg/d瑞舒伐他汀在降低低密度脂蛋白(LDL-C)、提高高密度脂蛋白(HDL-C)及减少颈动脉内膜厚度方面均优于10 mg/d, 且安全性相当。安杰等<sup>[26]</sup>报道急性心肌梗死患者在PCI围手术期予以负荷剂量(40 mg/d)瑞舒伐他汀能显著提高病变血管血流灌注, 同时可以减少30 d主要心血管事件的发生。本研究以瑞舒伐他汀10 mg/d为常规剂量组, 以20 mg/d为大剂量组, 对中国急性心肌梗死患者在PCI围手术期予以不同剂量瑞舒伐他汀的临床疗效和安全性进行Meta-分析, 为临床选择提供循证医学证据。

**3.2 不同剂量瑞舒伐他汀用于急性心肌梗死PCI术后的循证医学分析**

本研究共纳入16篇文献, 1 588例患者, 纳入文献的质量较高, 产生偏倚的风险较低。分别以LVEF%、TIMI分级、hs-CRP、NT-proBNP、MMP-9和MACE发生率6个评价指标进行系统评价。TIMI分级是评估PCI术后血流再灌注情况, 与患者预后密切相关。TIMI 3级表明冠状动脉再通, 且TIMI 3级者LVEF%亦明显高于TIMI 0或1级患者, PCI术后达到TIMI 3级血流者越多, 其降低病死率效果就越好<sup>[27]</sup>。NT-proBNP主要于心室壁应激、不良血流动力学改变和血管功能障碍时由心室分泌, 既往研

究表明NT-proBNP可作为心肌梗死、心力衰竭患者预后的预测指标<sup>[28]</sup>。MMP-9在急性心肌梗死后升高,与心室重构相关。研究表明,他汀类药物抑制心肌肥大和纤维化的机制与其抑制MMP-9含量和活性有关<sup>[20]</sup>。PCI术后引起的短暂心肌损伤或心肌缺血均可加重炎症反应,有效降低患者PCI术后炎症反应对改善患者预后很重要<sup>[29]</sup>。hs-CRP是一种急性反应蛋白,通过激活补体系统及结合脂蛋白等方式诱发大量炎症介质和氧自由基,引起血管内膜损伤及斑块脱落,加重心肌梗死病情<sup>[30]</sup>。此外,周兵等<sup>[31]</sup>报道hs-CRP可作为急性心肌梗死患者发生心力衰竭的独立预后影响因素。

本研究结果显示,治疗后大剂量组(20 mg/d)的LVEF%增加值、TIMI分级为3级的百分比、NT-proBNP和MMP-9下降值均大于标准剂量组(10 mg/d),同时随访期间MACE发生率显著小于标准剂量组,提示大剂量(20 mg/d)瑞舒伐他汀能显著提高急性心肌梗死患者PCI术后血流灌注水平、心室重构能力,减轻炎症反应,改善预后,从而减少远期主要心血管不良事件发生率。

### 3.3 大剂量瑞舒伐他汀用药安全性分析

肝功能异常是他汀类药物主要不良反应之一<sup>[32]</sup>。文献报道使用他汀类药物出现氨基转移酶高于正常上限3倍的发生率为0.5%~2%,呈剂量相关,且一般发生在3个月之内,氨基转移酶升高不超过其正常值上限的3倍不需要改变或终止治疗,除非同时伴有肝大、黄疸、直接胆红素升高等<sup>[33]</sup>。国外研究显示80 mg/d瑞舒伐他汀致氨基转移酶高于正常上限3倍的发生率为1%~1.5%,40 mg/d的发生率约0.5%,200 mg/d的发生率小于0.2%<sup>[34]</sup>。

本研究纳入文献中,10 mg/d用药患者中未出现氨基转移酶升高。20 mg/d用药患者中,有4例氨基转移酶升高,其中仅有1例超过上限的3倍,均为一过性,停药后逐渐恢复正常。只有1例有肌痛,提示安全性较好。

### 3.4 本研究的局限性

本研究也存在一定局限性:(1)语种仅限定中英文,未对其他语种进行检索,不排除存在漏检可能;(2)纳入文献大多未实施盲法或仅对研究者实施盲法,不排除存在人为删除某些阴性结果可能;(3)纳入文献样本量差别较大,疗程不统一,可能导致某些评价结果的异质性。鉴于纳入的随机对照研究的质量和样本量偏低,本研究结论仍需开展方案设计合理以及方法学严密的高质量研究进

行验证。

### 3.5 结论

现有证据表明中国急性心肌梗死患者在PCI围手术期予以大剂量(20 mg/d)瑞舒伐他汀的临床疗效优于标准剂量(10 mg/d),且相关药物不良反应并未随着给药剂量的增加而增加,提示安全性较好。

### 参考文献

- [1] Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(5): 431-435.
- [2] Lee J A, Sunwoo S, Kim Y S, et al. Achieving recommended low density lipoprotein cholesterol goals and the factors associated with target achievement of hypercholesterolemia patients with rosuvastatin in primary care [J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(7): 751-760.
- [3] Jones P H, Davidson M H, Stein E A, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (Stellar Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(2): 152-160.
- [4] Yun K H, Oh S K, Rhee S J, et al. 12-month follow-up results of high doses rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(1): 68-72.
- [5] Ke D, Fang J, Fan L, et al. Regulatory T cells contribute to high doses rosuvastatin induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Corn Artery Dis*, 2013, 24(4): 334-341.
- [6] 中国老年医学学会心血管病分会. 高龄老年( $\geq 75$ 岁)急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(8): 732-750.
- [7] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0) [EB/OL]. (2011-03) [2019-11-15]. <http://www.cochrane-handbook.org>.2011.
- [8] 卓碧, 韦庆新, 韦盛锴, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后血清炎症因子及心功能相关指标的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2017, 43(13): 1551-1553.
- [9] 孟庆槐, 李阳. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性ST段抬高型心肌梗死急诊介入治疗患者临床疗效的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2018, 35(1): 53-56.
- [10] 常方圆, 左兆凯, 孙泽刚, 等. 不同剂量国产瑞舒伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗后不稳定型心绞痛患者心肌保护作用及其安全性的比较研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(11): 53-56.

- [11] 张兰芳, 齐晓勇, 贾新末, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗患者心肌再灌注及心功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1223-1226.
- [12] 李兆欣, 刘江月, 李静静, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀治疗对急性心肌梗死患者心肌纤维化及心室重构的影响 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(1): 46-50.
- [13] 栗印军, 邢宇, 邢芸芸, 等. 瑞舒伐他汀预处理对AMI术后心肌再灌注左心室重构及心肌损伤的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(11): 1832-1836.
- [14] 王太昊, 岑运光. 瑞舒伐他汀片治疗急性心肌梗死的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 756-759.
- [15] 王新华, 杨秀春, 王德良, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀用于急诊PCI患者的疗效及对Lp-PLA2、IL-6、TNF- $\alpha$ 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4535-4539.
- [16] 王镇. 瑞舒伐他汀不同给药剂量对急性心肌梗死患者心肌纤维化及心室重构的影响研究 [J]. 临床医学, 2017, 37(1): 61-63.
- [17] 简春燕, 黄自明, 钟国荣, 等. 瑞舒伐他汀对急诊PCI术患者Hcy、hs-CRP及心脏结构、功能与预后的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(17): 2742-2744.
- [18] 范群雄, 赵继先, 张焕鑫, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对急性冠状动脉综合征介入术后血脂、炎症因子及心功能影响 [J]. 临床误诊误治, 2018, 31(3): 73-76.
- [19] 郑玉强, 钱东去. 不同剂量瑞舒伐他汀治疗对ACS急诊PCI术后心脏保护作用的研究 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(7): 553-557.
- [20] 郭素萍, 张霞, 高传玉. 大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死患者血清高敏C反应蛋白、MMP-9及心功能的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2013, 48(6): 836-835.
- [21] 陈军, 谭德敏, 陈绵军, 等. 瑞舒伐他汀钙片治疗经皮冠状动脉介入治疗术后急性冠状动脉综合征的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 411-414.
- [22] 陈美英, 许汉进. 不同剂量他汀对急性心肌梗死的疗效及血hs-CRP、IL-6的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 136-138.
- [23] 黄凤荣, 苟志平, 徐珊. 大剂量瑞舒伐他汀对急性心肌梗死后心肌纤维化、心室重构及心功能的影响 [J]. 海南医学, 2017, 28(3): 369-371.
- [24] 杨雪, 李楠, 王海兵. 不同剂量瑞舒伐他汀对中国人颈动脉粥样硬化斑块影响的Meta分析 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 38(3): 233-237.
- [25] 李永慧, 王小玲, 张玲玲, 等. 强化剂量瑞舒伐他汀联合替格瑞洛对急性冠脉综合征患者术后心功能及ICAM-1、TIMP-1水平的影响 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(10): 1523-1526.
- [26] 安杰. 负荷他汀对急性ST段抬高型心肌梗死患者介入术后疗效的Meta分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [27] Turkmen S, Dogdu O, Tekin K, et al. The relationship between neutrophil / lymphocyte ratio and the TIMI flow grade in patients with STEMI undergoing primary PCI [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(16): 2185-2189.
- [28] 刘星, 张冬, 王扬淦. NT-pro BNP对急性心肌缺血及其相关的早期HFpEF的预测价值 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 309-313.
- [29] Shi J Z, Wang L Y, Zhu Y, et al. OX40 ligand levels and high-sensitivity C-reactive protein levels in blood from local coronary plaque and the femoral artery in patients with acute coronary syndrome or stable angina [J]. J Int Med Res, 2011, 39(4): 1275-1283.
- [30] 薛国华, 马惠芳, 张守彦. 非ST段抬高型急性冠脉综合征患者血清Hcy、hs-CRP与冠状动脉斑块易损性的关系 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(19): 3241-3244.
- [31] 周兵, 赵湛元. hs-CRP/PAB对急性心肌梗死患者发生心力衰竭的预测效果 [J]. 河北医学, 2015, 21(9): 1429-1433.
- [32] 陈崇泽, 陈代星, 陈孝伟. 瑞舒伐他汀致不良反应文献回顾分析 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 572-575.
- [33] 王映辉, 李桃, 廖绘云, 等. 他汀类药物引起肝功能异常的系统评价 [J]. 中国药房, 2014, 25(24): 2234-2236.
- [34] Jacobson T A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A): 44-48.