

【循证研究】

替格瑞洛联合替罗非班用于中国急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后的系统评价

郑 达¹, 谭瑞娟^{2*}, 张 羽¹, 李凤德¹, 孙红春¹, 王 雅¹

1. 衡水市人民医院 心血管内科, 河北 衡水 053000

2. 衡水市人民医院 药学部, 河北 衡水 053000

摘要: **目的** 系统评价替格瑞洛联合替罗非班用于中国急性冠脉综合征 (ACS) 患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 的有效性和安全性, 为临床治疗提供循证医学证据。 **方法** 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 数据库, 检索时间均为建库至 2020 年 12 月, 搜集替格瑞洛联合替罗非班用于中国 ACS 患者 PCI 术后的临床随机对照试验 (RCT)。提取资料并采用改良 Jadad 量表评价质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。 **结果** 纳入 17 篇 RCTs, 1 974 例患者。Meta 分析结果显示, 与对照组比较, 替格瑞洛联合替罗非班组患者主要不良心血管事件 (MACE) [RR=0.28, 95%CI= (0.21, 0.37), $P<0.01$]、血小板聚集率 [MD=-6.91, 95%CI= (-8.35, -5.46), $P<0.01$] 显著减少, 左心室射血分数 (LVEF) [MD=6.05, 95%CI= (5.39, 6.71), $P<0.01$] 和术后血流 TIMI 分级 3 级率 [RR=1.18, 95%CI= (1.12, 1.25), $P<0.01$] 显著增加, 同时出血发生率 [RR=1.18, 95%CI= (0.86, 1.61), $P=0.30$] 未明显增加。 **结论** 替格瑞洛联合替罗非班用于中国 ACS 患者 PCI 术后的有效性优于替格瑞洛、替罗非班单用及氯吡格雷联合替罗非班, 且并未增加出血发生率。

关键词: 替格瑞洛; 替罗非班; 经皮冠状动脉介入术 (PCI); 主要不良心血管事件; 出血; Meta 分析

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-1981-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.027

Systematically evaluate of ticagrelor combined with tirofiban in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention in China

ZHENG Da¹, TAN Ruijuan², ZHANG Yu¹, LI Fengde¹, SUN Hongchun¹, WANG Ya¹

1. Department of Cardiovascular Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

2. Department of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate of the efficacy and safety of ticagrelor combined with tirofiban in acute coronary syndrome (ACS) patients after percutaneous coronary intervention (PCI) in China, to provide evidence-based medicine for clinical treatment. **Methods** The randomized controlled trials (RCT) about ticagrelor combined with tirofiban in ACS patients after PCI in China in databases of CNKI, VIP, CBM, Wanfang, PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library were collected from the establishment of the database to December 2020. The data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 17 RCTs with 1 974 patients were enrolled. Meta-analysis showed that compared with the control group, the ticagrelor combined with tirofiban had the reduced incidences of major adverse cardiac events (MACE) [RR = 0.28, 95%CI = (0.21, 0.37), $P<0.01$] and platelet aggregation rate [MD = -6.91, 95%CI = (-8.35, -5.46), $P<0.01$], significant increase left ventricular ejection fraction (LVEF) [MD = 6.05, 95%CI = (5.39, 6.71), $P<0.01$] and postoperative blood flow TIMI grade 3 [RR = 1.18, 95%CI = (1.12, 1.25), $P<0.01$], meanwhile did not significantly increase the incidence of bleeding [RR = 1.18, 95%CI = (0.86, 1.61), $P=0.30$]. **Conclusion** The effectiveness of ticagrelor combined with tirofiban in Chinese ACS patients after PCI is better than that of ticagrelor, tirofiban and clopidogrel combined with tirofiban, and

收稿日期: 2021-04-18

基金项目: 河北省医学科学研究课题资助项目 (20191767)

第一作者: 郑 达,男,本科,主治医师,研究方向为心血管病急救。Tel: 18832815868 E-mail: zd18832815868@163.com

*通信作者: 谭瑞娟,女,本科,主管护师,研究方向为合理用药、循证医学。E-mail: 18732860188@139.com

not increase the incidence of bleeding.

Key words: ticagrelor; tirofiban; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiac events; bleeding; Meta-analysis

经皮冠状动脉介入术(PCI)是目前临床治疗急性冠脉综合征的首选方案,但术后患者的主要不良心血管事件(MACE)严重影响临床预后。有调查显示PCI术后患者随访1年的MACE发生率为17.4%、病死率为2.9%^[1]。临床一般在PCI术前及术后使用抗血小板药物以减少介入治疗后心脏缺血等并发症的发生,目前国内常用的抗血小板药物包括口服阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛和静脉注射替罗非班^[2]。阿司匹林联合氯吡格雷的双联组合是目前PCI术后抗血小板治疗的“金标准”,但有患者因存在氯吡格雷抵抗从而诱发支架内血栓形成、再发心肌梗死等严重不良事件发生,且氯吡格雷会增加患者出血风险^[3]。替格瑞洛和替罗非班均为新型抗血小板药,有口服起效快、抗血小板作用强,且不增加出血风险的特点^[3]。替罗非班短效、抗血小板选择性高,静脉滴注5 min后对血小板的抑制率可达93%~95%^[4]。殷蕾等^[3]报道受制于人种种族间差异,东亚人使用替格瑞洛出血事件的发生风险远高于白种人。鉴于此,本研究采用Meta分析的方法,比较中国急性冠脉综合征患者行PCI术后应用替格瑞洛联合替罗非班抗血小板治疗的疗效和安全性,为临床合理用药提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 文献类型 临床随机对照试验(RCT),资料完整,语种仅限于中文和英文。

1.1.2 研究对象 经影像学、生化检查确诊的急性冠脉综合征患者,且行PCI治疗的中国人。

1.1.3 干预措施 试验组和对照组均口服阿司匹林等常规治疗,对照组在常规治疗的基础上予以替格瑞洛或替罗非班或氯吡格雷联合替罗非班,试验组在常规治疗的基础上予以替格瑞洛联合替罗非班,随访时间均不少于30 d。

1.1.4 评价指标 MACE(包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、再发心绞痛、心力衰竭、靶血管重建等)、出血发生率、血小板凝聚率、左心室射血分数(LVEF)、PCI术后血流TIMI分级3级率。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT;(2)重复发表的文献;(3)试验组使用了除了常规治疗和替格瑞洛联合替罗非班的其他药物;(4)资料不完整或无有效数据提取的文

献;(5)综述、个案报道、动物实验等。

1.3 资料来源

检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、EMBASE、The Cochrane Library等数据库,搜集替格瑞洛联合替罗非班用于中国急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后临床疗效和安全性的RCT,检索时间均为建库至2020年12月31日。检索中文关键词为替格瑞洛、替罗非班、经皮冠状动脉介入术(PCI),英文检索词为ticagrelor, tirofiban, percutaneous coronary intervention, China/Chinese, randomized controlled trials(RCT)。同时手动检索谷歌、百度学术等,检索可能遗漏的文献。

1.4 数据提取和文献质量评价

由2名研究者独立进行文献筛选和有效数据提取,并交叉核对。提取数据包括第一作者及发表时间、干预措施、替格瑞洛和替罗非班用法用量、样本量、随访时间、各评价指标、研究设计情况。采用改良Jadad量表^[5],按照随机序列产生、分配隐藏、盲法实施和退出对纳入研究的质量进行评价,描述正确的随机序列产生方法记2分、仅描述随机分组记1分;描述正确的分配隐藏方法记2分、不清楚记1分;描述实施双盲、且盲法实施正确记2分、不清楚记1分;描述退出病例且退出病例<10%记1分,满分为7分,1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,研究结果的异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P>0.1$ 、 $I^2\leq 50\%$ 时,表明各研究结果间无异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,各研究结果间有异质性,采用随机效应模型进行分析,并对异质性进行处理。计数资料以相对危险度(RR)及其95%置信区间(95%CI)表示,计量资料以标准化均数差(SMD)及其95%CI表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

依据检索策略共检索到相关文献337篇,严格按照文献纳入及排除标准,通过阅读文题、摘要及正文,先后剔除重复发表的文献210篇、非RCT文献15篇、研究设计不严谨文献6篇、常规治疗不规范文

献21篇、无有效数据提取文献43篇、数据存在明显错误6篇、无法获取全文文献7篇、其他(综述、会议征文及动物实验等)文献12篇,最终纳入文献17篇RCTs进行Meta分析,包括1974例患者,其中对照组970例、试验组1004例。均以口服阿司匹林为基础治疗,8篇RCTs^[6-13]以替格瑞洛为对照组、4篇^[14-17]以替罗非班为对照组、5篇^[18-23]以氯吡格雷联用替罗非班为对照组。纳入研究基本信息见表1。

表1 纳入文献基本特征

Table 1 Basic characteristics of involved literature

第一作者及发表年	组别	n/例	年龄/岁	干预措施	随访时间/d	评价指标	Jadad评分
刘洋 ^[6]	对照	50	57.9±8.5	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	30	①④	4
2018	试验	50	56.9±7.5	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量iv 0.4 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ ,术后以相同负荷剂量静脉泵入		⑤	
周松 ^[7]	对照	50	58.2±9.4	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	90	①②	5
2015	试验	55	55.6±6.8	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量0.4 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,术后同剂量静脉泵入		④⑤	
张健发 ^[8]	对照	64	56.5±9.1	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	90	①③	4
2017	试验	62	55.4±9.5	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量iv 10 μg·kg ⁻¹ ,术后0.15 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静滴		④	
李旭东 ^[9]	对照	56	63.5±8.6	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	180	①②	4
2016	试验	52		替格瑞洛+替罗非班负荷剂量10 μg·kg ⁻¹ iv,术后0.15 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		③	
焦保义 ^[10]	对照	43	58.4±6.4	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	30	①②	5
2019	试验	43	58.4±6.4	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量4 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,术后0.1 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		③④	
王丽娟 ^[11]	对照	69	74.9±3.1	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	180	①②	4
2019	试验	69	74.2±2.9	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量0.4 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,术后0.1 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		④⑤	
郭海军 ^[12]	对照	45	56.3±4.2	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	30	①④	5
2018	试验	51		替格瑞洛+替罗非班负荷剂量0.4 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,术后0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静滴			
陆胜 ^[13]	对照	39	67±6	替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服	30	①②	4
2016	试验	46	67±5	替格瑞洛+替罗非班负荷剂量0.4 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静滴,术后0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静滴		③	
周伟峰 ^[14]	对照	43	66.8±7.4	替罗非班iv 5 μg·kg ⁻¹ ,术后iv 0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	30	①③	5
2020	试验	43	66.5±7.3	替罗非班+替格瑞洛90 mg,每日2次口服,术后45 mg,每日2次口服			
景照地 ^[15]	对照	51	57.6±3.5	替罗非班10 μg·kg ⁻¹ iv,术后iv 0.15 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	30	③④	3
2017	试验	52	57.8±3.7	替罗非班+替格瑞洛90 mg,每日2次口服			
赵丽 ^[16]	对照	60	67.3±5.1	替罗非班负荷剂量0.4 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉注射,维持剂量0.1 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv	90	②③	3
2017	试验	60	66.9±4.3	替罗非班+替格瑞洛符合剂量100 mg,术后80 mg,每日2次口服			
过云峰 ^[17]	对照	41	60~75	替罗非班负荷剂量0.4 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,维持剂量0.1 U·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv	90	①②	4
2017	试验	58		替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服		③④	
刘洋 ^[18]	对照	87	57.9±8.5	氯吡格雷600 mg负荷剂量,维持剂量75 mg,每日1次口服+替罗非班	30	①②	4
2019				10 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ iv,维持剂量0.15 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		⑤	
	试验	86	56.9±7.5	替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服			
周召峰 ^[19]	对照	54	65.1±7.6	氯吡格雷600 mg负荷剂量,维持剂量75 mg,每日1次口服+替罗非班	180	①②	4
2017				10 μg·kg ⁻¹ 导管注射		④⑤	
	试验	54	64.2±6.9	替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,术后维持剂量90 mg,每日2次口服			
张建鹏 ^[20]	对照	48	63.1±8.1	氯吡格雷300 mg负荷剂量,维持剂量75 mg,每日1次口服+替罗非班	30	①②	5
2017				0.4 μg·kg ⁻¹ iv,术后以0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		④⑤	
	试验	48	62.8±7.3	替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,维持剂量90 mg,每日2次口服			
张明亮 ^[21]	对照	30		氯吡格雷300 mg负荷剂量,维持剂量75 mg,每日1次口服+替罗非班	30	①②	4
2016			62.5±12.3	0.4 μg·kg ⁻¹ iv,术后以0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		③④	
	试验	35		替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,维持剂量90 mg,每日2次口服			
张骏 ^[22]	对照	140	60.5±9.5	氯吡格雷300 mg负荷剂量,维持剂量75 mg,每日1次口服+替罗非班	30	①②	5
2017				0.4 μg·kg ⁻¹ iv,术后以0.1 μg·min ⁻¹ ·kg ⁻¹ 静脉泵入		③④	
	试验	140	58.8±8.4	替罗非班+替格瑞洛180 mg负荷剂量,维持剂量90 mg,每日2次口服		⑤	

①-MACE;②-出血发生率;③血小板聚集率;④-左心室射血分数;⑤-术后血流TIMI分级3级率

①-MACE;②-bleeding rate;③-platelet aggregation rate;④-left ventricular ejection fraction;⑤-postoperative blood flow TIMI grade three

2.2 Meta分析结果

2.2.1 MACE发生率 16篇RCTs^[6-14,16-22]对两组患者MACE发生率进行报道,各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图1。结果显示试验组MACE发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.28, 95%CI=(0.21, 0.37), $P<0.01$]。按照对照组进行亚组分析,结果显示试验组MACE发生率显著小于替格瑞洛组[RR=0.31, 95%CI=(0.21, 0.45), $P<0.01$]、替罗非班组[RR=0.15, 95%CI=(0.06, 0.36), $P<0.01$]和氯吡格雷联用替罗非班组[RR=0.30, 95%CI=(0.20, 0.47), $P<0.01$]。

2.2.2 出血发生率 13篇RCTs^[7-11,13,16-22]对两组患者出血发生率进行报道,各研究间无统计学异质性($P=0.90, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示试验组出血发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.18, 95%CI=(0.86, 1.61), $P=0.30$]。按照对照组进行亚组分析,结果显示试验组出血发生率与替格瑞洛组[RR=1.30, 95%CI=(0.83, 2.06), $P=0.25$]、替罗非班组[RR=0.84, 95%CI=(0.28, 2.52), $P=0.76$]和氯吡格雷联用替罗非班组[RR=

1.13, 95%CI=(0.71, 1.79), $P<0.62$]比较,差异均无统计学意义。

2.2.3 血小板聚集率下降值 11篇RCTs^[8-10,13-17,20-22]对两组患者血小板聚集率下降值进行报道,各研究间存在统计学异质性($P<0.001, I^2=85\%$),按照对照组干预措施进行亚组分析显示,各研究间无统计学异质性($I^2<50\%, P>0.10$),考虑异质性来源于对照组干预措施不同,故采用随机效应模型进行Meta分析,见图2。结果显示试验组患者血小板聚集率下降显著大于对照组,差异有统计学意义[MD=-6.91, 95%CI=(-8.35, -5.46), $P<0.01$]。按照对照组进行亚组分析,结果显示试验组患者血小板聚集率下降值显著大于替格瑞洛组[MD=-6.52, 95%CI=(-7.47, -5.58), $P<0.01$]、替罗非班组[MD=-4.71, 95%CI=(-5.64, -3.78), $P<0.01$]和氯吡格雷联用替罗非班组[MD=-9.70, 95%CI=(-11.18, -8.22), $P<0.01$]。

2.2.4 LVEF升高值 10篇RCTs^[6-8,10-12,15,17,19,21]对两组患者LVEF升高值进行报道,各研究间无统计学异质性($P=0.07, I^2=43\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示试验组患者LVEF升

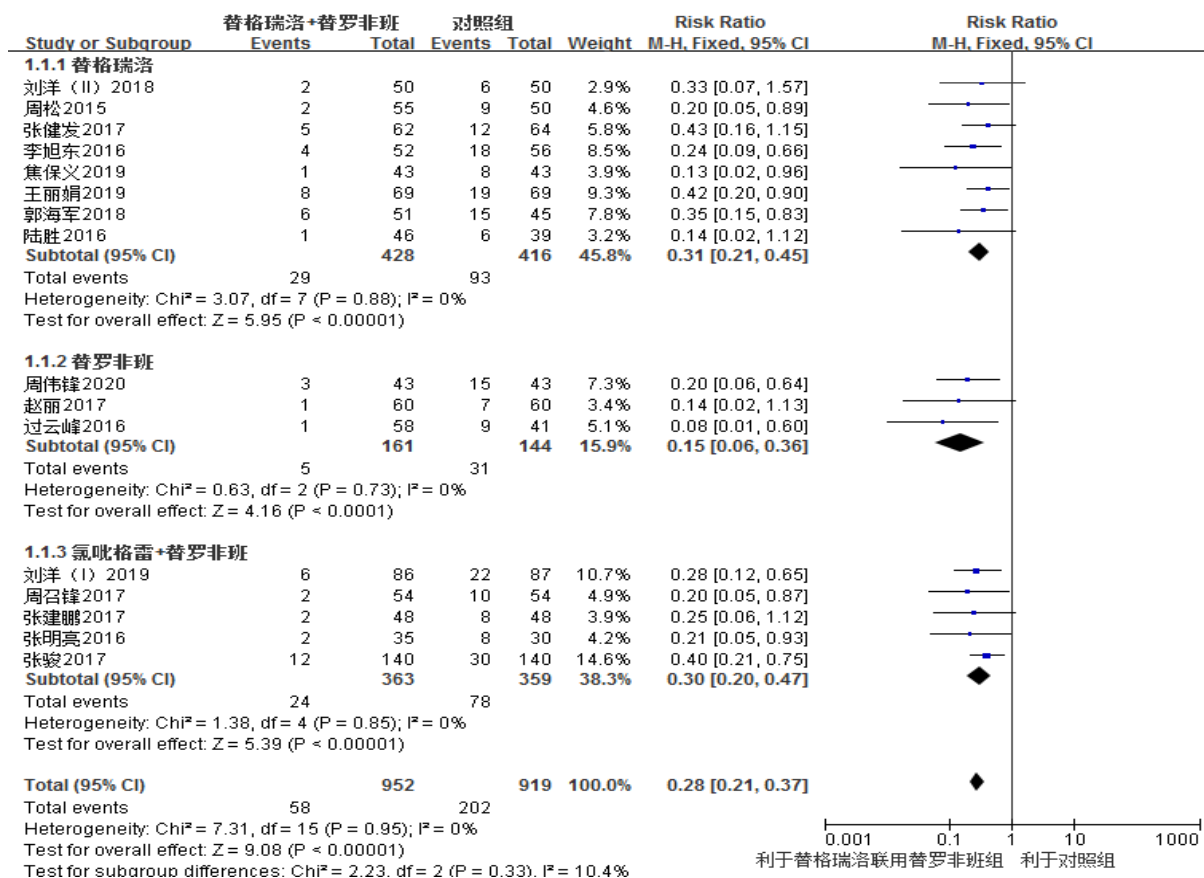


图1 两组MACE发生率的Meta分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in incidence of MACE between two groups

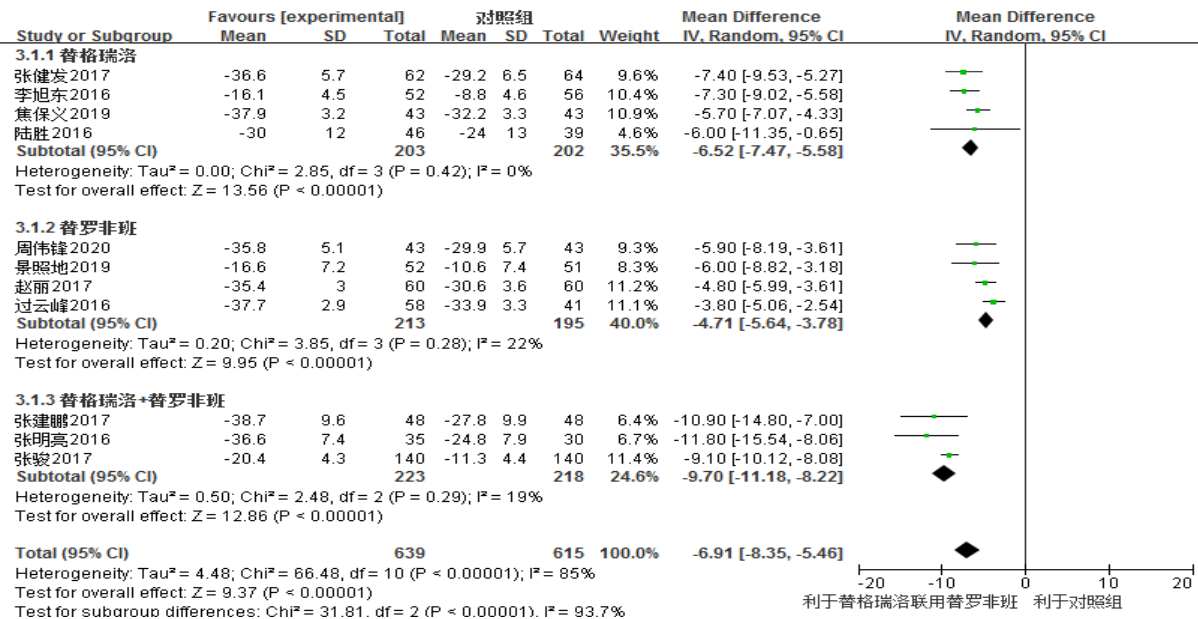


图2 两组血小板聚集率下降值的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in platelet aggregation rate between two groups

高值显著大于对照组, 差异有统计学意义[MD=6.05, 95%CI=(5.39, 6.71), $P < 0.01$]。按照对照组进行亚组分析, 结果显示试验组患者LEVF升高值显著大于替格瑞洛组[MD=5.87, 95%CI=(5.03, 6.70), $P < 0.01$]、替罗非班组[MD=7.65, 95%CI=(6.21, 9.10), $P < 0.01$]和氯吡格雷联用替罗非班组[MD=4.72, 95%CI=(3.07, 6.36), $P < 0.01$]。

2.2.5 PCI术后血流TIMI分级3级率 6篇RCTs^[6-7, 11, 19-20, 22]对两组患者PCI术后血流TIMI分级3级率进行报道, 各研究间无统计学异质性($P=0.78$, $I^2=0$), 故采用固定效应模型进行Meta分析,

见图4。结果显示试验组患者血流TIMI分级3级率显著大于对照组, 差异有统计学意义[RR=1.18, 95%CI=(1.12, 1.25), $P < 0.01$]。按照对照组进行亚组分析, 结果显示试验组患者血流TIMI分级3级率显著大于替格瑞洛组[RR=1.21, 95%CI=(1.11, 1.31), $P < 0.01$]和氯吡格雷联用替罗非班组[RR=1.17, 95%CI=(1.08, 1.26), $P < 0.01$]。

2.3 发表偏倚性分析

绘制主要评价指标MACE倒漏斗图(图5), 由图可知, 各研究散点基本分布在倒漏斗图范围内, 整体呈上层分布, 但散点图形对称不明显, 提示可能存在发表偏倚。

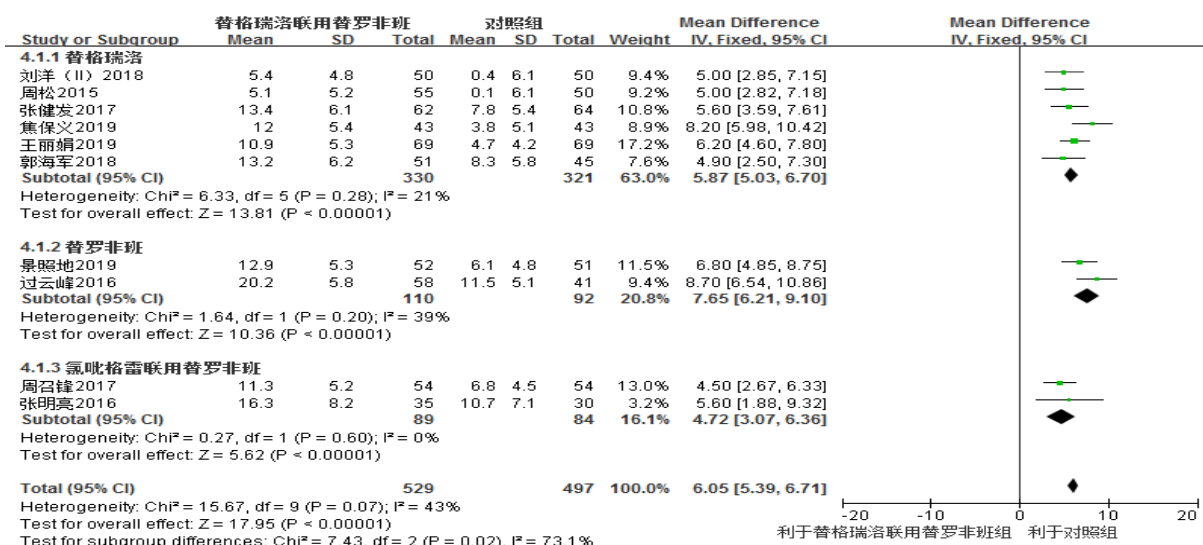


图3 两组LVEF升高值的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in increased LVEF between two groups

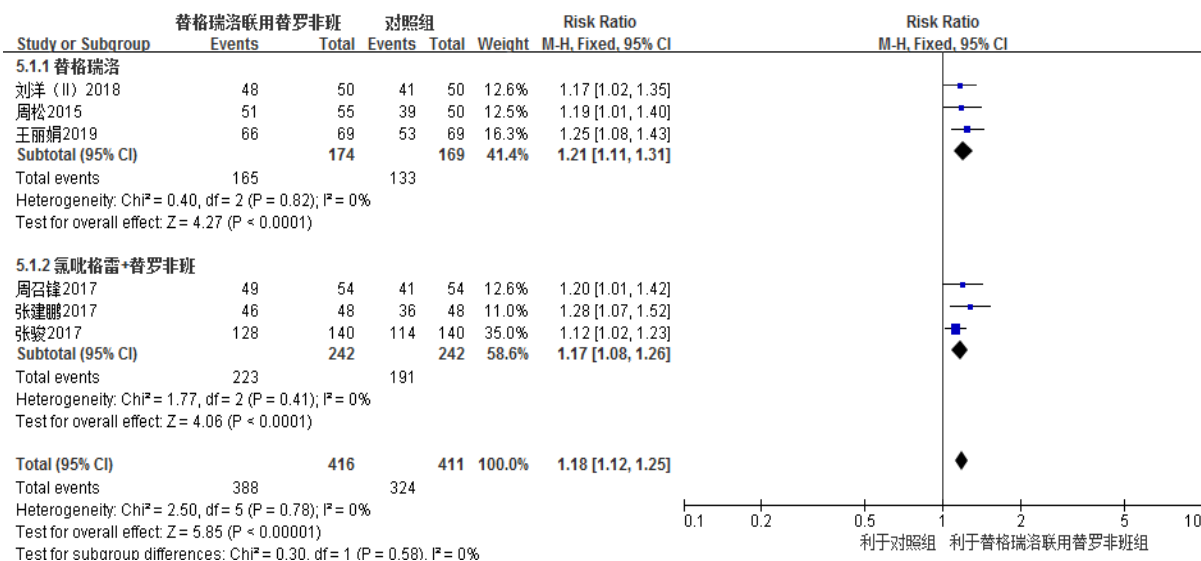


图4 两组患者PCI术后血流TIMI分级3级的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in postoperative blood flow TIMI grade three between two groups

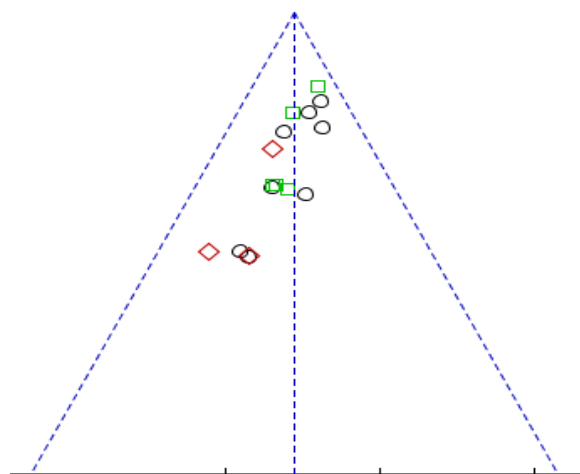


图5 MACE发生率的倒漏斗图

Fig. 5 Funnel plot of incidence of MACE

3 讨论

3.1 本研究的依据及临床意义

PCI术后强化抗血小板治疗减少MACE等并发症的主要方案,其中替格瑞洛和替罗非班均为临床常用抗血小板药物。替格瑞洛是常见的选择性P2Y₁₂受体拮抗剂之一,其对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集具有较强的非竞争性拮抗效果。替罗非班作为临床中常见性的血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂之一,其在行PCI治疗的心电图上表现为ST段抬高的心肌梗死患者中具有良好的临床疗效,能改善冠状动脉血流,增加心肌再灌注,有助于提高预后效果^[6-7]。目前,急性冠脉综合征介入领域提倡强化抗血小板治疗^[23],但目前替格瑞洛和替罗非班联用尚处于探索阶段,关于其有效性和安全性尚

缺乏高质量循证医学研究及大规模、多中心的RCT进行验证。而现有的关于替格瑞洛口服和替罗非班静脉注射联用于PCI术后的临床研究普遍存在纳入样本量少、评价指标不统一等缺陷,临床推荐等级较低,尚未被PCI相关治疗指南所推荐。本文选用MACE为主要结局评价指标,纳入临床研究的样本量较以往研究明显增加,对照组更全面,因此研究结果推荐等级有所提高。

3.2 研究结果分析

本次Meta分析结果显示,替格瑞洛联用替罗非班组患者随访期间MACE发生率、血小板聚集率均显著小于替格瑞洛组、替罗非班组和氯吡格雷联用替罗非班组;LVEF和术后血流TIMI分级3级率显著大于替格瑞洛组、替罗非班组和氯吡格雷联用替罗非班组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中MACE主要表现为非致死性心肌梗死、再发心绞痛、支架内再狭窄、支架内血栓形成、心力衰竭、心源性死亡、脑卒中等,包含了PCI术后常见MACE到临床症状。闫洁等^[24]报道急性心肌梗死PCI术后近期发生MACE的危险因素,血小板聚集率越大,则发生MACE的风险越大。本研究提示替格瑞洛联用替罗非班减少PCI术后血小板凝集率优于替格瑞洛、替罗非班和氯吡格雷联用替罗非班,因此显著减少MACE发生率。

LVEF%是评价心脏功能的主要指标,TIMI 3级血流是血管再通的重要指标,不仅可反映心外膜下冠状动脉充盈情况,为进一步反映心肌微循环灌注情况^[25]。本研究结果提示效替格瑞洛联用替罗非

班减轻急性冠脉综合征患者心肌损伤,改善患者心功能及PCI后心肌微循环灌注方面优于替格瑞洛、替罗非班和氯吡格雷联用替罗非班。

在安全性方面,所有文献均报道以口腔出血、鼻出血等次要出血事件为主,未出现主要出血事件。Meta分析结果显示,相比于替格瑞洛、替罗非班和氯吡格雷联用替罗非班,替格瑞洛联用替罗非班并没有显著增加出血发生率,提示安全性较好。

3.3 本研究局限性及对Meta分析结果的影响

本研究存在一定的局限性:(1)本研究纳入语种仅为中文和英文,不排除存在检索偏倚;(2)纳入文献均未提及分配隐藏和实施盲法,可能存在选择偏倚和实施偏倚;(3)所有文献随访时间不完全相同,纳入文献中替格瑞洛和替罗非班用法用量不完全相同,这些可能对评价指标结果有一定影响,MACE倒漏斗图提示可能存在发表偏倚,这可能也会影响Meta分析结果的准确性。由于本Meta分析尚存在一些不足之处,所得出的结论仅供临床医生参考,更确切稳定的结论尚需开展高质量、大样本、更为规范的RCT加以验证。

综上所述,与替格瑞洛、替罗非班和氯吡格雷联用替罗非班相比,替格瑞洛联用替罗非班可使ACS患者PCI后获得较好的冠状动脉充盈,在改善心肌微循环灌注、心功能,从而减少MACE发生率,且未增加出血发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ge Z, Baber U, Claessen B E, et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline- directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the prometheus registry [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(3): E112-E119.
- [2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
Interventional Cardiology Group of Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for percutaneous coronary intervention (2016) [J]. Chin J Cardiol, 2016, 44(5): 382-400.
- [3] 殷蕾, 李芳, 陈立章. 替格瑞洛与氯吡格雷用于中国急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后疗效与安全性比较的Meta分析 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(10): 975-980.
- [4] Yin L, Li F, Chen L Z. Meta-analysis for the efficacy and safety of ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention in China [J]. Chin Circul J, 2017, 32(10): 975-980.
- [5] Schneider D J. Current issues with glycoprotein IIb/IIIa antagonists [J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(12): 1813-1820.
- [5] 姚斌, 李国武, 刘瑞, 等. 替格瑞洛对比氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征有效性与安全性的Meta分析 [J]. 中国药房, 2019, 30(12): 1707-1711.
- [6] Yao B, Li G W, Liu R, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome [J]. China Pharmacy, 2019, 30(12): 1707-1711.
- [6] 刘洋, 李广梅, 冯志强. 替罗非班联合替格瑞洛对STEMI患者行急诊PCI术后TIMI分级、心肌灌注、主要心脏不良事件发生的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(2): 155-157.
- [7] Liu Y, Li G M, Feng Z Q. The effect of tirofiban combined with ticagrelor on TIMI classification, myocardial perfusion and major adverse cardiac events after emergency PCI in STEMI patients [J]. Preven Treat Cardio-Cerebral-Vascular Dis, 2018, 18(2): 155-157.
- [7] 周松, 李振莲, 王连芹, 等. 替格瑞洛联合替罗非班在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的近期疗效 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2015, 7(6): 798-801.
- [8] Zhou S, Li Z L, Wang L Q, et al. Short-term curative effect of ticagrelor combining tirofiban during emergency percutaneous coronary intervention [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2015, 7(6): 798-801.
- [8] 张健发, 于雁飞, 黄定. 替格瑞洛联合替罗非班在ST段抬高型心肌梗死糖尿病患者急诊PCI术中的应用和安全性 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1088-1091.
- [9] Zhang J F, Yu Y F, Huang D. The effect and safety of tirofiban combination with ticagrelor on diabetics with STEMI patients during emergency PCI [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37(5): 1088-1091.
- [9] 李旭东, 黄宜杰. 急性冠状动脉综合征患者PCI术中联合应用替格瑞洛与替罗非班的疗效及安全性 [J]. 山东医药, 2016, 56(37): 74-76.
- [10] Li X D, Huang Y J. Efficacy and safety of combined application of ticagrelor and tirofiban during PCI in patients with acute coronary syndrome [J]. Shandong Med J, 2016, 56(37): 74-76.
- [10] 焦保义, 汪勇, 余芳芳. 替格瑞洛联合替罗非班在ST段抬高型心肌梗死患者中的应用效果分析 [J]. 右江医学, 2019, 47(1): 31-33.
- Jiao B Y, Wang Y, Yu F F. An analysis of effect of

- ticagrelor combined with tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin Youjiang Med J, 2019, 47(1): 31-33.
- [11] 王丽娟, 高建凯, 韩志领, 等. 替罗非班联合替格瑞洛和阿司匹林在老年急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入治疗中的临床疗效 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 734-738. Wang L J, Gao J K, Han Z L, et al. Comparison of clinical efficacy between ticagrelor and tirofiban in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(4): 734-738.
- [12] 郭海军. 替格瑞洛联合替罗非班治疗急性非ST段抬高心肌梗死患者的效果观察 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(13): 2381-2382. Guo H J. Observation of the effect of ticagrelor combined with tirofiban in the treatment of patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Henan Med Res, 2018, 27(13): 2381-2382.
- [13] 陆胜, 余再新, 黄友良, 等. 不同剂量替罗非班联合替格瑞洛对NSTEMI患者短期心血管事件及血小板聚集率的影响 [J]. 心脏杂志, 2017, 29(4): 427-430. Lu S, Yu Z X, Huang Y L, et al. Effect of different doses of tirofiban combined with ticagrelor on short-term cardiovascular events and platelet aggregation rate in patients with non-ST-elevation myocardial infarction [J]. Chin Heart J, 2017, 29(4): 427-430.
- [14] 周伟峰. 替格瑞洛联合替罗非班治疗ST段抬高型心肌梗死效果分析 [J]. 华夏医学, 2020, 33(6): 143-146. Zhou W F. Effect of ticagrelor combined with tirofiban on patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Acta Med Sin, 2020, 33(6): 143-146.
- [15] 景照地. 替格瑞洛联合替罗非班在ST段抬高型心肌梗死患者中的应用分析 [J]. 华夏医学, 2019, 32(2): 51-54. Jing Z D. Application of ticagrelor combined with tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Acta Med Sin, 2019, 32(2): 51-54.
- [16] 赵丽. 替格瑞洛联合替罗非班用于急性ST段抬高型心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗的效果与安全性观察 [J]. 临床合理用药, 2017, 10(9): 29-30. Zhao L. Efficacy and safety of ticagrelor combined with tirofiban in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. J Clin Ratio Use, 2017, 10(9): 29-30.
- [17] 过云峰, 陈凤, 高长征, 等. 替格瑞洛联合替罗非班在老年急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗中的临床疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4755-4757. Guo Y F, Chen F, Gao C Z, et al. The clinical effect of ticagrelor combined with tirofiban in percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(19): 4755-4757..
- [18] 刘洋, 刘恒亮, 陈奇, 等. 双联抗血小板联合替罗非班对糖尿病急性心肌梗死的疗效和安全性探讨 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 200-205. Liu Y, Liu H L, Chen Q, et al. Dual antiplatelet therapy combined with tirofiban on emergency percutaneous coronary interventions in diabetic patients affected by acute myocardial infarction [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(2): 200-205.
- [19] 周召锋, 施亚明, 王斌, 等. 替格瑞洛联合冠状动脉内注射替罗非班对STEMI急诊PCI后心肌灌注和预后的影响 [J]. 江苏医药, 2017, 43(11): 790-793. Zhou Z F, Shi Y M, Wang B, et al. Effects of ticagrelor combined with intracoronary injection of tirofiban on myocardial perfusion and clinical prognosis after emergency PCI for patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Jiangsu Med J, 2017, 43(11): 790-793.
- [20] 张建鹏, 杨小伟, 高焱. PCI围术期使用替格瑞洛联合替罗非班治疗STEMI的疗效及安全性评价 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 39(4): 1386-1389. Zhang J P, Yang X W, Gao H. Evaluation of the efficacy and safety of ticagrelor combined with tirofiban in the treatment of STEMI during PCI [J]. J Guangxi Med Univ, 2017, 39(4): 1386-1389.
- [21] 张明亮, 郭庆, 殷实, 等. 替格瑞洛联合替罗非班对急性非ST段抬高心肌梗死患者血小板聚集率及预后的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 600-601. Zhang M L, Guo Q, Yin S, et al. The effect of ticagrelor combined with tirofiban on platelet aggregation rate and prognosis in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(3): 600-601.
- [22] 张骏, 罗晓丽, 杨小利, 等. 替格瑞洛联合替罗非班对PCI术后STEMI患者临床疗效及短期预后的影响 [J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(4): 405-410. Zhang J, Luo X L, Yang X L, et al. Influence of ticagrelor combined with tirofiban on STEMI patients after PCI and their short-term prognosis [J]. Chin J Cardiovasc Rehabil Med, 2017, 26(4): 405-410.
- [23] Kim S, Choi J H, Kang M, et al. Safety and efficacy of intravenous tirofiban as antiplatelet premedication for stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms [J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(3): 508-514.
- [24] 闫洁, 袁森. 急性心肌梗死PCI术后近期MACE的危险因素及血小板功能参数的预测作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1065-1072.

Yan J, Yuan S. Risk factors of MACE and the predictive effect of platelet function parameters in the near future after PCI in patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(12): 1065-1072.

[25] Toutouzas K, Tsiamis E, Karanasos A, et al.

Morphological characteristics of culprit atheromatic plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: new implications of optical coherence tomography from a multicenter study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(5): 507-514.

[责任编辑 李红珠]