

依折麦布联合他汀类药物调血脂对主要心血管事件影响的系统评价

户光¹, 曾明^{2*}, 王颖¹, 刘梓晗¹, 魏玉娜¹

1. 中公网医疗信息技术有限公司, 北京 100028

2. 陆军总医院 药理科, 北京 100700

摘要: **目的** 系统评价依折麦布联合他汀类药物与单药应用双倍剂量他汀调血脂治疗中对主要心血管事件的影响。方法检索CENTRAL、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库,收集依折麦布联合他汀类药物与双倍剂量他汀类药物调脂治疗心血管不良事件的随机对照试验(RCT),检索时限均从建库至2018年4月1日。由2名评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量,采用RevMan 5.3和R 3.3.1软件进行数据分析。**结果** 共纳入16个RCTs,共3 534例患者。Meta-分析结果显示与单药应用双倍剂量他汀组相比,依折麦布联合他汀组可降低心绞痛[RR=0.36, 95%CI(0.21, 0.63), P=0.000 3]、心肌梗死[RR=0.59, 95%CI(0.36, 0.95), P=0.03]和主要心血管不良事件(心源性死亡、心绞痛、心肌梗死、血运重建)[RR=0.58, 95%CI(0.38, 0.87), P=0.009]的发生风险,且具有统计学差异;两组血运重建、心源性死亡、卒中和全因死亡风险无统计学差异。**结论** 现有证据表明依折麦布联合他汀类药物比单药应用双倍剂量他汀能进一步降低不良心血管事件发生风险,但上述结果尚需更多中心、大样本随机对照试验进一步证实。

关键词: 依折麦布; 他汀类药物; 联合用药; 主要心血管不良事件; 系统评价; Meta-分析

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)11-2086-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.031

A systematic review of effects of ezetimibe combined with statins on major cardiovascular events

HU Guang¹, ZENG Ming², WANG Ying¹, LIU Zihan¹, WEI Yuna¹

1. CIS Technology Service Co. Ltd., Beijing 100028, China

2. Pharmacology Department, PLA Army General Hospital, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To systemically review ezetimibe combining statins versus double-dose statins therapy on major cardiovascular diseases. **Methods** Relative randomized controlled trials (RCT) about ezetimibe combining statins versus double-dose statins therapy for treating major adverse cardiovascular events were searched in Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM database, CNKI database, and Wanfang database from their inception to April 1, 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and evaluated the methodological quality of included studies. The meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 and R 3.3.1 software. **Results** A total of 16 RCTs involving 3 534 patients were included. The results of meta-analysis showed that compared with double-dose statins therapy, ezetimibe combining statins significantly decreased the incidence of angina [RR=0.36, 95%CI(0.21, 0.63), P=0.0003], myocardial infarction [RR=0.59, 95%CI(0.36, 0.95), P=0.03] and major adverse cardiovascular events (cardiogenic death, angina, myocardial infarction, revascularization) [RR=0.58, 95%CI(0.38, 0.87), P=0.009]. However, no statistic difference was found in revascularization, cardiogenic death, stroke, and all-cause mortality. **Conclusion** Current evidence shows that compared with double-dose statins therapy, ezetimibe combining statins therapy can reduce the risk of cardiovascular events. However, more multicentre and large-scale RCTs need to be conducted to verify this conclusion.

Key words: ezetimibe; statins; drug combination; major adverse cardiovascular event; randomized controlled trials; Meta-analysis

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是最常见的致死和致残原因^[1],而血脂异常是心血管病的

重要危险因素之一。一项在中国健康与营养调查(CHNS)基础上进行的预测研究显示,2016—

收稿日期: 2018-06-07

第一作者: 户光,男,硕士,研究方向为临床药理学及循证医学。Tel: 15011540864 E-mail: huguang@cis.com.cn

*通信作者: 曾明,男,主任药师,博士,研究方向为医院药理学和合理用药。Tel: (010)66721899 E-mail: cute_z@126.com

2030年,开展降脂治疗可以避免970万例急性心肌梗死、780万例脑卒中、340万心血管病死亡的发生^[2]。因此合理的调脂疗法则成为预防和治疗动脉粥样硬化和心血管疾病的关键。

他汀类药物即3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,目前是调脂疗法的首选药物,应用他汀类药物降低胆固醇水平并使之达到相应目标值以下被视为ASCVD一级预防和二级预防的核心策略^[3]。临床实践中多数患者选择单用中、高剂量他汀,但达标率并未随剂量的增加而显著提高。并且他汀类药物存在“6”原则,常规剂量他汀可使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低20%~36%,当剂量增加1倍时,降脂效果只增加6%,且不良反应会明显增加^[4]。为此联合用药在血脂管理中发挥了重要的作用。

选择性胆固醇吸收抑制剂的广泛应用,为更安全有效地降低胆固醇提供了新选择。2002年依折麦布在美国上市,是1986年以来唯一被批准上市的降胆固醇药,也是目前唯一批准用于临床的选择性胆固醇吸收抑制剂。与他汀类作用机制不同,它通过减少人体对于食物中胆固醇的吸收来达到降低LDL-C的目的,安全性优于他汀,其不良反应轻微且多为一过性,主要表现为头痛和消化道症状^[4],且对肝脏的损害小。依折麦布联合他汀机制互补,协同增效,是一种值得推荐的治疗方案。

现有研究显示他汀和依折麦布联合使用的降脂能力要强于单药使用双倍剂量同种他汀或换用双倍效价的其他他汀,且严重不良反应的发生率无明显差别,安全性良好^[5]。血脂异常治疗的宗旨是防控ASCVD,降低心肌梗死、缺血性卒中或冠心病死亡等心血管病临床事件发生危险。目前对于他汀联合依折麦布与单药应用他汀疗法对心血管终点事件的风险研究尚缺乏循证医学的证据。因此,本研究旨在通过Meta-分析方法评价依折麦布联合他汀与单药应用双倍剂量他汀调脂治疗中对不良心血管终点事件的影响,以期为临床用药提供真实、可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT),无论是否实施分配隐藏及盲法,中英文。干预(随访)至少12周,至少报告1项结局指标。

1.1.2 研究对象 ≥18岁接受他汀治疗的患者。

1.1.3 干预措施 试验组使用依折麦布联合他汀;

对照组与试验组相同种类双倍剂量的他汀单药治疗。总病例数 $n \geq 30$ 。

1.1.4 结局指标 报告至少一项以下结局:全因死亡、心源性死亡、心肌梗死(非致死性心肌梗死、致死性心肌梗死)、心绞痛、血运重建、心力衰竭、卒中。定义复合终点指标为主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心源性死亡、心绞痛、心肌梗死、血运重建。

1.1.5 排除标准 (1)非RCT;(2)研究对象基线资料无可比性;(3)干预时间不足;(4)数据无法提取的文献;(5)无本研究关注的结局指标;(6)重复发表。

1.2 检索策略

由2名评价员独立检索Pubmed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库(WanFang Data),检索时限均从建库至2018年4月1日。中文检索词为:他汀、依折麦布;英文检索词为:“hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors”、statins、Ezetimibe等。补充检索中国临床试验注册中心已发表或正在进行的相关临床试验,同时追溯纳入研究的参考文献,以获得更加全面的信息。

1.3 文献筛选及资料提取

由两名评价员独立筛选文献和提取资料,并交叉核对,如遇分歧则讨论解决或由第三方协助裁定。提取内容包括:(1)一般资料:第一作者、题目、发表时间;(2)临床资料:样本量、年龄、性别、干预措施、体质量指数(BMI)、治疗时间等。

1.4 文献质量评价

由两名评价员按照预先确立的标准,独立评价纳入文献的方法学质量,不一致处协商讨论仍未解决由第三方仲裁。纳入研究的方法学质量采用改良Jadad量表^[6]进行评价,计分1~7分:1~3分为低质量,4~7分为高质量。

1.5 统计分析

采用RevMan 5.3和R 3.3.1软件进行Meta-分析。计量资料采用相对危险度(relative risk, RR)或比值比(odds ratio, OR)及95%可信区间(95%CI)表示。纳入研究的异质性采用 χ^2 检验进行定量分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 判断异质性的。若各研究间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型进行Meta-分析;若各研

究间有统计学异质性($P \leq 0.1$, $I^2 > 50\%$), 则需进一步探讨异质性的来源, 在找不到明显的临床异质性来源时, 则采用随机效应模型进行 Meta-分析。此外采用剔除单项研究的敏感性分析来检验结果的稳定性, 采用 R 语言 Meta-程序包倒漏斗图和 Egger 线性回归法识别潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

数据库检索出文献 8 233 篇, 剔除 3 026 篇, 通过阅读标题与摘要筛除不相关文献 4 851 篇, 对剩余的 356 篇文献进行全文阅读, 排除 7 篇非 RCTs, 重复发表 10 篇, 无法获取数据 24 篇, 综述 4 篇, 干预措施或结局指标不符的文献 294 篇, 非中英文文献 1 篇, 最终纳入符合要求的文献 16 篇。

研究对象的原发疾病包括冠心病(CAD)、急性冠脉综合征(ACS)、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、高胆固醇血症(HC)、心血管疾病(CVD)、家族性高胆固醇血症(HeFH); 使用的药物有阿托伐他汀(ATO), 辛伐他汀(SIM), 瑞舒伐他汀(ROS), 依折麦布(EZE); 纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 纳入研究的质量评价

采用改良 Jadad 量表对纳入的 16 篇 RCT^[7-22] 进行评价, 结果见表 2。其中文献[7, 20-21]无所有随机分组患者基线特征数据, 基线资料数据采用原文提供的符合方案人群数据; 文献[20]他汀种类和剂量均未说明。

2.3 Meta-分析结果

2.3.1 MACE 共 14 项研究^[7-18, 21-22] 报道 MACE, 共 2 863 例患者。其中联合用药组 1 429 例, 双倍剂量组 1 434 例。各研究间无统计学异质性($P=0.09$, $I^2=35\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组主要心血管不良事件发生风险低于双倍剂量他汀组 $[RR=0.59, 95\%CI(0.45, 0.77), P=0.000 1]$, 差异有统计学意义(图 1)。

2.3.2 心绞痛 共 7 项研究^[9-13, 15, 22] 报道心绞痛发生, 共 991 例患者。其中联合组 499 例, 双倍剂量组 492 例, 各研究间无统计学异质性($P=0.83$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组心绞痛发生风险低于双倍剂量他汀组 $[RR=0.36, 95\%CI(0.21, 0.63), P=0.000 3]$, 差异有统计学意义(图 2)。

2.3.3 心肌梗死 共 9 项研究^[9-10, 12-18] 报道心肌梗死, 共 1 906 例患者。其中联合组 948 例, 双倍剂量组 958 例, 各研究间无统计学异质性($P=0.48$, $I^2=$

0%), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组心肌梗死发生风险低于双倍剂量他汀组 $[RR=0.59, 95\%CI(0.36, 0.95), P=0.03]$, 差异有统计学意义(图 3)。

2.3.4 血运重建 共 4 项研究^[10, 12, 14-15] 报道血运重建, 共 731 例患者。其中联合组 364 例, 双倍剂量组 367 例。各研究间无统计学异质性($P=0.53$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组血运重建风险与双倍剂量他汀组相比 $[RR=0.96, 95\%CI(0.54, 1.72), P=0.90]$, 无显著差异(图 4)。

2.3.5 心力衰竭 共 3 项研究^[7, 21-22] 报道心力衰竭, 共 513 例患者。其中联合组 247 例, 双倍剂量组 266 例。各研究间无统计学异质性($P=0.80$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组心力衰竭发生风险与双倍剂量他汀组相比 $[RR=0.62, 95\%CI(0.15, 2.55), P=0.50]$, 无显著差异(图 5)。

2.3.6 卒中 共 3 项研究^[14, 18, 20] 报道卒中, 共 378 例患者。其中联合组 188 例, 双倍剂量组 190 例。各研究间无统计学异质性($P=0.63$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组卒中发生风险与双倍剂量他汀组相比 $[RR=1.18, 95\%CI(0.58, 2.39), P=0.65]$, 无显著差异(图 6)。

2.3.7 心源性死亡 共 8 项研究^[10, 12-14, 16-18, 21] 报道心源性死亡, 共 1 656 例患者。其中联合组 814 例, 双倍剂量组 842 例。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。结果显示他汀联合依折麦布组心源性死亡风险与双倍剂量他汀组相比 $[RR=0.94, 95\%CI(0.43, 2.08), P=0.88]$, 无显著差异(图 7)。

2.3.8 全因死亡 共 10 项研究^[10, 12-19, 21] 报道了全因死亡, 共 2 082 例患者。其中联合组 1 029 例, 双倍剂量组 1 053 例。各研究间无统计学异质性($P=0.92$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta-分析。结果显示他汀联合依折麦布组全因死亡风险与双倍剂量他汀组相比 $[RR=0.92, 95\%CI(0.50, 1.69), P=0.78]$, 无显著差异(图 8)。

2.4 发表偏倚分析

以 MACE 为基准绘制倒漏斗图(图 9), 结果显示漏斗图无明显不对称, 进一步使用 R 语言 Meta 程序包采用 Egger 线性回归法对漏斗图进行对称性检验, 结果显示 $P=0.623$, 可认为纳入的研究不存在发

表1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic information included in literature

第一作者及发表年	原发疾病	疗程	组别	干预措施	n/例	男性%	年龄/岁	BMI/(kg·m ⁻²)	糖尿病/%
朱凌霞 ^[7] 2012	CAD	12周	联合	ATO/EZE 20/10	88	72.7	66.6±8.1	—	—
			双倍	ATO 40	92	76.7	62.9±11.2		
张威 ^[8] 2016	ACS	12周	联合	ATO/EZE 20/10	204	55.4	55.0±10.0	24.8±4.3	13.0
			双倍	ATO 40	180	57.0	57.0±11.0	26.1±3.9	14.0
宗斌 ^[9] 2015	ACS	24周	联合	ATO/EZE 20/10	105	56.0	59.2±7.2	—	37.0
			双倍	ATO 40	103	56.0	58.9±6.7		31.0
温涛 ^[10] 2013	CHD	12月	联合	ATO/EZE 10/10	50	58.0	61.8±7.8	—	36.0
			双倍	ATO 20	50	64.0	61.2±8.8		38.0
段鹏 ^[11] 2010	PCI	12周	联合	SIM/EZE 20/10	30	73.3	58.5±10.1	24.1±2.5	—
			双倍	SIM 40	30	70.0	62.5±9.4	23.7±2.7	
郑士玉 ^[12] 2015	CAD	12月	联合	ATO/EZE 10/10	60	—	—	—	—
			双倍	ATO 20	60				
李朝辉 ^[13] 2017	ACS	12月	联合	ATO/EZE 20/10	68	67.6	63.5±10.2	—	29.4
			双倍	ATO 40	65	66.2	64.2±9.8		27.7
Liu ^[14] 2017	ACS	12月	联合	ATO/EZE 10/10	114	52.6	84.2±2.9	25.6±3.5	40.4
			双倍	ATO 20	116	50.9	84.0±1.8	25.4±3.9	36.2
Japaridze ^[15] 2016	ACS	16周	联合	ATO/EZE 20、40/10	146	54.1	62.2±11.4	25.2±3.4	4.8
			双倍	ATO 40、80	146	53.1	62.6±11.0	24.9±2.9	1.4
Stein ^[16] 2004	HC/CHD /HeFH	14周	联合	ATO/EZE 10、20、40/10	305	52.1	53.0	—	6.2
			双倍	ATO 20、40、80	316	54.1	51.6		7.3
Bays ^[17] 2015	HC/CVD	32周	对照	0	55	56.4	65.7±9.0	31.6±6.0	52.7
			联合	ATO/EZE 40/10	47	76.6	63.9±10.3	30.8±5.9	34.0
			双倍	ATO 40	57	61.4	63.0±9.9	31.4±6.8	54.4
				ATO 80	47	70.2	63.2±10.9	30.2±6.0	53.2
Farnier ^[18] 2016	HC/CVD	32周	联合	ROS/EZE 10/10	48	54.2	60.4±10.4	32.1±7.3	47.9
				ROS/EZE 20/10	53	58.5	63.1±10.2	30.2±5.4	39.6
			双倍	ROS 20	48	68.8	61.5±11.1	32.0±6.2	58.3
				ROS 40	53	71.7	60.6±10.1	31.5±6.7	32.1
Davidson ^[19] 2002	HC	12周	联合	SIM/EZE 10/10	67	—	—	—	—
				SIM/EZE 20/10	69				
				SIM/EZE 40/10	73				
			双倍	SIM 20	61	—	—	—	—
				SIM 40	65				
			SIM 80	67					
Nakamura ^[20] 2012	CAD	6月	联合	他汀/EZE/10	32	75.9	61.0±10.0	24.6±3.0	34.5
			双倍	双倍他汀	31	82.1	64.0±9.2	25.2±3.1	37.0
Matsue ^[21] 2013	CAD	12周	联合	ATO/EZE 10/10	117	72.2	69.2±9.3	24.3±3.5	36.5
			双倍	ATO 20	133	75.0	70.3±9.9	24.7±3.8	40.6
Ran ^[22] 2017	ACS	12周	联合	ROS/EZE 10/10	42	76.2	60.4±8.2	22.8±1.8	26.2
			双倍	ROS 20	41	73.2	60.5±10.0	22.7±1.7	26.8

表2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Methodology quality evaluation of studies

纳入研究	随机序列	分配隐藏	盲法	失访与退出
宗 斌 ^[9]	随机	不清楚	单盲	不清楚
朱凌霞 ^[7]	随机	不清楚	不清楚	低风险
郑士玉 ^[12]	随机	不清楚	不清楚	不清楚
张 威 ^[8]	随机号码	不清楚	不清楚	不清楚
温 涛 ^[10]	随机	不清楚	不清楚	不清楚
段 鹏 ^[11]	随机	不清楚	不清楚	低风险
李朝辉 ^[13]	数字表	不清楚	不清楚	低风险
Liu ^[14]	区组随机	不清楚	不清楚	低风险
Japaridze ^[15]	随机	不清楚	非盲	低风险
Stein ^[16]	随机	不清楚	双盲	低风险
Ran ^[22]	数字表	不清楚	不清楚	低风险
Bays ^[17]	置换区组	不清楚	双盲	低风险
Farnier ^[18]	随机	不清楚	双盲	低风险
Davidson ^[19]	数字表	不清楚	双盲	低风险
Nakamura ^[20]	随机号码	不清楚	不清楚	低风险
Matsue ^[21]	计算机随机	不清楚	非盲	低风险

表偏倚。

2.5 异质性和敏感性分析

以MACE结局指标进行剔除单项研究的敏感性分析,结果显示剔除各单项研究未对总体研究结果产生明显影响(图10)。仅个别研究^[14]对结果稍有影响,排除此研究后合并效应量 $[RR=0.47, 95\%CI(0.34, 0.64), P<0.000 01]$,分析其产生异质性的原因可能为:Liu等^[14]的研究对象为80~88岁超高龄患者,年龄分布与其他研究患者不同,心血管疾病患病率高,发生心血管事件的风险更大;以分析方法、小样本研究为决策节点对MACE结局作进一步敏感性分析:采用随机效应模型分析,合并效应量 $[RR=0.58, 95\%CI(0.38, 0.87), P=0.009]$;排除小样本研究(样本量 <60),合并效应量 $[RR=0.55, 95\%CI(0.41, 0.75), P=0.000 1]$,提示结果相对可靠,但仍需更多高质量、大样本且有长期随访数据的研究支持。

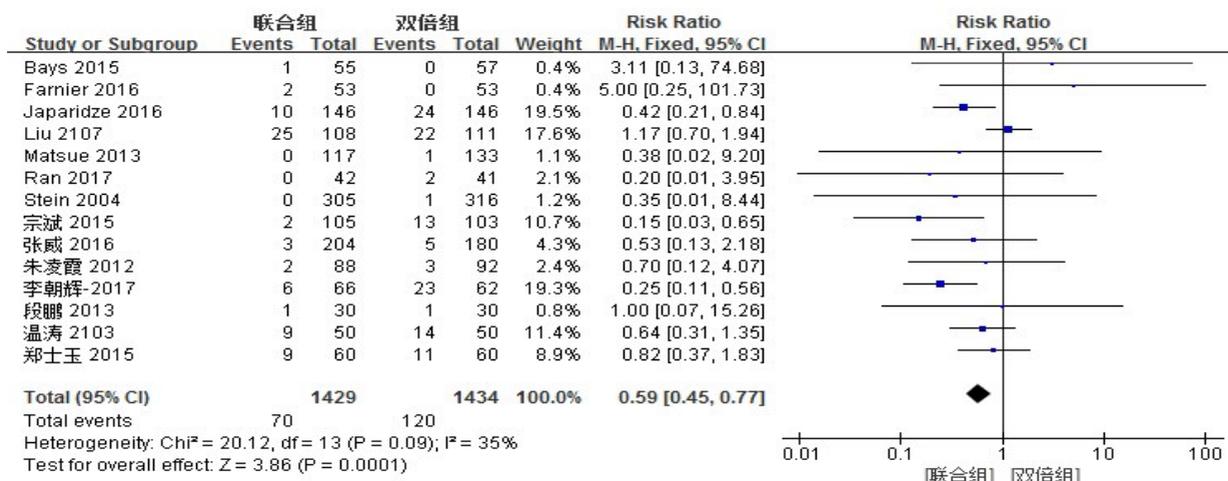


图1 两组MACE的Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot of MACE between two groups

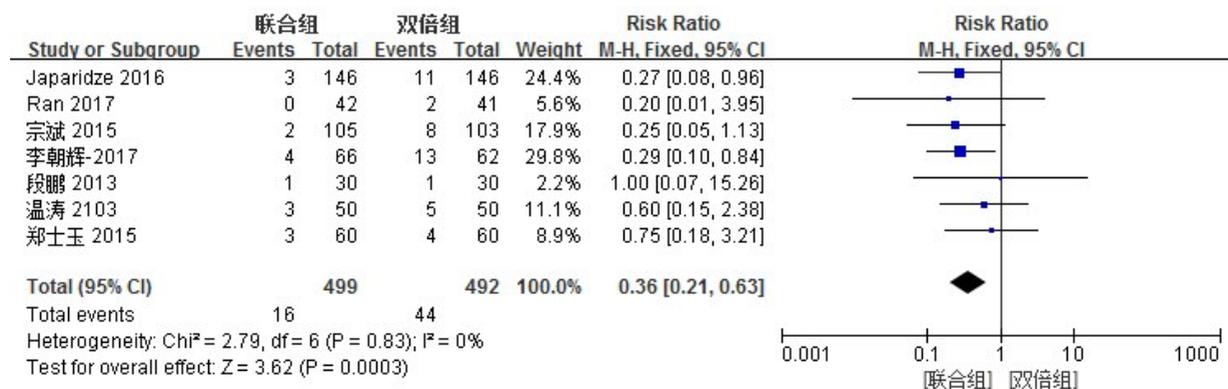


图2 两组心绞痛的Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot of angina between two groups

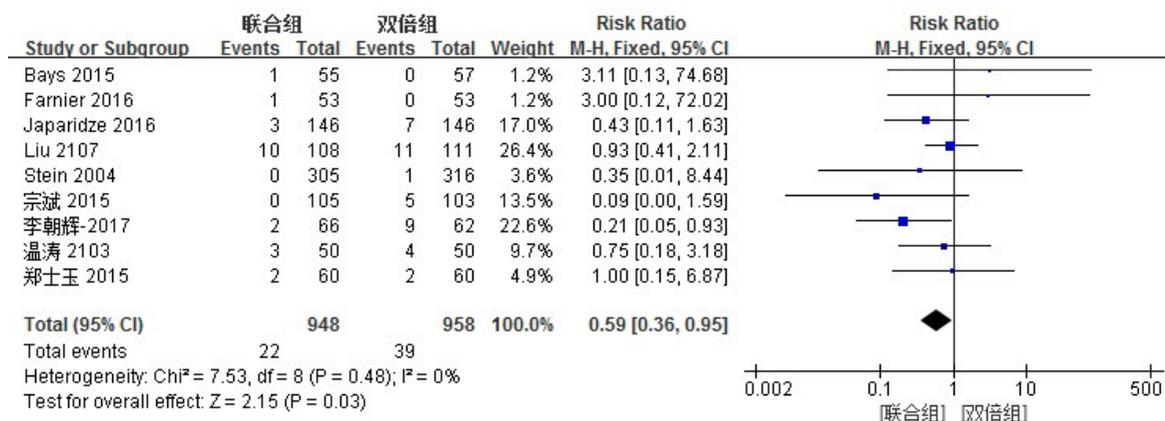


图3 两组心肌梗死的Meta-分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot of myocardial infarction between two groups



图4 两组血运重建的Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot of revascularization between two groups



图5 两组心力衰竭的Meta-分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot of heart failure between two groups



图6 两组卒中的Meta-分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot of stroke between two groups

3 讨论

3.1 降脂疗法的选择

强化降脂可有效的降低不良心血管事件,2010年胆固醇治疗研究者协作组(CTT)发布的Meta-分析纳入了26项样本量大于1 000例的随机临床试

验,结论认为无论基线LDL-C水平如何,LDL-C水平每降低1 mmol/L(37.8 mg/dL),主要心血管事件年发生率降低约20%^[23]。当基线LDL-C水平低于目标值时,上述量效关系依然存在。这一结论证实了降低胆固醇水平是ASCVD患者获益的根本原

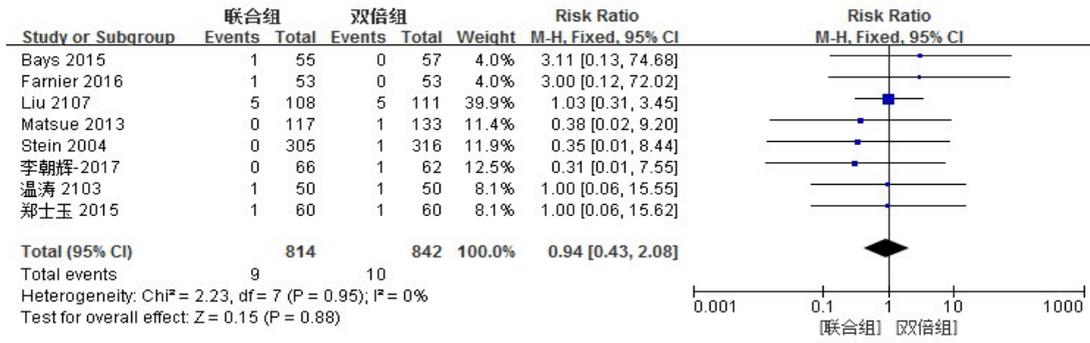


图7 两组心源性死亡的Meta-分析森林图

Fig. 7 Meta-analysis of forest plot of cardiac death between two groups

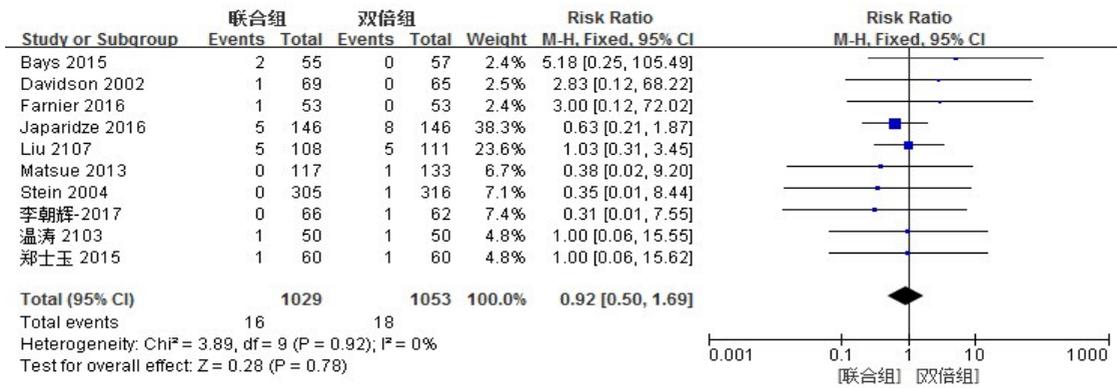


图8 两组全因死亡的Meta-分析

Fig. 8 Meta-analysis of forest plot of all-cause mortality between two groups

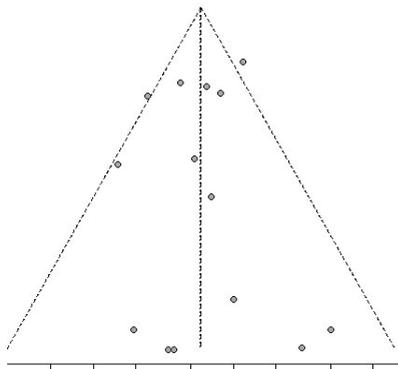


图9 发表偏倚倒漏斗图

Fig. 9 Inverted funnel plot of publication bias

因,也为联合应用他汀与依折麦布提供了理论基础。

《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》推荐将中等强度他汀作为中国血脂异常人群的常用药物^[4]。PROVE-IT、TNT等研究结果显示,大剂量他汀发生药物不良反应的可能性明显增加,且中国人群对他汀耐受性不如西方人群,随着剂量增大,其降脂效果增加有限,但不良反应却明显增加。针对这类患者,可以选择低剂量他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂——依折麦布联用,双重抑制胆

固醇吸收与合成,达到高剂量他汀类强化调脂的效果,减少药物不良反应^[24]。

3.2 本研究的意义

有研究发现依折麦布联合他汀治疗组 LDL-C 水平较相同剂量他汀治疗组明显降低(1.4 mmol/L vs 1.8 mmol/L, $P < 0.001$),且主要终点事件发生率分别为 32.7% 与 34.7% ($P = 0.016$),心血管死亡/心肌梗死卒中复合终点发生率分别为 20.4% 与 22.2% ($P = 0.003$);同时评价了肝酶升高情况、肌肉症状、肌酶升高、肿瘤及胆囊疾病等的发生率,两组间均无明显差别^[3]。但是与双倍剂量他汀相比,依折麦布联合他汀是否同样能降低心血管事件风险,目前还没有研究报道。本研究通过对纳入的 16 个随机对照试验进行系统评价及 Meta-分析,分析结果表明依折麦布联合他汀疗法与单药应用双倍剂量他汀相比,降低了心绞痛、心肌梗死和 MACE 终点事件的发生风险,结果具有统计学差异;而两组在血运重建、心源性死亡、心力衰竭、卒中和全因死亡发生率方面没有统计学差异。现有证据表明,依折麦布联合他汀比单药应用双倍剂量他汀能进一步降低心血管事件发生风险,考虑其获益可能在于联合降脂治疗后,LDL-C 进一步降低,使得冠状动脉内脂质

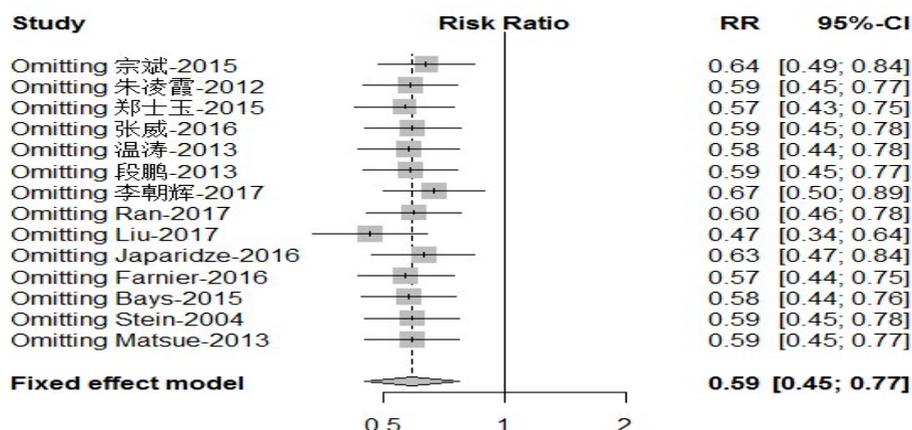


图 10 剔除单项研究的敏感性分析森林图

Fig. 10 Forest plot of sensitivity analysis

斑块趋于稳定;同时依折麦布又对患者血脂谱有整体的调节作用,对冠状动脉粥样硬化的进展也起到有效的抑制作用。

3.3 本研究的局限

本研究收集到的试验数量有限,研究样本量偏小,大部分试验未提及具体盲法和是否进行随机分配隐藏,这些均可能导致选择和测量的偏倚,影响研究的质量。纳入试验的药物干预时间在12~48周,而心血管事件的发展是一个长期过程,短时间内的随访并不能完全体现药物干预结果;各研究入组人群的年龄、适应症、人种、伴发疾病等方面存在差异以及治疗措施、治疗目的不一致,均会对研究结果产生影响。尚需多中心大样本长期的随机对照试验来验证依折麦布联合他汀与高剂量他汀对心血管不良事件发生率的影响,以获取更佳的证据更好地指导临床用药。

参考文献

[1] Viljoen A, Wierzbicki A S. Improving the odds: ezetimibe and cardiovascular disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69 (4): 390-395.

[2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2016》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2017(6): 521-530.

[3] 中国胆固醇教育计划专家委员会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会,等.选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识(2015) [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 394-398.

[4] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.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): 937-953.

[5] 秦小腾.比较他汀联合依折麦布与单用他汀降脂疗效及安全性的Meta-分析 [D]. 济南: 山东大学, 2015.

[6] Rafael B A A, Diego R, et al. Endoscopic treatment

versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2002, 35(3): 609-615.

[7] 朱凌霄.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.

[8] 张威,刘杰,朱航,等.依折麦布联合阿托伐他汀类对LDL-C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(3): 1721-1724.

[9] 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.

[10] 温涛.阿托伐他汀联用依折麦布对冠心病治疗效果评价 [D]. 太原: 山西医科大学, 2013.

[11] 段鹏.不同调脂方案对冠脉介入术后患者血脂和胆固醇代谢的作用 [D]. 长春: 南华大学, 2010.

[12] 郑士玉.探讨阿托伐他汀联用依折麦布对冠心病的治疗效果 [C].//基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议, 2016.

[13] 李朝辉.依折麦布联合阿托伐他汀对LDL-C未达标急性冠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.

[14] Liu Z, Hao H, Yin C, 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.

[15] Japaridze L, Sadunishvili M, Megreladze I. Combination therapy effectiveness of ezetimibe and atorvastatin in patients with acute coronary syndrome [J]. *Georgian Med News*, 2016(252): 15-22.

[16] Stein E, Stender S, Mata P, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(3): 447-455.

- [17] Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: odyssey options I randomized trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 3140-3148.
- [18] 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: 138-46.
- [19] Davidson M H, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40 (12): 2125-2134.
- [20] Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy [J]. *J Cardiol*, 2012, 60(1): 12-17.
- [21] Matsue Y, Matsumura A, Suzuki M, et al. Differences in action of atorvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol and effect on endothelial function - Randomized controlled trial [J]. *Circulation Journal*, 2013, 77(7): 1791-1798.
- [22] Ran D, Nie H J, Gao Y L, 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, 235: 49-55.
- [23] Trialists C T, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670-1681.
- [24] Farnier M, Averna M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(4): 547-559.