

基于 Meta 分析的替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性评价^Δ

骆睿翔^{1*}, 张晨², 吴旻³, 范宗静³, 崔杰^{3#} (1. 北京急救中心北区分中心, 北京 100031; 2. 北京中医药大学临床医学院, 北京 100029; 3. 北京中医药大学东方医院心内科, 北京 100078)



中图分类号 R972

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)10-1244-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.020

摘要 目的: 基于 Meta 分析, 系统评价替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛(UAP)的疗效和安全性。方法: 计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库及维普数据库, 检索时限为建库至 2020 年 9 月, 筛选有关替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 的临床随机对照试验(RCT, 在常规治疗基础上, 研究组患者使用替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗, 对照组患者使用氯吡格雷联合瑞舒伐他汀治疗)。根据纳入和排除标准选取文献、提取数据并进行质量评价, 运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 12 项 RCT, 涉及患者 1 220 例。Meta 分析结果显示, 与氯吡格雷联合瑞舒伐他汀相比, 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 患者可明显提高临床总有效率($RR=1.26, 95\%CI=1.19\sim1.33, P<0.000\ 01$)及高密度脂蛋白胆固醇水平($MD=0.43, 95\%CI=0.23\sim0.63, P<0.000\ 01$), 降低总胆固醇水平($MD=-0.92, 95\%CI=-1.12\sim-0.72, P<0.000\ 01$)、三酰甘油水平($MD=-0.75, 95\%CI=-0.89\sim-0.61, P<0.000\ 01$)、低密度脂蛋白胆固醇水平($MD=-0.85, 95\%CI=-1.06\sim-0.65, P<0.000\ 01$)及超敏 C 反应蛋白水平($MD=-2.33, 95\%CI=-2.75\sim-1.90, P<0.000\ 01$), 减少心绞痛发作频次($MD=-2.94, 95\%CI=-3.47\sim-2.40, P<0.000\ 01$), 缩短心绞痛发作持续时间($SMD=-2.35, 95\%CI=-3.35\sim-1.35, P<0.000\ 01$), 差异均有统计学意义; 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($RR=0.59, 95\%CI=0.33\sim1.04, P=0.07$)。结论: 当前证据表明, 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 在总有效率及各项临床指标等方面均明显优于氯吡格雷联合瑞舒伐他汀, 且安全性与氯吡格雷联合瑞舒伐他汀相当。

关键词 不稳定型心绞痛; 替格瑞洛; 瑞舒伐他汀; Meta 分析; 随机对照试验

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Ticagrelor Combined with Rosuvastatin Therapy in the Treatment of Unstable Angina Pectoris^Δ

LUO Ruixiang¹, ZHANG Chen², WU Yang³, FAN Zongjing³, CUI Jie³ (1. North District Branch, Beijing Emergency Medical Center, Beijing 100031, China; 2. School of Clinical Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Dept. of Cardiology, Dongfang Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of ticagrelor combined with rosuvastatin in the treatment of unstable angina pectoris (UAP). **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data and VIP database were electronically retrieved to collect clinical randomized controlled trial (RCT) of ticagrelor combined with rosuvastatin in the treatment of unstable angina pectoris (on the basis of conventional treatment, the study group was treated with ticagrelor combined with rosuvastatin, while the control group received clopidogrel combined with rosuvastatin), the retrieval time limit is from the establishment of the database to Sept. 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, literature were selected, data were extracted and quality was evaluated. RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** Totally 12 RCT were enrolled, including 1 220 patients. Meta-analysis showed that compared with clopidogrel combined with rosuvastatin, ticagrelor combined with rosuvastatin could significantly improve the total clinical effective rate ($RR=1.26, 95\%CI=1.19\sim1.33, P<0.000\ 01$) and the level of high density lipoprotein cholesterol ($MD=0.43, 95\%CI=0.23\sim0.63, P<0.000\ 01$), decrease the total cholesterol level ($MD=-0.92, 95\%CI=-1.12\sim-0.72, P<0.000\ 01$), triglyceride level ($MD=-0.75, 95\%CI=-0.89\sim-0.61, P<0.000\ 01$), low density lipoprotein cholesterol level ($MD=-0.85, 95\%CI=-1.06\sim-0.65, P<0.000\ 01$) and high sensitivity C-reactive protein ($MD=-2.33, 95\%CI=-2.75\sim-1.90, P<0.000\ 01$), decrease the frequency of angina pectoris ($MD=-2.94, 95\%CI=-3.47\sim-2.40, P<0.000\ 01$), shorten the

Δ 基金项目: 北京中医药大学 2019 年度基本科研业务费项目(青年教师项目)(No. 2019-JYB-JS-089)

* 硕士研究生。研究方向: 中西医结合防治心血管病。E-mail: 408289843@qq.com

通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 中西医结合防治心血管病。E-mail: 13661011801@163.com

duration of angina pectoris ($SMD = -2.35, 95\% CI = -3.35 - -1.35, P < 0.000\ 01$), with statistically significant differences. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($RR = 0.59, 95\% CI = 0.33 - 1.04, P = 0.07$). CONCLUSIONS: Current evidence shows that ticagrelor combined with rosuvastatin in the treatment of UAP is significantly better than clopidogrel combined with rosuvastatin in terms of total effective rate and various clinical indicators, and the safety is similar to that of clopidogrel combined with rosuvastatin. KEYWORDS Unstable angina pectoris; Ticagrelor; Rosuvastatin; Meta-analysis; Randomized controlled trial

不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 是临床常见的心血管疾病,介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间,其发病率和死亡率均维持在较高水平,危害人类健康^[1]。不稳定斑块的形成与破裂、血管内皮功能改变以及血栓形成等为该病发生的主要机制^[2]。UAP 的治疗以抗血小板聚集和稳定斑块为主,他汀类药物近年来逐渐受到重视,该类药既能稳定动脉粥样硬化斑块,又能有效改善血管内皮功能^[3]。对于 UAP 患者,《冠心病合理用药指南(第 2 版)》^[4]推荐氯吡格雷为双抗的首选药物。与氯吡格雷相比,替格瑞洛的抗血小板作用更优,心血管事件的发生率更低,且出血风险更小^[5]。同时,替格瑞洛与他汀类药物联合应用可减少他汀类药物的代谢而提高其调节血脂的能力^[6]。目前,已有大量使用替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 患者的临床研究,并取得了一定的疗效,但仍缺少循证医学证据支持。本研究对替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 的疗效和安全性进行系统评价,以期临床提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 的随机对照试验(RCT),不限盲法和非盲法,语种限为中文和英文。

1.1.2 研究对象:符合《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[7]中关于 UAP 的诊断标准,不限性别、年龄和个人史等情况。

1.1.3 干预措施:两组患者均进行常规治疗,包括休息、控制饮食、予以硝酸酯类药物处理等;在此基础上,研究组患者采用替格瑞洛+瑞舒伐他汀治疗,对照组患者采用氯吡格雷+瑞舒伐他汀治疗。

1.1.4 结局指标:总有效率;总胆固醇(TC)水平;三酰甘油(TG)水平;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平;心绞痛发作频次;心绞痛发作持续时间;不良反应。

1.1.5 排除标准:重复的文献;非 RCT、动物实验、综述、回顾性研究及会议论文;数据不完整、干预措施和结局指标不符合要求的文献;非英文或中文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库及维普数据库,检索年限为建库至 2020 年 9 月。中文检索词包括“不稳定型心绞痛”“替格瑞洛”“瑞舒伐他汀”“随机对照”或“随机对照试验”;英文检索词包括“Angina, Unstable”“Ticagrelor”“Rosuvastatin Calcium”“randomized”或“randomized controlled trial”。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者按照文献纳入与排除标准,独立阅读文献、

筛选文献并交叉核对,若有分歧,可通过讨论或咨询第三方决定。提取的内容包括:纳入文献的基本信息,如第一作者、年份等;研究对象的基本信息,如病例数、年龄、干预措施和疗程等;结局指标。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究者独立采用 Cochrane 系统评价手册对偏倚风险进行评估^[8]。遇到分歧时,通过讨论解决或咨询第三方。包括以下内容:随机序列的产生;分配隐藏;实施偏倚;结果评价;不全结局;选择性报告;其他偏倚。偏倚风险分为“高风险”“未知风险”和“低风险”3 个等级。

1.5 统计学方法

运用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用相对危险度(RR)作为其效应指标;连续性变量选择均数差(MD)作为其效应指标,观察指标测量单位不同时,应换作标准化均数差(SMD)。效应量采用 95%CI 表示。若纳入研究间无统计学异质性($P > 0.05, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型合并分析;若存在异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$),根据文献质量进行敏感性分析。最后,根据漏斗图的对称程度进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

通过初步检索获得 69 篇文献,经筛选后最终纳入 12 项 RCT^[9-20],见图 1。

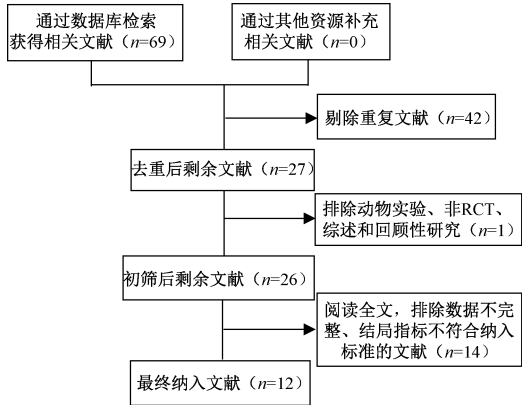


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 12 项 RCT 共涉及 1 220 例患者,其中研究组患者 610 例,对照组患者 610 例;两组患者性别、年龄和病程等一般资料相似,具有可比性。纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的偏倚风险评估

其中 4 项研究采用随机数字表法分组,其余研究均提及随机分组但未具体描述,2 项研究未提及随机方法;纳入的研

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 General characteristics of included literature

文献	样本量/例		干预措施		疗程	结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组		
吴微(2020年) ^[9]	49	49	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③⑤⑦⑧⑨
孙健(2020年) ^[10]	41	41	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③④⑨
王娅(2020年) ^[11]	51	51	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	30 d	①②③④⑤
李绪洪等(2019年) ^[12]	50	50	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	1个月	①②③⑤⑥⑦⑨
郑军帅(2019年) ^[13]	42	42	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③④⑤⑦⑧
郑婕(2018年) ^[14]	48	48	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③⑤⑥⑨
张晓惠(2018年) ^[15]	25	25	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	1个月	①⑥
陶瑜等(2018年) ^[16]	57	57	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	1个月	①②③④⑤
匡洁(2017年) ^[17]	46	46	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	1个月	①⑦⑧
付明明等(2017年) ^[18]	93	93	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③④⑤⑨
张洪等(2016年) ^[19]	55	55	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①⑦⑧
李利军等(2015年) ^[20]	53	53	替格瑞洛+瑞舒伐他汀	氯吡格雷+瑞舒伐他汀	4周	①②③⑤⑥⑦⑧⑨

注:①总有效率;②TC;③TG;④HDL-C;⑤LDL-C;⑥hs-CRP;⑦心绞痛发作频次;⑧心绞痛发作持续时间;⑨不良反应

Note:①total effective rate; ②TC; ③TG; ④HDL-C; ⑤LDL-C; ⑥hs-CRP; ⑦frequency of angina pectoris; ⑧duration of angina pectoris; ⑨adverse reactions

究均未提及双盲和分配隐藏;所有研究结局指标及数据完整。
纳入研究的偏倚风险评估结果见图 2—3。

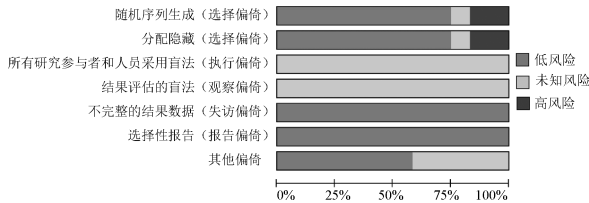


图 2 纳入研究的偏倚风险汇总图

Fig 2 Summary chart of risk of bias

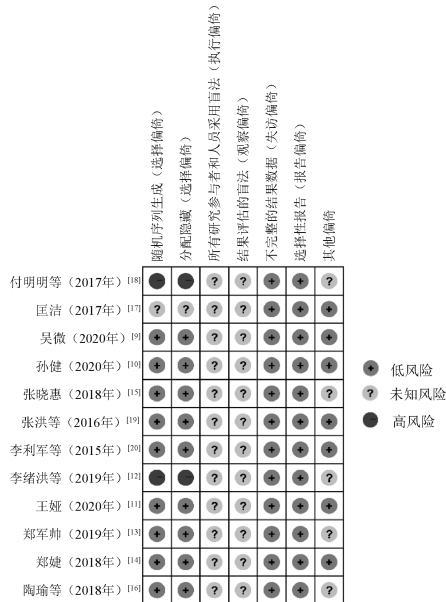


图 3 纳入研究的偏倚风险比例图

Fig 3 Ratio chart of risk of bias

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率:12 项研究^[9-20]报告了总有效率,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。结果显示,研究组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.26, 95\%CI=1.19\sim1.33, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛的临床疗效优于联合应用氯吡格雷,见图 4。

2.4.2 TC:9 项研究^[9-14, 16, 18, 20]报告了 TC 水平,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=86\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 TC 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.92, 95\%CI=-1.12\sim-0.72, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在改善 TC 水平方面优于联合应用氯吡格雷,见图 5。

2.4.3 TG:9 项研究^[9-14, 16, 18, 20]报告了 TG 水平,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=92\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 TG 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.75, 95\%CI=-0.89\sim-0.61, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在改善 TG 水平方面优于联合应用氯吡格雷,见图 6。

2.4.4 HDL-C:5 项研究^[10-11, 13, 16, 18]报告了 HDL-C 水平,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=97\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 HDL-C 水平高于对照组,差异有统计学意义($MD=0.43, 95\%CI=0.23\sim0.63, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在改善 HDL-C 水平方面优于联合应用氯吡格雷,见图 7。

2.4.5 LDL-C:8 项研究^[9, 11-14, 16, 18, 20]报告了 LDL-C 水平,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01, I^2=85\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.85, 95\%CI=-1.06\sim-0.65, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在改善 LDL-C 水平方面优于联合应用氯吡格雷,见图 8。

2.4.6 hs-CRP:4 项研究^[12, 14-15, 20]报告了 hs-CRP 水平,各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=69\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者的 hs-CRP 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.33, 95\%CI=-2.75\sim-1.90, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在改善 hs-CRP 水平方面优于联合应用氯吡格雷,见图 9。

2.4.7 心绞痛发作频次:6 项研究^[9, 12-13, 17, 19-20]报告了心绞痛发作频次,各研究间有统计学异质性($P=0.007, I^2=69\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者心绞痛发作频次低于对照组,差异有统计学意义($MD=-2.94, 95\%CI=-3.47\sim-2.40, P<0.000\ 01$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在减少心绞痛发作频次方面优于联合应用氯吡格雷,见图 10。

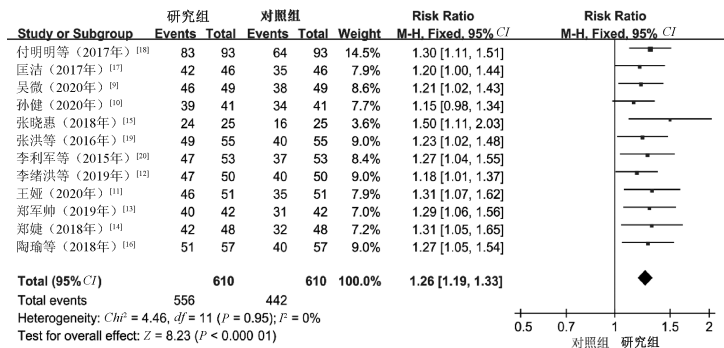


图 4 两组 UAP 患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of total effective rate in UAP patients between two groups

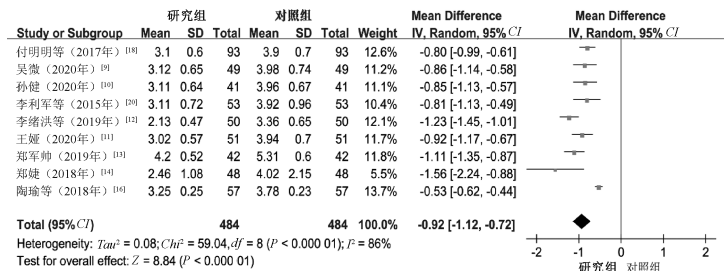


图 5 两组 UAP 患者 TC 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of TC in UAP patients between two groups

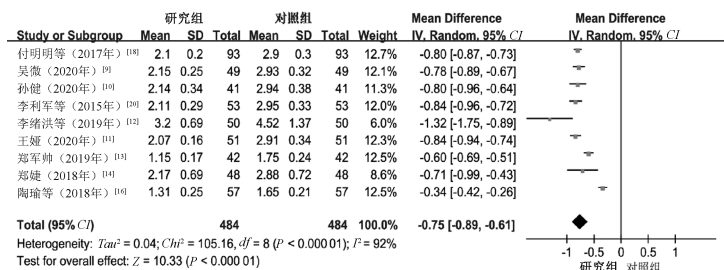


图 6 两组 UAP 患者 TG 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of TG in UAP patients between two groups

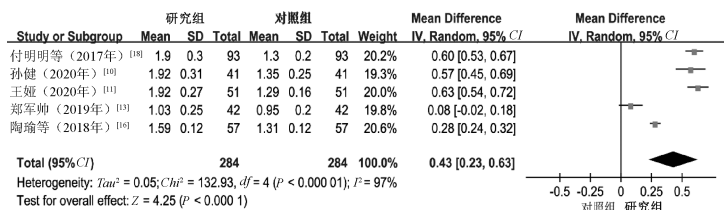


图 7 两组 UAP 患者 HDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of HDL-C in UAP patients between two groups

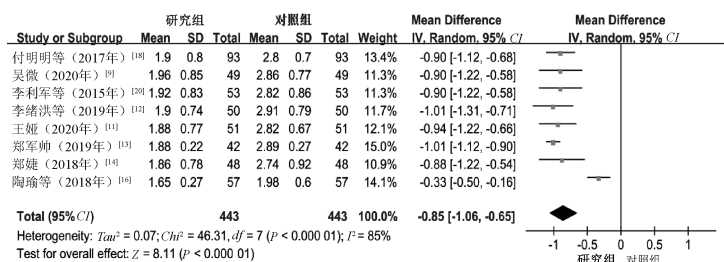


图 8 两组 UAP 患者 LDL-C 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of LDL-C in UAP patients between two groups

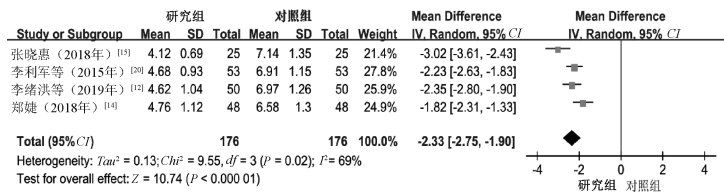


图9 两组UAP患者hs-CRP水平比较的Meta分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of hs-CRP in UAP patients between two groups

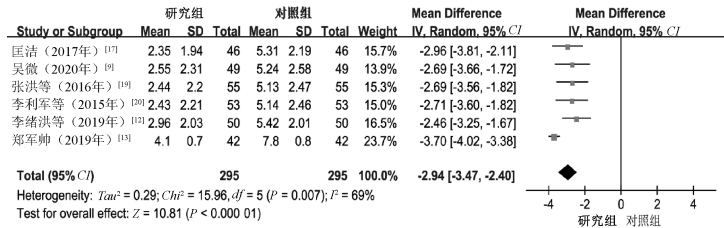


图10 两组UAP患者心绞痛发作频次比较的Meta分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of frequency of angina pectoris in UAP patients between two groups

2.4.8 心绞痛发作持续时间:5项研究^[9,13,17,19-20]报告了心绞痛发作持续时间,各研究间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 95\%$),采用随机效应模型。结果显示,研究组患者心绞痛发作持续时间短于对照组,差异有统计学意义($SMD = -2.35$, $95\%CI = -3.35 \sim -1.35$, $P < 0.0001$),提示在同等使用瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛在缩短心绞痛发作持续

时间方面优于联合应用氯吡格雷,见图11。

2.4.9 不良反应:6项研究^[9-10,12,14,18,20]报告了不良反应,各研究间无统计学异质性($P = 0.41$, $I^2 = 1\%$),采用固定效应模型。结果显示,两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($RR = 0.59$, $95\%CI = 0.33 \sim 1.04$, $P = 0.07$),提示在瑞舒伐他汀治疗的基础上,联合应用替格瑞洛不会增加不良反应,见图12。

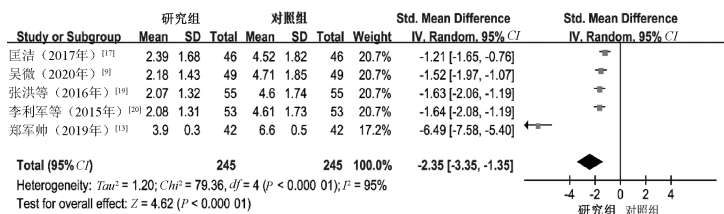


图11 两组UAP患者心绞痛发作持续时间比较的Meta分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of duration of angina pectoris in UAP patients between two groups

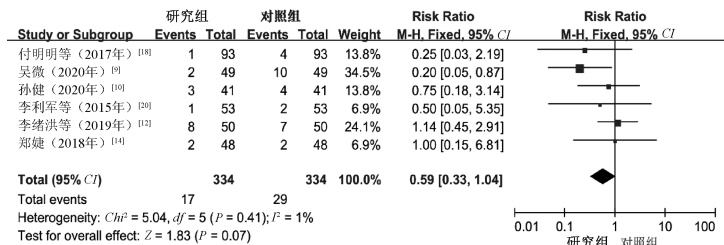


图12 两组UAP患者不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of comparison of adverse drug reactions in UAP patients between two groups

2.5 敏感性分析

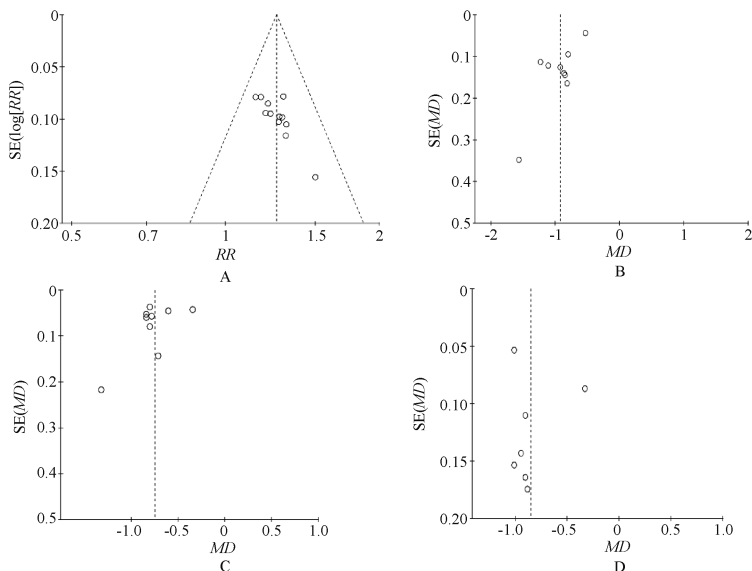
敏感性分析结果见表2。(1)心绞痛发作频次。在心绞痛发作频次方面,剔除文献[18]后,研究间的异质性发生了显著变化(剔除前:异质性检验, $P = 0.007$, $I^2 = 69\%$, Meta分析结果, $MD = -2.94$, $95\%CI = -3.47 \sim -2.40$, $P < 0.0001$;剔除后:异质性检验, $P = 0.95$, $I^2 = 0\%$, Meta分析结果, $MD = -2.70$, $95\%CI = -3.08 \sim -2.31$, $P < 0.0001$),剔除后结果为具有同质性,研究方案不同可能是导致异质性显著的原因。(2)心绞痛发作持续时间。在心绞痛发作持续时间方面,剔

除文献[18]后,研究间的异质性发生了显著变化(剔除前:异质性检验, $P < 0.0001$, $I^2 = 95\%$, Meta分析结果, $SMD = -2.35$, $95\%CI = -3.35 \sim -1.35$, $P < 0.0001$;剔除后:异质性检验, $P = 0.50$, $I^2 = 0\%$, Meta分析结果, $SMD = -1.50$, $95\%CI = -1.72 \sim -1.28$, $P < 0.0001$),剔除后结果为具有同质性,研究方案不同可能是导致异质性显著的原因。(3)针对其余结局指标,逐一剔除文献前后、改变效应尺度和效应模型前后,进行敏感性分析,结果并无显著性变化,说明Meta分析结果相对稳定。

表 2 敏感性分析结果

Tab 2 Specific situation of sensitivity analysis

效应量	统计方式		效应模型	
	变换前	变换后	变换前	变换后
总有效率	$RR=1.26(95\%CI=1.19\sim1.33)$	$OR=3.95(95\%CI=2.83\sim5.51)$	固定效应模型; $RR=1.26(95\%CI=1.19\sim1.33)$	随机效应模型; $RR=1.24(95\%CI=1.18\sim1.31)$
TC	$MD=-0.92(95\%CI=-1.12\sim-0.72)$	$SMD=-1.46(95\%CI=-1.77\sim-1.15)$	随机效应模型; $MD=-0.92(95\%CI=-1.12\sim-0.72)$	固定效应模型; $MD=-0.74(95\%CI=-0.80\sim-0.67)$
TG	$MD=-0.75(95\%CI=-0.89\sim-0.61)$	$SMD=-2.25(95\%CI=-2.83\sim-1.67)$	随机效应模型; $MD=-0.75(95\%CI=-0.89\sim-0.61)$	固定效应模型; $MD=-0.69(95\%CI=-0.73\sim-0.65)$
HDL-C	$MD=0.43(95\%CI=0.23\sim0.63)$	$SMD=1.69(95\%CI=1.10\sim2.82)$	随机效应模型; $MD=0.43(95\%CI=0.23\sim0.63)$	固定效应模型; $MD=0.38(95\%CI=0.35\sim0.42)$
LDL-C	$MD=-0.85(95\%CI=-1.06\sim-0.65)$	$SMD=-1.40(95\%CI=-1.84\sim-0.95)$	随机效应模型; $MD=-0.85(95\%CI=-1.06\sim-0.65)$	固定效应模型; $MD=-0.86(95\%CI=-0.93\sim-0.79)$
hs-CRP	$MD=-2.33(95\%CI=-2.75\sim-1.90)$	$SMD=-2.03(95\%CI=-2.48\sim-1.58)$	随机效应模型; $MD=-2.33(95\%CI=-2.75\sim-1.90)$	固定效应模型; $MD=-2.29(95\%CI=-2.52\sim-2.06)$
心绞痛发作频次	$MD=-2.94(95\%CI=-3.47\sim-2.40)$	$SMD=-1.73(95\%CI=-2.42\sim-1.03)$	随机效应模型; $MD=-2.94(95\%CI=-3.47\sim-2.40)$	固定效应模型; $MD=-3.29(95\%CI=-3.54\sim-3.04)$
心绞痛发作持续时间	$SMD=-2.53(95\%CI=-3.35\sim-1.35)$	$MD=-2.64(95\%CI=-2.79\sim-2.49)$	随机效应模型; $SMD=-2.53(95\%CI=-3.35\sim-1.35)$	固定效应模型; $SMD=-1.70(95\%CI=-1.91\sim-1.48)$
不良反应	$RR=0.59(95\%CI=0.33\sim1.04)$	$OR=0.56(95\%CI=0.30\sim1.04)$	固定效应模型; $RR=0.59(95\%CI=0.33\sim1.04)$	随机效应模型; $RR=0.66(95\%CI=0.36\sim1.20)$



A. 总有效率; B. TC; C. TG; D. LDL-C

A. total effective rate; B. TC; C. TG; D. LDL-C

图 13 总有效率、TC、TG 和 LDL-C 水平的漏斗图

Fig 13 Funnel diagram of total effective rate, TC, TG and LDL-C levels

2.6 发表偏倚

根据纳入文献的总有效率、TC 水平、TG 水平和 LDL-C 水平等指标制作漏斗图进行发表偏倚分析,结果提示,图中各点分布对称性一般,表明存在一定程度的发表偏倚,见图 13。

3 讨论

UAP 是临床较为常见的心脏疾病,如不及时诊治,容易进展为急性心肌梗死^[21]。目前,根据美国心脏病学会和美国心脏协会(AHA)制定的诊疗标准,UAP 以抗血栓、抗血小板和抗缺血治疗为主^[22]。替格瑞洛为新型可逆性抗血小板聚集药,可直接经小肠吸收,不经肝脏代谢,因此具有稳定、强效和快速的特点^[23-24]。其机制可能是通过阻断 P2Y₁₂ 受体,而抑制血小板的活化^[25]。此外,血脂异常、炎症反应及血管内皮损伤等多种因素,可共同导致冠状动脉粥样硬化的发生,进而易形成粥样硬化斑块,斑块的破裂即可引起不同程度心血管事件的发生,因此,临床上常配合调脂治疗以稳定动脉粥样硬化斑块^[26-27]。hs-CRP 可在一定程度上产生细胞因子,进而导致炎

症反应^[28];同时可激活补体系统,使血管内皮细胞受损^[29]。以瑞舒伐他汀为代表的他汀类调节血脂药,既能抑制炎症反应,又能起到保护靶器官的作用^[30]。目前,已有大量关于替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗 UAP 的临床研究,但无相关的 Meta 分析。

本研究全面评价了替格瑞洛联合瑞舒伐他汀的治疗效果,共纳入 12 项 RCT,涉及患者 1 220 例。Meta 分析结果显示,与氯吡格雷联合瑞舒伐他汀相比,替格瑞洛联合瑞舒伐他汀在提高 UAP 患者近期疗效、HDL-C 水平,降低 TC、TG、LDL-C 和 hs-CRP 水平,减少心绞痛发作频次和缩短心绞痛发作持续时间方面有明显优势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中有 6 项研究报告了药品不良反应,对照组患者共发生不良反应 29 例,研究组患者发生不良反应 17 例,其不良反应主要有肝功能异常、轻微出血及恶心呕吐等;两组患者不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究还进行了敏感性分析,其结果未发生显著变化,表明 Meta 分析结果较为稳定,结

论较为可靠。

但同时,本研究也存在一定的局限性:共纳入 12 项 RCT,文献数量偏少,样本量有限;依据 Cochrane 偏倚风险评估标准对文献进行质量评价,发现纳入文献的质量不高,存在发表偏倚;仅 4 篇文献提及具体随机方案,其余文献仅提及随机而未对方案进行描述,均未提及盲法和分配隐藏,存在选择偏倚;纳入文献的不良反应报告有限,随访情况不明,其安全性有待进一步研究。

综上所述,基于目前的证据,替格瑞洛联合瑞舒伐他汀可以有效改善 UAP 患者的总有效率、各项临床指标,缓解心绞痛症状,疗效显著。但仍需更多高质量的 RCT,为临床用药提供更佳的循证依据。

参考文献

- [1] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(10): e56-e528.
- [2] QIU H N, LIU B, LIU W H, et al. Interleukin-27 enhances TNF- α -mediated activation of human coronary artery endothelial cells[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 411(1/2): 1-10.
- [3] SAKAMOTO A, VIRMANI R, FINN A V. Coronary artery calcification: recent developments in our understanding of its pathologic and clinical significance[J]. Curr Opin Cardiol, 2018, 33(6): 645-652.
- [4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130.
- [5] 都虹,杨蓉,鲁雅楠,等.替格瑞洛对不稳定型心绞痛患者经皮冠状动脉介入手术围手术期血小板反应性及短期预后的影响[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(11):965-968.
- [6] DINICOLANTONIO J J, SEREBRUANY V L. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial[J]. Cardiology, 2013, 124(2): 105-107.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会,国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会,中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].中华急诊医学杂志,2019,28(4):421-428.
- [8] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [9] 吴微.替格瑞洛结合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果及不良反应探讨[J].当代医学,2020,26(12):69-71.
- [10] 孙健.替格瑞洛结合瑞舒伐他汀用于不稳定型心绞痛治疗的疗效分析[J].系统医学,2020,5(7):22-24.
- [11] 王娅.瑞舒伐他汀联合替格瑞洛治疗不稳定型心绞痛的临床效果研究[J].世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2020,20(70):198-199.
- [12] 李绪洪,周佩端.替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床效果观察[J].吉林医学,2019,40(12):2826-2827.
- [13] 郑军帅.用替格瑞洛和瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果观察[J].当代医药论丛,2019,17(7):159-160.

- [14] 郑婕.替格瑞洛和瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果研究[J].当代医药论丛,2018,16(23):113-114.
- [15] 张晓惠.替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果分析[J].河南医学研究,2018,27(10):1840-1841.
- [16] 陶瑜,陈潜.替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果及对患者临床指标影响分析[J].医药前沿,2018,8(25):220-221.
- [17] 匡洁.替格瑞洛结合瑞舒伐他汀对不稳定型心绞痛的治疗效果[J].影像研究与医学应用,2017,1(16):210-211.
- [18] 付明明,陆健.替格瑞洛结合瑞舒伐他汀用于不稳定型心绞痛治疗的疗效分析[J].河北医学,2017,23(6):935-937.
- [19] 张洪,薛蕾,王付川.不稳定型心绞痛经替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗的效果评价[J].中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(4):50-51.
- [20] 李利军,赵娜姣.替格瑞洛联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效观察[J].现代药物与临床,2015,30(4):399-403.
- [21] 柯元南,陈纪林.不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [22] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25): e344-e426.
- [23] BABER U, DANGAS G, ANGIOLILLO D J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS[J]. Eur Heart J, 2020, 41(37): 3533-3545.
- [24] 李悦,陶娜娜,曹雪,等.替格瑞洛的药理作用、生物学效应及不良反应研究进展[J].中国药业,2019,28(8):94-97.
- [25] TAN J W, CHEW D P, ABDUL KADER M A S, et al. 2020 Asian Pacific Society of Cardiology consensus recommendations on the use of P2Y₁₂ receptor antagonists in the Asia-Pacific region[J]. Eur Cardiol, 2021, 16: e02.
- [26] ZODDA D, GIAMMONA R, SCHIFILLITI S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: focus on old and new drugs[J]. Pharmacy (Basel), 2018, 6(1): 10.
- [27] MAZO T, D'ANNUNZIO V, DONATO M, et al. Dyslipidemia in ischemia/reperfusion injury[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1127: 117-130.
- [28] ZAREMBA Y H, SMALIUKH O V, ZAREMBA-FEDCHYSHYN O V, et al. Indicators of inflammation in the pathogenesis of unstable angina[J]. Wiad Lek, 2020, 73(3): 569-573.
- [29] ZHANG Y, CAO H X. Monomeric C-reactive protein affects cell injury and apoptosis through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in human coronary artery endothelial cells[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(4): 487-494.
- [30] 罗伶俐.瑞舒伐他汀强化降脂治疗不稳定型心绞痛的效果[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3825-3828.

(收稿日期:2021-05-14 修回日期:2021-12-13)