

急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前负荷剂量瑞舒伐他汀疗效的Meta分析

杨 凯, 葛婷爱, 王晓琳, 张萍萍, 茅迪敏

杭州市第三人民医院急诊科 (杭州 310000)

【摘要】目的 系统评价急性冠状动脉综合征 (ACS) 患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀的疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库, 搜集关于 ACS 患者 PCI 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀对比未用他汀类药物的随机对照试验和前瞻性队列研究, 检索时限均为建库至 2022 年 10 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 19 项研究, 包括 3 201 例患者。Meta 分析结果显示, 和术前未用他汀类药物相比, 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀可显著降低患者术后主要心血管事件 (MACE) [RR=0.40, 95%CI (0.32, 0.49), $P < 0.001$]、心肌梗死 (MI) [RR=0.46, 95%CI (0.35, 0.60), $P < 0.001$] 和全因死亡 (ACM) [RR=0.31, 95%CI (0.13, 0.72), $P=0.006$] 的发生率。按随访时间进行亚组分析, 结果显示除术后 3 个月外, 住院期间、术后 30 d、术后 6 个月和术后 1 年时两组 MACE 发生率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀组术后 30 d 的 MI 发生率显著低于术前未用他汀类药物组 [RR=0.48, 95%CI (0.37, 0.64), $P < 0.001$], 但其他随访时间点两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各时间点两组 ACM 发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀可降低 ACS 患者 PCI 术后 MACE、MI 和 ACM 风险, 但由于部分随访时间点的数据较少, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 瑞舒伐他汀; 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入; Meta 分析

Efficacy of loading dose rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis

Kai YANG, Ting-Ai GE, Xiao-Lin WANG, Ping-Ping ZHANG, Di-Min MAO

Department of Emergency, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Kai YANG, Email: yangk19860708@163.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy of loading dose rosuvastatin before percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Pubmed, Embase, The Cochrane Library, CNKI and WanFang Data databases were electronically searched to collect randomized controlled trials and prospective cohort studie with or without preoperative administration of loading-dose rosuvastatin in ACS patients undergoing PCI from inception to October 31st, 2022.

Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed risk of bias of included studies. Meta-analysis was then performed using Stata 12.0 software. **Results** A total of 19 studies involving 3 201 participants were included in the study. The results of meta-analysis showed that preoperative loading dose of rosuvastatin could significantly reduce postoperative major cardiovascular events (MACE) (RR=0.40, 95%CI 0.32 to 0.49, $P<0.001$), myocardial infarction (MI) (RR=0.46, 95%CI 0.35 to 0.60, $P<0.001$) and all-cause mortality (ACM) (RR=0.31, 95%CI 0.13 to 0.72, $P=0.006$) in patients compared with no preoperative statin. According to the follow-up time, there were statistically significant differences in MACE between the two groups during hospitalization, 30 days, 3 months, 6 months and 1 year after surgery ($P<0.05$). The risk of MI in the preoperative loading dose of rosuvastatin group was significantly lower than that in the no preoperative statin group at 30 days after operation (RR=0.48, 95%CI 0.37 to 0.64, $P<0.001$), but there was no significant difference in other follow-up time points between the two groups. There was no significant difference in ACM risk between the two groups in each subgroup ($P>0.05$). **Conclusions** Preoperative loading dose of rosuvastatin can reduce the risk of MACE, MI and ACM in ACS patients after PCI. However, due to the lack of data at some follow-up time points, more high quality studies are required to verify the above conclusion.

【Keywords】 Rosuvastatin; Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Meta-analysis

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是指冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂或糜烂继发新鲜血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征, 包括 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (non ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA) [1-2]。ACS 患者急性期除抗凝、抗血小板、血运重建治疗外, 血脂管理同样重要 [2-3]。他汀类药物广泛用于冠状动脉疾病一级和二级预防, 尤其是对于 ACS 患者, 他汀类药物在国内外临床诊疗指南中均属于强推荐使用的药物 [4-6]。然而, 他汀类药物何时开始使用, 以及拟行经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 患者是否应该使用负荷剂量, 目前尚不清楚。从理论上讲, 对于 ACS 患者来说, 使用他汀类药物不仅可以降脂, 还可以起到稳定斑块等其他作用 [7-8], 术前给予负荷剂量的他汀类药物可能让患者获益。但让人遗憾的是, 两项迄今为止最大样本的高质量随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) [9-10] 给出了相反的结论。由于阿托伐他汀和瑞舒伐他汀均为强效他汀类药物, 且后者的作用更强、相

关研究较多, 同时为了避免不同品种他汀类药物对结果的影响, 本研究系统评价 ACS 患者 PCI 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀的有效性, 以期对临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

包含两种类型: ① RCT, 无论是否采用盲法, 无论是单中心还是多中心; ②前瞻性队列研究。

1.1.2 研究对象

拟行 PCI 的 ACS 患者, 包含 UA、NSTEMI 和 STEMI, 诊断标准符合国内外临床诊疗指南 [5-6]。患者性别和年龄等基本情况无特殊限制, 但来自同一项研究的观察组和对照组之间差异无统计学意义。患者未曾或正使用他汀类药物作为常规治疗措施、未发生严重的肝肾功能不全及未合并严重肌病。

1.1.3 干预措施

观察组在术前给予负荷剂量的瑞舒伐他汀 (≥ 20 mg), 对照组在术前未给予他汀类药物或给予等剂量的安慰剂。两组患者在术后均给予相同或相似的基础治疗措施, 包含阿司匹林、氯

吡格雷等抗血小板药物，以及常规剂量的瑞舒伐他汀等。

1.1.4 结局指标

主要观察指标包括：①术后随访期间的主要心血管不良事件（major adverse cardiac events, MACE）发生率；②术后心肌梗死（myocardial infarction, MI）发生率；③术后随访期间的全因死亡率（all-cause mortality, ACM）。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①文献综合和 Meta 分析；②无本研究所观察指标的相关数据；③无法获取全文的文献；④非中文或英文文献；⑤偏倚风险较高的前瞻性队列研究^[11]。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI 和 WanFang Data 数据库，搜集关于 ACS 患者 PCI 术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀对比未用他汀类药物的 RCT 和前瞻性队列研究，检索时限均为建库至 2022 年 10 月 31 日。中文检索词为：负荷剂量（或高剂量或大剂量）、瑞舒伐他汀、急性冠状动脉综合征、经皮冠状动脉介入术。英文检索词为：loading（or high or large）、rosuvastatin、acute coronary syndrome、percutaneous coronary intervention。采用主题词和自由词联合检索，以 PubMed 为例，其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对。若存在分歧，则由第 3 位研究者进行判定。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取的内容包括：①纳入研究的基本信息，如题目、发表年份、作者、研究对象所属国家或地区；②研究对象的基线特征和干预措施；③偏倚风险评价的关键要素；④所关注的结局指标和结果测量数据。

RCT 偏倚风险评价采用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具^[12]，具体内容包括：①随机序列的产生方法；②分配隐藏；③研究实施过程是否采用盲法；④结果测评是否采用盲法；⑤结果数据的完整性；⑥选择性报告；⑦其他偏倚来源。前瞻性队列研究的偏倚风险评价采

```
#1 rosuvastatin [MeSH] OR rosuvastatin [Title/Abstract] OR
Crestor [Title/Abstract] OR ZD4522 [Title/Abstract] OR
ZD 4522 [Title/Abstract]
#2 loading [Title/Abstract] OR high [Title/Abstract] OR large
[Title/Abstract]
#3 acute coronary syndrome [MeSH] OR Acute Coronary
Syndromes [Title/Abstract] OR Coronary Syndrome, Acute
[Title/Abstract] OR Coronary Syndromes, Acute [Title/
Abstract] OR Syndrome, Acute Coronary [Title/Abstract]
OR Syndromes, Acute Coronary [Title/Abstract]
#4 percutaneous coronary intervention [MeSH] OR
percutaneous coronary intervention [Title/Abstract] OR
Coronary Intervention, Percutaneou [Title/Abstract] OR
Intervention, Percutaneous Coronary [Title/Abstract] OR
Percutaneous Coronary Revascularization [Title/Abstract]
OR Coronary Revascularization, Percutaneous [Title/
Abstract] OR Revascularization, Percutaneous Coronary
[Title/Abstract]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed Search Strategy

用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa-Scale, NOS）^[11]对队列研究文献进行偏倚风险评价，包括研究人群选择、可比性、暴露/结果等 3 大模块（共 8 个条目），除条目“组间可比性”最高可评 2 分外，其余条目最高可评 1 分，满分为 9 分，0~7 分为偏倚风险较高，8~9 分为偏倚风险较低。

1.4 统计学分析

采用 Stata 12.0 软件进行数据分析。二分类变量采用 RR 作为效应分析统计量，并提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 Cochran's *Q* 检验进行分析，同时结合 *I*² 定量判断异质性的来源。若各研究间的统计学异质性较低（ $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ ），则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性（ $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$ ），则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析^[13-14]。明显的临床异质性采用亚组分析进行处理，或只行描述性分析。采用 Begg's 检验进行发表偏倚分析；若发表偏倚明显，采用剪补法对合并结果进行校正^[15]。Meta 分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 511 篇，经过逐步筛选，最终纳入 19 项研究^[16-34]，包括 18 项 RCT^[16-25, 27-34] 和 1 项前瞻性队列研究^[26]，共计 3 201 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

19 篇文献中，英文文献 8 篇，中文文献 11 篇。1 项研究^[26] 中 66% 的患者进行了 PCI 术，其余研究的所有患者均行 PCI 术。19 项研究^[16-34] 提供术后 MACE 随访数据 20 组；16 项研究^[17, 19, 21-34] 提供再发 MI 数据 17 组；18 项研究^[16-17, 19-34] 提供 ACM 数据 19 组。所有数据的采集时间均为住院期间至术后 1 年，其中 3 项研究^[16, 20, 23] 的随访时间为住院期间，13 项研究^[17, 19, 21-22, 24, 27-34] 的随访时间为术后 30 d，1 项研究^[26] 的随访时间为术后 3 个月和 6 个月，2 项研究的随访时间为术后 1 年^[18, 25]。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

18 项 RCT 中，在随机序列产生方面，1 项研究^[26] 采用计算机生成，3 项研究^[16, 18, 25] 采用随机数字表法，评为“低风险”；2 项研究^[20-21] 按病历单双号法，评为“高风险”，其余研究未明确所应用的方法，评为“不清楚”。在分配隐藏方面，所有研究均未相关描述，评为“不清楚”。在试验过程的盲法方面，1 项研究^[29] 采用研究者和受试者双盲法，评为“低风险”；1 项研究^[27] 未描述是否采用盲法，评为“不清楚”；其余均未采用盲法，评为“高风险”。在结果评估实施盲法方面，1 项研究^[30] 明确采用了盲法，评为“低风险”；其余研究均未提及是否采用盲法，评为“不清楚”。在结果数据完整性方面，所有研究均无数据缺失，全部评为“低风险”。在选择性报告方面，所有研究均报告了期望的结局指标，全部评为“低风险”，见表 2。1 项前瞻性队列研究^[26] 按 NOS 量表得分为 8 分，偏倚风险较低，见表 3。

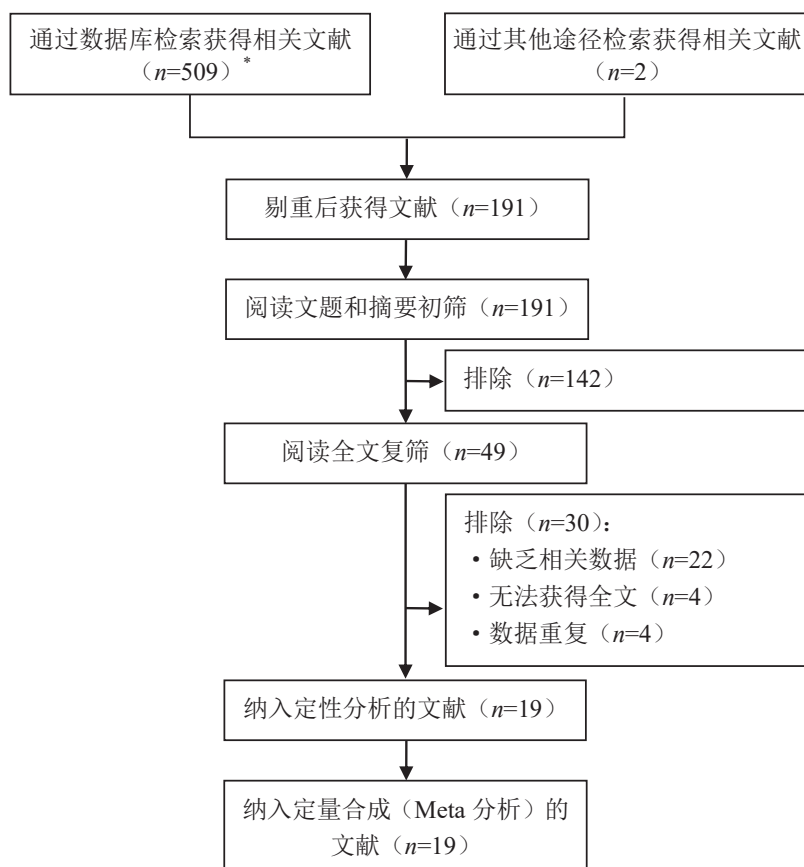


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of study selection

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：The Cochrane Library (n=129)、EMbase (n=94)、PubMed (n=86)、CNKI (n=102)、WanFang Data (n=98)

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic features of the studies included in this analysis

纳入研究	国家	例数 (T/C, 例)	ACS类型 (UA/NSTEMI/STEMI, 例)	平均年龄 (T/C, 岁)	术前干预措施		随访时间	结局指标
					T (瑞舒伐他汀)	C		
贺剑2019 ^[6]	中国	45/45	39/0/51	60.12 ± 7.15/59.87 ± 7.20	术前40 mg	未给予他汀	住院期间	①③
韩荣胜2018 ^[17]	中国	42/42	0/84/0	60.3 ± 10.3/60.0 ± 10.8	术前12 h、2 h各20 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
茆勇2018 ^[18]	中国	40/40	80 ^a	59.6 ± 9.0/60.1 ± 10.2	术前3 d开始, 20 mg · d ⁻¹	未给予他汀	术后1年	①
孙全秀2017 ^[19]	中国	70/50	0/120/0	62.2 ± 2.4/58.9 ± 2.2	术前10 h、1 h各15 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
宜海杰2017 ^[20]	中国	96/96	192 ^a	55.35 ± 5.27/57.34 ± 4.87	术前40 mg	未给予他汀	住院期间	①③
刘凯东2016 ^[21]	中国	56/56	112 ^a	64.9 ± 15.8/64.0 ± 14.4	术前12 h、2 h各20 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
谢文超2016 ^[22]	中国	90/91	0/181/0	60.6 ± 12.4/58.8 ± 10.9	术前12 h、2 h各20 mg	安慰剂	术后30 d	①②③
聂怀峰2015 ^[23]	中国	64/46	128 ^a	54.8 ± 6.2/53.7 ± 6.1	术前40 mg	未给予他汀	住院期间	①②③
Jiao 2015 ^[24]	中国	33/39	0/72/0	59.3 ± 11.8/60.9 ± 10.7	术前12 h、术前各20 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
王微2014 ^[25]	中国	40/40	36/13/31	61.2 ± 8.4/60.8 ± 7.9	术前3 d开始, 20 mg · d ⁻¹	未给予他汀	术后1年	①②③
Kim 2014 ^[26]	韩国	213/267	0/0/480	62.2 ± 12.9/60.8 ± 13.2	术前40 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
Leoncini 2014 ^[27]	意大利	252/252	39/465/0	66.2 ± 12.4/66.1 ± 13.5	分组时40 mg, 然后20 mg · d ⁻¹	未给予他汀	术后30 d	①②③
Xie 2014 ^[28]	中国	79/80	159 ^a	61.5 ± 11.4/59.8 ± 10.5	术前12 h、2 h各20 mg	安慰剂	术后30 d	①②③
陈瑞锋2013 ^[29]	中国	50/48	98 ^a	-	术前40 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
Wang 2013 ^[30]	中国	62/63	105/20/0	65.4 ± 10.2/64.8 ± 11.6	术前2~4 h 20 mg	安慰剂	术后30 d	①②③
Luo 2013 ^[31]	中国	31/36	67 ^a	58 ± 12/61 ± 9	术前12 h、2 h各20 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
罗俊2012 ^[32]	中国	31/36	0/67/0	58.3 ± 11.8/60.6 ± 8.8	术前12 h、2 h各20 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③
Gao 2012 ^[33]	中国	59/58	0/117/0	66.26 ± 8.13/67.30 ± 7.55	术前12 h 20 mg、术前2 h 10 mg	未给予他汀	术后3个月、6个月	①②③
Yun 2009 ^[34]	韩国	225/220	330/115/0	64 ± 10/63 ± 11	术前40 mg	未给予他汀	术后30 d	①②③

注: T: 观察组; C: 对照组; ACS: 急性冠状动脉综合征; UA: 不稳定型心绞痛; NSTEMI: 非ST段抬高型心肌梗死; STEMI: ST段抬高型心肌梗死; PCI: 经皮冠状动脉介入术; *未区分ACS的相应类型; ①主要不良心血管事件(MACE)发生率; ②再次心肌梗死(MI)发生率; ③全因死亡率(ACM)

表2 纳入RCT的偏倚风险评价结果

Table 2. Bias risk assessment results included in RCTs

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	对研究者/受试者	对结果测评者	结果数据	选择性报告	其他偏倚
			施盲	施盲	完整性	研究结果	
贺剑2019 ^[16]	随机数字表法	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
韩荣胜2018 ^[17]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
茆勇2018 ^[18]	随机数字表法	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
孙全秀2017 ^[19]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
宜海杰2017 ^[20]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
刘凯东2016 ^[21]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
谢文超2016 ^[22]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
聂怀峰2015 ^[23]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Jiao 2015 ^[24]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
王微2014 ^[25]	随机数字表法	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Kim 2014 ^[26]	计算机生成	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Leoncini 2014 ^[27]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Xie 2014 ^[28]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈瑞锋2013 ^[29]	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Wang 2013 ^[30]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Luo 2013 ^[31]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
罗俊2012 ^[32]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险
Gao 2012 ^[33]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	低风险

表3 纳入队列研究的偏倚风险评价结果 (分)

Table3. Bias risk assessment results included in cohort study (point)

纳入研究	研究人群选择				组间可比性	结果测量			总分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
Kim 2014 ^[26]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

注：①暴露队列的代表性；②非暴露队列的选择；③暴露的确定；④研究开始前没有研究对象发生结局事件；⑤基于设计或分析所得队列的可比性；⑥结局事件的评估；⑦随访是否充分；⑧随访的完整性

2.4 Meta分析结果

2.4.1 术后MACE发生率

共纳入 19 项研究^[16-34]，包括 20 组数据。固定效应模型 Meta 分析结果显示，观察组术后 MACE 的发生率明显低于对照组 [RR=0.40, 95%CI (0.32, 0.49), $P < 0.001$]。按随访时间进行亚组分析，结果显示在住院期间 (3 项研究^[16,19,23])、术后 30 d (13 项研究^[17,19,21-22,24,26-32,34])、6 个月 (1 项研究^[33])、1 年 (2 项研究^[18,25]) 时间点观察组术后 MACE 的发生率均明显低于对照组，合并结果分别为 [RR=0.33, 95%CI (0.18, 0.60), $P < 0.001$]、[RR=0.43, 95%CI (0.34, 0.55), $P < 0.001$]、[RR=0.20, 95%CI (0.05, 0.86), $P=0.031$]、[RR=0.38, 95%CI (0.19, 0.75), $P=0.005$]；1 项研究^[33] 报告了术后 3 个月随访数据，两组差异无统计学意义 [RR=0.14, 95%CI (0.02, 1.11), $P=0.062$]，见图 2。

进一步按人群特征进行亚组分析，1 项研究^[27] 中仅 66% 的患者最终行 PCI 术，予以剔除，对于 100% 行 PCI 术的患者，两组术后 MACE 的发生率差异有统计学意义 [RR=0.39, 95%CI (0.32, 0.49), $P < 0.001$]。11 项研究的患者为非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS)，包含 UA 和 NSTEMI，合并分析结果显示两组术后 MACE 的发生率差异有统计学意义 [RR=0.42, 95%CI (0.33, 0.54), $P < 0.001$]；其中 10 项随访时间术后 30 d 的研究，合并分析结果显示两组术后 MACE 的发生率差异有统计学意义 [RR=0.45, 95%CI (0.35, 0.57), $P < 0.001$]；再次剔除非 100% 行 PCI 术的 1 项研究^[27] 后，合并分析结果显示两组术后 MACE 的发生率差异有统计学意义 [RR=0.45, 95%CI (0.35, 0.57), $P < 0.001$]，见表 4。

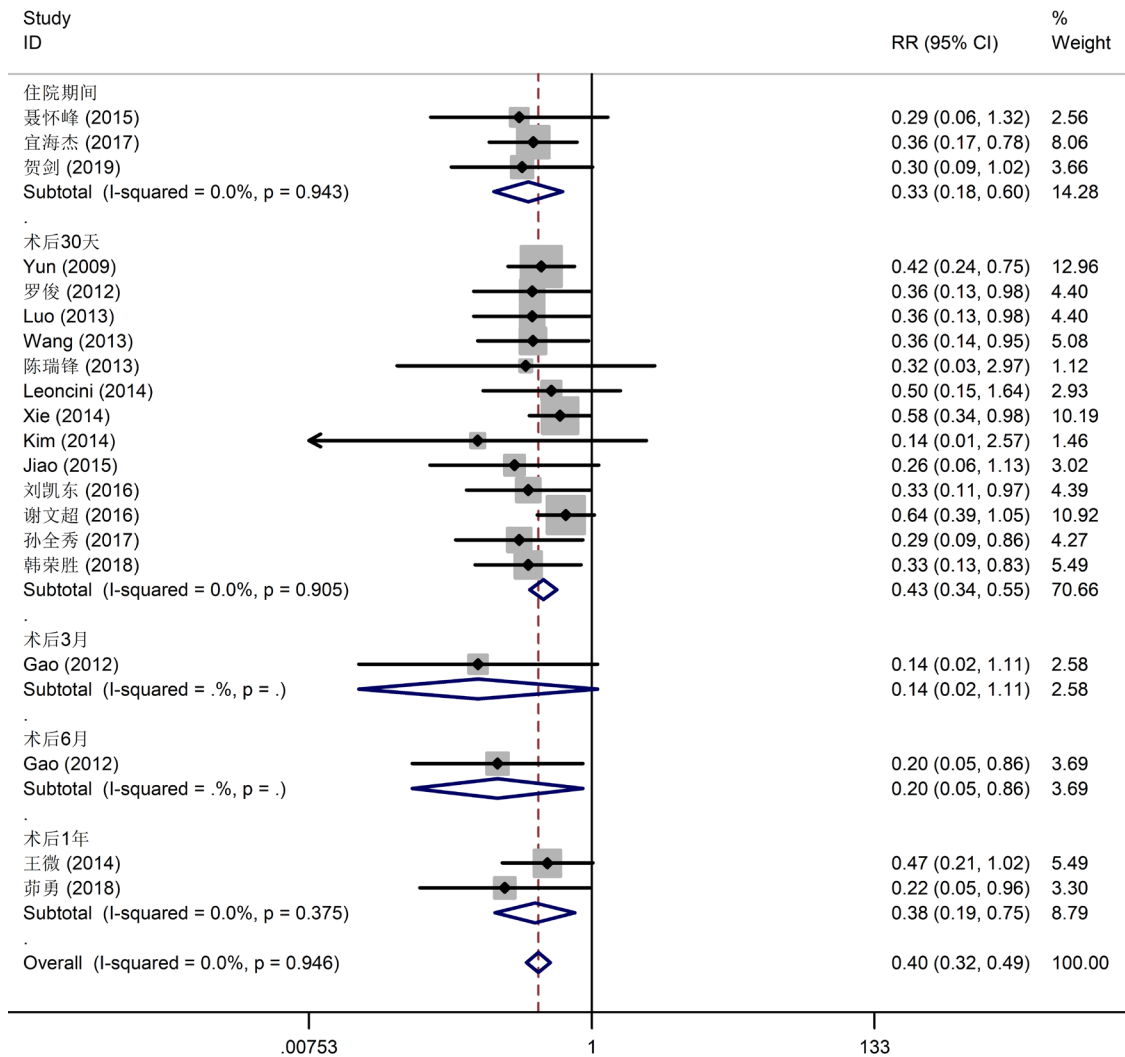


图2 ACS患者PCI术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀与未用他汀类药物术后MACE发生率比较的Meta分析
Figure 2. Meta-analysis of comparison of the incidence of MACE between loading rosuvastatin and non statins before PCI in ACS patients

表4 不同特征人群术后MACE发生率的亚组分析结果

Table 4. The combined results of other subgroup analyses of MACE incidence

人群分类	纳入研究数	异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		P	I ²		RR (95%CI)	P
100%PCI	18 ^[16-26, 28-34]	0.926	0%	随机	0.39 (0.32, 0.49)	<0.001
NSTE-ACS	11 ^[17, 19, 22, 24, 27-28, 30-34]	0.741	0%	随机	0.42 (0.33, 0.54)	<0.001
NSTE-ACS (术后30 d)	10 ^[17, 19, 22, 24, 27-28, 30-32, 34]	0.827	0%	随机	0.45 (0.35, 0.57)	<0.001
NSTE-ACS (术后30 d, 100%PCI)	9 ^[17, 19, 22, 24, 28, 30-32, 34]	0.749	0%	随机	0.45 (0.35, 0.57)	<0.001

注: PCI: 经皮冠状动脉介入术; NSTE-ACS: 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征

2.4.2 术后MI发生率

共纳入 16 项研究^[17, 19, 21-34], 包括 17 组数据。固定效应模型 Meta 分析结果显示, 观察组术后 MI 的发生率明显低于对照组 [RR=0.46, 95%CI

(0.35, 0.60), P < 0.001]。按随访时间进行亚组分析, 结果显示除术后 30 d (13 项研究^[17, 19, 21-22, 24, 26-32, 34]) 时间点观察组术后 MI 的发生率明显低于对照组 [RR=0.48, 95%CI (0.37, 0.64),

$P < 0.001$], 在住院期间 (1 项研究^[23])、术后 3 个月 (1 项研究^[33])、术后 6 个月 (1 项研究^[33])、术后 1 年 (1 项研究^[25]) 时间点两组间差异均无统计学意义, 合并分析结果分别为 [RR=0.50,

95%CI (0.05, 5.38), $P=0.567$]、[RR=0.11, 95%CI (0.01, 1.98), $P=0.135$]、[RR=0.20, 95%CI (0.02, 1.63), $P=0.132$]、[RR=0.40, 95%CI (0.08, 1.94), $P=0.256$], 见图 3。

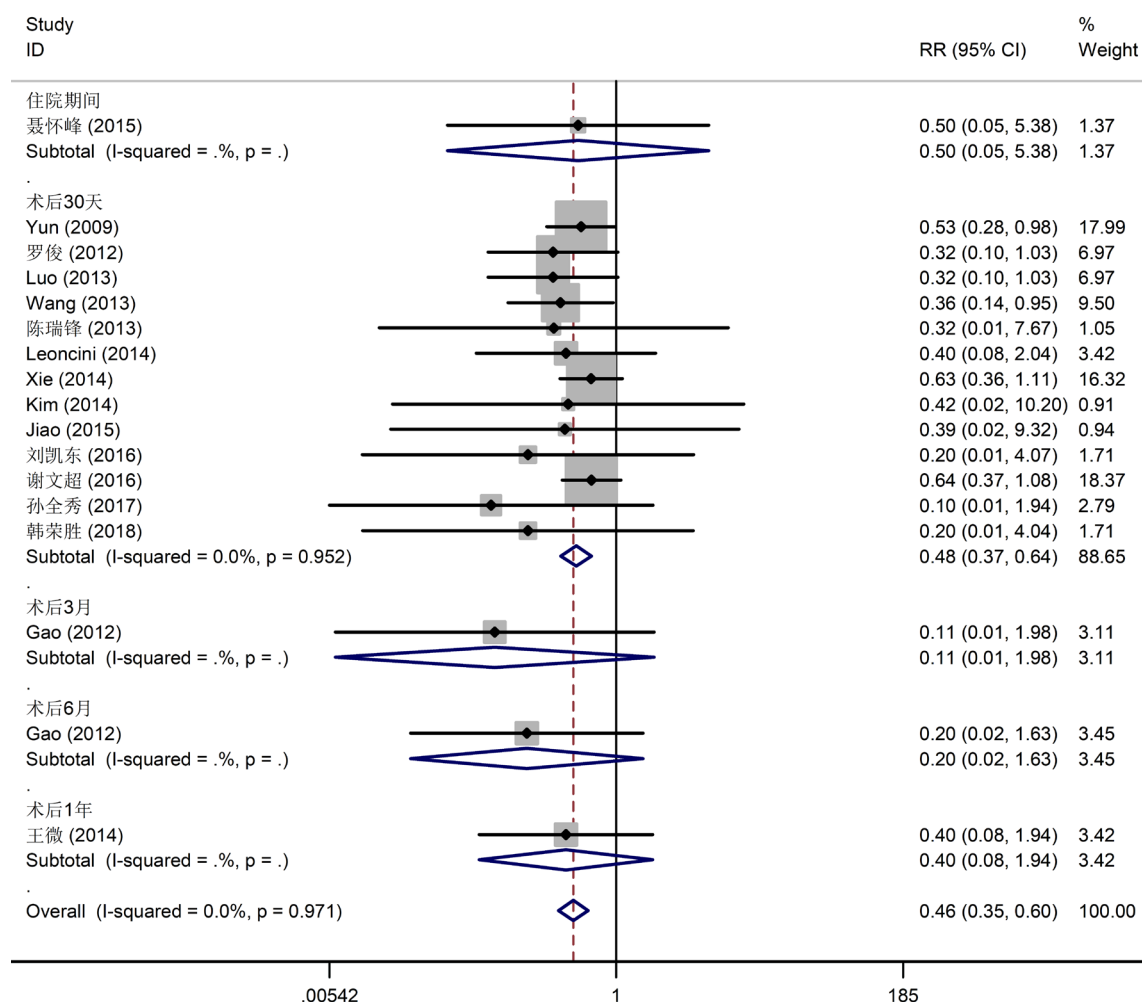


图3 ACS患者PCI术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀与未用他汀类药物术后MI发生率的Meta分析
Figure 3. Meta-analysis of comparison of the incidence of MI between loading rosuvastatin and non statins before PCI in ACS patients

2.4.3 术后ACM

共 18 项研究^[16-17, 19-34] 报告了术后 ACM 结果, 但由于 10 项研究^[17, 19, 21-22, 24, 28, 30-33] 观察组和对照组 ACM 均为 0, 无法计算 RR, 因此被剔除。故共纳入 8 项研究, 固定效应模型 Meta 分析结果显示, 观察组术后 ACM 明显低于对照组 [RR=0.31, 95%CI (0.13, 0.72), $P=0.006$]。按随访时间进行亚组分析, 结果显示在住院期间 (3 项研究^[16, 20, 23])、术后 30 d (4 项研究^[26-27, 29, 34])、和术后 1 年 (1 项研究^[25]) 时间点时, 两组差异均无统计学意义, 合并分析结果分别为 [RR=0.25, 95%CI (0.05, 1.16), $P=0.076$],

[RR=0.34, 95%CI (0.11, 1.07), $P=0.066$]、[RR=0.33, 95%CI (0.04, 3.07), $P=0.332$], 见图 4。

2.5 发表偏倚

发表偏倚检验的结果显示, 纳入报告术后 MACE 发生率的研究存在发表偏倚 ($P=0.001$), 应用剪补法对其进行校正, 9 项虚拟研究被加入, 校正后的结果为 [RR=0.46, 95%CI (0.38, 0.56), $P < 0.001$], 方向未发生改变。MI 发生率指标的检验结果未提示有明显的发表偏倚 ($P=0.343$)。发表偏倚和剪补分析的漏斗图见图 5。

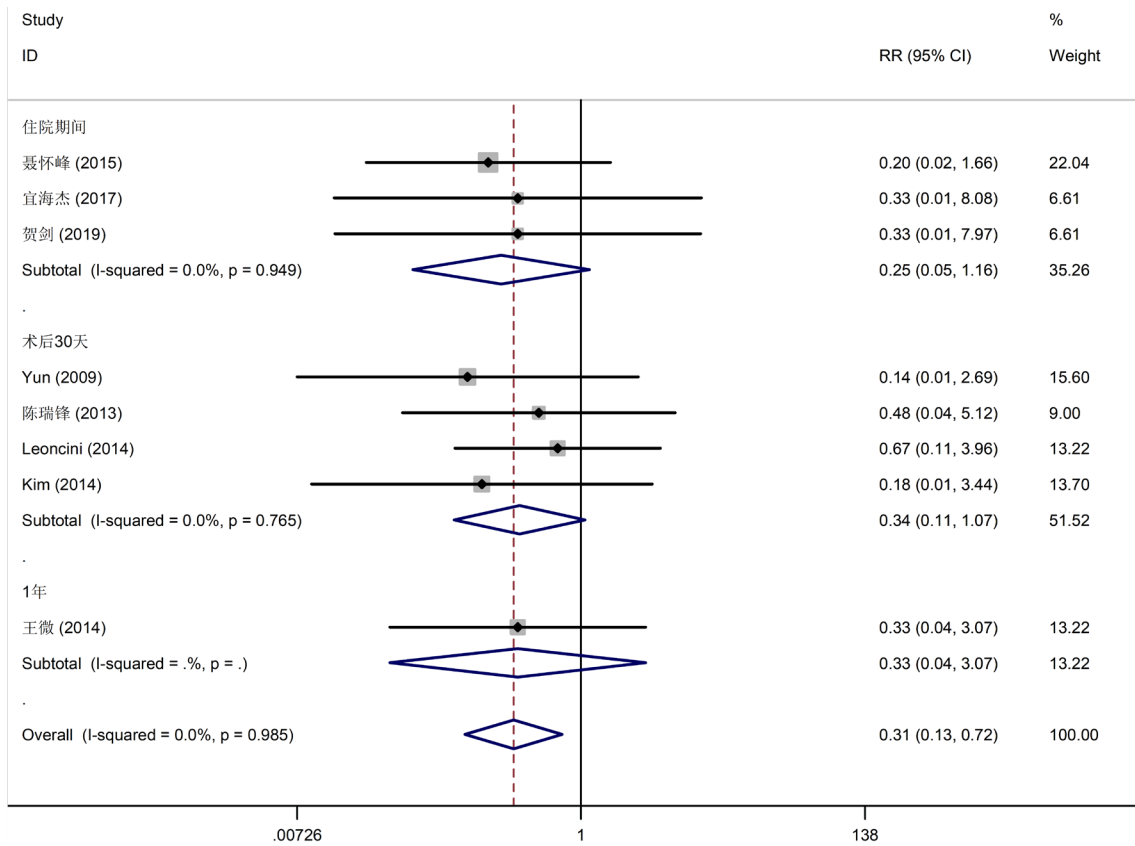


图4 ACS患者PCI术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀与未用他汀类药物术后ACM比较的Meta分析
Figure 4. Meta-analysis of comparison of the ACM between loading rosuvastatin and non statins before PCI in ACS patients

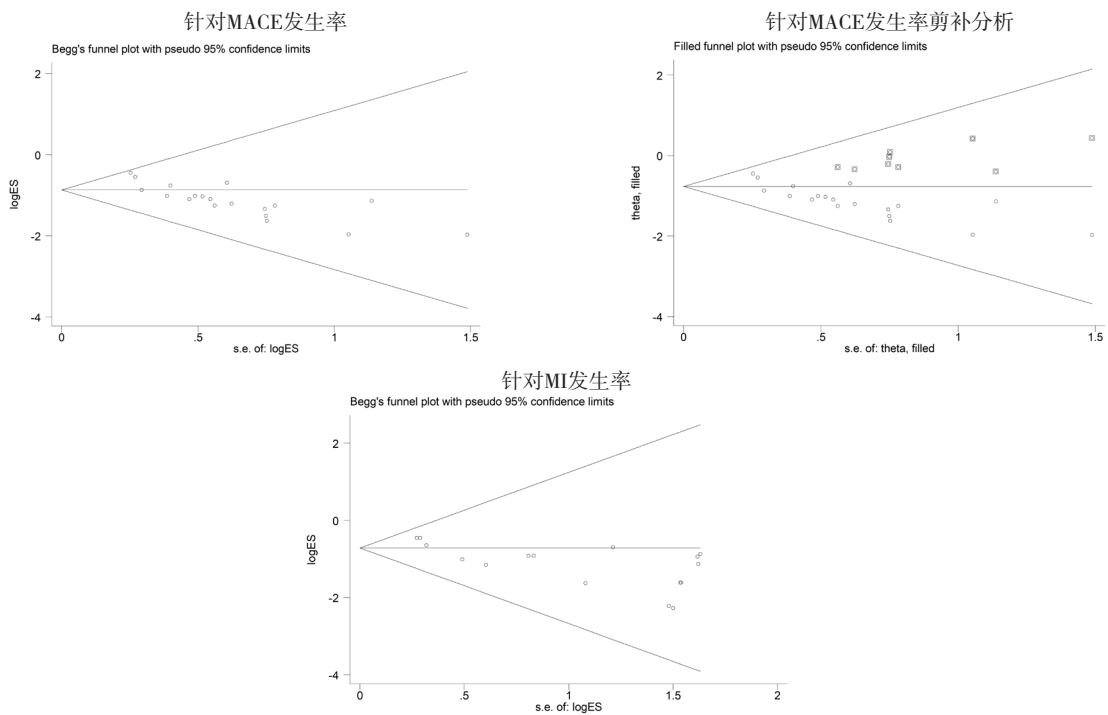


图5 发表偏倚和剪补分析的漏斗图
Figure 5. Funnel plot of publication bias and shear complement analysis

3 讨论

相关研究^[35]报告,中国和印度是心血管疾病负担最重的国家,而 ACS 是导致患者死亡的首要原因。EPICORE-Asia 研究^[36]显示,ACS 患者出院后 1 年总冠状动脉事件发生率为 12.5%,2 年内死亡率为 5.2%;孙艺佳等^[37]对北京市 2007—2012 年 77 943 例急性 MI 患者相关流行病学调查也显示,术后 30 d 内归因于冠心病的年龄标化病死率为 9.7%。这些数据均提示,ACS 是我国目前最主要的公共卫生问题之一。因此,我国学者关于他汀类药物在 ACS 患者中使用的相关研究较多,本文纳入的 19 项研究中 16 项研究来自中国。其余 3 项研究中,2 项来自亚洲地区的韩国,仅 1 项来自欧洲,这也与目前心血管疾病的流行现状基本相符。

血脂异常是 ACS 的重要危险因素,然而,我国血脂管理的达标率却不足 50%^[5],可能是导致我国 ACS 患者术后 MACE、MI 高发及 ACM 较高的原因之一。他汀类药物是目前使用最为广泛的调脂药物,降脂领域中 ACS 患者的相关循证证据也不断丰富,但国内外对于拟行 PCI 术的 ACS 患者术前是否应给予他汀类药物治疗却存在争议^[9-10]。本研究结果显示,PCI 术前给予负荷剂量的瑞舒伐他汀可显著降低患者术后 MACE 的发生率,在住院期间、术后 30 d、术后 3 个月、术后 6 个月和术后 1 年两组 MACE 发生率均有差异性。在术后 MI 发生率的影响方面,PCI 术前给予负荷剂量的瑞舒伐他汀可显著降低术后 30 d 内 MI 的发生率;然而,在住院期间、术后 3 个月、术后 6 个月和术后 1 年,均未有明显改善,这可能是由于相关随访时间点可获得的数据较少所致。在术后 ACM 方面,由于没有术后 3 个月和 6 个月的随访数据,本研究只观察了其他随访时间的发生情况,结果显示尽管术前负荷剂量瑞舒伐他汀在住院期间、术后 30 d 和术后 1 年均未明显降低 ACM,但总体合并数据提示观察组的风险显著降低;也提示需要加强对术后各个随访时间点的随访研究,以获得更多的临床证据。本研究的结果与 Lopes 等^[10]的相似,但与 Berwanger 等^[9]的相反。就不同原因而言,其一方面可能在于研究人群不同,Berwanger 等的研究对象为以黑种人和黑白混血人为主的巴西人群,而本研究的对象主要集中在以

黄种人为主的中国人;另一方面,Berwanger 等所观察的药物为阿托伐他汀钙,而本研究所观察的药物为瑞舒伐他汀钙,药品和给药方案的不同可能也对结果间的差异有一定影响。

本文纳入的 1 项队列研究^[26]最终只有 66% 的患者进行了 PCI 术,但由于该研究质量较高,故未将其剔除,这可能对总体数据带来一定的误差。为了进一步控制混杂因素,获得更为精确的数据,对剔除该研究后的数据单独进行了分析,结果提示 100% 行 PCI 术的 ACS 患者,观察组术后随访期间(住院期间至术后 1 年)的 MACE 发生率仍显著低于对照组,结果的方向未发生改变。同时,鉴于欧洲心脏病学会和中华医学会已将 NSTEMI 和 UA 统称为 NSTEMI-ACS^[38],本研究单独对 NSTEMI-ACS 的数据进行了分析,结果提示不管是将所有随访时间点的数据合并还是单独分析术后 30 d 的数据,观察组 MACE 的发生率均显著低于对照组。同时,在剔除了上述队列研究后,100% 行 PCI 术的患者中,观察组术后 30 d 的 MACE 发生率仍显著低于对照组。以上结果提示,对于 NSTEMI-ACS 患者,术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀可显著降低术后 MACE 风险。

本研究存在一定的局限性:①多数被纳入的研究设计不够完善,对随机序列的产生方法缺乏明确的描述,且多数研究在实施过程及结果评价过程未采用盲法,会降低被纳入研究数据的准确性,从而可能对本文的结果带来误差;②亚组分析时,部分亚组的可获取数据较少,从而造成合并结果的可靠性有所降低;③对 ACM 分析时,由于部分研究两组 ACM 均为 0,导致无法计算 RR,使纳入合并时数据有较多损失,且术后 1 年的亚组仅一组数据纳入分析,这可能让相应亚组的分析结果和总体合并结果产生一定偏差;④纳入的研究主要集中在中国,所获得结果是否适用于中国以外地区,特别是欧美地区尚存在较大的不确定性。

综上,术前给予负荷剂量瑞舒伐他汀可降低 ACS 患者 PCI 术后 MACE、MI 和 ACM 风险,但由于部分随访时间点的数据较少,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 Harskamp RE, Fanaroff AC, Zhen SW, et al. Recognising

- acute coronary syndrome[J]. *BMJ*, 2022, 377: e69591. DOI: 10.1136/bmj-2021-069591.
- 2 Navar AM, Matskeplishvili ST, Urina-Triana M, et al. Prospective evaluation of lipid management following acute coronary syndrome in non-Western countries[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(7): 955-962. DOI: 10.1002/clc.23623.
 - 3 万雄飞, 涂静, 张怡. 基于德尔菲法构建急性冠脉综合征患者 PCI 术后药物治疗管理模式 [J]. *中国药师*, 2022, 25(9): 1603-1606. [Wan XF, Tu J, Zhang Y. Medication therapy management model for acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention based on Delphi method[J]. *China Pharmacist*, 2022, 25(9): 1603-1606.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.09.020.
 - 4 Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
 - 5 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(10): 941-947. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.10.001.
 - 6 Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
 - 7 Hwang DS, Shin ES, Kim SJ, et al. Early differential changes in coronary plaque composition according to plaque stability following statin initiation in acute coronary syndrome: classification and analysis by intravascular ultrasound-virtual histology[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(2): 336-344. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.336.
 - 8 张海娜, 戴歌心, 徐慧, 等. 瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对高脂血症患者血糖影响的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2017, 26(9): 604-606, 626. [Zhang HN, Dai GX, Xu H, et al. Meta analysis of effect of rosuvastatin and atorvastatin on blood glucose of patients with hyperlipemia[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2017, 26(9): 604-606, 626. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2017.09.006.
 - 9 Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(13): 1331-1340. DOI: 10.1001/jama.2018.2444.
 - 10 Lopes RD, de Barros E Silva PGM, de Andrade Jesuino, et al. Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(11): 1113-1118. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3408.
 - 11 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
 - 12 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
 - 13 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 327(7414): 557-560. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557.
 - 14 Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558. DOI: 10.1002/sim.1186.
 - 15 Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis[J]. *Biometrics*, 2000, 56(2): 455-463. DOI: 10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x.
 - 16 贺剑, 罗毅, 罗列林. PCI 术前负荷剂量瑞舒伐他汀治疗 ACS 对患者超敏 C 反应蛋白及脂蛋白 a 水平的影响观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(S2): 4-6. [He J, Luo Y, Luo LL. Effect of pre-PCI loading dose of rishovastatin on the level of hypersensitive c-reactive protein and lipoprotein a in patients with ACS[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27(S2): 4-6.] DOI: CNKI:SUN:SYXL.0.2019-S2-002.
 - 17 韩荣胜. PCI 术前负荷剂量瑞舒伐他汀对老年非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者近期预后的影响 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(6): 710-712, 716. [Han RS. Effect of Pre-PCI loading dose of rosuvastatin on short-term prognosis of elderly patients with non ST segment

- elevation acute coronary syndrome[J]. *Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 36(6): 710–712, 716.] DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2018.06.005.
- 18 茆勇, 应佑国, 张龙, 等. 瑞舒伐他汀对行经皮冠状动脉介入术的急性冠脉综合征患者的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(1): 141–143. [Mao Y, Ying YG, Zhang L, et al. Impact of rosuvastatin on acute coronary syndrome patients undergoing PCI[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26(1): 141–143.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–5971.2018.01.038.
- 19 孙秀全, 孟英杰, 杨辉. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者经 PCI 术前负荷量瑞舒伐他汀对 Lox-1、sd-LDL 水平及预后的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(19): 233–234. [Sun XQ, Meng YJ, Yang H. Effect of loading Rosuvastatin before PCI on Lox-1, sd-LDL levels and prognosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2017, 21(19): 233–234.] DOI: 10.7619/jcmp.201719089.
- 20 宜海杰. PCI 术前负荷剂量瑞舒伐他汀对心功能及 cTnI、CysC 水平的影响[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(1): 23–25. [Yi HJ. Effects of preoperative loading dose of rosuvastatin on cardiac function and cTn I and CysC levels in patients before PCI[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China*, 2017, 27(1): 23–25.] DOI: 10.3969/j.issn.1004–0188.2017.01.009.
- 21 刘凯东, 陈彩明, 黄林贤, 等. 老年急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前负荷剂量瑞舒伐他汀对心肌标志物的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18): 4467–4468. [Liu KD, Chen CM, Huang LX, et al. Effect of loading dose rosuvastatin on myocardial markers in elderly patients with acute coronary syndrome before percutaneous coronary intervention[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016, 36(18): 4467–4468.] DOI: 10.3696/j.issn.1005–9202.2016.18.030.
- 22 谢文超, 李平, 林智海. 瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征行 PCI 术患者的 miR-155/SHIP-1 信号通路及心血管事件的影响[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(6): 670–673. [Xie WC, Li P, Lin ZH. Effect of rosuvastatin on cardiovascular events and miR-155/SHIP-1 signaling pathway in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2016, 19(6): 670–673.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.01606004.
- 23 聂怀峰, 张智明. 急性冠脉综合征 PCI 前瑞舒伐他汀干预治疗的心肌保护作用研究[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(16): 181–182. [Nie HF, Zhang ZM. Myocardial protective effect of pre-PCI Rosuvastatin in acute coronary syndrome[J]. *China Practical Medical*, 2015, 10(16): 181–182. DOI: 10.14163/j.cnki.11–5547/r.2015.16.127.
- 24 Jiao Y, Hu F, Zhang Z, et al. Effect of rosuvastatin dose-loading on serum sLox-1, hs-CRP, and postoperative prognosis in diabetic patients with acute coronary syndromes undergoing selected percutaneous coronary intervention (PCI)[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21565–21571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885106/>.
- 25 王徽. PCI 术前应用瑞舒伐他汀对急性冠脉综合征患者疗效及预后的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(16): 1790–1792. [Wang W. Effect of rosuvastatin before PCI on outcome and prognosis of patients with acute coronary syndrome[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2014, 23(16): 1790–1792.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–8849.2014.16.034.
- 26 Kim JW, Yun KH, Kim EK, et al. Effect of high dose rosuvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention on infarct size in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction[J]. *Korean Circ J*, 2014, 44(2): 76–81. DOI: 10.4070/kcj.2014.44.2.76.
- 27 Leoncini M, Toso A, Maioli M, et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS Study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1): 71–79. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.105.
- 28 Xie W, Li P, Wang Z, et al. Rosuvastatin may reduce the incidence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes receiving percutaneous coronary intervention by suppressing miR-155/SHIP-1 signaling pathway[J]. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(6): 276–282. DOI: 10.1111/1755–5922.12098.
- 29 陈瑞锋. 急性冠脉综合征 PCI 前瑞舒伐他汀干预治疗的心肌保护作用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2013,

- 7(20): 170–171. [Cheng RF. Myocardial protective effect of rosuvastatin pre-PCI in acute coronary syndrome[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2013, 7(20): 170–171.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.16.127.
- 30 Wang Z, Dai H, Xing M, et al. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18(4): 327–333. DOI: 10.1177/1074248412474346.
- 31 Luo J, Li J, Shen X, et al. The effects and mechanisms of high loading dose rosuvastatin therapy before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(5): 2350–2353. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.032.
- 32 罗俊. PCI术前高剂量瑞舒伐他汀负荷治疗对急性冠脉综合征患者的作用及机制研究[D].长沙:中南大学, 2012.
- 33 Gao Y, Jia ZM, Sun YJ, et al. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in female patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(13): 2250–2254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.13.002.
- 34 Yun KH, Jeong MH, Oh SK, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome[J]. Int J Cardiol, 2009, 137(3): 246–251. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.06.055.
- 35 Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(4): 203–212. DOI: 10.1038/s41569-018-0119-4.
- 36 Huo Y, Lee SW, Sawhney JPS, et al. Two-year outcomes post-discharge in Asian patients with acute coronary syndrome: findings from the EPICOR Asia study[J]. Int J Cardiol, 2020, 315: 1–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.05.022.
- 37 孙佳艺, 张倩, 赵冬, 等. 北京市2007–2012年急性心肌梗死住院患者30天病死率变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(3): 363–367. [Sun JY, Zhang Q, Zhao D, et al. Trends in 30-day case fatality rate in patients hospitalized due to acute myocardial infarction in Beijing, 2007–2012[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(3): 363–367.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.03.022.
- 38 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征基层合理用药指南[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(4): 410–422. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210209-00152.

收稿日期: 2022年11月17日 修回日期: 2023年04月07日
本文编辑: 杨燕 冼静怡