

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.22.025

## 瑞舒伐他汀联合依折麦布调脂疗效 Meta 分析\*

耿彦平<sup>1</sup>, 郭 华<sup>2</sup>, 陈淑霞<sup>1</sup>, 谷 剑<sup>1</sup>, 齐 鹏<sup>1</sup>, 王学超<sup>1</sup>, 陈 华<sup>1</sup>

(1. 河北省人民医院心脏三科, 石家庄 050051; 2. 河北医科大学第二医院全科医学科, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 对瑞舒伐他汀联合依折麦布降脂疗效的研究进行 Meta 分析。**方法** 在 CNKI、PubMed 检索 2004~2014 年国内外研究瑞舒伐他汀与依折麦布联合用药的随机对照试验, 由 2 名作者独立阅读文献, 纳入试验、提取资料并进行质量评估, 用 Revman 5.2 软件对其数据进行分析。**结果** 最终纳入 11 项研究, 纳入研究对象 1 248 例。Meta 分析结果显示: 与单独口服瑞舒伐他汀相比, 瑞舒伐他汀联合依折麦布显著降低血浆胆固醇(TC)水平( $SMD = -22.50, 95\%CI: -26.46 \sim -18.55, P < 0.01$ )、血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平( $SMD = -17.93, 95\%CI: -20.26 \sim -15.59, P < 0.01$ )、血浆三酰甘油(TG)水平( $SMD = -9.74, 95\%CI: -17.03 \sim -2.45, P = 0.009$ ), 但对于高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平变化不明显( $SMD = -0.15, 95\%CI: -0.87 \sim -0.56, P = 0.67$ )。**结论** 瑞舒伐他汀联合依折麦布在降低血浆 TC、LDL-C、TG 方面均优于单独应用瑞舒伐他汀, 但对于 HDL-C 变化无明显差异。

**[关键词]** Meta 分析; 瑞舒伐他汀; 依折麦布; 高脂血症

**[中图分类号]** R96

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)22-3096-04

### A Meta analysis on lipid-lowering effect of rosuvastatin combining ezetimibe therapy\*

Geng Yanping<sup>1</sup>, Guo Hua<sup>2</sup>, Chen Shuxia<sup>1</sup>, Gu Jian<sup>1</sup>, Qi Peng<sup>1</sup>, Wang Xuechao<sup>1</sup>, Chen Hua<sup>1</sup>

(1. Third Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China;

2. Department of General Medicine, the Secoud Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To review the lipid-lowering effect of rosuvastatin combining ezetimibe therapy by Meta analysis. **Methods** The databases of CNKI and PubMed database were retrieved with computers for collecting randomized controlled trials (RCT) about rosuvastatin combining ezetimibe in lipid-lowering treatment from 2004 to 2014. All literature was read and selected by two researchers independently, and materials were extracted and given methodological quality evaluation. The Meta analysis was conducted by using RevMan 5.2 software. **Results** There were totally 11 RCT included involving 1 248 cases. The results of Meta analysis showed that rosuvastatin combining ezetimibe therapy compared with rosuvastatin monotherapy decreased significantly the levels of plasma total cholesterol(TC,  $SMD = -22.50, 95\%CI: -26.46, -18.55, P < 0.01$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C,  $SMD = -17.93, 95\%CI: -20.26, -15.59, P < 0.01$ ), and triglyceride(TG,  $SMD = -9.74, 95\%CI: -17.03, -2.45, P = 0.009$ ), however, there was little difference between the baseline values and the high density lipoprotein cholesterol(HDL-C,  $SMD = -0.15, 95\%CI: -0.87, -0.56, P = 0.67$ ). **Conclusion** Meta analysis from RCT shows that rosuvastatin combining ezetimibe therapy is effective in reducing the plasma TC, LDL-C and TG, which were better than the single application of rosuvastatin of atorvastatin, but there was no significant difference in the change of high density lipoprotein cholesterol.

**[Key words]** Meta-analysis; rosuvastatin; ezetimibe; hyperlipidemia

随着人民生活水平的提高, 动脉粥样硬化疾病呈上升趋势, 成为全民健康的重要威胁。越来越多循证医学证据表明, 血脂管理对于冠心病、缺血性脑卒中等动脉粥样硬化疾病的防治意义重大。在血脂管理当中, 他汀类药物在降低血脂之外有稳定斑块、抗炎等方面优势, 成为动脉粥样硬化疾病的首选药物, 但是对于应用他汀类药物之后, 血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)仍不能达标的高危患者, 推荐联合治疗方案。他汀类药物之外的调脂药物当中, 依折麦布可抑制胆固醇(TC)吸收, 其作用机制为依折麦布进入体内后转化成依折麦布-葡萄糖苷酸, 在小肠内作用于小肠细胞的刷状缘, 通过抑制 C 型 1 类尼曼匹克-相似蛋白, 从而阻止 TC 和植物固醇的吸收<sup>[1]</sup>。依折麦布代谢过程中无需 CYP450 酶参与, 故对他汀类药物的吸收代谢无显著影响。近期研究表明, 依折麦布与他汀类药物对于动脉粥样硬化高危患者更多获益, 他汀类药物与依折麦布联合用药成为血脂难以达标者及心脑血管疾病高危患者的首选。

目前关于依折麦布及瑞舒伐他汀类联用的文献较多, 但大都是小样本研究, 本文选取瑞舒伐他汀与依折麦布联合应用的随机对照临床研究, 对于其在 LDL-C、TC、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及三酰甘油(TG)的调脂疗效进行 Meta 分析。

### 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 检索 CNKI、PubMed 数据库于 2004~2014 年发表的相关文献。检索语种限于中文及英文。英文检索 ["clinical trails as topic"(MeSH) OR "clinical"(All Fields) OR "trials"(All Fields)] AND["Ezetimibe"(Substance Name) OR "Ezetimibe"(All Fields)] AND["Rosuvastatin"(All Fields)], 中文检索词为“瑞舒伐他汀、依折麦布”。

### 1.2 纳入标准与排除标准

**1.2.1 纳入标准** 目前已完成的、提供依折麦布联合瑞舒伐他汀类降脂药对血脂影响数据(TC、LDL-C、HDL-C、TG)的随机对照试验。观察时间在 4 周以上。

\* 基金项目: 河北省自然科学基金(20121101)。

作者简介: 耿彦平(1982-), 主治医师, 硕士, 主要从事心血管疾病研究。

**1.2.2 排除标准** 所检索文献中试验设计无对照组;重复发表或所检索文献资料不完整;文献总样本量低于 40 例;研究观察时间少于 4 周。

**1.3 文献筛选与质量评估** 由 2 名作者独立阅读文献,按入选标准纳入试验。若有意见不一致之处,则通过协商解决或咨询第三位评价者。收集纳入试验的样本量、受试人群的年龄、依折麦布和他汀类药物的剂量、治疗持续时间及血脂的变化值。所纳入文献质量评估采用改良 Jadad 计分法。在所检索文献研究设计中是否采用盲法、产生随机序列的方法、是否随机化隐藏、研究对象的撤出与退出等 4 个方面对临床试验的质量进行评估。评分在 1~3 分评定为低质量研究,4~7 分评定为高质量研究。

**1.4 统计学处理** 由 Revman 5.2 统计软件进行 Meta 分析。采用  $\chi^2$  检验进行异质性检验,检验水准  $\alpha=0.1$ ;  $I^2 < 25\%$  表明研究结果间有轻度异质性,  $I^2 > 50\%$  表明存在高度异质性。介于二者之间则为中等度异质性。若研究结果异质,则采用随机效应模型分析;若研究结果同质,则采用固定效应模型合并分析。用漏斗图分析发表偏倚。

**2 结 果**

**2.1 基本情况** 根据检索条件检索相关数据库,经筛选最终

纳入英文文献 3 篇及中文文献 8 篇,共涉及患者 1 248 例。提供的数据有 LDL-C、HDL-C 的数据 11 组,有 TC 的数据 10 组,有 TG 的数据 9 组,各研究的基本情况和研究条件见表 1。

**2.2 研究质量及发表偏倚** 纳入研究的 11 篇文献均为随机对照试验,其中 4 篇文献描述了具体的随机方法,3 篇文献描述了随机化隐藏。根据改良 Jadad 计分法,其中高质量研究 4 篇,低质量研究 7 篇。根据漏斗图分析可见,以合并比值为为中心纳入的 11 篇研究的分布,TC 数据分布稍有不均匀,存在发表偏倚。而 LDL-C、HDL-C 和 TG 分布较均匀发表偏倚较小。

**2.3 研究结果** 最终纳入 11 项研究,纳入研究对象 1 248 例。Meta 分析结果显示:与单独口服瑞舒伐他汀相比,瑞舒伐他汀联合依折麦布显著降低血浆 TC ( $SMD = -22.50, 95\% CI: -26.46 \sim -18.55, P < 0.01$ )、LDL-C ( $SMD = -17.93, 95\% CI: -20.26 \sim -15.59, P < 0.01$ )、TG ( $SMD = -9.74, 95\% CI: -17.03 \sim -2.45, P = 0.009$ ),但对于 HDL-C 差异无统计学意义 ( $SMD = -0.15, 95\% CI: -0.87 \sim -0.56, P = 0.67$ )。见图 1~4。

表 1 临床试验受试者特征及试验设计特点

文献	受试者	干预时间	联合治疗组(R+E)			瑞舒伐他汀组(R)			评分
			n	平均年龄(岁)	剂量(R/E,mg/d)	n	平均年龄(岁)	剂量(R/E,mg/d)	
2	心血管手术	12 月	126	70	10/10	136	72	10	5
3	高脂血症糖尿病	12 周	39	66.3±11.7	2.5/10	36	63.0±13.0	5	5
4	冠心病	12 周	22	70.1±9.6	2.5/10	24	71.8±8.2	10	5
5	脑梗死	16 周	29	60±11	10/10	30	57±12	10	4
6	老年冠心病合并高脂血症	24 周	32	69.1±4.5	10/10	32	68.7±5.6	10	3
7	急性冠脉综合征	24 周	93	62.1±13.2	10/10	94	59.8±11.7	10	2
8	颈动脉粥样硬化斑块形成	24 周	68	81.1±4.3	5/10	75	80.0±4.2	10	3
9	早期糖尿病肾病	12 周	76	65.1±7.8	10/10	82	67.0±5.6	10	3
10	糖尿病高脂血症	12 周	28	59.4±11.8	10/10	26	58.8±11.6	10	2
11	糖尿病高脂血症	12 周	38	57.2±12.1	5/10	36	58.3±11.3	10	2
12	急性冠脉综合征	12 周	64	60.8±13.5	10/10	62	60.6±13.8	10	3

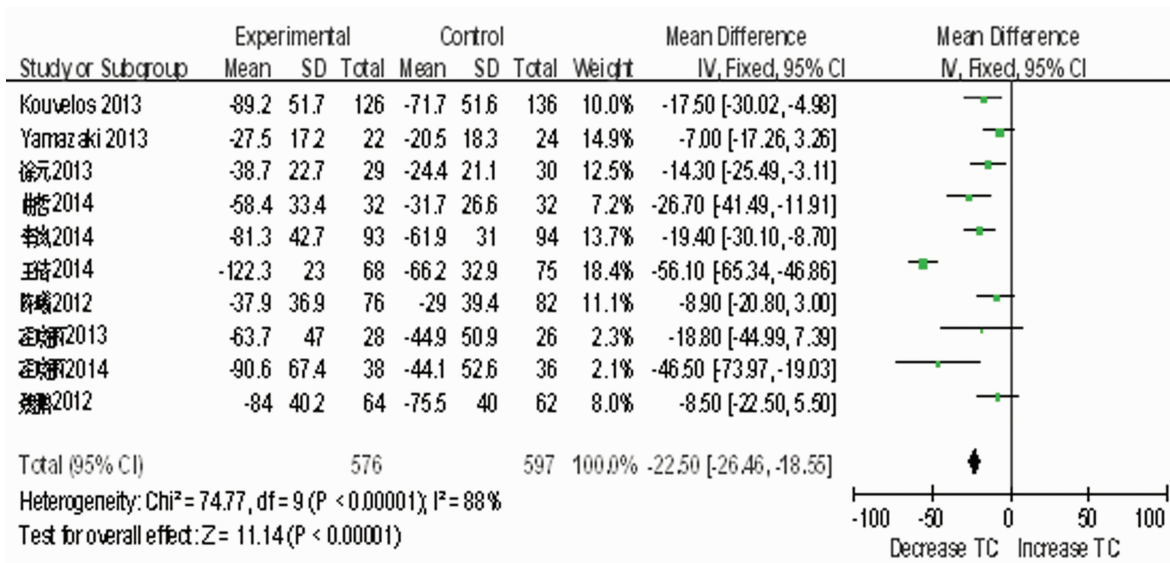


图 1 两组降低 TC 有效性的森林图

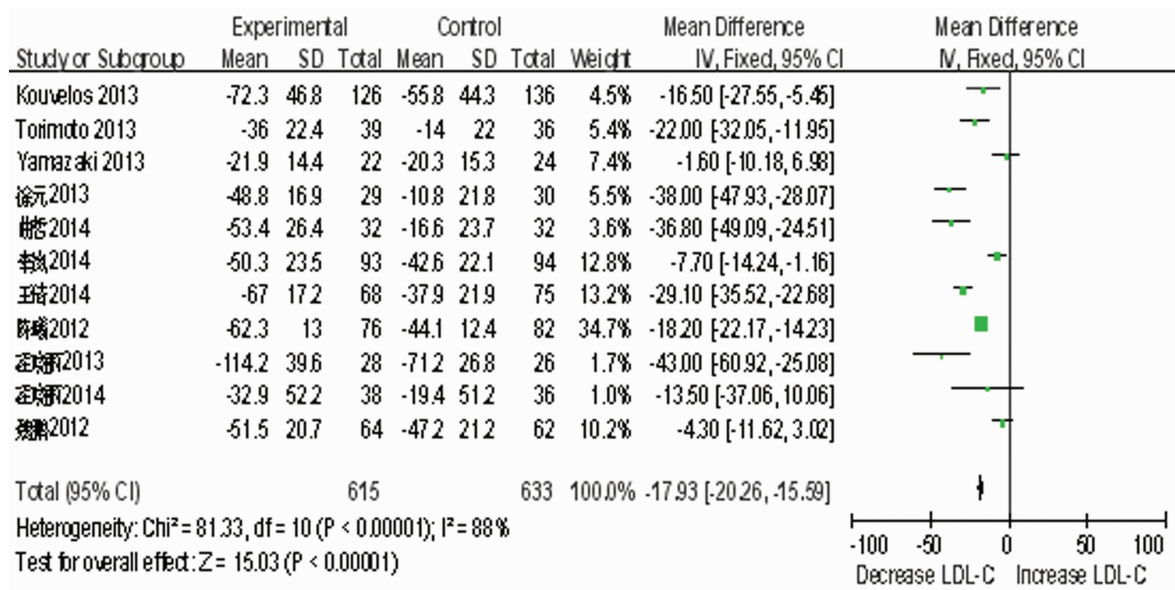


图 2 两组降低 LDL-C 有效性的森林图

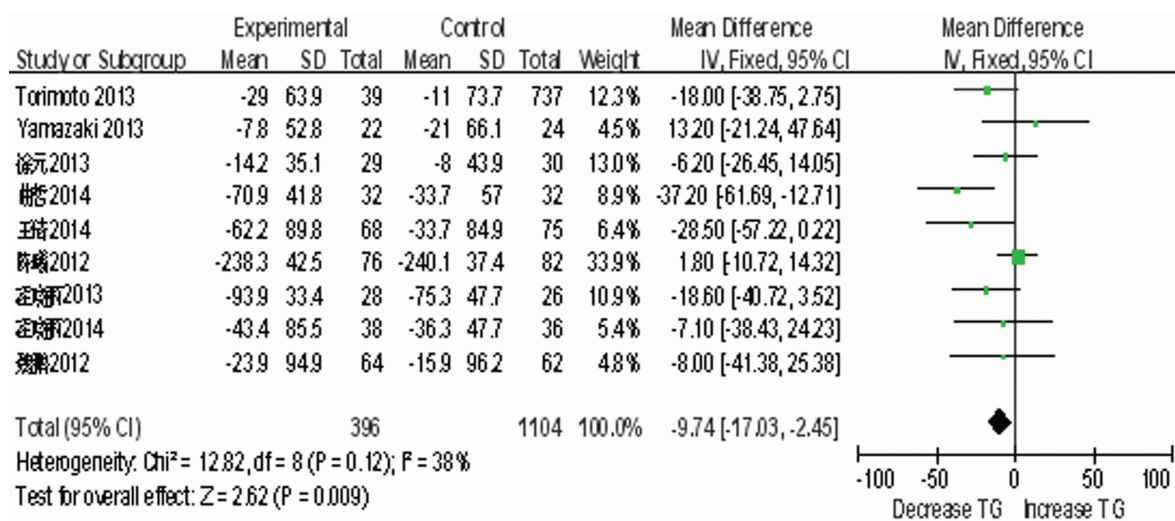


图 3 两组降低 TG 有效性的森林图

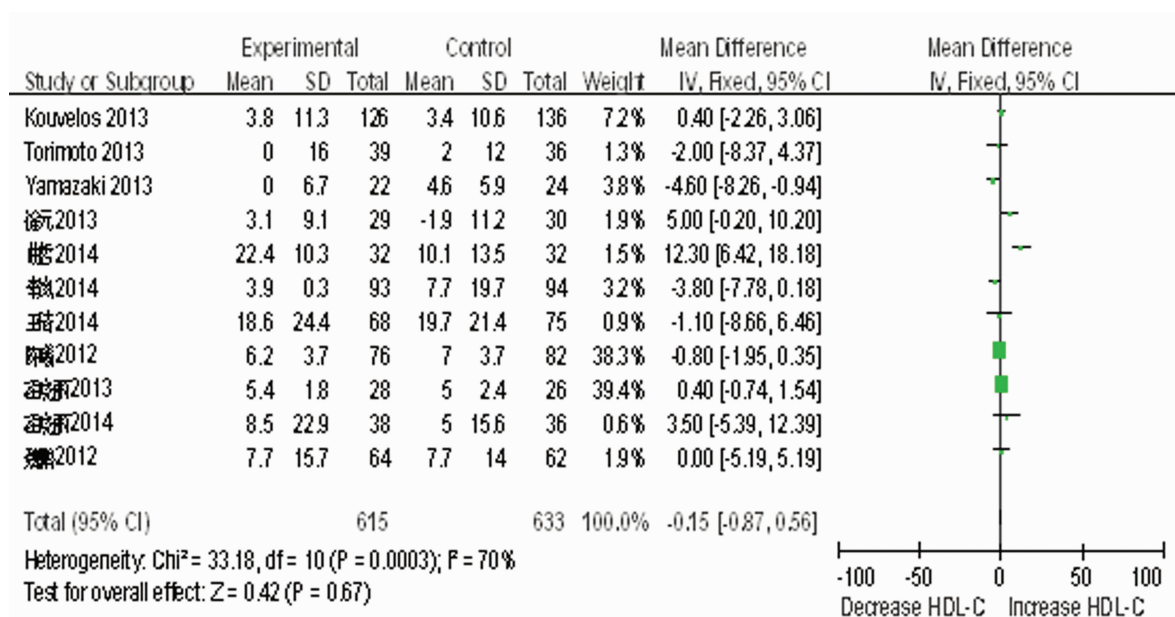


图 4 两组升高 HDL-C 有效性的森林图

### 3 讨 论

本 Meta 分析表明,调脂药物瑞舒伐他汀联合依折麦布较单用瑞舒伐他汀可使血浆 TC、LDL-C、TG 进一步降低。降脂治疗对于动脉粥样硬化相关疾病的防治有十分重要的意义。多项研究表明,LDL-C 基线水平不高的冠心病患者在 LDL-C 水平降至更低后,临床获益更大<sup>[13-15]</sup>。ACTE 研究<sup>[16]</sup>共纳入 440 例高危冠心病患者,是为期 6 周双盲随机对照研究,观察在服用稳定剂量(5、10 mg)瑞舒伐他汀基础上,加用依折麦布 10 mg,与瑞舒伐他汀剂量加倍组对照观察,发现前者对于血浆 LDL-C 较基线值降低效果更加显著( $P < 0.01$ ),对于血脂其他指标如 TC( $P < 0.01$ )及非 HDL-C( $P < 0.01$ )的降低程度对比结果亦然。故对于血脂难以达标、心脑血管疾病高危及他汀类降脂药耐药等患者,他汀类药物与依折麦布联合用药可以降低由于单独增加他汀类药物剂量而导致转氨酶升高、肌酶升高及其他不良事件发生率。且可弥补他汀类药物剂量增加而降脂疗效甚微的局限性。

本研究还提示瑞舒伐他汀联合依折麦布较单用瑞舒伐他汀对于升高 HDL-C 无明显差异,这与 ACTE 研究及 EXPLORER 研究<sup>[17]</sup>结论相似。后者观察 649 例高危冠心病患者服用瑞舒伐他汀 40 mg 联合依折麦布 10 mg,与单用瑞舒伐他汀 40 mg 组随机对照,发现联合治疗组较对照组 LDL-C 显著降低( $P < 0.01$ )。然而 HDL-C 变化比较无统计学意义( $P = 0.151$ )。

本研究纳入文献样本量较少,各研究药物剂量、疗程、结局测量指标有所差异,且所纳入研究之间存在一定异质性,使结论客观性受到一定程度的限制。

总之,该 Meta 分析提示,瑞舒伐他汀联合依折麦布与单用瑞舒伐他汀相比,提高了降脂治疗达标率,且以降低 LDL-C 效果显著,但对于联合治疗安全性及长期的临床获益有待更多高质量、大样本的长期临床随访观察。

### 参考文献

- [1] Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans [J]. *Circulation*, 2002, 106(15): 1943-1948.
- [2] Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(1): 5-12.
- [3] Torimoto K, Okada Y, Mori H, et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 137.
- [4] Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, et al. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe

- [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 9.
- [5] 徐元,徐志宏,吴燕华,等.依折麦布联合瑞舒伐他汀对脑梗死患者血脂和高敏 C 反应蛋白及血管性血友病因子的作用 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10(6): 317-321.
- [6] 曲哲,刘佩,姚园.依折麦布联合瑞舒伐他汀钙治疗老年冠心病合并高脂血症的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 20(8): 937-938.
- [7] 李岚,姜海兵,李秀芬,等.联合降脂对急性冠状动脉综合征患者糖脂代谢的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(4): 311-314.
- [8] 王倩,宋玉华.瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗颈动脉粥样硬化的效果观察 [J]. *河南医学研究*, 2014, 23(4): 32-34.
- [9] 陈曦,王晶,杨丽.瑞舒伐他汀联合依折麦布对早期糖尿病肾病患者的影响 [J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33(2): 155-157.
- [10] 霍晓丽,孙冠军,倪子琴.糖尿病高脂血症行依折麦布与瑞舒伐他汀联合治疗的疗效评价 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2013, 24(5): 46-47.
- [11] 霍晓丽.强化调脂治疗在糖尿病高脂血症中应用临床评价 [J]. *四川医学*, 2014, 35(1): 92-93.
- [12] 魏鹏,吴强,付强,等.瑞舒伐他汀联合依折麦布对急性冠状动脉综合征患者血脂及超敏 C 反应蛋白的影响 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(23): 7540-7542.
- [13] Larosa JC, Grundy SM, Waters DD. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease [J]. *J Vasc Surg*, 2005, 42(2): 380.
- [14] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 294(19): 2437-2445.
- [15] Carter NJ. Rosuvastatin: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease in apparently healthy women or men with normal LDL-C levels and elevated hsCRP levels [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10(6): 383-400.
- [16] Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(4): 523-530.
- [17] Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(5): 673-680.