

磺达肝癸钠治疗中国非ST段抬高急性冠状动脉综合征疗效与安全性的系统评价^Δ

谢星星^{1*}, 张杰², 范小冬³, 刘易陇⁴, 黄飞鸿⁵, 余彬⁶, 范玲^{1#}(1.雅安市人民医院药剂科, 四川雅安 625000; 2.四川省南部县人民医院药学部, 四川南充 637300; 3.四川省西充县人民医院药学部, 四川南充 637200; 4.乐山市人民医院药学部, 四川乐山 614000; 5.西南医科大学药理学系, 四川泸州 646000; 6.绵阳市中心医院药学部, 四川绵阳 621000)

中图分类号 R969.3;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0879-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.19



摘要 目的 系统评价磺达肝癸钠对比低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)治疗中国非ST段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者的疗效与安全性。方法 计算机检索PubMed、Medline、Embase、EBSCO、中国知网、万方医学网、维普中文期刊全文数据库及相关临床试验注册网中关于磺达肝癸钠(试验组)与低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)(对照组)治疗NSTE-ACS的临床回顾性队列研究(RCS),检索时限从建库至2021年8月。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行文献质量评价。结局指标包括主要疗效指标(住院期间急性心肌梗死、再发心绞痛发生率)、次要疗效指标[住院期间再次靶血管血运重建、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、安全性指标(住院期间严重心血管事件、严重出血、轻微出血及严重穿刺部位并发症发生率)、联合终点指标(30、180 d联合终点)。采用RevMan 5.3软件对各效应指标进行Meta分析。结果 最终纳入17篇RCS,共4 946例NSTE-ACS患者,其中试验组2 507例,对照组2 439例。文献质量NOS评估结果显示,高质量研究有8篇,占47.06%。Meta分析结果显示,2组患者住院期间急性心肌梗死发生率、再发心绞痛发生率、再次靶血管血运重建、PT、严重心血管事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$);APTT(MD=1.34, 95%CI为0.22~2.45, $P<0.05$)、严重出血发生率(RR=0.47, 95%CI为0.30~0.74, $P<0.05$)、轻微出血发生率(RR=0.48, 95%CI为0.32~0.71, $P<0.05$)、严重穿刺部位并发症发生率(RR=0.48, 95%CI为0.25~0.95, $P<0.05$)、30 d联合终点(RR=0.57, 95%CI为0.46~0.72, $P<0.05$)、180 d联合终点(RR=0.73, 95%CI为0.54~0.98, $P<0.05$)差异有统计学意义。结论 磺达肝癸钠治疗中国NSTE-ACS患者具有与低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)相当的疗效,且在预防出血、严重穿刺部位并发症等安全性方面有更明显的优势。

关键词 非ST段抬高急性冠状动脉综合征;磺达肝癸钠;低分子肝素;血栓栓塞;系统评价

Systematic review of efficacy and safety of fondaparinux in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome in China

XIE Xingxing¹, ZHANG Jie², FAN Xiaodong³, LIU Yilong⁴, HUANG Feihong⁵, YU Bin⁶, FAN Ling¹(1. Dept. of Pharmacy, Ya'an People's Hospital, Sichuan Ya'an 625000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanbu County People's Hospital, Sichuan Nanchong 637300, China; 3. Dept. of Pharmacy, Xichong County People's Hospital, Sichuan Nanchong 637200, China; 4. Dept. of Pharmacy, Leshan People's Hospital, Sichuan Leshan 614000, China; 5. Dept. of Pharmacology, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 6. Dept. of Pharmacy, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of fondaparinux versus low molecular weight heparin (nadroparin, enoxaparin) in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **METHODS** The computer searched PubMed, Medline, Embase, EBSCO, CNKI, Wanfang medical network, VIP Chinese Journal Full-text Database and relevant clinical trial registration network for the clinical retrospective cohort study (RCS) of fondaparinux (as trial group) and low molecular weight heparin (natroparin, enoxaparin) (as control group) in the treatment of NSTE-ACS. The retrieval time limit was from the establishment of the database to August 2021. Newcastle Ottawa scale (NOS) was used to evaluate the quality of literature. Outcome indicators included primary efficacy indicators (incidence of acute myocardial infarction and recurrent angina pectoris during hospitalization), secondary efficacy indicators [revascularization of target vessels during hospitalization, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT)], safety indicators (incidence of serious cardiovascular events, severe bleeding, slight bleeding

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82004073);四川省医学会(恒瑞)科研基金专项科研课题(No.2021HR26);四川省医学会高血压疾病(泰阁)专项科研课题(No.2019TG28)

* 主管药师,硕士。研究方向:循证药学、个体化药物治疗。电话:0835-2862024。E-mail:xiexingxing07@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学、抗炎免疫药理学。电话:0835-2862002。E-mail:fanlin1016@163.com

and severe puncture site complications during hospitalization), combined endpoint indicators (30 and 180 days combined endpoint). RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis of each effect index. **RESULTS** Finally, 17 RCS articles were included, involving 4 946 patients with NSTEMI-ACS, including 2 507 in the trial group and 2 439 in the control group. The results of NOS literature quality evaluation showed that there were 8 high-quality studies, accounting for 47.06%. The results of Meta-analysis showed that there was no significant difference in the incidence of acute myocardial infarction, recurrent angina pectoris, revascularization of target vessels, PT and serious cardiovascular events between 2 groups ($P>0.05$); there was significant difference in the APTT (MD=1.34, 95% CI of 0.22-2.45, $P<0.05$), the incidence of severe bleeding (RR=0.47, 95% CI of 0.30-0.74, $P<0.05$), the incidence of slight bleeding (RR=0.48, 95% CI of 0.32-0.71, $P<0.05$), the incidence of severe puncture site complications (RR=0.48, 95% CI of 0.25-0.95, $P<0.05$), 30 day combined endpoint (RR=0.57, 95% CI of 0.46-0.72, $P<0.05$), 180 days combined endpoint (RR=0.73, 95% CI of 0.54-0.98, $P<0.05$). **CONCLUSIONS** Fondaparinux in the treatment of NSTEMI-ACS in China has the same efficacy as low molecular weight heparin (nadroparin, enoxaparin), and has more obvious advantages in drug safety such as bleeding, severe puncture site complications.

KEYWORDS non-ST-elevation acute coronary syndrom; fondaparinux; low molecular weight heparin; venous thromboembolism; systematic review

冠状动脉严重狭窄和(或)易损斑块破裂、糜烂所致的急性血栓形成是非ST段抬高急性冠状动脉综合征(non-ST-elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)的病理生理基础,主要包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)、ST段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)和心源性猝死,一般以伴或不伴血管收缩、微血管栓塞引起冠状动脉血流降低和心肌缺血为主要特征。合理的抗凝治疗是预防NSTEMI-ACS患者血栓栓塞的有效措施,但该治疗会增加出血性并发症的发生风险,因此,合理选择抗凝药物十分重要。磺达肝癸钠是继普通肝素、低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)后,美国FDA批准适用于预防和治疗多种静脉血栓栓塞的新一代抗凝药物。其作用机制主要是通过抗凝血酶Ⅲ介导,选择性地抑制凝血因子Xa,从而增强抗凝血酶Ⅲ对凝血因子Xa的天然中和作用,即当抗凝血酶Ⅲ与凝血因子Xa结合,磺达肝癸钠从其结合位点释放,催化其他抗凝血酶分子与凝血因子Xa结合^[1-3],从而间接阻碍凝血酶的生成及血栓进展^[4]。Cohen等^[5]研究证实,相较于低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)每日给药2次,磺达肝癸钠具有每日给药1次的优势,且在预防和治疗静脉血栓栓塞、ACS的临床试验中,这种新型抗凝剂显示出更好的获益-风险比。然而,磺达肝癸钠与低分子肝素治疗NSTEMI-ACS的疗效与安全性差异到底如何,磺达肝癸钠能否成为NSTEMI-ACS治疗方案的新选择仍缺乏有力的循证依据。鉴于此,本研究对磺达肝癸钠治疗中国NSTEMI-ACS患者的疗效与安全性进行Meta分析,以期为该药的临床应用及推广提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 研究类型为国内外公开发表的临床回顾性队列研究(retrospective cohort study, RCS),语种限定为中英文。

1.1.2 研究对象 临床诊断为NSTEMI-ACS、年龄 ≥ 18 周岁的中国患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予磺达肝癸钠治疗,对照组患者给予低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素)治疗。

1.1.4 结局指标 (1)主要疗效指标:住院期间急性心肌梗死、再发心绞痛发生率。(2)次要疗效指标:住院期间再次靶血管血运重建、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。(3)安全性指标:住院期间严重心血管事件(如死亡、室速、室颤、心力衰竭等)、严重出血(如眼内出血、颅内出血、出血伴血流动力学改变需特殊治疗等)、轻微出血(如鼻黏膜出血、痰带血丝、牙龈出血等)及严重穿刺部位并发症(如大血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘等)的发生率。(4)联合终点指标:30、180 d联合终点(联合终点为观察期内的主要疗效指标和安全性指标)。

1.2 排除标准

排除标准包括:(1)综述及临床述评;(2)无有效数据的研究;(3)重复研究;(4)基于动物模型的研究。

1.3 检索策略

计算机检索PubMed、Medline、Embase、EBSCO、中国知网、万方医学网、维普中文期刊全文数据库及相关临床试验注册网,检索时限为建库至2021年8月。检索词采用中英文对照,以PubMed主题词为例:non-ST-elevation acute coronary syndrom (or NSTEMI-ACS); fondaparinux (or FPX); low molecular weight heparin (or LMWH or nadroheparin or eno X aparin); retrospective cohort study (or RCS); myocardial infarction (or MI); unstable angina (or UA); non-ST-elevation myocardial infarction (or NSTEMI); ST-elevation myocardial infarction (or STEMI); anticoagulation; venous thromboembolism (or VTE)。采用同名异形词相结合、主题词与自由词相结合的方式,默认数据库扩展检索,并辅以手工检索。

1.4 文献筛选及数据提取

由2名研究者根据纳入、排除标准独立阅读文献,对纳入文献进行筛选与数据提取;若遇分歧,二者通过协商讨论解决。

1.5 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行文献质量评价,包括3个方面共8个条目^[6]。具体为:(1)选择性——暴露队列的代表性、非暴露队列的代表性、暴露因素的确定、研究开始前是否有研究对象发生结局事件,各条目得分均分别用0和1表示。(2)可比性——是否控制混杂因素,得分用1和2表示。(3)结局——结局事件的评估、随访是否充分、随访是否完整,各条目得分均分别用0和1表示。NOS满分为9分,总分 ≥ 7 分为高质量研究。

1.6 统计学分析

采用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.3软件对纳入文献进行Meta分析,以风险比(risk ratio, RR)和(或)均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(95% CI)为疗效与安全性的统计效应量。采用 Q 检验对研究进行异质性评估:若 $P \geq 0.05$ 或 $I^2 \leq 50\%$,表示研究具有同质性,各研究可合并后采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$,表示研究具有异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。选取主要疗效指标(住院期间急性心肌梗死、再发心绞痛发生率)为评估指标,分别绘制上述2项指标纳入文献的漏斗图,评估各效应量的发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获取文献153篇,通过去重排除62篇,阅读文献题目、摘要排除73篇,阅读全文排除1篇,最终纳入17篇文献^[7-23]进行Meta分析。文献筛选流程图见图1。

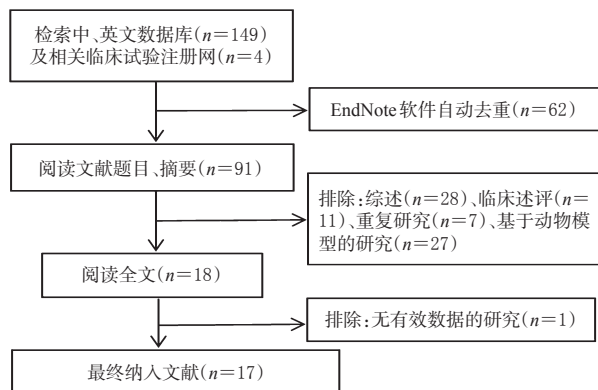


图1 文献筛选流程图

2.2 文献特征

2.2.1 纳入文献的基本信息 17篇RCS^[7-23]基本资料齐全,共4 946例NSTE-ACS患者,其中试验组2 507例,对照组2 439例。患者年龄、性别组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体信息见表1。

2.2.2 NOS文献质量评价结果 采用NOS对17篇RCS^[7-23]进行评分,结果显示,1篇^[7]的总分为9分,3篇^[12,14,21]的总分为8分,4篇^[8,11,16,19]的总分为7分,6篇^[10,15,17-18,20,23]的总分为6分,3篇^[9,13,22]的总分为5分。高质量RCS有8篇,占47.06%。结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 主要疗效评价 (1)住院期间急性心肌梗死发生率:纳入14篇RCS^[7-15,17,19,21-23],共4 498例NSTE-ACS患者。 Q 检验结果显示,住院期间急性心肌梗死发生率具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组患者住院期间急性心肌梗死发生率差异无统计学意义($RR = 0.74$, 95% CI为0.48~1.14, $P > 0.05$),详见图2。(2)住院期间再发心绞痛发生率:纳入12篇RCS^[7,9-10,12-15,17,19,21-23],共3 740例NSTE-ACS患者。 Q 检验结果显示,住院期间再发心绞痛发生率具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组患者住院期间再发心绞痛发生率差异无统计学意义($RR = 0.96$, 95% CI为0.76~1.22, $P > 0.05$),详见图3。

2.3.2 次要疗效评价 对NSTE-ACS患者住院期间再次靶血管血运重建、PT和APTT的变化分别进行Meta分析,最终分别纳入3、3、3篇RCS。 Q 检验结果显示,住院期间再次靶血管血运重建具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型;PT、APTT具有异质性($P < 0.05$, $I^2 > 0$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,2组患者住院期间仅APTT差异有统计学意义($P < 0.05$),再次靶血管血运重建、PT差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表3。

2.3.3 安全性评价 对NSTE-ACS患者住院期间严重心血管事件、严重出血、轻微出血、严重穿刺部位并发症发生率分别进行Meta分析,最终分别纳入15、16、16、4篇RCS。 Q 检验结果显示,以上指标均具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 0$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组患者住院期间严重心血管事件发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),严重出血、轻微出血、严重穿刺部位并发症发生率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表4。

2.3.4 30 d联合终点评价 评价纳入10篇RCS^[7-8,11-17,22],共2 868例NSTE-ACS患者。 Q 检验结果显示,30 d联合终点具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 15\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组患者30 d联合终点差异有统计学意义($RR = 0.57$, 95% CI为0.46~0.72, $P < 0.05$)。结果见图4。

2.3.5 180 d联合终点评价 评价纳入3篇RCS^[7-8,11],共1 058例NSTE-ACS患者。 Q 检验结果显示,180 d联合终点具有同质性($P > 0.05$, $I^2 = 15\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,2组患者180 d联合终点差异有统计学意义($RR = 0.73$, 95% CI为0.54~0.98, $P < 0.05$)。结果见图5。

2.4 发表偏倚

漏斗图结果显示,住院期间急性心肌梗死、再发心绞痛发生率的散点沿中心线对称不均匀,散点分层排布较为分散,说明本研究中上述2项指标可能存在发表偏倚风险,即统计指标效应值可靠性欠佳,结果判定需谨慎。结果见图6。

表1 纳入文献的基本信息

作者及发表年份	组别	患者例数	年龄(̄x±s)/岁	例数(男/女)	干预药物	给药方法	住院时间(或̄x±s)/d
Yan等 ^[7] 2011	试验组	150	60.2±9.3	107/43	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	9
	对照组	150	59.9±8.4	107/43	那曲肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
Zhao等 ^[8] 2015	试验组	229	60.1±11.1	176/53	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	8
	对照组	231	59.8±11.4	170/61	依诺肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
刘旭正 ^[9] 2012	试验组	97	68.89±12.53	54/43	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	14
	对照组	90	66.58±11.70	60/30	低分子肝素	1 mg/kg皮下注射,q12 h	
孙晋亮等 ^[10] 2011	试验组	301	68.75±18.35	186/115	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	15
	对照组	253	67.58±14.68	161/92	低分子肝素	0.4 mL皮下注射,q12 h	
宋莉等 ^[11] 2015	试验组	146	60.4±9.2	105/41	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	8
	对照组	152	59.6±8.6	109/43	那曲肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
庄德荣等 ^[12] 2012	试验组	50	61.2±13.4	32/18	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	9
	对照组	50	59.8±12.5	35/15	低分子肝素	0.4 mL皮下注射,q12 h	
李彦等 ^[13] 2013	试验组	37	60.2±9.3	26/11	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	9
	对照组	37	59.9±8.4	26/11	那曲肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
杨超等 ^[14] 2013	试验组	68	59.59±13.43	45/23	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	7
	对照组	62	59.66±13.50	35/27	那曲肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
王竞枫等 ^[15] 2019	试验组	53	61.33±12.45	23/30	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	14
	对照组	47	63.15±14.55	17/30	低分子肝素	5 000 U皮下注射,q12 h	
王纪文等 ^[16] 2012	试验组	114	63.0±11.0	86/28	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	-
	对照组	106	64.0±10.0	79/27	依诺肝素	6 000 U皮下注射,q12 h	
简冬冬等 ^[17] 2014	试验组	527	65.75±7.09	396/131	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	14
	对照组	533	65.65±7.82	381/152	依诺肝素	6 000 IU皮下注射,qd	
翁建新等 ^[18] 2011	试验组	68	62.35±8.54	49/19	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	14
	对照组	60	61.51±7.67	44/16	依诺肝素	1 mg/kg皮下注射,q12 h	
赵征等 ^[19] 2013	试验组	430	62.6±11.3 ^a	595/268 ^a	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	9
	对照组	433			依诺肝素	0.4 mL皮下注射,q12 h	
邵峰 ^[20] 2017	试验组	50	60.3±9.1	36/14	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	-
	对照组	50	59.3±7.3	29/21	那曲肝素	0.01 mL/kg皮下注射,q12 h	
郭攀等 ^[21] 2013	试验组	42	63.4±8.7	54/30 ^a	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	8
	对照组	42	62.5±9.0		低分子肝素	5 000 U皮下注射,q12 h	
陈红光 ^[22] 2017	试验组	64	71.5±5.7	34/30	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	7
	对照组	62	71.8±6.5	32/30	依诺肝素	0.4 mL皮下注射,q12 h	
马颖等 ^[23] 2017	试验组	81	63.8±11.9	40/41	磺达肝癸钠	2.5 mg皮下注射,qd	12.7±4.1
	对照组	81	64.8±12.8	38/43	低分子肝素	1 mg/kg皮下注射,q12 h	11.7±4.3

a: 原文献无分组后的数据; -: 无相关数据

表2 文献质量NOS评价结果

作者及发表年份	选择性			可比性(是否控制混杂因素)	结局			总分	
	暴露队列的代表性	非暴露队列的代表性	暴露因素的确定		研究开始前是否有研究对象发生结局事件	结局事件的评估	随访是否充分		随访是否完整
Yan等 ^[7] 2011	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Zhao等 ^[8] 2015	1	1	1	1	0	1	1	1	7
刘旭正 ^[9] 2012	1	1	1	0	1	1	0	0	5
孙晋亮等 ^[10] 2011	1	1	1	1	1	1	0	0	6
宋莉等 ^[11] 2015	1	1	1	1	1	1	1	0	7
庄德荣等 ^[12] 2012	1	1	1	1	2	1	1	0	8
李彦等 ^[13] 2013	1	1	1	1	1	0	0	0	5
杨超等 ^[14] 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	8
王竞枫等 ^[15] 2019	1	1	1	0	1	1	1	0	6
王纪文等 ^[16] 2012	1	1	1	1	2	1	0	0	7
简冬冬等 ^[17] 2014	1	1	1	1	1	0	1	0	6
翁建新等 ^[18] 2011	1	1	1	1	1	0	0	1	6
赵征等 ^[19] 2013	1	1	1	1	2	1	0	0	7
邵峰 ^[20] 2017	1	1	1	0	1	1	1	0	6
郭攀等 ^[21] 2013	1	1	1	1	2	1	1	0	8
陈红光 ^[22] 2017	1	1	1	0	1	1	0	0	5
马颖等 ^[23] 2017	1	1	1	0	2	1	0	0	6

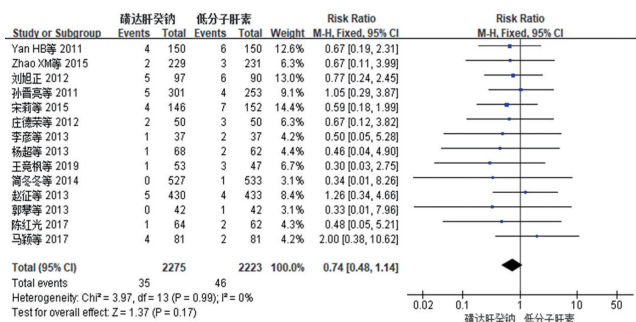


图2 住院期间急性心肌梗死发生率 Meta分析森林图

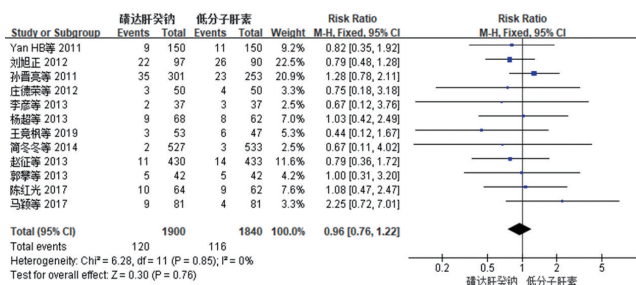


图3 住院期间再发心绞痛发生率 Meta分析森林图

表3 次要疗效指标Meta分析结果

次要疗效指标	纳入的RCS/篇	Q检验		统计模型	RR/MD	95%CI	P
		P	I ²				
再次靶血管血运重建	3 ^[11,17,20]	0.59	0	固定效应模型	1.30	0.33~5.21	>0.05
PT	3 ^[8,21,23]	<0.05	94%	随机效应模型	1.68	-0.34~3.70	>0.05
APTT	3 ^[8,21,23]	0.04	70%	随机效应模型	1.34	0.22~2.45	<0.05

表4 安全性指标Meta分析结果

安全性指标	纳入的RCS/篇	Q检验		统计模型	RR	95%CI	P
		P	I ²				
严重心血管事件发生率	15 ^[7-19,22-23]	0.84	0	固定效应模型	1.11	0.68~1.79	>0.05
严重出血发生率	16 ^[7-22]	0.68	0	固定效应模型	0.47	0.30~0.74	<0.05
轻微出血发生率	16 ^[7-22]	0.73	0	固定效应模型	0.48	0.32~0.71	<0.05
严重穿刺部位并发症发生率	4 ^[7-9,11,16]	0.43	0	固定效应模型	0.48	0.25~0.95	<0.05

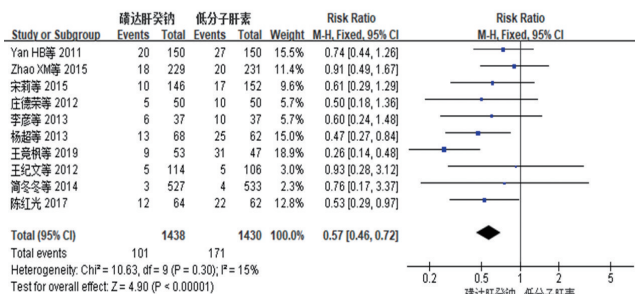


图4 30 d联合终点Meta分析森林图

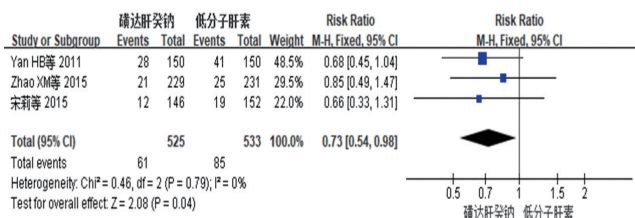
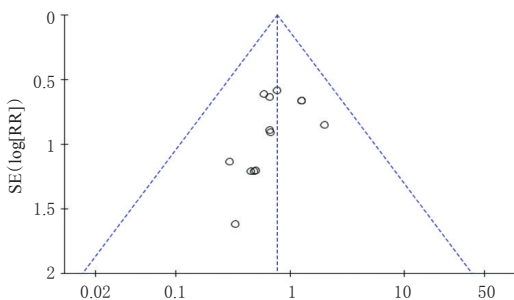
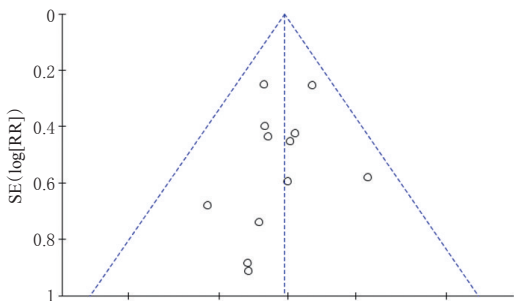


图5 180 d联合终点Meta分析森林图



A.住院期间急性心肌梗死发生率



B.住院期间再发心绞痛发生率

图6 主要疗效指标发表偏倚漏斗图

3 讨论

为减少患者血栓相关事件的发生,NSTE-ACS急性期推荐使用肠外抗凝药物以抑制凝血酶生成或降低凝血酶活性^[24]。目前已批准上市使用的肠外抗凝药物如普通肝素、那曲肝素、依诺肝素、比伐卢定等均已得到较广泛应用;而磺达肝癸钠于2001年首次在美国上市,随后分别于2002、2007年在欧洲、日本上市,迄今为止,临床应用进展缓慢,尤其在国内的推广使用更显不足^[25]。然而对于ACS患者的治疗,控制血栓栓塞等严重并发症仍是临床需要解决的主要问题。因此,为临床提供丰富的静脉血栓栓塞药物治疗方案十分重要,但由于个体化差异可能导致同适应证的不同药物疗效不同,甚至出现阴性结果,通过循证方法探讨不同药物间的疗效差异是临床合理用药及差异化给药的重要信息来源。

磺达肝癸钠为一种新型肠外选择性Xa因子抑制剂,通过与抗凝血酶高亲和力可逆结合抑制凝血酶的生成,与依诺肝素相似,但磺达肝癸钠更具有可预测的剂量-效应关系,临床使用时无需监测Xa因子活性^[26]。因此,理论上磺达肝癸钠的靶点疗效和安全性更佳。2016年版欧洲心血管病临床指南推荐磺达肝癸钠作为NSTE-ACS患者首选的肠外抗凝药物,与普通肝素、依诺肝素相比,磺达肝癸钠更具有有效性和安全性^[27],这一结论在本研究中也得到了验证。本研究基于RCS文献资料特点,通过严格的纳入与排除标准、文献追溯、质量评价、原始数据提取及清洗、第三方统计分析等措施最大限度地降低各项统计指标的偏倚风险。17篇RCS中,高质量研究占47.06%,涉及4 946例NSTE-ACS患者;对主要疗效指标、次要疗效指标、安全性指标、联合终点指标的11项效应值均进行了Q检验,结果仅次要疗效指标中PT、APTT 2项指标具有异质性。分析其异质性来源主要与入组文献中相关数据提供不完整及纳入文献、病例数较少有关,数据可靠性存在一定风险,但综合上述偏倚因素后PT、APTT 2项指标的Meta分析结果未见明显影响,说明本研究结果较为可靠。

本研究仍存在以下不足:(1)受纳入文献质量不均一的影响,本研究入组分析的各项指标效应值均存在不同程度的发表偏倚风险,结果解读仍需审慎。(2)本研究纳入RCS作为原始评价数据源,尽管已从方法学上严格做到数据的科学清洗,但仍无法避免原始文献中存在的客观风险,如选择偏倚、语言偏倚及试验原始设计偏倚等。(3)本研究未深入探讨患者各项风险因素(如吸烟、不稳定型心绞痛、糖尿病、高血压、高血脂、经皮冠状动脉介入治疗等)对磺达肝癸钠临床应用的影响,建议参考本结果时需综合考虑上述因素。

综上,相较于低分子肝素(那曲肝素、依诺肝素),磺达肝癸钠对存在一定基础风险的NSTE-ACS患者临床疗效未见明显劣效性,且在预防出血、严重穿刺部位并发症等安全性方面的优势更为明显,值得临床推广应

用。但受RCS客观因素影响,本文结论仍需大样本、多中心、严格设计的高质量临床随机对照试验予以验证。

参考文献

- [1] BOUNAMEAUX H,PERNEGER T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention[J]. *Lancet*,2002,359(9319):1710-1711.
- [2] OLSON S T,BJÖRK I,SHEFFER R, et al. Tole of the anti-thrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement[J]. *J Biol Chem*,1992,267(18):12528-12538.
- [3] LASSEN M R,BAUER K A,ERIKSSON B I, et al. Post-operative fondaparinux versus preoperative eno X aparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison[J]. *Lancet*,2002,359(9319):1715-1720.
- [4] ZHANG Y R,ZHANG M,TAN L J, et al. The clinical use of fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*,2019,163:41-53.
- [5] COHEN A,STELLBRINK C,LE HEUZEY J Y, et al. Safety of fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided electric cardioversion of atrial fibrillation (SAFE-AF) study: a pilot study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*,2015,108(2):122-131.
- [6] 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.
- [7] YAN H B,SONG L,LIU R, et al. Comparison of safety and efficacy between fondaparinux and nadroparin in non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. *Chin Med J (Engl)*,2011,124(6):879-886.
- [8] ZHAO X M,GAO C Y,CHU Y J, et al. Fondaparinux vs. eno X aparin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) treated with percutaneous coronary intervention and tirofiban: an exploratory study in China[J]. *J Clin Pharm Ther*,2015,40(5):584-589.
- [9] 刘旭正.磺达肝癸钠治疗非ST段抬高型急性冠脉综合征患者有效性及安全性评价[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2012.
- [10] 孙晋亮,贾永平,吕吉元,等.磺达肝癸钠治疗非ST段抬高型急性冠脉综合征临床观察[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2011,9(10):1176-1177.
- [11] 宋莉,颜红兵,刘臣,等.非ST段抬高型急性冠脉综合征患者在介入治疗围术期应用磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效比较[J].*中国循环杂志*,2015,30(2):111-115.
- [12] 庄德荣,蔡定华,朱乃训,等.磺达肝癸钠和低分子肝素治疗急性冠脉综合征安全性和疗效比较[J].*齐齐哈尔医学院学报*,2012,33(17):2322-2324.
- [13] 李彦,吴艳芬,张运旭.磺达肝癸钠与那屈肝素在非ST段抬高急性冠脉综合征的安全性和疗效比较[J].*中国综合临床*,2013,29(8):806-808.
- [14] 杨超,李彦,杨永忠.磺达肝癸钠对非ST段抬高急性冠脉综合征的疗效与安全性的研究[J].*中国医药导报*,2013,10(3):91-92,95.
- [15] 王竞枫,黄驿胜.磺达肝癸钠和低分子肝素治疗高出血风险急性冠脉综合征的临床效果对比[J].*福建医药杂志*,2019,41(1):22-25.
- [16] 王纪文,曲鹏,魏国峰.磺达肝癸钠在不稳定型心绞痛患者PCI围手术期应用的临床观察[J].*大连医科大学学报*,2012,34(6):598-600.
- [17] 简冬冬,高传玉,李牧蔚.磺达肝癸钠与依诺肝素在中国人急性冠脉综合征PCI术后疗效及安全性的前瞻性研究[J].*实用医学杂志*,2014,30(5):812-815.
- [18] 翁建新,左辉华,刘强,等.磺达肝癸钠和依诺肝素对不稳定型心绞痛的疗效及安全性比较[J].*中国临床研究*,2011,24(4):272-273.
- [19] 赵征,贾志,王群,等.磺达肝癸钠在非ST段抬高急性冠脉综合征患者中应用的疗效和安全性[J].*实用医学杂志*,2013,29(19):3224-3226.
- [20] 邵峰.磺达肝癸钠与那屈肝素在非ST段抬高急性冠脉综合征病人PCI治疗中的疗效及安全性对比[J].*中西医结合心脑血管病杂志*,2017,15(18):2302-2305.
- [21] 郭攀,王平,毛治尉,等.磺达肝癸钠治疗非ST段抬高型急性冠脉综合征疗效观察[J].*中国实用医药*,2013,8(6):32-33.
- [22] 陈红光.磺达肝癸钠对老年非ST段抬高型急性冠脉综合征的疗效与安全性的研究[J].*血栓与止血学*,2017,23(4):574-576.
- [23] 马颖,赵宝莲,王选琦,等.磺达肝癸钠注射液与低分子肝素钙注射液在非ST段抬高型急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术中有有效性和安全性的对比研究[J].*实用心脑血管病杂志*,2017,25(6):54-56.
- [24] WONGCHAROEN W, TANTISIRIVIT N, NORASETHADA L, et al. Anti-factor X a activity of fixed-dose fondaparinux in low-body-weight patients with acute coronary syndrome [J]. *Ann Pharmacother*,2020,54(11):1083-1089.
- [25] 沈卫峰.非ST段抬高急性冠脉综合征诊治进展[J].*国际心血管病杂志*,2011,38(6):321-325.
- [26] 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.
- [27] ROFFI M, PATRONO C, COLLET J P, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*,2015,68(12):1125.

(收稿日期:2021-09-27 修回日期:2022-01-20)

(编辑:舒安琴)