

瑞舒伐他汀钙联合依折麦布干预糖尿病患者的疗效及对不良心血管事件发生的影响^Δ

刘龔姣^{1*}, 陈一帆², 姜众会², 阿如娜¹, 崔志洁², 庞清华¹, 欧阳嘉慧², 高铸焯^{2,3#}, 陈筑红^{4#} (1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院心血管科, 北京 100091; 3. 中医证候全国重点实验室, 广州 510120; 4. 中国中医科学院西苑医院内分泌科, 北京 100091)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)08-0973-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.016



摘要 目的:系统评价瑞舒伐他汀钙联合依折麦布干预糖尿病患者的疗效及对不良心血管事件发生的影响,为临床治疗提供依据。方法:计算机检索中国知网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、the Cochrane Library 和 ClinicalTrials.gov 等数据库,检索时间为各数据库建库至2024年9月,纳入瑞舒伐他汀联合依折麦布干预糖尿病患者的临床随机对照试验(RCT,联合治疗组患者在常规治疗基础上采用瑞舒伐他汀与依折麦布联合治疗,对照组患者在常规治疗基础上单纯使用瑞舒伐他汀治疗)。采用ROB2偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,应用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入32项RCT,涉及2 893例受试者。Meta分析结果显示,联合治疗组方案在提高调脂总有效率($RR=1.21, 95\%CI=1.14\sim1.28$),降低低密度脂蛋白胆固醇水平($MD=-0.75, 95\%CI=-0.91\sim-0.60$)、不良心血管事件发生率($RR=0.45, 95\%CI=0.33\sim0.63$)、超敏C反应蛋白水平($MD=-1.36, 95\%CI=-1.80\sim-0.92$)、上调脂联素水平($MD=3.76, 95\%CI=1.88\sim5.65$)、下调丝氨酸蛋白酶抑制剂水平($MD=-1.18, 95\%CI=-1.48\sim-0.88$)等方面的效果均优于对照组方案,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组方案不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:瑞舒伐他汀联合依折麦布对于糖尿病患者血脂的整体调节效果更好,可以有效减少不良心血管事件的发生,对于炎症指标的改善效果亦较单纯使用瑞舒伐他汀更有优势。但纳入研究的方法学质量偏低,需要补充更大规模、多中心、高质量的RCT研究进一步验证。

关键词 瑞舒伐他汀钙;依折麦布;糖尿病;血脂;不良心血管事件;系统评价

Efficacy of Rosuvastatin Calcium Combined with Ezetimibe in the Intervention of Diabetic Patients and Its Effects on Adverse Cardiovascular Events^Δ

LIU Yanjiao¹, CHEN Yifan², JIANG Zhonghui², A Runa¹, CUI Zhijie², PANG Qinghua¹, OUYANG Jiahui², GAO Zhuhe^{2,3}, CHEN Zhuhong⁴ (1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 3. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510120, China; 4. Dept. of Endocrinology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of rosuvastatin combined with ezetimibe in the intervention of diabetic patients, so as to provide evidence for clinical treatment. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data, SinoMed, PubMed, the Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases were searched for the clinical randomized controlled trials (RCT, the combined treatment group was given rosuvastatin combined with ezetimibe based on the conventional treatment, while the control group received rosuvastatin alone based on the conventional treatment) of rosuvastatin combined with ezetimibe in the intervention of diabetic patients from database establishment to Sept. 2024. Quality of the included studies was evaluated by ROB2 bias risk assessment tool. The RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 2 893 subjects were included in 32 RCT. Meta-analysis showed that the combined treatment group protocol had better effects in improving the overall lipid-lowering efficacy ($RR=1.21, 95\%CI=1.14\sim1.28$), reducing low-density lipoprotein cholesterol levels ($MD=-0.75, 95\%CI=-0.91\sim-0.60$), adverse cardiovascular event incidence ($RR=0.45, 95\%CI=0.33\sim0.63$), hyper-sensitive C-reactive protein level ($MD=-1.36, 95\%CI=-1.80\sim-0.92$), increasing adiponectin level ($MD=3.76, 95\%CI=1.88\sim5.65$), and decreasing serine protease inhibitor level ($MD=-1.18, 95\%CI=-1.48\sim-0.88$)等方面的效果均优于对照组方案,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组方案不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:瑞舒伐他汀联合依折麦布对于糖尿病患者血脂的整体调节效果更好,可以有效减少不良心血管事件的发生,对于炎症指标的改善效果亦较单纯使用瑞舒伐他汀更有优势。但纳入研究的方法学质量偏低,需要补充更大规模、多中心、高质量的RCT研究进一步验证。

Δ 基金项目:国家中医药管理局2022年青年岐黄学者培养项目(No. 020620002);中国中医科学院西苑医院具有知识产权的医疗机构制剂和中药新药的研发与转化专项(No. XYZX0303-01);中华中医药学会青年求实项目(No. 2023-QNQS-07)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合防治心血管疾病。E-mail:lyj1755917648@163.com

通信作者1:主任医师。研究方向:中西医结合防治心血管病的临床与基础研究。E-mail:zhuyegao@126.com

通信作者2:主任医师。研究方向:中医内科学内分泌疾病研究。E-mail:m13264214919@163.com

-0.60), reducing the incidence of adverse cardiovascular events ($RR = 0.45, 95\% CI = 0.33-0.63$), lowering the high-sensitivity C-reactive protein levels ($MD = -1.36, 95\% CI = -1.80-0.92$), increasing adiponectin levels ($MD = 3.76, 95\% CI = 1.88-5.65$), and lowering the serine protease inhibitors ($MD = -1.18, 95\% CI = -1.48-0.88$) than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Rosuvastatin combined with ezetimibe has a better overall lipid regulation effect for diabetic patients, effectively reducing the occurrence of adverse cardiovascular events, and has a more significant improvement effect on inflammatory indicators compared with rosuvastatin alone. However, the methodological quality of included studies is low, which needs to be further verified by larger, multi-center, high-quality RCT.

KEYWORDS Rosuvastatin; Ezetimibe; Diabetes; Blood lipid; Adverse cardiovascular events; Meta-analysis

糖尿病为心血管疾病的独立危险因素之一,心血管疾病也是目前导致糖尿病患者死亡的主要原因^[1]。糖尿病患者的胰岛素抵抗通常会引起血脂代谢异常问题,进一步增加患者罹患心血管疾病的风险^[2]。因此,对糖尿病患者进行强化调脂治疗是整体治疗方案的必要一环。《2023 年欧洲心脏病学会糖尿病和心血管疾病管理指南》强调,糖尿病患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)至少应控制在 2.6 mmol/L 以下^[3]。目前,对于血脂管理的一线用药仍是他汀类药物,瑞舒伐他汀是常用的他汀类药物代表,通过竞争性抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶来减少肝脏中胆固醇的合成,降低血脂水平^[4]。但研究显示,目前单纯使用他汀类药物进行调脂治疗的患者中仅 1/5 达到目标血脂水平,糖尿病患者的达标率更低^[5]。因此,在服用他汀类药物的同时探索其他药物使用的可能性是有必要的。《中国血脂管理指南(2023 年)》指出,他汀类药物治疗后 LDL-C 未达标时应考虑与胆固醇吸收抑制剂联合治疗^[6]。依折麦布可以阻断小肠刷状缘对胆固醇的吸收,进而降低血脂^[7]。大量研究表明,瑞舒伐他汀联合依折麦布能够显著改善糖尿病患者的糖脂代谢情况,并对不良心血管事件的发生、发展起到一定的抑制作用^[7-9]。目前,已有多篇相关研究对上述联合用药治疗糖尿病患者的效果进行了验证,但多数研究样本量不够大,并且相关 Meta 分析纳入的文献数量普遍较少。因此,本研究对各数据库建库至 2024 年 9 月的所有相关中英文随机对照试验(RCT)研究进行 Meta 分析,系统评价瑞舒伐他汀钙联合依折麦布干预糖尿病患者的有效性与安全性,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

根据 PICOS 原则设置本研究的纳入标准。(1)研究类型:RCT。(2)研究对象:已明确诊断为糖尿病的患者,或符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准的患者。(3)干预措施:联合治疗组在常规治疗基础上采用瑞舒伐他汀与依折麦布联合治疗,对照组在常规治疗基础上单纯使用瑞舒伐他汀治疗,常规治疗可根据患者基础疾病选择降糖等基础治疗^[10]。(4)结局指标:主要结局指标为调脂总有效率[显效:总胆固醇(TC)降低幅度>20%,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高>0.26 mmol/L;有效:TC 降低幅度为 10%~20%,HDL-C 升高 0.10~0.26 mmol/L;无效:血脂水平未改善;总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%^[11]]、LDL-C、不良心血管

管事件发生率;次要结局指标为超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脂联素(ADPN)、丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin);安全性结局指标为药品不良反应(肝功升高、呕吐、恶心等)。排除标准:非随机对照研究;无法获得全文的研究;数据不完整、有严重错误或偏差的研究;重复发表的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 等数据库,收集有关瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗糖尿病患者的 RCT,检索时间为建库至 2024 年 9 月。中文检索词包括“瑞舒伐他汀”“瑞舒伐他汀”“可定”“依折麦布”“依折麦布片”“益适纯”“艾泽庭”“糖尿病,2 型”“2 型糖尿病”“非胰岛素依赖型糖尿病”“稳定性糖尿病”和“糖尿病”;英文检索词包括“Rosuvastatin Calcium”“Rosuvastatin Calcium”“Crestor”“Rosuvastatin”“Calcium, Rosuvastatin”“Ezetimibe”“Ezetimibe”“Ezetimib”“Ezetrol”“Zetia”“Diabetes Mellitus”“Diabetes Mellitus”“Diabetes Insipidus”“Diet, Diabetic”“Gastroparesis”“Glucose Intolerance”“Glycation End Products, Advanced”“Prediabetic State”和“Scleredema Adulorum”。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究员分别浏览每篇文献的题目与摘要,对于可能纳入 Meta 分析的文献进行全文阅读,根据事先规定的筛选标准进行文献筛选并提取资料,最后交叉核对。若产生分歧,则进行讨论或交由第 3 名研究员裁决。采用 Excel 表格提取资料,具体包括作者、发表年份、样本量、样本基线特征(如年龄、性别等)、干预措施和结局指标等。

1.4 偏倚风险评估

采用 ROB2 偏倚风险评估工具对各结果进行评估,并根据文献中对于随机序列的生成、分配隐藏、盲法等叙述,对所有纳入文献进行“低风险”“高风险”和“未知风险”判断。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。相同度量衡单位的连续性变量测量结果采用均数差(MD)作为分析统计量,不同度量衡单位的连续性变量采用标准化均数差(SMD)作为分析统计量,二分类变量选择相对危险度(RR)表示合成结果,二者均以效应值及其 95%CI 表示。纳入研究结果间的异质性大小通过 I^2 判断,异质性不明显时($I^2 < 50\%$),采用固定效应

模型;异质性显著时($I^2>50\%$),采用随机效应模型分析,并分析异质性来源。Meta 分析的检验标准为 $\alpha=0.05, P<0.05$ 为差异有统计学意义。当某一结局指标纳入文献数量 >7 篇,则通过漏斗图判断发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到 298 篇文献,经过剔除重复文献、非 RCT 研究、无法获得的文献、与本研究不相干的文献、研究数据错漏或数据差异较大的文献、不含本研究结局指标的文献,最终纳入定量分析文献有 32 篇,见图 1。

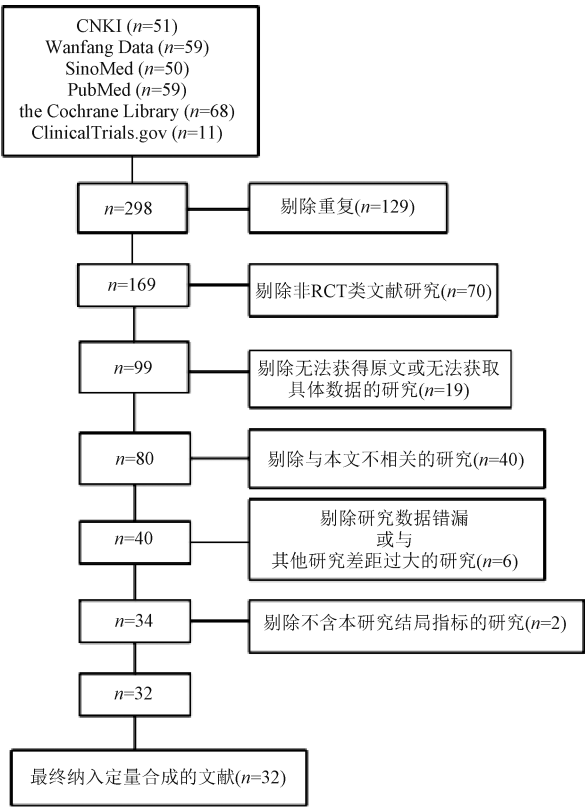


图 1 文献筛选与纳入流程

2.2 纳入文献的基本特征及风险偏倚评价

共纳入 32 篇^[8-10,12-40]瑞舒伐他汀联合依折麦布干预糖尿病患者的 RCT 文献,包括 3 篇英文文献,29 篇中文文献,发表时间为 2012—2024 年;总样本量为 2 893 例,其中联合治疗组 1 445 例,对照组 1 448 例,见表 1。1 篇文献^[12]明确为随机信封法,1 篇文献^[38]为随机抽签法,16 篇文献采用随机数表法进行随机分配,其余文献均只提及“随机”字样,未述具体操作;所有研究均报告预设指标,未提及失访与退出情况,见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 主要结局指标: (1) 调脂总有效率。10 项研究^[9-10,16-17,19,28-29,31-33]报告了调脂总有效率,敏感性分析提示结果较稳健,各研究间异质性不明显($P=0.99, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,联合治疗组患者的调脂总有效率高



图 2 纳入研究的偏倚风险项目比例

1. 14~1.28, $P<0.000\ 01$), 见表 2。

(2) LDL-C。26 项研究^[8-10,12-24,26,30-37,39]报告了 LDL-C 水平,各研究间异质性显著($P<0.01, I^2=96\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,联合治疗组方案降低 LDL-C 的效果较对照组更为显著,差异有统计学意义($MD=-0.75, 95\%CI=-0.91\sim-0.60, P<0.000\ 01$),见表 2。基于干预时间进行亚组分析,见图 3。①3 项研究^[18,21,39]的疗程为 4 周,各研究间异质性显著($P<0.000\ 1, I^2=91\%$),Meta 分析结果显示,联合治疗组患者的 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.40, 95\%CI=-0.65\sim-0.16, P=0.001$)。排除文献[21]后,各研究间异质性显著降低($P=1.00, I^2=0\%$),仔细阅读全文发现,该文献中患者类型为糖尿病合并高脂血症,而另外 2 篇文献为糖尿病肾病患者,研究纳入对象的不同可能是异质性来源。②3 项研究^[16,21,33]的疗程为 8 周,各研究间存在显著异质性($P<0.000\ 01, I^2=97\%$),阅读全文后发现,文献[33]中瑞舒伐他汀给药剂量为 10 mg、1 日 2 次,剂量不同为可能的异质性来源。采用随机效应模型合并效应量,结果显示,联合治疗组患者的 LDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.85, 95\%CI=-1.36\sim-0.34, P=0.001$)。③19 项研究^[8-10,12-15,17-20,22-23,30-32,34,36,39]的疗程为 12 周(3 个月),各研究间异质性显著($P<0.000\ 01, I^2=96\%$),采用随机效应模型合并效应量,结果显示,与对照组比较,联合治疗组方案下调 LDL-C 的疗效更显著,差异有统计学意义($MD=-0.87, 95\%CI=-1.06\sim-0.68, P<0.000\ 01$)。仔细阅读全文发现,各研究间存在剂量、研究对象、给药方式等多种不同,这些因素可能是异质性来源。④4 项研究^[24,26,35,37]的疗程为 24 周,各研究间异质性不明显($P=0.89, I^2=0\%$),固定效应模型分析结果显示,联合治疗组方案降低 LDL-C 的效果优于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.41, 95\%CI=-0.51\sim-0.30, P<0.000\ 01$)。

(3) 不良心血管事件发生率。4 项研究^[24,26,35,37]报告了治疗期间不良心血管事件发生情况,各研究间异质性不明显($P=0.67, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,与对照组比较,联合治疗组方案显著降低了不良心血管事件发生率,差异有统计学意义($RR=0.45, 95\%CI=0.33\sim0.63, P<0.000\ 01$),见图 4。

2.3.2 次要结局指标: (1) hs-CRP。5 项研究^[10,24-25,35,40]报告了 hs-CRP 水平。各研究间异质性显著($P<0.01, I^2=90\%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,与对照组比较,联合治疗组患者的 hs-CRP 水平显著降低,差异有统计学意义($MD=-1.36, 95\%CI=-1.80\sim-0.92, P<0.000\ 01$),见表 2。根据疗程进行亚组分析。①1 项研究^[25]的疗程为 4 周,联合治疗组患者的 hs-CRP 水平下调程度优于对照组,差异有统计学意义

表 1 纳入文献的基本特征								
文献	样本量/例		年龄/岁 (范围, $\bar{x}\pm s$)		干预措施			结局指标
	联合治疗组	对照组	联合治疗组	对照组	联合治疗组	对照组	疗程/周	
周静 (2018 年) ^[8]	45	45	62~81 (70.20±4.60)	65~84 (72.10±8.30)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
朱亚坤 (2016 年) ^[9]	35	35	63~82 (72.50±10.40)	61~81 (71.00±11.40)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	①②⑦
毛月芹等 (2021 年) ^[10]	62	62	60.14±11.14	59.25±10.76	常规治疗+瑞舒伐他汀 5~20 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5~20 mg, 1 日 1 次	12	①②④⑤⑥⑦
Torimoto 等 (2013 年) ^[12]	39	36	66.30±11.70	63.00±13.00	常规治疗+瑞舒伐他汀 2.5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次	12	②
Han 等 (2024 年) ^[13]	45	47	55.04±11.73	57.15±11.78	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次	12	②
徐洪伟 (2019 年) ^[14]	35	35	38~70	38~70	常规治疗+瑞舒伐他汀 2.5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次+等量安慰剂	12	②
吴刚等 (2017 年) ^[15]	55	55	53~75 (63.50±4.80)	54~78 (64.10±5.10)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
王媛媛等 (2016 年) ^[16]	38	38	48~77 (58.70±2.30)	49~76 (58.40±2.10)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	8	①②⑦
王芳 (2018 年) ^[17]	26	26	—	—	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	①②⑦
汤梦璐等 (2020 年) ^[18]	53	53	45~77 (57.55±2.98)	47~75 (56.70±2.60)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	4, 12	②
罗敏涛等 (2017 年) ^[19]	42	42	57.84±2.72	58.01±3.02	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次	12	①②
梁莉 (2022 年) ^[20]	46	46	38~75 (58.50±3.80)	35~76 (58.60±4.60)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
李婷等 (2015 年) ^[21]	50	50	58.80±8.60	60.70±7.20	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	2, 4, 8	②⑦
李健等 (2021 年) ^[22]	49	49	45~81 (59.74±11.03)	48~80 (58.65±10.46)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 2.5 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
李剑等 (2016 年) ^[23]	70	70	55~81 (66±6)	53~80 (65±7)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
李迪等 (2019 年) ^[24]	40	40	—	—	常规治疗+瑞舒伐他汀 20 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 20 mg, 1 日 1 次	24	①②③⑥⑧
景金凤等 (2022 年) ^[25]	60	60	56~75 (65.32±5.56)	56~74 (65.15±5.43)	瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	4	⑥
黄振等 (2022 年) ^[26]	50	50	45~73 (58.19±5.75)	47~72 (57.72±5.40)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	24	②⑦
胡永杰 (2022 年) ^[27]	36	36	63~81 (67.07±6.60)	62~78 (66.25±6.72)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②
和现静等 (2023 年) ^[28]	28	28	40~75 (52.05±5.92)	40~73 (51.92±5.67)	常规治疗+瑞舒伐他汀 5~20 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5~20 mg, 1 日 1 次	12	①②④⑤⑦
何伟等 (2019 年) ^[29]	45	45	62~81 (70.20±4.60)	65~84 (72.10±8.30)	瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	①②
方喜波等 (2015 年) ^[30]	43	43	65.40±10.50	64.10±12.90	常规治疗+瑞舒伐他汀 2.5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
初明等 (2020 年) ^[31]	46	46	66~81 (70.69±7.91)	65~82 (70.28±7.48)	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 5 mg, 1 日 1 次	12	①②⑦
程艳荣等 (2017 年) ^[32]	47	47	63.97±4.51	63.17±4.19	常规治疗+瑞舒伐他汀 20 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 20 mg, 1 日 1 次	12	①②⑦
陈秋等 (2020 年) ^[33]	39	39	50.85±7.31	52.34±6.27	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 2 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 2 次	8	①②④⑦
霍晓丽等 (2013 年) ^[34]	28	26	59.45±11.77	58.78±11.63	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②
冯海先等 (2020 年) ^[35]	44	44	51~76 (60.20±4.80)	49~75 (59.70±4.20)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	24	②③⑥
朱蓓等 (2020 年) ^[36]	24	24	45~77 (61.25±3.08)	47~75 (61.38±3.02)	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	12	②⑦
吴浩等 (2015 年) ^[37]	46	46	63.40±11.10	62.90±11.20	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次+依折麦布 10 mg, 1 日 1 次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg, 1 日 1 次	24	②③

文献	样本量/例		年龄/岁(范围, $\bar{x}\pm s$)		干预措施		疗程/ 周	结局指标
	联合治 疗组	对照组	联合治疗组	对照组	联合治疗组	对照组		
刘向娟(2018年) ^{〔38〕}	35	35	56~78(65.45±2.50)	55~79(65.40±2.80)	常规治疗+瑞舒伐他汀10 mg,1日1次+ 依折麦布10 mg,1日1次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg,1日1次	4	⑦
陈曦等(2012年) ^{〔39〕}	76	82	65.13±7.80	67.02±5.62	常规治疗+瑞舒伐他汀10 mg,1日1次+ 依折麦布10 mg,1日1次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg,1日1次	4、12	②⑦
Lee等(2020年) ^{〔40〕}	68	68	53.70±9.70	56.90±8.90	常规治疗+瑞舒伐他汀5 mg,1日1次+ 依折麦布10 mg,1日1次	常规治疗+瑞舒伐他汀 10 mg,1日1次	8	⑦

注:①总有效率;②LDL-C;③不良心血管事件发生率;④ADPN;⑤Vaspin;⑥炎症因子(hs-CRP);⑦不良反应;“—”表示无相关数据。

表 2 各结局指标的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数/项	异质性检验		效应模型	Meta 分析结果	
		I ² /%	P		MD/RR(95%CI)	P
主要结局指标						
调脂总有效率	10	0	0.99	固定	1.21(1.14~1.28)	<0.000 01
LDL-C	26	96	<0.000 01	随机	-0.75(-0.91~-0.60)	<0.000 01
不良心血管事件发生率	4	0	0.67	固定	0.45(0.33~0.63)	<0.000 01
次要结局指标						
hs-CRP	5	90	<0.000 01	随机	-1.36(-1.80~-0.92)	<0.000 01
ADPN	3	90	<0.000 1	随机	3.76(1.88~5.65)	<0.000 1
Vaspin	2	0	0.87	固定	-1.18(-1.48~-0.88)	<0.000 01
安全性结局指标:不良反应	18	0	0.71	固定	0.98(0.74~1.28)	0.87

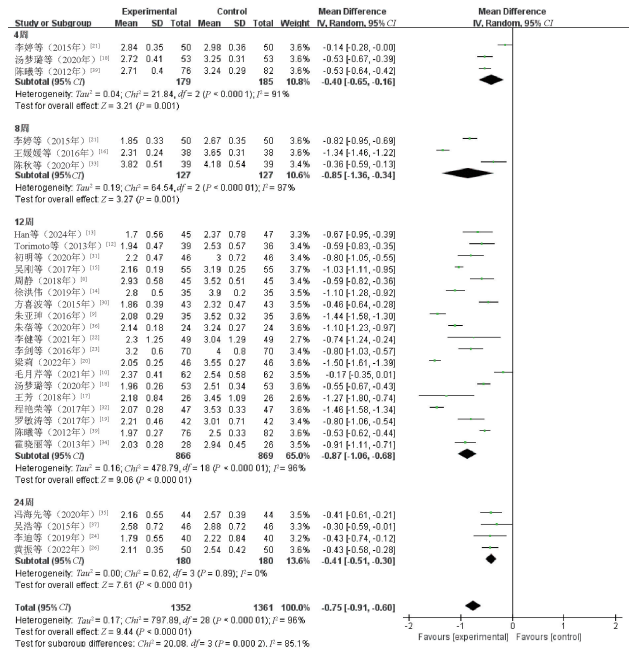


图 3 LDL-C 水平的亚组分析森林图

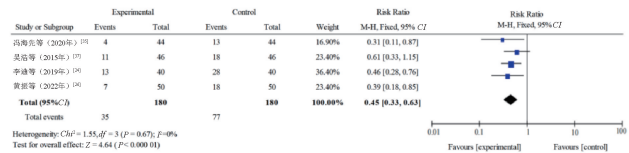


图 4 不良心血管事件的森林图

($MD=-1.10, 95\%CI=-1.33\sim-0.87, P<0.000\ 01$)。②1 项研究^{〔40〕}的疗程为 8 周,两组患者 hs-CRP 下调程度的差异无统计学意义($MD=-0.30, 95\%CI=-1.37\sim0.77, P=0.58$)。可能是因为两组患者的 hs-CRP 基线值本身都不高,而研究周期较短,难以观察药物的长期疗效。③1 项研究^{〔10〕}的疗程为 12 周,联

合治疗组患者的 hs-CRP 水平下调程度优于对照组,差异有统计学意义($MD=-1.90, 95\%CI=-2.20\sim-1.60, P<0.000\ 01$)。

④2 项研究^{〔24,35〕}的疗程为 24 周,各研究间异质性较前降低,但仍存在较显著异质性($P=0.01, I^2=83\%$),仔细阅读全文发现,2 项研究中瑞舒伐他汀使用剂量分别为 10、20 mg,剂量不同可能是异质性来源。结果显示,联合治疗组患者的 hs-CRP 水平下调程度优于对照组,差异有统计学意义($MD=-1.45, 95\%CI=-2.28\sim-0.61, P=0.000\ 7$)。

(2)ADPN。3 项研究^{〔10,28,33〕}报告了疗程结束后的 ADPN 水平,各研究间异质性显著($P<0.000\ 1, I^2=90\%$)。采用随机效应模型合并效应量,Meta 分析结果显示,联合治疗组患者的 ADPN 水平上调程度优于对照组,差异有统计学意义($MD=3.76, 95\%CI=1.88\sim5.65, P<0.000\ 1$),见表 2。排除文献^{〔33〕}后,各研究间异质性消失($P=0.74, I^2=0\%$),可能与该文献的干预剂量、疗程与其他 2 篇文献不同有关。

(3)Vaspin。2 项研究^{〔10,28〕}报告了疗程结束后的 Vaspin 水平,各研究间不存在异质性($P=0.87, I^2=0\%$)。采用固定效应模型合并效应量,Meta 分析结果显示,联合治疗组患者的 Vaspin 水平下调程度优于对照组,差异有统计学意义($MD=-1.18, 95\%CI=-1.48\sim-0.88, P<0.000\ 01$),见表 2。

2.3.3 安全性结局指标:18 项研究^{〔9-10,14-16,18,20,22-24,28,30-33,36,38,40〕}提及并存在药品不良反应,各研究间异质性不明显($P=0.71, I^2=0\%$)。采用固定效应模型分析,结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.98, 95\%CI=0.74\sim1.28, P=0.87$),提示两种用药方案的安全性相当,见表 2。

2.4 敏感性分析

敏感性分析采用逐一排除法,结果显示,忽略任何一项研究,各主要结局指标的显著性都不会发生改变,说明本研究结果具有稳健性。

2.5 发表偏倚

针对主要结局指标 LDL-C 水平绘制漏斗图进行发表偏倚检验,结果显示,发表偏倚不明显,见图 5。

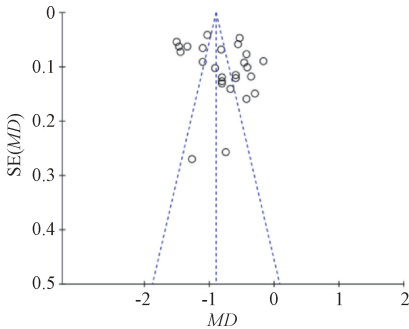


图 5 LDL-C 水平的漏斗图

3 讨论

《2023 年欧洲心脏病学会糖尿病和心血管疾病管理指南》指出,在单纯使用他汀类药物不能达到目标血脂的情况下,应加用依折麦布联合调脂^[3]。本研究对于调脂总有效率、LDL-C 水平等血脂指标的分析结果也显示,联合治疗组患者的血脂水平降低程度明显高于对照组。对于糖尿病患者而言,血脂水平异常易升高患者出现糖尿病并发症的风险^[41];改善脂质代谢情况可以进而改善体内炎症水平、氧化应激等,进一步维持患者血糖的稳态^[42]。因此,联合用药可作为单纯使用瑞舒伐他汀降脂不能达标的糖尿病患者的有效升级治疗。

本研究还探讨了联合用药对不良心血管事件的发生及炎症指标的影响。Meta 分析结果显示,与对照组比较,联合治疗组患者的不良心血管事件发生率更低。一项关于中强度他汀类药物联合依折麦布治疗冠心病患者的研究结果显示,联合治疗在心血管死亡、主要心血管事件或非致命性脑卒中的 3 年复合治疗方面不劣于高强度他汀类药物单一治疗,并且联合治疗的患者中 LDL-C 水平<70 mg/dL 的比例更高、因不耐受而停药或减量的情况更少^[43]。在另一项针对接受经皮冠状动脉介入治疗患者的研究中也观察到,他汀类药物联合依折麦布治疗组患者的主要心血管终点事件发生率明显降低^[44]。hs-CRP 为机体常见的炎症指标之一,高 hs-CRP 水平的患者,其心血管死亡风险可增加 2.03 倍^[45]。本研究结果显示,联合用药能够显著降低糖尿病患者的 hs-CRP 水平,可能与其显著改善血脂,进而减少血脂相关的炎症反应相关。

本研究还对两组患者体内 ADPN、Vaspin 水平进行了比较,结果显示,联合治疗组方案能够更明显地上调患者体内 ADPN 水平,降低 Vaspin 水平。ADPN 是一种被认为能够抗炎、改善胰岛素抵抗的有益脂肪因子,可通过抑制 gp91phox 和硝基酪氨酸蛋白来抑制氧化应激,减少炎症分子的产生,改善糖尿病患者的内皮功能障碍^[46-47]。依折麦布可能通过降低内脏脂肪细胞对脂肪酸的摄取来减少内脏脂肪,进而提高患者体内 ADPN 水平^[48]。Vaspin 是一种新发现的脂肪因子,与 ADPN 作用相似,但其水平与血管和代谢功能障碍的风险呈正相关,Vaspin 水平下调说明患者体内炎症水平与代谢情况有所改善^[49]。

本研究尚存在一定的局限性:(1)缺乏高质量文献,大多

数研究未提及盲法的设计,部分研究未提及具体的随机化方法。(2)仅纳入了中英文文献,且文献局限于亚洲地区中日韩三国,尤以中文文献多见;纳入的文献多为小样本 RCT,缺乏多中心、大样本研究,不同地区具体用药方案不完全相同等。上述问题都可能会对研究结果产生影响,期待未来研究者能够开展更规范的大样本、多中心 RCT 研究,对本研究结果进行补充、验证。

综上所述,本研究结果表明,瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗糖尿病患者,在调脂、改善炎症反应、防治不良心血管事件发生方面的总体效果均强于单纯使用瑞舒伐他汀,并且对维持血糖的稳态也起到一定的作用。另外,两组患者治疗期间出现不良反应的情况相似,提示联合用药的安全性,与单纯使用瑞舒伐他汀相当。

(所有作者声明不存在利益冲突关系)

参考文献

[1] YUN J S, KO S H. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes[J]. Metabolism, 2021, 123: 154838.

[2] BAHIRU E, HSIAO R, PHILLIPSON D, et al. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2021, 23(4): 26.

[3] MARX N, FEDERICI M, SCHÜTT K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. Eur Heart J, 2023, 44(39): 4043-4140.

[4] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1): 111-188.

[5] HOLECKI M, HANDZLIK-ORLIK G, ALMGREN-RACHTAN A, et al. The decreased achievement of therapeutic goal in lipid lowering therapy in obese and diabetic patients in Poland[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(1): 6-12.

[6] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271.

[7] CHILBERT M R, VANDUYN D, SALAH S, et al. Combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin for dyslipidemia: current insights[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2177-2186.

[8] 周静. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病并发高脂血症的应用效果研究[J]. 糖尿病天地, 2018, 15(12): 9-10.

[9] 朱亚坤. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病合并高脂血症的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(9): 1183-1185.

[10] 毛月芹, 刘晔, 苏建华. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病合并高脂血症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(20): 2741-2744.

[11] 刘国仗, 胡大一, 陶萍, 等. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(1): 5-11.

[12] 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.

[13] HAN J H, JOUNG K H, LEE J C, et al. Comparative efficacy of rosuvastatin monotherapy and rosuvastatin/ezetimibe combination therapy on insulin sensitivity and vascular inflammatory response in

- paticnts with type 2 diabetes mellitus[J].
- Diabetes Metab J*
- , 2024, 48(1): 112-121.
- [14] 徐洪伟. 瑞舒伐他汀钙联合依折麦布对降脂未达标的 2 型糖尿病患者的疗效分析[J]. *北京医学*, 2019, 41(10): 938-940.
 - [15] 吴刚, 孔令飞. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿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*, 2017, 15(4): 471-473.
 - [16] 王媛媛, 吴丹静, 李艳伟, 等. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病并发高脂血症的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(6): 1358-1359.
 - [17] 王芳. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗糖尿病并发高脂血症的疗效观察[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(7): 1050-1052.
 - [18] 汤梦璐, 卢明何, 何彩霞, 等. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗糖尿病肾病的临床效果分析[J]. *中国处方药*, 2020, 18(7): 139-140.
 - [19] 罗敏涛, 葛丽春, 陈建鹏. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病合并高脂血症的疗效及安全性分析[J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18(12): 1325-1327.
 - [20] 梁莉. 2 型糖尿病合并高脂血症患者应用依折麦布与瑞舒伐他汀联合治疗的效果研究[J]. *中外女性健康研究*, 2022(1): 32-33.
 - [21] 李婷, 何剑琴, 陈连剑, 等. 瑞舒伐他汀联合依折麦布调脂治疗糖尿病 50 例临床评价[J]. *中国药业*, 2015, 24(18): 33-34, 35.
 - [22] 李健, 邹慧. 瑞舒伐他汀与依折麦布联合治疗在老年糖尿病并发高脂血症中的临床疗效[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(3): 414-415.
 - [23] 李剑, 闫双通, 龚燕平, 等. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的临床效果[J]. *中国医药*, 2016, 11(6): 821-824.
 - [24] 李迪, 马吉杰. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗急性冠脉综合征合并糖尿病 80 例的疗效[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(2): 192-196.
 - [25] 景金凤, 梅志敏, 梁丽莉. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病合并高脂血症患者的临床疗效[J]. *黑龙江医药科学*, 2022, 45(1): 105-106.
 - [26] 黄振, 郭玲. 瑞舒伐他汀联合依折麦布对 2 型糖尿病合并冠心病患者的疗效观察[J]. *中国卫生工程学*, 2022, 21(2): 307-309.
 - [27] 胡永杰. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病的效果分析[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2022, 10(18): 87-89.
 - [28] 和现静, 张琳. 2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱患者应用依折麦布片、瑞舒伐他汀联合治疗的效果评价[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(23): 35-37.
 - [29] 何伟, 李儒佑, 杨娟. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病合并高脂血症的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(9): 1107-1108, 1111.
 - [30] 方喜波, 王宁, 卢德媛. 依折麦布联合瑞舒伐他汀在 2 型糖尿病合并高脂血症患者中的疗效[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(1): 57-59, 63.
 - [31] 初明, 马晓珊. 瑞舒伐他汀联合依折麦布治疗老年糖尿病并发高脂血症的临床疗效[J]. *世界复合医学*, 2020, 6(2): 168-170.
 - [32] 程艳荣, 王琳, 张麦浪. 依折麦布联合瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病合并高脂血症患者血脂水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(19): 13-14.
 - [33] 陈秋, 秦得营, 李爱敏, 等. 依折麦布片联合瑞舒伐他汀钙片治疗 2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(11): 1457-1459.
 - [34] 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, 9(5): 46-47.
 - [35] 冯海先, 张玉凤, 任小燕, 等. 依折麦布联合瑞舒伐他汀钙治疗 2 型糖尿病合并冠心病的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(5): 797-800.
 - [36] 朱蓓, 蒋艺兰. 依折麦布片联合瑞舒伐他汀钙片治疗 2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱患者的临床疗效及安全性[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(101): 3-4.
 - [37] 吴浩, 张清队, 蔡文标, 等. 依折麦布联合瑞舒伐他汀治疗不稳定型心绞痛合并 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 15(6): 1522-1524.
 - [38] 刘向娟. 心绞痛合并 2 型糖尿病临床疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2018, 6(16): 67, 69.
 - [39] 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.
 - [40] LEE J, HWANG Y C, LEE W J, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin/ezetimibe combination therapy and rosuvastatin monotherapy on lipoprotein in patients with type 2 diabetes: multicenter randomized controlled study [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 859-871.
 - [41] EID S, SAS K M, ABCOUWER S F, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(9): 1539-1549.
 - [42] ATHYROS V G, DOUMAS M, IMPRIALOS K P, et al. Diabetes and lipid metabolism[J]. *Hormones (Athens)*, 2018, 17(1): 61-67.
 - [43] KIM B K, HONG S J, LEE Y J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10349): 380-390.
 - [44] LEE S J, JOO J H, PARK S, et al. Combination lipid-lowering therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82(5): 401-410.
 - [45] LI Y W, ZHONG X M, CHENG G C, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: a meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 75-82.
 - [46] RIZZO M R, FASANO R, PAOLISSO G. Adiponectin and cognitive decline[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2010.
 - [47] LEE S, ZHANG H R, CHEN J P, et al. Adiponectin abates diabetes-induced endothelial dysfunction by suppressing oxidative stress, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetic mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(1): H106-H115.
 - [48] TAKASE H, DOHI Y, OKADO T, et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(12): 1287-1294.
 - [49] RASHAD N M, AHMED H S, ASHOUR W M R, et al. Association of vaspin gene expression and its serum level on the risk of ischemic stroke in type 2 diabetic Egyptian patients: prospective case-control study[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2020, 67(6): 912-919.

(收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-03-26)