

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.030
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190625.1116.015.html(2019-06-26)

依折麦布预防心血管事件效果及其安全性的 Meta 分析

宫玉琪¹, 马建新², 姜巧巧³

(1. 北京市朝阳区劲松社区卫生服务中心全科 100021; 2. 北京市朝阳区疾病预防控制中心流行病和
地方病控制科 100021; 3. 北京市垂杨柳医院疾控科 100022)

[摘要] **目的** 通过 Meta 分析方法探讨依折麦布联合他汀类药物对心血管事件的预防作用及其安全性。
方法 检索 Medline、Cochrane Database、Web of Science 及 SCOPUS 等数据库,检索时间为建库至 2018 年 6 月,获取依折麦布合并他汀类药物对比单用他汀类药物或者安慰剂的随机对照研究,并进行 Meta 分析。
结果 最终纳入 7 项随机对照研究,共计 32 193 例患者。合并分析发现,与单用他汀类药物或者安慰剂比较,依折麦布联合他汀类药物可以降低非致死性心肌梗死风险($RR=0.88,95\%CI:0.81\sim0.95,P=0.001$)和脑卒中风险($RR=0.85,95\%CI:0.75\sim0.96,P=0.007$),但是对全因死亡、心血管死亡、癌症、肝酶异常和肌病的发生无显著影响。
结论 与单用他汀类药物或者安慰剂相比,依折麦布联合他汀类药物治疗可以降低非致死性心肌梗死和脑卒中风险,但不影响全因死亡、心血管死亡、癌症等发生率。

[关键词] 依折麦布;羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂;心血管事件;死亡率
[中图法分类号] R589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2822-04

Efficacy and safety of ezetimibe in preventing cardiovascular events:a Meta-analysis

GONG Yuqi¹, MA Jianxin², JIANG Qiaoqiao³

(1. Department of General Practice, Community Health Service Center of Jinsong Community, Chaoyang District, Beijing 100021, China; 2. Department of Epidemiology and Endemic Disease Control, Centers for Disease Control and Prevention of Chaoyang District, Beijing 100021, China; 3. Department of Disease Control, Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of the combined therapy of ezetimibe and statins on cardiovascular events by Meta-analysis. **Methods** The databases of Medline, Cochrane Database, Web of Science and SCOPUS were searched from inception to June 2018. Random controlled trials (RCT) comparing the efficacy and safety of ezetimibe combined with statin and statin monotherapy or placebo were retrieved and Meta-analyzed. Poole relative risk (RR) was calculated to estimate the risk of cardiovascular events. **Results** Seven RCTs included a total of 32 193 patients were concluded in this study. Meta-analysis found that therapy of ezetimibe combined with statins could significantly reduce the risk of non-fatal myocardial infarction ($RR=0.88,95\%CI:0.81-0.95,P=0.001$) and stroke ($RR=0.85,95\%CI:0.75-0.96,P=0.007$) when compared with therapy of statin monotherapy or placebo, but had no effect on all-cause mortality, cardiovascular mortality, and risk of cancer, liver enzyme abnormalities and myopathy(all $P>0.05$). There were no obvious heterogeneity between studies or publication bias. **Conclusion** Compared with statin monotherapy or placebo, ezetimibe combined with statins significantly reduces the risk of myocardial infarction and stroke, and without effect on all-cause mortality, cardiovascular mortality and cancer etc.

[Key words] ezetimibe; hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; cardiovascular events; mortality

人体胆固醇主要来源于肝脏合成和肠道吸收。依折麦布通过与小肠黏膜刷状缘上的转运蛋白 NPC1L1 结合,抑制肠道对胆固醇的吸收,从而达到降脂目的^[1]。依折麦布与他汀类药物联合使用时,通过同时阻断外源性吸收和内源性合成两个途径,可进一步降低 20%~25%的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)^[2]。既往研究表明,他汀类药物通过调控 LDL-C 水平,可以有效降低多

种心血管事件的发生率^[3]。但是,在他汀类药物的基础上,依折麦布的降血脂效果能否降低心血管不良事件的发生仍然不太清楚。因此,本研究对依折麦布联合他汀类药物的随机对照研究进行 Meta 分析,分析其对心血管事件的预防作用及安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略与纳入排除标准 以“ezetimibe”

和“randomized controlled trial”为关键词检索 Medline、Cochrane Database、Web of Science 及 SCOPUS 等数据库,检索时间为建库至 2018 年 6 月,检索限定为英文文献。此外还根据所检索文章的参考文献进一步搜索更多相关文献。文献纳入标准为:(1)试验组单独使用依折麦布或者依折麦布联合他汀类药物,对照组使用相同的他汀类药物或者安慰剂;(2)随机对照研究。比较两组的各类结局事件发生率(死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中、癌症、肝酶异常、肌病),其中肝酶异常定义为丙氨酸氨基转移酶或者天门冬氨酸氨基转移酶大于 3 倍正常值上限,肌病定义为肌酸激酶大于 10 倍正常值上限;(3)随访时间大于 6 个月,纳入患者数量大于 200 例。排除综述文章、会议文章、重复性研究、样本量较小的研究。

1.2 文献质量评价 使用 Cochrane Handbook 所推荐的 RCT 质量评价标准对文献的选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚及其他偏倚等进行评估。偏倚风险评估由 2 名作者分别独立完成,如果发生分歧,则由第 3 名作者判断。

1.3 数据提取 所有纳入的文献提取如下信息:作者、发表时间、干预方式、随访时间、样本量、纳入标准、性别、年龄、BMI、糖尿病、冠状动脉疾病、高血压、外周动脉病、基线 LDL-C、全因死亡、心血管死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中、癌症、肝酶异常、肌病等。

1.4 统计学处理 采用 Stata11.0 软件进行统计分析。使用 I^2 评估各研究间异质性;若 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 <$

50%,表明存在中等或者较小异质性,使用固定效应模型进行合并,否则采用随机效应模型。比较两组之间各类随访结局发生率,计算合并相对风险度(relative risk,RR)及其 95%CI。此外,根据对照组使用干预方法不同(他汀类药物或者安慰剂)进行亚组分析。使用漏斗图和 Egger 检验来评估发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献特征 通过检索从各数据库获得 3 149 篇文献研究,剔除重复后剩余 624 篇文献研究,根据纳入排除标准排除后剩余 9 项研究。其中 1 项研究^[4]未报道具体的心血管事件数量,1 项^[5]未使用固定剂量他汀类药物,均剔除出本研究,最终纳入 7 项研究^[6-12]。其中 5 项研究^[6-7,10-12]比较了依折麦布联合他汀类药物与单用他汀类药物的效果,2 项研究^[8-9]比较了依折麦布联合他汀类药物与安慰剂的效果。在纳入患者方面,2 项研究^[11-12]纳入了急性冠状动脉综合征患者,2 项研究^[6,9]纳入慢性肾病患者,其余 3 项分别纳入家族性高胆固醇血症^[7]、主动脉狭窄^[8]及进行血管手术的患者^[10]。纳入的研究包括 32 193 例患者,其中 16 100 例患者(试验组)接受依折麦布联合他汀类药物治疗,16 083 例患者(对照组)单用他汀类药物或者安慰剂治疗,随访时间 6~72 个月。各研究特征见表 1。根据质量评价标准,其中 4 项研究^[7-9,11]研究偏倚风险较低,且均为随机双盲对照研究;3 项研究^[6,10,12]偏倚风险偏高,采用随机、开放标签试验设计。

表 1 纳入本次 Meta 分析的研究基本情况

研究	发表年	试验组	对照组	随访 病例数(试验组/ 对照组,n)		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	男性 (%)	糖尿病 (%)	冠状动脉 疾病(%)	高血压 (%)	外周动脉 疾病(%)	基线 LDL-C (g/L)
LANDRAY 等 ^[6]	2006	E 10 mg + S 20 mg	S 20 mg	6	102/101	60	27	69	11	—	—	—	119
KASTELEIN 等 ^[7]	2008	E 10 mg + S 80 mg	S 80 mg	24	357/363	46	27	51	2	6	16	—	319
ROSSEBO 等 ^[8]	2008	E 10 mg + S 40 mg	安慰剂	52.2	944/929	68	27	61	0	0	52	0	140
BAIGENT 等 ^[9]	2011	E 10 mg + S 20 mg	安慰剂	58.8	4 650/4 620	62	27	63	23	—	—	—	107
KOUVELOS 等 ^[10]	2013	E 10 mg + R 10 mg	R 10 mg	12.0	126/136	71	—	90	30	49	81	—	146
CANNON 等 ^[11]	2015	E 10 mg + S 40 mg	S 40 mg	72.0	9 067/9 077	64	28	76	27	100	61	6	94
HAGIWARA 等 ^[12]	2017	E 10 mg + P 2 mg	P 2 mg	46.3	864/857	66	—	76	30	—	68	2	135

E:依折麦布;S:辛伐他汀;R:瑞舒伐他汀;P:匹伐他汀;—:此项无数据

表 2 纳入 Meta 分析的研究中各类事件发生情况(试验组/对照组,n/n)

研究	发表年	全因死亡	心血管死亡	脑卒中	非致死性心肌梗死	癌症	肝酶异常	肌病
LANDRAY 等 ^[6]	2006	3/0	2/0	1/0	—	1/0	0/1	0/0
KASTELEIN 等 ^[7]	2008	2/1	2/1	1/1	3/1	—	10/8	4/8
ROSSEBO 等 ^[8]	2008	105/100	47/56	33/29	17/26	105/70	16/5	2/2
BAIGENT 等 ^[9]	2011	1 142/1 115	361/388	131/174	134/159	438/439	30/26	21/21
KOUVELOS 等 ^[10]	2013	0/6	0/5	1/1	0/1	0/1	—	—
CANNON 等 ^[11]	2015	1 215/1 231	537/538	296/345	945/1083	748/732	224/208	15/10
HAGIWARA 等 ^[12]	2017	42/60	—	18/33	11/10	33/42	8/8	28/15

—:此项无数据

表 3 依折麦布联合他汀类药物预防心血管事件的 Meta 分析结果

事件	他汀类药物对照				安慰剂对照				依折麦布联合他汀类药物			
	合并 RR	95%CI	P	I ² (%)	合并 RR	95%CI	P	I ² (%)	合并 RR	95%CI	P	I ² (%)
全因死亡	0.98	0.91~1.05	0.50	47	1.02	0.95~1.09	0.67	0	1.00	0.95~1.05	0.84	26
心血管死亡	1.00	0.89~1.12	0.95	21	0.92	0.81~1.05	0.19	0	0.96	0.88~1.05	0.37	0
脑卒中	0.87	0.75~1.01	0.07	0	0.81	0.66~0.99	0.04	50	0.85	0.75~0.96	0.007	0
非致死性心 肌梗死	0.89	0.82~0.97	0.005	0	0.81	0.66~1.01	0.06	0	0.88	0.81~0.95	0.001	0
癌症	1.01	0.92~1.11	0.85	0	1.16	0.82~1.66	0.41	80	1.04	0.92~1.17	0.53	33
肝酶异常	1.08	0.90~1.29	0.43	0	1.72	0.66~4.53	0.27	67	1.12	0.94~1.32	0.20	0
肌病	1.41	0.91~2.20	0.13	42	0.99	0.56~1.77	0.98	0	1.24	0.87~1.76	0.23	9

2.2 Meta 分析结果 各项研究中的全因死亡、心血管死亡、非致死性心肌梗死、脑卒中、癌症、肝酶升高及肌病等情况见表 2。对各项结果进行异质性分析和合并 Meta 分析,并按照对照组单用他汀类药物或者安慰剂进行亚组分析,见表 3。

2.2.1 依折麦布降低心肌梗死及脑卒中风险 在试验组中有 6.93% 的患者发生非致死性心肌梗死,在对照组中有 8.01% 的患者发生非致死性心肌梗死。各研究之间无异质性,故采用固定效应模型进行合并,结果表明试验组药物较对照组可降低非致性心肌梗死发生风险($RR=0.88,95\%CI:0.81\sim0.95,P=0.001$),见图 1。亚组分析发现,依折麦布联合他汀类药物与单用他汀类药物相比,非致死性心肌梗死发生风险降低($RR=0.89,95\%CI:0.82\sim0.97,P=0.005$);但与安慰剂相比未发现风险降低($RR=0.81,95\%CI:0.66\sim1.01,P=0.060$)。类似的,试验组药物较对照组可降低脑卒中发生风险($RR=0.85,95\%CI:0.75\sim0.96,P=0.007$),见图 2。亚组分析发现,依折麦布联合他汀类药物与单用他汀类药物比较脑卒中风险未降低($RR=0.87,95\%CI:0.75\sim1.01,P=0.07$),但与安慰剂相比脑卒中风险显著降低($RR=0.81,95\%CI:0.66\sim0.99,P=0.04$)。

和 6.5%。Meta 分析尚未发现依折麦布联合他汀类药物可改变全因死亡发生风险($RR=1.00,95\%CI:0.95\sim1.05,P=0.84$)、心血管死亡发生风险($RR=0.96,95\%CI:0.88\sim1.05,P=0.37$)。两组患者中分别有 8.4% 和 8.2% 的新发癌症,依折麦布联合他汀类药物未增加癌症发生率($RR=1.04,95\%CI:0.92\sim1.17,P=0.53$)。亚组分析也未发现上述各类事件发生风险的显著变化。在其他不良反应方面,与单用他汀药物或者安慰剂相比,依折麦布联合他汀类药物治疗并没有增加肝酶异常和肌病的发生风险($RR=1.12,95\%CI:0.94\sim1.32,P=0.20;RR=1.24,95\%CI:0.87\sim1.76,P=0.23$)。

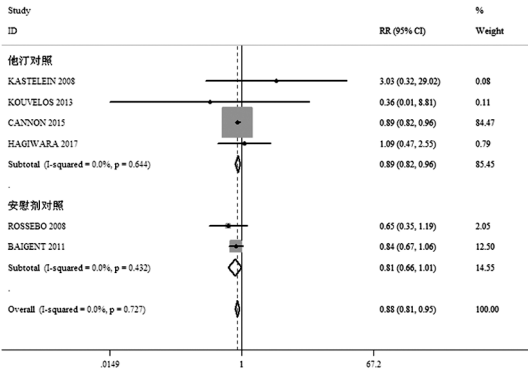


图 2 依折麦布联合他汀类药物治疗与脑卒中发生风险的 Meta 分析森林图

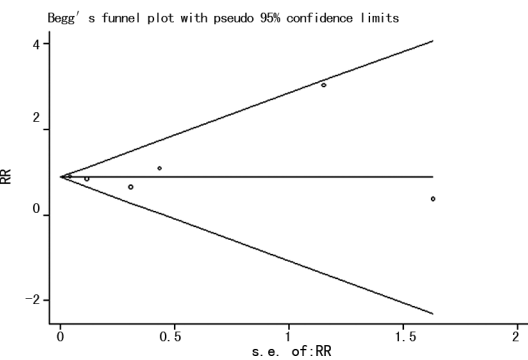


图 3 依折麦布联合他汀类药物治疗与非致死性心肌梗死发生风险的发表偏倚漏斗图

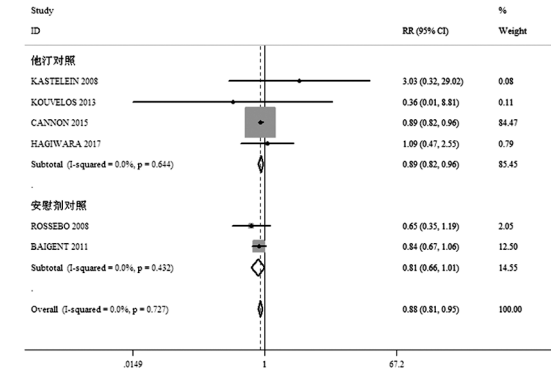


图 1 依折麦布联合他汀类药物治疗与非致死性心肌梗死发生风险的 Meta 分析森林图

2.2.2 依折麦布不增加死亡及其他不良反应事件风险 在试验组和对照组中均有 15.6% 的患者在随访期间死亡,而因心血管事件死亡的患者分别为 6.2%

2.3 敏感性分析 对上述各类事件发生风险进行敏感性分析,发现 CANNON 等^[11]的研究对非致死性心

肌梗死发生风险的合并结果有影响。剔除该研究后,其余各项研究合并分析未发现依折麦布联合他汀类药物仍可降低非致死性心肌梗死发生风险($RR=0.84, 95\%CI:0.68\sim1.02, P=0.09$)。

2.4 发表偏倚 对上述各项分析进行发表偏倚评估,漏斗图均基本对称(图 3),Egger 检验发现 $P>0.05$,表明本研究无明显的发表偏倚。见图 3、4。

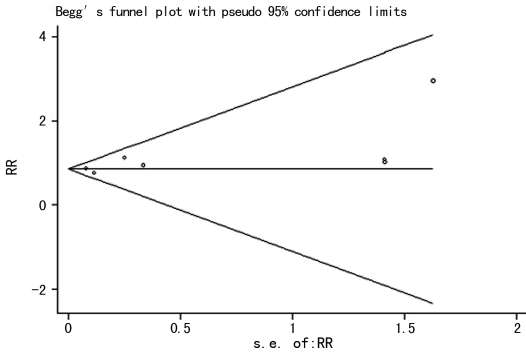


图 4 依折麦布联合他汀类药物治疗与脑卒中发生风险的发表偏倚漏斗图

3 讨论

降低 LDL-C 是预防动脉粥样硬化的重要手段,但是高剂量的他汀类药物会增加癌症、血糖异常、肝酶升高、肌病等的风险^[13]。依折麦布联合他汀类药物治疗可以有效降低 LDL-C,但其安全性及对心血管事件的影响尚缺乏定论。此次 Meta 分析研究发现,依折麦布联合他汀类药物治疗可以降低非致死性心肌梗死和脑卒中的发生风险,但是对全因死亡、心血管死亡、癌症等风险无影响,也不会引起肝毒性和肌毒性。

此次 Meta 分析的结果与目前最大的 2 项研究部分结果相符。BAIGENT 等^[9]的研究纳入了 9 270 例慢性肾病患者,发现与安慰剂组比较,依折麦布联合他汀类药物治疗能显著降低缺血性脑卒中和再血管化事件风险,以及降低 17% 的主动脉粥样硬化风险,但是对非致死性心肌梗死、心血管死亡、癌症、肝酶异常、肌病等风险无显著影响。CANNON 等^[11]的研究则纳入了 18 144 例急性冠状动脉综合征患者,经过 6 年的随访,发现与单用他汀类药物相比,依折麦布联合他汀类药物能显著降低非致死性心肌梗死、缺血性脑卒中等风险,但是对全因死亡、心血管死亡、癌症、肝酶异常及肌病等无显著影响。

既往 1 项 Meta 分析^[14]同样对依折麦布预防心血管事件及其安全性进行了分析,但并没有发现依折麦布联合他汀类药物能显著降低全因死亡、心血管死亡、脑卒中、心肌梗死、癌症及严重不良反应等发生风险,提示除了降脂外,依折麦布并不能带来更多临床受益。而本次研究发现,使用依折麦布联合他汀类药物较单用他汀类药物或安慰剂可以显著降低非致死

性心肌梗死和脑卒中风险。原因可能如下,(1)本次研究进一步纳入 CANNON 等^[11]和 HAGIWARA 等^[12]的 2 项研究,极大扩大分析样本量,使得结果更加可靠。(2)既往研究的结论主要来源于 ROSSEBO 等^[8]和 BAIGENT 等^[9]的 2 项研究,分别纳入主动脉瓣狭窄和慢性肾病患者,这些患者本身的心血管事件发生风险较低,因此不能有效反应依折麦布对心血管事件的预防作用。而本次研究纳入更多急性冠状动脉综合征和血脂异常患者,能够更加真实代表依折麦布的使用人群,反应其对心血管事件的预防作用。

当然,本项研究还存在一些缺陷。首先,纳入研究对象比较复杂,包括急性冠状动脉综合征、慢性肾病、高血脂等,可能纳入了低心血管事件风险的患者,因此会对依折麦布预防心血管事件的作用评估造成偏倚。其次,由于对照组使用他汀类药物或者安慰剂,而实验组均使用依折麦布联合他汀类药物,因此心肌梗死和脑卒中风险的降低可能并不是来源于依折麦布本身,可能来自联合治疗导致的 LDL-C 进一步降低。但本次 Meta 分析尚未对 LDL-C 的降低与上述风险之间的关系进行研究。

总体来说,本次 Meta 分析通过纳入 7 项临床随机对照研究,发现依折麦布联合他汀类药物可以降低心肌梗死和脑卒中风险,但对全因死亡、心血管死亡、癌症、肝毒性和肌毒性无明显影响。

参考文献

[1] GARCIA-CALVO M, LISNOCK J, BULL H G, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(23):8132-8137.

[2] BALLANTYNE C M, BLAZING M A, KING T R, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(12):1487-1494.

[3] BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials [J]. Lancet, 2010, 376 (9753): 1670-1681.

[4] BALLANTYNE C M, LIPKA L J, SAGER P T, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia[J]. Int J Clin Pract, 2004, 58 (7):653-658.

[5] TSUJITA K, SUGIYAMA S, SUMIDA H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(5):495-507.

(下转第 2833 页)

- perfusion[J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(2): 179-196.
 - [16] GIANNETTI A, MATERGI M, BISCONTRI M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in clinical practice in Crohn's disease; feasibility of destruction/replenishment method and software analysis[J]. J Ultrasound, 2017, 20(4): 309-319.
 - [17] 魏淑萍, 杨斌, 徐超丽, 等. 常规超声检查及超声造影在克罗恩病诊断中的应用价值[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(6): 406-410.
 - [18] CHIBA T, SUZUKI K, MATSUMOTO T. Plasma-free amino acid profiles in Crohn's disease; relationship with the Crohn's disease activity index[J]. Clin Med Insights Gastroenterol, 2018, 11: 1179552218791173.
 - [19] QUAIA E, GENNARI A G, COVA M A, et al. Differentiation of inflammatory from fibrotic ileal strictures among patients with Crohn's disease based on visual analysis; feasibility study combining conventional B-mode ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and strain elastography[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(4): 762-770.
 - [20] NYLUND K, SÆVIK F, LEH S, et al. Interobserver analysis of CEUS-derived perfusion in fibrotic and inflammatory Crohn's disease[J]. Ultraschall Med, 2019, 40(1): 76-84.
 - [21] QUAIA E, SOZZI M, ANGILERI R, et al. Time-intensity curves obtained after microbubble injection can be used to differentiate responders from nonresponders among patients with clinically active Crohn's disease after 6 weeks of pharmacologic treatment[J]. Radiology, 2016, 281(2): 606-616.
 - [22] SAEVIK F, NYLUND K, HAUSKEN T, et al. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(11): 2029-2037.
 - [23] LU C, GUI X, CHEN W, et al. Ultrasound shear wave elastography and contrast enhancement: effective biomarkers in Crohn's disease strictures[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(3): 421-430.
 - [24] GOERTZ R S, LUEKE C, WILDNER D, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of the bowel wall as a possible marker of inflammatory activity in patients with Crohn's disease[J]. Clin Radiol, 2018, 73(7): 678.
 - [25] SERRA C, RIZZELLO F, PRATICO C, et al. Real-time elastography for the detection of fibrotic and inflammatory tissue in patients with stricturing Crohn's disease[J]. J Ultrasound, 2017, 20(1): 273-284.
- (收稿日期: 2019-02-05 修回日期: 2019-03-20)
-
- (上接第 2825 页)
- [6] LANDRAY M, BAIGENT C, LEAPER C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UKHARP-II) Study; a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(3): 385-395.
 - [7] KASTELEIN J J, AKDIM F, STROES E S, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. N Engl J Med, 2008, 358(14): 1431-1443.
 - [8] ROSSEBO A B, PEDERSEN T R, BOMAN K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis[J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1343-1356.
 - [9] BAIGENT C, LANDRAY M J, REITH C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2011, 377(9784): 2181-2192.
 - [10] KOUVELOU G N, ARNAOUTOGLU E M, MATSAGKAS M I, 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.
 - [11] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(25): 2387-2397.
 - [12] HAGIWARA N, KAWADA-WATANABE E, KOYANAGI R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial[J]. Eur Heart J, 2017, 38(29): 2264-2276.
 - [13] PREISS D, SESHASAI S R, WELSH P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. JAMA, 2011, 305(24): 2556-2564.
 - [14] BATTAGLIA A, DONZELLI A, FONT M, et al. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124587.
- (收稿日期: 2019-03-15 修回日期: 2019-04-29)