

导管主动脉瓣置换术后抗血小板药单用或双联治疗短期并发症有效性和安全性的Meta分析[△]

朱岳鑫*, 黄雨思, 陈慧婷, 张 蕾, 李 旸, 邹子元, 曾庆春#, 许顶立(南方医科大学第一临床医学院/南方医科大学南方医院心血管内科“器官衰竭防治”国家重点实验室, 广州 510515)

中图分类号 R542.5² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)09-1271-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.09.24

摘要 目的:系统评价单用抗血小板治疗方案对比双联抗血小板治疗方案治疗经导管主动脉瓣置换术(TAVI)后短期并发症的有效性和安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane临床对照试验注册中心、Web of Science、中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统及中国临床试验注册中心,检索时限为自建库时起至2019年1月,收集单用抗血小板治疗方案对比双联抗血小板治疗方案治疗TAVI后短期并发症有效性(术后30 d全因死亡率、30 d卒中发生率及30 d心肌梗死发生率)与安全性(术后30 d出血事件发生率)的随机对照试验(RCT)与观察性研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取后并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0(RCT)和纽卡斯尔-渥太华(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表(观察性研究)进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入3项RCT和7项队列研究,合计3 188例患者。Meta分析结果显示,单用抗血小板治疗组患者TAVI后30 d全因死亡率[OR=0.48, 95% CI(0.32, 0.73), $P<0.001$]、30 d出血事件发生率[OR=0.43, 95% CI(0.30, 0.59), $P<0.001$]显著低于双联抗血小板治疗组的患者,差异均有统计学意义。但两组患者术后30 d卒中发生率[OR=0.63, 95% CI(0.38, 1.06), $P=0.08$]、30 d心肌梗死发生率[OR=1.09, 95% CI(0.46, 2.59), $P=0.85$]比较,差异均无统计学意义。结论:单用抗血小板治疗方案对比双联抗血小板治疗方案可降低TAVI后30 d全因死亡率和30 d出血事件发生率。

关键词 经导管主动脉瓣置换术;抗血小板;阿司匹林;氯吡格雷;双联;单用;Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Single or Dual Antiplatelet Therapy for Short-term Complications after Transcatheter Aortic Valve Implantation

ZHU Yuexin, HUANG Yusi, CHEN Huiting, ZHANG Lei, LI Yang, ZOU Ziyuan, ZENG Qingchun, XU Dingli (State Key Laboratory of "Organ Failure Prevention and Treatment", the First College of Clinical Medicine, Southern Medical University/Dept. of Cardiovascular Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate effectiveness and safety of single antiplatelet therapy (SAPT) versus dual antiplatelet therapy (DAPT) on short-term complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane clinical controlled trials registry, Web of Science, CNKI, Wanfang database, CBM and Chinese Clinical Trial Registry, RCTs and observational studies about effectiveness (all-cause mortality, incidence of stroke and incidence of myocardial infarction 30 days after operation) and safety (the incidence of bleeding events at 30 days after operation) of SAPT versus DAPT on short-term complications of TAVI were collected during the date of database establishment to Jan. 2019. After data extraction of included studies and quality evaluation with Cochrane system evaluator manual 5.1.0 (for RCT) and the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (for observational studies), Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 3 RCTs and 7 cohort studies were included, involving 3 188 patients. Results of Meta-analysis showed that the incidence of all-cause mortality 30 days after operation [OR=0.48, 95% CI (0.32, 0.73), $P<0.001$] and the incidence of bleeding events 30 days after operation [OR=0.43, 95% CI (0.30, 0.59), $P<0.001$] in SAPT group were significantly lower than DAPT group, with statistical significance. There was no statistical significance in the incidence of stroke 30 days after operation [OR=0.63, 95% CI (0.38, 1.06), $P=0.08$] or the

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770386, 81570352);广东省科技计划项目(No.2017A050501019);大学生创新创业训练计划项目(No.201812121150)

* 本科生。研究方向:钙化性主动脉瓣膜疾病的诊断与治疗。电话:020-61641509。E-mail:zhuyuexin96@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:钙化性主动脉瓣膜疾病的诊断与治疗。电话:020-61641509。E-mail:qingchunzeng@smu.edu.cn

incidence of myocardial infarction 30 days after operation [OR=1.09, 95% CI (0.46, 2.59), $P=0.85$] between 2 groups. CONCLUSIONS: Compared with DAPT, SAPT can decrease the incidence of all-cause mortality 30 days after TAVI and the incidence of bleeding events 30 days after TAVI.

KEYWORDS Transcatheter aortic valve implantation; Antiplatelet; Aspirin; Clopidogrel; Dual; Single; Meta-analysis

由于患者对于药物治疗无明显获益,重度钙化性主动脉瓣狭窄目前唯一的治疗方法是主动脉瓣置换术。2014年,美国指南推荐经导管主动脉瓣置换术(Transcatheter aortic valve implantation, TAVI)作为有外科手术禁忌的中、高危患者的外科主动脉瓣置换术(Surgical aortic valve implantation, SAVI)的替代方法,由此TAVI得到广泛应用。同时,TAVI的术后并发症也因此得到广泛关注。Meredith A等^[1]的临床研究显示TAVI术后30 d全因死亡率可达4.2%~7%,30 d出血事件发生率高达22.6%,30 d卒中事件发生率高达5.9%,这些并发症严重影响患者的预后。因此,为预防缺血性事件和脑卒中等并发症,2014年美国指南推荐在TAVI后6个月内联合使用阿司匹林及氯吡格雷^[2-3]。虽然目前有部分Meta分析比较了TAVI后单用或双联抗血小板治疗方案,但纳入的随机对照试验(Randomized controlled test, RCT)数量少且样本量小,所得结论参考价值有限。为此,本研究采用Meta分析的方法,对TAVI后不同抗血小板方案治疗的TAVI后短期并发症有效性和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的中文或英文RCT或观察性研究。

1.1.2 研究对象 TAVI后接受抗血小板治疗的患者,所纳入患者的国籍、年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施 单用组患者采用单一抗血小板方案,双联组患者采用双联抗血小板方案。其中,单用抗血小板方案为单一使用阿司匹林、氯吡格雷、噻氯吡啶等抗血小板药物,双联抗血小板方案为联合使用两种抗血小板药物进行抗血小板治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标为:①30 d全因死亡率。次要结局指标为:②30 d出血事件发生率(包括致命性出血、大出血、小出血);③30 d卒中发生率[包括大卒中、小卒中、短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)];④30 d心肌梗死(Myocardial infarction, MI)发生率。结局指标的定义参考瓣膜学术联盟(Valve academic research consortium, VACR)中的相关定义^[4]。

1.1.5 排除标准 ①患者接受SAVI;②随访时间<30 d;③病例报告、临床观察、动物实验、综述;④以同一群体为研究对象的文章;⑤无法获得原始数据的临床研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane临床对照试验注册中心、Web of Science、中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统及中国临床试验注册中心。中文检索词包括:“经导管主动脉瓣置入”“经导管主动脉瓣置换”“抗血小板”“阿司匹林”“氯吡格雷”“噻氯吡啶”“死亡”“出血”“脑卒中”“心肌梗死”。英文检索词包括:“Transcatheter aortic valve implantation”“Heart valve prosthe-

sis implantation”“Transcatheter aortic valve replacement, “Platelet aggregation inhibitors”“Antiplatelet clopidogrel”“Aspirin”“Acetylsalicylic acid”“Thienopyridine”“Mortality”“Death”“Bleeding”“Stroke”“Myocardial infarction”。运用逻辑符、通配符、范围运算符等制定检索式。检索时限均为建库时起至2019年1月。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 由两名数据收集人员使用事先制订好的数据收集表格独立提取数据。提取内容包括文章题目、作者、发表时间、队列人数、患者基线数据、用药方案、结局指标等。若从研究中不能获得全部数据及研究详情,则联系原始研究者索取资料。如有异议,由第三名检索员进行判断。

1.3.2 质量评价 由两名评价者独立按照Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具对纳入的RCT进行评价,共包括7个方面:①随机方法;②分配隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者采用盲法;④对研究结果评估者采用盲法;⑤结果数据完整性,包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况以及有否对失访原因进行说明;⑥选择性报道研究结果,即对于阴性结果是否进行报道;⑦其他偏倚来源,包括试验早停、基线不平衡等偏倚。针对每篇纳入文献,对上述7项作出“低度偏倚”“高度偏倚”和“不清楚偏倚”的判断^[5]。

按照纽卡斯尔-渥太华(Newcastle-Ottawa scale, NOS)量表对观察性研究进行评价,共包括8个方面:①暴露队列代表性;②非暴露队列的选择;③暴露的确认方法;④研究开始时有无结局指标;⑤队列间可比性;⑥结局评价的充分性;⑦随访时间是否足够;⑧随访充分性,针对每篇观察性队列研究做出1~10分的评价,>7分可判断为低偏倚^[6]。

1.4 统计学分析

根据PRISMA指南使用Rev Man 5.3软件进行Meta分析^[7]。用 q 检验评价异质性,并以 I^2 统计量的大小进行判断,计算方法为倒方差法(Inverse variance, IV)。 $I^2 \leq 25\%$ 则认为异质性可忽略, $25\% < I^2 \leq 50\%$ 则认为轻度异质性, $50\% < I^2 \leq 75\%$ 则认为中度异质性, $I^2 > 75\%$ 则认为存在高异质性。对于统计模型,若 $I^2 \geq 50\%$, $P < 0.05$,则认为异质性较大,采用随机效应模型;反之,则采用固定效应模型。结果以比值比(Odds ratio, OR)及95%置信区间(CI)表示。进一步进行按研究类型、结局分类等进行亚组分析,通过敏感性分析探索异质性或评价结果的稳定性。使用倒漏斗图(Rev Man 5.3软件)和Egger's检验(Stata 14.0软件)对纳入的文献进行发表偏倚评价。Meta分析的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。若可合并的临床研究数量不足2篇,则仅作描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果及证据质量评价

文献筛选流程见图1。

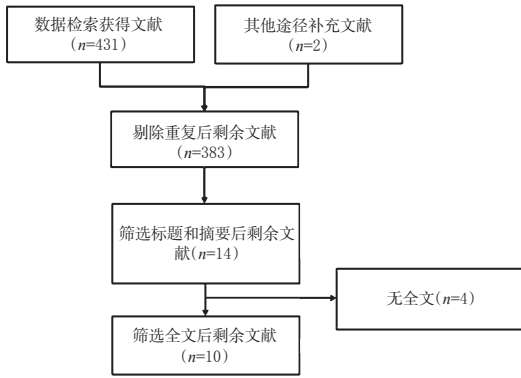


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

最终纳入10项研究^[8-17],其中包括3项RCT^[8-10],7篇队列研究^[11-17],合计3188例患者。纳入研究基本信息见表1。

纳入的3项RCT均对患者的基线情况做了报道,其中有2项RCT报道了具体的随机方法^[9-10],有1项RCT未报道具体的随机方法^[8];3项RCT研究均描述了分配隐藏和对资料收集和分析人员进行盲法方案,均对缺失结果数据或缺失原因进行了描述^[8-10];2项RCT未对研究对象进行盲法^[9-10];其他偏倚来源纳入的RCT文献均未提及^[8-10]。风险偏倚评价见图2、图3。

纳入的7项队列研究均选择了代表性强的露队列、非露队列都来自相同总体、有可靠的记录表明了暴露的

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年限	研究类型	组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$),岁	女性例数(占比,%)	干预措施	疗程,个月	结局指标
Rodes-Cabau J(2017) ^[8]	RCT	单联组	111	79±9	41(47)	阿司匹林(80~100 mg/d)	>6	①②③④
		双联组	111	79±9	41(37)	阿司匹林(80~100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	阿司匹林:>6 氯吡格雷:3	
Stabile E(2014) ^[9]	RCT	单联组	60	81±5	36(60)	阿司匹林(75~160 mg/d)	6	①②③④
		双联组	60	80±6	44(67)	阿司匹林(75~160 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)/噻氯吡啶(500 mg/bid)	6	
Ussia GP(2011) ^[10]	RCT	单联组	39	81±4	23(59)	阿司匹林(100 mg/d)	>6	①②③④
		双联组	40	80±6	20(50)	阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	阿司匹林:>6 氯吡格雷:3	
Czerwinski-Jelonkiewicz K(2017) ^[11]	回顾性队列研究	单联组	142	79±7	-	阿司匹林/氯吡格雷	-	①②④
		双联组	352	79±7	-	阿司匹林+氯吡格雷	-	
D'Ascenzo F(2017) ^[12]	回顾性队列研究	单联组	605	81±4	349(63)	阿司匹林/氯吡格雷	-	①②③
		双联组	605	81±5	336(62)	阿司匹林+氯吡格雷	-	
Durand E(2014) ^[13]	前瞻性队列研究	单联组	164	83±6	74(45)	阿司匹林(75 mg/d)	>6	①②③④
		双联组	128	95±6	78(61)	阿司匹林(75 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	阿司匹林:>6 氯吡格雷:1	
Figini F(2013) ^[14]	回顾性队列研究	单联组	43	80±6	22(51)	阿司匹林/氯吡格雷	6	①②③④
		双联组	300	79±8	144(48)	阿司匹林+氯吡格雷	3~6	
Gurevich S(2018) ^[15]	前瞻性队列研究	单联组	101	82±5	25(25)	阿司匹林(81 mg/d)	>6	①②③
		双联组	90	81±5	8(8)	阿司匹林(81 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	阿司匹林:>6 氯吡格雷:6	
Ichibori Y(2017) ^[16]	回顾性队列研究	单联组	44	84±6	30(68)	阿司匹林	-	②
		双联组	44	84±5	26(59)	阿司匹林+氯吡格雷/噻氯吡啶(75 mg/d)	-	
Poliacikova P(2013) ^[17]	前瞻性队列研究	单联组	91	82±7	42(54)	阿司匹林(75 mg/d)	>6	①②③④
		双联组	58	82±6	26(55)	阿司匹林(75 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	-	

注:“-”表示未提供相关数据

Note:“-” means no available information

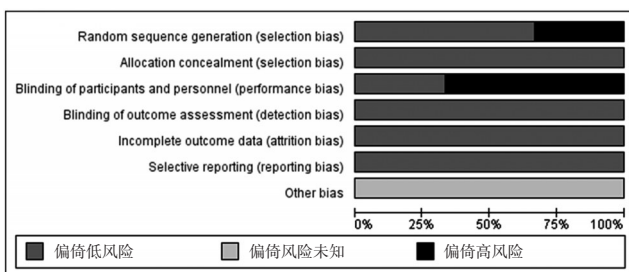


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bar graph of bias risk

确认方法、结局评价使用了档案连锁法、随访时间都足够、无失访记录^[11-17];仅有1项队列研究在研究开始时无结

局指标^[16];4篇队列研究只控制了部分影响因素^[12-14,17]。队列研究的证据质量评价见表2。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 30 d全因死亡率 3项RCT^[8-10]、3项前瞻性队列研究^[11,15-16]、3项回顾性队列研究^[13-14,17](共计3100例患者)报道了TAVI术后30 d全因死亡率,各研究间无统计学异质性($P=0.74, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,单联组患者30 d全因死亡率显著低于双联组,差异有统计学意义[OR=0.48, 95% CI (0.32, 0.73), $P<0.001$]。

根据不同研究类型进行亚组分析,结果,3项研究(421例患者)为RCT^[8-10],各研究间无统计学异质性($P=$

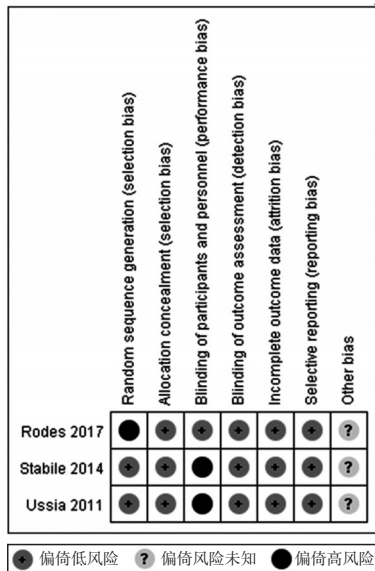


图3 偏倚风险总图

Fig 3 Total graph of bias risk

0.75, $I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 两组患者 30 d 全因死亡率指标比较, 差异无统计学意义 [OR=0.73, 95% CI(0.28, 1.89), $P=0.51$]; 3 项研究 (632 例患者) 为前瞻性队列研究^[11, 15-16], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.47, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 两组患者 30 d 全因死亡率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.65, 95% CI(0.33, 1.29), $P=0.22$]; 3 项研究 (2 047 例患者) 为回顾性队列研究^[13-14, 17], 各研究间无统计学异质性 ($P=1.00, I^2=0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者 30 d 全因死亡率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.33, 95% CI(0.18, 0.60), $P<0.001$]. 3 个亚组间存在轻度统计学异质性 ($P=0.22, I^2=34.1\%$), 故亚组间应分开讨论, 详见图 4。

2.2.2 30 d 出血事件发生率 3 项 RCT^[8-10]、3 项前瞻性队列研究^[11, 15-16]、4 项回顾性队列研究^[12-14, 17] (3 100 例患者) 报道了 TAVI 后 30 d 出血事件发生率, 各研究间存在

表2 NOS 队列研究质量评价结果

Table 2 Quality evaluation of NOS cohort studies

第一作者及发表年限	暴露队列代表性	非暴露队列的选择	暴露的确认方法	研究开始时有无结局指标	队列间可比性	混杂因素	结局评价的充分性	随访时间	随访充分性	评分
Czerwinska-Jelonkiewicz K(2017) ^[8]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了部分影响因素*	年龄、性别、AF、高血压、EuroSCORE、STS、KI	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
D'Ascenzo F(2017) ^[9]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了部分影响因素*	年龄、性别、AF、高血压、KI、糖尿病、手术方式	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
Durand E(2014) ^[13]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了首要影响因素**	年龄、性别、AF、高血压、EuroSCORE、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Figini F(2013) ^[11]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了部分影响因素*	年龄、性别、高血压、KI、EuroSCORE、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
Gurevich S(2018) ^[14]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了首要影响因素**	年龄、性别、AF、高血压、手术方式、COPD、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Ichihori Y(2017) ^[12]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	有	控制了部分影响因素*	年龄、性别、eGFR、STS、EuroSCORE、	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
Policakikova P(2013) ^[10]	代表性强*	来自相同总体*	可靠记录*	无*	控制了首要影响因素**	年龄、性别、AF、高血压	档案连锁法*	足够*	无失访*	9

注: AF 为心房颤动; COPD 为慢性阻塞性肺病; EuroSCORE 为欧洲心脏手术风险评估系统评分; eGFR 为估算的肾小球滤过率; KI 为肾脏衰竭; STS 为美国胸外科医师协会评分; * 表示得分项, * 的数量代表所得分数

Note: AF means atrial fibrillation; COPD means chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE means European system for cardiac operative risk evaluation; eGFR means estimated glomerular filtration rate; KI means kidney infraction; STS means Society of Thoracic Surgeons; * represents the score item; the number of * represents score

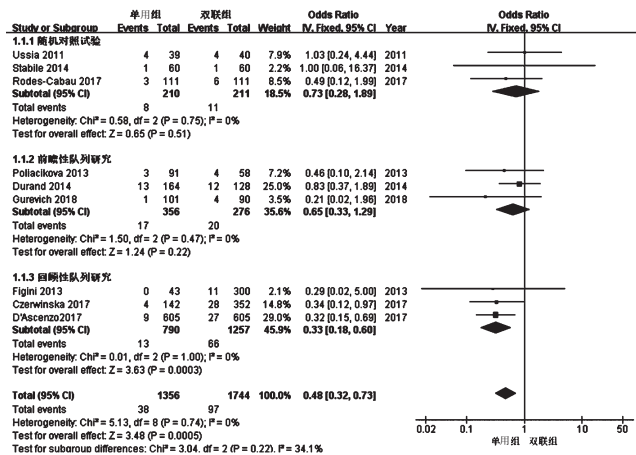


图4 TAVI 后 30 d 全因死亡率的 Meta 分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis for all-cause mortality 30 days after TAVI

轻度统计学异质性 ($P=0.09, I^2=40\%$), 采用固定效应

模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者 30 d 出血事件发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.43, 95% CI(0.30, 0.59), $P<0.001$].

根据研究类型不同进行亚组分析, 结果, 3 项研究 (421 例患者) 为 RCT^[8-10], 各研究间无统计学异质性 ($P=0.35, I^2=5\%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 两组患者 30 d 出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.59, 95% CI(0.30, 1.15), $P=0.12$]; 3 项研究 (632 例患者) 为前瞻性队列研究^[11, 15-16], 各研究间存在轻度统计学异质性 ($P=0.21, I^2=35\%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者 30 d 出血事件发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.33, 95% CI(0.17, 0.62), $P=0.007$]; 4 项研究 (2 191 例患者) 为回顾性队列研究^[12-14, 17], 各研究间存在中度统计学异质性 ($P=0.09, I^2=54\%$), 采用随机效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者 30

d 出血事件发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.43, 95% CI (0.26, 0.71), P=0.001]。3 个亚组间无明显异质性 (P=0.46, I²=0), 详见图 5。

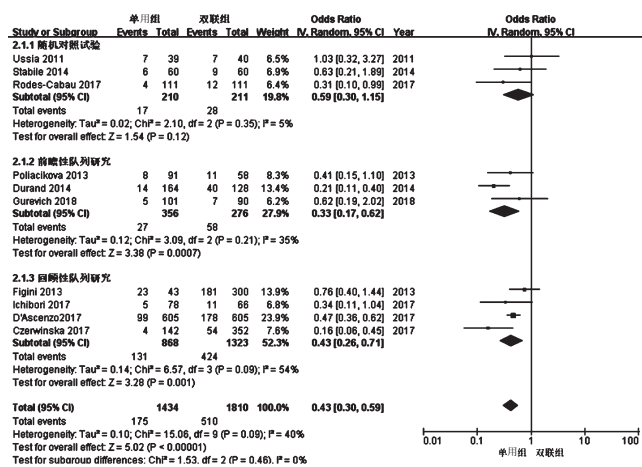


图 5 TAVI 后 30 d 出血事件发生率的 Meta 分析森林图
Fig 5 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of bleeding events 30 days after TAVI

为进一步分析各临床研究间异质性的来源, 根据出血事件类型不同进行亚组分析, 结果, 7 项研究 (2 457 例患者) 报道了致命性出血结局^[8-11,13,15,17], 各研究间存在轻度统计学异质性 (P=0.24, I²=25%), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者致命性出血结局发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.70, 95% CI (0.51, 0.96), P=0.03]; 7 项研究 (2 457 例患者) 报道了大出血结局^[8-11,13,15,17], 各研究间无统计学异质性 (P=0.36, I²=9%), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者大出血结局发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.51, 95% CI (0.37, 0.71), P<0.001]; 6 项研究 (2 235 例患者) 报道了小出血结局^[9-11,13,15,17], 各研究间无统计学异质性 (P=0.37, I²=7%), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 单用组患者小出血结局发生率显著低于双联组, 差异有统计学意义 [OR=0.40, 95% CI (0.25, 0.63), P<0.001]。亚组内均无明显异质性, 但亚组间存在中度统计学异质性 (P=0.12, I²=53.7%), 说明 30 d 出血结局率的不同亚型结局可能是异质性来源, 详见图 6。

2.2.3 30 d 脑卒中发生率 3 项 RCT^[8-10]、3 项前瞻性队列研究^[11,15-16]及 2 项回顾性队列研究^[13,17] (2 606 例患者) 报道了 30 d 脑卒中发生率。各研究间无统计学异质性 (P=0.82, I²=0), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 两组患者 30 d 脑卒中发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=0.63, 95% CI (0.38, 1.06), P=0.08]。

根据研究类型不同及 30 d 脑卒中发生率的不同亚型结局进行亚组分析, 结果, 在 3 个不同研究类型 (RCT、前瞻性队列研究、回顾性队列研究) 及不同亚型结局 (大

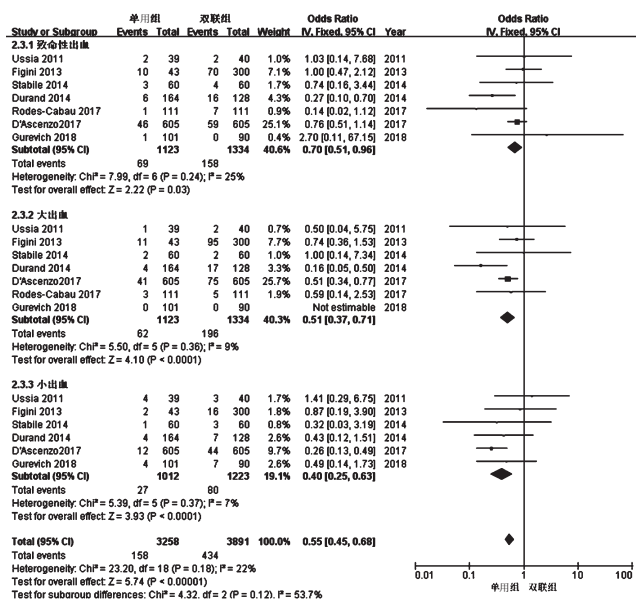


图 6 TAVI 后 30 d 出血事件发生率的不同出血结局亚组分析的 Meta 分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis for subgroup analysis of different bleeding outcome 30 days after TAVI

图 6 Forest plot of Meta-analysis for subgroup analysis of different bleeding outcome 30 days after TAVI

卒中、小卒中、TIA) 的亚组内, 各研究间均无统计学异质性, 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 结果显示, 两组患者各个结局指标比较, 差异无统计学意义, 且各个亚组分析中亚组间也无统计学异质性, 详见图 7、图 8。

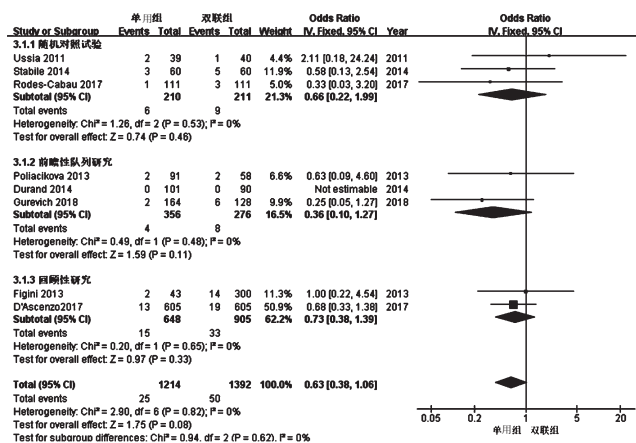


图 7 TAVI 后 30 d 脑卒中发生率的 Meta 分析森林图
Fig 7 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of stroke 30 days after TAVI

2.2.4 30 d 心肌梗死发生率 3 项 RCT^[8-10]、2 项前瞻性队列研究^[15-16]及 2 项回顾性队列研究^[14,17] (1 699 例患者) 报道了 30 d 心肌梗死发生率。各研究间无统计学异质性 (P=0.70, I²=0), 故采用固定效应模型进行效应量合并。结果显示, 两组患者 30 d 心肌梗死发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.09, 95% CI (0.46, 2.59), P=0.85]。

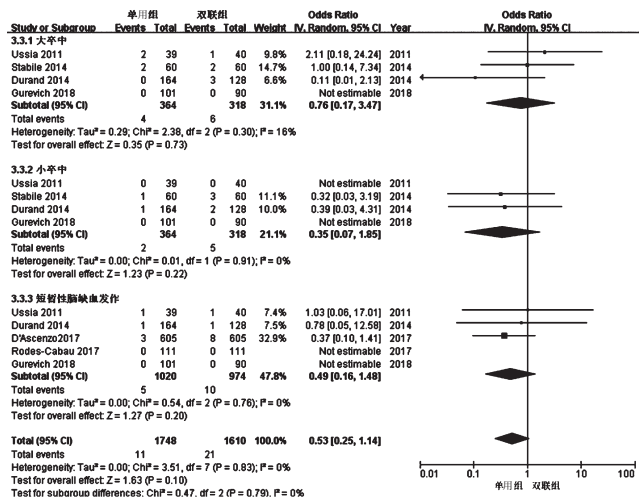


图8 TAVI后30 d脑卒中发生率的不同亚型的亚组分析Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis for different subtype subgroup analysis of the incidence of stroke 30 days after TAVI

根据研究类型不同进行亚组分析,结果,在3个不同研究类型(RCT、前瞻性队列研究、回顾性队列研究)的亚组内,各研究间均无统计学异质性,采用固定效应模型合并效应量进行分析,结果显示,两组患者30 d心肌梗死发生率比较,差异均无统计学意义,且亚组间也无统计学异质性($P=0.34, I^2=6.3%$)^[8-10,14-17],详见图9。

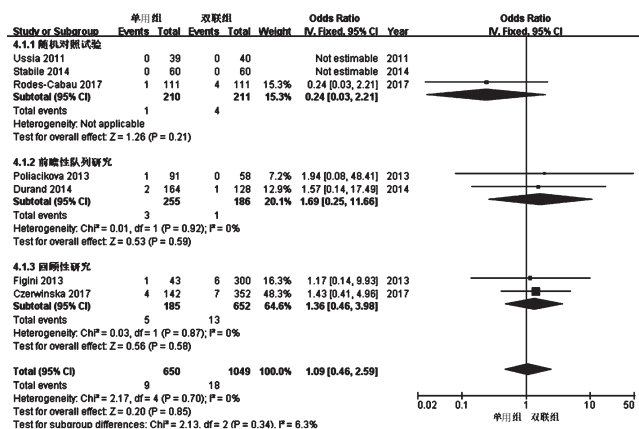


图9 TAVI后30 d心肌梗死发生率的Meta分析森林图

2.2.5 发表偏倚评价 以30 d全因死亡率为指标绘制倒漏斗图,结果倒漏斗图的散点基本呈对称分布,进行Egger's线性回归法检验,所得P均大于0.05,提示无明显发表偏倚,详见图10。

2.2.6 敏感性分析 更换不同模型进行敏感性分析,结果显示,随机效应模型与固定效应模型的结果差异不大,说明小样本对结果的影响小,结果稳定,详见表3。

按NOS评分高低依次单独剔除1篇队列研究,结局

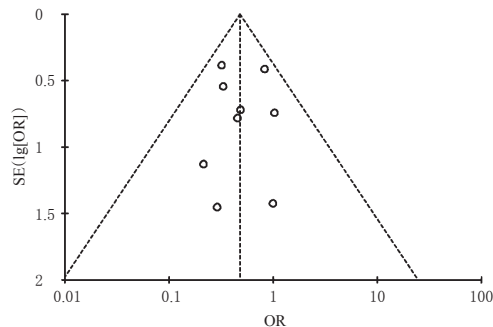


图10 TAVI后30 d全因死亡率的倒漏斗图

Fig 10 Funnel plot of all-cause mortality 30 days after TAVI

表3 敏感性分析结果

Tab 3 Results of sensitivity analysis

结局指标	TAVI后30 d全因死亡率		TAVI后30 d出血事件发生率		TAVI后30 d脑卒中发生率		TAVI后30 d心肌梗死发生率	
	固定	随机	固定	随机	固定	随机	固定	随机
OR	0.48	0.48	0.44	0.43	0.63	0.63	1.09	1.09
95% CI	0.32~0.73	0.32~0.73	0.36~0.54	0.31~0.59	0.38~1.06	0.38~1.06	0.46~2.59	0.46~2.59
P	0.000 5	0.000 5	<0.001	<0.001	0.08	0.08	0.85	0.85

均无翻转,说明各单项研究对总效应无明显影响,结果稳健。然后从回顾性队列研究开始依次逐篇剔除NOS评分最低的研究,当剔除最后一项回顾性队列研究时,TAVI后30 d全因死亡率 [OR=0.67, 95% CI (0.39, 1.18), $P=0.58$]开始出现明显改变,表明回顾性研究可能因存在混杂因素对结果造成影响^[13],但逐篇剔除所有队列研究后对30 d脑卒中发生率及30 d心肌梗死发生率的结果无明显影响,说明结果比较稳健。

3 讨论

流行病学显示过去世界范围内瓣膜疾病最主要的病因是风湿性心瓣膜疾病,然而近代以来,尤其在发达国家,钙化性主动脉瓣疾病在瓣膜病的病因中开始占据主导地位^[17]。在美国,年龄>75岁的人群中,有约5%的人患有中度或者重度主动脉瓣狭窄,并且未经治疗的严重症状性主动脉瓣狭窄的预后十分差^[17]。目前,主动脉瓣狭窄(Aortic valve stenosis, AS)的传统治疗方案包括药物治疗和外科主动脉瓣置换术。然而,药物治疗对于钙化性AS患者的预后无显著改善,在2017年美国心脏协会/美国心脏病学学会(AHA/ACC)指南中明确指出,对于D阶段的AS的外科手术高危患者,推荐进行SAVI或TAVI手术治疗,对外科手术危险程度为中度危险的D阶段的AS患者,TAVI是SAVI的合理替代治疗。然而,TAVI术后的并发症(如卒中、心肌梗死等)严重影响患者术后的长期存活,因此,术后预防性用药对于避免术后并发症有重要意义。在预防术后并发症的抗血小板治疗方案的推荐中,2017年欧洲心脏病学学会/欧洲胸心外科学会(ESC/EACTS)指南推荐的方案为:TAVI后先使用双联抗血小板方案治疗3~6个月后

转为终生使用单用抗血小板药物(推荐等级 II a、C);而2017年美国AHA/ACC指南推荐的方案则为:在TAVI后6个月内内联合使用阿司匹林及氯吡格雷,之后再改为单用抗血小板治疗^[2-3]。

本研究结果显示,对于30 d全因死亡率临床结局,RCT和前瞻性队列研究结果显示TAVI后单用组和双联组没有统计学差异,然而,回顾性队列研究结果显示TAVI后单用组患者相比于双联组有更低的30 d全因死亡率;对于30 d出血事件发生率临床结局,本研究结果显示单用组有更低的30 d出血事件发生率,进一步进行出血事件亚型的亚组分析结果显示,在致命性出血、大出血和小出血3个临床结局中,单用组均显著优于双联组。对于30 d脑卒中发生率及30 d心肌梗死发生率临床结局,本研究结果显示两组均无统计学差异。通过敏感性分析可知,30 d全因死亡率不同类型临床研究结果不一致主要与回顾性队列研究有关,经过分析,可以发现该影响主要与D'Ascenzo F等^[13]的回顾性队列研究有关,这篇回顾性队列研究的NOS评分结果显示队列间可比性均为仅控制了部分影响因素,因此可能因为引入混杂因素而带来偏倚风险,导致回顾性队列研究与RCT及前瞻性队列研究结果不一致。因此,本研究结果与汪浩等^[18]和Hassell ME等^[19]的Meta分析结果一致,即单用组与双联组TAVI后30 d全因死亡率比较,差异无统计学意义。但是可以肯定的是,双联组相比于单用组不能显著降低患者术后30 d全因死亡率^[18-19]。然而,对于单用抗血小板治疗方案能否降低全因死亡率仍需要进一步的大型临床研究来证实。在30 d出血事件发生率的临床结局中,单用组显著优于双联组,而30 d脑卒中发生率和30 d心肌梗死发生率比较,单用组与双联组没有统计学差异,这一研究结果可能与术后缺血性事件的病因有关,在过去,普遍认为缺血性事件发生与血栓形成及脱落有关,因此推荐术后使用双联抗血小板治疗方案,如阿司匹林和氯吡格雷通过抑制环氧合酶 I (COX- I) 和CYP2Y12受体而抑制血小板凝集从而最大化预防缺血性事件发生。然而,目前部分最新研究认为脑卒中和心肌梗死的发生可能更多地与手术操作导致已经形成的血栓脱落有关而不是由术后血栓形成有关。研究结果显示,TAVI后脑卒中和心肌梗死的发生与围手术期的手术治疗方式密切相关,同时认为自膨胀瓣膜和瓣膜型号过大是血栓形成的独立危险因素;同时经心尖入路、手术持续时间过长和瓣膜置入深度是TAVI后心肌损伤的独立危险因素^[20-21]。然而术后抗血小板治疗对减少此类病因的并发症发生无明显作用,同时又因双联抗血小板治疗抗血小板聚集作用更强,导致其比单用抗血小板治疗存在更高的出血风险。TAVI后出血事件率可高达22.6%,这严重影响了患者的生存质量和预后^[1]。一项回顾性研究报道双联组中有68.6%的患者出现了术后

血小板减少,且术后血小板减少为致命性出血的危险因素。同时致命性出血为全因死亡率的高危因素,因此双联抗血小板治疗方案可能会导致患者致命性出血等出血事件发生率增加而增加患者的死亡风险,因此,单用抗血小板治疗方案可能更加适合作为TAVI术后短期的治疗方案^[22-23]。同时,人种间的心脏瓣膜解剖结构及部分基线数据特征不一致,黄种人的血管更细,因此可能有更高的瓣膜严重钙化发生率。并且,解剖结构的差异也可能导致不同人种采用相同的手术方式却出现不同的血栓形成风险。瓣膜严重钙化也可能导致手术过程中脱落更多的钙化栓子,从而增加脑卒中等缺血性事件发生的风险^[24]。因此需要更多国内的临床研究为国内抗血小板方案的制订提供循证证据。

本研究的不足如下:(1)抗血小板方案的使用时间也对长期(>30 d)的出血事件率和全因死亡率有一定的影响,Ahmad Y等^[25]研究显示,由于目前指南推荐3个月的双联抗血小板治疗方案,因此较多医院选择3个月作为双联抗血小板治疗的使用时间,仅有5%的机构在TAVI后只使用1个月的双联抗血小板治疗方案。然而,本研究仅以TAVI后30 d的临床结局作为评价指标,只考虑抗血小板方案的短期疗效和安全性,无法预测其长期风险,因此具有一定的不足;(2)缺乏更多的大型RCT为临床实践提供高质量的证据;(3)纳入的临床研究均为国外的研究,无法准确评价国内患者TAVI后抗血小板风险;(4)在分析过程纳入了部分回顾性研究,不可避免地存在偏倚风险,对结果须谨慎解读。

综上所述,短期单用抗血小板治疗相比于双联抗血小板治疗既不增加患者的死亡风险,同时在降低患者出血风险方面更有优势,并且在预防脑卒中和心肌梗死发生方面与双联抗血小板治疗无明显差异。基于以上结果,单用抗血小板治疗可能更加适合作为TAVI后短期治疗方案。

参考文献

- [1] MEREDITH AM IT, WALTERS DL, DUMONTEIL N, et al. Transcatheter aortic valve replacement for severe symptomatic aortic stenosis using a repositionable valve system: 30-day primary endpoint results from the RE-PRISE II study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (13): 1339-1348.
- [2] BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Rev Esp Cardiol(Engl Ed)*, 2018, 71(2):110.
- [3] NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135 (25): e1159-

e1195.

- [4] KAPPESTEIN AP, HEAD SJ, GENEREUX P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the valve academic research consortium-2 consensus document[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(1):6-23.
- [5] HIGGINS JPT, GREEN S, EDITOR. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[J/OL].[2019-01-02]. <http://handbook.cochrane.org/>.
- [6] WELLS GSB, O'CONNELL D, PETERSON J, et al. *The Newcastle-Ottawa scale(NOS)for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*[J/OL].[2019-01-03]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [7] MOHER D, SHAMSEER L, CLARKE M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. *Syst Rev*, 2015. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1.
- [8] RODES-CABAU J, MASSON JB, WELSH RC, et al. Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (aspirin versus aspirin + clopidogrel following transcatheter aortic valve implantation) randomized clinical trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13):1357-1365.
- [9] STABILE E, PUCCIARELLI A, COTA L, et al. SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3):624-627.
- [10] USSIA GP, SCARABELLI M, MULE M, et al. dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(12):1772-1776.
- [11] GUREVICH S, OESTREICH B, KELLY RF, et al. Routine use of anticoagulation after transcatheter aortic valve replacement: Initial safety outcomes from a single-center experience[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2018, 19(5 Pt B): 621-625.
- [12] ICHIBORI Y, MIZOTE I, MAEDA K, et al. Clinical outcomes and bioprosthetic valve function after transcatheter aortic valve implantation under dual antiplatelet therapy vs. aspirin alone[J]. *Circ J*, 2017, 81(3):397-404.
- [13] D'ASCENZO F, BENEDETTO U, BIANCO M, et al. Which is the best antiaggregant or anticoagulant therapy after TAVI? A propensity-matched analysis from the ITER registry the management of DAPT after TAVI[J]. *Euro Intervention*, 2017, 13(12):e1392-e1400.
- [14] CZERWINSKA-JELONKIEWICZ K, ZEMBALA M, DABROWSKI M, et al. Can TAVI patients receive aspirin monotherapy as patients after surgical aortic bioprosthesis implantation? Data from the Polish registry-POL-TAVI[J]. *Int J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.095.
- [15] DURAND E, BLANCHARD D, CHASSAING S, et al. comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2):355-360.
- [16] POLIACIKOVA P, COCKBURN J, DE BELDER A, et al. Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation: comparison of regimes[J]. *J Invasive Cardiol*, 2013, 25(10):544-548.
- [17] FIGINI F, LATIB A, MAISANO F, et al. Managing patients with an indication for anticoagulant therapy after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2):237-242.
- [18] 汪浩, 孟凡华, 马翔, 等. Meta分析:经导管主动脉瓣置入术后抗血小板治疗的有效性和安全性[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(9):515-520.
- [19] HASSELL ME, HILDICK-SMITH D, DURAND E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation[J]. *Heart*, 2015, 101(14):1118-1125.
- [20] VAN MIEGHEM NM, EL FAQUIR N, RAHHAB Z, et al. Incidence and predictors of debris embolizing to the brain during transcatheter aortic valve implantation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(5):718-724.
- [21] SIONTIS GC, JUNI P, PILGRIM T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(2):129-140.
- [22] 朱齐丰.经导管主动脉瓣置入术后止血指标变化及术后血小板减少的相关因素、预后分析[D].杭州:浙江大学, 2017.
- [23] KIBLER M, MARCHANDOT B, MESSAS N, et al. Primary hemostatic disorders and late major bleeding after transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18):2139-2148.
- [24] GIANNINI F, BALDETTI L, GALLONE G, et al. Transcatheter valve replacement in Asia Pacific: current practice and perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24): 3189-3199.
- [25] AHMAD Y, DEMIR O, RAJKUMAR C, et al. Optimal antiplatelet strategy after transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis[J]. *Open Heart*, 2018, 5(1): e000748.

(收稿日期:2019-01-03 修回日期:2019-02-24)

(编辑:刘明伟)