

经导管主动脉瓣置换术后双联抗血小板用药时间对术后并发症疗效和安全性影响的Meta分析[△]

朱岳鑫*, 黄雨思, 陈慧婷, 张 蕾, 李 畅, 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, 广州 510515)

中图分类号 R542.5² 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)13-1847-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.24

摘要 目的:系统评价经导管主动脉瓣置换术(TAVI)后双联抗血小板用药时间对术后并发症疗效和安全性的影响,为TAVI术后抗血小板治疗方案的制订提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane临床对照试验注册中心、PubMed、Embase、Web of Science、万方数据以及中国期刊全文数据库,检索时限均为建库起至2019年2月,收集双联抗血小板用药时间对TAVI术后并发症疗效(全因死亡率及脑卒中事件发生率)和安全性(大出血事件发生率)影响的随机对照试验(RCT)和观察性研究。对符合纳入标准的临床研究进行资料提取后,采用Cochrane偏倚风险评价工具5.1.0(RCT)或纽卡斯尔-渥太华量表(观察性研究)进行质量评价,采用Rev Man 5.3及Stata 14.0统计软件进行Meta分析,并针对各结局及不同用药时间进行Meta回归分析。结果:共纳入3项RCT、10项观察性研究,合计2 868例患者。Meta分析结果显示,用药后1个月和6个月的全因死亡率分别为0.05[95%CI(0.03, 0.07), $P<0.001$]、0.07[95%CI(0.05, 0.08), $P<0.001$];用药后1个月、3个月、6个月的大出血事件发生率分别为0.14[95%CI(0.08, 0.19), $P<0.001$]、0.11[95%CI(0.03, 0.19), $P=0.007$]、0.13 [95%CI(0.05, 0.22), $P=0.002$];用药后1个月的脑卒中事件发生率为0.04[95%CI(0.03, 0.05), $P<0.001$]。Meta回归分析结果显示,用药后6个月内的全因死亡率[回归系数=0.005 7, 95%CI(-0.001 6, 0.013 0), $P=0.116$]、大出血事件发生率[回归系数=-0.000 5, 95%CI(-0.022 4, 0.021 4), $P=0.959$]、脑卒中事件发生率[回归系数=0.001 4, 95%CI(-0.003 8, 0.006 5), $P=0.570$]与双联抗血小板治疗方案的用药时间均无相关性。结论:延长双联抗血小板治疗方案的用药时间对增加TAVI术后并发症的治疗效果无明显影响,对安全性也无明显影响。

关键词 经导管主动脉瓣置换术;双联抗血小板治疗;用药时间;术后并发症;疗效;安全性;Meta分析

Effects of Dual-antiplatelet Medication Time on Efficacy and Safety of Postoperative Complications after Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis

ZHU Yuexin, HUANG Yusi, CHEN Huiting, ZHANG Lei, LI Yang, ZENG Qingchun, XU Dingli (Dept. of Cardiology, the First School of Clinical Medicine/Nanfeng Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of dual-antiplatelet medication time on efficacy and safety of postoperative complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI), and to provide evidence-based reference for the formulation of antiplatelet therapy after TAVI. METHODS: Retrieved from Cochrane clinical controlled trial registration center, PubMed, Embase, Web of Science, Wanfang database and CJFD, during database establishment to Feb. 2019, RCTs and observational study about efficacy (all-cause mortality and incidence of stroke) and safety (the incidence of major bleeding events) the effects of dual-antiplatelet therapy for postoperative complications after TAVI at different time points were collected. After data extraction of clinical studies met inclusion criteria, quality evaluation with Cochrane bias risk evaluation tool 5.1.0 (for RCT) or Newcastle- Ottawa Scale (for observational study), Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 and Stata 14.0 statistical software. Meta-regression analysis was also conducted for outcome and different treatment duration. RESULTS: A total of 3 RCTs and 10 observational studies were included, involving 2 868 patients. The results of Meta-analysis showed that the incidence of all-cause mortality one month and 6 months after medication were 0.05 [95%CI (0.03, 0.07), $P<0.001$] and 0.07 [95%CI (0.05, 0.08), $P<0.001$]. The incidence of major bleeding events 1, 3 and 6 months after medication were 0.14 [95%CI (0.08, 0.19), $P<0.001$], 0.11 [95%CI (0.03, 0.19), $P=0.007$] and 0.13 [95%CI (0.05, 0.22), $P=0.002$]. The incidence of stroke after one month after medication was 0.04 [95%CI (0.03, 0.05), $P<0.001$]. Results of Meta-regression analysis showed that the all-caused mortality [regression coefficient=0.005 7, 95%CI (-0.001 6, 0.013 0), $P=0.116$], major bleeding [regression coefficient=-0.000 5, 95%CI (-0.022 4, 0.021 4), $P=0.959$], stroke [regression coefficient=0.001 4, 95%CI (-0.003 8, 0.006 5), $P=0.570$] with dual-antiplatelet treatment time were not correlated. Conclusion: Prolonging the medication time of dual-antiplatelet treatment scheme has no obvious effect on increasing the treatment effect of postoperative complications, and no obvious effect on safety.

[△] 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:钙化性主动脉瓣疾病。电话:020-61641509。E-mail:qingchunzeng@smu.edu.cn

95% CI (-0.022 4, 0.021 4), $P=0.959$] or the incidence of stroke [regression coefficient=0.001 4, 95% CI (-0.003 8, 0.006 5), $P=0.570$] were not related to medication duration of dual-antiplatelet therapy. CONCLUSIONS: The prolongation of the medication time of the dual-antiplatelet therapy has no significant effect on the efficacy and safety of TAVI.

KEYWORDS Transcatheter aortic valve implantation; Dual-antiplatelet therapy; Medication time; Postoperative complication; Efficacy; Safety; Meta-analysis

钙化性主动脉瓣狭窄(Aortic stenosis, AS)发生率在普通人群已达0.4%,在65岁以上人群可达1.7%以上,且有上升趋势^[1]。重症钙化性主动脉瓣疾病(Calcific aortic valve disease, CAVD)的治疗手段主要是主动脉瓣置换术(Surgical aortic valve implantation, SAVI),而AS患者对降低手术风险的需求又促使近年来经导管主动脉瓣置换术(Transcatheter aortic valve implantation, TAVI)的临床应用得到迅速发展^[1]。虽然美国及欧洲指南均推荐TAVI术后联合使用阿司匹林(Acetylsalicylic acid, ASA)及氯吡格雷/噻氯吡啶,即双联抗血小板治疗方案(Dual-antiplatelet therapy, DAPT)^[2-3],但目前仍然没有足够充分的循证证据指出最佳的双联抗血小板药物的用药时间。因此,本研究主要采用Meta回归分析的方法对TAVI术后DAPT用药时间对术后并发症治疗疗效进行系统评价,以为抗血小板最优用药时间的选择提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)和观察性研究。语种设定为中文或英文。

1.1.2 研究对象 因主动脉瓣钙化而接受过TAVI术并在术后接受DAPT的患者。

1.1.3 干预措施 采用DAPT进行抗血小板治疗,即联合使用两种抗血小板药物。抗血小板药物可为环氧化酶I(如阿司匹林等)、P2Y₁₂受体抑制剂(如氯吡格雷或噻氯吡啶等)或其他。

1.1.4 结局指标 ①全因死亡率;②大出血事件发生率;③脑卒中事件发生率[包括大卒中、小卒中、短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)]。结局指标的定义需符合瓣膜学术联盟(Valve academic research consortium, VACR)^[4]的相关规定。其中①为主要结局指标,②③为次要结局指标;①③为疗效指标,②为安全性指标。

1.1.5 排除标准 ①包含接受SAVI的患者;②未提供抗血小板治疗方案及其分组数据;③以同一群体为研究对象的文献选取最新文献纳入,排除旧文献。

1.2 检索策略

检索数据库包括Cochrane临床对照试验注册中心、PubMed、Embase、Web of Science、万方数据及中国知网。英文检索词包括“Transcatheter aortic valve implantation”“Transcatheter aortic valve replacement”“Platelet

aggregation inhibitors”“Antiplatelet”“Clopidogrel”“Aspirin”“Acetylsalicylic acid”“Thienopyridine”“Mortality”“Death”“Bleeding”“Stroke”;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”“卒中”等。制订检索式时运用逻辑符、通配符、范围运算符等。检索时限为建库时起至2019年2月。由两位检索员独立按纳入标准和排除标准筛选标题及摘要,交叉核对后,再独立筛选全文。如有异议,由第三位检索员进行裁决。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取 两名研究者使用数据收集表格独立提取数据。提取内容包括题目、作者、发表时间、患者数、疗程、随访时间、结局指标等。当不能从已发表文献中获得全部数据时,联系原始研究者索取资料。

1.3.2 质量评价 若纳入文章为RCT,由两名评价者独立使用Cochrane系统评价员手册5.1.0偏倚风险评价工具,从以下7个方面评价: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,如失访情况等;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,如试验早停、基线不平衡等偏倚。针对每篇纳入文献,对上述7项作出“偏倚低风险”“偏倚高风险”和“偏倚风险未知”的判断^[5]。若纳入文章为观察性研究,则采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)从8个方面进行评价: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,针对每篇观察性研究做出1~10分的评价,≥7分可判断为低偏倚,文献质量较高^[6]。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3及Stata 14.0软件对所得数据进行Meta分析。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)。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。所有结果以发生率(ES)及95%置信区间(CI)表示。使用混合效应Meta回归模型探究TAVI术后DAPT用药时间对术后并发症治疗疗效及安全性的影响。连续性调节变量为DAPT的用药时间,应用限制性最大似然法(REML), $P < 0.05$ 表

示差异具有统计学意义。如果文章数量不足2篇而无法合并,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

文献筛选流程图见图1。

最终纳入13篇(项)研究,其中包括3项RCT^[7-9]、10项队列研究^[10-19],合计2868名患者。纳入研究基本信息见表1。

纳入的3项RCT^[7-9]的患者基线基本匹配,其中仅有1项RCT^[8]未完全按照随机方法分组;3项RCT^[7-9]均描述

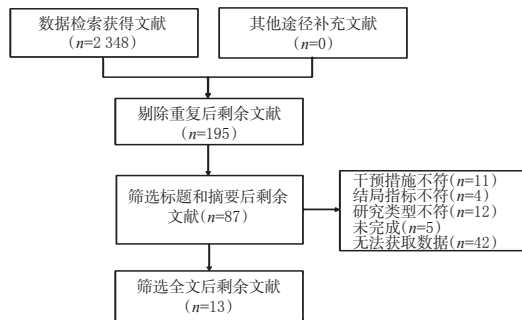


图1 文献筛选结果

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Baseline characteristic of included studies

第一作者及发表年限	研究类型	例数	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	女性患者数(占比,%)	干预措施	疗程,个月	随访时间,个月	结局指标
Rodes-Cabau J(2017) ^[7]	RCT	111	79 ± 9	41(37)	阿司匹林(80~100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	3	1,3	①②③
Stabile E(2014) ^[8]	RCT	60	80 ± 6	44(67)	阿司匹林(75~160 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)/噻氯吡啶(1 000 mg/d)	6	1,2	①②③
Ussia GP(2011) ^[9]	RCT	40	80 ± 6	20(50)	阿司匹林(100 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	3	1,6	①②③
Gurevich S(2018) ^[10]	前瞻性队列研究	90	81 ± 5	8(8)	阿司匹林(81 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	6	1,3	①②③
Chandrasekhar J(2017) ^[11]	前瞻性队列研究	434	83 ± 6	434(100)	阿司匹林+P2Y12受体抑制剂(未指明具体药物)	>1	1	①②
Durand E(2014) ^[12]	前瞻性队列研究	128	95 ± 6	78(61)	阿司匹林(75 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	1	1	①②③
Poliacikova P(2013) ^[13]	前瞻性队列研究	58	82 ± 6	26(55)	阿司匹林(75 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	6	1	①③
Czerwinska-Jelonkiewicz K(2017) ^[14]	回顾性队列研究	352	79 ± 7	未报道	阿司匹林+氯吡格雷	>1	1	①②
D'Ascenzo F(2017) ^[15]	回顾性队列研究	605	81 ± 5	336(62)	阿司匹林+氯吡格雷	>1	1	①③
Holy EW(2017) ^[16]	回顾性队列研究	315	80 ± 7	181(58)	阿司匹林+氯吡格雷	3~6	1,6	①②③
Ichibori Y(2017) ^[17]	回顾性队列研究	44	84 ± 5	26(59)	阿司匹林+氯吡格雷(75 mg/d)/噻氯吡啶(200 mg/d)	6	1,2,3,6	②
Mangieri A(2017) ^[18]	回顾性队列研究	331	83 ± 8	214(65)	阿司匹林(75或100或150 mg/d)+氯吡格雷(75 mg/d)	3~6	6	①②③
Figini F(2013) ^[19]	回顾性队列研究	300	79 ± 8	144(48)	阿司匹林+氯吡格雷	3~6	1,3,6	①②③

了分配隐藏和对资料收集和分析人员进行盲法方案,都对缺失结果数据或缺失原因进行了描述;但是有2项RCT^[8-9]没有对研究对象实施盲法;纳入的RCT均未提及及其他偏倚来源^[7-9]。偏倚风险条图见图2、偏倚风险总图见图3。

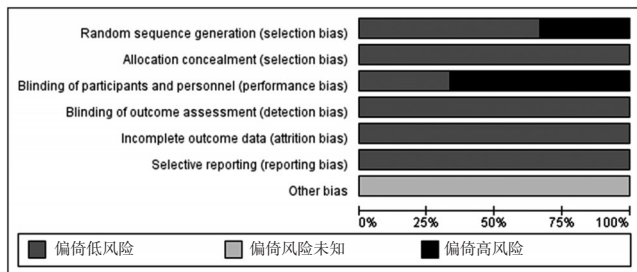


图2 偏倚风险条图

Fig 2 Bar graph of bias risk

纳入的队列研究^[10-19]均选择了代表性强的暴露队列、非暴露队列与暴露队列来自相同总体、暴露的确认方法有可靠的记录(如档案连锁法)、充分分析了混杂因素、随访时间足够、无失访,仅有1项队列研究^[13]开始时无结局指标,5项队列研究^[11,14-15,17,19]只控制了部分影响因素。队列研究的NOS评价结果见表2。

2.2 Meta分析结果

Meta分析汇总结果见表3。

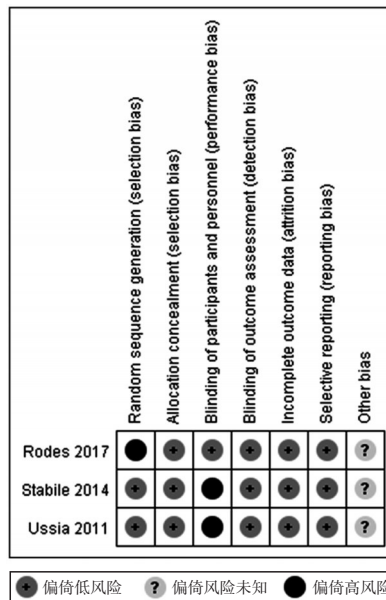


图3 偏倚风险总图

Fig 3 Total graph of bias risk

2.2.1 全因死亡率 3项RCT^[7-9]、4项前瞻性队列研究^[10-13]及4项回顾性队列研究^[14-16,19]报道了用药后1个月的全因死亡率,汇总结果为0.05[95%CI(0.03,0.07), $P<0.001$],用药后1个月全因死亡率的Meta分析森林图见图4;Stabile E等^[8]研究结果为用药后2个月的全因死

表2 队列研究的NOS评价结果

Tab 2 Quality evaluation for 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
Gurevich S(2018) ^[10]	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、房颤、高血压、手术方式、COPD、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Chandrasekar J(2017) ^[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、房颤、高血压、手术方式、肾衰竭、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
Durand E(2014) ^[12]	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、房颤、高血压、EuroSCORE、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Poliacikova P(2013) ^[13]	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、房颤、高血压	档案连锁法*	足够*	无失访*	9
Czerwinska-Jelonkiewicz K(2017) ^[14]	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、房颤、高血压、EuroSCORE、STS、肾衰竭	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
D'Ascenzo F(2017) ^[15]	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、房颤、高血压、肾衰竭、糖尿病、手术方式	档案连锁法*	足够*	无失访*	7
Holy EW(2017) ^[16]	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、房颤、高血压、肾衰竭、EuroSCORE	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Ichibori Y(2017) ^[17]	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
Mangieri A(2017) ^[18]	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、房颤、高血压、肾衰竭、糖尿病、EuroSCORE	档案连锁法*	足够*	无失访*	8
Figini F(2013) ^[19]	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、高脂血症、EuroSCORE、STS	档案连锁法*	足够*	无失访*	7

注:COPD为慢性阻塞性肺病;STS为美国胸外科医师协会评分;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。*表示得分项,每个*为1分

Note: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; STS, Society of Thoracic Surgeons; EuroSCORE, European system for cardiac operative risk evaluation; eGFR, estimated glomerular filtration rate. * represents score index, each * represents 1 score

表3 Meta分析的结果汇总

Tab 3 Results of Meta-analysis

随访时间,个月	结局指标	纳入研究数	例数	I ² , %	合并模型	ES(95%CI)	P
1	全因死亡	11 ^[7,16,19]	2 493	82.3	随机	0.05(0.03,0.07)	<0.000 1
	大出血	9 ^[7,9,12,14,16-17,19]	1 814	85.9	随机	0.14(0.08,0.19)	<0.000 1
	脑卒中	8 ^[7,9,12-13,15-16,19]	1 617	0	固定	0.04(0.03,0.05)	<0.000 1
2	全因死亡	1 ^[8]	60			0.05	
	大出血	2 ^[8,17]	104	82.2	随机	0.09(0,0.20)	0.141
	脑卒中	1 ^[8]	60			0.08	
3	全因死亡	2 ^[7,19]	411	0	固定	0.06(0.06,0.11)	<0.000 1
	大出血	3 ^[7,10,17]	245	77.6	随机	0.11(0.03,0.19)	0.007
	脑卒中	2 ^[7,19]	201	0	固定	0.03(0.01,0.05)	<0.000 1
6	全因死亡	4 ^[9,16,18-19]	986	46.1	固定	0.07(0.05,0.08)	<0.000 1
	大出血	3 ^[9,16-17]	399	80.2	随机	0.13(0.05,0.22)	0.002
	脑卒中	1 ^[9]	40			0.05	<0.000 1

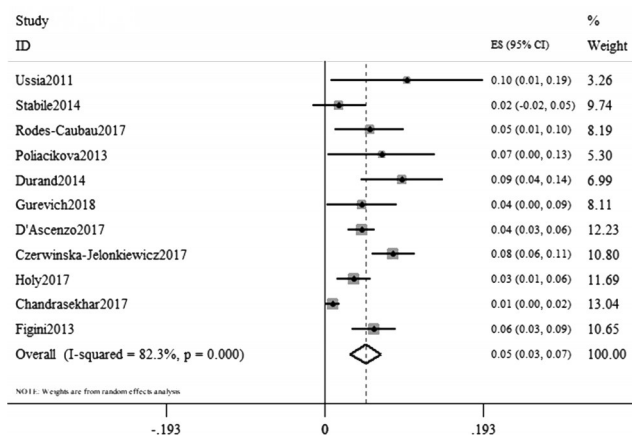


图4 用药后1个月全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis for all-cause mortality after 1 month after medication

亡率为0.05;Rodes-Cabau J等^[7]报道的RCT研究结果为用药后3个月的全因死亡率为0.06, Figini F等^[19]回顾性研究结果报道了术后3个月的全因死亡率为0.09。Ussia GP等^[9]报道的RCT及3项回顾性队列研究^[16,18-19]报道了用药后6个月的全因死亡率为0.07[95%CI(0.05, 0.08), P<0.001],用药后6个月全因死亡率的Meta分析森林图见图5。

2.2.2 大出血事件发生率 2项RCT^[7,9]、3项前瞻性队列研究^[10-12]及4项回顾性队列研究^[14,16-17,19]报道了用药后1个月的大出血事件发生率为0.14[95%CI(0.08, 0.19), P<0.001],用药后1个月大出血事件发生率的Meta分析森林图见图6;Stabile E等^[8]报道的RCT研究结果为用药后2个月大出血事件发生率为0.03, Ichibori Y等^[17]报道的回顾性队列研究结果为用药后2个月的大出血事件发生率0.15;Rodes-Cabau J等^[7]RCT、Gurevich S等^[10]报道的前瞻性队列研究及 Ichibori Y等^[17]报道的回顾性队列研究结果报道了用药后3个月的大出血事件发生率为0.11[95%CI(0.03, 0.19), P=0.007],用药后3个月大出

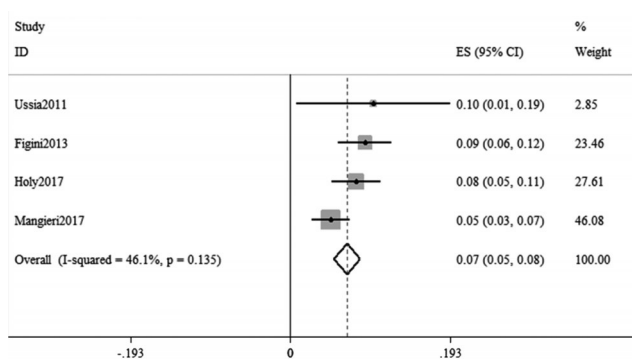


图5 用药后6个月全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis for all-cause mortality after 6 months after medication

血事件发生率的Meta分析森林图见图7;Ussia GP等^[9]报道的RCT、2项回顾性队列研究^[16-17]报道了用药后6个月的大出血事件发生率为0.13[95%CI(0.05, 0.22), P=0.002],用药后6个月大出血事件发生率的Meta分析森

林图见图8。

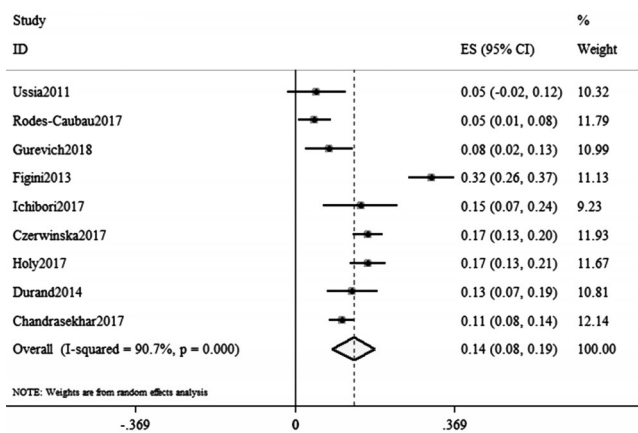


图6 用药后1个月大出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of major bleeding event after 1 month after medication

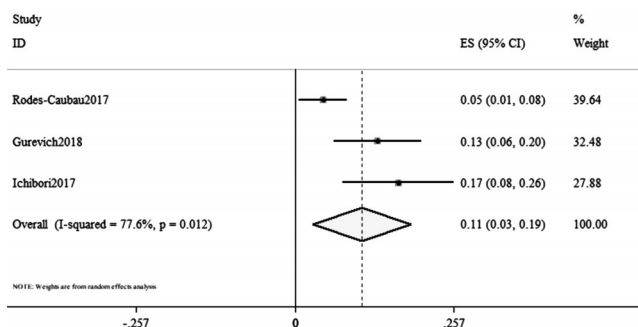


图7 用药后3个月大出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of major bleeding events after 3 months after medication

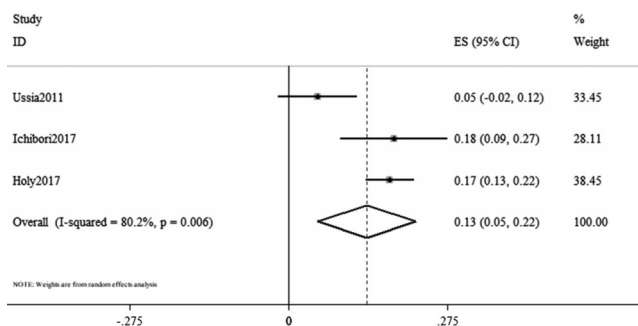


图8 用药后6个月大出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of major bleeding events after 6 months after medication

2.2.3 脑卒中事件发生率 3项RCT^[7-9]、2项前瞻性队列研究^[12-13]及3项回顾性队列研究^[15-16,19]报道了用药后1

个月的脑卒中事件发生率为0.04[95%CI(0.03,0.05), $P < 0.001$],用药后1个月脑卒中事件发生率的Meta分析森林图见图9;Stabile E等^[8]RCT研究结果为用药后2个月脑卒中事件发生率为0.08;Rodes-Caubau J等^[7]RCT研究结果为用药后3个月的脑卒中事件发生率为0.03,Gurevich S等^[10]前瞻性队列研究结果为用药后3个月的脑卒中事件发生率为0.03;Ussia GP等^[9]RCT研究结果为用药后6个月的脑卒中事件发生率为0.05,Holy EW等^[16]回顾性队列研究结果为用药后6个月的脑卒中事件发生率为0.04。

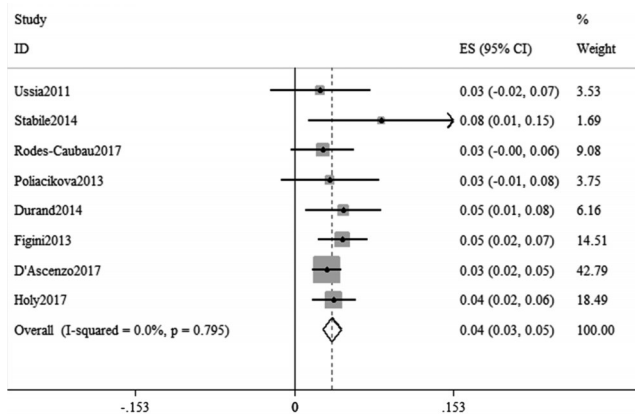


图9 用药后1个月脑卒中事件发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis for the incidence of stroke after 1 month after medication

2.3 Meta回归分析

分别对各个结局指标,用药1、2、3、6个月的所有数据进行Meta回归,所得结果如图10~12所示。用药后6个月内的全因死亡率[回归系数=0.0057,95%CI(-0.0016,0.0130), $P=0.116$]、大出血事件发生率[回归系数=-0.0005,95%CI(-0.0224,0.0214), $P=0.959$]、脑卒中事件发生率[回归系数=0.0014,95%CI(-0.0038,0.0065), $P=0.570$]与DAPT的用药时间均无相关性。Meta回归分析结果汇总见表4。

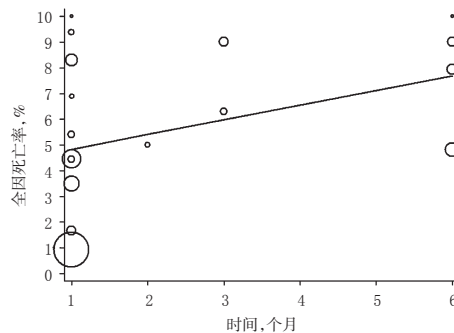


图10 全因死亡率-DAPT用药时间的Meta回归分析结果

Fig 10 Meta-regression analysis result of the relationship between post-TAVI mortality and DAPT medication

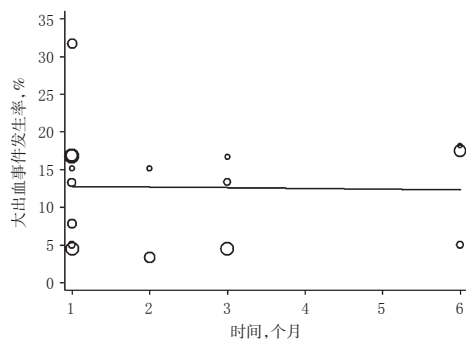


图 11 大出血事件发生率-DAPT用药时间的Meta回归分析结果

Fig 11 Meta-regression analysis result of the relationship between the incidence of major bleeding events and DAPT medication

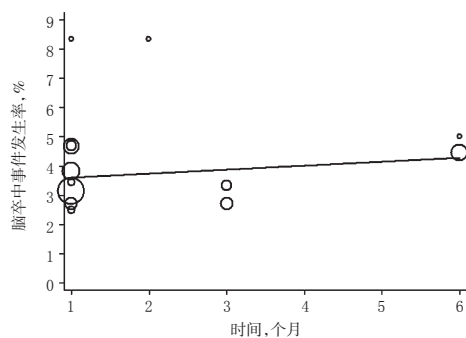


图 12 脑卒中事件发生率-DAPT用药时间的Meta回归分析结果

Fig 12 Meta-regression analysis result of the relationship between the incidence of stroke and DAPT medication

表 4 Meta回归分析的结果汇总

Tab 4 Results of Meta-regression analysis

事件	回归系数	标准误	t	95%CI	P
全因死亡率	0.005 7	0.003 4	1.67	(-0.001 6, 0.013 0)	0.116
大出血事件发生率	-0.000 5	0.010 3	-0.05	(-0.022 4, 0.021 4)	0.959
脑卒中事件发生率	0.001 4	0.002 3	0.59	(-0.003 8, 0.006 5)	0.570

3 讨论

目前,由于临床证据的不足,国际上对于TAVI术后抗血小板治疗方案的制定仍没有较强烈的推荐意见。早在2012年,加拿大心血管协会就提出过在TAVI术后1~3个月内使用DAPT^[20]。直至2014年美国心脏及心脏病协会指南推荐在TAVI术后6个月内联合使用阿司匹林及氯吡格雷,6个月之后则停用氯吡格雷,终身服用阿司匹林(推荐等级为II b)^[3]。2017年欧洲心脏病学会(ESC)联合欧洲心胸外科协会指南在时间方面与美国指南稍有差别,建议TAVI术后先使用DAPT治疗3~6个月,之后改为终生使用单联抗血小板药物(推荐等级为c)^[4]。因此国际上对抗血小板治疗方案仍存在许多争议。Turgeon RD等^[21-22]研究者认为DAPT在存在较高出

血风险的同时,并没有更多获益,因而TAVI术后使用单联抗血小板治疗方案更为安全和有效。此前,本研究团队通过比较两种抗血小板的短期(1个月)疗效与安全性,得出了DAPT有更高出血风险的结论^[23]。除了用药种类存在争议以外,何时开始停用双联抗血小板药物也是值得讨论的问题。明确DAPT的用药持续时间对出血风险及临床疗效的影响,有助于临床医师适当调整用药方案。

本研究结果显示,在TAVI术后6个月内,DAPT的用药时间对全因死亡率、脑卒中事件发生率、大出血事件发生率无明显影响。即延长TAVI术后的DAPT用药时间并未提升或降低其原有的出血风险,同样,对防止死亡事件和脑血管意外事件(脑卒中)没有明显影响。在双联抗血小板药物的疗效和安全性都与时间无关的情况下,需要通过对比同一时间点上,单联疗法与双联疗法何者更优,才能判断出终止DAPT的最合适时间。但是目前对比不同的长期抗血小板治疗方案的临床研究数量少,临床异质性大,无法通过Meta分析的方法对两种抗血小板方案进行评价。在阿司匹林抑制环氧化酶I的同时,氯吡格雷抑制P2Y12受体,二者配合能比单独使用阿司匹林发挥更大的抑制血小板凝集的效应。从该角度解释,DAPT可致更高的出血倾向。因此,在现有证据不足的情况下,对于出血风险高的患者谨慎使用DAPT,尤其是选择较早地改用单联抗血小板治疗方案,可能是更好的临床治疗选择。

本研究的不足如下:(1)由于随访时间超过6个月的临床研究较少,且一般TAVI术后6个月以后均改用单联抗血小板治疗方案,因此缺乏足够数据对长期风险进行预测;(2)缺乏更多的大型RCT为临床实践提供高质量的证据;(3)纳入的回顾性研究,不可避免地存在一定偏倚风险,须谨慎解读结果。

综上所述,在指南推荐的用药时间内延长DAPT的用药时间对增加TAVI术后并发症的治疗疗效无明显帮助,对安全性也无明显影响,对有高出血风险的TAVI术后患者应考虑提早改用单联抗血小板治疗方案。鉴于目前高质量的临床研究较少,样本量仍相对不足,将来仍需更多高质量及大样本量的临床研究以便提供更可靠的研究数据。

参考文献

[1] LINDMAN BR, CLAVEL MA, MATHIEU P, et al. Calcific aortic stenosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6.

[2] FALK V, BAUMGARTNER H, BAX JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(4): 616-664.

- [3] NISHIMURA RA, OTTO CM, BONOW RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2438-2488.
- [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 Am Coll Cardiol*, 2012, 60(15): 1438-1454.
- [5] HIGGINS J, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*[EB/OL].[2019-03-10].<http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [6] WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*[EB/OL].[2019-03-10].http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] CHANDRASEKHAR J, CHIEFFO A, PETRONIO A, et al. Impact of single versus dual anti platelet therapy on early outcomes in women undergoing transcatheter aortic valve replacement: from the WIN-TAVI registry[J]. *Am J Cardiol*, 2017. DOI: 10.1016/S0735-1097(17)34594-1.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [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] 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]. *Eurointervention*, 2017, 13(12): e1392-e1400.
- [16] HOLY EW, KEBERNIK J, ALLALI A, et al. Comparison of dual antiplatelet therapy versus oral anticoagulation following transcatheter aortic valve replacement: a retrospective single-center registry analysis[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(6): 649-659.
- [17] 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.
- [18] MANGIERI A, JABBOUR RJ, MONTALTO C, et al. Single-antiplatelet therapy in patients with contraindication to dual-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7): 1088-1093.
- [19] 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.
- [20] WEBB J, RODES-CABAU J, FREMES S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian cardiovascular society position statement[J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(5): 520-528.
- [21] TURGEON RD, BARRY AR. Single vs dual antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(10): 629-634.
- [22] GANDHI S, SCHWALM JD, VELIANOU JL, et al. Comparison of dual-antiplatelet therapy to mono-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(6): 775-784.
- [23] 朱岳鑫, 黄雨思, 陈慧婷, 等. 单联与双联抗血小板治疗对经导管主动脉瓣置换术后短期并发症治疗疗效的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(9): 1271-1278.

(收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-04-27)

(编辑:刘明伟)