

阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中有效性和安全性的Meta分析^Δ

吴燕子^{1,2*}, 叶珊³, 刘芳^{1#}(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 解放军东部战区总医院药理科, 南京 210002; 3. 北京大学第三医院神经内科, 北京 100191)

中图分类号 R973[·]2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0227-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.19

摘要 目的: 系统评价阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的有效性和安全性。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、Clinical trials.gov、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和中国知网等, 收集阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板(以下简称“双抗”, 试验组)对比阿司匹林或氯吡格雷单用抗血小板(以下简称“单抗”, 对照组)治疗进展性脑卒中的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料后采用 Cochrane 系统评价员手册 5.2 推荐的偏倚风险评估工具评价文献质量, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 27 项 RCT, 共计 2 854 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者有效率显著高于阿司匹林单抗组[RR=1.31, 95%CI(1.26, 1.37), $P<0.000\ 01$], 神经功能缺损(NDS)评分显著低于对照组[MD=-3.80, 95%CI(-5.30, -2.30), $P<0.000\ 01$], 美国国立卫生研究院脑卒中量表评分显著低于阿司匹林单抗组[MD=-3.72, 95%CI(-5.25, -2.20), $P<0.000\ 01$]及氯吡格雷单抗组[MD=-2.44, 95%CI(-4.14, -0.73), $P=0.005$]; 亚组分析结果显示, 试验组患者治疗 14 d 后[MD=-2.19, 95%CI(-3.11, -1.27), $P<0.000\ 01$]、治疗 15 d 后[MD=-5.73, 95%CI(-10.65, -0.81), $P=0.02$]、治疗 28 d 后[MD=-3.45, 95%CI(-4.24, -2.67), $P<0.000\ 01$]NDS 评分均显著低于对照组。试验组与氯吡格雷单抗组患者有效率、与阿司匹林单抗组及氯吡格雷单抗组不良反应发生率、与阿司匹林单抗组及氯吡格雷单抗组出血事件发生率、与对照组患者死亡率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗进展性脑卒中, 在短期内可提高患者疗效, 改善其神经功能缺损症状, 但不能降低治疗期间的不良反应发生风险及死亡率。

关键词 阿司匹林; 氯吡格雷; 进展性脑卒中; 有效性; 安全性; Meta 分析

Efficacy and Safety of Aspirin Combined with Clopidogrel in the Treatment of Progressing Stroke: A Meta-analysis

WU Yanzi^{1,2}, YE Shan³, LIU Fang¹(1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacology, General Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing 210002, China; 3. Dept. of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of aspirin combined with clopidogrel in the treatment of progressing stroke. METHODS: Retrieved from the Cochrane library, PubMed, Embase, Clinical trials.gov, CBM, VIP, Wanfang database and CNKI databases, randomized controlled trials (RCTs) about aspirin combined with clopidogrel (trial group) versus aspirin or clopidogrel alone (control group) in the treatment of progressing stroke were collected. After literature screening and data extraction, the quality of literatures were evaluated with bias risk assessment tool recommended by Cochrane system evaluator manual 5.2. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 27 RCTs involving 2 854 patients were enrolled. The results of Meta-analysis showed that response rate of trial group was significantly higher than aspirin group [RR=1.31, 95%CI(1.26, 1.37), $P<0.000\ 01$]; Neurological deficit score (NDS) of trial group was significantly lower than control group [MD=-3.80, 95%CI(-5.30, -2.30), $P<0.000\ 01$]; National Institutes of Health Stroke Scale Score in trial group was significantly lower than aspirin group [MD=-3.72, 95%CI(-5.25, -2.20), $P<0.000\ 01$] and clopidogrel group [MD=-2.44, 95%CI(-4.14, -0.73), $P=0.005$]. Results of subgroup analysis showed that NDS score of trial group was significantly lower than control group after 14 d of treatment [MD=-2.19, 95%CI(-3.11, -1.27), $P<0.000\ 01$], 15 d of treatment [MD=-5.73, 95%CI(-10.65, -0.81), $P=0.02$] and 28 d of treatment [MD=-3.45, 95%CI(-4.24, -2.67), $P<0.000\ 01$]. Compared with trial group, there was no statistical significance in response rate with clopidogrel group, the incidence of ADR with clopidogrel group, the incidence of bleeding event with clopidogrel group, and mortality with control group ($P>0.05$).

^Δ 基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(No.BK20180292); 北京大学第三医院回国人员启动基金项目(No.Y73517-01)

* 主管药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 025-80860196。E-mail: wuyanzi89@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证医学。电话: 010-82266682。E-mail: liufang8-111@163.com

CONCLUSIONS: Aspirin combined with clopidogrel in the treatment of progressive stroke, can improve the efficacy and improve neurological deficit symptoms in the short term, but can not reduce the incidence of ADR or the mortality during the treatment.

KEYWORDS Aspirin; Clopidogrel; Progressing stroke; Efficacy; Safety; Meta-analysis

进展性脑卒中是指缺血性脑卒中发病数小时或数天内患者神经功能出现显著恶化,并伴有意识水平下降、神经功能缺损加重的一种脑卒中临床亚型^[1],其发生率高达12%~42%,具有高发病率、高致残率、高致死率的特点^[2]。进展性脑卒中是多种病理生理机制共同作用的结果,尤其与大动脉粥样硬化基础上的动脉狭窄及闭塞引起的血流动力学改变密切相关^[3]。大动脉粥样硬化可导致血管内血栓形成、血管狭窄和终末脑血管灌注压降低,是引起进展性脑卒中的危险因素之一^[4]。因此,抗血小板治疗在进展性脑卒中的症状控制与改善中具有至关重要的作用。

小剂量阿司匹林可通过抑制环氧化酶来减少血栓素A₂(TXA₂)的生成,对TXA₂诱导的血小板聚集产生不可逆的抑制作用,从而起到抗血栓的作用^[5]。氯吡格雷是一种前体药物,其活性代谢产物可选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板P2Y₁₂受体的结合及继发的ADP介导的糖蛋白GP II b/III a复合物的活化,从而抑制血小板聚集^[6]。阿司匹林与氯吡格雷均为脑梗死患者抗血小板治疗的一线药物^[6],但《急性缺血性卒中的早期管理》^[7]和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[8]中均未推荐进展性脑卒中的抗血小板治疗方案,且目前关于进展性脑卒中的临床研究较少,因此阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板(以下简称“双抗”)治疗进展性脑卒中的有效性及安全性仍有待验证。基于此,本研究通过Meta分析对阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的有效性和安全性进行评价,旨在为临床治疗提供循证依据。

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);无论是否采用分配隐藏或盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 进展性脑卒中患者,均符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]、《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》^[8]中的相关诊断标准,并在发病1周内进行性或阶梯性加重。患者种族、性别和年龄不限。

1.1.3 干预措施 确诊为进展性脑卒中后即开始治疗,试验组患者给予阿司匹林联合氯吡格雷双抗治疗;对照组患者给予阿司匹林或氯吡格雷单抗治疗(指单用阿司匹林或氯吡格雷治疗)。疗程2周~1个月。

1.1.4 结局指标 ①有效率;②神经功能缺损评分(NDS);③美国国立卫生研究院脑卒中量表评分(NIHSS);④治疗期间死亡率;⑤不良反应发生率;⑥出血事件发生率。疗效判定标准——基本治愈:症状和体征基本恢复正常,NDS评分减少91%~100%;显效:症状和体征基本恢复60%以上,NDS评分减少50%~90%;好转:症状和体征基本恢复20%以上,NDS评分减少

15%~49%;无效:症状和体征恢复小于20%甚至恶化,NDS评分减少小于15%^[10]。有效率=(基本治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.1.5 排除标准 ①无有效数据的文献;②重复发表的文献;③非中国科技核心期刊收录的文献;④以评价双抗二级预防效果为目的的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、Clinical trials.gov、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和中国知网等。英文检索词为“Aspirin”“Clopidogrel”“Dual antiplatelet”“DAPT”“Progressing stroke”“Stroke in progression”“Progressive stroke”“Cerebrovascular diseases”“Apoplexy”“Ischemic stroke”“Cerebral infarction”“Brain vascular accident”;中文检索词为“阿司匹林”“拜阿司匹林”“拜阿司匹灵”“氯吡格雷”“波立维”“双重抗血小板”“双抗”“进展性脑卒中”“进展性脑梗死”“进展性脑栓塞”“脑血管疾病”“脑血管意外”。采用主题词与自由词相结合的方式检索。检索时限均为各数据库建库起至2018年9月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立按纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如有分歧则与第3位研究者共同讨论决定最终方案。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.2推荐的偏倚风险评估工具对纳入研究质量进行评价,具体包括:随机方法;分配隐藏;盲法;结果数据的完整性;选择性报道研究结果;其他偏倚来源等;采用“低偏倚”“高偏倚”“不清楚”判断评价结果^[11]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。计数资料采用风险比(RR)或风险差(RD)及其95%置信区间(CI)表示;计量资料采用均数差(MD)及其95%CI表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析,若分析结果异质性较大或无法消除时可进行敏感性分析或亚组分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献481篇,剔除重复发表的文献、阅读文题和摘要后,进一步阅读全文,最终纳入27篇文章^[12-38],共计2 854例患者,其中试验组1 397例、对照组1 457例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

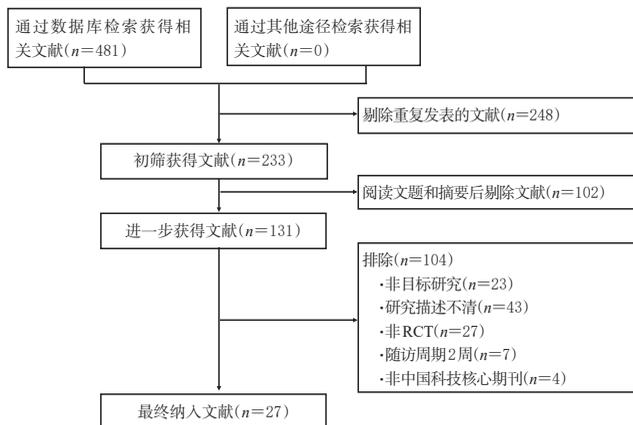


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入研究质量评价结果

所有研究^[12-38]均为RCT,均报道了患者基线情况;7项研究^[17,23,27,32,34,37-38]仅描述了随机方法;1项研究^[21]描述了盲法,为随机对照双盲试验;6项研究^[12,16,20,30,32,34]结果数据完整,详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率

(1)试验组与阿司匹林单抗组的有效率。有24项研究^[12-23,25-28,30-35,37-38]报道了试验组与阿司匹林单抗组的有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.72, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于阿司匹林单抗组[RR=1.31, 95%CI(1.26, 1.37), $P<0.000 01$]。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		性别,例		年龄,岁		干预措施	对照组	疗程, d	结局指标
	试验组	对照组	男性	女性	试验组	对照组				
曹化2008 ^[23]	46	46	60	32	65.3	64.1	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	30	①④⑤⑥
陈克强2010 ^[33]	54	54	68	40	59.6	60.2	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷首剂300 mg,维持75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①②⑤⑥
包太成2012 ^[4]	40	40	72	48	65		阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd 氯吡格雷75 mg,po,qd	14	①⑤⑥
朱在勇2012 ^[5]	51	48	68	31	58.1	59.3	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷首剂300 mg,维持75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①②⑤⑥
郭秀芳2013 ^[16]	64	56	65	55	56	55	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①②④⑤⑥
吴惠民2013 ^[17]	40	40	53	27	56.2	57.4	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①③
张德华2013 ^[18]	52	50	60	42	62.5		阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	14	①②⑤⑥
夏贺南2013 ^[19]	34	34	37	31	45~79		阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	30	①③
胡文海2014 ^[20]	68	62	79	51	59	57	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①②④⑤⑥
黄丹翊2014 ^[21]	81	81	99	63	52.3	51.9	阿司匹林100~300 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100~300 mg,po,qd	28	①②⑤⑥
马敏芳2014 ^[22]	40	40	42	38	62		阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	14	①②⑤⑥
吴晓力2014 ^[23]	90	90	94	86	60.3	60.3	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷100 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	15	①②⑤⑥
甘红梅2015 ^[24]	32	30	38	24	54.3	53.5	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	30	③⑤⑥
林凯胜2015 ^[25]	37	37	41	33	52.8	53.1	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	30	①③⑤⑥
刘艳美2015 ^[26]	117	116	143	90	54.1	54.0	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①⑤⑥
邱麟2015 ^[27]	54	54	55	53	53.1	48.2	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	15	①②⑤⑥
疏四化2015 ^[28]	34	34	47	21	60.2	58.7	阿司匹林首剂300 mg,维持100 mg,po,qd+氯吡格雷首剂300 mg,维持75 mg,po,qd	阿司匹林首剂300 mg,维持100 mg,po,qd	14	①③⑤⑥
武钟毅2015 ^[29]	60	62	85	37	64.9	65.4	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷首剂300 mg,维持75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	14	③⑤⑥
杨俊林2015 ^[30]	48	45	78	60	66.0	65.9	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd 氯吡格雷75 mg,po,qd	14	①③④⑤⑥
林朋兴2016 ^[31]	56	56	61	51	66.8	66.8	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	14	①③⑤⑥
刘志君2016 ^[32]	43	43	51	35	63.0	63.5	阿司匹林首剂300 mg,维持100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林首剂300 mg,维持100 mg,po,qd	30	①③④⑤⑥
李凤芹2017 ^[33]	47	47	43	51	62.6	61.2	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100mg,po,qd	30	①
林斌武2017 ^[34]	35	34	37	32	43~79		阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	21	①④⑤⑥
许彦锋2017 ^[35]	50	50	60	40	58.0	59.7	阿司匹林首剂300 mg,维持100 mg,po,qd+氯吡格雷首剂300 mg,维持75 mg,po,qd	阿司匹林首剂30 mg,维持100 mg,po,qd	14	①③
赵真珍2017 ^[36]	37	37	41	33	66.8	66.4	阿司匹林75 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	氯吡格雷75 mg,po,qd	14	③
何爱芳2018 ^[37]	37	36	44	29	66.5	67.3	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	14	①③⑤⑥
吕双双2018 ^[38]	50	50	55	45	67.9	66.4	阿司匹林100 mg,po,qd+氯吡格雷75 mg,po,qd	阿司匹林100 mg,po,qd	28	①⑤⑥

(2)试验组与氯吡格雷单抗组的有效率。有2项研究^[14,30]报道了试验组与氯吡格雷单抗组的有效率,各研究间有统计学异质性($P=0.06, I^2=73%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者有效率比较差异无统计学意义[RR=1.44, 95%CI(1.00, 2.09), $P=0.05$]。

2.3.2 NDS评分

有9项研究^[13,15-16,18,20-23,27]报道了NDS评分,对照组

均为阿司匹林单抗,各研究间存在较大的统计学异质性($P<0.000 01, I^2=86%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者NDS评分显著低于对照组[MD=-3.80, 95%CI(-5.30, -2.30), $P<0.000 01$]。

按疗程进行亚组分析。①治疗14 d。有4项研究^[16,18,20,22]报道了治疗14 d的NDS评分(有2项研究^[16,20]疗程为28 d,但在治疗14 d时评价了NDS评分,故有4

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报道研究结果	其他偏倚来源
			研究者和受试者	测量者			
曹化2008 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
陈克强2010 ^[20]	高偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
包大成2012 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
朱在勇2012 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
郭秀芳2013 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
吴惠民2013 ^[27]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
张德华2013 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
夏贺南2013 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
胡文海2014 ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
黄丹翔2014 ^[21]	不清楚	不清楚	低偏倚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
马敏芳2014 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
吴晓力2014 ^[24]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
甘红梅2015 ^[24]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
林凯胜2015 ^[25]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
刘艳美2015 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
邱麟2015 ^[27]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
疏四化2015 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
武钟毅2015 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
杨俊林2015 ^[26]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
林朋兴2016 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
刘志君2016 ^[21]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
李凤芹2017 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
林斌武2017 ^[21]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	不清楚
许彦锋2017 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
赵真珍2017 ^[21]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
何爱芳2018 ^[27]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚
吕双双2018 ^[28]	低偏倚	不清楚	不清楚	不清楚	高偏倚	高偏倚	不清楚

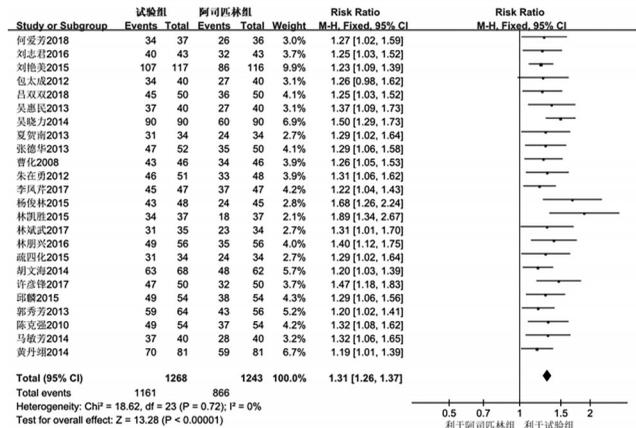


图2 试验组与阿司匹林单剂组有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of response rate in trial group and aspirin group

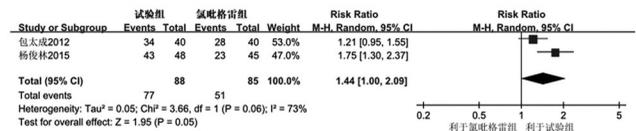


图3 试验组与氯吡格雷单剂组有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of response rate in trial group and clopidogrel group

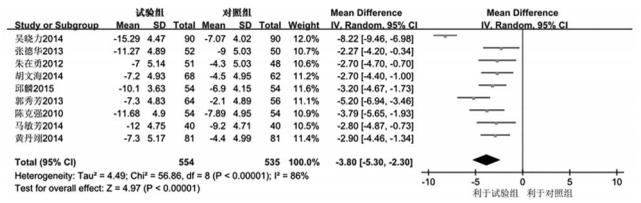


图4 两组患者NDS评分的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of NDS score in 2 groups

项研究报道了治疗14 d的NDS评分),结果显示,治疗14 d后试验组患者NDS评分显著低于对照组[MD = -2.19, 95% CI (-3.11, -1.27), $P < 0.000 01$]。②治疗15 d。有2项研究^[23, 27]报道了治疗15 d的NDS评分,结果显示,治疗15 d后试验组患者NDS评分显著低于对照组[MD = -5.73, 95% CI (-10.65, -0.81), $P = 0.02$]。③治疗28 d。有5项研究^[13, 15-16, 20-21]报道了治疗28 d的NDS评分,结果显示,治疗28 d后试验组患者NDS评分显著低于对照组[MD = -3.45, 95% CI (-4.24, -2.67), $P < 0.000 01$]。亚组分析结果详见表3。

表3 两组患者NDS评分的亚组Meta分析结果

Tab 3 Results of subgroup Meta-analysis of NDS score in 2 groups

疗程	纳入研究	异质性		效应模型	MD(95% CI)	P
		P	I ² , %			
14 d	4 ^[16, 18, 20, 22]	0.92	0	固定效应模型	2.19(-3.11, -1.27)	$P < 0.000 01$
15 d	2 ^[23, 27]	<0.000 01	96	随机效应模型	-5.73(-10.65, -0.81)	0.02
28 d	5 ^[13, 15-16, 20-21]	0.22	31	固定效应模型	-3.45(-4.24, -2.67)	$P < 0.000 01$

2.3.3 NIHSS评分

(1)试验组与阿司匹林单剂组的NIHSS评分。有11项研究^[17, 19, 24-25, 28-32, 35, 37]报道了试验组与阿司匹林单剂组的NIHSS评分,各研究间存在较大的统计学异质性($P < 0.000 01, I^2 = 96\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者NIHSS评分显著低于阿司匹林单剂组[MD = -3.72, 95% CI (-5.25, -2.20), $P < 0.000 01$]。

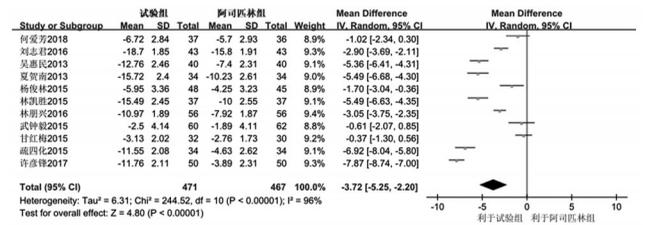


图5 试验组与阿司匹林单剂组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS score in trial group and aspirin group

(2)试验组与氯吡格雷单剂组的NIHSS评分。有2项研究^[30, 36]报道了试验组与氯吡格雷单剂组的NIHSS评分,各研究间有统计学异质性($P = 0.14, I^2 = 55\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果

显示, 试验组患者NIHSS评分显著低于氯吡格雷单抗组[MD=-2.44, 95%CI(-4.14, -0.73), P=0.005]。

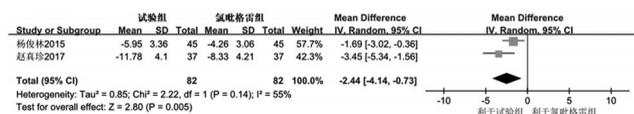


图6 试验组与氯吡格雷单抗组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of NIHSS score in trial group and clopidogrel group

2.3.4 死亡率

有6项研究^[12, 16, 20, 30, 32, 34]报道了治疗期间死亡率, 各研究间无统计学异质性($P=0.41, I^2=1\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图7。Meta分析结果显示, 两组患者治疗期间死亡率比较差异无统计学意义[RD=-0.02, 95%CI(-0.04, 0.01), $P=0.15$]。

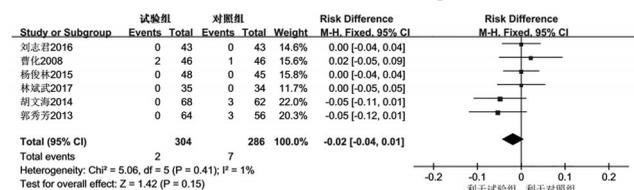


图7 两组患者治疗期间死亡率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the mortality in 2 groups during therapy

2.3.5 不良反应发生率

(1) 试验组与阿司匹林单抗组的不良反应发生率。有22项研究^[12-16, 18, 20-32, 34, 37-38]报道了试验组与阿司匹林单抗组的不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.65, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图8。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率(含各类出血事件)比较差异无统计学意义[RD=0.01, 95%CI(-0.01, 0.03), $P=0.35$]。

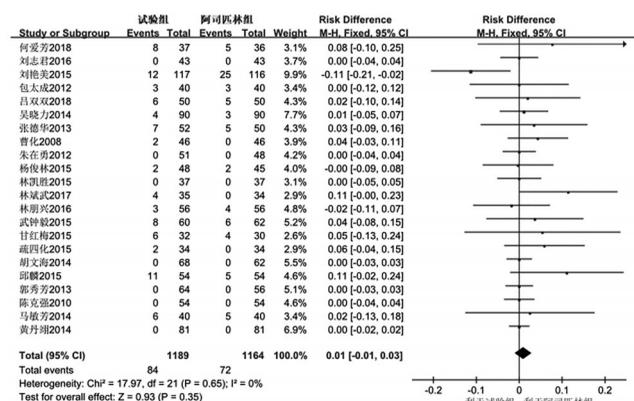


图8 试验组与阿司匹林单抗组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in trial group and aspirin group

(2) 试验组与氯吡格雷单抗组的不良反应发生率。有2项研究^[14, 30]报道了试验组与氯吡格雷单抗组的不良反应发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.68, I^2=$

0), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图9。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RD=0.01, 95%CI(-0.06, 0.08), $P=0.77$]。

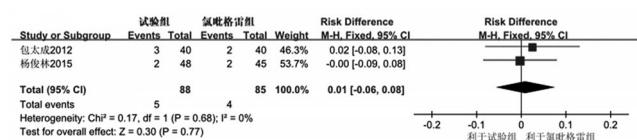


图9 试验组与氯吡格雷单抗组不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in trial group and clopidogrel group

2.3.6 出血事件发生率

(1) 试验组与阿司匹林单抗组的出血事件发生率。有22项研究^[12-16, 18, 20-32, 34, 37-38]报道了试验组与阿司匹林单抗组的出血事件发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图10。Meta分析结果显示, 两组患者出血事件发生率比较差异无统计学意义[RD=0.01, 95%CI(-0.00, 0.03), $P=0.07$]。

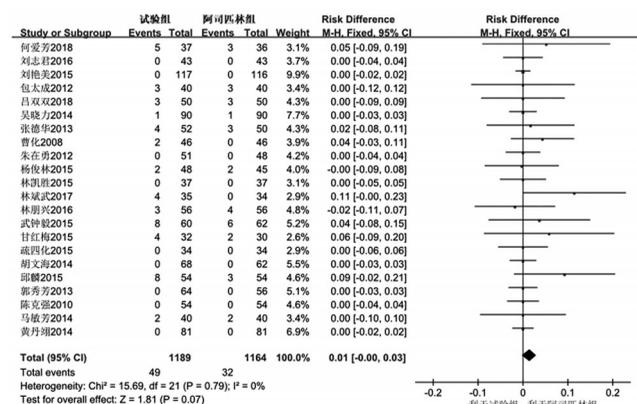


图10 试验组与阿司匹林单抗组出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of bleeding events in trial group and aspirin group

(2) 试验组与氯吡格雷单抗组的出血事件发生率。有2项研究^[14, 30]报道了试验组与氯吡格雷单抗组的出血事件发生率, 各研究间无统计学异质性($P=0.61, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图11。Meta分析结果显示, 两组患者出血事件发生率比较差异无统计学意义[RD=0.03, 95%CI(-0.02, 0.09), $P=0.26$]。

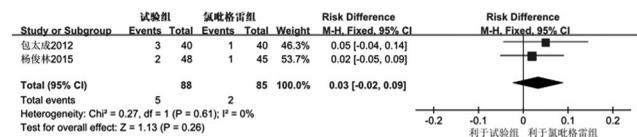


图11 试验组与氯吡格雷单抗组出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of bleeding events in trial group and clopidogrel group

2.4 敏感性分析

以试验组与阿司匹林单抗组的NIHSS评分为指标进行敏感性分析,逐个别除纳入研究后,结果显示剔除后的合并效应值未发生方向性改变,提示本研究结果基本稳定,详见表4。

表4 敏感性分析结果

Tab 4 Results of sensitivity analysis

剔除文献	异质性		MD(95%CI)	P
	P	I ² , %		
吴惠民 2013 ^[37]	<0.000 01	96	-3.56(-5.21,-1.91)	<0.000 1
夏贺南 2013 ^[38]	<0.000 01	96	-3.55(-5.18,-1.91)	<0.000 1
甘红梅 2015 ^[39]	<0.000 01	95	-4.07(-5.55,-2.59)	<0.000 01
林凯胜 2015 ^[40]	<0.000 01	96	-3.55(-5.18,-1.91)	<0.000 1
疏四化 2015 ^[40]	<0.000 01	96	-3.41(-4.97,-1.85)	<0.000 1
武钟毅 2015 ^[40]	<0.000 01	96	-4.02(-5.59,-2.45)	<0.000 01
杨俊林 2015 ^[40]	<0.000 01	96	-3.92(-5.53,-2.31)	<0.000 01
林朋兴 2016 ^[41]	<0.000 01	96	-3.79(-5.54,-2.04)	<0.000 1
刘志君 2016 ^[42]	<0.000 01	96	-3.81(-5.52,-2.09)	<0.000 1
许彦锋 2017 ^[43]	<0.000 01	94	-3.30(-4.65,-1.95)	<0.000 01
何爱芳 2018 ^[44]	<0.000 01	96	-3.99(-5.57,-2.41)	<0.000 01

2.5 发表偏倚

以有效率为指标绘制倒漏斗图,详见图12。结果显示,倒漏斗图基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

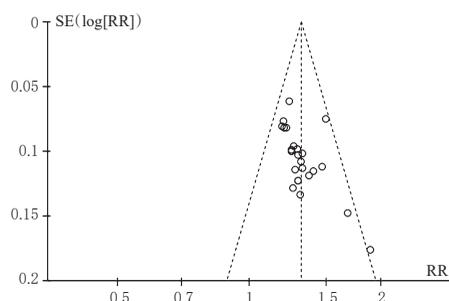


图12 有效率的倒漏斗图

Fig 12 Funnel plot for response rate

3 讨论

阿司匹林和氯吡格雷是两种不同作用机制的抗血小板药物,均为卒中抗血小板治疗及二级预防的一线药物^[6]。CHANCE研究结果以及快速评价脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)预防早期复发的研究结果显示,发病后24 h内给予阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗,可降低轻度卒中和TIA患者90 d内脑卒中的复发风险,且未增加颅内出血的发生风险^[39-40],故该方案已作为《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》中的I A级推荐^[8];但有研究认为,随着双抗治疗时间的延长,出血风险也可能相应增加^[41]。

本研究结果显示,进展性卒中发生后1个月内使用阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗较阿司匹林或氯吡格雷单抗治疗,可显著改善患者神经功能缺损症状,但不能降低患者短期内的死亡率。安全性方面,短期内阿司匹林联合氯吡格雷方案与阿司匹林或氯吡格雷单抗

治疗比较,其不良反应和出血事件发生率的差异均无统计学意义。由于本研究纳入的样本量较小,且未对患者进行长期随访,因此未能得出阿司匹林联合氯吡格雷治疗对患者远期死亡率的影响。

进展性脑卒中的发病机制复杂、病因多样,如前循环或后循环缺血、出血、梗死等^[42]。而本文纳入的研究未严格按急性卒中中Org10172治疗试验病因或发病机制分型筛选患者,因此患者未覆盖所有的进展性卒中类型,故阿司匹林联合氯吡格雷治疗方案适用的最佳患者类型仍有待进一步研究。本研究中,在进展性卒中发病早期给予阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗是安全有效的,但最佳的治疗时机和疗程并未明确,远期获益也尚未清楚。后续的研究应进一步细分患者类型、延长随访时间,以获得更全面的数据,为临床治疗提供更可靠的证据。

本研究尚存在一定的局限性:(1)仅纳入已发表的文献,未获得未发表的研究资料;(2)由于纳入的原始研究缺乏长期随访数据,故本研究尚不能获得阿司匹林联合氯吡格雷长期双抗治疗的疗效与安全性;(3)纳入的研究仅针对中国人群,用药人群具有一定的局限性;(4)纳入研究的质量欠佳,导致本研究结果可能存在设计和实施偏倚;(5)纳入的研究中两组患者的给药剂量和疗程不尽相同,可能会带来一定偏倚。因此,本文结论有待更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] BIRSCHER P, ELLUL J, BARER D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(2/3): 242-252.
- [2] RÖDÉN-JÜLLIG A. Progressing stroke: epidemiology[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7(5): 2-5.
- [3] SENERS P, TURE G, OPPENHEIM C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1): 87-94.
- [4] CHEN Y, LIU Y, LUO C, et al. Analysis of multiple factors involved in acute progressive cerebral infarction and extra and intracranial arterial lesions[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6): 1495-1505.
- [5] 乔文豪, 王秀, 王佳丽, 等. 抗血小板药物药理作用和临床应用的研究进展[J]. *安徽医药*, 2014, 18(9): 1621-1625.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南: 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [7] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46-e110.

- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南:2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [9] 中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [10] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中病人神经功能缺损程度评分标准及临床疗效评定标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [11] THE COCHRANE COLLABORATION. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.2* (2017-06) [2018-08]. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- [12] 曹化,郭建一,居克举.波立维与阿司匹林联合治疗进展型脑梗死的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2008,21(5):384-386.
- [13] 陈克强,钟建新.氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性卒中的临床研究[J].中国现代医生,2010,48(11):103-104.
- [14] 包太成,彭梅,叶燕明,等.联合抗血小板治疗进展性脑梗死中疗效及安全性研究[J].健康必读,2012(8):31.
- [15] 朱在勇,王进,周长文.拜阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中99例临床观察[J].检验医学与临床,2012,9(5):585-586.
- [16] 郭秀芳.波立维联合拜阿司匹林治疗颈内动脉系统进展性脑梗死中的临床观察[J].河北医药,2013,35(8):1161-1163.
- [17] 吴惠民.阿托伐他汀、阿司匹林、氯吡格雷联合治疗进展性脑卒中临床疗效观察[J].中国基层医药,2013,20(11):1701-1702.
- [18] 张德华.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效及其机制探讨[J].山东医药,2013,53(8):51-53.
- [19] 夏贺南,韩成甫.波立维联合阿司匹林治疗进展型脑梗死的临床疗效[J].湖南中医药大学学报,2013,33(12):27-28.
- [20] 胡文海.氯吡格雷联合肠溶阿司匹林治疗进展性脑梗死中的疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2014,39(5):631-633.
- [21] 黄丹翊,刘向娇.阿司匹林与氯吡格雷治疗进展性脑卒中的临床疗效分析[J].中外医疗,2014(30):8-9,33.
- [22] 马敏芳.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性缺血性脑卒中的疗效[J].中国实用医刊,2014,41(18):123-124.
- [23] 吴晓力,倪旭明.氢氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展型脑梗死临床观察[J].药物流行病学杂志,2014,23(5):275-277.
- [24] 甘红梅,徐钧陶,王卫华.氯吡格雷与阿司匹林联合口服治疗急性进展性侧脑室旁脑梗死[J].山东医药,2015,55(47):54-55.
- [25] 林凯胜,林哲聪,黄亚珍,等.波立维联合阿司匹林治疗进展性脑梗死患者的临床疗效[J].临床医学工程,2015,22(8):1067-1068.
- [26] 刘艳美.氯吡格雷联合阿司匹林双抗治疗进展性脑梗死疗效评估[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(29):86-87.
- [27] 邱麟,高正伟,罗志娟,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性缺血性脑卒中的疗效及对hs-CRP水平的影响[J].临床军医杂志,2015,43(10):1043-1045.
- [28] 疏四化.氯吡格雷联合阿司匹林双抗治疗进展性脑梗死疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(19):57-58.
- [29] 武钟毅,王保爱.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑梗死的有效性与安全性[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(3):366-368.
- [30] 杨俊林,梁海丽.氯吡格雷联合拜阿司匹林治疗进展性脑梗死临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(2):67-69.
- [31] 林朋兴,陈茂玉.联合抗血小板治疗进展性脑梗死疗效及安全性分析[J].国际医药卫生导报,2016,22(22):3468-3471.
- [32] 刘志君,黄汉烽.氯吡格雷联合阿司匹林对进展性缺血性脑卒中患者神经功能及生活能力的影响[J].中国药物经济学,2016,11(5):41-43.
- [33] 李凤芹.氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的效果观察[J].河南医学研究,2017,26(9):1645-1646.
- [34] 林彬武,吴明怀,林智强,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展型缺血性卒中的疗效分析[J].中国校医,2017,31(1):8-9.
- [35] 许彦锋.氯吡格雷联合阿司匹林用于急性进展性脑梗死疗效观察[J].河北医药,2017,39(24):3723-3725,3729.
- [36] 赵真珍.氯吡格雷联合阿司匹林对进展性缺血性脑卒中患者血清hs-CRP水平的影响[J].河南医学研究,2017,26(21):3955-3956.
- [37] 何爱芳,宁子秀.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中的疗效评价[J].中国初级卫生保健,2018,32(4):67-69.
- [38] 吕双双.氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展性缺血性脑卒中的疗效及对炎症因子水平的影响[J].中国民康医学,2018,30(6):20-22.
- [39] WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. CHANCE investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *New Engl J Med*, 2013, 369(1):11-19.
- [40] KENNEDY J, HILL M D, RYCKBORST K J, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(11):961-969.
- [41] LEE M, SAVER JL, HONG KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual-versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7):463-470.
- [42] SUMER M, OZDEMIR I, ERTURK O. Progression in acute ischemic stroke: frequency, risk factors and prognosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2003, 10(2):177-180.

(收稿日期:2019-06-06 修回日期:2019-10-31)

(编辑:陈宏)