

心房颤动相关急性缺血性脑卒中早期抗凝治疗有效性和安全性的Meta分析



王运香^{1,2}, 齐旭慧³, 蔡焕焕^{1,2}, 鲁志兵^{1,2}

1. 武汉大学中南医院心血管内科 (武汉 430071)
2. 武汉大学心肌损伤与修复研究所 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院消化内科 (武汉 430071)

【摘要】目的 评估心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 相关的急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者早期 (≤ 3 d) 应用新型口服抗凝药的有效性和安全性。**方法** 对中国知网、万方、维普、PubMed、The Cochrane Library、Embase 数据库进行系统检索, 筛选 AF 相关的 AIS 患者早期抗凝治疗的临床研究, 检索时间为建库至 2022 年 11 月 4 日, 同时手动检索参考文献。由 2 名研究者独立筛选文献、资料提取与质量评价。采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 合并二分类效应量采用相对危险度 (relative risk, RR) 以及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。**结果** 纳入 2 篇随机对照试验和 5 篇非随机对照试验, 共包括 2 226 例患者, Meta 分析结果显示, 早期抗凝治疗 (≤ 3 d) 与延迟抗凝 (> 3 d) 相比, 在总缺血事件 [RR=1.04, 95%CI (0.67, 1.61), $P=0.88$]、卒中复发或短暂性脑缺血发作 [RR=0.88, 95%CI (0.58, 1.34), $P=0.56$]、大出血 [RR=1.24, 95%CI (0.59, 2.62), $P=0.56$]、症状性脑出血 [RR=0.98, 95%CI (0.44, 2.17), $P=0.96$] 方面发生率相似, 在全部脑出血方面, 发生率低于延迟抗凝组 [RR=0.59, 95%CI (0.44, 0.77), $P=0.000 5$]。**结论** AF 相关 AIS 发生后早期抗凝与延迟抗凝相比, 在有效性方面相似, 且不增加患者出血风险。

【关键词】 心房颤动; 急性缺血性脑卒中; 新型口服抗凝药; Meta 分析; 早期

Efficacy and safety of early anticoagulation in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation: a Meta-analysis

WANG Yunxiang^{1,2}, QI Xuhui³, CAI Huanhuan^{1,2}, LU Zhibing^{1,2}

1. Department of Cardiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Institute of Myocardial Injury and Repair, Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: LU Zhibing, Email: luzhibing222@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of early use of new oral anticoagulants (≤ 3 days) in patients with acute ischemic stroke (AIS) due to atrial fibrillation (AF). **Method** After systematic retrieval of CNKI, WanFang Data, VIP, PubMed, The Cochrane Library and Embase database, clinical studies on early anticoagulation therapy for AF-related

DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302010)

基金项目: 湖北省自然科学基金创新群体项目 (2021CFA051)

通信作者: 鲁志兵, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: luzhibing222@163.com

AIS patients were screened. The search was conducted from the time of database construction to November 4, 2022, while the references were searched manually. Literature screening, data extraction and quality assessment were performed independently by 2 investigators. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software, and the combined dichotomous effect sizes were expressed as relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI). **Result** A total of 2 randomized controlled trials and 5 non-randomized controlled trials including 2 226 patients were included, and the analysis suggested that early anticoagulation treatment (≤ 3 days) was similar to delayed anticoagulation (> 3 days) in terms of total ischemic events [RR=1.04, 95%CI(0.67, 1.61), $P=0.88$], recurrent ischemic strokes or transient ischemic attack [RR=0.88, 95%CI(0.58, 1.34), $P=0.56$], major bleeding [RR=1.24, 95%CI(0.59, 2.62), $P=0.56$], and symptomatic intracerebral haemorrhage [RR=0.98, 95%CI(0.44, 2.17), $P=0.96$]. In terms of total cerebral hemorrhages, the incidence was lower than in the delayed anticoagulation group. **Conclusion** Anticoagulation started early after the occurrence of atrial fibrillation related ischemic stroke is similar to delayed anticoagulation in terms of effectiveness, and does not increase the risk of bleeding in patients.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Acute ischemic stroke; New oral anticoagulants; Meta-analysis; Early

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 的常见病因^[1-3], 在各种心源性卒中病因中, AF 相关性 IS 在 90 d 时发生不良功能结局的风险更高^[4], 并且 AF 与 IS 复发密切相关^[5]。抗凝治疗是 AF 相关 IS 二级预防重要的一部分, 且新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulants, NOAC), 如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、达比加群酯, 在有效性和安全性方面效果更优^[1, 6-10]。研究表明 IS 复发风险在患病后最初几天内最高^[11]。另一方面, AF 相关 IS 出血转化风险较高^[12], 早期抗凝又具有相当大的出血风险。因此, 抗凝治疗开始时间在临床上一直没有定论。美国心脏协会 / 美国卒中协会和欧洲卒中组织指南对此都缺乏具体建议^[7-8]。有研究表明最佳抗凝治疗窗口为 4~14 d^[11], 基于此研究, 有指南推荐在卒中发作后 4~14 d 开始口服抗凝治疗^[13]。然而, 近期研究表明 4 d 内或者更早开始应用 NOAC 抗凝并不劣于延迟抗凝^[14-16]。因此, 本文尝试收集目前已发表的临床研究, 以评估在 AF 相关急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 发作后 3 d 内应用 NOAC 的有效性和安全性, 为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究对象为 AF 相关 AIS 患者;

(2) 研究类型为随机对照试验 (RCT) 或非随机临床试验; (3) 干预措施: 试验组服用 NOAC 早期抗凝 (≤ 3 d) 治疗, 对照组服用 NOAC 延迟抗凝 (> 3 d); (4) 结局指标: ①安全性终点: 大出血、症状性脑出血 (symptomatic intracerebral haemorrhage, sICH)、全部脑出血; ②有效性终点: IS 复发或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、总缺血事件 (包括 IS 复发、TIA 及其他部位栓塞性事件的综合)。

排除标准: (1) 研究对象为动物; (2) 对同一组研究对象, 在不同随访时间段内, 只纳入数据最完整或随访时间最长的研究; (3) 数据不全、无法提取结局指标或无法获取全文的研究; (4) 个案报道、会议报告、综述性文献等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、Embase、中国知网、万方及维普等数据库。英文检索词包括: atrial fibrillation、ischemic stroke、anticoagulants、new oral anticoagulant、direct oral anticoagulant、NOAC、DOAC、rivaroxaban、apixaban、edoxaban、dabigatran、early; 中文检索词包括: 心房颤动、缺血性脑卒中、新型口服抗凝药、抗凝、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、达比加群酯、早期、时机。采取主题词加自由词的方法检索文献。检索范围均从建库至 2022 年 11 月 4 日, 文献语言限制为中英文。另外, 还手

动检索了已发表文章的参考文献列表，以确保检索文献的全面性。以 PubMed 为例，本研究检索策略如下（框 1）。

```
#1 (((Auricular Fibrillation[Title/Abstract]) OR (Auricular Fibrillations[Title/Abstract])) OR (Atrial Fibrillation[Title/Abstract])) OR (Atrial Fibrillations[Title/Abstract])
#2 (((Ischemic Stroke[Title/Abstract]) OR (Ischemic Strokes [Title/Abstract])) OR (Ischaemic Stroke[Title/Abstract])) OR (Cryptogenic Stroke[Title/Abstract])
#3 ((Anticoagulants[Title/Abstract]) OR (Anticoagulant[Title/Abstract])) OR (Anticoagulation[Title/Abstract])
#4 ((direct oral anticoagulant[Title/Abstract]) OR (NOAC[Title/Abstract])) OR (DOAC[Title/Abstract])
#5 (Xarelto[Title/Abstract]) OR (Rivaroxaban[Title/Abstract])
#6 (apixaban[Title/Abstract]) OR (Eliquis[Title/Abstract])
#7 (Edoxaban[Title/Abstract]) OR (Savaysa[Title/Abstract])
#8 (Dabigatran[Title/Abstract]) OR (Pradaxa[Title/Abstract])
#9 early
#10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#11 #1 AND #2 AND #9 AND #10
```

框 1 PubMed检索策略

Box 1. PubMed search strategy

1.3 文献筛选和数据提取

由两位研究者独立进行文献筛选与数据提取，出现分歧时通过协商或与第三位研究者讨论解决。根据前文所述纳入、排除标准进行文献筛选。首先通过软件自动去重以及阅读文献题目和摘要进行初筛，排除重复与无关文献，然后阅读全文进行复筛，最终确定纳入 Meta 分析的文献。本数据提取内容包括作者姓名、发表时间、研究地区、研究类型、样本量、抗凝剂类型、抗凝开始时间、随访时间、结局指标及患者特征。患者特征包括：（1）女性比例；（2）患者平均年龄；（3）美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）、CHA2DS2-VASc 和 HAS-BLED 评分；（4）伴随疾病。

1.4 纳入文献偏倚风险评估

本文采用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入文献中的 RCT 研究进行质量评价，使用 MINORS 评价条目对非随机临床试验进行质量评价^[17-18]。每项研究均由两名研究者独立进行质量评价和数据提取，意见不同时通过协商解决。

1.5 统计学分析

应用 RevMan 5.4 软件进行数据分析及评价。二分类变量以相对危险度（relative risk, RR）及 95%CI 表示。连续性变量以加权均数差及 95%CI 表示，所提取的数据为中位数及四分位数间距时使用数据转换工具^[19]转换为 $\bar{x} \pm s$ 。卡方检验及 Q 检验用于异质性检验，当 $I^2 < 50\%$ 且 $P \geq 0.1$ 时，认为各研究间异质性较小，采用固定效应模型分析，否则认为各研究间异质性较大，采用随机效应模型分析结果。双侧 P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。每项结局指标纳入文献较少，故未行发表偏倚评估。

2 结果

2.1 文献检索和筛选

共检索出 1 016 篇文献，根据纳入排除标准，经层层筛选最终纳入 7 篇临床研究，其中包括 RCT 研究 2 篇^[20-21] 和非随机对照试验 5 篇^[22-26]（图 1）。

2.2 纳入文献基本信息和偏倚风险评估结果

纳入文献包括 2 226 例 AF 相关 AIS 患者，早期抗凝组 1 120 例，对照组 1 106 例，来自 4 个国家，随访时间 7 d 至 2 年不等。各项研究基本特征见表 1。本研究纳入的 2 篇 RCT 研究采用 Cochrane

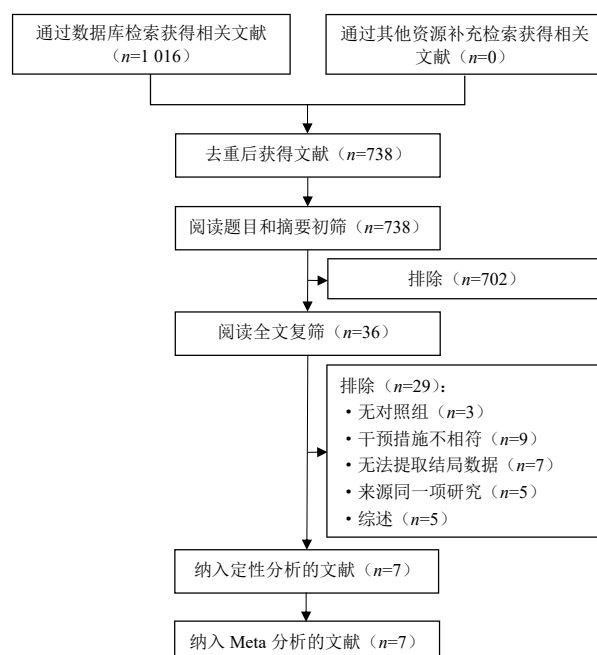


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of literature screening and results

风险偏倚评估工具进行质量评价(图2), 2篇研究均未明确说明实施了分配隐藏及盲法, 且样本量偏少, 可能存在混杂偏倚。5篇非随机对照试验采用MINORS评价条目进行质量评价(表1)。该评价条目共12条, 总分24分, 评分越高, 研究质量越高。每项研究得分均在17分以上, 认为是高质量研究。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 基线数据

本文比较了早期抗凝组和对照组的基线数据, 早期抗凝组患者NIHSS水平及合并糖尿病比例偏低(表2), 进行敏感性分析, 发现Macha等研究^[25]对基线水平影响较大, 且该研究中仅报道了1例sICH及2例无症状性脑出血, 剔除后发现各项基线水平差异无统计学意义(表3),

且对主要结局指标无影响。

2.3.2 总缺血事件

总缺血事件是IS复发、TIA及其他栓塞事件的综合指标。3项研究^[20,22,26]报道了缺血事件的结局, 共747例患者, 包括早期抗凝组347例, 对照组400例, 各研究间无明显异质性($I^2=46%$, $P=0.16$), 选择固定效应模型分析。结果显示, 早期抗凝组和对照组相比, 总缺血事件方面差异无统计学意义[RR=1.04, 95%CI(0.67, 1.61), $P=0.88$](图3)。

2.3.3 IS复发或TIA

4项研究^[21-24]报道了IS复发或TIA的结局, 共1767例患者, 包括早期抗凝组955例, 对照组812例, 各研究间无明显异质性($I^2=38%$, $P=0.20$), 选择固定效应模型分析。结果显示,

表1 纳入研究的基本特征及非随机对照试验研究质量评价

Table 1. Basic characteristics of included literature and non-randomized controlled trial research quality assessment

研究	国家	研究类型	样本量 (试验组/ 对照组)	口服抗凝剂 种类	试验组 时间窗	对照组 时间窗	随访时间	MINORS质量 评分 (分)
Cappellari 2016 ^[24]	意大利	非随机对照试验	97/50	NOAC [#]	≤3 d	4~7 d	7 d	19
Macha 2016 ^[25]	德国	非随机对照试验	41/170	NOAC [#]	<3 d	3~5 d	>10 d	18
Mizoguchi 2020 ^[22]	日本	非随机对照试验	223/276	NOAC ^{&}	≤3 d	≥4 d	2年	21
Yasaka 2019 ^[23]	日本	非随机对照试验	584/435	利伐沙班	<3 d	3~7 d	90 d	19
陈俊华 2019 ^[20]	中国	RCT	56/56	利伐沙班	<3 d	3~14 d	90 d	-
俞芃 2022 ^[21]	中国	RCT	51/51	利伐沙班	<3 d	3~14 d	6月	-
赵宗权 2022 ^[26]	中国	非随机对照试验	68/68	利伐沙班	≤3 d	4~14 d	6月	17

注: [#]原文未说明口服抗凝剂的种类; [&]包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班; -: 不适用。

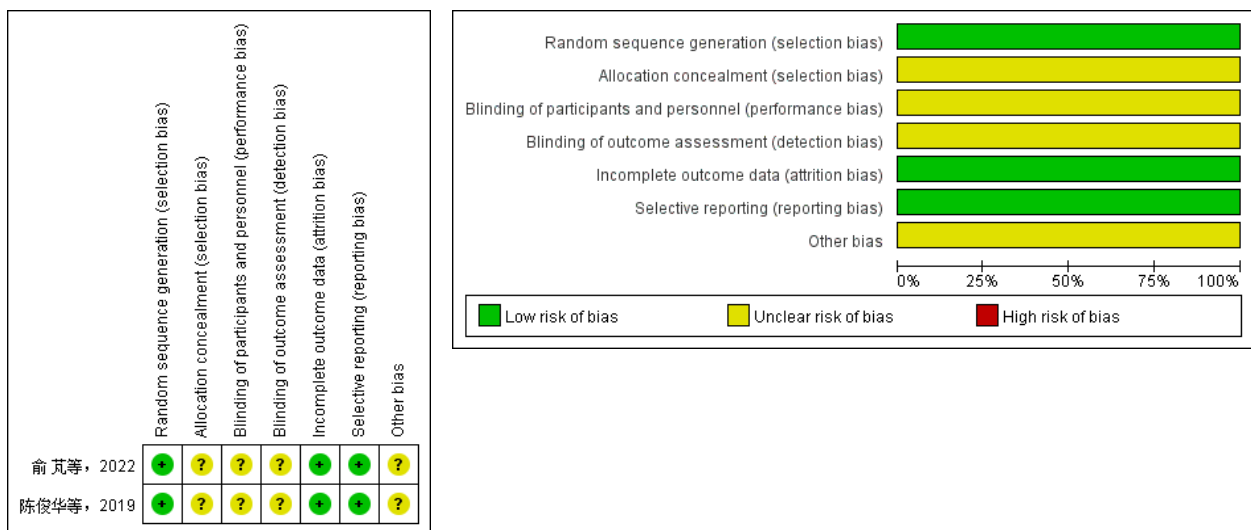


图2 随机对照试验质量评价

Figure 2. Quality evaluation of randomized controlled trials

表2 7项研究早期抗凝组与对照组基线数据对比

Table 2. Comparison of baseline data between early anticoagulation group and control group

评价项目	研究数目	I^2 , Q 检验	效应量 (95%CI)	P 值
女性	6	0%, 0.83	RR: 1.00 (0.87, 1.14)	0.95
年龄	6	0%, 0.61	MD: -0.47 (-1.45, 0.51)	0.34
NIHSS评分	5	89%, <0.01	MD: -2.13 (-4.20, -0.06)	0.04
CHA2DS2-VASc评分	4	30%, 0.23	MD: -0.03 (-0.23, 0.17)	0.76
HAS-BLED评分	2	52%, 0.15	MD: -0.24 (-0.48, 0.01)	0.06
卒中史	3	0%, 0.96	RR: 0.88 (0.66, 1.16)	0.36
高血压	6	0%, 0.70	RR: 0.95 (0.88, 1.02)	0.17
糖尿病	6	0%, 0.83	RR: 0.76 (0.58, 0.98)	0.03

表3 6项研究早期抗凝组与对照组基线数据对比

Table 3. Comparison of baseline data between early anticoagulation group and control group

评价项目	研究数目	I^2 , Q 检验	效应量 (95%CI)	P 值
女性	5	0%, 1.00	RR: 0.96 (0.83, 1.11)	0.59
年龄	5	0%, 0.58	MD: -0.62 (-1.67, 0.42)	0.24
NIHSS评分	4	70%, 0.02	MD: -1.37 (-3.08, 0.35)	0.12
CHA2DS2-VASc评分	4	30%, 0.23	MD: -0.03 (-0.23, 0.17)	0.76
HAS-BLED评分	2	52%, 0.15	MD: -0.24 (-0.48, 0.01)	0.06
卒中史	3	0%, 0.96	RR: 0.88 (0.66, 1.16)	0.36
高血压	5	0%, 0.58	RR: 0.95 (0.87, 1.04)	0.26
糖尿病	5	0%, 0.76	RR: 0.78 (0.59, 1.04)	0.09

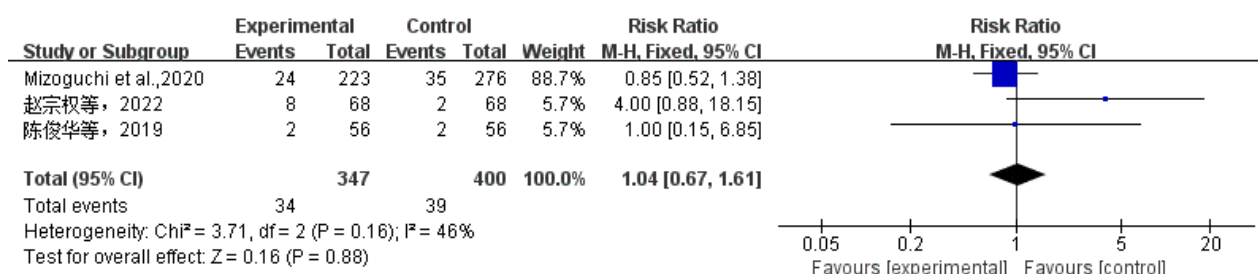


图3 总缺血事件森林图

Figure 3. Forest plot for total ischemic events

早期抗凝组和对照组相比, IS 复发或 TIA 方面差异无统计学意义 [RR=0.88, 95%CI (0.58, 1.34), $P=0.56$] (图 4)。

2.3.4 大出血

大出血的定义依据国际血栓形成和止血协会的声明^[27]。2 项研究^[21,26]因未明确出血定义而被排除在外, 3 项研究^[20,22-23]报道了大出血的结局, 共 1 630 例患者, 包括早期抗凝组 863 例, 对照组 767 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=30%$, $P=0.24$),

选择固定效应模型分析。结果显示, 早期抗凝组和对照组相比, 大出血方面差异无统计学意义 [RR=1.24, 95%CI (0.59, 2.62), $P=0.56$] (图 5)。

2.3.5 sICH

1 项研究^[24]报道了一例 sICH 患者, 但因未说明该病例发生在哪组而被排除在外。除此以外, 4 项研究报道了 sICH 的结局, 共 1 831 例患者, 包括早期抗凝组 899 例, 对照组 932 例, 各研究间无明显异质性 ($I^2=11%$, $P=0.34$), 选择

固定效应模型分析^[21-23,25]。结果显示，早期抗凝组和对照组相比，sICH 方面差异无统计学意义 [RR=0.98, 95%CI (0.44, 2.17), P=0.96] (图 6)。

2.3.6 全部脑出血

全部脑出血包括 sICH 和无症状性脑出血，原有脑出血患者复查发现范围较前扩大亦被包含在内。3 项研究报道了全部脑出血的结局，

共 1 377 例患者，包括早期抗凝组 722 例，对照组 655 例，各研究间无明显异质性 ($I^2=0%$, $P=0.46$)，选择固定效应模型分析^[23-25]。结果显示，早期抗凝组全部脑出血比例更低，结果具有统计学意义 [RR=0.59, 95%CI (0.44, 0.77), $P=0.0005$] (图 7)。

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cappellari et al.,2016	0	97	0	50		Not estimable
Mizoguchi et al.,2020	21	223	29	276	59.1%	0.90 [0.53, 1.53]
Yasaka et al.,2019	10	584	13	435	34.0%	0.57 [0.25, 1.29]
俞芃等, 2022	7	51	3	51	6.8%	2.33 [0.64, 8.52]
Total (95% CI)		955		812	100.0%	0.88 [0.58, 1.34]
Total events	38		45			
Heterogeneity: Chi ² = 3.25, df = 2 (P = 0.20); I ² = 38%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						

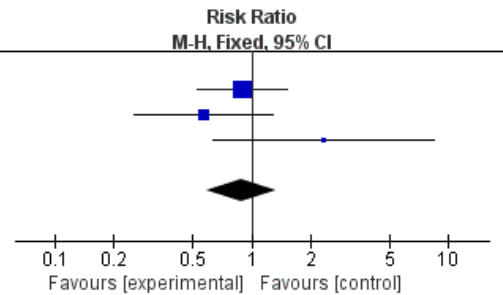


图4 IS复发或TIA森林图

Figure 4. Forest plot for ischemic stroke recurrence or transient ischemic attack

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Mizoguchi et al.,2020	6	223	6	276	44.3%	1.24 [0.40, 3.78]
Yasaka et al.,2019	4	584	5	435	47.4%	0.60 [0.16, 2.21]
陈俊华等, 2019	5	56	1	56	8.3%	5.00 [0.60, 41.44]
Total (95% CI)		863		767	100.0%	1.24 [0.59, 2.62]
Total events	15		12			
Heterogeneity: Chi ² = 2.88, df = 2 (P = 0.24); I ² = 30%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						

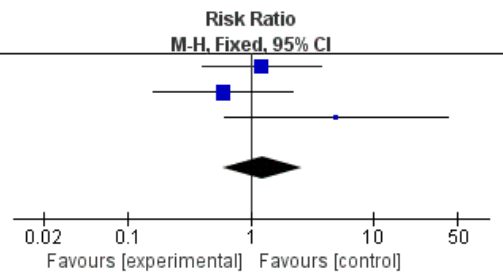


图5 大出血森林图

Figure 5. Forest plot for major bleeding

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Macha et al.,2016	0	41	1	170	5.1%	1.36 [0.06, 32.73]
Mizoguchi et al.,2020	6	223	6	276	46.5%	1.24 [0.40, 3.78]
Yasaka et al.,2019	1	584	4	435	39.7%	0.19 [0.02, 1.66]
俞芃等, 2022	3	51	1	51	8.7%	3.00 [0.32, 27.89]
Total (95% CI)		899		932	100.0%	0.98 [0.44, 2.17]
Total events	10		12			
Heterogeneity: Chi ² = 3.39, df = 3 (P = 0.34); I ² = 11%						
Test for overall effect: Z = 0.05 (P = 0.96)						

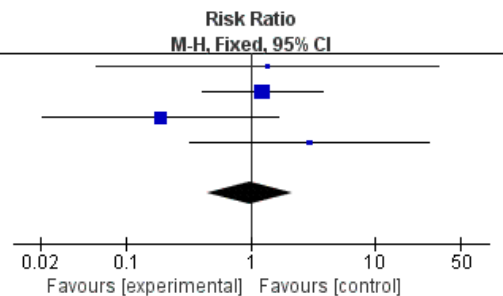


图6 sICH森林图

Figure 6. Forest plot for symptomatic intracerebral haemorrhage

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Cappellari et al.,2016	6	97	2	50	2.7%	1.55 [0.32, 7.38]
Macha et al.,2016	0	41	3	170	1.4%	0.58 [0.03, 11.05]
Yasaka et al.,2019	61	584	81	435	95.9%	0.56 [0.41, 0.76]
Total (95% CI)		722		655	100.0%	0.59 [0.44, 0.79]
Total events	67		86			
Heterogeneity: Chi ² = 1.56, df = 2 (P = 0.46); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.47 (P = 0.0005)						

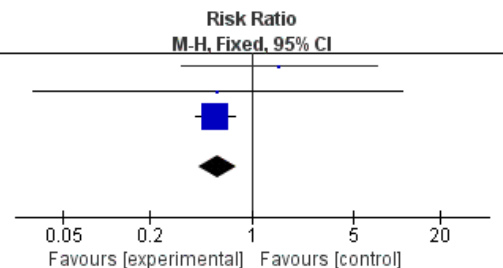


图7 全部脑出血森林图

Figure 7. Forest plot for total cerebral hemorrhage

3 讨论

AF 是成人最常见的心律失常之一，给患者健康和社会经济带来了重大负担。研究表明，目前成人 AF 患病率约 2%~4%^[28]，随着人群寿命延长和对未确诊 AF 患者的筛查，预计 AF 患病率会增加 2.3 倍^[29-31]。IS 发生与 AF 关系密切，总体而言，AF 使 IS 的发生风险增加了五倍^[1]。目前指南关于 AF 相关 IS 患者抗凝时机并没有统一推荐。由于大梗死比小梗死更容易发生出血转化，欧洲心脏节律协会于 2013 年引入了“1-3-6-12 日规则”^[32]。尽管 IS 严重程度定义和时间点仅基于专家共识，但欧洲心脏节律协会以及加拿大、澳大利亚、中东、北非等一些国家已采用了此指南。另外，欧洲卒中组织指南^[8]基于专家共识和间接观察数据，推荐使用“4-7-14 日规则”指导抗凝治疗，即轻度 IS 和小梗死量 (< 1.5 cm³) 患者在症状发作后第 3 日或第 4 日、中度 IS 患者 7 d 后、重度 IS 和大梗死量患者 14 d 后开始抗凝。然而，指南并未给出轻度、中度或重度 IS 的确切定义。上述规则都源于维生素 K 拮抗剂时代，目前已有大量证据证明 NOAC 优于维生素 K 拮抗剂，在应用 NOAC 抗凝时可能并不适用。2018 年，美国心脏协会、美国卒中协会关于 IS 患者早期管理的指南^[33]建议在出现神经症状后 4~14 d 开始口服药物抗凝，该项推荐主要依据为意大利的 RAF 研究^[11]，但是该研究只有 93 名 (12%) 患者接受了 NOAC 治疗。英国指南^[34]建议，失能性 IS 患者的口服抗凝药应推迟至发病后至少 14 d，但对于非失能性 IS，可根据临床医生的判断提前开始。抗凝治疗作为 AF 相关 IS 二级预防重要的一部分，明确此类患者何时启动抗凝治疗相当重要。

本研究发现，与 3 d 后启动抗凝治疗相比，IS 发生后 3 d 内开始抗凝在有效性方面相似，且不增加患者出血风险。需要注意的是，本研究纳入的大多数早期抗凝组患者 NIHSS 评分较低，缺血程度更轻，结果解读需谨慎。Paciaroni 等^[35]研究认为早期开始抗凝可能会导致或加剧脑实质出血，具有潜在的严重临床后果。尽管这一怀疑并没有确切的证据支持，并且梗死后出血转化对临床恶化的独立贡献仍不确定^[36]，但是这仍然导致临床医生推迟抗凝治疗。英国一项在线调查显示 95% 的临床医生不确定此类患者的抗凝时

机^[37]。一篇 Meta 分析纳入 6 项观察性研究和 2 项 RCT 研究，共 5 616 例患者，结果显示，相较于两周内开始抗凝，第一周内开始抗凝治疗具有相似的疗效和安全性^[38]。更早的一篇汇总分析纳入 8 项前瞻性队列研究，共 2 550 名患者，结果表明 IS 发生 5 d 内开始应用 NOAC 抗凝治疗并未增加安全性问题^[39]。上述两项研究的基线水平并不完全匹配，早期抗凝组的 NIHSS 评分偏低，因此普遍性可能仅限于 IS 程度较轻和梗死量较小的患者。一项研究的亚组分析结果显示，在中度 IS (NIHSS 评分 8~15 分) 的 370 例患者中，3 d 内应用 NOAC 抗凝患者有 169 例，延迟抗凝组患者 201 例，在有效性方面，早期组无 IS 复发，而延迟组有 3 例 IS 复发；在安全性方面，早期组有 3 例患者出现大出血，其中包括 1 例颅内出血，延迟组有 1 例非颅内大出血，表明早期应用 NOAC 抗凝治疗并不劣于延迟抗凝^[14]。

上述研究多为非随机对照研究，早期组和晚期组的患者特征之间存在一些差异，具有一定的混杂偏倚，因此需要高水平的 RCT 研究明确此类患者的抗凝时机。TIMING 研究是第一项评估 AF 相关 IS 患者使用 NOAC 早期抗凝 (4 d 内) 和延迟抗凝 (5~10 d) 有效性和安全性的 RCT 研究，结果显示，在 IS 复发、sICH 或死亡的结局方面，早期抗凝并不劣于延迟抗凝，在早期开始 NOAC 的患者中，IS 复发和死亡的患者数更低，在 90 d 的随访期间，两组患者都没有出现 sICH^[16]。此外，还有几项正在进行的 RCT 研究以明确 IS 后开始 NOAC 的适当时机，包括 OPTIMAS 研究 (NCT03759938)、ELAN 研究 (NCT03148457) 和 START 研究 (NCT03021928)，OPTIMAS 研究无论卒中严重程度如何，将早期开始应用 NOAC 抗凝治疗的时间设置为 4 d 或更短，后 2 个研究中早期抗凝组则按严重程度设置不同的 NOAC 起始治疗时间，这些研究将提供 AF 相关 IS 患者抗凝策略的可靠数据。

本研究具有一定的局限性。第一，本研究纳入文献较少，且大多为非随机对照试验，此类研究的局限性可能带来了严重的选择偏倚，纳入的 2 篇 RCT 研究均没有明确说明实施了盲法。第二，本文一共纳入 2 226 例患者，且两篇 RCT 研究仅纳入 214 例患者，样本量较少。第三，早期抗凝组 NIHSS 评分偏低，尤其是全部脑出血指标的数

据主要来源于 Yasaka 等研究, 该研究中早期抗凝组大梗死 ($\geq 22.5 \text{ cm}^3$) 占比 19.7%, 而对照组大梗死占比 34.9%, 对照组缺血性脑卒中程度更重, 且脑出血主要为梗死后出血转化, 因此本研究结果可能限于卒中程度较轻和梗死量较小的患者^[23]。第四, 对照组抗凝开始时间并不统一, 且并未与目前指南推荐保持一致。第五, 每项研究随访时间长短不同, 这对结局指标的发生可能产生一定的影响。本研究预计, 随着上述 RCT 研究结果的发现, 这些局限性将得到解决, 从而为 AF 相关 IS 患者制定个体化早期抗凝指南提供数据支撑。应当强调的是, 由于其他血栓形成、促动脉粥样硬化和促炎因素可能会增加 NOAC 治疗患者的 AIS 风险^[40-41], 因此在个体化抗凝策略中, 定期重新评估可能对 NOAC 反应不足的伴随因素也至关重要。

总之, 本研究结果表明, 对于 IS 严重程度较轻且梗死面积较小的 AF 相关 AIS 患者, 在症状发作后 3 d 内开始应用 NOAC 抗凝治疗具有与延迟抗凝 (3 d 后) 相似的有效性和安全性。

参考文献

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612).
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322. DOI: [10.1161/CIR.000000000000152](https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152).
- Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action plan for stroke in europe 2018-2030[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(4): 309-336. DOI: [10.1177/2396987318808719](https://doi.org/10.1177/2396987318808719).
- Henninger N, Goddeau RJ, Karmarkar A, et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1486-1492. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.012865](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012865).
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, et al. Clinical predictors of early embolic recurrence in presumed cardioembolic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(6): 345-353. DOI: [10.1159/000015878](https://doi.org/10.1159/000015878).
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000665](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665).
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: [10.1161/STR.0000000000000375](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375).
- Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline[J]. *Eur Stroke J*, 2019, 4(3): 198-223. DOI: [10.1177/2396987319841187](https://doi.org/10.1177/2396987319841187).
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a Meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- Umashankar K, Mammi M, Badawoud E, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus warfarin in atrial fibrillation patients with prior stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(6):1225-1237. DOI: [10.1007/s10557-022-07336-w](https://doi.org/10.1007/s10557-022-07336-w).
- Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2175-2182. DOI: [10.1161/STROKEAHA.115.008891](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008891).
- England TJ, Bath PM, Sare GM, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke

- Trial[J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2834–2839. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.573063](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573063).
- 13 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344–e418. DOI: [10.1161/STR.0000000000000211](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211).
- 14 Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical "1–2–3–4–day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital-based cohort study[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1540–1549. DOI: [10.1161/STROKEAHA.121.036695](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036695).
- 15 Koge J, Yamagami H, Toyoda K, et al. Early initiation of rivaroxaban after reperfusion therapy for stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e264760. DOI: [10.1371/journal.pone.0264760](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264760).
- 16 Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed non-vitamin k antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study[J]. *Circulation*, 2022, 146(14): 1056–1066. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666).
- 17 Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928).
- 18 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9): 712–716. DOI: [10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x](https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x).
- 19 罗德惠, 万翔, 刘际明, 等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换 [J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1350–1356. [Luo DH, Wan X, Liu JM, et al. How to estimate the sample mean and standard deviation from the sample size, median, extremes or quartiles[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2017, 17(11): 1350–1356.] DOI: [10.7507/1672-2531.201706060](https://doi.org/10.7507/1672-2531.201706060).
- 20 陈俊华, 张淳, 张存新, 等. 急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动患者启用利伐沙班抗凝治疗时机的探讨 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(6): 605–608. [Chen JH, Zhang C, Zhang CX, et al. Optimal timing for anticoagulant rivaroxaban therapy in acute ischemic stroke patients with nonvalvular AF[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2019, 21(6): 605–608.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0126.2019.06.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2019.06.012).
- 21 俞芃, 弥娜, 王涵, 等. 口服利伐沙班在脑梗死合并心房颤动患者中抗凝时机的研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(7): 796–798. [Yu P, Mi N, Wang H, et al. Anticoagulant timing of oral rivaroxaban in patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2022, 22(7): 796–798.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.008](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.008).
- 22 Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- and long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 883–891. DOI: [10.1161/STROKEAHA.119.028118](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028118).
- 23 Yasaka M, Minematsu K, Toyoda K, et al. Rivaroxaban administration after acute ischemic stroke: the RELAXED study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e212354. DOI: [10.1371/journal.pone.0212354](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212354).
- 24 Cappellari M, Carletti M, Danese A, et al. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(3): 393–398. DOI: [10.1007/s11239-016-1393-9](https://doi.org/10.1007/s11239-016-1393-9).
- 25 Macha K, Volbers B, Bobinger T, et al. Early initiation of anticoagulation with direct oral anticoagulants in patients after transient ischemic attack or ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2317–2321. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.031](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.031).
- 26 赵宗权, 吴贻红, 张豪, 等. 急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动应用利伐沙班时机选择及血栓发生的因素分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(9): 936–939. [Zhao ZQ, Wu YH, Zhang H, et al. Treatment timing of anticoagulant rivaroxaban in patients with AIS and NVAf and influencing factors of thrombotic events[J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2022, 24(9): 936–939.] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?FileName=LNXG202209011&DbName=CJFQ2022>.
- 27 Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in

- clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692–694. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x).
- 28 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56–e528. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659).
- 29 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837–847. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119).
- 30 Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(8): 1142–1147. DOI: [10.1016/j.amjcard.2013.05.063](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063).
- 31 Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35): 2746–2751. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz280](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz280).
- 32 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(27): 2094–2106. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz134](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz134).
- 33 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. DOI: [10.1161/STR.0000000000000158](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158).
- 34 Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke[J/OL]. 2016. [https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-\(1\).aspx](https://www.strokeaudit.org/SupportFiles/Documents/Guidelines/2016-National-Clinical-Guideline-for-Stroke-5t-(1).aspx).
- 35 Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2249–2256. DOI: [10.1161/STROKEAHA.107.510321](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510321).
- 36 Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, et al. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(4): 334–341. DOI: [10.1159/000331702](https://doi.org/10.1159/000331702).
- 37 Munn D, Abdul-Rahim AH, Fischer U, et al. A survey of opinion: When to start oral anticoagulants in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation?[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(4): 355–360. DOI: [10.1177/2396987318787124](https://doi.org/10.1177/2396987318787124).
- 38 Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Early anticoagulation in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(17): 4981. DOI: [10.3390/jcm11174981](https://doi.org/10.3390/jcm11174981).
- 39 De Marchis GM, Seiffge DJ, Schaedelin S, et al. Early versus late start of direct oral anticoagulants after acute ischaemic stroke linked to atrial fibrillation: an observational study and individual patient data pooled analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(2): 119–125. DOI: [10.1136/jnnp-2021-327236](https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327236).
- 40 Wankowicz P, Staszewski J, Debiec A, et al. Ischemic stroke risk factors in patients with atrial fibrillation treated with new oral anticoagulants[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1223. DOI: [10.3390/jcm10061223](https://doi.org/10.3390/jcm10061223).
- 41 Choi SY, Kim MH, Lee KM, et al. Anticoagulant therapy in initially low-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation who develop risk factors[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16): e16271. DOI: [10.1161/JAHA.120.016271](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016271).

收稿日期: 2023 年 02 月 08 日 修回日期: 2023 年 03 月 13 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王运香, 齐旭慧, 蔡焕焕, 等. 心房颤动相关急性缺血性脑卒中早期抗凝治疗有效性和安全性的Meta分析[J]. 医学新知, 2024, 34(2): 157–166. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302010)
Wang YX, Qi XH, Cai HH, et al. Efficacy and safety of early anticoagulation in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation: a Meta-analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(2): 157–167. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202302010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202302010)