·药物安全与合理应用·

阿加曲班联合抗血小板药物对急性缺血性脑卒中疗效和安全性的系统评价与 Meta 分析

王安娜[1],王康锋[2],张立娟[3],卢　诺[1],王家乐[1],刘婷婷[2*]
(1 山东中医药大学,济南 250014;2 山东中医药大学附属医院神经内科,济南 250014;
3 山东中医药大学附属医院身心医学科,济南 250014)

[摘要] **目的:**目前对急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)抗凝治疗一直存在争议,阿加曲班作为较为安全的新型抗凝药物在 AIS 治疗中应用较为广泛。本研究旨在系统总结阿加曲班联合抗血小板药物对 AIS 的临床有效率及安全性。**方法:**通过计算机检索中国知网、万方数据库、维普中文期刊服务平台、PubMed、Embase、Web of Science 及国际循证医学图书馆中收录的有关阿加曲班联合抗血小板药物对急性缺血性脑卒中疗效和安全性的相关文献,检索时限为各数据库建库至 2024 年 6 月。由 2 名研究者独立严格按照纳排标准进行文献筛选,并对纳入研究进行质量评价和资料提取,采用统计软件进行 Meta 分析与亚组分析。**结果:**最终纳入 40 篇随机对照试验文献,共 3 864 例患者。Meta 分析结果显示阿加曲班联合抗血小板药物治疗可以提高临床有效率[OR = 3.51,95% 可信区间(credibility interval,CI,2.84, 4.32),Z = 11.73(P < 0.000 01)],增强日常生活能力[均数差(mean difference,MD) = 9.81,95% CI(8.57, 11.05),Z = 15.54(P < 0.000 01)],改善临床神经功能缺损程度[MD = −2.55,95% CI(−2.88, −2.22),Z = 15.09(P < 0.000 01)],凝血功能未见异常活化部分凝血活酶时间[MD = 0.94,95% CI(−0.29, 2.18),Z = 1.50(P = 0.13)],纤维蛋白原[MD = −0.31,95% CI(−0.92, 0.30),Z = 0.99(P = 0.31)],不良反应风险未见升高[OR = 0.84,95% CI(0.63,1.14),Z = 1.12(P = 0.26)]。**结论:**在目前 AIS 治疗中抗血小板药物联合阿加曲班治疗可提高临床有效率,增强日常生活能力,恢复神经功能,改善预后,或可降低致残率。但仍需更多,更规范的多中心、大样本、高质量研究,为阿加曲班对卒中的临床有效率、出血情况、具体剂量及应用类型提供更客观系统的证据。

[关键词] 抗凝药物;抗血小板药物;阿加曲班;急性缺血性脑卒中;系统评价;疗效
[中图分类号] R973　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 − 3734(2026)15 − 1663 − 12

Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of argatroban combined with antiplatelet drugs in patients with acute ischemic stroke

WANG An-na[1], WANG Kang-feng[2], ZHANG Li-juan[3], LU Nuo[1], WANG Jia-le[1], LIU Ting-ting[2*]
(1 *Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*; 2 *Neurology Department*, *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*; 3 *Psychosomatic Medicine*, *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: At present, the anticoagulant therapy for acute ischemic stroke (AIS) has been controversial. Argatroban, as a relatively safe novel anticoagulant, is widely used in the treatment of AIS. This study aims to systematically summarize the clinical efficacy and safety of argatroban combined with antiplatelet drugs for AIS. **Methods**: CNKI, WanFang Data, VIP, PubMed, Embase, Web of Science, and the Cochrane Library

[基金项目] 山东省中医药科技项目(M20251819);国家重点研发计划(2022YFC3501104);山东省自然科学基金资助项目(ZR2022MH208);山东省老年医学学会科技公关项目(LKJGG2021Y041,LKJGG2021W116)

[作者简介] 王安娜,女,硕士研究生,研究方向:中医内科学。E-mail:19861402082@163.com。
[通讯作者] *刘婷婷,女,博士,主治医师,研究方向:中医学研究脑病方向。E-mail:ltt1536260863@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.013

were searched for randomized controlled trials (RCTs) on argatroban combined with antiplatelet drugs for acute ischemic stroke, with a search period from inception to June 2024. Two researchers independently screened the literature according to inclusion and exclusion criteria, evaluated the quality of the included studies, extracted data. Meta-analysis and subgroup analysis were performed using statistical software. **Results**: A total of 40 RCTs involving 3 864 patients were included. Meta-analysis results showed that Argatroban combined with antiplatelet drugs improved clinical efficacy [odds ratio (OR) = 3.51, 95% confidence interval (CI) (2.84, 4.32), $Z = 11.73$ ($P < 0.000\ 01$)], enhanced the ability of daily living [mean difference (MD) = 9.81, 95% CI (8.57, 11.05), $P < 0.000\ 01$], $Z = 15.54$ ($P < 0.000\ 01$), improved the degree of clinical neurological deficit [MD = −2.55, 95% CI (−2.88, −2.22), $Z = 15.09$ ($P < 0.000\ 01$)], coagulation parameters showed no significant abnormalities, with activated partial thromboplastin time (APTT) [MD = 0.94, 95% CI (−0.29, 2.18), $Z = 1.50$ ($P = 0.13$)], fibrinogen (FIB) [MD = −0.31, 95% CI (−0.92, 0.30), $Z = 0.99$ ($P = 0.31$)], and the risk of adverse reactions was not increased [OR = 0.84, 95% CI (0.63, 1.14), $Z = 1.12$ ($P = 0.26$)]. **Conclusion**: In the current treatment of AIS, the combination of antiplatelet drugs and argatroban can improve the clinical efficacy, enhance daily living ability, restore neurological function, improve prognosis, and potentially reduce disability rate. However, more rigorous and multi-center, large sample and high-quality studies are still needed to provide more objective and systematic evidence regarding the clinical efficacy, bleeding risk, specific dose, and application type of argatroban in stroke.

[**Key words**] anticoagulants; antiplatelet drugs; argatroban; acute ischemic stroke; systematic review; efficacy

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)是由脑部血液供应障碍至局部脑组织坏死,迅速出现相应神经功能缺损的一类临床综合征[1]。截至2021年,卒中仍然是在全球范围内第二大非流行性死亡原因和第三大致残原因[2]。缺血性卒中约占所有新发卒中的62.4%,可见其具有高发病率、高致死率及高致残率[3]。在目前的卒中诊治指南中,对缺血性脑卒中急性期抗凝治疗一直存在争议,而阿加曲班作为起效较快、作用时间短、出血倾向小的新型抗凝药物,虽然我国已广泛应用于急性期临床治疗,然而对其疗效及安全性仍缺乏证据[4]。本文旨在系统评价总结阿加曲班联合抗血小板药物对AIS的临床有效率及安全性。

资料与方法

1 纳入标准

1.1 研究类型 临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT),语种不限。

1.2 研究对象 ① 临床确诊AIS患者,诊断标准可参考《中国急性缺血性卒中诊治指南2023[5]》《英国和爱尔兰国家卒中临床指南(2023版)[6]》中AIS诊断标准。② 临床神经功能缺损程度:美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)评分在5~25分。③ 年龄、性别、种族不限。

1.3 干预措施 两组均给予改善循环、营养神经、降脂等常规治疗。对照组在此基础上加用抗血小板药物治疗,包括联合阿司匹林肠溶片(100 mg)及硫酸氯吡格雷(75 mg)口服,或单独应用其中一种药物;试验组在对照组基础上加用阿加曲班治疗。

1.4 结局指标 包括临床有效率、日常生活活动能力量表(BI评分)、NIHSS、血液流变学指标及不良反应。

2 排除标准

① 医家经验总结、病例报告、描述性研究、动物或细胞组织实验、综述类文献、回顾性研究及前瞻性研究。② 数据不完整或数据错误,结局指标与本研究不相关,对照组或试验组涉及其他多因素干预,分组间基线不平衡。③ 重复发表的文献。④ 无法获取全文或数据不全的文献。

3 文献检索策略

通过计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang Data)、维普中文期刊服务平台(VIP)、PubMed、Embase、Web of Science及国际循证医学图书馆(Cochrane Library)中收录的有关阿加曲班联合抗血小板药物对AIS疗效和安全性的相关文献,检索时限为各数据库建库至2024年6月。中文检索词包括但不限于“阿加曲班”“直接凝血酶抑制剂”“缺血性卒中”“大血管闭塞”“急性脑卒中”“阿司匹林”“阿司匹林联合氯吡格雷”“氯吡格雷”“抗血小板”等,组合为主题词及自由词检索中文数据库;英文检索词包括:argatroban, Direct thrombin inhibitors, Ischemic Stroke, Acute Ischemic Stroke, Crypto-

genic Ischemic Stroke, Cerebral Infarction, Carotid Stenosis, Intracranial Arterial Diseases, Atherosclerosis, Aspirin, Clopidogrel, Dual Anti-Platelet Therapy, Phosphodiesterase Inhibitors 等，具体检索策略根据不同数据库进行相应的调整。

4 文献筛选和资料提取

由 2 名研究员独立筛选文献，提取纳入文献的相关数据，采用 Endnote X9 软件对导入的文献进行查重整理。通过阅读题目以及摘要，排除不符合纳入标准的文献后对较为符合纳入标准的文献进行阅读全文，排除不符合研究标准的文献。对文献进行资料提取，提取内容包括：文献基本信息，研究基本信息（样本量、平均年龄、平均病程、干预及对照措施、治疗疗程、结局指标）。若文献筛选纳入提取过程出现分歧，则由第 3 位研究员协助解决。

5 质量评价

采用 Cochrane 中推荐的偏倚风险评估工具 ROB 2.0 对纳入文献进行质量评价。若评价不一致则由第 3 位评价员进行评估。

6 统计分析

采用 RevMan 5.3 统计软件对纳入文献进行 Meta 分析。对于计数资料采用比值比（odds ratio，OR）计算，对于单位相同的计量资料则用均数差（mean difference，MD），单位不同的计量资料则用标准化均数差（STD mean difference，SMD），均以效应值及其 95% 可信区间（credibility interval，CI）表示。对于文献的异质性进行卡方检验，对异质性较小（$P \leqslant 0.10$，$I^2 < 50\%$），采用固定效应模型检验；当异质性较大（$P > 0.10$，$I^2 \geqslant 50\%$）时，则采用随机效应模型进行检验。同时将结局指标中的临床有效率、BI 评分及 NIHSS 评分分为双抗组、阿司匹林组及氯吡格雷组进行亚组分析，并对其中卡方值高的亚组应用 Stata 18.0 软件对其进行敏感性分析，找出异质性高的原因后再行分析。对纳入文献超过 10 篇的结局指标利用 RevMan 5.3 进行漏斗图的绘制，并用 Stata 18.0 进行 Begg 检验以确定发表偏倚。

7 GRADE 证据质量评价

GRADE 系统将证据群的质量分为高、中、低和极低 4 类。基于 Meta 分析结果，采用 GRADE 证据质量分级系统，通过 5 个降级条件（偏倚风险、不一致性、间接性、精确性、其他因素）和 3 个升级条件（效应值大、可能会降低疗效混杂因素、剂量-效应关系）评估结局指标证据质量等级。

8 网状 Meta 分析注册

该研究已于 prospero 平台注册，注册号：CRD-42024581188（https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#myprospero）。

结　果

1 文献检索结果

依照检索策略初步检索获得 2 123 篇：CNKI 185 篇、WanFang 472 篇、VIP 142 篇、PubMed 595 篇、Embase 48 篇、Web of science 489 篇、Cochrane Library 192 篇、通过其他渠道共获得文献 0 篇。经 Endnote X9 软件查重后去除重复文献 550 篇，经阅读摘要及标题后剔除文献 1 338 篇，根据文献纳入与排除标准通读全文后最终纳入文献 40 篇。具体筛选流程见图 1。

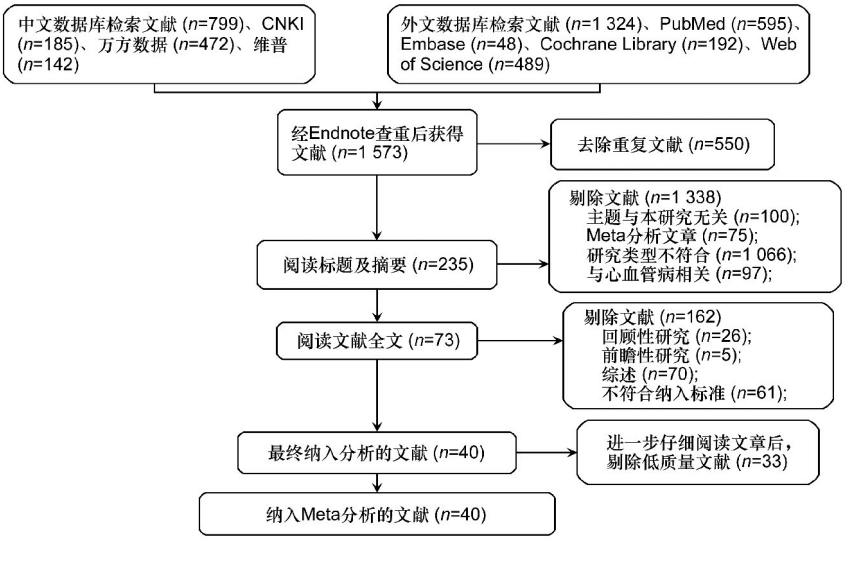


图 1　文献筛选流程

2 纳入文献基本特征

最终纳入分析的文献共 40 篇[7-46]，总样本量为 3 864 例。纳入研究基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

第一作者及年份	研究年限	n/例		年龄/岁		疗程/d	干预措施		方式	结局指标
		T	C	T	C		T	C		
Liu 2015[7]	2013.7—2014.1	35/25	40/31	59.19±10.83	59.13±12.01	7	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④⑥
Zheng 2023[8]	2019.4—2022.6	45	45	55.98±5.63	56.62±5.28	10	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④⑥
Liu 2023[9]	2021.7—2022.6	45	45	62.59±6.54	60.51±6.23	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①②④⑤⑥
Yang 2021[10]	2019.1—2020.1	35	35	61.72±5.53	61.85±5.63	7	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①③④
Wu 2020[11]	2018.1—2019.1	35	35	51.05±7.12	51.23±7.01	14	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①③④
Yang 2023[12]	2021.7—2022.6	40	40	61.34±2.38	61.34±2.38	14	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④⑤⑥
Wang haihong 2023[13]	2020.1—2023.3	62	62	61.82±6.47	61.16±6.65	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	②④⑤
Wei 2024[14]	2022.1—2023.1	34	34	61.30±4.47	62.20±4.39	28	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④
Zhang 2023[15]	2020.1—2021.6	30	30	57.81±2.07	57.81±2.07	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①③④⑥
Sun 2022[16]	2018.1—2020.12	60/55	60/56	60.02±7.12	62.00±6.75	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①②③④⑥
Zhang 2021[17]	2019.1—2020.12	123	125	67.75±10.49	65.06±11.99	7	阿加曲班+ASA	DAPT	RCT	①②④
Fu 2016[18]	2013.1—2015.12	31		67.28±10.55		30	C 阿加曲班序贯 ASA		RCT	②③④⑥
		29	32	65.02±8.43	68.47±9.79		A ASA	B DAPT		
Bao 2021[19]	2019.1—2020.1	43	43	63.66±3.02	63.69±3.06	7	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	②③④⑤
Song 2023[20]	2018.6—2020.6	40	40	62.27±3.78	61.78±3.45	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①③
Qiu 2020[21]	2017.1—2018.12	50/46	50/48	56.67±17.75	57.10±19.05	14	阿加曲班+ASA	DAPT	RCT	②③④
Wu 2022[22]	2020.7—2021.7	45	45	65.17± 3.11	65.28 ±3.09	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④⑤⑥
Chen 2018[23]	2014.10—2016.10	60	60	58.6±15.1	57.63±13.5	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②④⑥
Dong 2023[24]	2018.1—2022.12	75	75	59.13±4.27	59.24±5.13	7	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①④⑤
Jin 2018[25]	2015.7—2017.9	42	42	57.31±12.46	57.46±12.57	7	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②④
Zhu 2017[26]	2015.1—2016.3	43	43	64.12±3.47	64.25±3.18	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②④
Sun 2018[27]	2016.6—2017.3	39	39	65.3±4.6	65.9±4.8	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④
Liu 2018[28]	2016.8—2018.1	60	60	58. 9 ±14.7	58.3±14.5	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④
Guo 2019[29]	2017.2—2018.2	32	35	59.41±5.43	58.46±5.52	14	阿加曲班+氯吡格雷	DAPT	RCT	①②③④
Kong 2018[30]	2015.1—2017.1	50	50	63.3±7.6	63.4±9.3	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④
Yang 2018[31]	2016.2—2017.3	47	47	61.95±6.03	63. 48±6.15	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④⑤
Liu 2016[32]	2013.8—2014.8	40	40	61.3±19.3	59.5±19.5	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	②④
Zeng 2023[33]	2020.10—2022.6	51	51	62.41±4.84	62.34±4.76	14	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④
Zhang dongxia 2020[34]	2017.12—2019.5	33	33	64.02±10.20	63.17±10.15	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④⑤
Wang jianzhong 2023[35]	2022.6—2023.6	41	41	62.01±5.29	61.93±5.32	7	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	②③④⑤
Fang 2020[36]	2018.5—2020.5	60	60	66.33±4.25	66.25±4.11	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	④
Wang 2022[37]	2020.1—2021.10	35	35	56.94±1.46	56.92±1.47	7	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①②④⑤⑥
Zhang 2022[38]	2018.11—2020.11	70	70	68.54±10.81	68.73±10.83	7	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	①②④
Chen 2019[39]	2016.11—2018.12	50	50	62.5±11.4	62.8±11.5	7	阿加曲班+ASA	DAPT	RCT	①④
Leng 2022[40]	2019.5—2021.11	62	62	64.12±4.78	65.46±5.04	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②③④⑥
Gao 2022[41]	2019.1—2020.12	40	40	61.49±8.16	62.08±9.45	30	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②③④⑥
Zhang 2016[42]	2013.12—2015.12	48	48	59.7±4.4	60.3±5.3	14	阿加曲班+氯吡格雷	氯吡格雷	RCT	①②④
Hua 2021[43]	2018.1—2020.6	30	30	57.3±10.6	57.6±10.9	21	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①②④
Li 2023[44]	2019.2—2021.2	66	66	59.87±10.52	58.26±10.56	7	阿加曲班+ASA	DAPT	RCT	①②④
Liu 2022[45]	—	50	50	52.9±7.6	52.7±7.5	7	阿加曲班+DAPT	DAPT	RCT	①④⑥
Xu 2019[46]	2018.1—2019.1	35	35	63.28±6.89	62.89±6.08	14	阿加曲班+ASA	ASA	RCT	②④⑥

—：未报道；T：试验组；C：对照组；①：临床疗效；②：不良反应；③：BI 评分；④：神经功能缺损评分（NIHSS）；⑤：血清炎症因子指标；⑥：凝血指标；DAPT：双联抗血小板治疗，dual antiplatelet therapy；ASA：阿司匹林，acetylsalicylic acid

3 文献质量评价

所纳入的 40 篇研究中，其中 33 篇为低风险；2 篇[7,18]因两组间样本量不同，选择偏倚较大，2 篇[16,41]因存在混杂偏倚可能，1 篇[11]因组

内样本脱落过多,均评为中风险;1 篇[21]研究未提及具体分组方法,1 篇[29]因两组间样本量不同以及可能存在混杂偏倚,均评为高风险。结果见图 2。

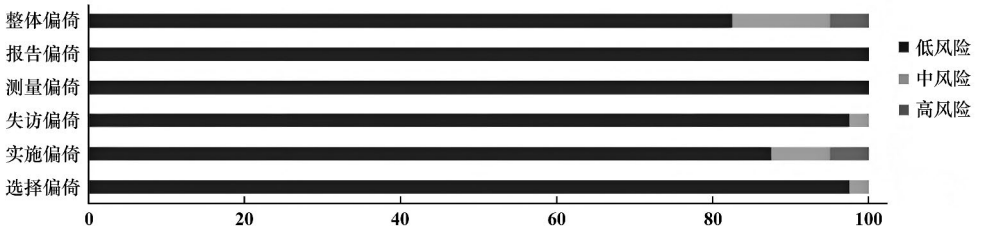


图 2 纳入文献的总体质量评价

4 Meta 分析结果

4.1 临床有效率 纳入的 40 篇研究中,有 33 篇[7-12,14-17,20,22-31,33-34,36-45]研究报道了临床有效率,各研究间同质性良好($P=0.38$,$I^2=5\%$),采用固定效应模型分析。将研究根据应用的抗血小板药物分为 3 组,分别为双抗组、阿司匹林组和氯吡格雷组。双抗组有 9 篇研究,各研究间同质性良好($P=0.61$,$I^2=0\%$),结果显示差异具有统计学意义[OR = 3.42,95% CI(2.18, 5.37),$Z=5.34$($P<0.000\,01$)]。阿司匹林组有 10 篇研究,各研究间同质性良好($P=0.06$,$I^2=45\%$),结果显示差异具有统计学意义[OR = 3.09,95% CI(2.22, 4.30),$Z=6.67$($P<0.000\,01$)]。氯吡格雷组有 14 篇研究,各研究间同质性良好($P=0.73$,$I^2=0\%$),结果显示差异具有统计学意义[OR = 4.03,95% CI(2.87, 5.66),$Z=8.06$($P<0.000\,01$)]。分析结果表示阿加曲班联合抗血小板药物对 AIS 的效果明显优于单独应用抗血小板药物,差异具有统计学意义[OR = 3.51,95% CI(2.84, 4.32),$Z=11.73$($P<0.000\,01$)],结果见图 3。

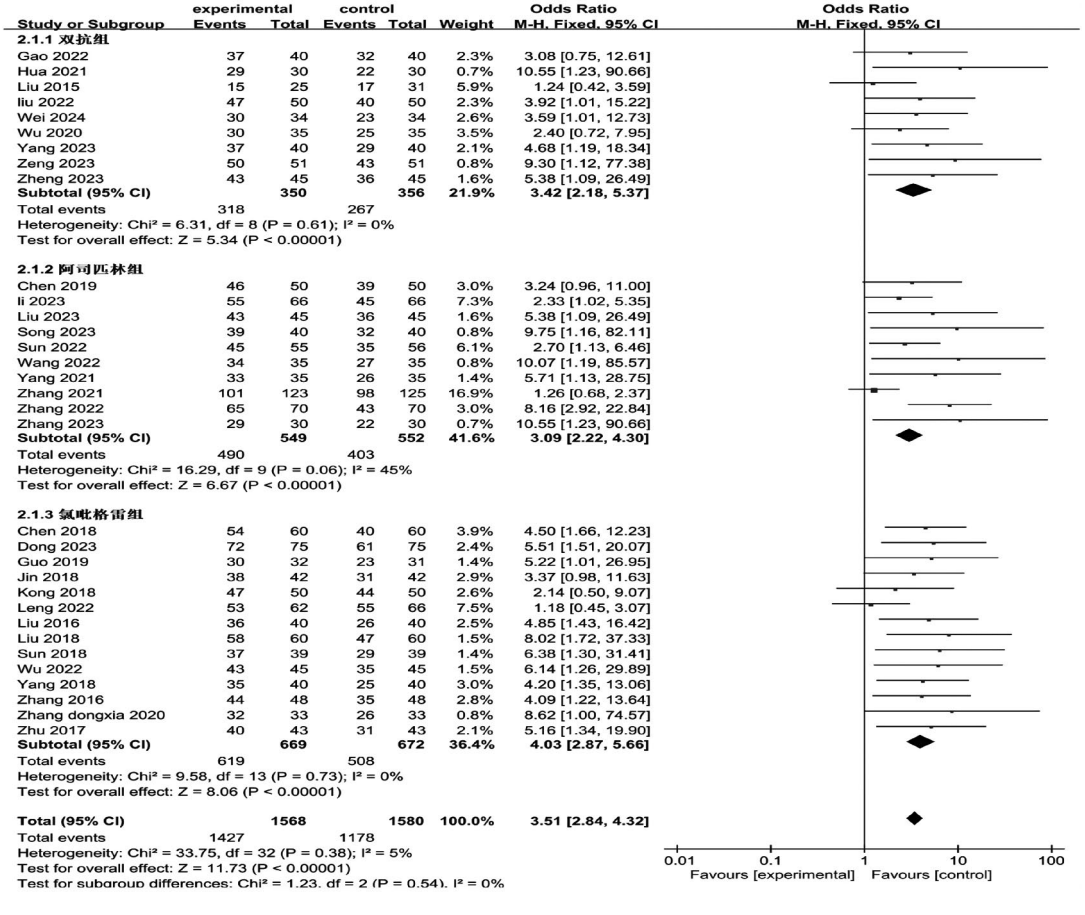
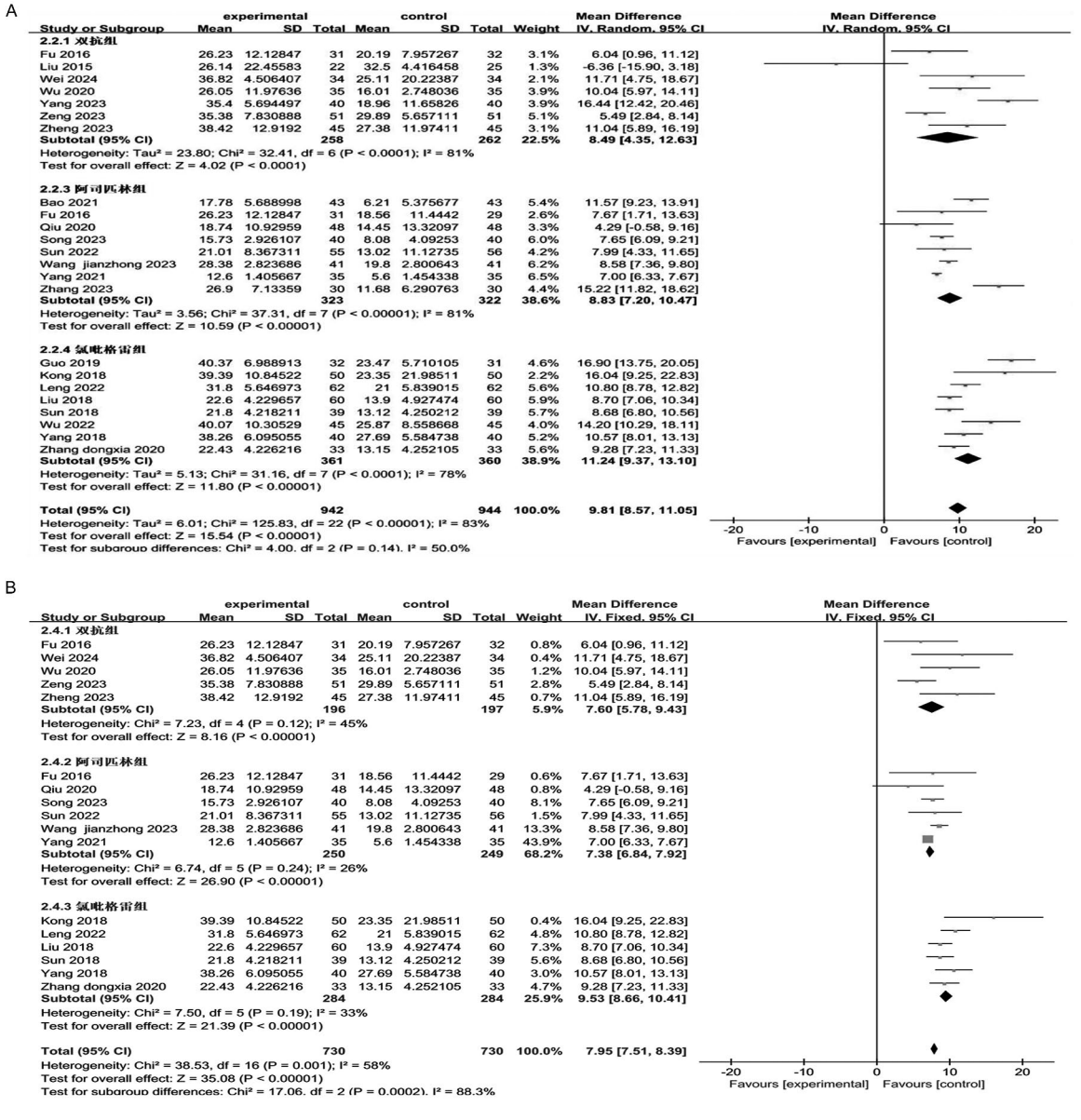


图 3 临床有效率的 Meta 分析森林图

4.2 BI 评分 纳入的 40 篇研究中，有 23 篇[7-8,10-12,14-16,18-22,27-31,33-35,40-41]研究报道了 BI 评分。纳入数据均为每组治疗前后的均数差，因高琳等[41]只有治疗后数据，无法计算差值，故未进行分析。各研究间异质性较高（$P<0.000\ 01$，$I^2=83\%$），采用随机效应模型分析，分析结果表示阿加曲班联合抗血小板药物对 AIS 的 BI 评分明显优于单独应用抗血小板药物，差异具有统计学意义[MD = 9.81，95% CI（8.57，11.05），$Z=15.54$（$P<0.000\ 01$）]，结果见图 4A。由于各组的异质性过高，故用 Stata 18.0 软件分别进行敏感性分析，分析可得双抗组中刘梦婵等[7]和杨丹晓等[12]，阿司匹林组中包蕾[19]和张文龙等[15]，氯吡格雷组中郭丽莎等[29]和吴洪毅等[22]为异质性的主要来源，仔细阅读对比讨论后，分析猜测异质性过高的原因是：① 部分研究中样本量较少，代表性较低；② 不同研究之间卒中部位及严重程度有一定差异。



A：BI 评分 Meta 分析森林图；B：敏感性分析后森林图

图 4 BI 评分的 Meta 分析森林图

4.3 NIHSS 评分 纳入的 40 篇研究中，有 39 篇[7-19,21-46]研究报道了 NIHSS 评分，纳入数据均为每组治疗前后的均数差值及标准差值，因张红等[17]无标准差，故未进行分析。各研究间异质性较高

($P<0.000\,01$, $I^2=88\%$)，采用随机效应模型分析。分析结果表示：阿加曲班联合抗血小板药物对 AIS 的 NIHSS 评分明显优于单独应用抗血小板药物，差异具有统计学意义[MD = −2.55，95% CI(−2.88，−2.22)，$Z=15.09$($P<0.000\,01$)]，结果见图 5。由于各组的异质性过高，故用 Stata 18.0 软件分别进行敏感性分析，分析可得双抗组中吴广[11]和郑剑钧等[8]为异质性的主要来源，仔细阅读对比讨论后，分析猜测异质性过高的原因是不同研究之间卒中严重程度及疗程有一定差异。阿司匹林组中有 6 篇[13,19,37,39,44,46]研究主要影响组内异质性，其中 3 篇研究 NIHSS 基线值为 8 分左右，另外 3 篇研究基线值在 23 分左右，将其分组进行分析，3 组均$I^2=0\%$（结果见图 6B）。氯吡格雷组中有 4 篇[27−28,34,42]研究影响组内异质性，其研究对象均为大动脉粥样硬化闭塞型脑梗死，将其进行分组分析，结果见图 6C。

4.4 血液流变学指标 根据纳入研究中血液流变学指标的出现频率，选择了活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin，APTT）及纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）作为本文的分析指标。纳入的 40 篇研究中，有 10 篇[7,9,12,15−16,18,22,40−41,45]研究报告了 APTT 值，有 9 篇[7−9,20,23,37,41,45−46]研究报告了 FIB 值。数据用 SMD 分析计算，各研究间异质性较大，采用随机效应模型分析，APTT[MD = 0.94，95% CI(−0.29，2.18)，$Z=1.50$($P=0.13$)]，FIB[MD = −0.31，95% CI(−0.92，0.30)，$Z=0.99$($P=0.31$)]。结果显示阿加曲班联合抗血小板药物对 AIS 的凝血功能与单独应用抗血小板药物无明显差别，差异不具有统计学意义，见图 7。

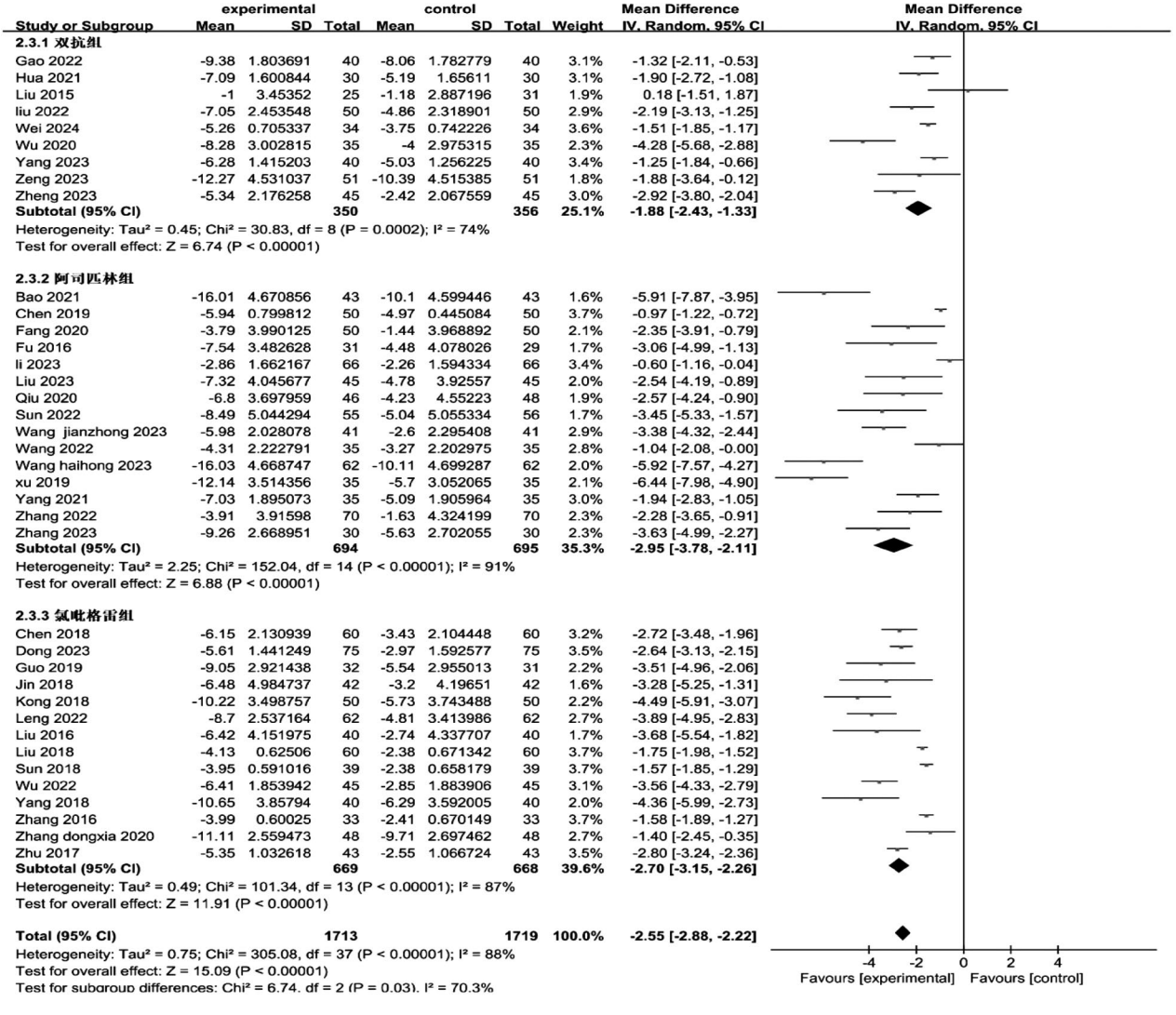
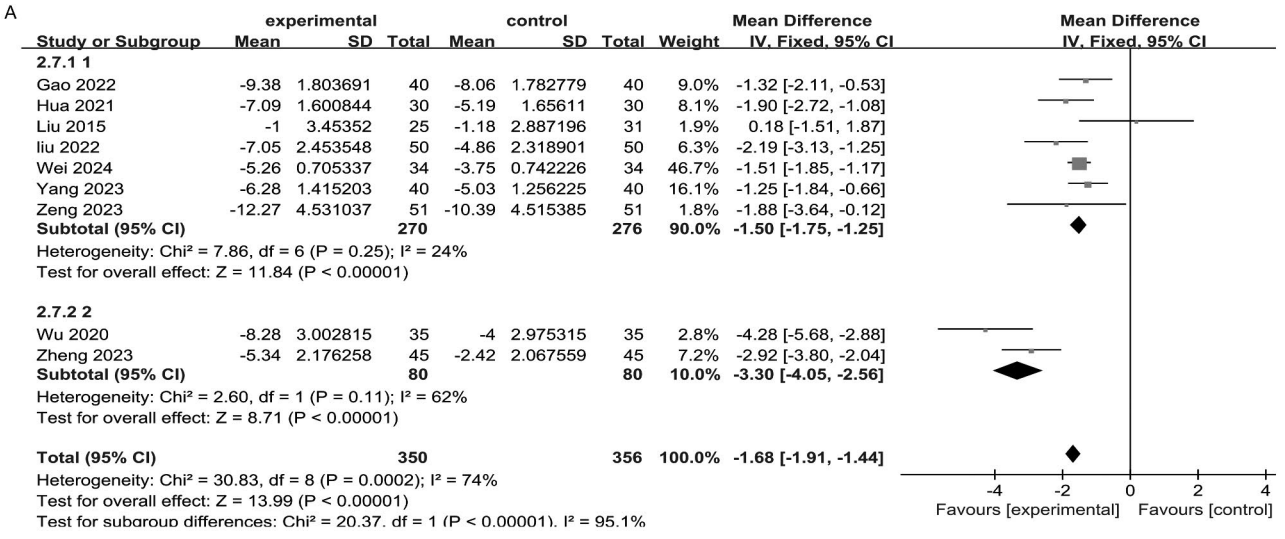
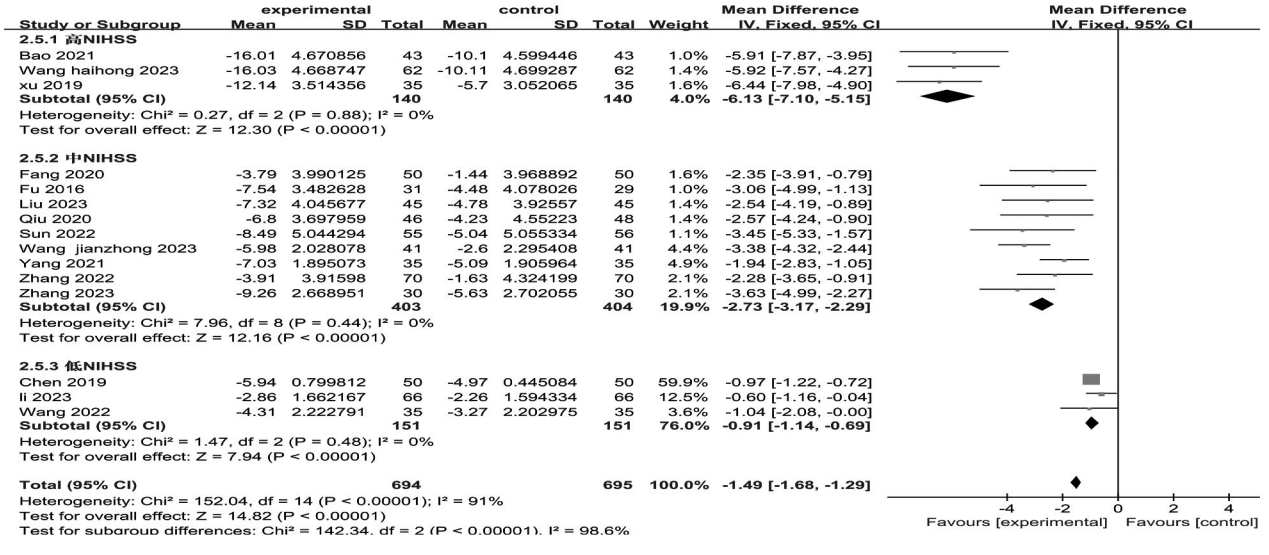
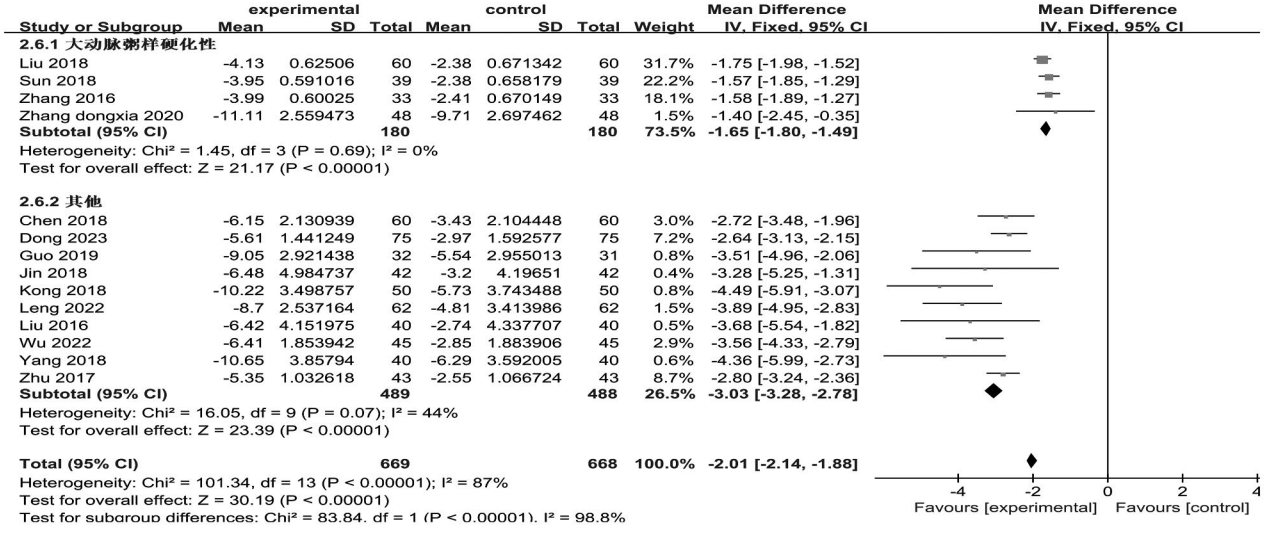


图 5 NIHSS 量表评分森林图

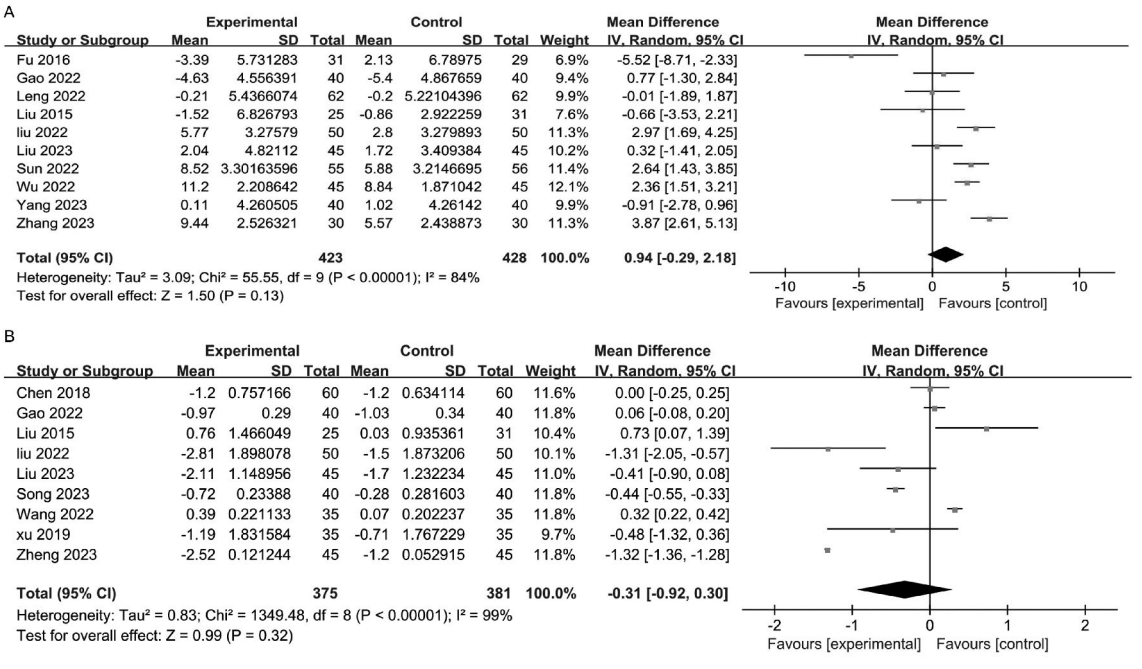






A:双抗组；B:阿司匹林组；C:氯吡格雷组

图 6 NIHSS 亚组分析森林图



A：APTT；B：FIB

图 7 血清流变学指标的 Meta 分析森林图

4.5 不良反应 纳入的 40 篇研究中，有 32 篇[7-9,12-14,16-19,21-23,25-35,37-38,40-44,46]研究报道了不良反应，各研究间同质性良好（$P = 0.73$，$I^2 = 0\%$），采用固定效应模型分析。结果显示阿加曲班联合抗血小板药物治疗与单独应用抗血小板药物治疗不良反应发生率无明显差别，差异不具有统计学意义［OR = 0.84，95% CI（0.63，1.14），$Z = 1.12$（$P = 0.26$）］。结果见图 8。

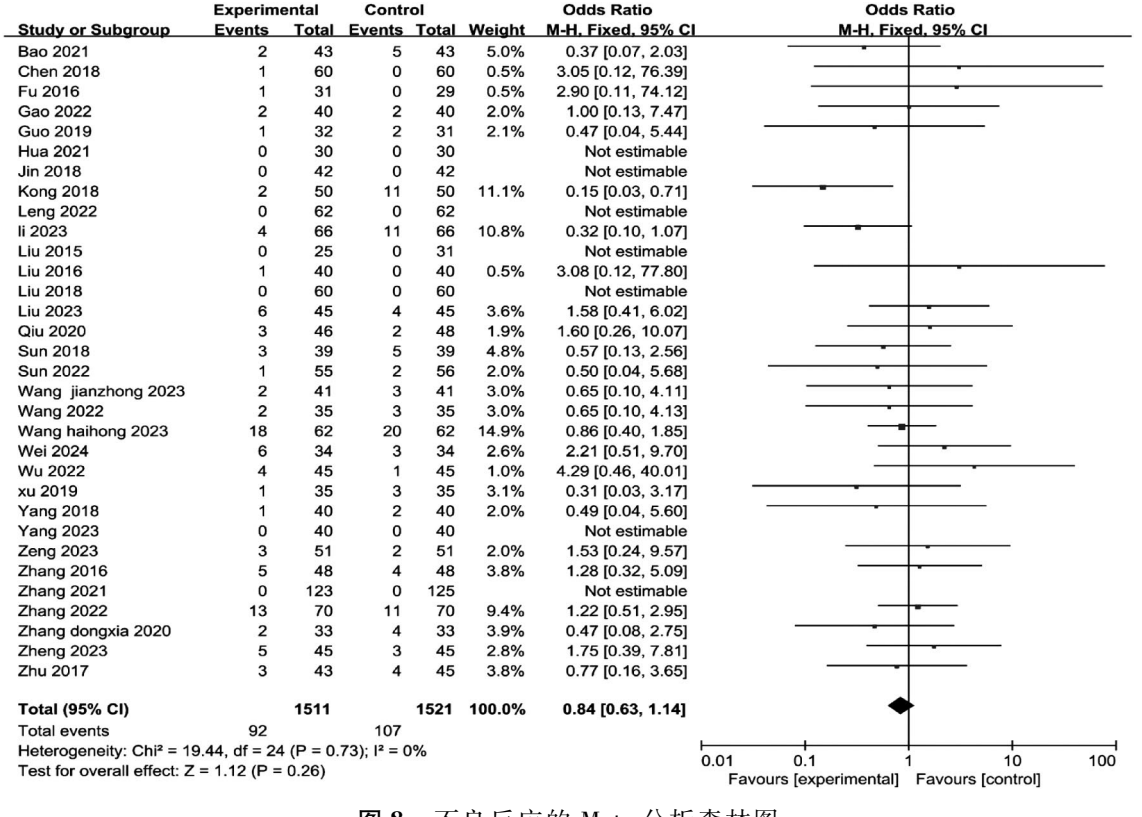
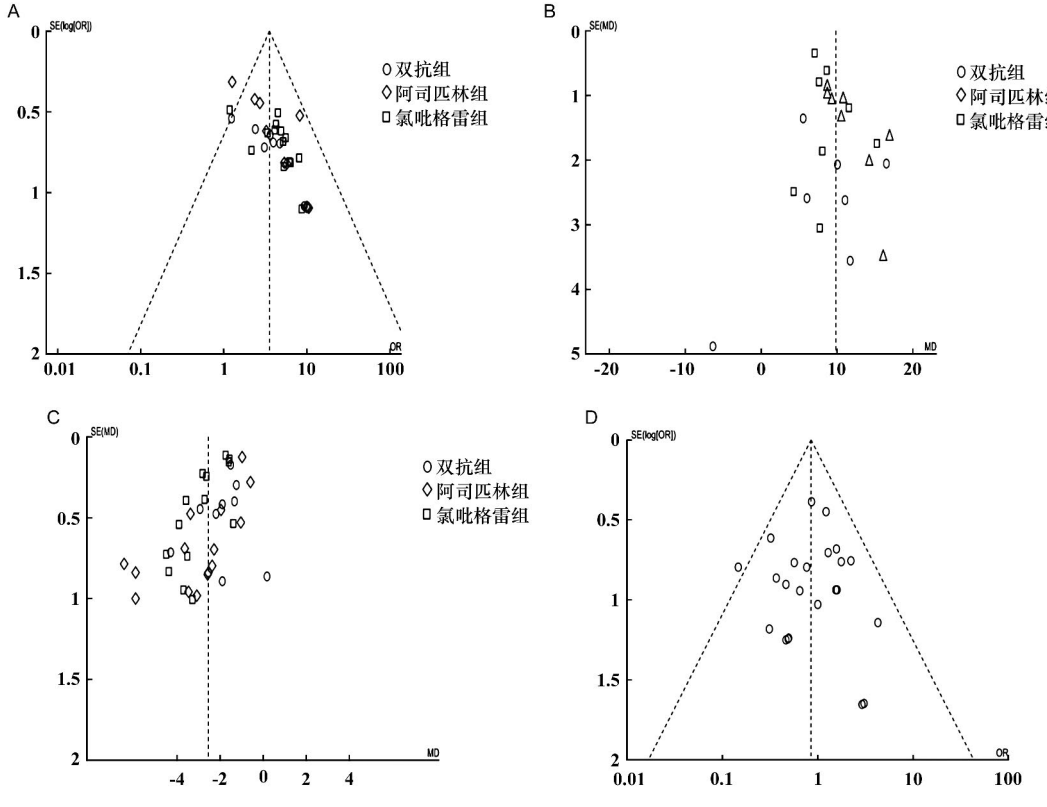


图 8 不良反应的 Meta 分析森林图

5 发表偏倚

采用 RevMan 5.3 行漏斗图检测均无明显不对称，用 Stata 18.0 进行 Begg 检验结果显示，BI 评分（P =0.69）、不良反应（P = 1.00）不存在明显的发表偏倚。但临床有效率（P < 0.05）、NIHSS 评分（P <0.05）存在发表偏倚，采用剪补法处理，临床有效率处理后所得的效应指标合并结果：OR =0.995，95% CI（0.76，1.23）。NIHSS 处理后所得的效应指标合并结果：OR =0.078，95% CI（0.06，0.11）。以上结果合并后均无逆转，剪补法合并结果稳健，见图 9。



A：临床疗效；B：BI 评分；C：NIHSS 评分；D：不良反应

图 9 漏斗图

6 证据质量评价

应用 GRADE 评价工具对纳入分析的总有效率、BI 评分等指标进行证据质量评价。结果提示主要存在 3 个降低证据等级的因素：① 纳入研究未提及盲法或未提及盲法的具体实施，存在严重偏倚风险；② 各研究间患者可能由于年龄、病程等特征以及干预措施不一致产生异质性；③ 总有效率以及 NIHSS 存在发表偏倚，评价结果见表 2。

表 2 各结局指标的 GRADE 证据质量分级

结局指标	样本量/例		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量	等级
	T	C							
总有效率	1 580	1 568	严重	严重	无	无	存在	+ +	低
BI 评分	944	942	严重	非常严重	无	无	无	+ +	低
NIHSS 评分	1 719	1 713	严重	非常严重	无	无	存在	+	极低
血清炎性因子指标	—	—	严重	非常严重	无	无	无	+ +	低
血液流变学指标	—	—	严重	非常严重	无	无	无	+ +	低
不良反应	1 521	1 511	严重	严重	无	无	无	+ + +	中

讨　论

卒中在全球的发病率及死亡率仅次于缺血性心脏病[4]，而在我国，卒中目前已跃升为国民死亡原因之首，缺血性脑卒中占脑血管病的 70% ~80%，且有高致死率、高致残率、高发病率等特点[1,47-49]，严重影响患者及其家庭的生活质量。因此缺血性脑卒中急性期的治疗尤为重要，目前建议的治疗有早期静脉溶栓、介入或机械取栓治疗、服用抗血小板、降脂药物治疗以及改善脑水肿等，但对急性期是否应用抗凝药物存在争议。

目前抗凝药物可分为维生素 K 拮抗剂（华法林等）、直接凝血酶抑制剂（阿加曲班、比伐卢定、达比加群酯）、直接 X a 因子抑制剂（利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班）以及间接凝血酶抑制剂（肝素、低分子量肝素、磺达肝癸钠）[50]。Cochrane Stroke Group 有进行过急性缺血性卒中后早期抗凝治疗相关研究[51]，纳入了 5 种抗凝药物，分别为标准普通肝素、低分子量肝素、类肝素、口服抗凝剂和凝血酶抑制剂，结果显示抗凝剂治疗减少了复发性卒中、深静脉血栓形成和肺栓塞的发生，但增加了出血风险，还需要更多的研究来提供证据。而阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂，具有吸收快、半衰期短、出血率低的特点，已有研究表明对于早期神经功能恶化的急性缺血性卒中阿加曲班治疗在 90 d 时的功能结局更好[52]。

本篇 Meta 分析共纳入 40 篇文献，对阿加曲班联合抗血小板药物治疗 AIS 的临床有效率进行了相对系统的评价，并根据抗血小板药物进行了亚组分析，结果显示阿加曲班联合抗血小板药物治疗对 AIS 的疗效、日常生活能力评分、NIHSS 量表评分均优于单独应用抗血小板药物。同时，对于血液流变学指标及不良反应的发生率相比较无明显差异。整体而言，小剂量阿加曲班联合抗血小板药物治疗 AIS，对于患者的日常生活能力以及肢体活动和自理能力等预后方面均有较好疗效，且不会增加出血风险。

本研究对阿加曲班联合抗血小板药物的临床有效率分析中应用了亚组分析，针对不同亚组的 OR 值可见阿加曲班联合氯吡格雷治疗疗效较好，其次为联合双抗治疗，最后为联合阿司匹林治疗。或可为阿加曲班的临床应用提供参考价值。

本研究的局限性包括以下几点。① 分析异质性较高，偏倚风险较大。② 因仅对 RCT 进行纳入研究，局限性较大，风险较高。③ 纳入研究均为亚洲人群，且部分研究样本量较小、质量较低，会产生一定偏倚。④ 部分研究缺乏 AIS 具体梗死分型，无法进行更详细的亚组分析。⑤ 纳入研究梗死类型、疗程未统一。

综上所述，在目前 AIS 治疗中抗血小板药物联合阿加曲班治疗可提高临床有效率，增强日常生活能力，恢复神经功能，改善预后，或可降低致残率。但仍需更多，更规范的多中心、大样本、高质量研究，为阿加曲班对卒中的临床有效率、出血情况、具体剂量及应用类型提供更客观系统的证据。

[参 考 文 献]

[1] 贾建平，陈生弟. 神经病学[M]. 第 8 版，北京：人民卫生出版社，2018.

[2] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990 - 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133 - 2161.

[3] VOLLSET SE, ABABNEH HS, ABATE YH, *et al*. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022 - 2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2204 - 2256.

[4] GBD 2019 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990 - 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795 - 820.

[5] 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，在线阅读，等. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志，2024，57(6)：523 - 559.

[6] National Clinical Guideline for Stroke for the UK and Ireland. London: Intercollegiate Stroke Working Party[EB/OL]. [2024 - 08 - 02]. https://www.strokeguideline.org/.

[7] 刘梦婵，李凤鹏，韩雅玲，等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机、开放研究[J]. 解放军医学杂志，2015，40(6)：433 - 439.

[8] 郑剑钧，赵超，陈志伟. 阿加曲班联合阿司匹林、氯吡格雷治疗进展型脑梗死患者临床疗效[J]. 天津药学，2023，35(5)：22 - 26.

[9] 刘馨，葛彬. 阿加曲班联合阿司匹林对进展性脑梗死患者血清炎性因子及凝血功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学，2023，4(4)：126 - 129.

[10] 杨金水，薛茜，仲婷婷. 阿加曲班联合阿司匹林对前循环脑梗死早期进展患者临床预后及认知功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2021，20(3)：256 - 259.

[11] 吴广. 阿加曲班联合阿司匹林和硫酸氢氯吡格雷治疗进展性脑卒中合并颅内、外血管狭窄的疗效观察[J]. 医药论坛杂志，2020，41(3)：146 - 149.

[12] 杨丹晓，陈晓珊，徐玉冰，等. 阿加曲班联合阿司匹林和氯吡格雷治疗急性进展性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床，2023，38(3)：620 - 624.

[13] 王海虹，赵传清，李亚. 阿加曲班联合阿司匹林用于急性脑梗死患者的临床效果[J]. 分子诊断与治疗杂志，2023，15(7)：1265 - 1269.

[14] 魏丽琴. 阿加曲班联合阿司匹林与氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的效果[J]. 中国民康医学，2024，36(10)：15 - 18.

[15] 张文龙，尹玉平，孙跃奎，等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗

穿支动脉病变型进展性脑梗死的疗效评价[J]. 当代医药论丛, 2023, 21(14): 111 - 114.
[16] 孙凯, 王栩, 王漫, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 576 - 581.
[17] 张红, 李霞, 金雪红, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗高危非致残性缺血性脑血管病的前瞻性临床研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2097 - 2102.
[18] 付建忠, 黄开梅, 王锋, 等. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性后循环脑梗死的临床效果和安全性评估[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(12): 89 - 93.
[19] 包蕾. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效及对患者血管内皮功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(5): 603 - 605, 625.
[20] 宋鑫. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性轻型卒中的应用分析[J]. 中外女性健康研究, 2023(6): 47 - 48, 54.
[21] 邱峰, 曹辉. 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性缺血性脑梗死的临床疗效分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(8): 1214 - 1217.
[22] 吴洪毅, 罗礼文, 温月红. 阿加曲班联合硫酸氢氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑卒中的临床疗效及其对患者凝血功能、神经功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(27): 66 - 69.
[23] 陈芳燕. 阿加曲班联合氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能及凝血功能的影响[J]. 现代实用医学, 2018, 30(3): 358 - 359.
[24] 董俊林. 阿加曲班联合氯吡格雷对急性缺血性脑卒中患者炎性因子和神经功能的影响[J]. 反射疗法与康复医学, 2023, 4(18): 107 - 109.
[25] 金俊. 阿加曲班联合氯吡格雷对脑梗死患者血脂及神经功能的影响[J]. 首都食品与医药, 2018, 25(24): 60.
[26] 朱英标, 官常荣, 叶祖森, 等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床效果分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(1): 64 - 67.
[27] 孙晓路. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的效果研究[J]. 中国疗养医学, 2018, 27(3): 290 - 291.
[28] 刘海堂. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗大动脉粥样硬化性脑梗死患者的效果[J]. 医疗装备, 2018, 31(16): 134 - 135.
[29] 郭丽莎, 孙强, 邢惠娟, 等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环脑梗死的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(27): 134 - 136.
[30] 孔伟, 韩晨阳. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 50 - 53.
[31] 杨牧. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性后循环缺血性脑梗死的疗效及血清炎症因子水平变化[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(5): 72 - 73, 76.
[32] 刘君, 张冠群, 刘志广, 等. 阿加曲班联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(4): 277 - 279.
[33] 曾广凌, 全力, 陶敏, 等. 阿加曲班联合双抗治疗对脑卒中患者血清学指标及神经功能的影响[J]. 中国当代医药, 2023, 30(22): 72 - 75.
[34] 张冬侠. 阿加曲班与氯吡格雷联合用药方案治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床疗效及其对血清炎性因子的影响[J]. 中国医药指南, 2020, 18(32): 95 - 96.
[35] 王建忠. 阿加曲班治疗急性进展性缺血性脑卒中的有效性评估分析[J]. 系统医学, 2023, 8(19): 21 - 23, 31.
[36] 方洪明. 阿加曲班治疗急性前循环脑梗死的疗效观察及对PLA2、NSE 水平的影响[J]. 中国处方药, 2020, 18(3): 101 - 102.
[37] 王超, 许冬华. 阿加曲班治疗早期神经功能恶化的穿支动脉梗死患者疗效及安全性的初步分析[J]. 世界复合医学, 2022, 8(2): 178 - 181.
[38] 张宏峰, 张丹红, 柯博熙. 阿加曲班注射液联合阿司匹林治疗小动脉闭塞型脑梗死的疗效观察[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(6): 94 - 97.
[39] 陈晓东. 阿司匹林联合阿加曲班、氯吡格雷对急性脑梗死患者神经功能及生活能力的影响[J]. 河南医学研究, 2019, 28(16): 2979 - 2980.
[40] 冷静, 孙启东, 王孝佳, 等. 急性后循环脑梗死采用氯吡格雷及阿加曲班的疗效及神经功能改善效果分析[J]. 系统医学, 2022, 7(19): 111 - 114.
[41] 高琳, 曾瀛, 邓歆波, 等. 抗血小板聚集联合抗凝治疗对大动脉狭窄所致急性后循环脑梗死的临床疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2625 - 2628.
[42] 张丽. 氯吡格雷联合阿加曲班治疗大动脉粥样硬化性脑梗死的临床观察[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(5): 869 - 870.
[43] 花杰, 刘曙光, 方小龙. 双抗(抗血小板)联合抗凝治疗进展性缺血性卒中临床效果观察[J]. 医药前沿, 2021(13): 78 - 79.
[44] 李双战, 张坤, 郭保军. 双抗血小板或阿加曲班联合阿司匹林治疗急性缺血性脑卒中的疗效[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(9): 1608 - 1612.
[45] 刘瑞君, 田超, 姚艳艳. 小剂量阿加曲班联合双抗治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对患者睡眠质量的影响[J]. 世界睡眠医学杂志, 2022, 9(7): 1201 - 1204.
[46] 徐小皓. 小剂量阿加曲班治疗急性脑梗死的效果[J]. 中国民康医学, 2019, 31(21): 47 - 49.
[47] 原筝, 秦合伟, 邢若星. 基于网络药理学和实验验证黄芪赤风汤治疗脑梗死的作用机制[J]. 世界中医药, 2026, 21(6): 966 - 975.
[48] 王思村, 李牧之, 党海霞, 等. 脑卒中恢复期中医药临床研究设计关键要素考量[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1226 - 1234.
[49] 赵昕锐, 田磊. 丁苯酞注射液对比注射用尤瑞克林治疗中度急性缺血性脑卒中的成本效用分析[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 602 - 608.
[50] 中国心胸血管麻醉学会非心脏麻醉分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心血管健康联盟, 等. 抗血栓药物围手术期管理多学科专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(39): 3058 - 3074.
[51] WANG X, OUYANG ML, YANG J, *et al*. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 10(10): CD000024.
[52] ZHANG XT, ZHONG WS, XUE R, *et al*. Argatroban in patients with acute ischemic stroke with early neurological deterioration: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(2): 118 - 125.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 - 08 - 22