

【循证研究】

阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的系统评价及GRADE证据级别评价

蔡培珊, 王俊伟, 陈 薇, 舒 舟, 周滔滔, 李 杰*

华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022

摘要: 目的 系统评价阿加曲班 (AGB) 联合阿替普酶 (rt-PA) 治疗急性缺血性脑卒中 (AIS) 的有效性和安全性。方法 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data) 和维普中文期刊全文数据库 (VIP), 搜集关于 AGB 联合 rt-PA 治疗 AIS 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均由建库至 2022 年 6 月 28 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料, 并利用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析、GRADE 系统进行证据质量评估分级。结果 共纳入 22 个 RCTs, 包括 1 921 例患者。Meta 分析结果显示: 与对照组比较, 试验组可提高总有效率 [RR=1.22, 95%CI (1.16, 1.27)、 $P<0.000\ 01$], 改善美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 [MD=-1.92, 95%CI (-2.46, -1.38), $P<0.000\ 01$], Barthel 指数评分 [MD=8.97, 95%CI (6.64, 11.30), $P<0.000\ 01$] 和改良 Rankin 量表评分 [MD=-0.58, 95%CI (-1.05, -0.10), $P=0.02$]; 试验组与对照组比较, 出血发生率无明显增加 [Peto OR=0.66, 95%CI (0.44, 1.01), $P=0.05$], 颅内出血发生率无明显增加 [Peto OR=0.66, 95%CI (0.32, 1.36), $P=0.26$], 两组差异均无统计学意义。GRADE 评估为中、低或极低质量证据, 推荐强度为弱推荐。结论 当前证据显示, AGB 联合 rt-PA 治疗 AIS 具有一定的有效性和安全性, 但因纳入研究证据等级较低, 此结论仍需更多高质量、高标准的证据。

关键词: 阿加曲班; 阿替普酶; 急性缺血性脑卒中; 系统评价; Meta 分析; GRADE 评价

中图分类号: R969.3; R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2318-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.021

Systematic review and GRADE evaluation in treatment of acute ischemic stroke with combination therapy of argatroban and alteplase

CAI Peishan, WANG Junwei, CHEN Wei, SHU Zhou, ZHOU Taotao, LI Jie

Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of acute ischemic stroke (AIS) with combination therapy of argatroban and alteplase. **Methods** Data were electronically searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang Data and VIP from the establishment of the databases to June 28, 2022 for randomized controlled trials (RCT) of AIS with combination therapy of argatroban and alteplase. Two researchers independently screened the literature and extracted the data. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software, evidence quality assessment and classification was made with GRADE system. **Results** A total of 22 RCTs involving 1 921 patients were included. The results of Meta-analysis suggested that, compared with the control group (therapy of alteplase), experimental group (therapy of argatroban and alteplase) could improve the clinical efficacy [RR = 1.22, 95%CI (1.16, 1.27), $P<0.000\ 01$], significantly improve the difference before and after treatment in NIHSS scores [MD = -1.92, 95%CI (-2.46, -1.38), $P<0.000\ 01$], Barthel scores [MD = 8.97, 95%CI (6.64, 11.30), $P<0.000\ 01$] and mRS scores [MD = -0.58, 95%CI (-1.05, -0.10), $P=0.02$]. Compared with the control group, the incidence of hemorrhage in the experimental group was not significantly increased [Peto OR = 0.66, 95%CI (0.44, 1.01), $P=0.05$], and the incidence of intracranial hemorrhage was not

收稿日期: 2022-07-08

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2020YFC2006005)

第一作者: 蔡培珊 (1989—), 女, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药理学研究。Tel: (027) 84309618 E-mail: 540143452@qq.com

*通信作者: 李 杰, 男, 硕士, 主管药师, 主要从事临床药理学研究。E-mail: 157512890@qq.com

significantly increased [Peto OR = 0.66, 95%CI (0.32, 1.36), $P = 0.26$]. There was no significant difference between the two groups. GRADE assessment was moderate, low or very low quality evidence, and recommendation strength was weak recommendation.

Conclusion The current evidence indicates that combination therapy of argatroban and alteplase is effective and safe in the treatment of AIS. However, due to the low level of evidence in the included studies, this conclusion still needs more high-quality and high-standard research evidence.

Key words: argatroban; alteplase; acute ischemic stroke; systematic review; Meta-analysis; GRADE evaluation

卒中是仅次于缺血性心脏病的第2大死亡原因,也是世界范围内致残的主要原因^[1]。其中,急性缺血性脑卒中(AIS)占中国脑卒中的69.6%~70.8%,治疗的关键是改善脑血循环,包括静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板、抗凝等^[2]。发病4.5~6.0 h内进行静脉溶栓是AIS恢复血流循环的高效疗法,常用药物包括阿替普酶(rt-PA)、替奈普酶和尿激酶,其中rt-PA是美国上市的用于AIS的唯一溶栓药物^[3]。对于有记录的使用rt-PA的动脉闭塞的患者中,只有20%~30%可以实现血管完全再通,≤60%患者可以部分血管再通^[4]。因此,有必要在rt-PA溶栓治疗的基础上,探索有效、安全的辅助治疗手段以增加血管再通率,改善脑部血液循环和预后。

缺血性脑卒中急性期抗凝治疗一直存在争议,常用抗凝药物,如肝素因其出血风险在急性期使用受限^[2]。阿加曲班(AGB)是选择性直接凝血酶抑制剂,具有直接抑制血块中的凝血酶、起效快、出血倾向小、作用时间短、无免疫原性等潜在优点,适用于发病48 h内的AIS患者^[5]。有研究报道AGB联合rt-PA可增强和维持rt-PA溶栓治疗的血管再通,具有较好的安全性^[4,6-7],表明在rt-PA溶栓基础上加用AGB有望改善卒中预后。因此,AIS患者rt-PA溶栓后可考虑加用AGB。目前已有较多AGB联合rt-PA治疗AIS有效性与安全性的临床研究已被报道,但是仍缺少对两药联合应用的系统评价类文章。本研究采用系统评价的方法,比较AGB联合rt-PA治疗AIS有效性和安全性,有利于探索各研究证据的一致性 & 研究间的差异性,还通过GRADE系统进行证据质量评估分级,以期为AIS的临床治疗提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT),限中、英文文献。

1.1.2 研究对象 经颅脑CT或磁共振成像(MRI)确诊为AIS的患者,发病至就诊时间≤6 h。

1.1.3 干预措施 对照组采用rt-PA+常规支持治

疗,试验组在对照组的基础上加用AGB治疗。

1.1.4 结局指标 ①治疗总有效率;②美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;③Barthel指数(BI)评分;④改良Rankin量表(mRS)评分;⑤出血不良反应发生率;⑥颅内出血不良反应发生率。

1.2 文献排除标准

(1)非RCT研究;(2)非临床研究:如动物实验、细胞研究等;(3)重复发表的研究;(4)无法获取全文数据的研究;(5)结局指标缺失的研究;(6)综述或病历报告。

1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)和维普中文期刊全文数据库(VIP),并应用谷歌学术搜索补充检索,全面收集AGB联合rt-PA治疗AIS的RCT,检索时间从建库至2022年6月28日。英文检索词为rt-PA、recombinant tissue plasminogen activator、alteplase、argatroban、stroke、ischemic stroke、brain infarction、brain ischemia、cerebral infarction;中文检索词为阿替普酶、重组组织型纤溶酶原激活剂、阿加曲班、脑卒中、脑梗死、脑中风、脑血栓。以上检索词运用逻辑符、通配符及范围算符等制定检索式。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对,若有分歧,则由第3名研究者做出决断。首先根据纳排标准,在各数据库检索后,导入Note Express软件中进行查重,再通过阅读文题和摘要排除不相关的文献,进一步阅读全文以确定是否纳入。随后根据Cochrane资料提取标准采用自制表格提取数据,提取内容包括:文章题目、第一作者、发表时间、样本量、平均年龄、干预措施、偏倚风险评估的关键要素、结局指标等。

1.5 纳入研究的偏倚风险评估

由2名研究者根据Cochrane手册5.1.0 RCT偏倚风险评估工具^[8],独立评价纳入研究的偏倚风险,

并交叉核对结果。评价内容包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法实施情况、结局数据完整性、选择性报告研究结果以及其他偏倚来源。

1.6 GRADE 证据质量评估

由2名研究者采用国际通用与推荐的GRADE证据质量分级系统^[9]将结局指标分为“高、中、低和极低”4个证据质量等级,根据结果评为“强推荐和弱推荐”2个等级。在GRADE评价中,RCT研究的初始质量分级设定为高等级证据。此外,有8个影响证据质量的要素,包括有5个降级因素(分别为偏倚风险、不精确性、不一致性、发表偏倚和间接性),以及3个升级因素(分别为大效应量、量效关系和所有混杂因素影响)。若2位研究人员对评估结果有争议,则由第3位研究人员做出决断。

1.7 统计学方法

应用RevMan 5.3软件进行Meta分析。用 P 和 I^2 的数值进行纳入研究结果间的异质性检验,若 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,表明各研究间有较好的同质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P\leq 0.1$ 或 $I^2\geq 50\%$,表明研究间具有异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。二分类变量采用相对危险度(RR),小概率事件采用Peto法比值比(Peto OR)为效应

量。计量资料使用均数差(MD)为效应分析统计量。各效应量均计算其95%可信区间(95%CI)。敏感性分析采用依次逐项排除纳入的研究,评价每个研究对总体结果的影响。用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

从各数据库初步筛选获得相关文献912篇,经过查重后剔除重复文献($n=657$),剩余255篇;进一步阅读题目和摘要后剔除与主题不相关的文献161篇、病例个案报道16篇、研究类型不符的文献37篇、会议论文摘要3篇;阅读全文后剔除与主题不符的文献2篇、分组不符的文献6篇、研究类型不符的文献4篇、无法提取有效数据的文献5篇,最终获得21篇文献,共包含22个RCTs,其中英文文献1篇^[4](该文献包含2个RCTs),中文文献20篇^[10-29]。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的22个RCTs包括1921例患者,其中试验组974例、对照组947例。对照组的给药方法:(1)rt-PA总剂量0.9 mg·kg⁻¹+常规治疗;(2)rt-PA总剂量50 mg+常规治疗;rt-PA的用法为总剂量10%在1~2 min内iv给药,其余90%持续静脉滴注1 h;AGB为静脉给药。纳入研究的基本特征见表1。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic situation of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
Barreto ^[4]	对照	29	69±15	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	2	⑤⑥
2017	试验	31	67±13	对照+AGB iv 100 μg·kg ⁻¹ 后,3.0 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 持续静滴48 h		
Barreto ^[4]	对照	29	69±15	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	2	⑤⑥
2017	试验	30	71±15	对照+AGB iv 100 μg·kg ⁻¹ 后,1.0 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 持续静滴48 h		
刘卫华 ^[10]	对照	36	58±5	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②③
2020	试验	36	58±5	对照+AGB第1~2天60 mg·d ⁻¹ ,第3~7天20 mg·d ⁻¹		
杨洪清 ^[11]	对照	70	67.5	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	10	②③④
2018	试验	70	68.0	对照+AGB第2~3天60 mg·d ⁻¹ ,第4~10天20 mg·d ⁻¹		
谷聚贤 ^[12]	对照	30	61.97±11.04	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②③
2019	试验	30	62.87±10.01	对照+AGB第1~2天60 mg·d ⁻¹ ,第3~7天20 mg·d ⁻¹		
林春颜 ^[13]	对照	47	64.4±2.7	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	30	①⑤⑥
2021	试验	47	65.4±1.7	对照+AGB第2~3天10 mg,第4~30天20 mg·d ⁻¹		
刘慧 ^[14]	对照	30	55.67±11.91	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①
2019	试验	30	55.34±12.05	对照+AGB第2~3天60 mg·d ⁻¹ ,第4~7天20 mg·d ⁻¹		
刘君 ^[15]	对照	22	71.13±7.82	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	8	②③④
2020	试验	24	71.37±7.97	对照+AGB第2~3天60 mg·d ⁻¹ ,第4~8天40 mg·d ⁻¹		
孟琳琳 ^[16]	对照	40	68.03±9.88	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	②③⑤
2021	试验	40	66.58±8.74	对照+AGB第1~2天60 mg·d ⁻¹ ,第3~7天20 mg·d ⁻¹		⑥
薛婧 ^[17]	对照	60	56.94±6.58	rt-PA总剂量0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②⑤
2019	试验	60	57.29±5.96	对照+AGB第1~2 d 60 mg·d ⁻¹ ,第3~7天20 mg·d ⁻¹		

续表1

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
张艺丹 ^[18]	对照	46	64.71±2.64	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	14	①
2021	试验	46	65.29±2.76	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
欧阳强 ^[19]	对照	50	55.95±12.26	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②③
2017	试验	50	55.18±12.15	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
张纯 ^[20]	对照	45	58.7±5.6	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	10	①②
2019	试验	45	58.3±5.9	对照+AGB 第2~10天 20 mg·d ⁻¹		
王燕 ^[21]	对照	52	57.62±10.18	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②
2019	试验	52	58.19±10.24	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
司霞 ^[22]	对照	45	63.26±6.17	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①⑤
2018	试验	45	63.58±6.33	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
王飞 ^[23]	对照	50	55.17±12.14	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①
2017	试验	50	55.94±12.25	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
刘丹 ^[24]	对照	58	未交代	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	8	②③⑤
2020	试验	50	未交代	对照+AGB 第2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~8天 20 mg·d ⁻¹		⑥
赵海燕 ^[25]	对照	50	64.97±5.30	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①②③
2019	试验	50	64.75±5.26	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		④
秦文涛 ^[26]	对照	41	59.97±7.46	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①③
2019	试验	42	58.44±7.68	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
罗佳文 ^[27]	对照	60	51.99±1.37	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	7	①
2022	试验	60	51.96±1.42	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~7天 20 mg·d ⁻¹		
韩建梅 ^[28]	对照	46	60.54±4.78	rt-PA 总剂量 50 mg+常规治疗	14	①⑤
2022	试验	46	60.48±4.68	对照+AGB 第2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~14天 20 mg·d ⁻¹		
左思南 ^[29]	对照	40	62.45±3.60	rt-PA 总剂量 0.9 mg·kg ⁻¹ +常规治疗	9	③
2022	试验	40	62.79±3.56	对照+AGB 第1~2天 60 mg·d ⁻¹ , 第3~9天 20 mg·d ⁻¹		

①-总有效率;②-NIHSS评分;③-BI评分;④-mRS评分;⑤-出血不良反应;⑥-颅内出血不良反应

①-effective rate;②-NIHSS score;③-BI score;④-mRS score;⑤-bleeding adverse reactions;⑥-intracranial bleeding adverse reactions

2.3 偏倚风险评估结果

采用 RevMan 5.3 软件进行偏倚风险评估。在随机分配方法中有 14 项研究^[4,10-11,14,16-20,23,25,27-28]采用随机数字表法分组,1 项研究^[13]采用单双号法分组,其余研究^[12,15,21-22,24,26,29]均提及“随机”,但未报道具体的随机分配方法;在分配方案隐藏方面,有 2 项研究^[4]是完善的,其余研究^[10-29]未描述;2 项研究^[4]采用盲法,其余研究^[10-29]未描述是否实施盲法;所有研究^[4,10-29]结果均数据完整;所有研究均无选择性报告研究结果;所有研究均未提及其他偏倚。纳入研究的偏倚风险评估结果见图 1、2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 治疗总有效率 共纳入 15 项研究^[10,12-14,17-23,25-28]提供了治疗总有效率。异质性检验显示各研究间无统计学异质性($P=1.00, I^2=0$),Meta 分析采用固定效应模型,见图 3。结果显示试验组治疗总有效率显著优于对照组,差异具有统计学意义[RR=1.22, 95%CI(1.16, 1.27), $P<0.000\ 01$]。敏感性分析提示

排除任一研究对结果无影响,结果稳定,见表 2。

2.4.2 NIHSS 评分 11 项研究^[10-12,15-17,19-21,24-25]报道了治疗前后神经功能损伤的 NIHSS 评分,异质性检验显示研究间具有中高度异质性($P=0.009, I^2=58\%$),Meta 分析采用随机效应模型,见图 4。结果显示治疗前后的 NIHSS 评分差异试验组优于对照组,差异具有统计学意义[MD=-1.92, 95%CI(-2.46, -1.38), $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 BI 评分 10 项研究^[10-12,15-16,19,24-26,29]报道了治疗前后患者 BI 评分,研究间有较高的异质性($P<0.000\ 01, I^2=88\%$),Meta 分析采用随机效应模型,见图 5。结果显示治疗后的 BI 评分差异试验组高于对照组,差异具有统计学意义[MD=8.97, 95%CI(6.64, 11.30), $P<0.000\ 01$]。

2.4.4 mRS 评分 3 项研究^[11,15,25]报道了治疗前后患者 mRS 评分变化,研究间存在较高异质性($P<0.000\ 01, I^2=92\%$),Meta 分析采用随机效应模型,见图 6。结果显示治疗前后的 mRS 评分差异试验组优

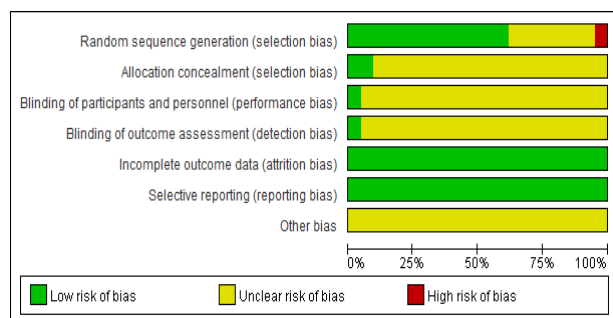


图1 纳入文献的偏倚风险评估结果

Fig. 1 Risk of bias graph of included literature

于对照组,差异具有统计学意义[MD=-0.58, 95%CI(-1.05,-0.10), $P=0.02$]。

2.4.5 出血不良反应 8项研究^[4,13,16-17,22,24,28]报告了出血不良反应,异质性检验显示研究间具有同质性($P=0.24$, $I^2=24\%$),Meta分析采用固定效应模型,见图7。结果显示两组的出血发生率差异无统计学意义[Peto OR=0.66,95%CI(0.44,1.01), $P=0.05$]。

2.4.6 颅内出血不良反应 5项研究^[4,13,16,24]报告了颅内出血不良反应,异质性检验显示研究间具有同质性($P=0.41$, $I^2=0$),Meta分析采用固定效应模型,见图8。结果显示两组的颅内出血发生率差异无统计学意义[Peto OR=0.66,95%CI(0.32,1.36), $P=0.26$]。

2.5 证据质量评估

通过GRADE系统评估,AGB联合rt-PA治疗AIS在有效率和出血不良反应率的结局指标等级评为中等质量证据,在NIHSS评分和BI评分改善的结局指标中评为低质量证据,在mRS评分改善和颅内出血不良反应率的结局指标中评为极低质量证据,基于此,最终显示本研究证据为中、低或极低质量,推荐强度为弱推荐,GRADE评价结果见表3。

2.6 发表偏倚

选用纳入15项研究的总有效率指标绘制漏斗图。由漏斗图可知,图形基本对称,各研究点分布较为集中,数据均在漏斗图内,提示发表偏倚的可能性小,见图9。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义和选题依据

AIS患者一般发病急、病情重,经常出现失语、偏瘫等神经功能缺损症状,其高致残率和高致死率给患者健康带来了严重影响,同时给患者家庭和社会带来了沉重的经济负担^[12]。因此,如何对AIS患者采取有效的治疗措施,阻止疾病的快速发展,改



图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

善预后已成为临床研究的焦点。

AIS最关键的治疗是改善患者脑部供氧及供血^[11]。rt-PA是通过DNA重组技术生产的内源性酶,可通过与纤维蛋白结合,诱导纤溶酶原转化为纤溶酶,导致纤维蛋白降解,加快血块溶解,快速恢复脑部缺血区的脑组织血液循环,减少脑缺血面积

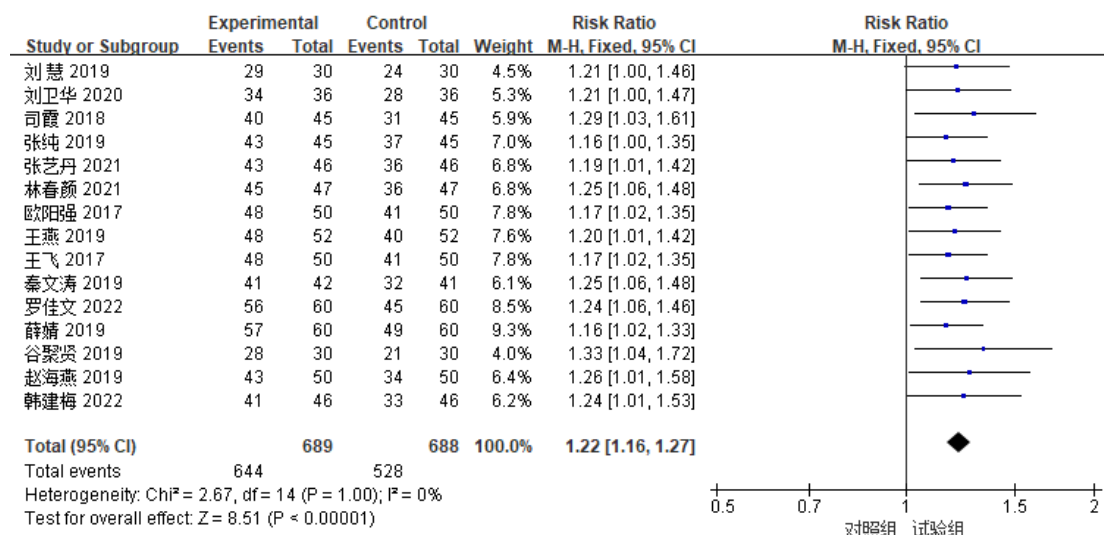


图3 两组治疗总有效率的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in effective rate between two groups

表2 治疗总有效率的敏感性分析

Table 2 Sensitivity analysis of therapeutic efficiency

纳入研究	排除	I ² /%	RR	95%CI
刘慧 ^[14] , 2019	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
刘卫华 ^[10] , 2020	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
司霞 ^[22] , 2018	✓	0	1.21	[1.16, 1.27]
张纯 ^[20] , 2019	✓	0	1.22	[1.17, 1.28]
张艺丹 ^[18] , 2021	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
林春颜 ^[13] , 2021	✓	0	1.22	[1.16, 1.27]
欧阳强 ^[19] , 2017	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
王燕 ^[21] , 2019	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
王飞 ^[23] , 2017	✓	0	1.22	[1.16, 1.28]
秦文涛 ^[26] , 2019	✓	0	1.22	[1.16, 1.27]
罗佳文 ^[27] , 2022	✓	0	1.22	[1.16, 1.27]
薛婧 ^[17] , 2019	✓	0	1.22	[1.17, 1.28]
谷聚贤 ^[12] , 2019	✓	0	1.21	[1.16, 1.27]
赵海燕 ^[25] , 2019	✓	0	1.21	[1.16, 1.27]
韩建梅 ^[28] , 2022	✓	0	1.22	[1.16, 1.27]

与脑组织坏死,对AIS患者具有很好的预后效果^[17]。对于具有溶栓时间窗与适应证的患者推荐优先使用静脉rt-PA溶栓^[2],以快速溶解血栓,恢复缺血病灶的血流灌注,从而改善受损的神经功能,降低致残率与死亡率。目前使用rt-PA静脉溶栓治疗是治疗AIS最有效的方法之一^[13]。然而,溶栓虽然能改善AIS患者的脑部供血情况,但中国患者溶栓率低,且再闭塞率偏高,部分患者治疗后仍遗留严重的神经功能缺损症状,导致生活质量差、生活负担重^[10]。因此,在静脉溶栓治疗的基础上探索辅助治疗方法

具有积极的现实意义。

AGB是具有AIS适应证的抗凝药、合成的低分子左旋精氨酸衍生物,其作用机制是通过与凝血酶催化位点可逆性结合,达到直接抑制凝血酶的作用,同时不会抑制其他丝氨酸蛋白酶(如胰蛋白酶、Xa因子、血纤维蛋白溶解酶)和激肽释放酶等,对依附血凝块的凝血酶也有很强抑制作用^[5,30]。AGB可以有效溶解血栓以及减少脑内微血栓形成,挽救缺血半暗带,抑制凝血酶不良反应^[31]。有国外学者报道,在溶栓基础上应用AGB辅以抗凝治疗,可更有效清除AIS病灶及周围缺血半暗带区域的微血栓,降低脑缺血、缺氧损伤程度^[32]。但是在静脉溶栓基础上辅以AGB抗凝治疗又可能增加出血风险。目前仍缺少关于AGB联合rt-PA治疗AIS的多中心、大样本临床研究。因此,本研究对AGB联合rt-PA治疗AIS的有效性和安全性进行了系统评价,同时进行了GRADE证据质量评估,以进一步为临床用药提供循证医学证据。

庄鸣阳等^[33]虽对AGB联合rt-PA治疗AIS的临床试验进行了疗效和安全性的Meta分析,其结果显示AGB联合rt-PA能有效降低AIS患者的神经损伤,不增加患者症状性脑出血风险,但该研究的结局指标NIHSS评分、BI评分、mRS评分为治疗后评分,未对有效率进行敏感性分析,未针对颅内出血进行评价,未进行GRADE评价。本系统评价对于结局指标NIHSS评分、BI评分和mRS评分的评价为治疗前后评分差异的评价,可排除基线的影响;对有效率进行了敏感性分析,可检验是否存在小样本研究有关的偏倚;关注了AIS患者使用溶栓药物

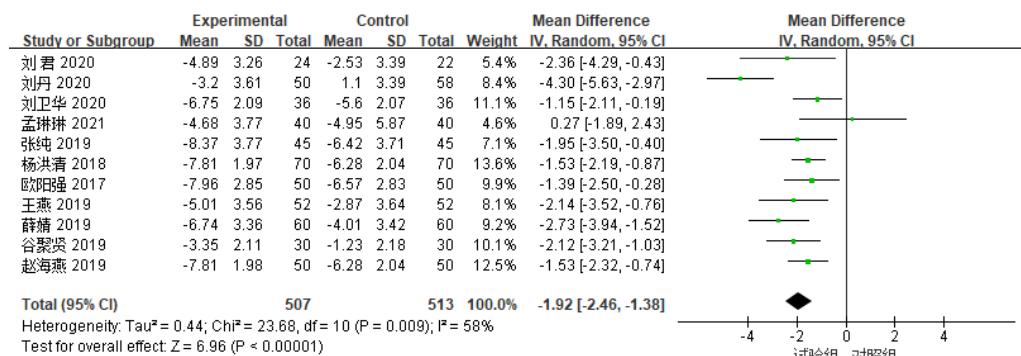


图4 两组NIHSS评分的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in NIHSS scores between two groups

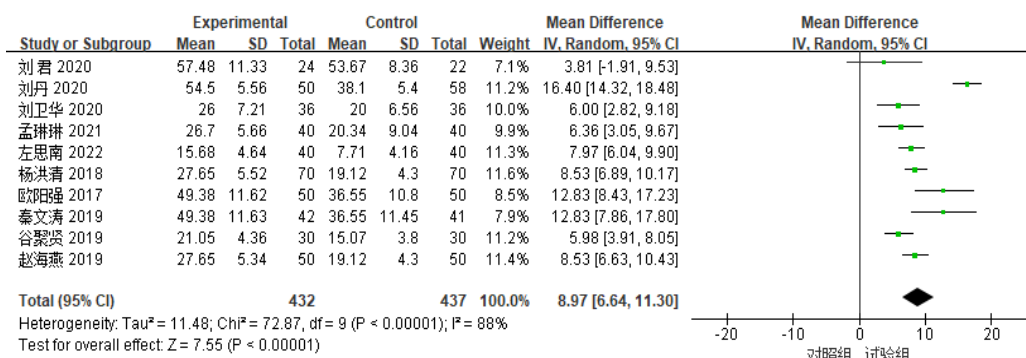


图5 两组BI评分的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in BI scores between two groups

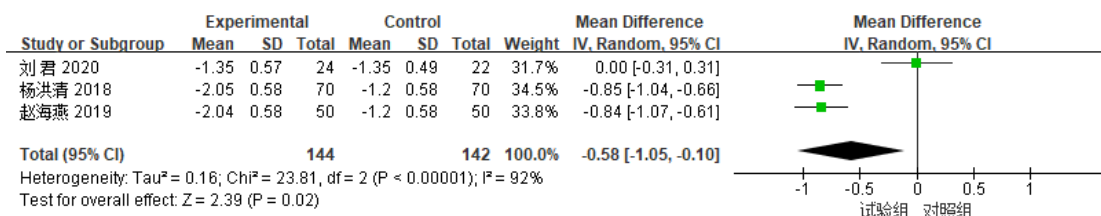


图6 两组mRS评分的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in mRS scores between two groups

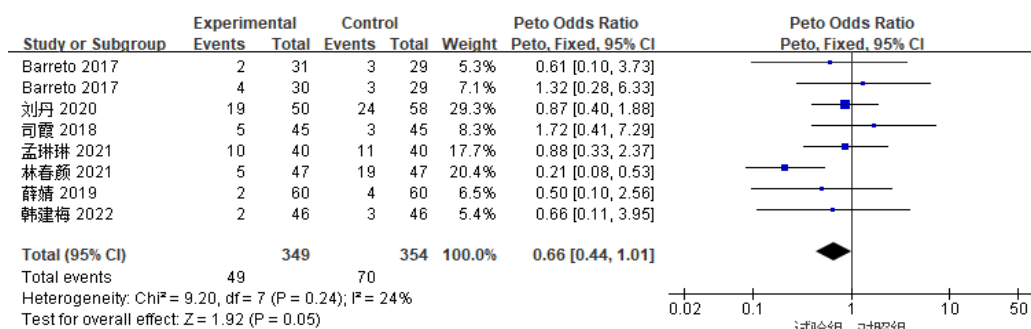


图7 两组出血发生率的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in incidence of bleeding between two groups

和抗凝药物的颅内出血转化发生率,即对颅内出血指标进行了评价;采用GRADE系统进行证据质量评估分级,为临床治疗方案选择提供证据支持。此外,本研究纳入了2022年发表的RCT。

3.2 本研究结果分析

本研究聚焦于国内外有关AGB联合rt-PA治疗AIS的RCT。在有效性方面,NIHSS评分可用于评价AIS患者神经功能损伤的严重程度,BI评分可反

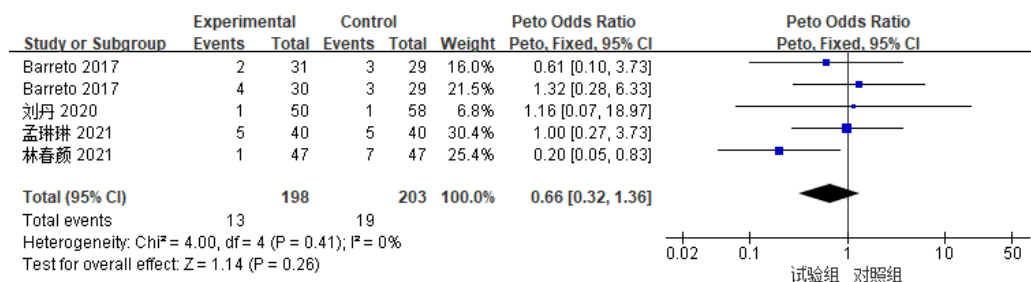


图8 两组颅内出血不良事件的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in incidence of intracranial hemorrhage between two groups

表3 GRADE评价及推荐强度

Table 3 GRADE evaluation and recommendations strength

结局指标	RCTs 数量	质量证据评价					n/例		效应量	证据 等级
		偏倚风 险	不一 致性	间接 性	不精 确性	发表 偏倚	试验组	对照组		
有效率	15	严重 ^a	无	无	无	无	644/689	528/688	RR=1.22, 95%CI(1.16, 1.27)	中
NIHSS评分改善	11	严重 ^a	严重 ^b	无	无	无	507	513	MD=-1.92, 95%CI(-2.46, -1.38)	低
BI评分改善	10	严重 ^a	严重 ^b	无	无	无	432	437	MD=8.97, 95%CI(6.64, 11.30)	低
mRS评分改善	3	严重 ^a	严重 ^b	无	严重 ^c	无	144	142	MD=-0.58, 95%CI(-1.05, -0.10)	极低
出血发生率	8	严重 ^a	无	无	无	无	349	325	Peto OR=0.66, 95%CI(0.44, 1.01)	中
颅内出血发生率	5	严重 ^a	无	无	严重 ^c	严重 ^d	198	174	Peto OR=0.66, 95%CI(0.32, 1.36)	极低

a-分配及盲法不明确; b-异质性大; c-样本量小; d-可能存在发表偏倚

a-unclear allocation and blinding; b-high heterogeneity; c-small sample size; d-may be publication bias

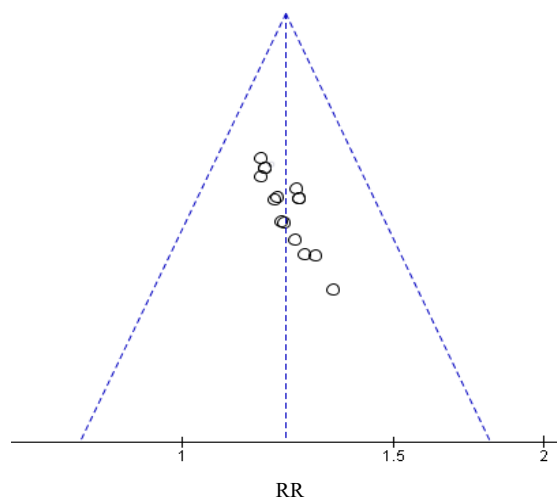


图9 治疗有效率的Meta分析漏斗图

Fig. 9 Funnel plot for therapeutic efficiency

映AIS患者日常生活活动能力, mRS评分则可反映神经功能恢复状态, 故选择它们作为结局指标来评价脑神经组织损伤程度。本研究疗效评价结果表明: AGB联合rt-PA治疗AIS较单用rt-PA可显著提高临床治疗有效率, 治疗后可显著降低NIHSS评分、增加BI评分和减少mRS评分。说明AGB联合rt-PA可显著提高AIS患者的临床疗效, 改善神经功

能损伤和日常生活活动能力, 有助于改善患者预后。这可能是由于AGB可以提升rt-PA溶栓的血管再通率, 减少溶栓后再闭塞, 提高血管顺应性, 改善AIS患者脑部供血及供血, 从而促进患者神经功能的恢复。

在安全性方面, 溶栓药物和抗凝药物在治疗AIS的过程中, 出血是较常见的不良反应, 可引起患者抗血栓治疗的中断, 严重的甚至会引起死亡, 是临床治疗中重点关注的不良反应, 故选择出血不良反应(包括消化道出血、颅内出血、牙龈出血、咳血、皮肤出血、注射部位出血、鼻出血)和颅内出血不良反应作为安全性指标。Meta分析结果表明AGB联合rt-PA组与单用rt-PA组的出血不良反应发生率和颅内出血不良反应发生率差异无统计学意义。另有4个研究^[17-18, 28-29]报道了其他不良反应, 如恶心呕吐、头晕、头痛、便秘、食欲不振, 这些不良反应均不影响继续治疗, 患者可耐受。

本研究共纳入21条文献、22项研究, 共计1 921例患者, 纳入样本量较多、漏斗图提示发表偏倚的可能性小, 偏倚风险工具评价表明研究总体证据为风险等级不确定或低风险、出现高风险较少等优点。

由于本研究所纳入的研究均未进行长期随访,因此两药联用对患者远期预后的影响还需更多的临床数据来验证。

3.3 本研究的不足之处及局限性

本研究存在一定的局限性和不足:(1)最终纳入的中英文献中,只有1篇(含2个研究)为英文文献,可能存在一定的地域偏倚;(2)纳入的所有研究均未提及分配方案隐藏和盲法,可能存在偏倚风险;(3)纳入结局指标的研究设计方案不一致、研究数量少、AGB的剂量不一致、疗程不一致、患者年龄差距,可能是导致结局指标(NIHSS评分、BI评分、mRS评分)存在异质性的原因;(4)纳入研究的结局指标总有效率的评价标准不统一,有的为NIHSS评分改善情况、有的为症状改善情况。其中以NIHSS评分判定治疗有效的分值亦不统一,有的为减分率 $\geq 18\%$ 为有效、有的为减分率 $\geq 20\%$ 为有效、有的为减分率 $\geq 40\%$ 为有效、有的为减分率 $\geq 46\%$ 为有效,可能影响结论的准确性;(5)纳入研究的质量不一,可能影响研究结论;(6)部分结局指标的样本量较少,可能是导致结果不精确的主要原因;(7)GRADE评价的证据等级偏低,推荐强度为弱推荐,说明本研究结果具有一定的局限性。希望未来做AGB联合rt-PA治疗AIS相关临床试验时,采用更加严谨的设计方案,包括采用正确的随机分配方法、采用分配方案隐藏、采用盲法、增加样本量、采用较全面的结局指标等。

综上,当前证据表明使用AGB联合rt-PA治疗AIS较单用rt-PA可提高临床疗效,显著改善神经功能损伤,且不增加出血和颅内出血不良反应发生率,具有一定的有效性和安全性,但因循证医学证据质量较低,仍需进行大样本、多中心、高质量的RCT来提供更多的循证医学证据,为AIS的治疗提供更高效、合理的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Katan M, Luft A. Global burden of stroke [J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(2): 208-211.
- [2] 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.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] Thelengana A, Radhakrishnan D M, Prasad M, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke: Systematic review and Meta-analysis [J]. *Acta Neurol Belgic*, 2019, 119(3): 359-367.
- [4] Barreto A D, Ford G A, Shen L, et al. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616.
- [5] 北京神经科学学会血管神经病学专业委员会, 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组. 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(9): 946-953.
- Vascular Neurology Committee, Beijing Neuroscience Society, Experts Group of Chinese Consensus on Argatroban for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Chinese consensus on argatroban for treatment of acute ischemic stroke 2021 [J]. *Chin J Stroke*, 2021, 16(9): 946-953.
- [6] Yang Y Y, Zhou Z H, Pan Y S, et al. ARAIS Protocol Steering Group. Randomized trial of argatroban plus recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke (ARAIS): Rationale and design [J]. *Am Heart J*, 2020, 225: 38-43.
- [7] Barreto A D, Alexandrov A V, Lyden P, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: Final results of a pilot safety study [J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 770-775.
- [8] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the Cochrane collaboration (Eds) [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2011, 5(2): S38.
- [9] Atkins D, Best D, Briss P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.
- [10] 刘卫华, 张向臣, 董育卿, 等. 阿加曲班联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(17): 2318-2320.
- Liu W H, Zhang X C, Dong Y Q, et al. Clinical efficacy on acute cerebral infarction with combination therapy of argatroban and alteplase [J]. *Shanxi Med J*, 2020, 49(17): 2318-2320.
- [11] 杨洪清, 罗 颺, 马 俊, 等. 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死疗效及对细胞因子水平的影响 [J]. *数理医药学研究*, 2018, 31(11): 1664-1667.
- Yang H Q, Luo B, Ma J, et al. The clinical efficacy and influence of cytokine levels on acute cerebral infarction with combination therapy of alteplase and argatroban [J].

- J Math Med, 2018, 31(11): 1664-1667.
- [12] 谷聚贤, 李易明, 安泽鑫, 等. 阿加曲班对早期急性脑梗死患者溶栓后的疗效分析 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(8): 886-889.
- Gu J X, Li Y M, An Z X, et al. The therapeutic effect of argatroban on early patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy [J]. J Hebei Med Univ, 2019, 40(8): 886-889.
- [13] 林春颜, 王晓健. 阿替普酶联合阿加曲班序贯治疗急性脑梗死的临床疗效 [J]. 临床合理用药, 2021, 14(6): 71-73.
- Lin C Y, Wang X J. Clinical efficacy on acute cerebral infarction with combination therapy of alteplase and argatroban [J]. Chin J Clin Rat Drug Use, 2021, 14(6): 71-73.
- [14] 刘 慧, 马春媚. 应用阿替普酶溶栓和阿加曲班联合治疗急性脑梗死疗效及对血流动力学的影响 [J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(10): 1237-1239.
- Liu H, Ma C M. The clinical efficacy and influence of haemodynamics on acute cerebral infarction with combination therapy of alteplase and argatroban [J]. J Aero Med, 2019, 30(10): 1237-1239.
- [15] 刘 君, 衡卫卫, 刘 焕, 等. 急性脑梗死阿替普酶溶栓后阿加曲班序贯治疗的临床疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(19): 3305-3307.
- Liu J, Heng W W, Liu H, et al. Clinical efficacy on acute cerebral infarction with sequential treatment of agatroban after thrombolysis with alteplase [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovas Dis, 2020, 18(19): 3305-3307.
- [16] 孟琳琳, 孙瑞兴. 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死的效果 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 5: 15-17.
- Meng L L, Sun R X. Effect of alteplase combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Chin J Urban Rural Enterpr, 2021, 5: 15-17.
- [17] 薛 婧. 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死临床效果及预后分析 [J]. 世界复合医学, 2019, 5(6): 99-101.
- Xue J. Clinical effect and prognosis analysis of alteplase combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction [J]. World J Comp Med, 2019, 5(6): 99-101.
- [18] 张艺丹, 马琪林, 徐初川, 等. 阿替普酶联合阿加曲班对急性脑梗死患者神经功能损伤因子及血流动力学指标的影响 [J]. 药品评价, 2021, 18(11): 664-666.
- Zhang Y D, Ma J L, Xu C C, et al. Effects of alteplase combined with argatroban on neurological impairment factors and hemodynamic indexes in patients with acute cerebral infarction [J]. Drug Eval, 2021, 18(11): 664-666.
- [19] 欧阳强. 阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(5): 645-648.
- OuYang Q. Effects of argatroban combined with alteplase on hemodynamics and serum levels of brain natriuretic peptide, C-reactive protein and homocysteine in patients with acute cerebral infarction [J]. Guangxi Med J, 2017, 39(5): 645-648.
- [20] 张 纯. 阿加曲班联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血流动力学指标的影响 [J]. 临床研究, 2019, 27(11): 71-73.
- Zhang C. Effects of argatroban combined with alteplase on neurological function and hemodynamic indexes in patients with acute cerebral infarction [J]. Clin Res, 2019, 27(11): 71-73.
- [21] 王 燕. 阿加曲班联合阿替普酶溶栓对急性脑梗死的神经功能和血流动力学的影响 [J]. 白求恩医学杂志, 2019, 17(4): 354-356.
- Wang Y. Effects of argatroban combined with alteplase on neurological function and hemodynamic indexes in patients with acute cerebral infarction [J]. J Beth Med Sci, 2019, 17(4): 354-356.
- [22] 司 霞. 阿加曲班联合阿替普酶治疗缺血性脑卒中的临床疗效及对血液流变学的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(13): 2003-2005.
- Si X. The effect of argatroban combined with alteplase in the treatment of ischemic stroke and its effect on hemorheology [J]. Int Med Health Guid News, 2018, 24(13): 2003-2005.
- [23] 王 飞. 阿替普酶+阿加曲班共同治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(91): 95-96.
- Wang F. Clinical effect analysis of alteplase combined with argatroban in the treatment of acute cerebral infarction [J]. World Lat Med Inform, 2017, 17(91): 95-96.
- [24] 刘 丹, 高立功, 谭文刚. 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死患者的临床疗效观察 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(2): 71-74.
- Liu D, Gao L G, Tan W G. Clinical observation of rt-PA combined with argatroban in patients with acute cerebral infarction [J]. Chin J Ration Drug Use, 2020, 17(2): 71-74.
- [25] 赵海燕. 直接凝血酶抑制剂辅助应用对行静脉溶栓急性进展性脑梗死患者临床疗效的影响 [J]. 四川医学, 2019, 40(2): 151-154.
- Zhao H Y. Effects of direct thrombin inhibitors on clinical efficacy in patients with acute progressive cerebral infarction treated with intravenous thrombolysis [J]. Sichuan Med J, 2019, 40(2): 151-154.
- [26] 秦文涛, 胡月丽. 阿加曲班联合 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2019,

- 30(20): 3555-3556.
- Qin W T, Hu Y L. Clinical observation of argatroban combined with rt-PA in patients with acute cerebral infarction [J]. Mod Diagn Treat, 2019, 30(20): 3555-3556.
- [27] 罗佳文. 阿加曲班联合阿替普酶在急性脑梗死中的应用分析 [J]. 现代医学与健康研究, 2022, 6(1): 53-55.
- Luo J W. Application analysis of argatroban combined with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction [J]. Mod Med Health Res Elec J, 2022, 6(1): 53-55.
- [28] 韩建梅. 阿加曲班与阿替普酶联合治疗缺血性脑卒中的效果研究 [J]. 健康之友, 2022, 8: 1-2.
- Han J M. Effect of argatroban combined with alteplase in the treatment of ischemic stroke [J]. Health Friend, 2022, 8: 1-2.
- [29] 左思南, 巴晓红. 阿替普酶联合阿加曲班治疗急性脑梗死疗效及安全性的临床研究 [J]. 健康大视野, 2022, 8: 97-98.
- Zuo S N. Clinical study of efficacy and safety on acute cerebral infarction with combination therapy of alteplase and argatroban [J]. Health Horizon, 2022, 8: 97-98.
- [30] 潘晓峰. 阿加曲班联合阿司匹林对后循环脑梗死的效果评价 [J]. 中国医药指南, 2020, 18(7): 115-116.
- Pan X F. Evaluation of the effect of argatroban on posterior circulation cerebral infarction [J]. Guide China Med, 2020, 18(7): 115-116.
- [31] 解建国, 刘 峰. 阿加曲班联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及脑血管储备功能的影响 [J]. 河北医学, 2018, 24(10): 1602-1606.
- Xie J G, Liu F. Effect of argatroban combined with alteplase intravenous thrombolysis on acute cerebral infarction and cerebrovascular reserve function [J]. Hebei Med, 2018, 24(10): 1602-1606.
- [32] Gajin P, Radak D J, Tanaskovic S, et al. Urgent carotid endarterectomy in patients with acute neurological ischemic events within six hours after symptoms onset [J]. Vascular, 2014, 22(3):167-173.
- [33] 庄鸣阳, 李全福, 丁阳阳, 等. 阿加曲班联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的疗效和安全性的Meta分析 [J]. 浙江临床医学, 2021, 23(11): 1654-1657.
- Zhuang M Y, Li Q F, Ding Y Y, et al. Meta-analysis of effectiveness and safety in the treatment of acute ischemic stroke with combination therapy of alteplase and argatroban [J]. Zhejiang Clin Med J, 2021, 23(11): 1654-1657.

[责任编辑 李红珠]