

低分子肝素治疗进展性卒中疗效与安全性的系统评价

葛晓利^{1,2*}, 张新宇³, 刘芳¹, 章文²

1. 北京大学第三医院 药剂科, 3. 神经内科, 北京 100191; 2. 河南医学高等专科学校附属医院 药剂科, 郑州 451191

【摘要】目的 对低分子肝素治疗进展性卒中的有效性及安全性进行系统评价。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网、维普、万方数据库等中英文数据库, 搜集有关低分子肝素治疗进展性卒中的随机对照试验(RCT), 检索时限为建库至2020年6月5日。由2位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的偏倚风险; 采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入14个RCT, 1225例患者。Meta分析结果显示, 与对照组(常规治疗)相比, 观察组(常规治疗基础上加用低分子肝素)有效率显著提高($RR=3.69, 95\%CI: 2.66 \sim 5.13, P<0.001$); 且患者神经功能缺损评分($MD=-6.16, 95\%CI: -7.80 \sim -4.52, P<0.001$)和美国国立卫生研究院脑卒中量表评分($MD=-3.09, 95\%CI: -4.66 \sim -1.51, P=0.001$)的改善更显著。观察组患者死亡率降低, 且差异有统计学意义($P<0.05$); 但2组间出血发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在治疗进展性卒中时, 低分子肝素能提高治疗的有效率, 改善患者的神经功能评分, 死亡率低且不增加出血发生率。但由于受纳入文献数量和质量的限制, 本文结论仍需进一步验证。

【关键词】 低分子肝素; 进展性卒中; 系统评价; 随机对照试验

【中图分类号】 R973

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0015-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.004

The efficacy and safety of low molecular weight heparin in the treatment of progressive stroke: a systematic review

GE Xiao-li^{1,2*}, ZHANG Xin-yu³, LIU Fang¹, ZHANG Wen²

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Henan Medical College, Zhengzhou 451191, China

【Abstract】Objective This study was designed to evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin (LMWH) in the treatment of progressive stroke. **Methods** We systematically searched PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, SinoMed, CNKI, VIP, Wanfang and other databases. We collected all the randomized controlled trial (RCT) published from inception to June 5, 2020. Two reviewers independently screened literature, extracted the data and assessed the risk of bias of included studies. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** Fourteen RCTs including 1225 participants were included. Meta-analysis showed that compared with placebo group, the effective rate of LMWH group was superior to that of placebo group ($RR=3.69, 95\%CI: 2.66-5.13, P<0.001$), NDS score ($MD=-6.16, 95\%CI: -7.80 \sim -4.52, P<0.001$) and NIHSS score ($MD=-3.09, 95\%CI: -4.66 \sim -1.51, P=0.001$). The mortality of LMWH group decreased, and the differences between the two groups were statistically significant. But there was no significant difference in the incidence rates of adverse bleeding reactions between the two groups. **Conclusion** In the treatment of progressive stroke, LMWH can improve efficiency and neurological function score of patients, but do not increase the incidence of bleeding. Due to the limited quality and quantity of included studies, more high quality RCTs are required for further verification.

【Key words】 low molecular heparin; progressive stroke; systematic review; randomized clinical trial

*通信作者: 葛晓利, E-mail: gexiaolihappyig@126.com

进展性卒中指急性缺血性脑卒中发病6~72 h内,局灶性神经功能缺损进行性加重,其在脑卒中患者中发生率为25%~40%,且会增加患者的致残和致死率^[1]。进展性卒中治疗较困难,且临床实践差异较大,报道较多的治疗药物有低分子肝素、奥扎格雷、丁苯酞等^[2-3]。低分子肝素通常包括那屈肝素、达肝素、依诺肝素等,是普通肝素裂解后的硫酸氨基葡聚糖片断,低分子肝素与抗凝血酶Ⅲ结合后,可增加抗凝血酶Ⅲ与凝血因子Xa的亲合力,发挥抗凝血因子Xa的作用。低分子肝素皮下注射即可,使用方便,吸收均匀,生物利用度 $\geq 90\%$,出血等不良反应较少^[4-5]。虽然目前已有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)探讨了低分子肝素治疗进展性卒中的疗效,但是不同研究结果之间存在较大差异^[6-9]。因此,本研究采用系统评价和Meta分析的方法分析低分子肝素治疗进展性卒中的疗效与安全性,以期为临床医师的药物选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

进行性卒中患者,诊断符合中华医学会神经科学会第四届全国脑血管病学术会议制定的脑梗死诊断标准^[10],并且满足以下条件:①患者均为首次发病或既往脑卒中后遗症不影响神经功能评分的再次发病者;②发病6~72 h,虽给予抗血小板聚集、他汀类等常规治疗,局灶性神经功能缺损仍进行性加重;③发病72 h内根据头颅CT或核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)确诊,排除颅内出血;④近期末使用抗凝剂;⑤没有全身严重并发症。排除标准:①中文和英文以外语言的文献;②同一数据多次发表的文献;③无法获取全文的文献;④数据有明显错误的文献;⑤使用尿激酶治疗的文献;⑥发表期刊非中国科技核心期刊(2018版)。

1.2 方法

1.2.1 文献检索和筛选策略 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)、中国生物医学文献服务系统(Sino-Med)、中国知网、维普、万方数据库等中英文数据库,检索时间均从建库至2020年6月5日。英文检索词

包括:low molecular heparin、low molecular weight heparin、LMWH、Dalteparin、Fragmin、enoxaparin、Nadroparin、Tinzaparin、Innohep、Fraxiparine、sublin injection、clexane、stroke in progression、progressive stroke、progressive cerebral infarction、progressing stroke、stroke in progression、stroke progression;中文检索词包括:进展性脑卒中、进展性卒中、进展性脑梗死、进展性脑血栓、进展性脑梗、低分子量肝素、低分子肝素钠、低分子肝素钙、达肝素、依诺肝素、那屈肝素、亭扎肝素、速碧林、法安明和克赛。

1.2.2 文献提取 文献筛选和资料提取由2位研究人员独立进行,如有分歧,采取和第3位研究者讨论的方法解决。提取资料内容主要有:①文献标题、第一作者、发表时间等;②研究对象的病例数、患者年龄、性别等;③干预措施相关的药品名、给药方法、剂量、治疗时间等;④偏倚风险评价的信息;⑤结局指标(死亡率、安全性、神经功能缺损评分等)。

由2位研究者独立根据Cochrane用户手册偏倚风险评估工具对每篇纳入文献进行偏倚风险评价,如有分歧讨论解决。

1.2.3 干预措施与结局指标 所选文献中对照组患者均采用脑梗死常规内科治疗(他汀类和抗血小板药物),或可同时加用其他药物,如其他抗栓药、中药注射剂等。观察组患者在此基础上,加用低分子肝素治疗进展性卒中,剂量、疗程不限。主要结局指标包括:治疗期间的死亡率、临床疗效、美国国立卫生研究院卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分,神经功能缺损评分(neurologic deficit score, NDS)。次要结局指标包括:不良反应(主要是出血,部位和严重程度不限)。其中临床疗效包括有效、无效、恶化等。

1.3 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行统计分析。采用均数差(MD)作为连续变量的统计量,采用风险比(RR)作为二分类变量的统计量,并计算其95%CI,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验进行分析(检验水准 $\alpha=0.1$)不同纳入文献结果的异质性,同时结合 I^2 来判断异质性大小。如果纳入研究间存在异质性,则采用随机效应模型,并采用亚组分析探索异质性可能来源;如果纳入研究间无异质性,则采用固定效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选情况

共检索到 839 篇相关文献, 经过初筛、复筛后, 最终纳入 14 个 RCT^[6-9, 11-20], 共 1225 例患者。检索到英文文献 63 篇, 但均不符合纳入标准。

2.2 纳入研究的一般资料与偏倚风险评价

纳入研究的一般资料各文献描述详细程度差异较大, 但所有文献均明确指出观察组和对照组患者在年龄、性别、发病时间等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价中“分配隐藏”“盲法”和“其他偏倚”均为“不清楚”, 随机方法、结果数据完整性、选择性报告研究结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 治疗有效率 纳入文献中共有 13 篇报道了

有效率^[6-8, 11-20], 包含了 1155 例患者。根据治疗时间分为 14、10、7 和 5 d 共 4 个亚组, 各个研究组内和组间异质性检验良好, 采用固定效应模型进行合并。结果提示使用低分子肝素能够提高进展性卒中的有效率 ($RR=3.69, 95\%CI: 2.66 \sim 5.13, P < 0.001$), 见图 1。所有亚组差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3.2 神经功能缺损评分

共有 8 篇研究报道了进展性脑卒中患者的 NDS 评分^[6-7, 12-15, 20], 包含 551 例患者, 各研究间异质性差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 考虑与进展性脑卒中的原因有关, 选择随机效应模型进行合并。Meta 分析结果显示, 和对照组相比, 观察组的 NDS 评分明显降低, 差异有统计学意义 ($MD=-6.16, 95\%CI: -7.80 \sim -4.52, P < 0.001$)。详见图 2。

2.3.3 美国国立卫生研究院脑卒中量表评分

共有 4 篇研究报道了进展性脑卒中患者的 NIHSS 评分^[8-9, 17, 19], 包含 395 例患者, 各研究间存在异质性, 选

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	观察组			对照组			观察时间 (d)	结局指标
	样本量 (男/女)	平均年龄 (岁)	干预措施	样本量 (男/女)	平均年龄 (岁)	干预措施		
陈英月 2014 ^[6]	50(30/20)	34.0~79.0	低分子肝素钙 5000 U q12 h	50(29/21)	36.0~79.0	常规内科治疗	14	①③④⑤
巴黎 2013 ^[7]	30(18/12)	46.0~72.0	低分子肝素钙 0.4 mL bid	30(16/14)	48.0~70.0	常规内科治疗	14	①③④⑤⑧
姜剩勇 2015 ^[8]	78(41/37)	58.9±9.4	低分子肝素钠 0.4 mL qd	77(42/35)	57.2±9.5	常规内科治疗	14	①②④⑤⑥
贾龙斌 2006 ^[9]	31(18/13)	62.0±6.0	低分子肝素钙 5000 U	32(17/15)	62.0±5.0	常规内科治疗	14	①②④⑤
李丽 2016 ^[11]	30(18/12)	50.8±5.9	低分子肝素钙 5000 U bid	30(19/11)	52.4±6.2	常规内科治疗	14	①
刘春红 2008 ^[12]	60(37/23)	54.8	低分子肝素钙 0.6 mL q12 h	60(39/21)	53.9	常规内科治疗	14	①③④⑤
豆冬霞 2011 ^[13]	30(-)	-	低分子肝素钙 5000 U q12 h	30(20/10)	43.0~71.0	常规内科治疗	14	①③④⑤⑦
黄赛忠 2006 ^[14]	30(20/10)	68.3±6.8	低分子肝素钙 0.4 mL bid+ 灯盏细辛	30(19/11)	65.4±4.2	常规内科治疗+ 灯盏细辛	14	①③④⑤⑦
欧明辉 2007 ^[15]	40(24/16)	62.3±6.2	低分子肝素钙 5000 U q12 h	38(23/15)	61.8±7.0	常规内科治疗	14	①③④⑤
王丽 2001 ^[16]	37(21/16)	56.2	低分子肝素钙 0.5 mL q12 h	35(19/16)	51.7	常规内科治疗	7	①④⑤⑦
王明 2015 ^[17]	36(20/16)	54.9±4.7	低分子肝素钠 5000 U q12 h	36(21/15)	55.3±4.5	常规内科治疗	14	①②④⑤
徐守权 2014 ^[18]	60(-)	-	低分子肝素钙 4100 IU bid+ 血栓通	60(-)	-	常规内科治疗+ 血栓通	10	①
闫卫静 2014 ^[19]	53(32/21)	57.6±5.4	低分子肝素钙 0.4 mL qd	52(32/20)	57.5±5.4	常规内科治疗	14	①②④⑤⑥
赵新春 2013 ^[20]	46(28/18)	69.6±11.4	低分子肝素钙 0.5 mL bid + 100 mL 参芎葡萄糖	46(29/17)	69.3±12.7	100 mL 参芎葡 萄糖	14	①③④⑤

注: 结局指标①表示有效率; ②表示美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分; ③表示全国第四届脑血管病会议修订的神经功能缺损程度评分标准(NDS)评分; ④表示不良反应发生率; ⑤表示出血事件发生率; ⑥表示日常生活能力评分; ⑦表示凝血指标; ⑧表示血流动力学指标; -表示无数据; 观察组在对照组治疗基础上加用低分子肝素治疗

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	随机方法	结果数据完整性	选择性报告研究结果
陈英月 2014 ^[6]	不清楚	完整	高风险
巴黎 2013 ^[7]	不清楚	完整	高风险
姜剩勇 2015 ^[6]	低风险	完整	高风险
贾龙斌 2006 ^[9]	不清楚	不完整	高风险
李丽 2016 ^[11]	低风险	完整	低风险
刘春红 2008 ^[12]	不清楚	完整	高风险
豆冬霞 2011 ^[13]	不清楚	不完整	高风险
黄赛忠 2006 ^[14]	不清楚	完整	低风险
欧明辉 2007 ^[15]	高风险	不完整	高风险
王丽 2001 ^[16]	不清楚	完整	高风险
王明 2015 ^[17]	低风险	完整	高风险
徐守权 2014 ^[18]	低风险	完整	高风险
闫卫静 2014 ^[19]	低风险	完整	高风险
赵新春 2013 ^[20]	不清楚	完整	低风险

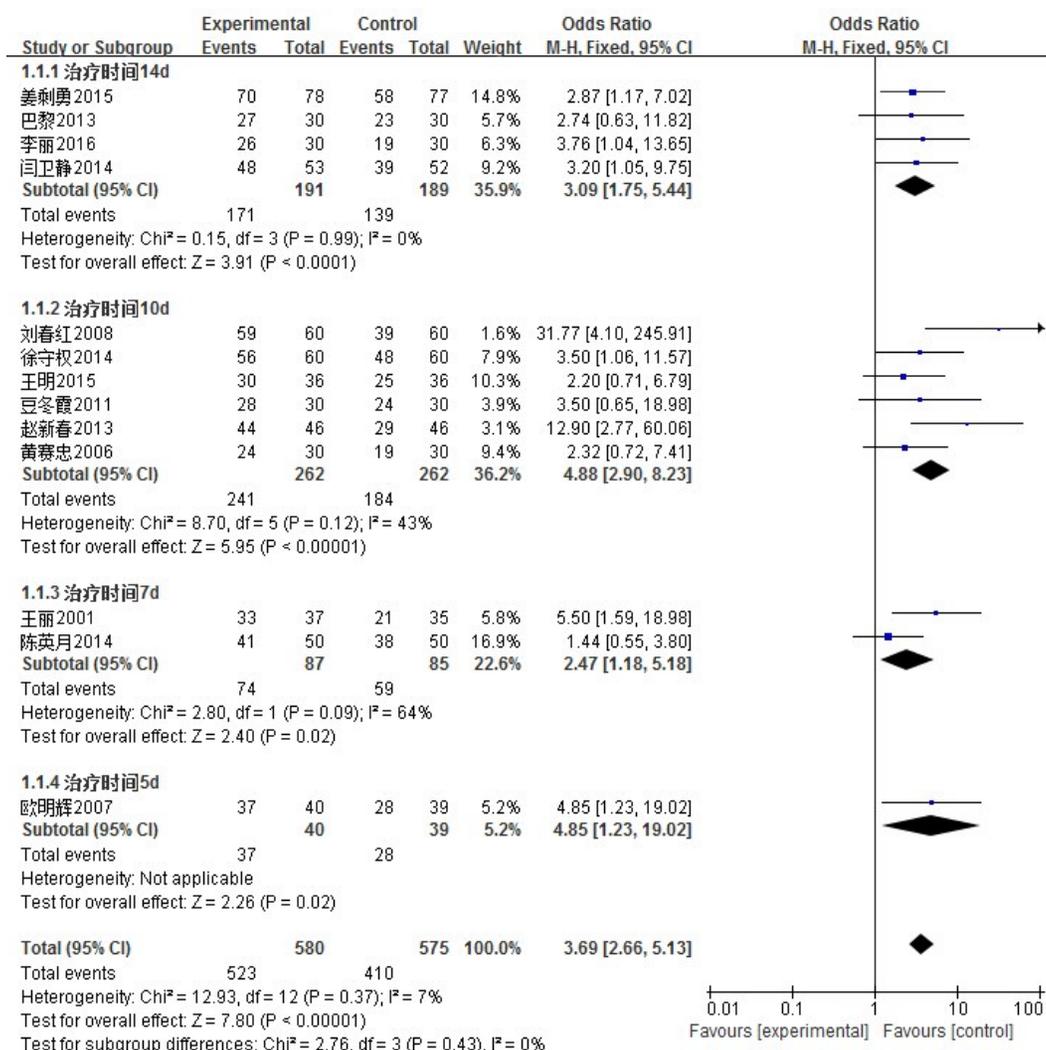


图1 观察组与对照组治疗有效率的Meta分析森林图

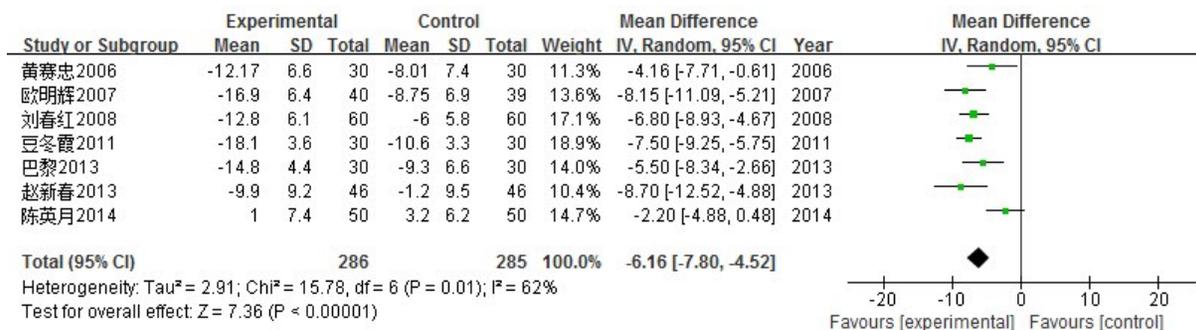


图2 观察组与对照组神经功能缺损评分的Meta分析森林图

择随机效应模型进行合并, Meta分析结果显示, 和对照组相比, 观察组可明显降低NIHSS评分, 且差异有统计学意义($MD=-3.09, 95\%CI: -4.66 \sim -1.51, P=0.0001$)。详见图3。

2.3.4 安全性 共4篇研究报道了进展性脑卒中患者死亡率^[11,14-15,20], 包含291例患者。固定效应模型Meta分析结果显示, 对比常规内科治疗, 观察组进展性脑卒中患者的死亡率更低, 且差异有统计学意义($RD=-0.04, 95\%CI: -0.08 \sim 0.00, P=0.04$)。详见图4。

共9个RCT^[6,8,12-15,17,19-20]报告了出血不良事件是否发生以及发生例数, 包含841例患者。各研究间存在异质性, 选择随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 观察组与对照组的出血发生率差异无统计学

义($RD=0.02, 95\%CI: -0.01 \sim 0.06, P=0.19$)。在出血情况方面, 除了1例尿潜血和1例梗死灶渗血外^[20], 其他均为皮下淤血和注射部位瘀斑。出血严重程度均不致命。详见图5。

2.4 发表偏倚

对治疗有效性Meta分析纳入的13项研究绘制倒漏斗图, 图中可以看出漏斗图不对称, 提示可能存在发表偏倚。详见图6。

3 讨论

根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[21]以及《2019 AHA/ASA指南: 急性缺血性卒中的早期管理》^[22]推荐: 急性缺血性脑卒中抗凝治疗一直存在争议, 对于大多数急性缺血性脑卒中患者, 不推荐无

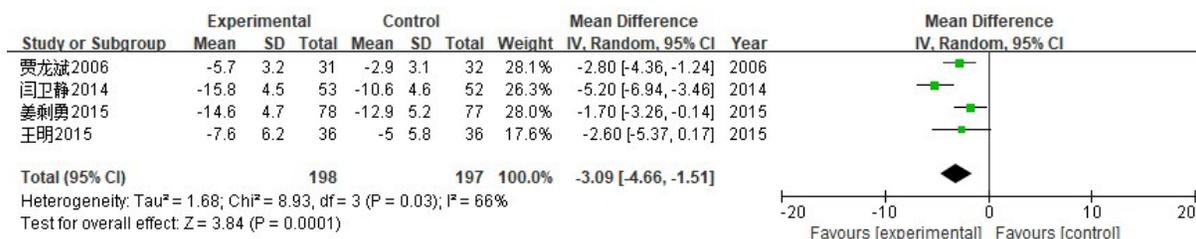


图3 观察组与对照组脑卒中量表评分的Meta分析森林图



图4 观察组与对照组死亡率的Meta分析森林图

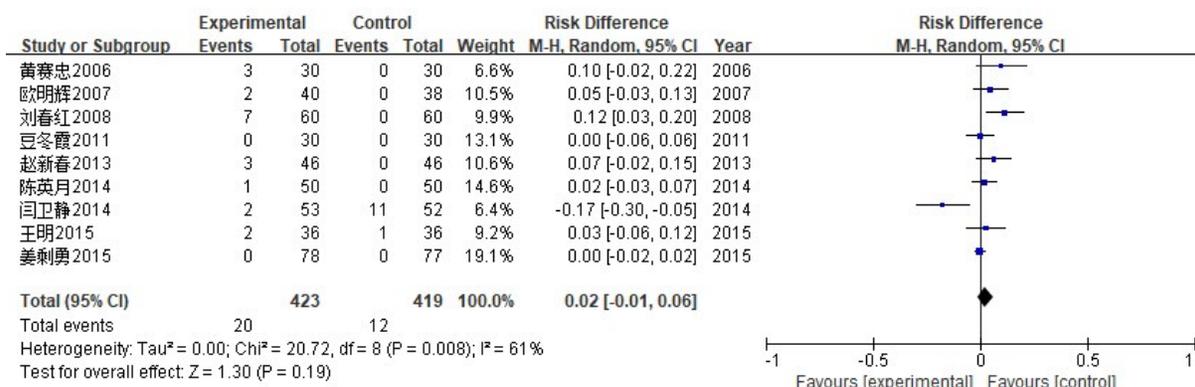


图5 观察组与对照组出血不良事件的Meta分析森林图

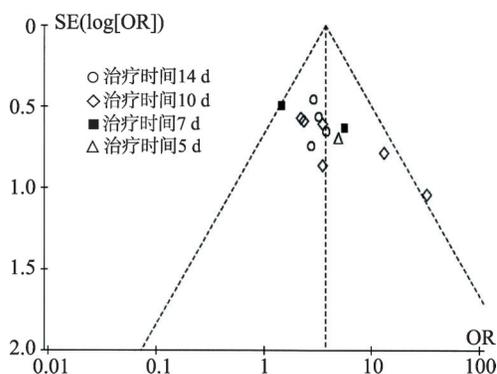


图6 观察组与对照组有效性的倒漏斗图

选择地进行早期抗凝治疗;特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗的患者,应在24 h后使用抗凝剂。但本研究提示,对于进展性卒中,低分子肝素能提高有效率,改善患者的神经功能评分,降低死亡率,未增加出血发生率。

进展性卒中的患者常处于高凝状态和纤溶亢进状态,很多患者会出现凝血功能的改变,易再次发生血栓、梗死等不良事件,若不能有效控制会严重影响患者的生命健康^[23]。低分子肝素具有抗凝和抗血栓的作用,可以与抗凝血酶结合,进而不可逆地灭活凝血酶因子II a、Xa等,可用于改善血液高凝状态,从而防止脑梗死进展。此外,低分子肝素具有皮下注射生物利用度高、量效关系明确、抗凝效应易于预测、半衰期较长、无需监测活化部分凝血活酶时间、安全、有效等特点^[24]。

按低分子肝素治疗的疗程进行亚组分析,结果表明不同治疗天数均有效,提示临床用药可以考虑短期使用低分子肝素治疗进展性卒中,以减少不良反应的发生。

本研究的优势:①针对临床治疗进展性卒中常用药物进行系统评价,通过对纳入研究严格筛选,并对同质性较好的研究进行Meta分析,结果表明普通内科治疗基础上加用低分子肝素治疗能提高进展性卒中治疗的有效率;②本研究对不同的治疗时间进行了亚组分析;③目前未见该研究主题的中文系统评价发表,本研究结果可为临床医师提供参考。

本研究的局限性:①从作用机制方面分析,低分子肝素主要治疗高凝状态导致的进展性卒中,而纳入的RCT中没有明确分析卒中进展的原因;②纳入的研究质量参差不齐,随机方法、分配隐藏不清楚,无法评估偏倚风险等;③受纳入研究的限制,本研究并未就低分子肝素的不同剂量、不同给药间隔进行亚组分析,未能进一步明确不同剂量和给药间隔的低分子肝素治疗进展性脑卒中的疗效。

综上所述,普通内科治疗基础上加用低分子肝素治疗能提高进展性卒中患者治疗的有效率,改善患者神经功能评分,降低死亡率,未增加出血发生率。在未来的研究中,应关注低分子肝素对不同类型的进展性卒中的疗效,以及不同剂量、不同给药时间间隔、不同疗程的低分子肝素对不同类型进展性卒中的有效性和安全性。

【参考文献】

[1] Zang R S, Zhang H, Xu Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction[J]. Transl Neurosci, 2016, 7(1):84-88.
[2] Zhang C, Zhao S, Zang Y, et al. The efficacy and safety of DI-3n-butylphthalide on progressive cerebral infarction: a randomized controlled STROBE study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30):e7257.

- [3] Castillo J, Noya M. Mechanisms of progression of cerebral infarction[J]. *Neurologia*, 1999, 14 (Suppl 2): S2-S12.
- [4] 刘章, 姬胜利, 王凤山. 低分子肝素的药理作用和临床应用研究进展[J]. *药物生物技术*, 2014, 21(6): 573-578.
- [5] Sherman D G. Heparin and heparinoids in stroke[J]. *Neurology*, 1998, 51(Suppl 3): S56-S58.
- [6] 陈英月, 将名师, 毛素琼. 依达拉奉联合低分子肝素钙及肠溶阿司匹林治疗急性进展性脑梗死临床疗效观察[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(3): 5-6, 10.
- [7] 巴黎. 阿司匹林联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的疗效及对血液流变学的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(14): 85-86.
- [8] 姜剩勇, 邹宜芬. 阿司匹林与低分子肝素钠联合治疗进展性脑梗死的临床疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(10): 24-25.
- [9] 贾龙斌, 庞书先, 杨丰兵. 奥扎格雷与低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的临床观察[J]. *临床医药实践杂志*, 2006, 15(4): 274-275.
- [10] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [11] 李丽. 低分子肝素钙联合丁苯酞对急性进展性脑梗死患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(24): 63-65.
- [12] 刘春红, 刘颖, 孟庆玲, 等. 低分子肝素钙联合氯吡格雷治疗进展性脑梗死疗效观察[J]. *山东医药*, 2008, 48(14): 83-84.
- [13] 豆冬霞. 阿司匹林联合低分子肝素钙治疗急性进展性脑梗死疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(5): 48-50.
- [14] 黄赛忠. 低分子肝素钙联合灯盏细辛治疗急性进展性脑梗死疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2006, 10(6): 86-87.
- [15] 欧明辉. 低分子肝素钙治疗进展性脑梗死 40 例的疗效观察[J]. *广西医学*, 2007, 29(7): 1069-1070.
- [16] 王丽, 徐广印, 张海燕. 低分子肝素钙治疗进展性脑梗死 37 例报告[J]. *山东医药*, 2001, 41(22): 47.
- [17] 王明, 赵晓玲, 陈建明. 微量泵持续输注肝素钠治疗进展性脑梗死的临床疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(21): 61-62.
- [18] 徐守权, 劳永新. 血栓通联合低分子肝素钙治疗进展性缺血性脑卒中临床观察[J]. *天津中医药*, 2014, 31(4): 218-219.
- [19] 闫卫静. 阿司匹林联合低分子肝素钙治疗进展性脑梗死的临床效果和安全性分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(5): 82-83.
- [20] 赵新春. 参芎葡萄糖与低分子肝素钙联用治疗老年进展性脑梗死的疗效观察[J]. *实用老年医学*, 2013, 27(1): 73-75.
- [21] 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.
- [22] Powers W J, Rabinstein A A, 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.
- [23] Slivka A, Levy D. Natural history of progressive ischemic stroke in a population treated with heparin [J]. *Stroke*, 1990, 21(12): 1957-1962.
- [24] 齐晓涟. 卒中中抗凝药的临床应用[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(5): 567-568.

收稿日期: 2020-01-16 本文编辑: 蒋少薇