

# 抗血小板药物治疗腔隙性梗死效果的 Meta 分析

徐达 陈邓 朱丽娜 谭戈 王海蛟 刘凌

**【摘要】** **目的** 评价抗血小板药物对腔隙性梗死患者二级预防的治疗效果。**方法** 以 stroke, lacunar infarction, platelet aggregation inhibitors, antiplatelet, randomized controlled trial 等英文词汇计算机检索 1980 年 1 月 1 日–2016 年 11 月 20 日美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、荷兰医学文摘、Cochrane 在线图书馆等数据库收录的关于腔隙性梗死患者抗血小板治疗的随机对照临床试验, 采用 Jadad 量表、Cochrane 系统评价手册和 RevMan 5.3 统计软件进行文献质量评价和 Meta 分析, R 软件 Gemtc 程序包和 JAGS 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 共获得 4068 篇英文文献, 经剔除重复和不符合纳入标准者, 最终纳入 12 项质量较高 (Jadad 评分  $\geq 4$  分) 的临床试验共 24 969 例腔隙性梗死患者。Meta 分析显示: 与安慰剂相比, 抗血小板药物单抗治疗可以显著降低缺血性卒中复发率 ( $RR = 0.480, 95\% CI: 0.300 \sim 0.780; P = 0.003$ ) 和所有脑卒中复发率 ( $RR = 0.780, 95\% CI: 0.630 \sim 0.970; P = 0.030$ ); 而抗血小板药物单抗与双抗治疗效果差异无统计学意义 (缺血性卒中复发率:  $RR = 0.900, 95\% CI: 0.760 \sim 1.050, P = 0.170$ ; 所有脑卒中复发率:  $RR = 0.910, 95\% CI: 0.820 \sim 1.010, P = 0.070$ )。网状 Meta 分析 (包括阿司匹林、安慰剂、西洛他唑和噻氯匹定 4 种干预措施) 显示: 仅西洛他唑治疗后所有脑卒中复发率低于阿司匹林 ( $OR = 0.341, 95\% CrI: 0.011 \sim 0.673$ ) 和安慰剂 ( $OR = 0.615, 95\% CrI: 0.191 \sim 1.042$ )。**结论** 抗血小板药物单抗治疗可以显著降低腔隙性梗死患者缺血性卒中和所有脑卒中复发风险, 且与双抗治疗效果无明显差异; 西洛他唑较阿司匹林能够更显著降低腔隙性梗死患者所有脑卒中复发风险。

**【关键词】** 脑梗死; 血小板聚集抑制剂; Meta 分析

## Efficacy of antiplatelet therapy for treating lacunar infarct: Meta-analysis

XU Da, CHEN Deng, ZHU Li-na, TAN Ge, WANG Hai-jiao, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy of antiplatelet agents in secondary prevention of patients with lacunar infarct (LACI). **Methods** Retrieve relevant randomized controlled trials (RCTs) that reported antiplatelet therapy in patients with LACI from online databases (January 1, 1980–November 20, 2016) in PubMed, EMBASE/SCOPUS and Cochrane Online Library with key words: stroke, lacunar infarction, platelet aggregation inhibitors, antiplatelet, randomized controlled trial. Quality of studies was evaluated by using Jadad Scale and Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. All data were pooled by RevMan 5.3 software for Meta-analysis. A network Meta-analysis was done by R software Gemtc and JAGS software. **Results** A total of 4068 articles were enrolled and 12 high-quality RCTs (Jadad  $\geq 4$  scores) with 24 969 eligible participants were finally included after excluding duplicates and those not meeting the inclusion criteria. Meta-analysis showed single antiplatelet therapy was more effective than placebo in reducing ischemic stroke recurrence rate ( $RR = 0.480, 95\% CI: 0.300\text{--}0.780; P = 0.003$ ) and any stroke recurrence rate ( $RR = 0.780, 95\% CI: 0.630\text{--}0.970; P = 0.030$ ). The efficacy of single antiplatelet therapy was not significantly different from that of dual antiplatelet therapy (ischemic stroke recurrence rate:  $RR = 0.900, 95\% CI: 0.760\text{--}1.050, P = 0.170$ ; any stroke recurrence rate:  $RR = 0.910, 95\% CI: 0.820\text{--}1.010, P = 0.070$ ). Network Meta-analysis (four interventions including aspirin, placebo, cilostazol and ticlopidine) showed that cilostazol was associated with a significant reduction in recurrence of any stroke compared with aspirin ( $OR = 0.341, 95\% CrI: 0.011\text{--}0.673$ ) and placebo ( $OR = 0.615, 95\% CrI: 0.191\text{--}1.042$ ). **Conclusions** Single antiplatelet therapy could significantly reduce the recurrence of any stroke, especially ischemic stroke in patients with LACI. There is no evidence showing that dual antiplatelet therapy is

probably better than single therapy. Cilostazol is better than aspirin in reducing any stroke recurrence in the treatment of LACI.

**【Key words】** Brain infarction; Platelet aggregation inhibitors; Meta-analysis

腔隙性梗死(LACI)是临床常见的缺血性卒中,系指脑小穿支动脉和小动脉、毛细血管及小静脉梗死,是临床最常见的影响脑微循环的疾病,典型症状为腔隙综合征,包括纯运动性偏瘫、纯感觉性卒中、感觉运动性卒中、共济失调性轻偏瘫和构音障碍-手笨拙综合征(DCHS)<sup>[1]</sup>。Schulz 和 Rothwell<sup>[2]</sup> 研究显示,腔隙性梗死约占缺血性卒中的 25%。2010 年来自我国 4 个城市(四川省成都市、江苏省南京市、内蒙古自治区包头市、河南省郑州市)的流行病学调查显示,腔隙性梗死占缺血性卒中的 42.3%,明显高于国际水平,疾病负担极大<sup>[3]</sup>。尽管腔隙性梗死单次发作后功能预后良好,但反复发作严重影响脑微循环,加重脑白质病变,导致皮质下血管性认知损害(VCI),严重影响生活质量<sup>[4]</sup>。因此,二级预防对腔隙性梗死是必要的。腔隙性梗死的病理生理学机制目前尚不清楚,多种机制(脑微动脉粥样硬化、脑动脉分支粥样硬化等)提示抗血小板治疗在腔隙性梗死的二级预防中具有重要作用<sup>[4]</sup>。我国的《脑小血管病诊治专家共识》<sup>[5]</sup>根据临床经验和多项临床试验的亚组分析推荐阿司匹林单药抗血小板治疗,也可采用氯吡格雷和西洛他唑,尚缺乏循证医学证据。2011 年,美国心脏协会(AHA)和美国卒中协会(ASA)指南仅笼统指出,阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定和双嘧达莫联合阿司匹林 4 种方案可以有效降低缺血性卒中风险<sup>[6]</sup>,而对腔隙性梗死这一缺血性卒中亚型,并未给出明确的抗血小板治疗方案,其治疗尚存争议。本研究旨在系统评价腔隙性梗死患者抗血小板治疗的随机对照临床试验,从缺血性卒中复发和所有脑卒中复发两种结局事件出发,对抗血小板药物与安慰剂、单药抗血小板治疗(单抗)与联合抗血小板治疗(双抗)效果进行 Meta 分析,并对阿司匹林、安慰剂、西洛他唑和噻氯匹定进行网状 Meta 分析,以评价各种药物的有效性。

## 资料与方法

### 一、文献检索

参照 PRISMA 原则<sup>[7]</sup>,采用预先设计的文献检

索策略,分别以 stroke, lacunar infarction, platelet aggregation inhibitors, antiplatelet, randomized controlled trial 等英文词汇为检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane 在线图书馆(Cochrane Online Library)等数据库收录的关于腔隙性梗死患者抗血小板治疗的随机对照临床试验,同时查阅纳入研究的参考文献以补充可能遗漏的相关临床研究。检索时间为 1980 年 1 月 1 日-2016 年 11 月 20 日。

### 二、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)研究类型:腔隙性梗死患者抗血小板治疗的随机对照临床试验。(2)研究对象:纳入的研究对象性别、年龄不限,符合英国牛津郡社区脑卒中项目(OCSF)<sup>[8]</sup>或 TOAST 病因分型<sup>[9]</sup>定义的腔隙性梗死,或者腔隙性梗死患者的数据可单独提取。(3)干预措施:试验组为抗血小板药物单抗治疗,对照组为安慰剂;试验组为抗血小板药物双抗治疗,对照组为抗血小板药物单抗治疗;试验组和对照组均为抗血小板药物单抗治疗。(4)结局指标:结局指标可量化,包括缺血性卒中复发率和所有脑卒中复发率。

2. 排除标准 (1)非随机对照临床试验、动物实验、综述和个案报道等。(2)研究对象纳入与排除标准不明确或不合理。(3)失访率高或随访时间不符合研究设计。(4)干预措施虽包括抗血小板药物但不能单独提取腔隙性梗死患者的数据和结局事件。(5)结局指标不明确或非量化数据如图像等。

### 三、文献筛选及数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,由两位评价者共同讨论协商,仍不能取得一致意见时,请第三位评价者进一步评价。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资

料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料、各组基线可比性如患病时间、干预措施、随访时间等。(3)结局指标,包括缺血性卒中复发率和所有卒中复发率。

#### 四、文献质量评价

1. Jadad 量表评价文献质量 按 Jadad 量表<sup>[10]</sup>质量评价标准对文献质量进行评价,如果一项试验经过补充资料多次发表,则选择资料最全的一次。(1)随机分组序列的产生方法:通过计算机产生的随机分组序列或随机数字表法产生的序列,2分;试验中提及随机分配,但是文中未交待随机序列的产生方法,1分;半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双号,0分。(2)随机化隐藏:由医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、采用密封不透光的信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法,2分;仅表明采用随机数字表法或其他随机分配方案,1分;交替分配、系列号、系列编码信封,以及任何不能阻止分组可预测性的措施或未采用随机化隐藏,0分。(3)双盲法:描述实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,例如采用完全一致的安慰剂,2分;文献中仅提及双盲但方法不恰当,1分;文献中未提及盲法,0分。(4)退出与失访:对退出与失访的病例数和退出的理由进行详细描述,1分;未提及退出或失访,0分。总评分7分,评分 $\geq 4$ 分者为高质量文献、评分 $< 4$ 分者为低质量文献。

2. Cochrane 系统评价手册评价文献偏倚 参考 Cochrane 系统评价手册 5.0.1<sup>[11]</sup>中的偏倚分析方法,分别对文献的选择偏倚、实施偏倚、失访偏倚、选择性报告等进行评价,包括随机序列产生方法、分配隐藏方法、受试者、研究人员,以及结局测量者的设盲情况、结局数据的完整性、选择性结局报告及其他偏倚情况。如果一项研究上述7个方面中的一个或多个方面存在较高的偏倚风险,则该项研究判定为高偏倚风险;相反,如果一项研究上述7个方面均为低偏倚风险,则判定为低偏倚风险;如果一个或多个方面的偏倚风险不清楚,则判定为偏倚风险不清楚。采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计软件绘制偏倚风险图。

#### 五、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 统计

软件进行 Meta 分析。计数资料以相对危险度(RR)为效应指标,各效应量均给出点估计值和 95%CI,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。根据 Higgins 等<sup>[12]</sup>的方法,采用 $\chi^2$ 检验对各项研究之间的异质性进行检测、 $I^2$ 检验对异质性大小进行定量判断,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ ,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时,存在异质性,进一步分析异质性来源,采用随机效应模型进行合并效应分析。对 Meta 分析结果的稳定性进行敏感性分析,通过剔除试验设计异质性较高文献、将固定效应模型与随机效应模型相互转换、统计量值 RR 变换为比值比(OR),重新计算 95%CI,若剔除后和转换后的研究结论一致则表明 Meta 分析结果稳定,反之则不稳定。网状 Meta 分析基于贝叶斯框架,采用马尔可夫链蒙特卡罗(MCMC)方法,通过 R 软件 Gemtc 程序包和 JAGS 软件进行网状 Meta 分析<sup>[13]</sup>。计数资料以 OR 为效应指标,各效应量均给出点估计值和 95%贝叶斯可信区间(95%CrI),效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。非一致性检验采用点分法模型(node-split model),根据贝叶斯 P 值选择相应模型,若差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),则采用一致性模型(consistency model)进行网状 Meta 分析,反之则采用非一致性模型(inconsistency model)进行分析。采用潜在标尺缩减参数(PSRF)代表网状 Meta 分析的收敛性,当 PSRF 值接近或等于 1 时,表明达到良好收敛效果,一致性模型分析结论的可信度较高,反之可信度较低,通过增加迭代和退火次数,即增加运算次数使 PSRF 值接近 1。

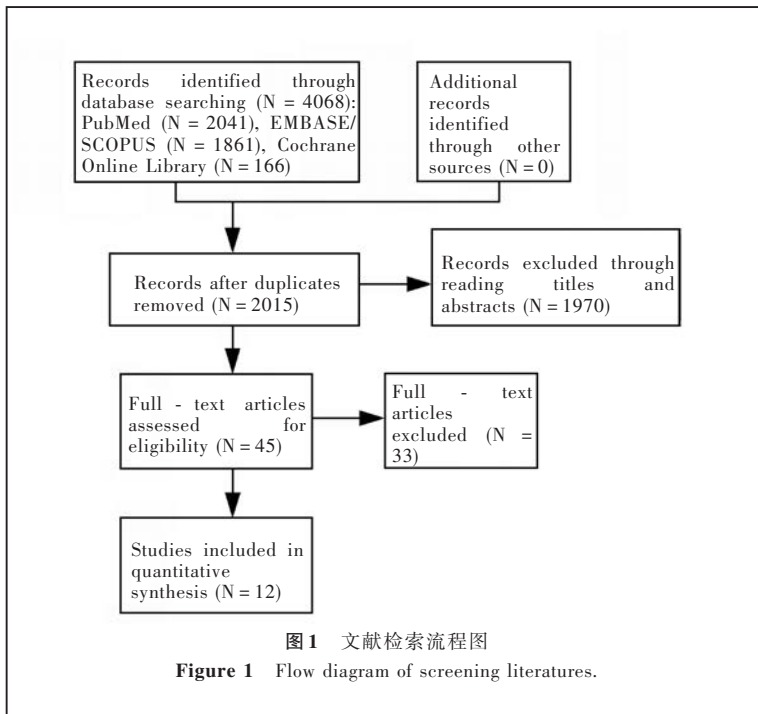
## 结 果

### 一、文献检索结果

经初步检索共获得相关英文文献 4068 篇,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准的文献 4023 篇,进一步阅读全文剔除文献 33 篇,最终纳入 12 项质量较高(Jadad 评分 $\geq 4$ 分)的随机对照临床试验<sup>[14-25]</sup>计 24 969 例腔隙性梗死患者,包括 10 种抗血小板治疗方案以及阿司匹林、双嘧达莫、氯吡格雷、沙格雷酯、西洛他唑和噻氯匹定 6 种药物。文献检索流程参见图 1,所纳入临床研究的基线资料和质量评价参见表 1 和图 2。

### 二、Meta 分析结果

1. 抗血小板药物与安慰剂对腔隙性梗死患者二级预防疗效的比较 (1)缺血性卒中复发率:有 2 项



临床试验<sup>[14,19]</sup>以缺血性卒中复发率为结局指标,各项研究之间无异质性( $P=0.670, I^2=0.000\%$ ),故采取固定效应模型进行合并效应分析,结果显示:与安慰剂相比,抗血小板药物单抗治疗可以显著降低缺血性卒中复发率( $RR=0.480, 95\%CI: 0.300 \sim 0.780, P=0.003$ ;图3)。(2)所有脑卒中复发率:本组有3项临床试验<sup>[15,23-24]</sup>以所有脑卒中复发率为结局指标,各项研究之间无异质性( $P=0.350, I^2=4.000\%$ ),故采取固定效应模型进行合并效应分析,其结果显示:与安慰剂相比,抗血小板药物单抗治疗可以显著降低所有脑卒中复发率( $RR=0.780, 95\%CI: 0.630 \sim 0.970, P=0.030$ ;图4)。

2. 抗血小板药物单抗与双抗治疗对腔隙性梗死患者二级预防疗效的比较 (1)缺血性卒中复发率:有4项临床试验<sup>[14,16,21,25]</sup>以缺血性卒中复发率为结局指标,各项研究之间无异质性( $P=0.650, I^2=0.000\%$ ),故采取固定效应模型进行合并效应分析,结果显示:抗血小板药物单抗与双抗治疗效果差异无统计学意义( $RR=0.900, 95\%CI: 0.760 \sim 1.050, P=0.170$ ;图5)。(2)所有脑卒中复发率:有4项临床试验<sup>[15,18,21,25]</sup>以所有脑卒中复发率为结局指标,各项研究之间无异质性( $P=0.310, I^2=17.000\%$ ),故采取固定效应模型进行合并效应分析,结果显示:抗血小板药物单抗与双抗治疗效果差异无统计学意义( $RR=0.910, 95\%CI: 0.820 \sim 1.010, P=0.070$ ;图6)。

### 三、敏感性分析

在抗血小板药物与安慰剂疗效比较的临床试验中,将固定效应模型与随机效应模型相互转换、RR值与OR值变换,其研究结论一致,表明Meta分析结果稳定;其中,以所有脑卒中复发率为结局指标时,剔除西洛他唑急性进展性卒中预防(CPAPS)研究<sup>[24]</sup>后研究结论一致,表明Meta分析结果稳定(表2)。在抗血小板药物单抗与双抗治疗效果比较的临床试验中,剔除基于经颅多普勒超声波动率指数的西洛他唑在急性腔隙性梗死中作用(ECLIPse)试验<sup>[25]</sup>后研究结论一致,表明Meta分析结果稳定(表2)。

### 四、网状Meta分析结果

在以所有脑卒中复发率为结局指标的5项临床试验<sup>[15,20,22-24]</sup>中4项干预措施(阿司匹林、安慰剂、西洛他唑、噻氯匹定)相互连接成网,既存在直接比较,也存在间接比较,遂单独提取数据进行网状Meta分析。非一致性检验差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明网状Meta分析一致性良好(图7),故采用一致性模型,PSRF值接近1,表明总体收敛效果良好。结果显示:以所有脑卒中复发率为结局指标时,西洛他唑疗效优于阿司匹林( $OR=0.341, 95\%CrI: 0.011 \sim 0.673$ )和安慰剂( $OR=0.615, 95\%CrI: 0.191 \sim 1.042$ )。

### 讨 论

腔隙性梗死的病理生理学机制目前尚未阐明,存在多种假说,如脑微动脉粥样硬化、脑动脉分支粥样硬化、脑小动脉和微小动脉壁脂质透明变性、中枢神经系统感染、Fabry病和心源性栓塞等<sup>[4]</sup>。本Meta分析结果显示,抗血小板治疗可以显著降低腔隙性梗死患者所有脑卒中复发率,可能从侧面印证脑微动脉粥样硬化、脑动脉分支粥样硬化是其潜在发病机制之一;此外,抗血小板治疗亦可降低大血管和小血管缺血性卒中复发率,可能提示小血管缺血性卒中与大血管缺血性卒中在发病机制上具有一定相似性,具体机制尚待更多研究加以阐释。

在腔隙性梗死二级预防中,抗血小板药物单抗和双抗治疗的选择尚存争议。皮质下小卒中二级预防(SPS3)研究是首个经MRI检查证实腔隙性梗

表 1 所纳入 12 项临床试验的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline materials and quality assessment results of 12 included studies

Study	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Follow up	Intervention	Outcome	Jadad (score)
		Male	Female					
AICLA <sup>[14]</sup> (1983)	98	69 (70.41)	29 (29.59)	63	3.00 years	Aspirin (N = 30)/ placebo (N = 34)	Ischemic stroke (aspirin, N = 3/placebo, N = 9)	6
ESPS-2 <sup>[15]</sup> (2006)	2 600	1586 (61.00)	1014 (39.00)	66	2.00 years	Aspirin + dipyridamole (N = 34)/ aspirin (N = 30)	Ischemic stroke (aspirin + dipyridamole, N = 2/aspirin, N = 3)	5
						Aspirin (N = 609)/placebo (N = 681)	Any stroke (aspirin, N = 70/ placebo, N = 93)	
						Aspirin+dipyridamole (N = 659)/ placebo (N = 681)	Any stroke (aspirin + dipyridamole, N = 52/placebo, N = 93)	
						Aspirin + dipyridamole (N = 659)/ aspirin (N = 609)	Any stroke (aspirin + dipyridamole, N = 52/aspirin, N = 70)	
MATCH <sup>[16]</sup> (2004)	3 148	1983 (62.99)	1165 (37.01)	66	1.50 years	Dipyridamole (N = 651)/ placebo (N = 681)	Any stroke (dipyridamole, N = 73/ placebo, N = 93)	7
						Aspirin + clopidogrel (N = 1590)/ clopidogrel (N = 1558)	Ischemic stroke (aspirin + clopidogrel, N = 160/clopidogrel, N = 161)	
S-ACCESS <sup>[17]</sup> (2008)	963	693 (71.96)	270 (28.04)	65	1.59 years	Sarpogrelate (N = 484)/ aspirin (N = 479)	Ischemic stroke (sarpogrelate, N = 46/ aspirin, N = 35)	7
PRoFESS <sup>[18]</sup> (2008)	10 578	6770 (64.00)	3808 (36.00)	66	2.50 years	Aspirin + dipyridamole (N = 5292)/ clopidogrel (N = 5286)	Any stroke (aspirin + dipyridamole, N = 418/clopidogrel, N = 437)	6
CSPS <sup>[19]</sup> (2005)	794	524 (65.99)	270 (34.01)	65	2.00 years	Cilostazol (N = 400)/ placebo (N = 394)	Ischemic stroke (cilostazol, N = 20/ placebo, N = 39)	6
CSPS2 <sup>[20]</sup> (2010)	1 743	—	—	63	2.42 years	Cilostazol (N = 869)/ aspirin (N = 874)	Any stroke (cilostazol, N = 59/ aspirin, N = 85)	6
SPS3 <sup>[21]</sup> (2012)	3 020	1902 (62.98)	1118 (37.02)	63	3.40 years	Aspirin + clopidogrel (N = 1517)/ aspirin (N = 1503)	Any stroke (aspirin + clopidogrel, N = 125/aspirin, N = 138)	7
						Aspirin + clopidogrel (N = 1517)/ aspirin (N = 1503)	Ischemic stroke (aspirin + clopidogrel, N = 100/aspirin, N = 124)	
AAASPS <sup>[22]</sup> (2003)	1 221	647 (52.99)	574 (47.01)	61	1.54 years	Ticlodipine (N = 600)/ aspirin (N = 621)	Any stroke (ticlodipine, N = 55/ aspirin, N = 48)	7
CATS <sup>[23]</sup> (1989)	274	170 (62.04)	104 (37.96)	65	2.00 years	Ticlodipine (N = 137)/ placebo (N = 137)	Any stroke (ticlodipine, N = 14/ placebo, N = 27)	6
CPAPS <sup>[24]</sup> (2013)	327	216 (66.06)	111 (33.94)	66	3 months	Cilostazol (N = 154)/ placebo (N = 173)	Any stroke (cilostazol, N = 7/ placebo, N = 9)	5
ECLIPse <sup>[25]</sup> (2013)	203	152 (74.88)	51 (25.12)	65	90 d	Aspirin + cilostazol (N = 100)/ aspirin (N = 103)	Any stroke/ischemic stroke (aspirin + cilostazol, N = 1/aspirin, N = 1)	7

—, not mentioned, 未提及。AICLA, Accidents Ischémiques Cérébraux Liés à l'Athérosclérose, 阿司匹林和双嘧达莫在动脉粥样硬化性缺血性卒中二级预防中对照试验; ESPS-2, European Stroke Prevention Study 2, 欧洲卒中预防研究 2; MATCH, Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients, 氯吡格雷对高危患者动脉粥样硬化管理; S-ACCESS, Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction, 沙格雷酯与阿司匹林对脑梗死二级预防有效性和安全性比较临床研究; PRoFESS, Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial, 卒中二级预防有效性试验; CSPS, Cilostazol Stroke Prevention Study, 西洛他唑卒中预防研究; CSPS2, the Second Cilostazol Stroke Prevention Study, 西洛他唑卒中预防研究 2; SPS3, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, 皮质下小卒中二级预防; AAASPS, African American Antiplatelet Stroke Prevention Study; 抗血小板治疗对非裔美国人脑卒中预防研究; CATS, Canadian American Ticlodipine Study, 加拿大美国噻氯匹定研究; CPAPS, Cilostazol for the Prevention of Acute Progressing Stroke, 西洛他唑急性进展性卒中预防; ECLIPse, Effect of Cilostazol in the Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler, 基于经颅多普勒超声波动率指数的西洛他唑在急性腔隙性梗死中作用

死的大型随机对照临床试验, 比较阿司匹林单抗与阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗腔隙性梗死的有效性和安全性, 结果显示, 二者在预防脑卒中复发方面无明显差异, 而双抗治疗严重增加出血倾向和病死率, 故试验被迫终止<sup>[21]</sup>。在本 Meta 分析中, 仅欧洲卒中预防研究 2 (ESPS-2) 显示阿司匹林和双嘧达莫双抗治疗较阿司匹林或双嘧达莫单抗治疗能够更显著降低腔隙性梗死患者脑卒中复发率<sup>[15]</sup>, 而脑卒中二级预防有效性试验 (PRoFESS) 显示二者疗效并无明显差异<sup>[18]</sup>。本 Meta 分析结果显示, 抗血小

板药物单抗与双抗治疗在预防腔隙性梗死患者缺血性卒中复发和所有卒中复发方面差异无统计学意义, 与文献报道的单抗与双抗治疗缺血性卒中效果比较的 Meta 分析结果不一致: Palacio 等<sup>[26]</sup>发现, 各项临床试验均显示出阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗效果优于阿司匹林单抗治疗, 但也增加出血风险; Li 等<sup>[27]</sup>认为, 卒中中 12 小时内联合应用阿司匹林和氯吡格雷较单纯应用阿司匹林能够更有效降低缺血性卒中复发率, 且不增加出血风险 (随访 90 天)。究其原因可能是腔隙性梗死这一缺血性卒

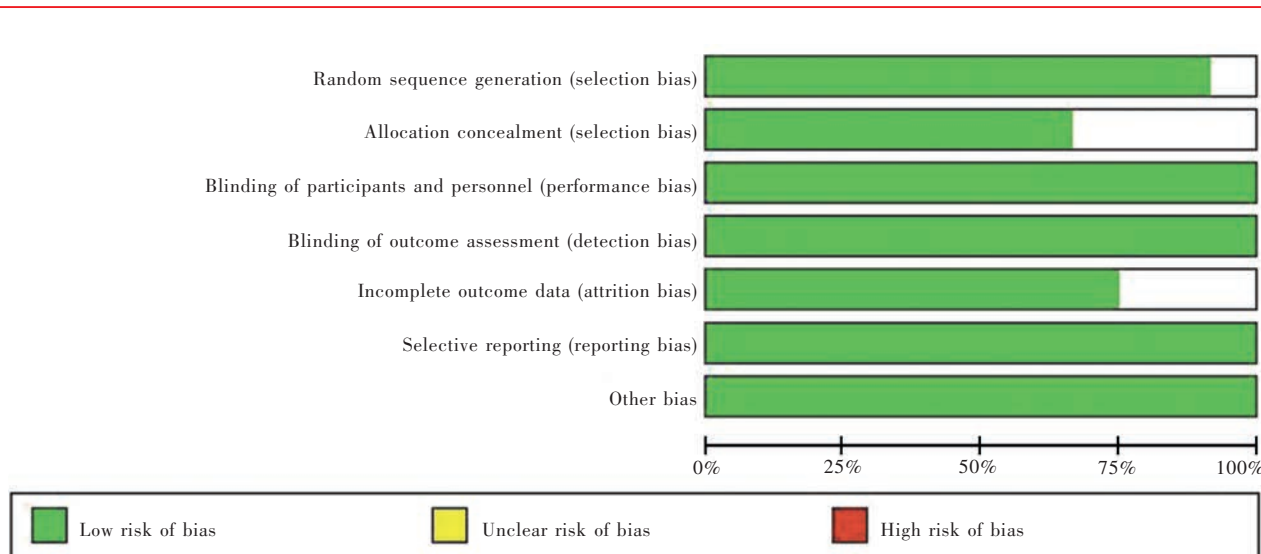
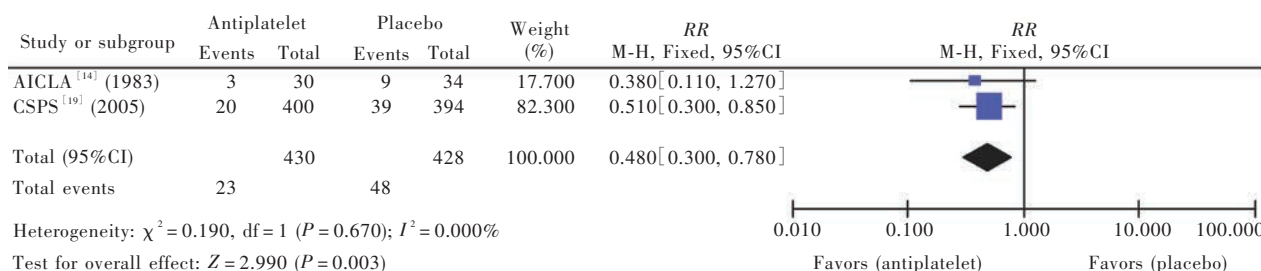


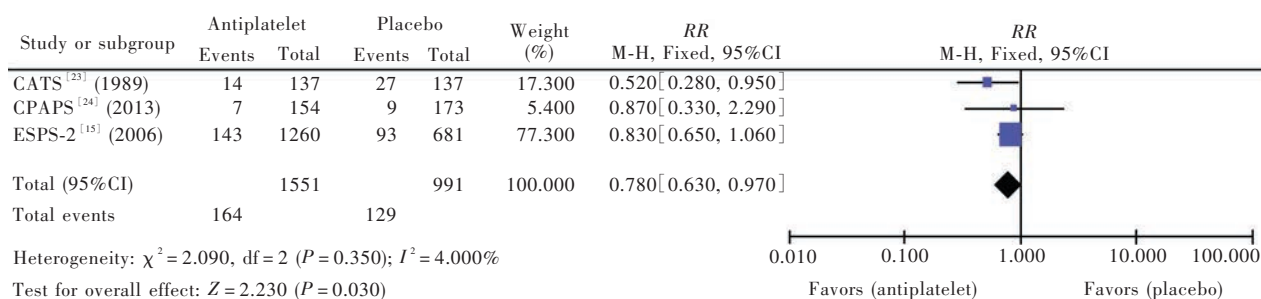
图2 文献偏倚图  
Figure 2 Risk of bias.



AICLA, Accidents Ischémiques Cérébraux Liés à l'Athérosclerose, 阿司匹林和双嘧达莫在动脉粥样硬化性缺血性卒中二级预防中对照试验; CSPS, Cilostazol Stroke Prevention Study, 西洛他唑脑卒中预防研究

图3 抗血小板药物单剂治疗与安慰剂治疗后缺血性卒中复发率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of ischemic stroke recurrence rate after treatment between single antiplatelet and placebo groups.



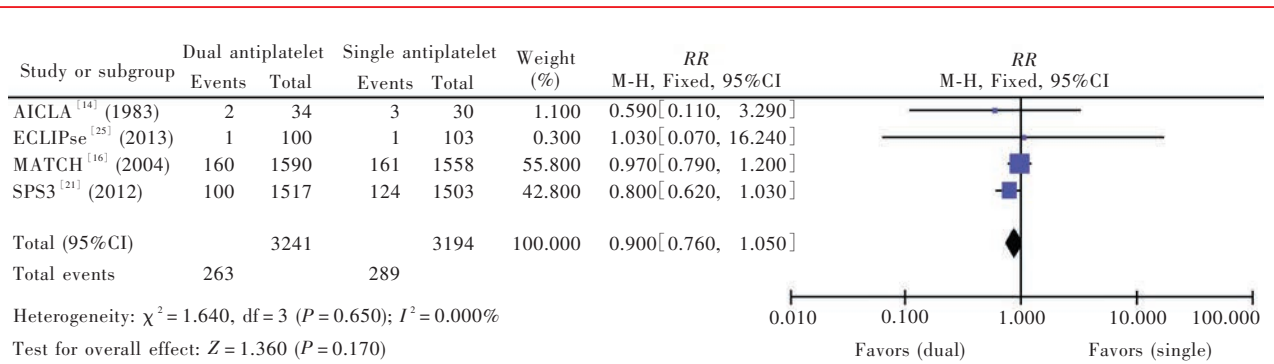
CATS, Canadian American Ticlopidine Study, 加拿大美国噻氯匹定研究; CPAPS, Cilostazol for the Prevention of Acute Progressing Stroke, 西洛他唑急性进展性卒中预防; ESPS-2, European Stroke Prevention Study 2, 欧洲脑卒中预防研究 2

图4 抗血小板药物单剂治疗与安慰剂治疗后所有卒中复发率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of any stroke recurrence rate after treatment between single antiplatelet and placebo groups.

中亚型与其他缺血性卒中亚型在抗血小板治疗效果方面存有差异,双抗治疗的获益不如大血管缺血性卒中,但尚待进一步研究证实。此外,长期双抗治疗不仅增加腔隙性梗死出血倾向和病死率,而且增加经济负担。

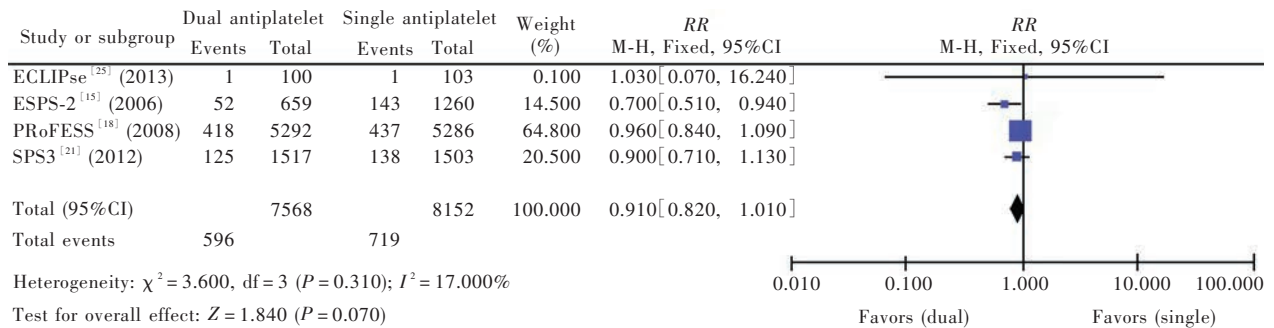
阿司匹林是临床应用最为广泛的抗血小板药物,而在日本部分地区,西洛他唑较阿司匹林在缺血性卒中二级预防中的应用更为广泛<sup>[28]</sup>。二者的疗效比较尚不清楚,仍存争议。在腔隙性梗死患者中,关于阿司匹林和西洛他唑进行直接比较的临床



AICLA, Accidents Ischémiques Cérébraux Liés à l'Athérosclérose, 阿司匹林和双嘧达莫在动脉粥样硬化性缺血性卒中二级预防中对照试验; ECLIPse, Effect of Cilostazol in the Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler, 基于经颅多普勒超声波动率指数的西洛他唑在急性腔隙性梗死中作用; MATCH, Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients, 氯吡格雷对高危患者动脉粥样硬化管理; SPS3, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, 皮质下小卒中二级预防

图 5 抗血小板药物单抗与双抗治疗后缺血性卒中复发率比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of ischemic stroke recurrence rate after treatment between single antiplatelet and dual antiplatelet therapy.



ECLIPse, Effect of Cilostazol in the Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler, 基于经颅多普勒超声波动率指数的西洛他唑在急性腔隙性梗死中作用; ESPS-2, European Stroke Prevention Study 2, 欧洲脑卒中预防研究 2; PRoFESS, Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, 脑卒中二级预防有效性试验; SPS3, Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes, 皮质下小卒中二级预防

图 6 抗血小板药物单抗与双抗治疗后所有脑卒中复发率比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of any stroke recurrence rate after treatment between single antiplatelet and dual antiplatelet therapy.

表 2 剔除低质量文献、效应模型相互转换和统计量值变换后的敏感性分析

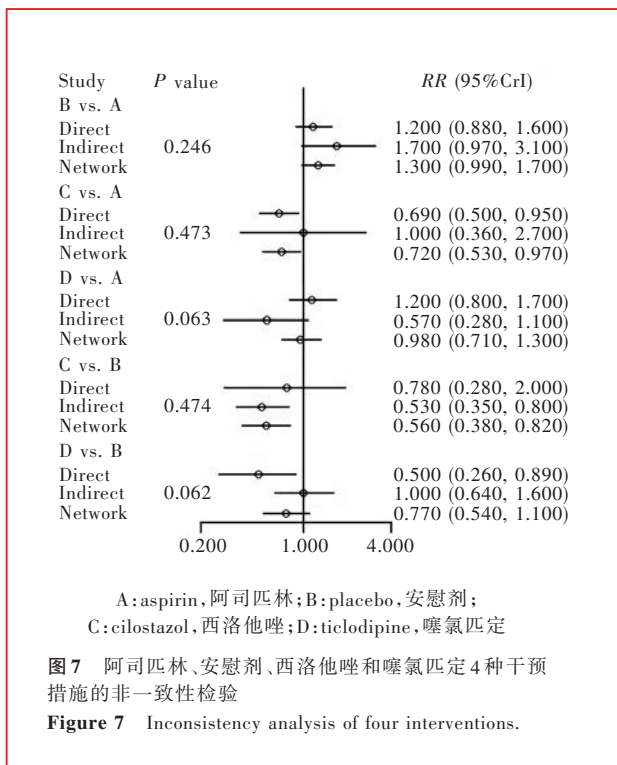
Table 2. Sensitivity analysis of interconversion between fixed and random effects model, and exchange of statistical values

Item	Excluding low-quality articles			Switching model			Exchange of statistic value		
	RR value	RR 95%CI	P value	RR value	RR 95%CI	P value	OR value	OR 95%CI	P value
Antiplatelet vs. placebo on ischemic stroke recurrence	—	—	—	0.480	0.300–0.780	0.003	0.450	0.270–0.760	0.003
Antiplatelet vs. placebo on any stroke recurrence	0.770	0.620–0.970	0.030	0.780	0.610–0.990	0.040	0.750	0.590–0.970	0.030
Single vs. dual antiplatelet on ischemic stroke recurrence	0.890	0.760–1.050	0.170	0.900	0.760–1.050	0.180	0.890	0.740–1.050	0.170
Single vs. dual antiplatelet on any stroke recurrence	0.910	0.820–1.010	0.060	0.890	0.780–1.020	0.090	0.900	0.800–1.010	0.060

—, low-quality article was not included, 无低质量文献

试验较少,故采用网状 Meta 分析,综合直接与间接证据,全面评价二者疗效。本 Meta 分析以所有脑卒中复发率为结局指标的 5 项临床试验中 4 项干预措施(阿司匹林、安慰剂、西洛他唑、噻氯匹定)相互连接成网,既有直接联系,也有间接联系,单独提取数

据进行网状 Meta 分析;此外,阿司匹林、双嘧达莫、阿司匹林联合双嘧达莫、安慰剂也相互连接成网,但由于 4 项干预措施来自同一项临床试验(ESPS-2 研究<sup>[15]</sup>),故未行网状 Meta 分析。本网状 Meta 分析非一致性检验显示一致性良好,故采用一致性模



型,结果显示:西洛他唑较阿司匹林能够更显著降低腔隙性梗死患者所有脑卒中复发率,与既往关于西洛他唑和阿司匹林治疗缺血性卒中效果比较的随机对照临床试验结果不一致<sup>[20]</sup>,提示在小血管缺血性卒中方面,西洛他唑疗效可能优于阿司匹林。亦有多项研究显示,西洛他唑的出血风险低于阿司匹林<sup>[20,29]</sup>。Shinohara<sup>[30]</sup>发现,西洛他唑可以预防脑卒中慢性期患者肺炎的发生,也可使罹患糖尿病和(或)高血压的缺血性卒中患者获益<sup>[31]</sup>,因此,腔隙性梗死患者抗血小板治疗应优先选择西洛他唑。然而关于西洛他唑预防脑卒中复发的临床试验多在日本人群中进行,其能否拓展至欧美人群尚待进一步研究。

本Meta分析敏感性分析显示结果稳定。其中,以缺血性卒中复发率为结局指标的比较抗血小板药物与安慰剂疗效的临床试验较少,故采用固定效应模型与随机效应模型互换、RR值变换为OR值的方法进行敏感性分析;CPAPS研究<sup>[14]</sup>和ECLIPse试验<sup>[15]</sup>随访时间较短(90天),异质性较大,故将其剔除行敏感性分析,结果显示,本Meta分析结果稳定。

目前关于抗血小板药物治疗腔隙性梗死的研究较少,大部分数据来自缺血性卒中抗血小板治疗的亚组分析,亟待更多高质量的随机对照临床试验。在美国国立卫生研究院(NIH)临床试验官方网

站(www.clinicaltrials.gov)上有一项随机对照临床试验(试验编号:NCT01872858)正在进行中,旨在评价阿司匹林与西洛他唑在改善腔隙性梗死患者认知功能方面的有效性和安全性。

由于证据有限,本Meta分析未能比较各种抗血小板治疗方案对具体结局的影响,如出血性卒中、病死率、心血管事件等;各项研究开始服用抗血小板药物时间、药物剂量、生产厂家亦存有差异,可能对最终结果产生影响;各项研究对腔隙性梗死的定义存有差异,仅有一项试验(SPS3研究<sup>[21]</sup>)严格定义腔隙性梗死,并经MRI检查证实诊断,也可能对最终结果产生影响。

### 结 论

抗血小板药物单抗治疗可以显著降低腔隙性梗死患者缺血性卒中和所有脑卒中复发风险,与双抗治疗效果无明显差异;西洛他唑较阿司匹林能够更显著降低腔隙性梗死患者所有脑卒中复发风险。

### 参 考 文 献

- [1] Arboix A, Martí - Vilalta JL. Lacunar stroke. Expert Rev Neurother, 2009, 9:179-196.
- [2] Schulz UG, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. Stroke, 2003, 34:2050-2059.
- [3] Wu B, Lin S, Hao Z, Yang J, Xu Y, Wu L, Zhang S, Liu M. Proportion, risk factors and outcome of lacunar infarction: a hospital-based study in a Chinese population. Cerebrovasc Dis, 2010, 29:181-187.
- [4] Arboix A, Blanco-Rojas L, Martí-Vilalta JL. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. Expert Rev Neurother, 2014, 14:261-276.
- [5] Expert Consensus Group on Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease. Expert consensus on diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease. Zhongguo Lin Chuang Yi Sheng, 2014, 42:84-87.[脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识. 中国临床医生, 2014, 42:84-87.]
- [6] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil - Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011, 42:227-276.
- [7] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and



- meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:E1-34.
- [8] Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1987, 18:545-551.
- [9] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993, 24:35-41.
- [10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [11] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.1*. London: The Cochrane Collaboration, 2011[2017-01-25]. <http://handbook.cochrane.org>.
- [12] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327:557-560.
- [13] van Valkenhoef G, Lu G, de Brock B, Hillege H, Ades AE, Welton NJ. Automating network meta-analysis. *Res Synth Methods*, 2012, 3:285-299.
- [14] Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, Lefauconnier JM, Thibault N, Touboul D, Touboul PJ. "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke*, 1983, 14:5-14.
- [15] Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention of stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease: a subgroup analysis from the ESPS-2? *Stroke*, 2006, 37:134-138.
- [16] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:331-337.
- [17] Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F; S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate - Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*, 2008, 39:1827-1833.
- [18] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1238-1251.
- [19] Matsumoto M. Cilostazol in secondary prevention of stroke: impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study. *Atheroscler Suppl*, 2005, 6:33-40.
- [20] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9:959-968.
- [21] SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*, 2012, 367:817-825.
- [22] Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S; African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 289:2947-2957.
- [23] Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*, 1989, 1:1215-1220.
- [24] Shimizu H, Tominaga T, Ogawa A, Kayama T, Mizoi K, Saito K, Terayama Y, Ogasawara K, Mori E; Tohoku Acute Stroke Progressing Stroke Study Group. Cilostazol for the prevention of acute progressing stroke: a multicenter, randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22:449-456.
- [25] Han SW, Lee SS, Kim SH, Lee JH, Kim GS, Kim OJ, Koh IS, Lee JY, Suk SH, Lee SI, Nam HS, Kim WJ, Yong SW, Lee KY, Park JH. Effect of cilostazol in acute lacunar infarction based on pulsatility index of transcranial doppler (ECLIPse): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neurol*, 2013, 69:33-40.
- [26] Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*, 2015, 10:686-691.
- [27] Li Z, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Meng X, Li H, Pan Y, Wang X, Wang C, Yang X, Zhang C, Jing J, Xian Y, Johnston SC, Wang Y; CHANCE Investigators. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: E003038.
- [28] Nakase T, Sasaki M, Suzuki A. The effect of acute medication with cilostazol, an anti-platelet drug, on the outcome of small vessel brain infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23:1409-1415.
- [29] Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH, Bangalore S, Messerli FH. Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke. *Am J Cardiol*, 2013, 112:1230-1234.
- [30] Shinohara Y. Antiplatelet cilostazol is effective in the prevention of pneumonia in ischemic stroke patients in the chronic stage. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22:57-60.
- [31] Shinohara Y, Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, Itoh E, Matsuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimaru K, Ohashi Y. Antiplatelet cilostazol is beneficial in diabetic and/or hypertensive ischemic stroke patients: subgroup analysis of the cilostazol stroke prevention study. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26:63-70.

(收稿日期:2017-02-13)