

氯吡格雷联合阿托伐他汀对脑梗死患者炎症反应、血液流变学和凝血功能影响的系统评价[△]

高梦霞^{1*}, 阎明源¹, 王海若¹, 刘凤智¹, 温春丽¹, 常静玲^{2,3}, 高颖^{2,3}, 朱陵群^{1,3#} (1. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室, 北京 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院脑病科, 北京 100700; 3. 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700)

中图分类号 R972;R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)05-0595-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.05.019

摘要 目的:系统评价氯吡格雷联合阿托伐他汀对脑梗死患者炎症反应、血液流变学和凝血功能等指标的影响,为更好地指导临床用药提供参考。方法:检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库和万方数据库,收集从建库至 2021 年 11 月氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗脑梗死的随机对照试验(对照组患者采用氯吡格雷或氯吡格雷+常规治疗,研究组患者在对照组基础上联合应用阿托伐他汀治疗),应用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析及偏倚风险评估,应用 GRADE 系统进行证据质量评估分级。结果:共纳入 24 篇文献,研究组患者 1 107 例,对照组患者 1 106 例。Meta 分析结果显示,研究组患者的超敏 C 反应蛋白($MD = -3.25, 95\% CI = -3.77 \sim -2.73, P < 0.000 01$)、肿瘤坏死因子 α ($SMD = -1.31, 95\% CI = -1.51 \sim -1.11, P < 0.000 01$)、血浆黏度($MD = -0.42, 95\% CI = -0.60 \sim -0.24, P < 0.000 01$)、红细胞聚集指数($MD = -0.82, 95\% CI = -1.37 \sim -0.26, P = 0.004$)、纤维蛋白原($MD = -0.99, 95\% CI = -1.85 \sim -0.12, P = 0.03$)、D-二聚体($SMD = -2.38, 95\% CI = -3.52 \sim -1.24, P < 0.000 01$)和凝血酶原时间($MD = 1.92, 95\% CI = 1.22 \sim 2.62, P < 0.000 01$)等指标水平均明显优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者红细胞比容水平($SMD = -0.33, 95\% CI = -1.09 \sim 0.42, P = 0.38$)和活化部分凝血酶原时间($MD = 1.22, 95\% CI = -1.81 \sim 4.26, P = 0.43$)的差异无统计学意义。GRADE 系统评价显示,证据等级为低或极低质量,推荐强度为弱推荐。结论:当前证据表明氯吡格雷联合阿托伐他汀可以降低脑梗死患者的炎症反应,改善血液流变学水平和凝血功能。因纳入研究证据等级较低,上述结果具有一定的局限性,仍需更多高质量、高标准的研究进一步论证。

关键词 氯吡格雷;阿托伐他汀;Meta 分析;炎症反应;血液流变学;凝血功能

Systematic Review on Effects of Clopidogrel Combined with Atorvastatin on Inflammation Response, Hemorheology and Blood Coagulation in Patients with Cerebral Infarction[△]

GAO Mengxia¹, YAN Mingyuan¹, WANG Hairuo¹, LIU Fengzhi¹, WEN Chunli¹, CHANG Jingling^{2,3}, GAO Ying^{2,3}, ZHU Lingqun^{1,3} (1. Key Laboratory of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine and Beijing Key Laboratory, Beijing 100700, China; 2. Dept. of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Traditional Chinese Medicine Encephalopathy Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of clopidogrel combined with atorvastatin on inflammation response, hemorheology and blood coagulation in patients with cerebral infarction, so as to provide reference for better guidance of clinical medication. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, VIP and Wanfang Data were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of clopidogrel combined with atorvastatin in the treatment of cerebral infarction (the control group was treated with clopidogrel or clopidogrel + conventional treatment, while the research group received atorvastatin on the basis of the control group), the retrieval time was from the establishment of the database to Nov. 2021. RevMan 5.4.1 software was used for Meta-analysis and bias risk assessment, and GRADE system was used for evidence quality assessment grading.

△ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81573926;No. 81173235);中央高校基本科研业务费专项项目(No. 2019-JYB-TD-003)

* 硕士研究生。研究方向:神经系统疾病的基础研究。E-mail: gmx_111@163.com

通信作者:主任医师,教授,研究员,博士生导师。研究方向:中医药和中西医结合防治神经系统疾病。E-mail: lingqunzh@vip.sina.com

RESULTS: Totally 24 articles were collected, including 1 107 patients in the research group and 1 106 patients in the control group. Meta-analysis showed that hypersensitive C-reactive protein ($MD = -3.25, 95\% CI = -3.77--2.73, P < 0.000 01$), tumor necrosis factor α ($SMD = -1.31, 95\% CI = -1.51--1.11, P < 0.000 01$), plasma viscosity ($MD = -0.42, 95\% CI = -0.60--0.24, P < 0.000 01$), erythrocyte aggregation index ($MD = -0.82, 95\% CI = -1.37--0.26, P = 0.004$), fibrinogen ($MD = -0.99, 95\% CI = -1.85--0.12, P = 0.03$), D-dimer ($SMD = -2.38, 95\% CI = -3.52--1.24, P < 0.000 01$) and prothrombin time ($MD = 1.92, 95\% CI = 1.22-2.62, P < 0.000 01$) in the research group were significantly better than those in the control group, with statistically significant differences. There was no significant difference in hematocrit between two groups ($SMD = -0.33, 95\% CI = -1.09-0.42, P = 0.38$) and activated partial prothrombin time ($MD = 1.22, 95\% CI = -1.81-4.26, P = 0.43$). Systematic evaluation of GRADE showed that the level of evidence was low or very low quality, and the recommendation strength was weak. **CONCLUSIONS:** Current evidence suggests that clopidogrel combined with atorvastatin can reduce inflammation response and improve hemorheology and blood coagulation in patients with cerebral infarction. Due to the low level of evidence in the included studies, the above results have certain limitations, and more high-quality and high-standard studies are still needed for further demonstration.

KEYWORDS Clopidogrel; Atorvastatin; Meta-analysis; Inflammatory response; Hemorheology; Coagulation function

脑梗死主要是由于长期大脑动脉粥样硬化,由该动脉控制的大脑区域短时间内或者永久性因停止供血而缺血缺氧而形成梗死灶,从而出现不同程度的神经功能缺损,不仅具有高发病率(占我国脑卒中的69.6%~70.8%),还具有高致残率和高致死率等特点,是临床上及生活中常见的脑血管意外^[1-2]。在脑梗死发生过程中,由于神经组织缺血缺氧,除血流动力学和机体凝血功能发生改变外,炎症反应也起着十分重要的作用^[3]。目前,临床上抗血小板治疗可有效地限制缺血半暗带的外扩,防止梗死面积增大,但其具有一定的局限性,需与其他药物联合优化治疗方案^[4]。有研究表明,氯吡格雷联合阿托伐他汀在治疗脑血管病方面取得了较好的疗效^[5]。但未查到上述2种药物联合应用对脑梗死患者血清学指标影响的系统评价。故本研究旨在系统评价氯吡格雷联合阿托伐他汀对脑梗死患者炎症反应、血液流变学和凝血功能等指标的影响,为脑梗死的预防及治疗提供新的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:根据PICOS原则制定^[6]。(1)研究对象为符合脑梗死相关诊断标准,并经影像学证实的患者。(2)干预措施为对照组措施+阿托伐他汀。(3)对照措施为氯吡格雷或氯吡格雷+常规治疗。(4)结局指标包括炎症反应指标、血液流变学指标和凝血功能指标;应包含超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、血浆黏度(PV)、红细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(EAI)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)或D-二聚体9项中的1项或多项。(5)研究类型为中文或者英文的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 排除标准:非RCT;重复发表的文献;提取数据不详细的研究;结局指标存有差异的研究。

1.2 文献检索策略

检索PubMed, the Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)和万

方数据库(Wanfang Data),采用主题词和自由词相结合的方式,检索词分别为“脑梗死”“脑梗塞”“缺血性脑卒中”“缺血性脑血管病”“脑缺血”“氯吡格雷联合阿托伐他汀”“Brain Infarction”“Brain Ischemia”“Clopidogrel”“atorvastatin”和“Ischemic Encephalopathy”等,检索时间为建库至2021年11月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究设计人员根据纳入与排除标准,独立在各数据库中进行检索,导出符合本研究的文献,提取出本研究所需的相关资料(包括研究方法、干预措施、疗程、平均年龄和结局指标等),并进行交叉比对,若出现分歧,则由第3名研究设计人员参考后做出决断。

1.4 方法学质量评价

由2名研究设计人员采用Cochrane手册5.1.0风险偏倚评估工具进行偏倚风险评估^[7]。若其对结果存有争议,则由第3名研究涉及人员参与讨论并达成一致。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行分析,结局指标为连续型变量,选择使用标准化均数差(SMD)或加权均数差(MD)及95%CI表示,测量方法或结局指标单位不一致时用SMD表示,否则用MD表示。用P值及 I^2 值来评估各研究间异质性大小,若各研究间异质性可以接受($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采取固定效应模型;反之,各研究间异质性较显著,采取随机效应模型,并用敏感性分析或亚组分析明确异质性来源。对于纳入超过10篇文献的结局指标,用该指标的倒漏斗图来评估研究的发表偏倚。用GRADE系统根据偏倚风险、不精确性、不一致性、其他偏倚和间接性5个因素,将结局指标分为“高”“中”“低”和“极低”4个证据质量等级^[8]。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

共检索到974篇文献,其中CNKI 186篇, Wanfang Data 366篇, VIP 194篇, CBM 191篇, PubMed 7篇, the Cochrane Library 4篇, Embase 26篇;将其导入NoteExpress中进行筛选,

排除重复文献 513 篇, 研究内容不吻合文献 349 篇, 系统评价 最终纳入 24 篇文献^[9-32]。涉及 2 213 例患者, 其中研究组 3 篇, 数据不完整的文献 3 篇, 结局指标不一致的文献 82 篇, 1 107 例, 对照组 1 106 例。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included literature

文献	分组方法	病例数		平均年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)		性别(男性/ 女性)/例		干预措施		疗程	结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组		
吴芳(2021年) ^[9]	随机数字表	50	50	52.75 ± 0.16	50.98 ± 0.12	23/27	29/21	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	21 d	③④⑤⑥⑦⑧⑨
方齐(2021年) ^[10]	随机	42	42	60.18 ± 4.34	59.73 ± 4.62	23/19	24/18	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	6个月	⑥⑦⑧⑨
李明浩(2020年) ^[11]	随机数字表	47	47	71.36 ± 2.51	70.96 ± 2.41	28/19	29/18	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	2个月	①②
文丹(2020年) ^[12]	随机	43	43	70.8 ± 6.8	70.1 ± 6.6	25/18	23/20	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	2个月	①
陈丹等(2020年) ^[13]	单双编号	50	50	60.22 ± 2.01	59.86 ± 1.98	30/20	29/21	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	3个月	①⑥⑦⑧
张辉(2020年) ^[14]	随机数字表	41	41	56.98 ± 13.76	55.64 ± 13.48	22/19	21/20	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	6个月	③④⑥⑦⑧⑨
程开宁等(2020年) ^[15]	随机数字表	60	60	60.59 ± 10.32	61.29 ± 10.51	35/25	36/24	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	3个月	①②
陈颖颖等(2019年) ^[16]	随机数字表	43	43	63.9 ± 4.1	63.6 ± 4.2	26/17	28/15	常规治疗+氯吡格雷+阿托伐他汀	常规治疗+氯吡格雷	0.5个月	①
俞庆春(2019年) ^[17]	随机	50	50	56.5 ± 6.7	56.5 ± 6.5	26/24	27/23	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	2个月	①
孙书娜(2019年) ^[18]	随机	40	40	—	—	21/19	22/18	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	1个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
陈小华(2019年) ^[19]	随机	25	25	60.79 ± 6.21	60.58 ± 6.78	15/10	16/9	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	3个月	①
陈建等(2019年) ^[20]	随机	29	29	58.72 ± 6.24	58.94 ± 6.19	15/14	16/13	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	14 d	①
曾宏亮等(2019年) ^[21]	随机数字表	40	40	57.18 ± 4.53	56.14 ± 3.26	22/18	25/15	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	1个月	⑥⑦
焦彦岭(2018年) ^[22]	随机数字表	36	36	63.46 ± 5.77	63.71 ± 5.21	25/11	26/10	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	0.5个月	①
杨蔚等(2018年) ^[23]	随机数字表	50	50	—	—	29/21	31/19	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	1个月	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
张辉等(2018年) ^[24]	随机	61	61	56.32 ± 6.48	56.53 ± 6.73	33/28	31/30	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	1个月	①
梁成坤等(2017年) ^[25]	随机	63	63	53.6 ± 11.9	—	70/56	—	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	1个月	③⑧⑨
宗晓芸等(2017年) ^[26]	随机数字表	44	44	53.9 ± 7.5	62.5 ± 6.4	28/16	26/18	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	3个月	①
汪杰(2016年) ^[27]	随机	45	45	63.21 ± 9.12	62.48 ± 9.10	27/18	25/20	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	8个月	①②
孙虎(2015年) ^[28]	随机数字表	50	50	59.7 ± 9.5	61.2 ± 8.2	27/23	26/24	常规治疗+氯吡格雷+阿托伐他汀	常规治疗+氯吡格雷	3个月	①
刘绪龙(2014年) ^[29]	随机	46	46	65.5 ± 8.5	64.7 ± 8.3	26/20	24/22	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	6个月	③④⑧
王建亭(2014年) ^[30]	随机	41	41	61.2 ± 6.1	—	44/38	—	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	3个月	①
彭日红等(2012年) ^[31]	随机	49	49	59.24 ± 8.35	60.74 ± 8.28	30/19	28/21	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	2个月	①
宋文彤等(2011年) ^[32]	随机数字表	62	61	64 ± 13	65 ± 12	41/21	42/19	氯吡格雷+阿托伐他汀	氯吡格雷	8个月	①

注:①hs-CRP;②TNF- α ;③PV;④HCT;⑤EAI;⑥PT;⑦APTT;⑧FIB;⑨D-二聚体;“—”表示无相关数据

Note:①hs-CRP;②TNF- α ;③PV;④HCT;⑤EAI;⑥PT;⑦APTT;⑧FIB;⑨D-dimer;“—” indicates no relevant data

2.2 纳入文献的质量评价

(1) 选择性偏倚: 12 项研究^[9,11,13-16,21-23,26,28,32] 报告了具体的分组方法, 如随机数字表法, 将其定为“低风险”; 其余研究皆提及“随机”二字, 未表明具体的研究方法, 风险等级不确定。(2) 报告偏倚: 纳入的研究均未有选择性报告, 风险等级不确定。(3) 没有研究采用分配隐藏, 也未见其报告盲法, 风险等级不确定。(4) 所有研究结局指标完整, 未提及及其他偏倚, 评为“低风险”。纳入研究的偏倚风险评估结果见图 1—2。

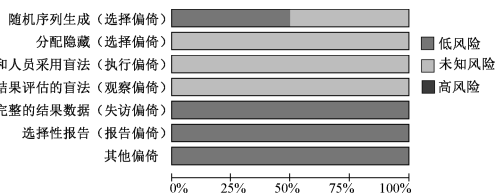


图 1 纳入研究的偏倚风险条形图

Fig 1 Bar chart of bias risk for included literature

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 炎症反应指标: (1) hs-CRP。18 篇研究^[11-13,15-20,22-24,26-28,30-32] 报告了 hs-CRP 水平, 各研究间具有显著异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 97%$), 选择随机效应模型, 结果显示, 研究组方案在降低 hs-CRP 水平方面优于对照组方案, 差异有统计学意义 ($MD = -3.25$, $95\% CI = -3.77 \sim -2.73$, $P < 0.000 01$)。经敏感性分析异质性仍存在, 故分别以 0.5、1、2、3 和 8 个月疗程进行亚组分析, 其中 0.5、1 和 3 个月疗程亚组各研究间异质性仍显著, 2 和 8 个月疗程亚组各研究间异质

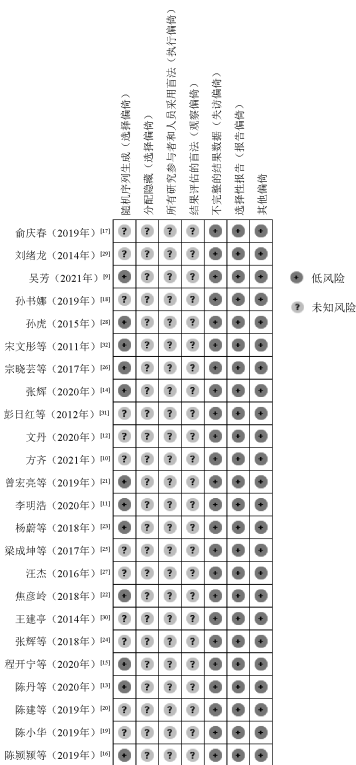


图 2 纳入研究的偏倚风险总结图

Fig 2 Summary chart of bias risk for included literature

性显著降低,故考虑疗程长短可能不是异质性来源,其异质性可能与年龄、剂量或其他因素有关,见图3。(2)TNF- α 。5项研究^[11,15,18,23,27]报告了TNF- α 水平,由于各研究间测量单位不同,故用SMD表示,各研究间同质性良好($P=0.29, I^2=20%$),选择固定效应模型,结果显示,研究组方案在降低TNF- α 水平方面优于对照组方案,差异有统计学意义($SMD=-1.31, 95\%CI=-1.51\sim-1.11, P<0.00001$),见图4。

2.3.2 血液流变学指标:(1)PV。6项研究^[9,14,18,23,25,29]报告了PV,各研究间有明显异质性($P<0.00001, I^2=94%$),经敏感性分析未找到异质性来源,故选择随机效应模型进行分析,结果显示,研究组患者PV改善情况优于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.42, 95\%CI=-0.60\sim-0.24, P<0.00001$),见图5。

图5。(2)HCT。5项研究^[9,14,18,23,29]报告了HCT水平,各研究间有明显异质性($P<0.00001, I^2=93%$),经敏感性分析未剔除任何研究,选择随机效应模型,结果显示,两组患者HCT水平的差异无统计学意义($SMD=-0.33, 95\%CI=-1.09\sim0.42, P=0.38$),见图6。由于纳入研究基数较小,不宜亚组分析,考虑异质性可能与疗程、研究方法及其患者的年龄等有关。(3)EAI。3项研究^[9,18,23]报告了EAI,各研究间有明显异质性($P=0.04, I^2=70%$),经敏感性分析剔除文献[23]后,各研究间同质性较好($P=0.81, I^2=0%$),选择固定效应模型,结果显示,研究组患者的EAI水平低于对照组,差异有统计学意义($MD=-0.82, 95\%CI=-1.37\sim-0.26, P=0.004$),见图7。

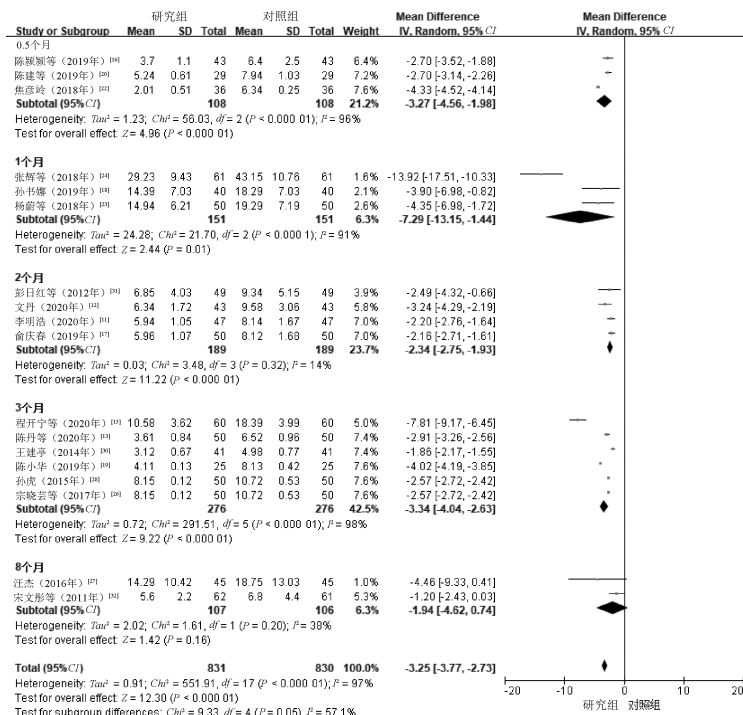


图3 两组患者hs-CRP水平比较的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of hs-CRP levels between two groups

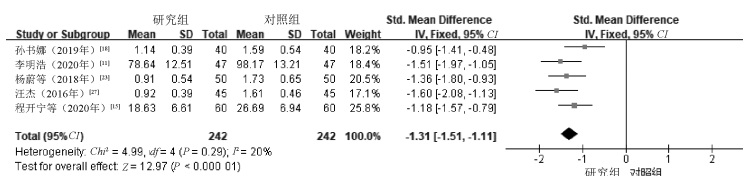


图4 两组患者TNF- α 水平比较的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of comparison of TNF- α levels between two groups

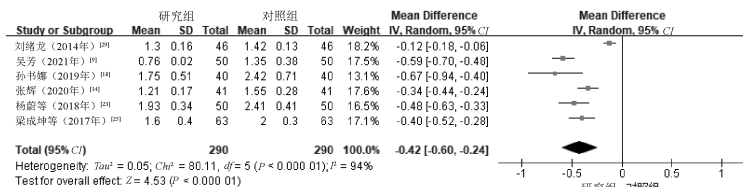


图5 两组患者PV水平比较的Meta分析森林图

Fig 5 Meta-analysis of comparison of PV levels between two groups

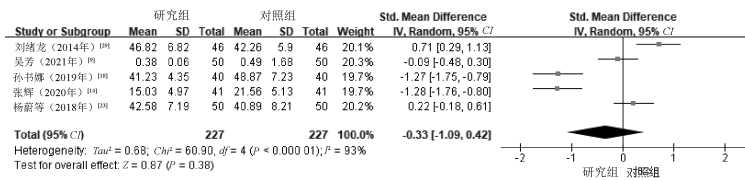


图 6 两组患者 HCT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 6 Meta-analysis of comparison of HCT levels between two groups

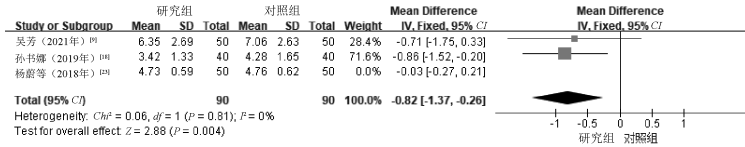


图 7 两组患者 EAI 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 7 Meta-analysis of comparison of EAI levels between two groups

2.3.3 凝血功能指标: (1)PT。7 项研究^[9,10,13-14,18,21,23] 报告了 PT,各研究间存在较高异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 99\%$),经敏感性分析,剔除文献[9]后,剩余研究间的异质性下降了 34% ($P = 0.02$, $I^2 = 65\%$),但仍未找到异质性来源,故剔除文献[9]后选择随机效应模型,结果显示,研究组患者的 PT 长于对照组,差异有统计学意义 ($MD = 1.92$, $95\% CI = 1.22 \sim 2.62$, $P < 0.00001$),见图 8。(2)APTT。7 项研究^[9,10,13-14,18,21,23] 报告了 APTT,各研究间有明显异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 97\%$),经敏感性分析未找到异质性来源,故选择随机效应模型,结果显示,两组患者 APTT 的差异无统计学意义 ($MD = 1.22$, $95\% CI = -1.81 \sim 4.26$, $P = 0.43$);对疗程进行亚组分析发现,不同疗程亚组各研

究间异质性明显下降,故考虑异质性来源可能与疗程有关,见图 9。(3)FIB。8 项研究^[9,10,13-14,18,23,25,29] 报告了 FIB 水平,各研究间具有较高异质性 ($P < 0.00001$, $I^2 = 100\%$),经敏感性分析未找到异质性来源,故选择随机效应模型,结果显示,两组患者 FIB 水平的差异有统计学意义 ($MD = -0.99$, $95\% CI = -1.85 \sim -0.12$, $P = 0.03$),见图 10。亚组分析结果显示,1 个月疗程亚组(3 项研究)中,两组患者 FIB 水平的差异无统计学意义 ($MD = -0.19$, $95\% CI = -1.23 \sim 0.84$, $P = 0.71$);6 个月疗程亚组(3 项研究)中,两组患者 FIB 水平的差异有统计学意义 ($MD = -0.68$, $95\% CI = -0.79 \sim -0.56$, $P < 0.00001$);3 个月亚组仅 1 项研究 ($MD = -1.62$),21 d 疗程亚组仅 1 项研究 ($MD =$

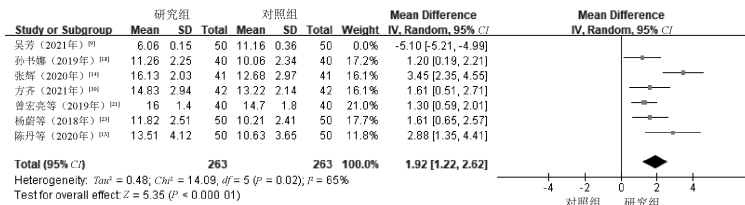


图 8 两组患者 PT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 8 Meta-analysis of comparison of PT levels between two groups

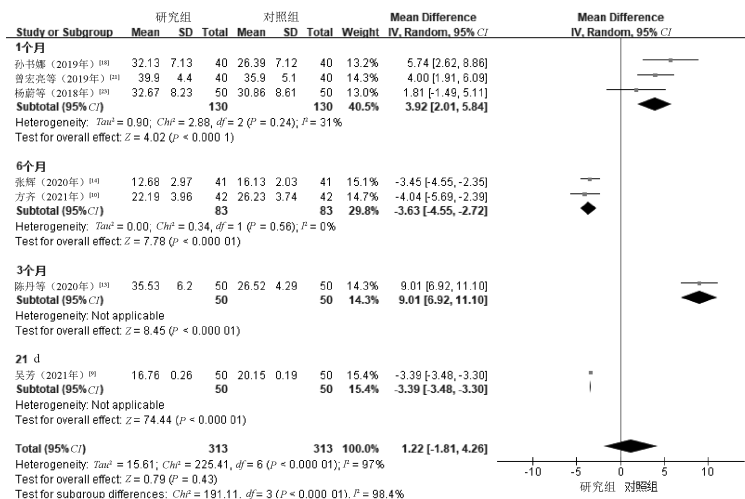


图 9 两组患者 APTT 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 9 Meta-analysis of comparison of APTT levels between two groups

-3.51), 经亚组分析各研究间的异质性并未降低,说明疗程长短并不是引起异质性的可能原因,其异质性可能与年龄、剂量等因素有关,见图 10。(4)D-二聚体。6 项研究^[9-10,14,18,23,25]报告了 D-二聚体水平,由于各研究间测量单位不同,故用 SMD 表示,各研究间异质性较显著($P < 0.000 01$, $I^2 = 97%$),经敏感性分析未找到异质性来源,故选择随机效应模型,结果显示,两组患者 D-二聚体水平的差异有统计学意义($SMD = -2.38$,

$95\%CI = -3.52 \sim -1.24$, $P < 0.000 01$),见图 11。亚组分析结果显示,1 个月疗程亚组各研究间异质性仍然显著,6 个月疗程亚组各研究间无显著异质性,21 d 疗程亚组仅有 1 项研究,说明疗程长短并不是异质性来源,见图 11。

2.4 发表偏倚分析

针对血清 hs-CRP 水平绘制倒漏斗图,结果显示,倒漏斗图无明显的分布规律,推测存在发表偏倚,见图 12。

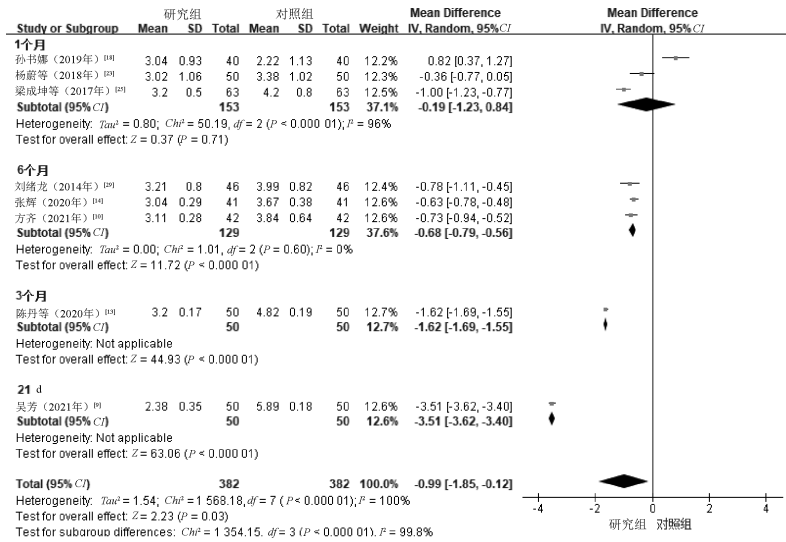


图 10 两组患者 FIB 水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 10 Meta-analysis of comparison of FIB levels between two groups

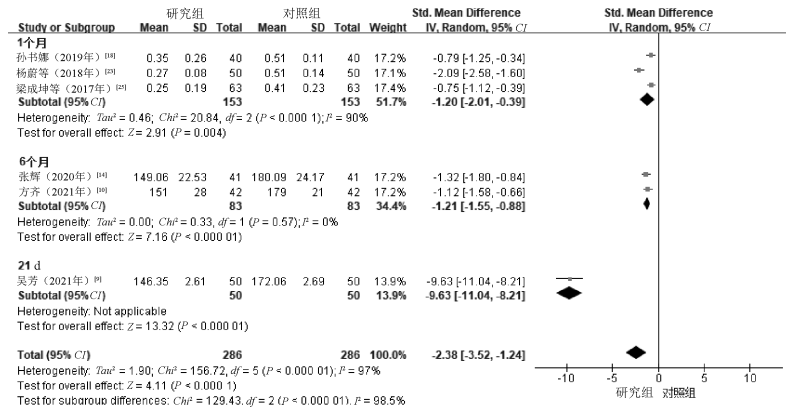


图 11 两组患者 D-二聚体水平比较的 Meta 分析森林图

Fig 11 Meta-analysis of comparison of D-dimer levels between two groups

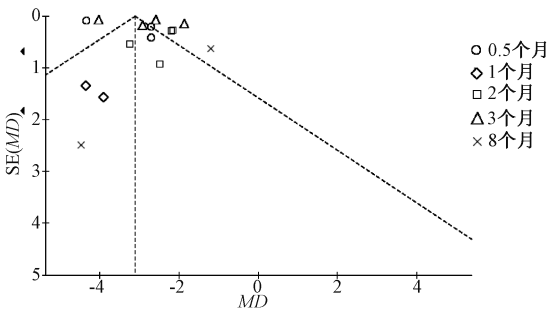


图 12 hs-CRP 水平的倒漏斗图

Fig 12 Funnel plot of hs-CRP levels

2.5 结局指标的 GRADE 评价及推荐强度

通过 GRADE 系统评估,本研究中 hs-CRP、PV、PT、APTT 和 FIB 等结局指标为低质量证据,TNF- α 、HCT、EAI 和 D-二聚体等结局指标为极低质量证据,基于此,最终显示本研究证据为低质量,推荐强度为弱推荐,见表 2。

3 讨论

3.1 本研究的选题依据

脑梗死为常见的心脑血管疾病,好发于中老年人,尤其是长期患有高血压、高脂血症和糖尿病的患者,早期预防、早发现、早干预、后期康复 4 个环节必不可少。脑梗死发生过程中,由于脑内血液再灌注发生障碍,造成颅内组织水肿,引起各种

表 2 GRADE 评价及推荐强度

Tab 2 GRADE evaluation and recommendations strength

结局指标	RCT 数量/个	质量证据评价					样本量/例		效应量	证据质量等级
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其它偏倚	研究组	对照组		
hs-CRP	18	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	825	824	MD=-3.25,95%CI=-3.77~-2.73	低
TNF-α	5	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	不降级	242	242	SMD=-1.31,95%CI=-1.51~-1.11	极低
PV	6	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	290	290	MD=-0.42,95%CI=-0.60~-0.24	低
HCT	5	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	不降级	227	227	SMD=-0.33,95%CI=-1.09~0.42	极低
EAI	3	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	不降级	140	140	MD=-0.82,95%CI=-1.37~-0.26	极低
PT	7	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	313	313	MD=1.92,95%CI=1.22~2.62	低
APTT	7	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	313	313	MD=1.22,95%CI=-1.81~4.26	低
FIB	8	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	382	382	MD=-0.99,95%CI=-1.85~-0.12	低
D-二聚体	6	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	降一级 ^c	不降级	286	286	SMD=-2.38,95%CI=-3.52~-1.24	极低

注：“a”表示分配及盲法不明确；“b”表示异质性大；“c”表示样本量小

Note: “a” indicates unclear assignment and blinding; “b” indicates large heterogeneity; “c” indicates small sample size

炎症反应,对脑内的溶栓、凝血系统及全身血液流变学产生巨大的影响,从而加重脑内神经细胞的损伤,影响神经功能的恢复。氯吡格雷和阿托伐他汀为临床常用的脑梗死二级预防药物,具有一定的有效性及安全性,但是两者对脑梗死患者炎症反应、血液流变学和凝血功能指标的影响尚未有循证评价。因此,本研究借助 Meta 分析方法,对上述 2 种药物联合应用对脑梗死患者炎症反应、血液流变学和凝血功能指标的影响进行系统评价,为临床提供循证医学证据。

3.2 本研究的结果分析

研究结果显示,脑梗死发病过程中会产生炎症反应,血液的黏稠度、纤维蛋白原指数等水平随之升高,进一步增加脑缺血的程度^[23]。Hs-CRP 水平升高可破坏血管内皮,导致血栓形成;TNF-α 可引起炎症免疫反应,诱导细胞毒性,导致脑水肿;两者与脑梗死密切相关,故以其代表血清炎症反应水平。PV、HCT 和 EAI 与机体的高黏度、高聚集状态有关,故以上述 3 项代表血液流变学水平。PT 和 APTT 可反映机体凝血酶原是否缺乏,FIB 与动脉硬化密切相关,D-二聚体对血栓形成具有敏感性和特异性,故以上述 4 项代表机体的凝血功能情况。

本研究通过检索国内外数据库,对纳入的 24 篇文献进行系统评价,结果显示,在氯吡格雷治疗的基础上联合阿托伐他汀治疗脑梗死具有明显的优势,其可降低 hs-CRP、TNF-α 水平,减轻炎症反应,增强抗炎效果;降低 PV 和 EAI 水平,改善血液高黏稠、高聚集状态;降低 FIB、D-二聚体水平,改善血液高凝状态,防止血栓形成;延长 PT,但在改善 APTT 和 HCT 水平方面无明显优势。鉴于各研究间异质性较大,故对其进行敏感性分析或亚组分析,考虑疗程可能是各研究间异质性的主要来源,也可能与研究方法、常规药物种类等有关。建议后续进行相关研究时,尽量将疗程设置在 3 或 6 个月内,描述清楚具体采用的研究方法和服用常规药物的种类和剂量。由上可知,联合应用阿托伐他汀治疗脑梗死较单纯氯吡格雷治疗具有一定的优势,但受纳入研究的限制,该结论尚需进一步研究证实。

3.3 本研究的不足之处和展望

本研究的不足之处:根据风险评估表,个别文献未报告具体的随机分配方法,多数文献未提及分配隐藏和盲法,结果分析不排除受研究人员主观意识的影响;GRADE 系统评价结果

显示,本研究证据等级偏低,推荐强度为弱推荐,表明其研究结果具有一定的局限性;纳入文献语种单一,可能存在偏倚。建议发表相关研究文献时,清楚报告研究方法、常规药物的用法与用量,疗程尽量统一;另外,设计方案应更加严谨,如描述具体的随机分配方法、尽量采用盲法以及增加样本数量等,以提高循证医学研究质量。

综上所述,当前证据表明,氯吡格雷与阿托伐他汀联合应用可以有效降低脑梗死患者的血清炎症因子水平,有效改善血液流变学和凝血功能。但因循证医学证据质量较低,尚需开展大样本、多中心、高质量、更加严格的循证医学研究进一步评价,为临床治疗脑梗死提供合理且高效的治疗方案。

参考文献

- [1] 高长玉,吴成翰,赵建国,等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. Circulation,2017,135(8):759-771.
- [3] 陈明,高华,孔祥锋,等. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与凝血功能检测及意义[J]. 海南医学院学报,2018,24(1):121-124.
- [4] 赵娅,刘琼梅,李春晓. 氯吡格雷联合奥扎格雷治疗急性脑梗死的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(5):601-604.
- [5] 马兰. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗脑梗死的临床效果[J]. 中国现代药物应用,2021,15(8):133-134.
- [6] 李雪迎. Meta 分析研究设计中的 PICOS 原则[J]. 中国介入心脏病学杂志,2016,24(11):611.
- [7] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. [EB/OL]. [2021-12-06]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [8] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ,2008,336(7650):924-926.
- [9] 吴芳. 氯吡格雷结合阿托伐他汀对脑梗死疗效、血液流变学及凝血功能的影响[J]. 慢性病学杂志,2021,22(5):773-774,777.
- [10] 方齐. 应用阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗脑梗死的临床有效性及对患者凝血功能的改善分析[J]. 中国保健营养,2021,31

- (11): 67.
- [11] 李明浩. 氯吡格雷联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者炎症因子水平及神经功能的影响[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(11): 1563-1565.
- [12] 文丹. 氯吡格雷+阿托伐他汀在脑梗死患者中的效果观察及CRP、TC、TG水平影响评价[J]. 健康必读, 2020(16): 91.
- [13] 陈丹, 孙小玲. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗脑梗死的效果及对NIHSS评分、凝血功能和hs-CRP的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(10): 25-27.
- [14] 张辉. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗脑血栓的临床效果分析[J]. 中国校医, 2020, 34(2): 141-142.
- [15] 程开宁, 朱梅. 阿托伐他汀钙联合氯吡格雷在急性脑梗死患者中的应用效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(15): 173-175.
- [16] 陈颖颖, 党冬丽. 氯吡格雷与阿托伐他汀联合治疗缺血性脑卒中的临床效果观察[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(24): 76.
- [17] 俞庆春. 阿托伐他汀治疗急性脑梗死效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(25): 36-37.
- [18] 孙书娜. 氯吡格雷与阿托伐他汀治疗脑梗死对患者血液流变学及凝血功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(19): 61-62.
- [19] 陈小华. 阿托伐他汀与氯吡格雷联合应用于脑梗塞临床疗效[J]. 饮食保健, 2019, 6(47): 77-78.
- [20] 陈建, 焦贞皓, 何庆. 阿托伐他汀与氯吡格雷联合应用于脑梗塞治疗中的临床效果及CRP水平影响分析[J]. 健康必读, 2019(30): 23.
- [21] 曾宏亮, 曾祥俊. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗进展性脑梗死伴颈动脉粥样斑块的效果及对血清Hcy水平、凝血功能、颈动脉内中膜厚度的影响[J]. 中国医学创新, 2019, 16(22): 19-22.
- [22] 焦彦岭. 氯吡格雷联合阿托伐他汀钙治疗脑梗死的临床效果分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(21): 151-152.
- [23] 杨蔚, 赵婕青, 丁小英. 氯吡格雷联合阿托伐他汀治疗脑梗死对患者血液流变学、炎症反应及凝血功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3): 409-412, 416.
- [24] 张辉, 白亦冰. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(20): 2817-2818.
- [25] 梁成坤, 杨栗毅, 黄辉传. 氯吡格雷联合阿托伐他汀对脑血栓患者血小板和血流动力学参数的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(14): 2580-2582.
- [26] 宗晓芸, 邓美珍. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块经阿托伐他汀钙联合氢氯吡格雷治疗的临床观察[J]. 天津药学, 2017, 29(6): 44-46.
- [27] 汪杰. 阿托伐他汀联合氯吡格雷对脑梗死患者hs-CRP、MMP-9、TNF- α 、IMT及血脂的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(01): 3-4.
- [28] 孙虎. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的疗效及对血清hs-CRP的影响分析[J]. 内科, 2015, 10(5): 662-664.
- [29] 刘绪龙. 阿托伐他汀联合氯吡格雷对恢复期脑梗死患者颈动脉粥样斑块的影响[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(3): 339-341, 379.
- [30] 王建亭. 氢氯吡格雷联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者hs-CRP水平和颈动脉厚度的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(18): 115-116.
- [31] 彭日红, 余军红, 阳洪. 阿托伐他汀钙治疗脑梗死并发颈动脉粥样硬化斑块49例[J]. 医药导报, 2012, 31(12): 1561-1563.
- [32] 宋文彤, 贾岩. 阿托伐他汀联合氯吡格雷治疗对脑梗死患者超敏C反应蛋白、血脂、颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国临床研究, 2011, 24(12): 1097-1099.
- (收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-02-03)

(上接第594页)

- [5] XI L Y, XU X R, LIU W, et al. Differentially expressed proteins of pathogenic *Penicillium marneffei* in yeast and mycelial phases[J]. J Med Microbiol, 2007, 56(Pt 3): 298-304.
- [6] “十三五”国家科技重大专项艾滋病机会性感染课题组. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病临床诊疗的专家共识[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2020, 42(7): 61-75.
- [7] 张倩影, 梁伶, 曹存巍, 等. 两性霉素B和伏立康唑对马尔尼菲青霉菌临床株超微形态影响的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(8): 572-575.
- [8] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(12): 1266-1282.
- [9] 李良. 伏立康唑治疗AIDS合并马尔尼菲篮状菌病的效果及对患者肝、肾功能的影响[J]. 智慧健康, 2021, 7(14): 146-148.
- [10] 秦英梅, 董文逸, 吴念宁, 等. 艾滋病合并马尔尼菲篮状菌病的研究现状[J]. 中国热带医学, 2020, 20(6): 572-577.
- [11] NING C Y, LAI J Z, WEI W D, et al. Accuracy of rapid diagnosis of *Talaromyces marneffei*: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195569.
- [12] 黄志伟, 张菁. 两性霉素B临床药理研究概述[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(3): 188-193, 210.
- [13] 洪仲思, 陈奕伸, 田琳, 等. 两性霉素B治疗艾滋病合并真菌感染的疗效及不良反应评价[J]. 中国药房, 2015, 26(23): 3238-3240.
- [14] 杨林萍, 冯艺萍. 注射用两性霉素B治疗艾滋病/HIV感染合并深部真菌感染的不良反应及防护[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(6): 551-553.
- [15] 杨苏芬, 王丹, 何仁. 两性霉素B的不良反应及防治[J]. 海峡药学, 2012, 24(9): 259-261.
- [16] 蒙志好, 陆雪萍, 窦艳云, 等. 低剂量两性霉素B联合伊曲康唑序贯治疗AIDS合并马尔尼菲篮状菌病的临床效果及安全性[J]. 广西医学, 2021, 43(6): 660-663.
- [17] LE T, KINH N V, CUC N T K, et al. A trial of itraconazole or amphotericin B for HIV-associated talaromycosis[J]. N Engl J Med, 2017, 376(24): 2329-2340.
- [18] 张娟, 廖银根. 伏立康唑的抗真菌机制与治疗药物监测进展[J]. 中国药房, 2012, 23(14): 1322-1324.
- [19] 袁锡华, 曹存巍. 伏立康唑与两性霉素B治疗AIDS合并马尔尼菲篮状菌病的疗效及安全性对比[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 262-265.
- (收稿日期:2021-12-14 修回日期:2022-02-18)