

· 循证医学 ·

术前持续服用抗血小板药物对颈动脉内膜剥脱术后出血影响的 Meta 分析

吴蓓 于芸 陆瑜 韩如泉

【摘要】 目的 采用 Meta 分析比较颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)患者术前持续服用抗血小板药物对术后出血的影响。**方法** 检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase 数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普期刊网,时间从建库至 2017 年 2 月。收集所有关于术前服用抗血小板药物与 CEA 术后出血的随机对照试验(RCT)研究。采用 Cochrane 协作网系统评价法评价文献质量,采用 RevMan 5.3 软件对收集患者资料进行 Meta 分析评价。**结果** 最终纳入 4 篇 RCT,共 514 例患者,其中安慰剂组 256 例,干预组 258 例。所有结局指标各项研究结果无异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型分析。CEA 术前持续服用抗血小板药物可明显降低 CEA 术后脑卒中风险($RR = 0.30$, $95\%CI$ $0.11 \sim 0.83$, $P = 0.02$)。两组术后 30 d($RR = 0.23$, $95\%CI$ $0.04 \sim 1.32$, $P = 0.1$)及 1 年全因死亡率($RR = 0.49$, $95\%CI$ $0.24 \sim 1.02$, $P = 0.06$)、大出血发生率($RR = 1.40$, $95\%CI$ $0.54 \sim 3.59$, $P = 0.49$)和出血并发症发生率($RR = 1.02$, $95\%CI$ $0.15 \sim 6.96$, $P = 0.98$)及 TIA 发生率($RR = 1.08$, $95\%CI$ $0.47 \sim 2.49$, $P = 0.86$)差异无统计学意义。**结论** 颈动脉内膜剥脱术前持续服用阿司匹林不增加术后出血并发症风险,但可明显降低术后脑卒中风险。

【关键词】 颈动脉内膜剥脱;抗血小板;出血;术后并发症

Discontinuation of antiplatelet therapy for postoperative bleeding in carotid endarterectomy patients: a meta-analysis WU Bei, YU Yun, LU Yu, HAN Ruquan. Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: HAN Ruquan; Email: ruquan.han@gmail.com

【Abstract】 Objective To systematically review the effect of discontinuation of antiplatelet therapy for postoperative bleeding in carotid endarterectomy (CEA) patients by meta-analysis. **Methods** We searched the PubMed, Embase, Cochrane library, CNKI, China Biology Medicine (CBM), Wanfang Database and VIP, and collected all the randomized controlled trials (RCTs) about this topic. The quality of the included studies was evaluated using the method recommended by Cochrane Collaboration. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results** Four RCTs involving 514 patients were included, 256 in the control group and 258 in the intervention group. All outcome measures were not heterogeneous ($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$), fixed effect model was used to analyze the outcomes. The results of meta-analysis showed that discontinuation of preoperative antiplatelet therapy could significantly reduce the risk ratio of postoperative stroke ($RR = 0.30$, $95\%CI$ $0.11 \sim 0.83$, $P = 0.02$). There was no significant difference in the risk of 30 d ($RR = 0.23$, $95\%CI$ $0.04 \sim 1.32$, $P = 0.1$) and 1-year mortality ($RR = 0.49$, $95\%CI$ $0.24 \sim 1.02$, $P = 0.06$), postoperative major bleeding ($RR = 1.40$, $95\%CI$ $0.54 \sim 3.59$, $P = 0.49$), postoperative bleeding complications ($RR = 1.02$, $95\%CI$ $0.15 \sim 6.96$, $P = 0.98$) and TIA ($RR = 1.08$, $95\%CI$ $0.47 \sim 2.49$, $P = 0.86$) between the two groups. **Conclusion** Discontinuation of preoperative aspirin therapy could significantly reduce the rate of postoperative stroke without increasing bleeding risk.

【Key words】 Carotid endarterectomy; Antiplatelet; Bleeding; Postoperative complications

脑血管疾病是严重影响全球人类健康的常见病^[1~3]。在中国,脑卒中已成为第一位的死亡原因^[4]。抗血小板药物是重要的脑卒中二级预防措施^[5, 6],在排除颅内出血的改变后,脑卒中早期提倡双抗(阿司匹林

+氯吡格雷)治疗^[7]。颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)是颈动脉狭窄患者的标准治疗手段^[8]。CEA 手术联合抗血小板药物治疗可明显降低患者术后 5 年和 10 年再发中风的风险^[9, 10]。

对于正在服用抗血小板药物并需接受 CEA 手术的患者,围术期抗血小板药物的管理是影响患者

术后转归的关键。而双抗治疗在减少术后缺血事件发生的同时,会增加大出血的风险^[11~13]。因此,CEA 患者术前是否停用抗血小板药物尤其是双抗治疗成为受关注的热点问题。

本文检索并筛选了国内外各大数据库关于术前服用抗血小板药物的 CEA 患者术后出血风险的随机对照临床研究文献,进行系统评价和 Meta 分析,探索术前持续服用抗血小板药物对 CEA 术后出血的影响。

资料与方法

检索方法 计算机检索 Pubmed、Cochrane Library、Embase 数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普期刊网,检索时间从建库至 2017 年 2 月。中文检索关键词:“抗血小板、抗凝、阿司匹林、氯吡格雷、出血、血肿、围术期、并发症、颈动脉内膜剥脱、颈动脉、手术、外科、切除”;英文检索关键词:“antiplatelet、anticoagulant、aspirin、clopidogrel、hemorrhage、hematoma、peri-operative、complications、carotid endarterectomy、carotid、surgery”。收集所有术前服用抗血小板药物与 CEA 手术术后出血关系的相关文献。

文献纳入标准 (1)研究设计:随机对照研究(RCT),不论是否使用盲法,语种限定为英文和中文。(2)研究对象:年龄>18 岁,拟接受 CEA 手术并正在服用抗血小板药物的患者。(3)干预措施:干预组 CEA 术前持续服用抗血小板药物,包括口服一种抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)和双抗血小板药物(阿司匹林和氯吡格雷)者;不限定剂量。同时纳入停用抗血小板药物不足 5 d 者。对照组 CEA 术前停止使用抗血小板药物 5 d 及以上或服用安慰剂者。(4)结局指标:主要结局指标:30 d 全因死亡率、1 年全因死亡率、大出血发生率(需要外科和输血干预的术后出血)。次要结局指标:出血并发症发生率(文中提及的、不需外科或输血干预的出血并发症)和缺血性事件发生率(短暂脑缺血发作、脑卒中等)。

文献排除标准 未提供原始数据;重复文献或研究对象有交叉;研究对象有缺血倾向(如贫血、大出血史、低血容量、严重凝血功能障碍、肝肾功能明显异常);研究未设对照组;研究对象术前未服用抗血小板药物。

原始文献筛选方法 由 2 名研究者独立阅读所检索的文献题目与摘要,排除明显不符合纳入标准

的文献,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定最终是否纳入。研究数据不完整的文献联系作者予以补充。对有分歧且难以确定是否纳入的文献则与第 3 位研究者讨论决定是否纳入。

纳入文献质量评价 采用 GRADE 标准^[14]评价文献质量。评价内容包括:(1)随机序列产生方法描述详情(选择偏倚);(2)分组隐藏具体实施情况(选择偏倚);(3)是否对受试对象和个人实行盲法(实施偏倚);(4)是否对结局评估研究者实行盲法(失访偏倚);(5)是否存在选择性报道(报告偏倚);(6)其他偏倚。

资料提取与评价指标 对纳入文献提取以下信息:(1)研究相关信息:第一作者、出版年限、国家、研究类型、总样本量、纳入标准、排除标准、RCT 的实施详情(随机的方法、分组隐藏、盲法实施等)。(2)基础人口统计学数据和临床特征:年龄、性别、吸烟、基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)、颈动脉狭窄是否有症状。(3)术前持续服用抗血小板药物的种类、持续时间。停用抗血小板药物的具体情况(种类和时间)。(4)结局指标:术后 30 d 及 1 年全因死亡率,术后大出血,术后出血并发症(排除大出血),脑卒中,短暂脑缺血发作。

统计分析 采用 Cochrane 系统 RevMan 5.3 评价软件进行 Meta 分析,计数资料以相对危险度(RR)及其 95%可信区间(CI)表示。首先对纳入研究的临床异质性和方法学异质性进行分析,若 $P>0.1$, $I^2<50\%$,说明研究间存在异质性的可能性小,采用固定效应模型进行分析;反之,说明研究间存在异质性,先进行异质性分析和处理。考虑异质性来源于某个研究时,则剔除该研究进行敏感性分析,观察剩余研究合并效应量的变化,若仍无法消除异质性且异质性较小时,采用随机效应模型进行分析;若异质性过大且不能判断其来源,则进行描述性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

纳入研究及人群的一般特征 检索后获得中英文文献一共 977 篇,去除重复文献后共 880 篇。文献筛选流程见图 1。筛查后,纳入符合条件的 RCT 研究 4 篇^[15~18],发表时间为 1985~2005 年,共 514 例患者。其中安慰剂组 256 例,抗血小板药物干预组 258 例,纳入研究基本特征见表 1。纳入研究的 GRADE 质量评估结果见图 2。

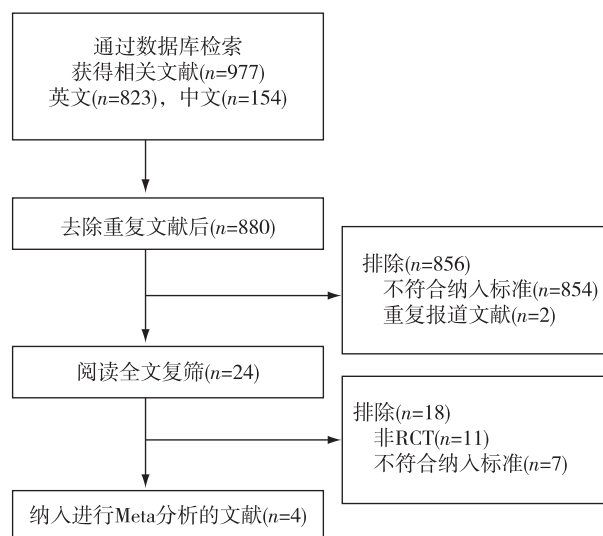


图1 文献筛选流程

其中有 3 项研究^[15~17] 比较了术前不停用抗血小板药物 30 d 全因死亡率各项研究结果无异质性 ($P=0.80, I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 抗血小板药物干预组与对照组术后 30 d 全

因死亡率差异无统计学意义 ($RR=0.23, 95\%CI 0.04\sim1.32, P=0.10$) (图 3)。

有 3 项研究^[15~17] 比较了术前不停用抗血小板药物术后 1 年全因死亡率。各项研究结果无异质性 ($P=0.98, I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 抗血小板药物干预组与对照组术后 1 年全因死亡率差异无统计学意义 ($RR=0.49, 95\%CI 0.24\sim1.02, P=0.06$) (图 4)。

有 2 项研究^[16, 17] 比较了术前不停用抗血小板药物术后大出血发生率。各项研究结果无异质性 ($P=0.96, I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 抗血小板药物干预组与对照组术后大出血发生率差异无统计学意义 ($RR=1.40, 95\%CI 0.54\sim3.59, P=0.49$) (图 5)。

有 2 项研究^[15, 18] 比较了术前不停用抗血小板药物术后出血并发症的发生率。其中 Findlay 的研究中^[18] 两组均无出血并发症事件发生, 因此研究数据无法进行异质性分析。结果显示, 两组出血并发症发生率差异无统计学意义 ($RR=1.02, 95\%CI$

表1 纳入研究基本特征

纳入研究	发表时间	国家	例数 (干预组/ 安慰剂组)	年龄 (干预组/ 安慰剂组)	干预措施 (干预组/ 安慰剂组)	结局指标
Findlay ^[18]	1985 年	加拿大	10/12	64.6±6.4/65.0±7.7	阿司匹林 330 mg/ 安慰剂	术后神经功能障碍、 出血并发症
Harker ^[17]	1992 年	美国	83/80	66.2±8.0/68.2±8.5	阿司匹林 325 mg/ 安慰剂	再狭窄率、术后并发症 (大出血、黑朦、 TIA、脑卒中)、死亡
Lindblad ^[16]	1993 年	瑞典	117/115	66(48~79)/66(40~81)	阿司匹林 75 mg/ 安慰剂	脑血管事件(脑卒中、 TIA、黑朦)、死亡、大 出血
Tytgat ^[15]	2005 年	荷兰	48/49	68.1(49~83)/68(45~80)	阿司匹林 120 mg/ 安慰剂	大脑中动脉栓塞率、 术后并发症(出血、 TIA、脑卒中、死亡)

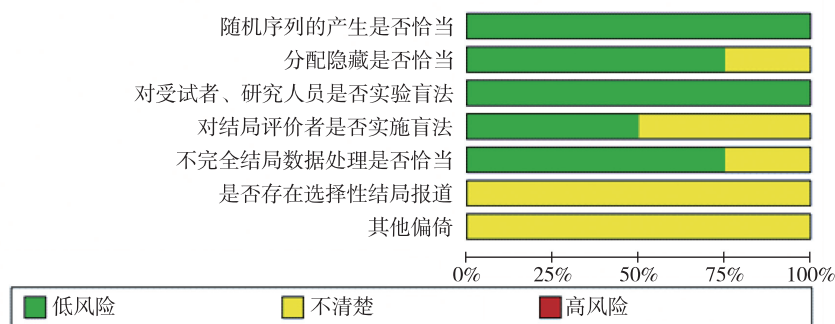


图2 纳入研究 GRADE 质量评估

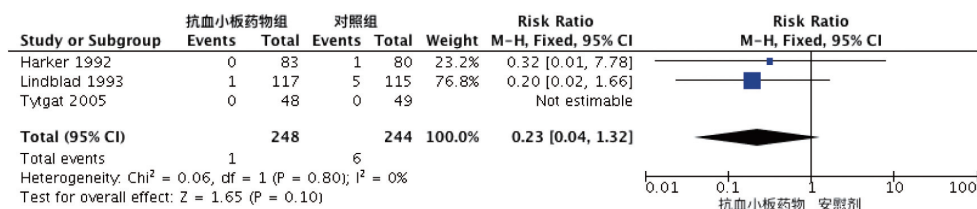


图 3 抗血小板药物组和对照组术后 30 d 全因死亡率的比较

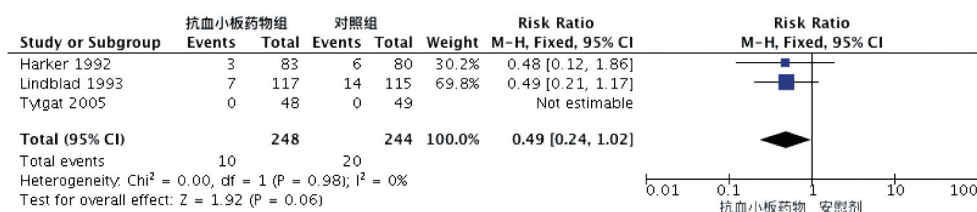


图 4 抗血小板药物组和对照组术后 1 年全因死亡率的比较

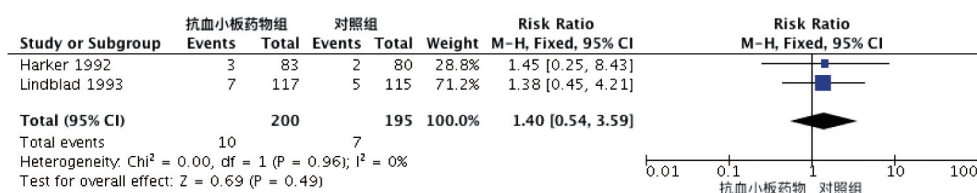


图 5 抗血小板药物组和对照组术后大出血发生率的比较

0.15~6.96, $P=0.98$) (图 6)。

有 3 项研究^[15, 16, 18]比较了术前不停用抗血小板药物术后发生脑卒中的风险。各项研究结果无异质性($P=0.36$, $I^2=3\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 抗血小板药物干预组术后脑卒中的发生率明显低于对照组($RR=0.30$, 95%CI 0.11~0.83, $P=0.02$) (图 7)。

有 3 项研究^[15~17]比较了术前不停用抗血小板药物术后发生 TIA 的风险。各项研究结果无异质性($P=0.77$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型分析。结果显示, 抗血小板药物干预组与对照组术后 TIA 发生率差异无统计学意义($RR=1.08$, 95%CI 0.47~2.49, $P=0.86$) (图 8)。

讨 论

本 Meta 分析研究结果显示: 对于接受 CEA 手术的患者, 术前持续服用阿司匹林, 术后脑卒中风险明显降低, 而术后 30 d 及 1 年全因死亡、出血及

TIA 的风险与停用抗血小板药物组差异无统计学意义。

CEA 是颈动脉狭窄患者的标准治疗手段。术前抗血小板药物治疗作为影响 CEA 术后转归的重要因素, 在预防围术期及远期缺血事件发生的同时, 不可避免的要考虑到抗血小板药物增加术后出血的风险。现有指南指出, CEA 手术患者术前及术后应持续服用阿司匹林^[13, 19], 但关于氯吡格雷的应用尚需更多循证学依据支持^[20], 氯吡格雷与阿司匹林的联合使用有可能会增加患者术后大出血风险^[13]。小剂量阿司匹林 (75~150 mg) 对于术后可能发生缺血事件的患者有益^[11], 但对于无明确心血管基础疾病患者, 阿司匹林相关的出血风险可能掩盖其预防缺血事件的益处而成为突出的问题^[12]。

2004 年的一项 Meta 分析^[21]比较了 CEA 术后服用抗血小板药物与安慰剂对于降低术后脑卒中和缺血性事件的影响, 结果显示 CEA 术后服用抗

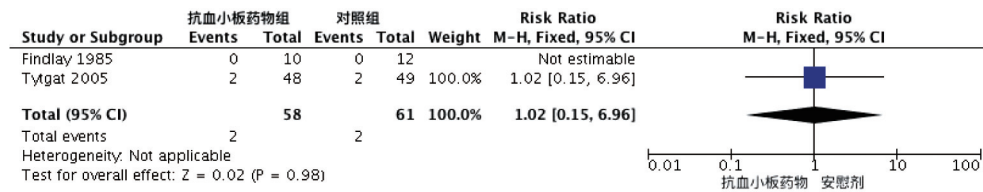


图 6 抗血小板药物组和对照组术后出血并发症发生率的比较

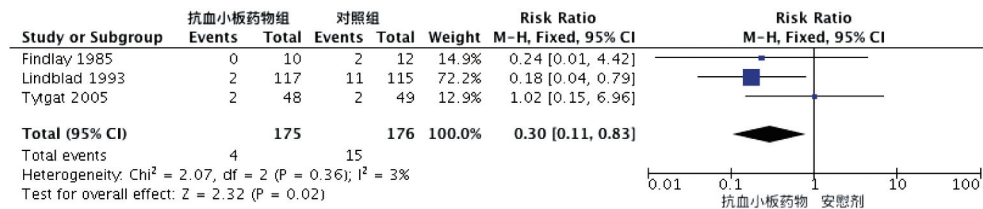


图 7 抗血小板药物组和对照组术后卒中发生率的比较

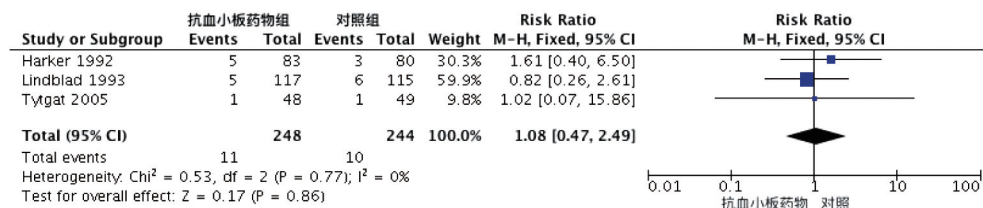


图 8 抗血小板药物组和对照组术后 TIA 发生率的比较

血小板药物可降低术后脑卒中风险,但两组死亡风险无差异,而关于术后出血并发症则因缺乏足够的临床数据而无法判断。本研究纳入的是 CEA 术前服用抗血小板药物患者,在脑卒中和 30 d 全因死亡风险方面得到了与该研究相近的结果。而本研究中,1 年全因死亡分析的比较中,CI 几乎不跨过无效线(0.24~1.02),存在抗血小板治疗可降低 CEA 患者术后 1 年死亡风险的倾向,这需要进一步大样本量、高质量的临床研究支持。近期的一项 Meta 分析^[22] 结果表明,双抗与单抗血小板治疗对于 CEA 术后死亡、脑卒中和 TIA 风险无显著差异,而双抗治疗会明显增加术后大出血的风险。本研究按照 Cochrane 系统评价要求严格制定检索方案,并未检索到氯吡格雷或双抗血小板药物与安慰剂对比的相关 RCT,无法对氯吡格雷和双抗治疗与术后大出血风险的关系进行解读,这需要进一步的随机对照临床研究支持。

本文经过严格 Cochrane 系统评价程序,检索筛

选文献,并对所得文献进行 GRADE 文献质量评估,每项研究均为高质量的随机对照研究,纳入研究的可信度较高。但仍存在一定的局限性:(1)4 项研究中抗血小板药物均为阿司匹林,未检索到氯吡格雷或双抗血小板药物与安慰剂对比的相关随机对照研究,研究结果仅能部分阐述 CEA 术前抗血小板药物治疗与术后出血的风险。(2)符合纳入标准的文献数量较少,年限相对久远,这一定程度上影响了研究结论的适用性。脑血管病是我国城乡居民的首要死亡原因,近年 CEA 手术量呈逐年增加趋势,作为影响 CEA 患者术后转归的重要因素,CEA 术前抗血小板药物相关的出血并发症不容忽视,这需要新的高质量 RCT 来提供高等级的循证学证据。

综上所述,CEA 术前持续服用阿司匹林可明显降低术后脑卒中风险,不增加术后出血的风险。关于术前服用氯吡格雷和双抗治疗对 CEA 术后出血的影响,仍有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Williams GR, Jiang JG, Matchar DB, et al. Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent) stroke. *Stroke*, 1999, 30(12): 2523-2528.
- [2] Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update; a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2006, 113(6): e85-e151.
- [3] Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*, 2001, 104(22): 2746-2753.
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要. *中国循环杂志*, 2014(7): 487-491.
- [5] American Heart Association; American Stroke Association. AHA/ASA publish advisory on oral antithrombotics for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Am Fam Physician*, 2013, 87(10): 732-733.
- [6] Wang YJ, Zhang SM, Zhang L, et al. Chinese guidelines for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2010. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(2): 93-101.
- [7] Batchelder A, Hunter J, Cairns V, et al. Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing perioperative bleeding complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 50(4): 412-419.
- [8] Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363(9420): 1491-1502.
- [9] Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA*, 1995, 273(18): 1421-1428.
- [10] Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1074-1084.
- [11] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
- [12] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease; collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
- [13] Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, et al. Updated Society for vascular surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: executive summary. *J Vasc Surg*, 2011, 54(3): 832-836.
- [14] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011: 335-336.
- [15] Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, et al. Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid—a prospective double-blind placebo controlled randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 29(2): 156-161.
- [16] Lindblad B, Persson NH, Takolander R, et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 1993, 24(8): 1125-1128.
- [17] Harker LA, Bernstein EF, Dilley RB, et al. Failure of aspirin plus dipyridamole to prevent restenosis after carotid endarterectomy. *Ann Intern Med*, 1992, 116(9): 731-736.
- [18] Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, et al. Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans. *J Neurosurg*, 1985, 63(5): 693-698.
- [19] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 130(24): 2215-2245.
- [20] Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(4 Suppl): 1-19.
- [21] Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. *Stroke*, 2004, 35(5): 1227-1228.
- [22] Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Systematic review and meta-analysis of dual versus single antiplatelet therapy in carotid interventions. *Eur J Endovasc Surg*, 2017, 53(1): 53-67.

(收稿日期: 2017-02-09)