· 论著 ·

不同抗凝时机对急性脑梗死合并心房颤动患者血栓栓塞复合结局的影响

唐文雄[1]　李睿[2]　刘瑞[3]　金轶[1]　汪伟[1]　田朝晖[1]　王璐[1]　杨梦溪[2]

[1] 中日友好医院神经内科，北京 100029；[2] 中日友好医院老年医学科，北京 100029；[3] 榆林市第一医院神经内科，榆林 719053

通信作者：杨梦溪，Email：yangmengxi@cjfh.org.cn

【摘要】 目的　分析急性脑梗死合并心房颤动患者不同抗凝启动时机与 30 d 血栓栓塞复合结局的关联。**方法**　采用双中心回顾性队列研究方法，选择 2018 年 1 月至 2024 年 12 月中日友好医院及榆林市第一医院收治的 654 例急性脑梗死合并心房颤动患者作为研究对象。按照抗凝启动时机将患者分为早期抗凝组（发病后≤48 h 启动抗凝）和延迟抗凝组（发病后＞72 h 启动抗凝），均给予治疗剂量抗凝药物。收集患者人口学特征、血管危险因素、美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、心房颤动栓塞风险评分（CHA_2DS_2-VASc 评分）、出血风险评分（HAS-BLED 评分）。以发病后 30 d 为结局观察窗口，主要结局为血栓栓塞复合结局（包括复发性缺血性卒中、系统性动脉栓塞或深静脉血栓 / 肺栓塞）；次要结局为全因死亡；安全性结局包括出血性转化、颅外出血、严重出血和致死性出血。以 30 d 血栓栓塞复合结局为因变量进行多因素 Logistic 回归分析，筛选相关影响因素。**结果**　最终共纳入 654 例急性脑梗死合并心房颤动患者，其中早期抗凝组 241 例，延迟抗凝组 413 例。与延迟抗凝组相比，早期抗凝组患者 NIHSS 评分更高，高血压比例更低（均 $P<0.05$）；两组患者人口学特征、其他血管危险因素、CHA_2DS_2-VASc 评分、HAS-BLED 评分差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。早期抗凝组患者 30 d 血栓栓塞复合结局发生率低于延迟抗凝组〔9.5%（23/241）比 15.7%（65/413），$P<0.05$〕，复发性缺血性卒中发生率亦低于延迟抗凝组〔0.8%（2/241）比 5.3%（22/413），$P<0.05$〕。两组患者 30 d 全因死亡发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。在安全性方面，早期抗凝组患者颅外出血发生率高于延迟抗凝组〔6.2%（15/241）比 2.2%（9/413），$P<0.05$〕；两组患者出血性转化、严重出血、致死性出血发生率差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。多因素 Logistic 回归分析显示，早期抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关〔调整后的优势比（OR）＝0.522，95% 置信区间（95%CI）为 0.309～0.880，$P=0.015$〕，而年龄≥75 岁（调整后的 $OR=1.688$，95%CI 为 1.015～2.805，$P=0.044$）、NIHSS 评分≥8 分（调整后的 $OR=2.359$，95%CI 为 1.462～3.806，$P<0.001$）及较高的 CHA_2DS_2-VASc 评分（调整后的 $OR=1.219$，95%CI 为 1.014～1.465，$P=0.035$）与较高的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关。**结论**　急性脑梗死合并心房颤动患者发病后≤48 h 启动抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞及卒中复发风险相关，但颅外出血风险较高。

【关键词】 急性脑梗死；心房颤动；抗凝时机；卒中复发；出血风险

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20260529-00260

Association of anticoagulation initiation timing with thromboembolic composite outcome in patients with acute cerebral infarction and atrial fibrillation

Tang Wenxiong[1], Li Rui[2], Liu Rui[3], Jin Yi[1], Wang Wei[1], Tian Zhaohui[1], Wang Lu[1], Yang Mengxi[2]

[1]Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; [2]Department of Geriatrics, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; [3]Department of Neurology, Yulin First Hospital, Yulin 719053, China

Corresponding author: Yang Mengxi, Email: yangmengxi@cjfh.org.cn

【Abstract】 Objective　To assess the association between anticoagulation initiation timing and 30-day thromboembolic composite outcome in patients with acute cerebral infarction and atrial fibrillation. **Methods**　A two-center retrospective cohort study was conducted. A total of 654 patients with acute cerebral infarction and atrial fibrillation admitted to China-Japan Friendship Hospital and Yulin First Hospital from January 2018 to December 2024 were enrolled. Patients were divided into the early anticoagulation group (anticoagulation initiated≤48 hours after onset) and the delayed anticoagulation group (anticoagulation initiated>72 hours after onset), and all received therapeutic-dose anticoagulation. The demographic characteristics, vascular risk factors, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, atrial fibrillation embolism risk score (CHA_2DS_2-VASc score), and hemorrhage assessment score (HAS-BLED score) of patients were collected. Taking 30 days after onset as the outcome observation window, the primary outcome was a thromboembolic composite outcomes, included recurrent ischemic stroke, systemic arterial embolism, or deep venous thrombosis/pulmonary embolism, the secondary outcome was all-cause death, and the safety outcomes included hemorrhagic transformation, extracranial bleeding, major bleeding, and fatal bleeding. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify relevant influencing factors with the 30-day thromboembolic composite outcome as the dependent variable. **Results**　A total of 654 patients with acute cerebral infarction and atrial fibrillation were

enrolled, including 241 patients in the early anticoagulation group and 413 patients in the delayed anticoagulation group. Compared with the delayed anticoagulation group, the patients in the early anticoagulation group had a higher NIHSS score and a lower proportion of hypertension (both $P<0.05$); there were no statistically significant differences in demographic characteristics, other vascular risk factors, CHA_2DS_2-VASc scores, and HAS-BLED score between the two groups (all $P>0.05$). The incidence of 30-day thromboembolic composite outcome in the early anticoagulation group was lower than that in the delayed anticoagulation group [9.5% (23/241) vs. 15.7% (65/413), $P<0.05$], and the incidence of recurrent ischemic stroke was also lower than that in the delayed anticoagulation group [0.8% (2/241) vs. 5.3% (22/413), $P<0.05$]. There was no statistically significant difference in 30-day all-cause mortality between the two groups ($P>0.05$). In terms of safety, the incidence of extracranial hemorrhage in the early anticoagulation group was higher than that in the delayed anticoagulation group [6.2% (15/241) vs. 2.2% (9/413), $P<0.05$]; there were no statistically significant differences in the incidences of hemorrhagic transformation, major bleeding, and fatal bleeding between the two groups (all $P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that early anticoagulation was associated with a lower risk of 30-day thromboembolic composite outcome [adjusted odds ratio (*OR*)=0.522, 95% confidence interval (95%*CI*) was 0.309–0.880, $P=0.015$], whereas, age≥75 years (adjusted *OR*=1.688, 95%*CI* was 1.015–2.805, $P=0.044$), NIHSS score≥8 (adjusted *OR*=2.359, 95%*CI* was 1.462–3.806, $P<0.001$), and higher CHA_2DS_2-VASc score (adjusted *OR*=1.219, 95%*CI* was 1.014–1.465, $P=0.035$) were associated with a higher risk of 30-day thromboembolic composite outcome. **Conclusion** Early anticoagulation within 48 hours after onset in patients with acute cerebral infarction and atrial fibrillation is associated with a lower risk of 30-day thromboembolic events and stroke recurrence, but a higher risk of extracranial hemorrhage.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Atrial fibrillation; Timing of anticoagulation; Stroke recurrence; Bleeding risk
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260529-00260

心房颤动是缺血性卒中的重要病因，13%～26%的缺血性卒中与心房颤动相关[1-3]。心房颤动相关卒中通常梗死范围较大、神经功能缺损较重，且早期复发风险较高。国内外指南均推荐在无禁忌证时给予患者口服抗凝药进行二级预防，并优先考虑直接口服抗凝药（direct oral anticoagulant，DOAC）[4-10]。然而，急性期过早启动抗凝可能增加出血性转化或颅内出血风险，而延迟启动又可能增加早期复发性缺血事件，同时在重症患者中也存在较高的深静脉血栓甚至肺栓塞风险，因此启动时机需要在预防血栓事件与防范出血风险之间权衡。

近年来，有多项随机对照试验分别采用了不同的早期与延迟启动窗口，总体提示在适当选择的患者中较早启动 DOAC 更具有可接受的安全性[11-13]。Warach 等[14]的随机对照试验中尽管未识别前 2 周内唯一最优的启动日，但结果亦倾向支持较早启动。随后，一项前瞻性个体患者数据 Meta 分析整合了上述随机对照试验证据后，进一步支持轻度至中度卒中患者在发病后 4 d 内启动 DOAC[15]。然而，严重卒中、不同药物方案及发病后极早期（≤48 h）启动的证据仍相对有限。因此，本研究比较了发病后≤48 h 与＞72 h 启动抗凝患者 30 d 血栓栓塞及出血结局，旨在为真实世界临床决策提供补充证据。

1　资料与方法

1.1　研究对象：采用双中心回顾性队列研究方法，选择 2018 年 1 月至 2024 年 12 月中日友好医院及榆林市第一医院收治的急性脑梗死合并心房颤动且抗凝启动时间位于预设时间窗口的 654 例患者作为研究对象。

1.1.1　纳入标准：① 头颅 CT 或磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）证实急性脑梗死；② 既往明确心房颤动，或入院后经心电图/动态心电图确诊心房颤动；③ 发病至入院时间＜48 h；④ 心房颤动栓塞风险评分〔包括充血性心力衰竭（congestive heart failure，C）、高血压（hypertension，H）、年龄≥75 岁（age≥75 years，A_2）、糖尿病（diabetes mellitus，D）、既往卒中或短暂性脑缺血发作病史（prior stroke or transient ischemic attack，S_2）、血管性疾病（vascular disease，V）、年龄 65～74 岁（age 65–74 years，A）、性别（sex category，Sc），即 CHA_2DS_2-VASc 评分〕≥2 分；⑤ 发病后≤48 h 或＞72 h 启动抗凝。

1.1.2　排除标准：① 存在抗凝禁忌证；② 存在严重肝功能不全；③ 近期发生过急性心肌梗死；④ 存在严重活动性出血或明显出血倾向；⑤ 肌酐清除率＜15 mL/min；⑥ 30 d 结局资料不完整；⑦ 使用预防剂量低分子肝素。

1.2　伦理学：本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》，符合医学伦理学要求，获得榆林市第一医院医学伦理委员会审批（审批号：2026-005），并通过中日友好医院伦理审批。

1.3　分组及抗凝方法：根据抗凝启动时机将患者分为早期抗凝组和延迟抗凝组；早期抗凝组于发病后≤48 h 启动抗凝，延迟抗凝组于发病后＞72 h 启动抗凝。抗凝药物包括低分子肝素、DOAC 或华法林。

所有抗凝药物均采用治疗剂量，根据药品说明书给予个体化抗凝治疗方案。启动抗凝前复查头颅 CT 或 MRI，以排除新发颅内出血。

1.4 资料收集：收集患者人口学特征（性别、年龄）、吸烟史、基础疾病〔高血压、糖尿病、冠心病、短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）、大面积脑梗死、心力衰竭、外周动脉疾病（peripheral artery disease，PAD）、慢性肾脏病、消化道出血、肿瘤、脑出血、血小板减少〕、美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分、CHA_2DS_2-VASc 评分、出血风险评分〔包括未控制的高血压（hypertension，H），肾功能异常（abnormal renal/liver function，A），既往卒中史（stroke，S），既往大出血史或出血倾向（bleeding history or predisposition，B），接受华法林治疗时国际标准化比值波动大或达标时间＜60%（labile international normalized ratio，L），年龄＞65 岁（elderly，E），合并使用抗血小板药、非甾体抗炎药或酗酒（drugs/alcohol concomitantly，D），即 HAS-BLED 评分〕、影像学特征及抗凝方案。慢性肾脏病定义为肾小球滤过率（glomerular filtration rate）＜60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}持续≥3个月。

1.5 观察指标：以发病后 30 d 为结局观察窗口，提取研究数据库、电子病历及随访记录中的临床事件。

1.5.1 主要结局：血栓栓塞复合结局，定义为在启动抗凝治疗后发生复发性缺血性卒中、系统性动脉栓塞或深静脉血栓/肺栓塞中的任意事件；同一患者发生多个组合事件时，复合结局仅记 1 次。

1.5.2 次要结局：全因死亡。

1.5.3 安全性结局：出血性转化、颅外出血、严重出血和致死性出血。严重出血依据国际血栓与止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis，ISTH）发布的标准判定，包括致死性出血、关键部位或器官症状性出血，或导致血红蛋白下降≥20 g/L 或输注≥2 U 红细胞的出血[16]。

1.6 统计学方法：本研究为回顾性全样本纳入，样本量由研究期间符合标准且结局资料完整的病例数决定，未进行事前样本量估算。采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。根据分布特征，正态分布的连续变量以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的连续变量以中位数（四分位数）〔$M(Q_1, Q_3)$〕表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数（%）表示，组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 30 d 血栓栓塞复合结局作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析；候选变量包括单因素分析中 P＜0.20 的变量及临床上重要的混杂因素，采用基于最大似然比估计的向前逐步法筛选 30 d 血栓栓塞复合结局的相关因素，报告调整后的优势比（odds ratio，OR）及其 95% 置信区间（95% confidence interval，95%CI）。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结　果

2.1 一般临床特征：初步入选急性脑梗死合并心房颤动患者 2 138 例，排除超过 48 h 或未超过 72 h 启动抗凝 192 例，存在抗凝禁忌证或使用预防剂量低分子肝素 135 例，存在严重肝功能不全 229 例，近期发生过急性心肌梗死 178 例，存在严重活动性出血或明显出血倾向 247 例，肌酐清除率＜15 mL/min 273 例，30 d 结局缺失 176 例，失访 54 例；最终共纳入 654 例急性脑梗死合并心房颤动患者，其中早期抗凝组 241 例，延迟抗凝组 413 例。654 例患者中，男性 351 例（占 53.7%），女性 303 例（占 46.3%）；年龄（74.5±9.2）岁（范围 41～96 岁）；NIHSS 评分中位数为 4（2，8）分。表 1 显示，与延迟抗凝组相比，早期抗凝组患者 NIHSS 评分更高，高血压比例更低（均 P＜0.05）；两组性别、年龄、吸烟史、其他基础疾病（糖尿病、冠心病、TIA、大面积脑梗死、心力衰竭、PAD、慢性肾脏病、消化道出血、肿瘤、脑出血、血小板减少）、CHA_2DS_2-VASc 评分、HAS-BLED 评分及抗凝药物类型差异均无统计学意义（均 P＞0.05）。

2.2 30 d 血栓栓塞复合结局及安全性结局发生情况（表 2）：早期抗凝组患者 30 d 血栓栓塞复合结局及复发性缺血性卒中发生率均低于延迟抗凝组（均 P＜0.05）；两组患者系统性动脉栓塞、深静脉血栓/肺栓塞及 30 d 全因死亡发生率差异均无统计学意义（均 P＞0.05）。在安全性方面，早期抗凝组患者颅外出血发生率高于延迟抗凝组（P＜0.05）；而两组患者出血性转化、严重出血和致死性出血发生率差异均无统计学意义（均 P＞0.05）。

2.3 30 d 血栓栓塞复合结局相关因素的单因素分析：以 30 d 血栓栓塞复合结局为因变量进行单因素分析，结果显示，分类变量中年龄≥75 岁、延迟启动抗凝、糖尿病、大面积脑梗死及 PAD 与 30 d 血栓栓塞复合结局的发生相关（均 P＜0.20；表 3）；NIHSS 评分≥8 分、CHA_2DS_2-VASc 评分和 HAS-BLED 评分亦与 30 d 血栓栓塞复合结局发生相关（均 P＜0.20；表 4）。

表 1　不同抗凝启动时机两组急性脑梗死合并心房颤动患者一般临床特征比较

指标	全体（654 例）	早期抗凝组（241 例）	延迟抗凝组（413 例）	统计量值	*P* 值
女性〔例(%)〕	303(46.3)	118(49.0)	185(44.8)	χ^2=1.064	0.302
年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	74.5±9.2	73.8±9.6	74.8±9.0	t=−1.323	0.186
吸烟史〔例(%)〕	122(18.7)	37(15.4)	85(20.6)	χ^2=2.742	0.098
NIHSS 评分〔分，$M(Q_1, Q_3)$〕	4(2, 8)	5(2, 10)	3(2, 7)	U=−3.295	0.001
基础疾病〔例(%)〕					
高血压	445(68.0)	149(61.8)	296(71.7)	χ^2=6.784	0.009
糖尿病	194(29.7)	67(27.8)	127(30.8)	χ^2=0.635	0.426
冠心病	239(36.5)	77(32.0)	162(39.2)	χ^2=3.473	0.062
TIA	192(29.4)	65(27.0)	127(30.8)	χ^2=1.048	0.306
大面积脑梗死	168(25.7)	61(25.3)	107(25.9)	χ^2=0.028	0.866
心力衰竭	112(17.1)	39(16.2)	73(17.7)	χ^2=0.239	0.625
PAD	184(28.1)	58(24.1)	126(30.5)	χ^2=3.124	0.077
慢性肾脏病	36(5.5)	17(7.1)	19(4.6)	χ^2=1.761	0.184
消化道出血	27(4.1)	8(3.3)	19(4.6)	χ^2=0.631	0.427
肿瘤	45(6.9)	11(4.6)	34(8.2)	χ^2=3.196	0.074
脑出血	25(3.8)	7(2.9)	18(4.4)	χ^2=0.875	0.350
血小板减少	16(2.4)	5(2.1)	11(2.7)	χ^2=0.221	0.638
CHA_2DS_2-VASc 评分(分，$\bar{x}\pm s$)	3.57±1.38	3.46±1.41	3.63±1.35	t=−1.554	0.121
HAS-BLED 评分(分，$\bar{x}\pm s$)	3.71±0.81	3.71±0.92	3.71±0.74	t=0.102	0.919
抗凝药物类型〔例(%)〕				χ^2=3.838	0.147
低分子肝素	325(49.7)	130(54.0)	195(47.2)		
DOAC	294(45.0)	102(42.3)	192(46.5)		
华法林	35(5.3)	9(3.7)	26(6.3)		

注：NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表，TIA 为短暂性脑缺血发作，PAD 为外周动脉疾病，CHA_2DS_2-VASc 评分为心房颤动栓塞风险评分，HAS-BLED 评分为出血风险评分，DOAC 为直接口服抗凝药

表 2　不同抗凝启动时机两组急性脑梗死合并心房颤动患者 30 d 血栓栓塞复合结局、全因死亡及安全性结局比较〔例(%)〕

结局	全体（654 例）	早期抗凝组（241 例）	延迟抗凝组（413 例）	χ^2 值	*P* 值
30 d 血栓栓塞复合结局	88(13.5)	23(9.5)	65(15.7)	5.016	0.025
复发性缺血性卒中	24(3.7)	2(0.8)	22(5.3)	8.706	0.003
系统性动脉栓塞	19(2.9)	3(1.2)	16(3.9)	3.730	0.053
深静脉血栓 / 肺栓塞	45(6.9)	18(7.5)	27(6.5)	0.206	0.650
30 d 全因死亡	4(0.6)	1(0.4)	3(0.7)	–	>0.999
30 d 安全性结局					
任何出血事件	114(17.4)	42(17.4)	72(17.4)	<0.001	0.998
出血性转化	86(13.1)	25(10.4)	61(14.8)	2.576	0.109
颅外出血	24(3.7)	15(6.2)	9(2.2)	7.044	0.008
严重出血	2(0.3)	1(0.4)	1(0.2)	–	>0.999
致死性出血	2(0.3)	1(0.4)	1(0.2)	–	>0.999

注：– 为 Fisher 精确检验

表 3　急性脑梗死合并心房颤动患者 30 d 血栓栓塞复合结局相关因素中分类变量的单因素分析

指标	分组	例数(例)	发生复合结局〔例(%)〕	χ^2 值	*P* 值
性别	男性	351	50(14.2)	0.405	0.524
	女性	303	38(12.5)		
年龄	≥75 岁	363	62(17.1)	9.202	0.002
	<75 岁	291	26(8.9)		
抗凝时机	早期抗凝	241	23(9.5)	5.016	0.025
	延迟抗凝	413	65(15.7)		
高血压	有	445	62(13.9)	0.272	0.602
	无	209	26(12.4)		
糖尿病	有	194	34(17.5)	3.924	0.048
	无	460	54(11.7)		
冠心病	有	239	36(15.1)	0.835	0.361
	无	415	52(12.5)		
TIA	有	192	23(12.0)	0.509	0.476
	无	462	65(14.1)		
大面积脑梗死	有	168	32(19.0)	6.071	0.014
	无	486	56(11.5)		
PAD	有	184	33(17.9)	4.411	0.036
	无	470	55(11.7)		
慢性肾脏病	有	36	7(19.4)	1.173	0.279
	无	618	81(13.1)		

注：TIA 为短暂性脑缺血发作，PAD 为外周动脉疾病

表 4　急性脑梗死合并心房颤动患者 30 d 血栓栓塞复合结局相关因素中临床评分的单因素分析

复合结局	例数(例)	NIHSS 评分≥8 分〔例(%)〕	CHA_2DS_2-VASc 评分(分，$\bar{x}\pm s$)	HAS-BLED 评分(分，$\bar{x}\pm s$)
发生	88	38(43.2)	3.98±1.19	3.94±0.75
未发生	566	143(25.3)	3.50±1.39	3.67±0.81
统计量值		χ^2=12.214	t=3.034	t=2.932
P 值		<0.001	0.003	0.003

注：NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表，CHA_2DS_2-VASc 评分为心房颤动栓塞风险评分，HAS-BLED 评分为出血风险评分

2.4　30 d 血栓栓塞复合结局相关因素的多因素 Logistic 回归分析（表 5）：将单因素分析中 $P<0.20$ 的变量及临床重要的混杂因素纳入候选模型，经向前逐步 Logistic 回归后，年龄≥75 岁、NIHSS 评分≥8 分、早期抗凝、CHA_2DS_2-VASc 评分进入最终模型。结果显示，早期抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关，而年龄≥75 岁、NIHSS 评分≥8 分及较高的 CHA_2DS_2-VASc 评分与较高的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关（均 $P<0.05$）。

表 5　急性脑梗死合并心房颤动患者 30 d 血栓栓塞复合结局相关因素的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	β 值	调整后 *OR* 值	调整后 *OR* 值的 95%*CI*	*P* 值
年龄≥75 岁	0.523	1.688	1.015～2.805	0.044
NIHSS 评分≥8 分	0.858	2.359	1.462～3.806	＜0.001
早期抗凝	−0.651	0.522	0.309～0.880	0.015
较高的 CHA_2DS_2-VASc 评分	0.198	1.219	1.014～1.465	0.035

注：NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表，CHA_2DS_2-VASc 评分为心房颤动栓塞风险评分，*OR* 为优势比，95%*CI* 为 95% 置信区间

3　讨　论

心房颤动是急性脑梗死的危险因素之一。与单纯急性脑梗死患者相比，合并心房颤动的患者往往伴随更大的梗死面积和更严重的神经功能缺损[17]。尽管有大量的循证医学证据证实抗凝治疗可以有效预防心房颤动患者首次卒中[18-20]，但急性脑梗死合并心房颤动患者的最佳抗凝时机尚不确定。临床医生在决定抗凝治疗启动时机时，需要权衡复发性卒中与颅内出血的风险，二者在心房颤动相关急性脑梗死中的发生风险最高。过早启动抗凝治疗可能会增加脑出血的发生风险，并恶化预后。因此，很多医生更倾向于选择延迟抗凝治疗，但延迟抗凝治疗会增加患者再发缺血性事件的风险。

目前相关指南在急性脑梗死合并心房颤动后何时及如何开始抗凝治疗方面并不明确且不一致，并且这些指南都是基于专家共识而不是证据[21-23]。何时开始抗凝治疗仍是全球临床医生讨论的热点。2013 年欧洲心律协会发布的《非瓣膜性心房颤动患者使用新型口服抗凝药物的实用指南：执行摘要》引入了“1-3-6-12 d 原则”，主张根据脑梗死的严重程度使用，即 TIA 后 1 d、轻度脑梗死后 3 d、中度脑梗死后 6 d、重度脑梗死后 12 d 开始抗凝治疗[21]；而另一些指南则建议，对于严重卒中综合征或大面积梗死的患者，将抗凝治疗推迟 2 周[22-23]。

本研究中对比了急性脑梗死合并心房颤动患者接受早期抗凝（发病后≤48 h）与延迟抗凝（发病后＞72 h）的临床特征、30 d 血栓栓塞复合结局及出血事件的发生率。结果显示，早期抗凝组患者 NIHSS 评分显著高于延迟抗凝组，提示在中重度（即 NIHSS 评分＞5 分）急性脑梗死患者中，与延迟抗凝相比，临床医师更倾向于早期启动抗凝治疗。在安全性方面，尽管早期抗凝增加了颅外出血风险，但严重出血及致死性出血发生率较延迟抗凝并无显著增加；在疗效方面，早期抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关。本研究与既往大型随机对照试验结果一致[11-13]。其中，OPTIMAS 试验早期抗凝治疗时间在 4 d 内可由主治医生根据患者卒中严重程度自行决定[13]，因此，该研究并未明确早期启动阶段的最优时间点。本研究观察到，发病后≤48 h 启动抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞复合结局发生风险相关，但同时伴有较高的颅外出血发生率。鉴于本研究为回顾性、非随机对照研究，且存在药物方案异质性和未测量混杂，不能据此作出因果、等效或非劣效性推断，也不能直接形成重症患者抗凝启动时机的临床推荐，未来仍需开展 Meta 分析及前瞻性研究进一步证实早期抗凝的非劣效性、安全性和有效性。考虑到患者对药物使用的依从性及便利性，在今后的临床实践中，医生可能更倾向于早期抗凝治疗。

本研究中多因素 Logistic 回归分析显示，年龄≥75 岁、NIHSS 评分≥8 分和较高的 CHA_2DS_2-VASc 评分与 30 d 血栓栓塞复合结局风险升高相关。NIHSS 评分反映卒中严重程度，较高的评分往往伴随更大的梗死负荷和更复杂的治疗决策。CHA_2DS_2-VASc 评分综合了年龄及多种血管危险因素，可提示基础血栓栓塞风险；但年龄同时是 CHA_2DS_2-VASc 评分的组成项，二者同时进入模型可能产生共线性，需通过模型诊断和敏感性分析进一步验证。

本研究存在以下局限性：第一，回顾性、非随机分组可能导致适应证混杂和治疗选择偏倚，常规多因素 Logistic 回归不能消除未测量混杂。受限于回顾病历资料完整性限制，未能全面获得低分子肝素和 DOAC 的具体剂量、华法林桥接情况及合并抗血小板治疗、静脉溶栓或机械取栓等资料，可能存在残余混杂。因此，本研究结果不能简单外推至单一 DOAC 治疗方案，也不能替代随机对照试验证据。第二，未纳入超过 48 h 及未超过 72 h 启动抗凝的患者，可能产生选择偏倚并限制外推。第三，30 d 观察时间较短，且严重出血和死亡事件数少，无法评价长期获益和风险。第四，结局来源于既往记录，缺乏独立盲法判定，可能存在信息偏倚。第五，资料仅来自两家医院，结果仍需多中心前瞻性研究验证。

4　结　论

综上所述，发病后≤48 h 启动抗凝与较低的 30 d 血栓栓塞复合结局和复发性缺血性卒中发生风险相关，但颅外出血风险较高。该结果应结合患者的卒中严重程度、影像学出血风险、抗凝药物类型及研究设计局限谨慎解释。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　唐文雄：酝酿和设计实验、实施研究、分析 / 解释数据、起草文章；李睿：采集数据、分析 / 解释数据、起草文章；刘瑞：采集数据，统计分析，行政、技术或材料支持；金轶：统计分析、支持性贡献；汪伟：对文章的知识性内容作批评性审阅、指导；田朝晖、王璐：对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献；杨梦溪：酝酿和设计实验、实施研究、分析 / 解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导

参考文献

[1] American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association[J]. Circulation, 2024, 149(8): e347–e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209. Erratum in: Circulation, 2024, 149(19): e1164. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001247. Erratum in: Circulation, 2025, 151(25): e1095. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001344.

[2] Béjot Y, Ben Salem D, Osseby GV, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006[J]. Neurology, 2009, 72(4): 346–353. DOI: 10.1212/01.wnl.0000341280.31919.bd.

[3] Calenda BW, Fuster V, Halperin JL, et al. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(9): 549–559. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.106.

[4] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375. Erratum in: Stroke, 2021, 52(7): e483–e484. DOI: 10.1161/STR.0000000000000383.

[5] Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline[J]. Eur Stroke J, 2019, 4(3): 198–223. DOI: 10.1177/2396987319841187.

[6] Park HK, Ko SB, Jung KH, et al. 2022 Update of the Korean clinical practice guidelines for stroke: antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. J Stroke, 2022, 24(1): 166–175. DOI: 10.5853/jos.2021.02628.

[7] ESC Scientific Document Group. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3314–3414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176. Erratum in: Eur Heart J, 2025, 46(41): 4349. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf306.

[8] Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2024, 149(1): e1–e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193. Erratum in: Circulation, 2024, 149(1): e167. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001207. Erratum in: Circulation, 2024, 149(9): e936. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001218. Erratum in: Circulation, 2024, 149(24): e1413. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001263.

[9] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志，2024, 57(6): 523–559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694–20240410–00221.

[10] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学，2018, 30(3): 193–197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2018.03.001.

[11] ELAN Investigators. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2023, 388(26): 2411–2421. DOI: 10.1056/NEJMoa2303048.

[12] National TIMING Collaborators. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study[J]. Circulation, 2022, 146(14): 1056–1066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060666. Erratum in: Circulation, 2022, 146(19): e279. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001111.

[13] OPTIMAS investigators. Optimal timing of anticoagulation after acute ischaemic stroke with atrial fibrillation (OPTIMAS): a multicentre, blinded-endpoint, phase 4, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2024, 404: 1731–1741. DOI: 10.1016/S0140–6736(24)02197–4. Erratum in: Lancet, 2025, 405(10472): 32. DOI: 10.1016/S0140–6736(24)02802–2.

[14] Warach SJ, Davis LA, Lawrence P, et al. Optimal delay time to initiate anticoagulation after ischemic stroke in atrial fibrillation: a pragmatic, response-adaptive randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2025, 82(5): 470–476. DOI: 10.1001/jamaneurol.2025.0285.

[15] Dehbi HM, Fischer U, Åsberg S, et al. Collaboration on the optimal timing of anticoagulation after ischaemic stroke and atrial fibrillation: a systematic review and prospective individual participant data meta-analysis of randomised controlled trials (CATALYST)[J]. Lancet, 2025, 406(10498): 43–51. DOI: 10.1016/S0140–6736(25)00439–8.

[16] Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 692–694. DOI: 10.1111/j.1538–7836.2005.01204.x.

[17] Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(1): 23–29. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.001.

[18] PRESTIGE-AF Consortium. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2025, 405(10482): 927–936. DOI: 10.1016/S0140–6736(25)00333–2.

[19] Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study[J]. Stroke, 2015, 46(8): 2175–2182. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.

[20] Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Prediction of early recurrent thromboembolic event and major bleeding in patients with acute stroke and atrial fibrillation by a risk stratification schema: the ALESSA score study[J]. Stroke, 2017, 48(3): 726–732. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015770.

[21] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. Eur Heart J, 2013, 34(27): 2094–2106. DOI: 10.1093/eurheartj/eht134.

[22] ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. Europace, 2018, 20(8): 1231–1242. DOI: 10.1093/europace/euy054.

[23] American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. Erratum in: Stroke, 2018, 49(3): e138. DOI: 10.1161/STR.0000000000000163. Erratum in: Stroke, 2018, 49(6): e233–e234. DOI: 10.1161/STR.0000000000000172.

（收稿日期：2026-05-29）
（本文编辑：孙茜）