·论著·二次研究·

急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动患者早期与延迟抗凝治疗疗效与安全性的Meta分析

侯冠昕[1]，李　泽[2]，李丽君[3]，骆佳莹[3]，张　潇[4]，王作君[2]，陈　菡[2]，李炎君[2]，王　艳[5]

1. 北部战区总医院临床药学科（沈阳 110016）
2. 辽宁省金秋医院药剂科（沈阳 110016）
3. 沈阳药科大学临床药学院（沈阳 110016）
4. 沈阳市第四人民医院药物临床试验机构（沈阳 110016）
5. 联勤保障部队大连康复疗养中心药剂科（辽宁大连 116000）

【摘要】目的 系统评价急性缺血性脑卒中（IS）合并非瓣膜性心房颤动（NVAF）患者早期启动口服抗凝治疗的有效性与安全性。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普等数据库，收集关于早期与延迟口服抗凝治疗IS合并NVAF的临床研究（建库至2025年12月31日）。2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价质量，采用R软件进行Meta分析。**结果** 共纳入11篇文献，涉及9 293例患者（早期抗凝组4 264例，延迟抗凝组5 029例）。Meta分析结果显示：早期抗凝组与延迟抗凝组在IS或短暂性脑缺血发作复发风险［RR=0.86，95%CI（0.68，1.08）］、复合结局［RR=0.87，95%CI（0.72，1.05）］、症状性颅内出血［RR=0.97，95%CI（0.54，1.73）］、大出血［RR=1.28，95%CI（0.68，2.42）］及全因死亡［RR=0.87，95%CI（0.74，1.03）］方面的差异均无统计学意义。亚组分析显示，极早期（<3 d）启动抗凝的大出血风险RR为2.60［95%CI（1.20，5.63）］，但该结果仅基于3项小样本研究。**结论** 对于急性IS合并NVAF患者，早期启动口服抗凝治疗在降低IS或短暂性脑缺血发作复发风险方面显示出降低趋势，但差异无统计学意义，未显著增加症状性颅内出血、大出血、全因死亡风险。未来仍需开展高质量研究探索新型口服抗凝药最佳启动时间窗与个体化剂量方案，以明确最佳抗凝策略。

【关键词】缺血性卒中；心房颤动；抗凝治疗；抗凝时机；Meta分析

【中图分类号】R743.3　　**【文献标志码】**A

Efficacy and safety of early versus delayed anticoagulation therapy in patients with acute ischemic stroke and non-valvular atrial fibrillation: a Meta-analysis

HOU Guanxin[1], LI Ze[2], LI Lijun[3], LUO Jiaying[3], ZHANG Xiao[4], WANG Zuojun[2], CHEN Han[2], LI Yanjun[2], WANG Yan[5]

1. Department of Clinical Pharmaceutics, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China
2. Department of Pharmacy, Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110016, China
3. College of Clinical Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China
4. Drug Clinical Trial Institution, The Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110016, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202604055
通信作者：王艳，主管药师，Email：304912805@qq.com

5. Department of Pharmacy, Dalian Rehabilitation Recuperation Center of the PLA Joint Logistics Support Force, Dalian 116000, Liaoning Province, China
Corresponding author: WANG Yan, Email: 304912805@qq.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of early initiation of oral anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (IS) and non-valvular atrial fibrillation (NVAF). Methods PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, and VIP databases were searched to collect clinical studies on early versus delayed oral anticoagulation for IS complicated by NVAF from inception to December 31, 2025. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the quality of included studies. Meta-analysis was performed using R software. Results A total of 11 studies involving 9,293 patients (4,264 in the early anticoagulation group and 5,029 in the delayed anticoagulation group) were included. Meta-analysis showed that there were no statistically significant differences between the early and delayed anticoagulation groups in the risk of recurrent IS or transient ischemic attack [RR=0.86, 95%CI (0.68, 1.08)], composite outcome [RR=0.87, 95%CI (0.72, 1.05)], symptomatic intracranial hemorrhage [RR=0.97, 95%CI (0.54, 1.73)], major bleeding [RR=1.28, 95%CI (0.68, 2.42)], and all-cause mortality [RR=0.87, 95%CI (0.74, 1.03)]. Subgroup analysis showed that very early initiation (<3 days) was associated with an increased risk of major bleeding [RR=2.60, 95%CI (1.20, 5.63)]; however, this finding was based on only 3 small-sample studies. Conclusion In patients with acute IS and NVAF, early initiation of oral anticoagulation showed a trend toward reducing the risk of recurrent IS or transient ischemic attack, though the difference was not statistically significant, and did not significantly increase the risks of symptomatic intracranial hemorrhage, all-cause mortality, and major bleeding. Future high-quality studies are needed to further refine the optimal timing and individualized dosing strategies for NOACs.

【Keywords】Ischemic stroke; Atrial fibrillation; Anticoagulation; Timing of anticoagulation; Meta-analysis

非瓣膜性心房颤动（non-valvular atrial fibrillation，NVAF）是缺血性脑卒中（ischemic stroke，IS）常见的病因之一[1]。心房颤动患者发生急性IS的年发生率约为5%，是无心房颤动患者的2~7倍[2-5]，且风险随年龄增长显著升高[6]。心房颤动相关脑卒中的死亡率是无房颤卒中的2倍，医疗费用高出1.5倍[7-8]，给患者、家庭及社会带来沉重负担。合并NVAF的脑卒中患者使用抗凝药物作为脑卒中患者二级预防已经成为业界的共识，被国内外大部分指南强烈推荐[9-11]。由于既往部分研究显示心房颤动卒中的患者早期使用抗凝治疗患者出血转化的风险相对较高[12]，所以何时启动口服抗凝剂一直存在一定的争议。欧洲心脏节律协会于2013年提出“1-3-6-12日规则”[13]；2018年美国心脏协会、美国卒中协会关于IS患者早期管理的指南[14]建议在出现神经症状后4~14 d开始口服抗凝药物；2019年欧洲卒中组织指南推荐使用“4-7-14日规则”指导抗凝[15]；而近期的一些研究显示，4 d内或者更早启动新型口服抗凝药物（new oral anticoagulants，NOAC）并不劣于延迟抗凝[16-18]。鉴于目前对于脑卒中二级预防抗凝药物启动时机的不确定性，本文收集目前已发表的相关临床研究，采用Meta分析的方法评价早期与延迟口服抗凝剂在NVAF患者中治疗的安全性与有效性。

1 材料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、非随机临床试验、队列研究（前瞻性或回顾性）。

1.1.2 研究对象

IS合并心房颤动（永久性、持续性或阵发性非瓣膜性心房颤动），且无风湿性二尖瓣狭窄、机械瓣或生物瓣植入等瓣膜性病因的患者；患者

年龄≥18岁。

1.1.3 干预措施

试验组接受早期抗凝治疗，对照组接受延迟抗凝治疗。早期抗凝及延迟抗凝定义均按各文献中定义，不另行定义。本研究所纳入的文献中，抗凝药物涉及直接口服抗凝药（direct oral anticoagulants，DOACs）和维生素K拮抗剂（华法林）。其中，DOACs（部分文献亦称NOACs）是指达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等直接作用于凝血因子（Xa因子或凝血酶）的口服抗凝药物。

1.1.4 结局指标

①复合结局指标：随访期间复发性IS、短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）、症状性颅内出血（symptomatic intracranial hemorrhage，sICH）、全身性栓塞、颅外大出血或血管性死亡的复合终点；②复发IS或TIA；③sICH；④大出血；⑤死亡。

1.1.5 排除标准

①研究人群包含瓣膜性心房颤动且无法单独提取NVAF亚组数据的研究；②完整文本内容无法获取、干预措施不符（如非口服抗凝、抗凝非用于二级预防等）、关键试验数据缺失且联系作者后仍无法获取、结局指标定义与本研究所列不符且无法转换的研究；③研究类型不符合；④干预措施不符，如未明确区分早期与延迟抗凝治疗分组，或未使用口服抗凝药物（仅使用肝素、低分子肝素等）；⑤综述类、Meta分析类、系统评价、病例报告、会议摘要或评论等研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索维普、中国知网、万方、Web of Science、Embase、PubMed、Cochrane Library等数据库。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式。英文检索词包括：Non-valvular Atrial Fibrillation、NVAF、Atrial Fibrillation、Ischemic Stroke、Stroke、Cerebrovascular Accidents、Anticoagulants、Direct Oral Anticoagulants、Warfarin、Rivaroxaban、Apixaban、Dabigatran、Edoxaban等。中文检索词包括：IS、脑梗死、房颤、心房颤动、抗凝、利伐沙班、华法林、达比加群、阿哌沙班、依度沙班等。检索时限均为各数据库建库至2025年12月31日。以PubMed为例，具体检索策略见框1。

1.3 文献筛选与资料提取

文献的筛选、数据提取及质量评价均由2名研究者独立完成，且严格按照预先制定的纳入与排除标准执行。若出现意见分歧，则通过团队讨论并寻求第三方意见达成共识。提取的资料包括：①纳入文献的一般信息：研究的作者姓名及发表年份、研究类型、患者基本信息［年龄、性别、卒中史/TIA、糖尿病、高血压、美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、房颤血栓栓塞风险（CHA_2DS_2-VASc）评分、抗凝出血风险（HAS-BLED）评分等、样本量、随访时间］；②干预措施：观察组及对照组抗凝剂种类、用法用量、疗程等；③结局指标。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane偏倚风险工具2.0版（RoB 2.0）对纳入的RCT文献进行评价，评价领域包括：

#1 ((("Stroke"[Mesh]) OR (stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "cerebrovascular accidents"[tiab] OR "apoplexy"[tiab] OR "acute strokes"[tiab] OR "brain vascular accident"[tiab] OR "ischemic stroke"[tiab])) AND (("Atrial Fibrillation"[Mesh]) OR ("atrial fibrillation"[tiab] OR "familial atrial fibrillation"[tiab] OR "persistent atrial fibrillation"[tiab] OR "auricular fibrillation"[tiab])))

#2 ("non-valvular"[tiab] OR "nonvalvular"[tiab] OR "NVAF"[tiab] OR "non valvular"[tiab]) NOT ("Heart Valve Prosthesis"[Mesh] OR "Mitral Valve Stenosis"[Mesh] OR "Rheumatic Heart Disease"[Mesh] OR valvular[tiab] OR rheumatic[tiab] OR "mitral stenosis"[tiab] OR "mechanical valve"[tiab] OR "bioprosthetic valve"[tiab])

#3 (("Anticoagulants"[Mesh] OR "Anticoagulants"[Pharmacological Action]) OR ("anticoagulant"[tiab] OR "anticoagulant drug"[tiab] OR "anticoagulant agents"[tiab] OR "direct oral anticoagulants"[tiab] OR DOAC[tiab] OR NOAC[tiab] OR "indirect thrombin inhibitors"[tiab] OR "factor xa inhibitors"[tiab] OR warfarin[tiab] OR dabigatran[tiab] OR rivaroxaban[tiab] OR apixaban[tiab] OR edoxaban[tiab]))

#4 ("1900/01/01"[Date - Publication] : "2025/12/31"[Date - Publication])

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

①随机化过程；②偏离预期干预；③结局数据缺失；④结局测量；⑤选择性报告结果。评价结果分为“低风险”“高风险”或“有一定风险”。对每个领域进行判断后，综合各领域的评价结果确定整体偏倚风险等级（“低风险”“高风险”或“有一定风险”）。对于非RCT，采用MINORS评价条目进行评价[19]，包含12个条目，每项评分为0分（未报道）、1分（报道但信息不充分）或2分（报道且信息充分），前8条适用于无对照研究（最高16分），全部12条适用于有对照的比较性研究（最高24分）[19]。参照既往Meta分析[20]，将≥11分（满分16分）或≥17分（满分24分）定义为高质量，6~10分为中质量，<5分为低质量。

1.5 统计学分析

采用R4.5.3软件进行统计分析，使用Meta包（v 8.2-1）完成Meta分析。对于二分类变量，采用相对危险度（relative risk，RR）作为效应指标；对于连续性变量，采用均数差（mean difference，MD）作为效应指标，所有效应量均计算95%置信区间（confidence interval，CI）。当文献直接报告均数±标准差时，直接提取相应数据；若文献仅报告中位数（四分位数间距）时，采用Wan等[21]提出的方法估算均数±标准差。纳入研究间的异质性采用Cochran′s Q检验和I^2统计量进行评估。当I^2<50%且P>0.10时，认为研究间异质性较小，采用固定效应模型进行效应量合并；若I^2≥50%且P≤0.10时，则认为存在显著异质性，采用随机效应模型进行合并。合并效应量及其95%CI的统计学检验采用Z检验。采用漏斗图结合Egger线性回归检验评估发表偏倚。以P<0.05为差异有统计学意义。

为探索研究间异质性的潜在来源并评估合并结果的稳健性，预先计划进行亚组分析和敏感性分析。根据各结局指标纳入的研究数量及临床特征，对存在≥2项研究可比较的结局进行亚组分析。亚组分析按以下因素进行分层：①研究设计类型：RCT与非RCT；②早期抗凝定义：早期抗凝时间窗≤4 d与<3 d。亚组间差异采用交互作用检验评估。敏感性分析采用逐一剔除研究法，若剔除某研究后合并效应量方向发生改变或异质性显著下降，则该研究被认为是异质性的主要来源。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到8 763篇相关文献，去重后剩余文献5 762篇。根据纳、排标准，阅读题目及摘要初筛排除5 459篇。阅读全文复筛303篇，最终纳入11篇文献，文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的11篇文献中，6篇为RCT、5篇为非RCT研究。共涉及9 293例患者，其中4 264例接受早期抗凝，5 029例接受延迟抗凝治疗，纳入文献基本特征见表1。

2.3 文献质量评价结果

采用RoB 2.0工具对6篇RCT进行评价。整体偏倚风险分布如下：1项研究[23]在所有领域均被评为低风险，整体偏倚风险为低风险；4项研究[22, 24-26]因随机化或盲法信息不充分或在开放标签设计中未提及盲法评价，在部分领域被评为有些担忧，整体偏倚风险为有一定风险；1项研究[17]因结局测量为非盲被评为高风险，但在其他领域均为低风险，整体偏倚风险仍为有一定风险。总体方法学质量中等至偏高，见附件图1。

采用MINORS条目对非RCT进行质量评价。结果显示，纳入的非随机研究MINORS评分范围为17~22分，均达到中等以上质量，提示整体方法学质量较高，见附件表1。

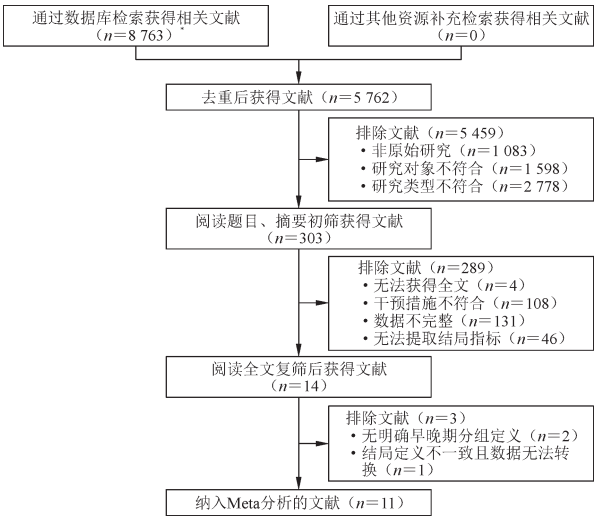


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow diagram of study selection

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed（n=1 664）、Embase（n=1 522）、Cochrane Library（n=661）、Web of Science（n=2 460）、CNKI（n=815）、WanFang Data（n=643）、VIP（n=998）。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1. Baseline characteristics of included studies

纳入研究	研究类型	样本量（T/C）	年龄（岁，T/C）	女性（%，T/C）	口服抗凝剂种类	早期抗凝时机	延迟抗凝时机	结局指标	随访时间
Werring 2024[22]	RCT	1 814/1 807	78.5±9.9/78.5±9.9	44.7/45.9	任何DOAC	≤4 d	7~14 d	①②③④⑤	90 d
Fischer 2023[23]	RCT	1 006/1 007	77（70-84）/78（71-84）	45.6/45.3	NOAC	轻中度：≤48 h 重度：6~7 d	轻度：3~4 d 中度：6~7 d 重度：12~14 d	①②③④⑤	30 d 90 d
Oldgren 2022[17]	RCT	450/438	78.4±10.1/78.3±9.7	46.0/46.3	NOAC	≤4 d	5~10 d	①②③⑤	90 d
Labovitz 2021[24]	RCT	41/47	72.6±14.9/74.3±10.5	63.4/48.9	试验组：阿哌沙班 对照组：华法林	TIA：第0~3 d 梗死灶<1.5 cm：第3~5 d 梗死灶≥1.5 cm：第7~9 d	TIA：第7 d 梗死灶<1.5 cm：第14 d 梗死灶≥1.5 cm：第14 d	①②③	180 d
俞芃 2022[25]	RCT	51/102	62.18±10.27/66.05±6.21	31.4/43.1	利伐沙班	<3 d	3~14 d	①②③④	6个月
陈俊华 2019[26]	RCT	56/112	74.5±10.2/76.8±9.7	46.4/53.6	利伐沙班	<3 d	3~14 d	①②④	90 d
Mizoguchi 2020[27]	前瞻性队列研究	223/276	74（68-81）/75（69-82）	34.9/36.6	NOAC[1]	≤3 d	≥4 d	①②③④⑤	2年
Wilson 2017[28]	前瞻性队列研究	358/997	75±11/76±10	41/43	含华法林或DOACs	≤4 d	≥5 d	①②⑤	90 d
Seiffge 2016[29]	前瞻性队列研究	100/55	79（72-84）/81（73-85）	43/45	试验组：DOACs 对照组：华法林	≤7 d	≥8 d	②	90 d
Cappellari 2016[30]	前瞻性队列研究	97/50	78.8±9.1/79.3±6.5	38/38	NOAC	≤3 d	4~7 d	①③	7 d
赵宗权 2022[31]	回顾性队列研究	68/138	70.02±5.02/71.32±7.41	47.1/45.7	利伐沙班	≤3 d	4~14 d	①④	6个月

注：T.早期组；C.延迟组。DOACs表示患者服用的口服直接抗凝药物包括阿哌沙班、达比加群、依度沙班、利伐沙班等；NOACs表示患者服用的口服抗凝药物未限定具体品种新型口服抗凝药；NOAC[1]表示部分观察性研究未限定患者所使用的DOAC/NOAC具体品种（如Mizoguchi 2020研究中患者使用了利伐沙班、达比加群或阿哌沙班中的任意一种）。结局指标：①复合结局（复发性IS、TIA、症状性颅内出血、全身性栓塞、颅外大出血或血管性死亡的复合终点）；②IS复发或TIA；③sICH；④大出血；⑤全因死亡。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 基线数据

对纳入的11篇文献的早期抗凝组与延迟抗凝组的基线数据进行了比较。其中，两组患者在女性比例、卒中史/TIA、糖尿病、高血压方面均无统计学差异（表2），具有可比性，但年龄存在统计学差异［MD=-0.54，95%CI（-1.06，-0.01），P=0.045］，绝对差值不足1岁，且异质性低（I^2=0%），可认为这种微小差异不会影响基线可比性。NIHSS评分的Meta分析显示异质性较高（I^2=97%）。敏感性分析表明，异质性主要来自俞芃[25]和Cappellari[30]两项研究：前者早期组NIHSS高于延迟组，与其他研究趋势相反；后者采用启动NOAC前的NIHSS评分，与其余研究（入院NIHSS）的评估时间点不同。同时剔除这两项研究后，异质性消失（I^2=0%），合并MD为-0.33［95%CI（-0.98，0.32），P=0.32］，提示两组基线神经功能缺损无显著差异。鉴于异质性无法完全消除，且该指标仅用于基线可比性描述而非主要结局，故保留该两项研究作为敏感性分析说明。本研究不合并NIHSS评分，敏感性分析结果见附件表2。

2.4.2 复合结局事件

10项[17, 22-28, 30, 31]研究报道了包括IS、TIA、sICH、全身性栓塞、颅外大出血或血管性死亡的复合结局指标，共9 138例患者，其中早期抗凝组4 164例，延迟抗凝组4 974例。研究间异质性较低（I^2=29%），采用固定效应模型分析，结果显示早期抗凝组与延迟抗凝组在复合结局的发生率方面差异无统计学意义［RR=0.87，95%CI

（0.72，1.05），*P*=0.150］（附件图 2）。按研究类型分层进行亚组分析，6 项 RCT 合并 RR 为 0.94［95%CI（0.73，1.20），*P*=0.605］，4 项非 RCT 合并 RR 为 0.81［95%CI（0.46，1.42），*P*=0.461］，均无统计学意义。按早期抗凝定义分层，5 项≤4 d 的研究合并 RR 为 0.78［95%CI（0.61，0.99），*P*=0.045］，提示早期抗凝（≤4 d）可降低复合结局风险；而 4 项<3 d 的研究的合并 RR 为 1.28［95%CI（0.81，2.00），*P*=0.290］，差异无统计学意义（表 3）。逐一剔除各研究进行敏感性分析，合并 RR 范围为 0.85~0.94，95%CI 均包含 1，I^2 范围为 2.8%~36.0%，均未改变无统计学差异的结论，提示复合结局的合并结果稳健（附件表 3）。

2.4.3 IS 复发或 TIA

9 项[17, 22-29]研究报道了 IS 复发或 TIA 事件，共 8 860 例患者，其中早期抗凝组 4 061 例，延迟抗凝组 4 799 例。研究间无异质性（I^2=0%），采用固定效应模型分析，结果显示早期抗凝虽未显著降低 IS 复发或 TIA 风险［RR=0.86，95%CI（0.68，1.08），*P*=0.200］（附件图 3）。按研究类型分层进行亚组分析，RCT（6 项）合并 RR 为 0.87［95%CI（0.63，1.19），*P*=0.371］，非 RCT（3 项）合并 RR 为 0.85［95%CI（0.54，1.33），*P*=0.469］，均无统计学意义。按早期抗凝定义分

表 2 11 项研究早期抗凝组与延迟抗凝组基线数据对比

Table 2. Comparison of baseline data between early anticoagulation group and late anticoagulation group in 11 studies

项目	研究数目	*P*（Q 检验）	I^2	效应模型	效应量（RR 或 MD）95% CI	*P*
女性	11[17, 22-31]	0.86	0%	固定	0.98（0.96，1.01）	0.180
年龄	7[22, 24-26, 28, 30-31][a]	0.44	0%	固定	−0.54（−1.06，−0.01）	0.045
卒中史/TIA	10[17, 22-31]	0.93	0%	固定	1.00（0.92，1.08）	0.960
糖尿病	11[17, 22-31]	0.16	32%	固定	0.94（0.87，1.01）	0.090
高血压	11[17, 22-31]	0.09	39%	固定	0.98（0.95，1.01）	0.150
NIHSS 评分	5[22-25, 30][b]	<0.001	97%	随机	−1.64（−3.82，0.54）	0.140
CHA2DS2-VASc 评分	4[17, 22-23, 27][c]	0.09	53%	随机	−0.11（−0.35，0.13）	0.370
HAS-BLED 评分	1[22]	–	–	–	−0.10（−0.37，0.17）	0.470

注：[a]11 项研究均提供年龄基线信息，但因部分研究仅报告中位数（四分位数间距），最终仅 7 项研究提供了均数±标准差数据，纳入 Meta 分析。[b] NIHSS 评分异质性极高达 97%，经剔除早期组基线不平衡的 2 项研究后，最终纳入 5 项研究。[c] CHA2DS2-VASc 评分仅 4 项研究提供了完整数据。

表 3 各结局指标亚组分析结果汇总

Table 3. Summary of subgroup analyses for each outcome

结局指标	亚组因素	亚组分层	研究数目	合并 RR（95% CI）	I^2（%）	*P*
复合结局	研究类型	RCT	6[17, 22-26]	0.94（0.73，1.20）	0.3	0.605
		非 RCT	4[27-28, 30-31]	0.81（0.46，1.42）	0.4	0.461
	早期抗凝定义	≤4 d	5[17, 22-24, 28]	0.78（0.61，0.99）	0.2	0.045
		<3 d	4[25-27, 30]	1.28（0.81，2.00）	0.1	0.290
IS 复发或 TIA	研究类型	RCT	6[17, 22-26]	0.87（0.63，1.19）	0.1	0.371
		非 RCT	3[27-29]	0.85（0.54，1.33）	0	0.469
	早期抗凝定义	≤4 d	5[17, 22-24, 28]	0.80（0.60，1.08）	0	0.148
		<3 d	3[25-27]	1.09（0.63，1.88）	0	0.765
sICH	研究类型	RCT	4[22-25]	0.98（0.51，1.89）	0	0.956
		非 RCT	1[27]	0.31（0.03，2.75）	–	0.293[*]
	早期抗凝定义	≤4 d	3[22-24]	0.88（0.42，1.84）	0	0.738
		<3 d	2[25, 27]	0.85（0.19，3.75）	0.3	0.827
大出血	早期抗凝定义	≤4 d	2[22, 23]	0.65（0.40，1.05）	–	0.080[†]
		<3 d	3[25-27]	2.60（1.20，5.63）	0	0.020
全因死亡	研究类型	RCT	4[17, 22-24]	0.96（0.80，1.14）	0	0.614
		非 RCT	2[27, 28]	0.37（0.14，0.96）	0.4	0.042

注：[*]非 RCT 仅 1 项研究，*P* 值为该研究效应量的统计学检验结果；I^2 无法计算。[†]仅 2 项研究，未计算 I^2。大出血结局因各亚组内研究数量极少，未继续按“研究类型”进行二次分层；全因死亡结局因各研究在“早期抗凝定义”上的时间窗分布不均，未按定义进行亚组分析，以避免亚组样本量过小导致的统计效能不足和结果偏倚。

层，≤4 d组（5项）合并RR为0.80［95%CI（0.60，1.08），*P*=0.148］，<3 d组（3项）合并RR为1.09［95%CI（0.63，1.88），*P*=0.765］，差异均无统计学意义（表3）。逐一剔除各研究进行敏感性分析，合并RR范围为0.79~0.93，95%CI均包含1，I^2始终为0%，提示结果稳健（附件表4）。

2.4.4 sICH

6项[17, 22-25, 27]研究报道了sICH事件，共6 353例患者，其中早期抗凝组3 153例，延迟抗凝组3 200例。研究间无异质性（I^2=0%），采用固定效应模型分析，结果显示早期抗凝与sICH风险无显著相关性［RR=0.97，95%CI（0.54，1.73），*P*=0.910］（附件图4）。按研究类型分层进行亚组分析，RCT（4项）合并RR为0.98［95%CI（0.51，1.89），*P*=0.956］；非RCT仅1项，RR为0.31［95%CI（0.03，2.75），*P*=0.293］。按早期抗凝定义分层，≤4 d组（3项）合并RR为0.88［95%CI（0.42，1.84），*P*=0.738］，<3 d组（2项）合并RR为0.85［95%CI（0.19，3.75），*P*=0.827］，各亚组均未显示统计学差异（表3）。逐一剔除各研究进行敏感性分析，合并RR范围为0.79~0.98，95%CI均包含1，I^2始终为0%，提示结果稳健（附件表5）。

2.4.5 大出血

6项[22-23, 25-27, 31]研究报道了大出血事件，共6 580例患者，其中早期抗凝组3 180例，延迟抗凝组3 400例。研究间存在异质性（I^2=53%），采用随机效应模型分析，结果显示早期抗凝治疗与大出血风险无显著关联［RR=1.28，95%CI（0.68，2.42），*P*=0.440］（附件图5）。按早期抗凝定义分层进行亚组分析，≤4 d组（2项RCT）合并RR为0.65［95%CI（0.40，1.05），*P*=0.080］，<3 d组（3项RCT）合并RR为2.60［95%CI（1.20，5.63），*P*=0.020］。需要指出的是，该<3 d亚组仅含3项小样本研究，证据强度有限，其结果应视为探索性发现，尚不能确证极早期抗凝增加大出血风险，但提示临床实践中对<3 d启动抗凝需谨慎评估出血风险（表3）。采用逐一剔除研究法进行敏感性分析，结果显示：剔除Werring[22]或Fischer[23]研究后，合并RR升高（分别约为1.64和1.58），I^2分别降至46.8%和38.7%；剔除Mizoguchi[27]研究后I^2升至59.4%。所有剔除后的合并RR均无统计学意义（95%CI均包含1），提示结论稳健（附件表6）。

2.4.6 全因死亡

6项[17, 22-24, 27-28]研究报道了全因死亡结局，共8 440例患者，其中早期抗凝组3 880例，延迟抗凝组4 560例。研究间存在中度异质性（I^2=41%），采用固定效应模型分析，结果显示两组全因死亡率差异无统计学意义［RR=0.87，95%CI（0.74，1.03），*P* = 0.110］（附件图6）。按研究类型分层进行亚组分析，RCT（4项）合并RR为0.96［95%CI（0.80，1.14），*P*=0.614］，非RCT（2项）合并RR为0.37［95%CI（0.14，0.96），*P*=0.042］。非RCT亚组显示早期抗凝可显著降低全因死亡风险，但该亚组仅含2项研究，样本量有限，且受非随机设计固有的选择偏倚影响，该结果仅具探索性价值（表3）。采用逐一剔除研究法进行敏感性分析，结果显示，剔除Wilson[28]后，异质性降至0%，提示该研究是异质性的主要来源；剔除Werring[22]后异质性降至35%。所有敏感性分析异质性变化不明显，且所有剔除后的合并RR均无统计学意义（*P*均>0.05），表明早期抗凝不增加全因死亡风险的结论稳健（附件表7）。

2.4.7 发表偏倚评价结果

本研究纳入11篇文献，其中10篇[17, 22-28, 30-31]报道了复合结局指标，9篇[17, 22-29]报道了IS复发或TIA，sICH[17, 22-25, 27]、大出血[22-23, 25-27, 31]、死亡[17, 22-24, 27-28]均仅有6篇文献报道。漏斗图显示各项结果所纳入研究的散点大致以中线呈对称性分布，且在中线附近集中，大多位于漏斗顶部。Egger检验结果显示：复合结局（*P*=0.350）、IS复发或TIA（*P*=0.480）、sICH（*P*=0.620）、大出血（*P*=0.710）和死亡（*P*=0.290）的结果均无统计学意义，提示本研究各结局均未检测到发表偏倚。需注意，sICH、大出血及死亡结局纳入研究数较少，检验效能有限，漏斗图仅作描述性参考，见附件图7至附件图11。

3 讨论

本研究较为全面地对急性IS合并NVAF患者早期与延迟口服抗凝治疗进行了Meta分析，共纳入11项研究（6项RCT，5项非RCT），涵盖9 293例患者。研究发现早期抗凝与IS复发或TIA风险呈现降低趋势，但差异无统计学意义，同时对复

合结局、sICH、大出血及全因死亡无显著影响。亚组分析结果显示，早期抗凝定义为≤4 d时复合结局风险显著降低。

NVAF相关IS的复发风险在发病后数日内最高，尤其在前14 d内每日复发风险估计为0.5%~1.3%[32-33]。理论上，尽早启动抗凝治疗有助于预防早期复发性心源性栓塞事件。然而，传统观点认为IS后早期出血转化风险较高，尤其在大面积梗死患者中更为显著，因此既往指南多建议根据卒中严重程度延迟抗凝治疗，即所谓的“1-3-6-12天规则”[13]或“4-7-14天规则”[15]。然而，近年3项大型RCT（TIMING[17]、ELAN[23]、OPTIMAS[22]）一致证实，早期（≤4 d）启动NOAC非劣效于延迟启动，且不增加颅内出血风险。本Meta分析进一步整合了这些高质量证据及真实世界队列研究，结论与之一致。

近期多项Meta分析也支持早期抗凝的获益。1项Meta分析证实，心房颤动相关急性IS患者早期（≤3 d）应用新型口服抗凝药具有良好的有效性和安全性[34]。Bafail等[35]纳入17项研究和17 380例患者，结果显示早期抗凝使IS复发风险降低26%。Palaiodimou等[36]和Fu等[37]亦得出相似结论。与上述研究相比，本研究的独特价值在于：①通过严格的检索限定，首次系统聚焦于NVAF人群，纳入了3项我国人群研究（俞芃等[25]、陈俊华等[26]、赵宗权等[31]），弥补了我国NVAF患者的相关研究证据；②同时纳入RCT和队列研究，结论更具外推性；③进行了基线可比性Meta分析及深入的异质性探讨。

本研究通过亚组分析进一步探索了影响疗效的潜在因素。在复合结局中，早期抗凝定义为≤4 d时，风险显著降低；而定义为<3 d时，风险虽有升高趋势但无统计学意义。这一发现提示，卒中后4 d内启动抗凝可能带来净获益，但过早（<3 d）启动的获益尚不明确。

然而，必须清醒认识到上述亚组分析的显著局限性。首先，≤4 d与<3 d两个分组并非严格的互斥分层，存在时间窗交叉，分组设计本身存在根本性逻辑缺陷。其次，<3 d组仅纳入3项样本量较小的RCT，且均为中文文献，其大出血合并结果的置信区间极宽，证据强度较低。因此，对“<3 d启动抗凝增加大出血风险”这一发现不应过度解读，它仅作为一项提示临床需谨慎评估极早期抗凝出血风险的探索性信号，而非确证性结论。由于纳入研究对于梗死面积、基线卒中严重程度（NIHSS评分）的报道方式各异且数据有限，本研究未能按计划针对卒中严重程度进行亚组分析，这是本研究的一个重要局限。

本研究中大出血和全因死亡存在异质性。敏感性分析提示，异质性主要源于不同研究对“早期抗凝”定义的差异以及个别极端值研究（如Wilson[28]）。值得关注的是，亚组分析显示，早期抗凝定义为≤4 d（Werring[22]和Fischer[23]）时，大出血风险有降低趋势（RR=0.65）；而定义为<3 d时（3项中文研究），大出血风险呈升高趋势（RR=2.60）。尽管后者样本量小、置信区间宽，结果需谨慎解读，但提示极早期（<3 d）启动抗凝可能增加大出血风险，而卒中后4 d内启动则相对安全。此外，在全因死亡结局中，非RCT亚组（2项研究）显示早期抗凝可显著降低死亡风险，但该亚组研究数少，且受非随机设计选择偏倚的潜在影响，该结论仅为探索性结果，需大样本RCT进一步验证。

本研究存在以下局限性，在解读结论时需审慎考量。第一，NIHSS评分合并异质性极高，源于俞芃等[25]和Cappellari等[30]研究评估时间点不同，考虑到该指标仅用于基线可比性描述，对主要结局合并影响有限，敏感性分析未剔除。第二，各研究对早期/延迟抗凝定义不一致，可能引入临床异质性。第三，部分结局（sICH、大出血、死亡）纳入研究数较少，检验效能有限。第四，同时纳入RCT和非RCT，可能存在选择偏倚。第五，人群主要来自欧洲和亚洲，且主要使用NOAC，华法林相关研究仅3项，且多为对照治疗，结论对华法林及其他人种的推广性有限。第六，鉴于本研究通过排除法限定NVAF，少数研究可能因原文未明确区分瓣膜性与非瓣膜性心房颤动而残留混杂，此为基于文献的二次研究的固有局限。

综上所述，对于急性IS合并NVAF患者，与延迟抗凝相比，早期启动口服抗凝（多数研究定义为≤4 d）显示出降低IS或TIA复发风险的趋势，但差异无统计学意义，且未显著增加sICH及全因死亡风险。大出血风险总体未见显著差异，极早期（<3 d）启动抗凝可能增加大出血风险，但该发现证据强度有限，尚需进一步验证。现有证据

倾向于支持在卒中后4 d左右启动NOAC是兼顾疗效与安全性的合理时机，临床决策需个体化评估卒中严重程度、梗死面积及患者整体出血风险。本研究结论主要适用于轻型至中型卒中、使用NOAC的NVAF患者。未来仍需更多高质量、大样本、关注不同抗凝时机及不同亚组（如重度卒中、大面积梗死、使用华法林）患者的RCT，以明确最佳个体化抗凝策略。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202604055.pdf）

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2 Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study[J]. Circulation, 1999, 99(23): 3028-3035. DOI: 10.1161/01.cir.99.23.3028.

3 Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study[J]. Am J Med, 1995, 98(5): 476-484. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80348-9.

4 Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med, 1994, 154(13): 1449-1457. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420130036007.

5 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation[J]. Lancet, 1987, 1(8532): 526-529. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90174-7.

6 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study[J]. Circulation, 2012, 125(19): 2298-2307. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.

7 Mercaldi CJ, Cifani M, Pashos CL, Lanes S. Medical care costs for the first year after stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Journal of Medical Economics, 2012, 15(3): 526-535. DOI: 10.3111/13696998.2012.661007.

8 Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study[J]. Stroke, 2005, 36(6): 1115-1119. DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.

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(1): 1-28. [Chinese Medical Association Neurology Branch, Chinese Medical Association Neurology Branch Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. Chinese Journal of Neurology, 2024, 57(1): 1-28.] DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240106-00019.

10 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(6): 572-614. [Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Heart Rhythm Society of Chinese Medical and Biological Engineering Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2023, 51(6): 572-614.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230516-00255.

11 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 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.

12 England TJ, Bath PM, Sare GM, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischemic Stroke Trial[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2834-2839. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573063.

13 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.

14 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 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.

15 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.

16 Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical "1-2-3-4-day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital based cohort study[J]. Stroke, 2022, 53(5): 1540-1549. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036695.

17 Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al. 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.

18 Koge J, Yamagami H, Toyoda K, et al. Early initiation of rivaroxaban after reperfusion therapy for stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e264760. DOI: 10.1371/journal.pone.0264760.

19 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x.

20 da Costa AP, Rodrigues ET, Hauache Neto HA, et al. Comparative analysis of treatments for forearm fractures in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. Acta Ortop Bras, 2025, 33(6): e290231. DOI: 10.1590/1413-785220253306e290231.

21 Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135.

22 Werring DJ, Dehbi HM, Ahmed N, et al. 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(10464): 1731-1741. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02197-4.

23 Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation[J]. N Engl J Med, 2023, 388(26): 2411-2421. DOI: 10.1056/NEJMoa2303048.

24 Labovitz AJ, Rose DZ, Fradley MG, et al. Early apixaban use following stroke in patients with atrial fibrillation: results of the AREST trial[J]. Stroke, 2021, 52(4): 1164-1171. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030042.

25 俞芃, 弥娜, 王涵, 等. 口服利伐沙班在脑梗死合并心房颤动患者中抗凝时机的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(7): 796-798, 804. [Yu P, Mi N, Wang H, et al. Anticoagulant timing of oral rivaroxaban in patients with cerebral infarction complicated with atrial fibrillation[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2022, 22(7): 796-798, 804.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.008.

26 陈俊华, 张淳, 张存新, 等. 急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动患者启用利伐沙班抗凝治疗时机的探讨[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6): 605-608. [Chen JH, Zhang C, Zhang CX, et al. Timing of rivaroxaban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke complicated with non-valvular atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2019, 21(6): 605-608.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.06.012.

27 Mizoguchi T, Tanaka K, Toyoda K, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short-and long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Stroke, 2020, 51(3): 883-891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028118.

28 Wilson D, Ambler G, Banerjee G, et al. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(3): 320-325. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318258.

29 Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events[J]. Neurology, 2016, 87(18): 1856-1862. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003283.

30 Cappellari M, Carletti M, Danese A, et al. Early introduction of direct oral anticoagulants in cardioembolic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 42(3): 393-398. DOI: 10.1007/s11239-016-1393-9.

31 赵宗权, 吴贻红, 张豪, 等. 急性缺血性脑卒中合并非瓣膜性心房颤动应用利伐沙班时机选择及血栓发生的因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(9): 936-939. [Zhao ZQ, Wu YH, Zhang H, et al. Timing of rivaroxaban application and factors of thrombosis in acute ischemic stroke complicated with non-valvular atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2022, 24(9): 936-939.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2022.09.011.

32 Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study[J]. Stroke, 1983, 14(5): 688-693. DOI: 10.1161/01.str.14.5.688.

33 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.

34 王运香, 齐旭慧, 蔡焕焕, 等. 心房颤动相关急性缺血性脑卒中早期抗凝治疗有效性和安全性的Meta分析[J]. 医学新知, 2024, 34(2): 157-166. [Wang YX, Qi XH, Cai HH, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of early anticoagulation therapy in atrial fibrillation-related ischemic stroke[J]. New Medicine, 2024, 34(2): 157-166.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202302010.

35 Bafail DA, Bafail AA. Early Versus Late Anticoagulation for acute ischemic stroke in atrial fibrillation: a systematic review and Meta-analysis of 17,380 patients[J]. Neurol Int, 2025, 17(12): 198. DOI: 10.3390/neurolint17120198.

36 Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Timing of oral anticoagulants initiation for atrial fibrillation after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Stroke J, 2024, 9(4): 885-895. DOI: 10.1177/23969873241251931.

37 Fu L, Hu J, Yang P, et al. Early vs later non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: A Meta-analysis and systematic review of randomized trials[J]. Heart Rhythm, 2025, 22(3): 629-636. DOI: 10.1016/j.hrthm.2024.12.008.

收稿日期：2026 年 04 月 10 日 修回日期：2026 年 05 月 11 日
本文编辑：李绪辉 桂裕亮