

阿司匹林一级预防的研究进展

何斌 张冬颖

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】阿司匹林通过抑制环氧化酶阻断血栓烷 A_2 生成而发挥抗血小板聚集作用。已有临床证据证明阿司匹林可减少冠状动脉急性事件发生,起到心血管疾病一级预防作用。阿司匹林的心血管疾病二级预防地位已得到肯定,一级预防作用尚存在争议。现对近期有关阿司匹林在一级预防的试验和进展进行综述,以期临床阿司匹林应用提供参考。

【关键词】心血管疾病;阿司匹林;一级预防

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.016

Primary Prevention of Aspirin

HE Bin, ZHANG Dongying

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Aspirin can inhibit platelet aggregation by inhibiting the production of thromboxane A_2 by cyclooxygenase. There is clinical evidence that aspirin can reduce the occurrence of acute coronary events and play a primary role in the prevention of cardiovascular disease. At present, the secondary prevention status of aspirin for cardiovascular disease has been confirmed, and the primary prevention effect is still controversial. This article reviews the evidence of primary cardiovascular prophylaxis with aspirin in recent years, with a view to provide relevant reference for aspirin in clinical application.

【Key words】 Cardiovascular disease; Aspirin; Primary prevention

20 世纪以来,有多项大规模临床试验证实阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用,基于这些研究,美国预防医学工作组 (USPSTF) 2002 年发表《阿司匹林一级预防建议声明》^[1],从此开启阿司匹林的一级预防。2018 年发表 3 项关于阿司匹林一级预防试验,2019 年 AHA/ACC《2019 年心血管疾病一级预防指南》公布,给出建议较 2002 年不同,综合近期有关阿司匹林在一级预防的试验和进展进行综述如下。

1 阿司匹林的心血管疾病一级预防

1.1 阿司匹林对心血管疾病中危人群的一级预防

阿司匹林在心血管疾病一级预防中拥有众多临床研究证据。1988 年第一个阿司匹林一级预防试验 BMD (British Male Doctors) 发布后,1989 年 PHS (Physicians' Health Study) 研究,1998 年 HOT (Hypertension Optimal Treatment)、TPT (Thrombosis Prevention Trial) 研究,2001 年 PPP (Primary Prevention Project) 等研究结果均证实阿司匹林能降低一级预防人群的心血管事件发生率 (见表 1)。2003 年 ATT 荟萃

分析纳入上述五项研究,结果显示,阿司匹林使非致死性心肌梗死下降 32%,严重血管事件下降 15%。上述研究纳入对象为心血管高危人群 (10 年心血管风险 >10%),并使得阿司匹林干预剂量由 300 mg/d 转为 75 ~ 100 mg/d。

2018 年 8 月发布的 ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) 研究^[2],提供阿司匹林用于心血管疾病中危患者一级预防的依据。ARRIVE 研究是针对心血管危险水平较低人群的一级预防研究。纳入标准为男性 ≥55 岁并伴有 2 个以上危险因素;女性 ≥60 岁并伴有 3 个以上危险因素,其心血管疾病风险为中度 (10 年冠心病风险 10% ~ 20%)。共纳入 12 546 例患者,随机分配到阿司匹林 ($n=6\ 270$) 或安慰剂 ($n=6\ 276$) 组。结果显示,主要终点 (心血管死亡、心肌梗死、不稳定型心绞痛、卒中或短暂性脑缺血发作的复合终点) 在阿司匹林组有 269 例 (4.29%),安慰剂组 281 例 (4.48%) ($HR\ 0.96, 95\%\ CI\ 0.81 \sim 1.13, P=0.603\ 8$)。阿司匹林组 61 例

(0.97%), 消化道出血事件(多为轻度), 安慰剂组 29 例(0.46%) (HR 2.11, 95% CI 1.36 ~ 3.28, P = 0.0007), 两组的死亡率分别为 2.55% 和 2.57%。该

研究结果显示, 心血管危险水平较低人群应用阿司匹林进行心血管事件一级预防不能获益。

表 1 既往研究显示阿司匹林可降低一级预防人群 ASCVD 事件

| 临床试验 (年份) | 研究对象 | 例数 | 平均年龄 (岁) | 阿司匹林 剂型, 剂量 (mg/d) | 随访时间 (年) | 研究结果 |
|--------------|------------------|--------|-------------|------------------------|-------------|---|
| BMD(1988) | 健康男医师 | 5 139 | 63.6 | 泡腾片, 500 或 肠溶片, 300 | 6.0 | 阿司匹林组较安慰剂组总死亡率降低 10%; 阿司匹林组较安慰剂组 TIA 发生率显著降低 |
| PHS(1989) | 健康男医师 | 22 071 | 53.8 | 普通片, 325 隔日 | 5.0 | 首次 MI 风险降低 44%; 致死性 MI 风险降低 66%; 非致死性 MI 风险降低 41%; 严重血管事件风险降低 18% |
| TPT(1998) | 缺血性心脏病高危男性 | 5 085 | 57.5 | 控释胶囊, 75 | 6.4 | 阿司匹林组总 IHD 事件降低 20%, 非致死性 IHD 事件降低 32% |
| HOT(1998) | 高血压患者 | 18 790 | 61.5 | 剂型未指明, 75 | 3.8 | 阿司匹林组主要心血管事件风险降低 15%; 首次 MI 风险降低 36% |
| PPP(2001) | ≥1 项 ASCVD 危险因素者 | 4 495 | 64.4 | 肠溶片, 100 | 3.6 | 各种 CV 事件降低 23%; CV 死亡降低 44% |

注: TIA: 短暂性脑缺血发作; MI: 心肌梗死; IHD: 缺血性心脏病; CV: 心血管疾病。

与早期试验对比, ARRIVE 研究纳入人群心血管风险水平低, 其入组人群 10 年动脉粥样硬化性心血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 风险阿司匹林组 8.43%, 安慰剂组 8.80%, 实际为心血管病风险低危而非中危人群。入选人群依从性差, 阿司匹林组依从率为 60%。在该研究中, 他汀类药物使用率为 43%^[3], 他汀的使用可降低阿司匹林的心血管获益。对于心血管风险较低且各种危险因素受到严格管理的人群, 阿司匹林预防心血管事件的作用很难被观察到。基于 ARRIVE 研究结果, 需谨慎看待阿司匹林在一级预防中的地位。

1.2 阿司匹林对糖尿病患者心血管事件的一级预防

糖尿病是心、脑血管疾病的独立危险因素^[4]。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者发生心肌梗死和卒中的风险是普通人群的 2 倍^[5], 糖尿病患者的一级预防尤为重要。2008 年 POPADAD^[6] (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) 研究对象为无动脉粥样硬化疾病史的糖尿病患者, 入组 1 276 例患者, 随访 6 年, 发生 233 例心血管疾病事件, 阿司匹林组 116 例, 安慰剂组 117 例 (RR 0.98, 95% CI 0.76 ~ 1.26); 冠心病或脑卒中导致的死亡, 阿司匹林组 43 例, 安慰剂组 35 例 (RR 1.23, 95% CI 0.79 ~ 1.93)。该试验显示, 阿司匹林在糖尿病和无症状外周动脉疾病患者的心血管事件一级预防中无效。在

假定存在差异的两组人群中, 其统计能力不仅取决于样本大小, 还取决于两个因素: (1) 两组人群依从性的差异; (2) 研究人群经历的终点总数^[7]。在 POPADAD 研究中, 随访 5 年后, 约有 50% 的患者未服用阿司匹林, 且终点数目事件发生率低于预期, 该研究预计心血管事件发生率为 8 ~ 12 个事件/100 人年, 实际发生率为 2 个事件/100 人年^[8-9], 提示实验本身存在缺陷, 也可能是导致试验结果阴性的原因。

2018 年发表的 ASCEND^[10] (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) 研究, 其研究对象为无心血管病史的 1 型或 2 型糖尿病患者。共入选 15 480 例受试者, 分配到阿司匹林 100 mg/d 组或安慰剂组, 研究主要有效终点为首次严重血管事件 (即心肌梗死、卒中、短暂性脑缺血发作或颅内出血外的任何血管原因死亡)。主要安全性终点为首次大出血事件 (即颅内出血、眼部威胁视力的出血事件、胃肠道出血或其他严重出血)。随访 4.7 年结果显示, 阿司匹林组严重血管事件发生率显著低于安慰剂组 (8.5% vs 9.6%, RR 0.88, 95% CI 0.79 ~ 0.97, P = 0.01), 相对风险降低 12%, 绝对风险降低 1.1%。阿司匹林组大出血事件发生率显著高于安慰剂组 (4.1% vs 3.2%, RR 1.29, 95% CI 1.09 ~ 1.52, P = 0.003), 绝大部分为胃肠道出血和其他颅内出血。本研究证实, 在权衡缺血事件与出血事件风险、心血管事件风险评估基础上进行阿司

匹林一级预防,利大于弊。

与 POPADAD 研究相比,ASCEND 研究入组患者多,随访时间长,入组人群实际心血管疾病风险稍高(10 年心血管疾病风险 10.8%)。ASCEND 研究治疗人群中 75% 服用他汀,35% 入组前已开始阿司匹林治疗,平均体重指数为 30.7,在此基础上阿司匹林仍能有效避免严重心血管事件。因此,基于 POPADAD 研究及 ASCEND 研究,阿司匹林对 2 型糖尿病患者的心血管疾病一级预防是适用的。

1.3 阿司匹林对老年患者心血管事件的一级预防

多项研究表明,老年患者使用阿司匹林未能降低心血管疾病和脑卒中风险。2018 年发表的 ASPREE^[11] (Aspirin in Reducing Events in Healthy Elderly) 研究纳入澳大利亚和美国 70 岁以上,无心血管疾病、痴呆症或残疾人群共 19 114 例(或在黑人和西班牙裔人中年龄≥65 岁),阿司匹林 100 mg 组 9 525 例,安慰剂组 9 589 例。试验主要终点是死亡、痴呆或持续性身体残疾,次要终点是心血管疾病(包括致命性冠心病、非致死性心肌梗死、致死性或非致死性卒中或心力衰竭住院)和大出血。随访 4.7 年,阿司匹林组心血管疾病发病率为 10.7 次事件/1 000 人年,安慰剂组为 11.3 次事件/1 000 人年(RR 0.95,95% CI 0.83 ~ 1.08)。阿司匹林组大出血率为 8.6 次事件/1 000 人年,安慰剂组为 6.2 次事件/1 000 人年(RR 1.38,95% CI 1.18 ~ 1.62, P <0.001)。两组间主要终点的各组成部分无显著差异,但阿司匹林组大出血发生率显著增加。JPPP^[12] (Japanese Primary Prevention Project) 研究与该研究类似,入组老年患者(60~85 岁,合并糖尿病、高血压或高胆固醇血症)14 464 例,随访 5.02 年结果显示,小剂量阿司匹林未能降低老年患者的心血管疾病和脑卒中风险。

两个试验均显示,使用低剂量阿司匹林作为老年人的一级预防导致大出血的风险显著增加,且与安慰剂相比,并未导致心血管疾病风险显著降低,但试验参与者心血管疾病风险均为低危,ASPREE 研究中 11% 参与者在入组前已使用阿司匹林。同时,由于老年患者胃肠道黏膜萎缩,黏膜下血管粥样硬化,其消化道出血风险增加,加之各器官储备功能降低,或同时伴有心、脑、肺和肾等慢性疾病,老年上消化道出血的比例达 19%^[13],消化道出血抵消阿司匹林益处,这些可能是导致试验结果阴性的原因。

基于 ASPREE 研究及 JPPP 研究,不支持老年人常规使用小剂量阿司匹林进行心血管疾病一级预防。陈夏欢和刘梅林等^[14] 研究显示,老年患者服用

50 mg/d 及 100 mg/d 阿司匹林均可明显抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集率,但该研究因病例数少、随访时间短,尚不能得出可靠结论。老年患者是否适合使用阿司匹林进行一级预防,应该使用剂量为多少,目前国内刘梅林等正在进行 LAPIS 研究,对中国老年人阿司匹林一级预防可能会在将来提出更好的建议。

2 中国阿司匹林一级预防的现状

ARRIVE 研究、ASCEND 研究和 ASPREE 研究等试验结果公布,令人对阿司匹林一级预防应用产生质疑,中国心血管领域专家制定《2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的中国专家共识》^[15],明确界定阿司匹林一级预防使用范围。中国作为发展中国家,心血管病患病率及患者数仍在上升,心血管死亡占比大^[16],不健康的生活方式和心血管危险因素增加。改善生活方式,控制高危因素是一级预防的关键,在高危有适应证人群应用低剂量的阿司匹林也是其内容之一。新指南强调在戒烟、严格控制血压、血糖和血脂等高危因素后应评估是否有使用阿司匹林指征,但对>70 岁的高龄患者,因消化道出血明显增加,不推荐使用阿司匹林一级预防。阿司匹林有致出血(消化道出血)的副作用,其出血事件抵消部分临床获益,但出血事件是可避免的,识别并排除出血高危因素,检查并治愈消化道疾病,合并使用质子泵抑制剂等,最大可能降低出血风险。在具有多重危险因素,10 年 CVD 风险≥10%,并且能有效预防出血副作用的人群中,使用阿司匹林一级预防获益大于风险。

阿司匹林心血管疾病一级预防的研究显示,对糖尿病患者,阿司匹林可降低心血管事件的发病率,对心血管疾病风险中危及高龄患者,不仅能带来临床获益,且使消化道出血风险增加。然而,以上试验均在国外进行,中国有心血管疾病患病率高,危险因素控制不佳等现状,对于中国高血压患者,特别是心血管疾病风险中危及老年患者,使用阿司匹林进行一级预防的时机及剂量,还有待针对中国人群的研究。

参考文献

- [1] U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale [J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136(2): 157-160.
- [2] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1036-1046.
- [3] Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1572-1574.

(下转第 637 页)

- [J]. *World Neurosurg*, 2016, 89:139-146.
- [22] Xuan Z, Zhou J, Yi L, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index are complementary tools for transcranial Doppler ultrasonography in early diagnosis of intracranial arterial stenosis/occlusion in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1-2):328-334.
- [23] Jeon CH, Han SH, Chung NS, et al. The validity of ankle-brachial index for the differential diagnosis of peripheral arterial disease and lumbar spinal stenosis in patients with atypical claudication[J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(6):1165-1170.
- [24] Shaik MA, Venketasubramanian N, Cheng CY, et al. Ankle brachial index, MRI markers and cognition: the epidemiology of dementia in Singapore study[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:272-277.
- [25] Ma W, Zhang B, Yang Y, et al. Correlating the relationship between interarm systolic blood pressure and cardiovascular disease risk factors[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2017, 19(5):466-471.
- [26] Değer SB, Yucel SM, Demirag MK, et al. Relationship of inter-arm systolic blood pressure difference with subclavian artery stenosis and vertebral artery stenosis in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(2):136-141.
- [27] Chang Y, Choi GS, Lim SM, et al. Interarm systolic and diastolic blood pressure difference is diversely associated with cerebral atherosclerosis in noncardioembolic stroke patients[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 31(1):35-42.
- [28] Wang Y, Zhang J, Qian Y, et al. Association of inter-arm blood pressure difference with asymptomatic intracranial and extracranial arterial stenosis in hypertension patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29894.
- [29] Chang Y, Lee SA, Lee SH, et al. Interarm blood pressure difference has various associations with the presence and burden of cerebral small-vessel diseases in noncardioembolic stroke patients[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(2):159-167.
- [30] Yu S, Ji H, Lu Y, et al. Significance of the combination of inter-limb blood pressure differences in the elderly: the northern Shanghai study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(7):884-892.
- [31] Zhang Y, Peng K, Liu J, et al. Carotid intima-media thickness and plaques are associated with indicators of peripheral artery diseases in patients with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144:245-251.
- [32] Reed GW, Young L, Bagh I, et al. Hemodynamic assessment before and after endovascular therapy for critical limb ischemia and association with clinical outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(23):2451-2457.
- [33] Randhawa MS, Reed GW, Grafmiller K, et al. Prevalence of tibial artery and pedal arch patency by angiography in patients with critical limb ischemia and noncompressible ankle brachial index[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5):963-964.

收稿日期:2019-12-19

(上接第 629 页)

- [4] 黄秋瑾, 胡蓉. 高血压合并糖尿病患者血压控制率和控制目标的探讨[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(7):973-976.
- [5] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. *Circulation*, 2007, 115(1):114-126.
- [6] Zalewska J. Acetylsalicylic acid does not prevent progression of primary circulatory disorders in patients without symptoms of arterial disease and diabetes—POPADAD trial[J]. *Kardio Pol*, 2009, 67(2):213-214.
- [7] Hebert PR, Schneider WR, Hennekens CH. Use of aspirin among diabetics in the primary prevention of cardiovascular disease: need for reliable randomized evidence and astute clinical judgment[J]. *J Gen Intern Med*, 2009, 24(11):1248-1250.
- [8] Younis N, Williams S, Soran H. Aspirin therapy and primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(11):997-1000.
- [9] Farkouh ME. ACP Journal Club. Aspirin and/or antioxidants did not prevent CV events in diabetes and peripheral arterial disease[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(2):JCI-8.
- [10] ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1529-1539.
- [11] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16):1509-1518.
- [12] Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23):2510-2520.
- [13] 程留芳. 老年上消化道出血临床特点及与药物相关性[C]. 中华医学会老年医学分会; 中华医学会第四届全国老年消化专业学术会议论文集, 2008: 56-59.
- [14] 陈夏欢, 刘梅林, 秦名芳, 等. 小剂量阿司匹林对老年人血小板聚集率的影响和短期安全性评估: 一项多中心随机对照临床研究[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(9):900.
- [15] 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识写作组. 2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识[J/OL]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2019, 2:e1000020 (2019-08-19).
- [16] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3):209-220.

收稿日期:2019-11-23