



长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的有效性及安全性分析

王从过, 唐珊珊, 马晶晶, 李金平, 李小雄, 黄洁, 孙广鑫, 屈洪党, 周华东

引用本文:

王从过,唐珊珊,马晶晶,李金平,李小雄,黄洁,孙广鑫,屈洪党,周华东. 长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的有效性及安全性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(10): 1372-1376,1382.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.010>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

平均血小板容积对rtPA静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中病人预后的预测价值

The predict value of the mean platelet volume on prognosis of the ischemic stroke patients treated with rtPA intravenous thrombolysis

蚌埠医学院学报. 2018, 43(11): 1501-1504 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.11.032>

脑小血管病总体负担对缺血性脑卒中rt-PA溶栓预后的影响

Effect of the overall burden of cerebral small vessel disease on the prognosis of rt-PA thrombolysis in ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2022, 47(2): 215-218 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.02.020>

银丹心脑通联合阿司匹林对缺血性脑卒中患者神经功能及血液流变学的影响

Yindan Xinnaotong combined with aspirin on the influence of neural function and hemorheology in patients with stroke

蚌埠医学院学报. 2016, 41(10): 1337-1339 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.10.025>

低剂量阿托伐他汀联合依折麦布 治疗缺血性卒中病人高脂血症的效果

Effect of low-dose of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of hyperlipidemia in patients with ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2019, 44(10): 1352-1355 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.10.016>

尼可地尔对缺血性心肌病患者心功能的影响

Effect of the nicorandil on the cardiac functions of patients with ischemic cardiomyopathy

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1354-1356 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.020>

长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的有效性及安全性分析

王从过¹, 唐珊珊², 马晶晶¹, 李金平¹, 李小雄¹, 黄洁¹, 孙广鑫¹, 屈洪党¹, 周华东^{1,3}

[摘要] **目的:**探讨长期服用阿司匹林对缺血性脑卒中的有效性及安全性。**方法:**纳入 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在重庆市陆军特色医学中心体检中心的老年人群, 入组时纳入 2 381 人, 随访丢失 263 人, 5 年随访结束时共 2 118 人被纳入基线分析, 平均年龄 71.7 岁, 51.1% 是男性。根据阿司匹林的服用情况进行分组, 其中阿司匹林组被定义为根据处方记录入组时服用阿司匹林者, 非阿司匹林组被定义为入组后观察期间未服用阿司匹林者。研究中观察的主要结果为缺血性脑卒中, 包括缺血性脑梗死和短暂性脑缺血(TIA); 次要结果为心绞痛、心肌梗死、心血管死亡和全因死亡。安全性结果包括胃肠道出血、颅内出血和其他部位的出血, 采用 Cox 比例风险模型估计阿司匹林与缺血性脑卒中的关系。**结果:**阿司匹林组共 1 015 人, 非阿司匹林组 1 103 人。5 年随访结束时, 阿司匹林组 381 人、非阿司匹林组 491 人发生缺血性脑卒中。主要结果和次要结果(心绞痛、心肌梗死)在 2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 心血管死亡与全因死亡差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿司匹林组胃肠道出血(4.2% VS 2.4%)和胃肠道不良反应(16.1% VS 8.3%)高于非阿司匹林组($P < 0.05$)。阿司匹林组与非阿司匹林组比较, 服用阿司匹林 < 13 个月、13 ~ 24 个月、25 ~ 36 个月和 37 ~ 48 个月缺血性脑卒中的风险显著降低($P < 0.05$), 而服用阿司匹林 49 ~ 60 个月缺血性脑卒中发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**长期服用阿司匹林降低缺血性脑卒中的发生有效性逐渐降低, 并增加胃肠道出血的风险。

[关键词] 缺血性脑卒中; 阿司匹林; 长期抗血小板治疗; 出血; 老年人

[中图分类号] R 743.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.010

Analysis of the efficacy and safety of long-term aspirin in the prevention of ischemic stroke

WANG Cong-guo¹, TANG Shan-shan², MA Jing-jing¹, LI Jin-ping¹, LI Xiao-xiong¹,

HUANG Jie¹, SUN Guang-xin¹, QU Hong-dang¹, ZHOU Hua-dong^{1,3}

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Emergency, General Hospital of Chongqing Iron and Steel Co. Ltd., Chongqing 400080;

3. Department of Neurology, Army Characteristic Medical Center, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of long-term aspirin in the treatment of ischemic stroke. **Methods:** A total of 2 381 elderly people in the Physical Examination Center of Chongqing Army Characteristic Medical Center from January 2015 to May 2016 were included. A total of 2 118 people were included in the baseline analysis at the end of 5-year follow-up. The mean age was 71.7 years, and 51.1% were male. The patients were divided into two groups according to the use of aspirin, in which the aspirin group was defined as those who took aspirin when they were recorded according to the prescription, and the non-aspirin group was defined as those who did not take aspirin during the observation period. The primary results observed in the study were ischemic stroke, including ischemic cerebral infarction and transient cerebral ischemia (TIA), and the secondary results were angina pectoris, myocardial infarction, cardiovascular death and all-cause death. Safety results included gastrointestinal hemorrhage, intracranial hemorrhage and other bleeding. Cox proportional hazard model was used to estimate the relationship between aspirin and ischemic stroke. **Results:** There were 1 015 patients in aspirin group and 1 103 patients in non-aspirin group. At the end of 5-year follow-up, ischemic stroke occurred in 381 patients in the aspirin group and 491 in the non-aspirin group. The primary and secondary results (angina pectoris, myocardial infarction) were significantly different between the two groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference between cardiovascular death and all-cause death ($P > 0.05$). Gastrointestinal bleeding (4.2% vs 2.4%) and gastrointestinal adverse reactions (16.1% vs 8.3%) in the aspirin group were higher than those in the non-aspirin group ($P < 0.05$). The risk of ischemic stroke was significantly reduced after taking aspirin for < 13 months, 13 - 24 months, 25 - 36 months and 37 - 48 months ($P < 0.05$), but there was

no significant difference in the incidence of ischemic stroke after taking aspirin for 49 - 60 months ($P > 0.05$).

Conclusions: Long-term use of aspirin gradually reduces the effectiveness of preventing ischemic stroke and increases the risk of gastrointestinal bleeding.

[Key words] ischemic stroke; aspirin; long-term antiplatelet therapy; bleeding; elderly

[收稿日期] 2022-01-26 **[修回日期]** 2022-08-01

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 重庆市钢铁集团公司总医院 急救部, 400080; 3. 陆军特色医学中心 神经内科, 重庆 400042

[作者简介] 王从过(1990-), 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 周华东, 博士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: zhouhuad@163.com

脑卒中目前是全球老年人群主要的死亡和致残原因,全球每年新增病例超过 1 300 万例,在我国,缺血性脑卒中发病率持续上升,而出血性卒中发病率呈缓慢下降趋势^[1-3]。阿司匹林等抗血小板药物作为心脑血管疾病二级预防的基石,已被证实可降低心脑血管事件的早期风险中具有重要作用^[4-5]。而从 21 世纪初,在国内外患有高血压、糖尿病和血脂异常等血管危险因素 50 岁以上的中老年人,已经开始服用阿司匹林用来预防缺血性卒中,对缺血性心脑血管疾病的发生起到了有效的防治作用。但是,值得注意的是,一些中老年人服用阿司匹林长达 5 年或 10 年以上,但仍有部分人群出现复发性卒中。长期服用阿司匹林还有预防脑卒中的作用吗?因为阿司匹林存在抵抗作用,所以长期服用阿司匹林对脑卒中的预防作用可能极小,而阿司匹林的不良反应较为突出,如消化道出血、脑出血等。这些问题虽然国内外已有一些研究,但随访时间都较短,3 年以上的随访研究很少,没有强有力的证据证明阿司匹林的利弊作用^[6-7]。所以需要探讨 5 年以上长期服用阿司匹林对脑卒中的防治作用,阿司匹林的不良反应是否增加了老年人的死亡率和胃肠道出血等问题。本研究通过前瞻性临床研究探讨长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在重庆市陆军特色医学中心体检就诊的老年人。根据阿司匹林的服用情况进行分组,其中阿司匹林组被定义为根据处方记录入组时服用阿司匹林(100 mg/d,片剂,Bayer S. p. A)者,非阿司匹林组被定义为入组后观察期间未服用阿司匹林者。本研究纳入研究对象从入组日期起确定为随访开始日期,随访时间为 5 年,随访结束时间为 2021 年 5 月 31 日。入组标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)服用阿司匹林组不限制过去是否有阿司匹林的服药史;(3)未服用阿司匹林组在过去 6 个月及以上无阿司匹林的服药史。本研究中观察的主要结果为缺血性脑卒中的发生,包括急性脑梗死和短暂性脑缺血发作(TIA);观察的次要结果为心绞痛、急性心肌梗死、心血管死亡和全因死亡。安全性分析,包括胃肠道出血、颅内出血和其他部位的出血。缺血性脑卒中的诊断需要影像学表现以及卒中的临床症状与体征,NIHSS 评分 ≥ 2 分;NIHSS 评分范围为 0(无症状)~42(最严重的神经功能缺损)分。排除标准:(1)服用除阿司匹林以外的抗血小板药物;(2)有心肌梗死病史、脑

卒中病史或严重心力衰竭病史;(3)既往有出血史、凝血功能障碍、消化性出血史或严重肝、肾及呼吸系统疾病;(4)任何系统恶性肿瘤;(5)患有精神疾病、耳聋、盲人、痴呆等不能配合调查者。本研究获得大坪医院医学伦理审查委员会的批准,所有受试者均提供知情同意书。

1.2 方法 设立本项研究数据库,收集信息包括性别、年龄、吸烟、饮酒、伴随疾病、发病 30 d 的 NIHSS 评分、发病 90 d 的改良 Rankin 量表(mRS)评分。对观察对象进行面对面或电话随访,因病情严重性、语言障碍而无法回应者,对知情的代理人(如家庭成员或护理人员)进行随访。随访包括阿司匹林服用情况、缺血性心血管事件、心血管死亡及全因死亡、任何出血事件。每年服用阿司匹林时间 ≥ 6 个月入组。吸烟被划分为三类:过去吸烟者(停止吸烟至少 6 个月)、现在吸烟者和从不吸烟者。饮酒者划分为 4 个类型:每日饮酒者、每周饮酒者、每月饮酒者和偶尔饮酒者;教育水平分为 3 类:高(大学及以上)、中(初中和高中)、低(小学及以下)。城乡定义为在城镇级别及以上或农村生活时间 ≥ 6 个月;体质指数以体质量(kg)除以身高平方(m^2)计算。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验,使用 Cox 比例风险模型计算危险比(HR)和 95% 置信区间(95% CI)。

2 结果

2.1 2 组一般资料比较 入组时纳入 2 381 人,随访丢失 263 人,其中 87 人拒绝进一步参与,176 人搬离原住所,随访结束时共 2 118 人被纳入基线分析,其中阿司匹林组共 1 015 人,非阿司匹林组共 1 103 人,平均年龄 71.7 岁,男 1 083 人(51.1%),女 1 035 人(49.2%)。在 2 118 名研究对象中,5 年随访结束时,阿司匹林组 381 人、非阿司匹林组 491 人发生缺血性脑卒中。在血管危险因素中,血脂异常(39.8%)、高血压(31.2%)和 2 型糖尿病(27.8%)是最常见的疾病。在基线特征方面,阿司匹林组与非阿司匹林组差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

2.2 阿司匹林组与非阿司匹林组的主要及次要结果 阿司匹林组 381 人、非阿司匹林组 491 人发生了缺血性脑卒中,主要结果急性脑梗死和 TIA 在阿司匹林组与非阿司匹林组之间差异有统计学意义(急性脑梗死:调整后 $HR = 0.879, 95\% CI: 0.763 \sim 0.977, P < 0.05$; TIA:调整后 $HR = 0.862, 95\% CI: 0.781 \sim 0.958, P < 0.05$)。次要结果中,心绞痛(调

整后 $HR = 0.924, 95\% CI, 0.786 \sim 0.992, P < 0.05$)、心肌梗死 (调整后 $HR = 0.728, 95\% CI: 0.612 \sim 0.969, P < 0.05$) 在 2 组之间差异有统计学意义; 心血管死亡 (调整后 $HR = 0.976, 95\% CI: 0.718 \sim 1.474, P > 0.05$)、全因死亡 (调整后 $HR = 1.043, 95\% CI: 0.806 \sim 1.346, P > 0.05$) 在 2 组差异无统计学意义。在服用阿司匹林组与未服用阿司匹林组间比较, 30 d NIHSS 评分、90 d mRS 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 2)。

表 1 阿司匹林组与非阿司匹林组的基线特征 [n ; 百分率 (%)]

| 基线特征 | 阿司匹林组 ($n = 1015$) | 非阿司匹林 ($n = 1103$) | χ^2 | P |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|-------|
| 男 | 522(51.4) | 561(50.9) | 0.07 | >0.05 |
| 年龄/岁 | | | | |
| 60 ~ | 427(42.1) | 477(43.2) | | |
| 70 ~ | 404(39.8) | 432(39.2) | 0.31 | >0.05 |
| 80 ~ | 184(18.1) | 194(17.6) | | |
| 教育水平 | | | | |
| 低 | 552(54.4) | 593(53.8) | | |
| 中 | 316(31.1) | 345(31.3) | 0.09 | >0.05 |
| 高 | 147(14.5) | 164(14.9) | | |
| 城市 | 444(43.7) | 486(44.1) | 0.02 | >0.05 |
| BMI/(kg/m^2) | | | | |
| ≤ 24 | 683(67.3) | 729(66.1) | 0.34 | >0.05 |
| >24 | 332(32.7) | 374(33.9) | | |
| 伴随疾病 | | | | |
| 高血压 | 317(31.2) | 345(31.3) | 0.00 | >0.05 |
| 糖尿病 | 286(28.2) | 304(27.6) | 0.10 | >0.05 |
| 血脂异常 | 414(40.8) | 429(38.9) | 0.79 | >0.05 |
| 慢性肾脏病 | 80(7.9) | 89(8.1) | 0.03 | >0.05 |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 82(8.1) | 90(8.2) | 0.01 | >0.05 |
| 心房颤动 | 89(8.8) | 96(8.7) | 0.00 | >0.05 |
| 血清学检查 ($\bar{x} \pm s$) / (mg/dL) | | | | |
| 低密度脂蛋白 | 127.9 \pm 27.8 | 128.4 \pm 27.3 | 0.04* | >0.05 |
| 高密度脂蛋白 | 58.4 \pm 6.6 | 58.9 \pm 6.2 | 0.14* | >0.05 |
| 三酰甘油 | 135.2 \pm 17.9 | 134.5 \pm 18.1 | 0.11* | >0.05 |
| 吸烟情况 | | | | |
| 不吸烟 | 309(30.4) | 328(29.7) | | |
| 过去吸烟 | 337(33.2) | 357(32.4) | 0.54 | >0.05 |
| 现在吸烟 | 369(36.4) | 418(37.9) | | |
| 饮酒情况 | | | | |
| 偶尔饮酒 | 245(24.1) | 258(23.4) | | |
| 每月饮酒 | 182(17.9) | 190(17.2) | 0.50 | >0.05 |
| 每周饮酒 | 216(21.3) | 244(22.1) | | |
| 每日饮酒 | 372(36.7) | 411(37.3) | | |

* 示 t 值

表 2 阿司匹林组与非阿司匹林组的主要及次要结果

| 特征 | 阿司匹林组 | | 非阿司匹林组 | | HR(95% CI)* | P |
|---------------|-------|-------|--------|-------|----------------------|-------|
| | n | 发病率/% | n | 发病率/% | | |
| 主要结果 | | | | | | |
| TIA | 235 | 23.2 | 297 | 26.9 | 0.862(0.781 ~ 0.958) | <0.05 |
| 急性脑梗死 | 146 | 14.4 | 194 | 16.3 | 0.879(0.763 ~ 0.977) | <0.05 |
| 次要结果 | | | | | | |
| 心绞痛 | 166 | 16.4 | 218 | 19.8 | 0.924(0.786 ~ 0.992) | <0.05 |
| 心肌梗死 | 88 | 8.7 | 129 | 11.7 | 0.728(0.612 ~ 0.969) | <0.05 |
| 心血管死亡 | 50 | 4.9 | 56 | 5.1 | 0.976(0.718 ~ 1.474) | >0.05 |
| 全因死亡 | 134 | 13.2 | 142 | 12.9 | 1.043(0.806 ~ 1.346) | >0.05 |
| NIHSS(30 d)/分 | | | | | | |
| 0 ~ 4 | 105 | 71.9 | 109 | 59.6 | 0.841(0.724 ~ 0.982) | <0.05 |
| ≥ 5 | 41 | 28.1 | 74 | 40.4 | 0.852(0.694 ~ 0.963) | <0.05 |
| mRS(90 d)/分 | | | | | | |
| 0 ~ 2 | 75 | 51.6 | 73 | 37.6 | 0.793(0.627 ~ 0.938) | <0.05 |
| ≥ 3 | 71 | 48.4 | 121 | 62.4 | 0.812(0.706 ~ 0.976) | <0.05 |

* 调整年龄、性别、文化程度、居住地、BMI、伴随疾病、吸烟、饮酒状况

2.3 根据阿司匹林使用时间进行缺血性脑卒中事件亚组分析 在阿司匹林组与非阿司匹林组中, 进一步分析了阿司匹林服用时间与缺血性卒中发生的关系。阿司匹林组中服用阿司匹林 < 13 个月、13 ~ 24 个月、25 ~ 36 个月和 37 ~ 48 个月者比非阿司匹林组发生缺血性脑卒中的例数显著降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 而服用阿司匹林 49 ~ 60 个月者与非阿司匹林组发生例数差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

表 3 根据阿司匹林使用时间进行缺血性脑卒中事件亚组分析

| 分组 | n | 发病率/% | HR(95% CI)* | P |
|-----------|-----|-------|----------------------|-------|
| 非服用阿司匹林 | 491 | 44.5 | 1 | — |
| 服用阿司匹林/月 | 381 | 37.5 | 0.837(0.769 ~ 0.976) | <0.01 |
| < 13 | 45 | 4.4 | 0.718(0.685 ~ 0.917) | <0.01 |
| 13 ~ | 57 | 5.6 | 0.821(0.714 ~ 0.946) | <0.05 |
| 25 ~ | 73 | 7.2 | 0.834(0.742 ~ 0.968) | <0.05 |
| 37 ~ | 92 | 9.1 | 0.892(0.781 ~ 0.986) | <0.05 |
| ≥ 49 | 114 | 11.2 | 0.979(0.826 ~ 1.193) | >0.05 |

* 调整年龄、性别、文化程度、居住地、BMI、伴随疾病、吸烟、饮酒状况

2.4 安全性分析 阿司匹林组与非阿司匹林组比较, 颅内出血、其他部位出血和胃肠道肿瘤发生情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但 2 组在胃肠道出血 (4.2% VS 2.4%) 和胃肠道不良反应 (16.1% VS 8.3%) 方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。

表 4 阿司匹林组与非阿司匹林组安全性结果分析

| 特征 | 阿司匹林组 | | 非阿司匹林组 | | RR(95% CI) | P |
|---------|-------|-------|--------|-------|--------------------|-------|
| | n | 发病率/% | n | 发病率/% | | |
| 颅内出血 | | | | | | |
| 脑出血 | 15 | 1.5 | 8 | 0.9 | 1.366(1.010~1.848) | >0.05 |
| 蛛网膜下腔出血 | 6 | 0.6 | 4 | 0.3 | 1.254(0.754~2.083) | >0.05 |
| 硬膜下出血 | 7 | 0.7 | 5 | 0.4 | 1.219(0.754~1.970) | >0.05 |
| 胃肠道出血 | 43 | 4.2 | 26 | 2.4 | 1.314(1.087~1.587) | <0.05 |
| 其他部位出血 | 3 | 0.3 | 2 | 0.2 | 1.253(0.612~2.566) | >0.05 |
| 胃肠道肿瘤 | 14 | 1.4 | 19 | 1.7 | 0.884(0.592~1.318) | >0.05 |
| 胃肠道不良事件 | | | | | | |
| 胃/腹部疼痛 | 62 | 6.1 | 32 | 2.9 | 1.401(1.203~1.631) | <0.01 |
| 反流性食管炎 | 47 | 4.6 | 29 | 2.6 | 1.305(1.087~1.566) | <0.05 |
| 胃十二指肠溃疡 | 54 | 5.3 | 31 | 2.8 | 1.344(1.137~1.589) | <0.05 |

3 讨论

阿司匹林目前是抗血小板治疗中研究和临床应用最为广泛的抗血小板药物^[6],从众多国际著名研究中可以看出阿司匹林在心脑血管疾病防治中的重要作用。2019 年公布的美国心血管病一级预防指南指出,仅推荐以小剂量(75~100 mg/d)用于心血管风险较高且出血风险较低的 40~70 岁成年人。但值得注意的是,阿司匹林等抗血小板药物在国内均存在着被广泛应用甚至滥用的问题。在美国,大约有 2 900 万 ≥40 岁的成年人,没有心血管疾病的症状,通过每天服用阿司匹林作为预防措施,其中超过 660 万成年人在没有医生的建议下服用阿司匹林^[7]。在中国,近 20 年来,阿司匹林也被广泛应用于缺血性心脑血管疾病的预防,而中国也存在 ≥50 岁没有心血管疾病症状的成年人每天服用阿司匹林的现象。短时间应用阿司匹林在防治脑卒中方面的作用是可以肯定的,但最需要探讨的是长期服用阿司匹林对缺血性脑卒中的有效性和安全性。

2014 年,日本初级预防项目(JPPP)是一个多中心、开放标签、随机、平行组实验,共纳入 14 464 例年龄 60 岁以上伴有血管危险因素的病人,平均随访 5.02 年。结果显示,与未服用阿司匹林相比,每日口服低剂量阿司匹林并没有显著降低 60 岁以上患有动脉粥样硬化危险因素人群非致命性脑卒中、心肌梗死、心血管死亡的风险。但是降低了非致死性心肌梗死和 TIA 的发生率,同时显著增加了出血风险^[8]。2017 年,日本的一项随机、开放标签、标准护理对照的关于糖尿病病人阿司匹林一级预防动脉粥样硬化(JPAD)实验,对纳入的 2 539 例无心血管疾

病的 2 型糖尿病病人进行了长达 10 年的随访,结果显示低剂量阿司匹林(每天 81 mg 或 100 mg)不影响心血管事件的发生风险;在调整了年龄、性别、血糖控制、肾功能、吸烟状况、高血压和血脂异常多变量 Cox 比例风险模型后结果相似,并且增加了 2 型糖尿病病人消化道出血的风险^[9]。因为糖尿病病人是心血管事件的高危人群,低剂量阿司匹林治疗可能在预防糖尿病病人和非糖尿病病人心血管事件方面有不同的效果。这可能与糖尿病病人的血小板功能障碍^[10]、血小板周转增加或阿司匹林抵抗降低了阿司匹林的疗效有关,但确切的机制目前尚不清楚^[11]。增加阿司匹林剂量或每日 2 次低剂量阿司匹林治疗可能是阿司匹林预防糖尿病病人心血管疾病的治疗选择,但由于缺乏评估此类策略的随机实验数据,这些阿司匹林治疗方案的临床意义仍不确定^[12]。然而,2018 年在一项糖尿病病人中探讨心血管事件发生的研究中,共纳入 15 480 例参与者包括糖尿病和非糖尿病,平均随访 7.4 年,探讨阿司匹林预防脑卒中发生的作用,结果发现,阿司匹林组的严重血管事件发生率明显低于安慰剂组;相比之下,阿司匹林组有 4.1% 发生了严重出血事件,而安慰剂组有 3.2% 发生了严重出血事件,大部分出血是胃肠道出血和其他出血。出血的危害在很大程度上抵消了绝对的好处^[5]。本研究在使用阿司匹林的所有亚组中观察到现在吸烟与每日饮酒者中心血管事件风险显著增加这一趋势。根据目前的研究结果,生活方式相对健康的阿司匹林使用者发生心脑血管事件的风险较低,这表明患有血管危险因素的人群,除了使用阿司匹林外,还必须考虑到生活方式的干预,如戒烟戒酒、加强锻炼、增加蔬菜水果的摄入等,以降低这种风险。关于胃肠道肿瘤的发生风险,本研究的结果与先前报道的结果一致,阿司匹林的使用与癌症发病率或死亡率无关^[13]。

虽然阿司匹林等抗血小板药物可降低脑缺血事件的早期风险,但其所带来的不良反应也不容忽视,它们的类型和严重程度因使用剂量和持续时间、病人潜在的风险因素而不同。ROQUER 等^[14]在 2005 年 5 月至 2015 年 4 月期间对 529 例原发性脑出血病人进行了长达 10 年的前瞻性研究,结果表明抗血小板预处理与脑出血的预后和死亡率之间关系密切,而且双重抗血小板治疗更会导致出血风险升高。2018 年,LAU 等^[15]对 2 个独立的队列开展抗血小板治疗(牛津血管研究/主要为白种人;香港大学/主要是中国人)的前瞻性研究表明,在短暂性脑缺

血发作/缺血性脑梗死病人中使用抗血小板治疗1年后脑出血的风险可能超过其获益,而且在中国人中更为明显。QIU等^[16]对纳入了37项研究的20988名参与者进行的荟萃分析表明,抗血小板治疗组脑微出血的发生率高于非抗血小板治疗组,脑出血发生率也高于无脑微出血的参与者。为了进行安全性评估,我们比较了老年病人中使用阿司匹林和未使用阿司匹林的出血风险,结果显示,阿司匹林组的出血性脑卒中发生风险与非阿司匹林组相比发生风险没有增加,与既往的研究报道^[5,17-18]结果一致。

长期服用阿司匹林等抗血小板药物的病人中仍然有部分人会发生心脑血管事件。在本研究亚组分析中,发现服用阿司匹林<13个月、13~24个月、25~36个月和37~48个月比非阿司匹林组中同期发生缺血性脑卒中的风险显著降低,而使用阿司匹林49~60个月则没有观察到这样的益处。在本研究随访结束后,仍有部分研究对象再次发生缺血性脑卒中而入院治疗,其中不乏服用阿司匹林超过5年以上者,因此,有人提出了抗血小板药物耐药性理论。阿司匹林等抗血小板药物抵抗可以定义为常规剂量的抗血小板药物不能产生抗血栓形成作用,又被称为“耐药”或“治疗反应变异”等,目前尚无确切而统一的定义。目前,阿司匹林抵抗导致心血管疾病发生风险增高的机制尚不明确,是因为病人的依从性差,还是其他因素抵消了阿司匹林带来的获益,需要进一步研究证实。目前国内外关于阿司匹林抵抗的研究结果有很大差异。2017年,GUIRGIS等^[19]发表的一篇关于外周动脉疾病中阿司匹林和氯吡格雷耐药性研究综述指出,阿司匹林抵抗患病率为6.7%~59.5%。2020年WISNIEWSKI等^[20]人进行的一项对101例缺血性脑卒中病人为期3年的随访研究表明,阿司匹林抵抗组再发血管事件的风险显著高于阿司匹林敏感组。

本研究存在局限性:第一,阿司匹林组中过去服用阿司匹林者也纳入了研究,即并不是所有研究对象从研究入组登记之日才开始服用阿司匹林。阿司匹林服用半年以上者有42.3%(429人),服用阿司匹林1年以上者有29.2%(296人),入组前服用阿司匹林的这段时间没有计入随访研究时间。第二,有18.8%(191人)接受阿司匹林抗血小板治疗呈间断性服药,对停用阿司匹林未超过6个月者也纳入研究结果分析,可能会影响了本项研究的结果。第三,缺血性脑卒中中仅分为急性脑梗死和TIA 2组,脑梗死没有进一步分型进行分层研究,需要开展进

一步的临床研究。

综上所述,本项研究显示服用阿司匹林能降低缺血性脑卒中的发生率,但长期服用的有效性逐渐降低,并存在增加胃肠道出血等问题。中国长期服用阿司匹林的人口基数大,服药时间长,进一步开展更大规模的临床研究,对于长期服用阿司匹林预防缺血性脑卒中具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145.
- [2] 刘婷, 蔡奔, 陈南星, 等. 缺血性脑卒中病人日常生活活动能力的影响因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(5): 669.
- [3] LIU S, LI Y, ZENG X, *et al.* Burden of cardiovascular diseases in China, 1990-2016: Findings from the 2016 global burden of disease study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4): 342.
- [4] VIRANI SS, ALONSO A, BENJAMIN EJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e1396.
- [5] BOWMAN L, MAFHAM M, WALLENSDZUS K, *et al.* Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1529.
- [6] 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.
- [7] ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596.
- [8] 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.
- [9] SAITO Y, OKADA S, OGAWA H, *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2017, 135(7): 659.
- [10] PAVEN E, DILLINGER JG, BAL DIT SOLLIER C, *et al.* Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(5): 370.
- [11] OH MS, YU KH, LEE JH, *et al.* Aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volume [J]. *Neurology*, 2016, 86(19): 1808.
- [12] CAPODANNO D, ANGIOLILLO DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2016, 134(20): 1579.

- 肾病的疗效及对肝肾功能的影响[J]. 中国老年学, 2018, 38(4):874.
- [5] YARIBEYGI H, ATKIN SL, SAHEBKAR A. Interleukin-18 and diabetic nephropathy: A review [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):5674.
- [6] 严倩华, 邹燕勤. 国医大师邹燕勤教授从脾肾论治糖尿病肾病[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2):109.
- [7] 中华中医药学会肾病学会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行版)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7):7.
- [8] 国家中医药管理局. 中药新药临床应用研究原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:233.
- [9] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6):548.
- [10] WILSON PC, WU H, KIRITA Y, *et al.* The single-cell transcriptomic landscape of early human diabetic nephropathy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(39):19619.
- [11] NAGIB AM, ELSAYED MATTER Y, GHEITH OA, *et al.* Diabetic nephropathy following posttransplant diabetes mellitus [J]. Exp Clin Transplant, 2019, 17(2):138.
- [12] 陈娟, 高鹏霞, 石敏, 等. 血清炎症细胞因子水平与糖尿病肾病病情进展的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(2):106.
- [13] 杨永福. 生脉地黄汤辅助治疗糖尿病肾病 40 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(21):115.
- [14] 牛少强, 卢玉轩, 崔艳超, 等. 针刺配合生脉地黄汤治疗肺肾气虚型煤工尘肺的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(9):987.
- [15] 张明珠, 焦莹, 王玉君, 等. 中药灌肠治疗中风急性期顽固性呃逆 36 例的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):428.
- [16] 沈雪贞, 钟宝珠. 辨证施护联合中药保留灌肠在糖尿病肾病护理中的应用[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(24):188.
- [17] 陈亮, 张诚, 丁英钧. 通心络胶囊联合津力达颗粒对糖尿病肾病大鼠 TGF- β 1/Smad 信号转导通路的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):3186.
- [18] 祖丽华, 秦玖刚. 分清养阴汤对糖尿病肾病患者肾功能及血清 TGF- β 1, MMP-9, TIMP-1 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5):1189.
- [19] 徐敏, 项荣. 哌唑嗪对糖尿病肾病大鼠肾纤维化与基质金属蛋白酶表达水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21):46.
- [20] 陈钊, 田李芳, 马晓桃, 等. 血清 sCD40L, sICAM-1 水平检测对 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 山东医药, 2019, 59(22):1.
- [21] 黄雅兰, 黄国东, 蔡林坤, 等. 壮药复方仙草颗粒治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及对患者内皮功能, 血液流变学, 免疫功能的影响[J]. 中国全科医学, 2020, 23(24):3086.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 1376 页)

- [13] MCNEIL JJ, NELSON MR, WOODS RL, *et al.* Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly [J]. N Engl J Med, 2018, 379(16):1519.
- [14] ROQUER J, VIVANCO HIDALGO RM, OIS A, *et al.* Antithrombotic pretreatment increases very-early mortality in primary intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2017, 88(9):885.
- [15] LAU KK, LOVELOCK CE, LI L, *et al.* Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review [J]. Stroke, 2018, 49(6):1434.
- [16] QIU J, YE H, WANG J, *et al.* Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis [J]. Stroke, 2018, 49(7):1751.
- [17] HILKENS NA, ALGRA A, KAPPELLE LJ, *et al.* Early time course of major bleeding on antiplatelet therapy after TIA or ischemic stroke [J]. Neurology, 2018, 90(8):e683.
- [18] 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.
- [19] GUIRGIS M, THOMPSON P, JANSEN S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease [J]. J Vasc Surg, 2017, 66(5):1576.
- [20] WIŚ NIEWSKI A, FILIPSKA K, SIKORA J, *et al.* Aspirin resistance affects medium-term recurrent vascular events after cerebrovascular incidents: a three-year follow-up study [J]. Brain Sci, 2020, 10(3):179.

(本文编辑 周洋)