

阿司匹林在糖尿病一级预防中的临床应用

穆 林 王永亮 吴永全

随着糖尿病病人数的逐年增加,随之而来的心脑血管并发症问题日益受到关注。Haffner 在其研究中发现糖尿病患者心脑血管事件的患病率和病死率是非糖尿病者的 2~4 倍,并提出糖尿病是冠心病的等危症^[1]。美国疾病预防控制中心 2008 年调查显示超过 65 岁的糖尿病患者 68% 死于冠心病,16% 死于脑卒中^[2]。因此,对糖尿病患者心脑血管事件的预防工作迫在眉睫。阿司匹林作为抗血小板药物应用于有心肌梗死或脑卒中高危因素患者的二级预防已经得到循证医学的证实^[3]。但阿司匹林在糖尿病患者中作为一级预防应用的循证证据尚不充分,仍存在着诸多争议,现就这方面进行综述。

一、阿司匹林应用于糖尿病一级预防的临床试验

迄今为止,正式公布的阿司匹林用于心血管疾病一级预防的相关研究共有 9 项。其中 6 项研究——英国医生研究(british medical doctors, BMD)^[4]、血栓形成预防试验(thrombosis prevention trial, TPT)^[5]、女性健康研究(women' health study, WHS)^[6]、美国医师研究(physicians' health study, PHS)^[7]、高血压最佳治疗研究(hypertension optimal treatment, HOT)^[8]、一级预防研究(primary prevention project, PPP)^[9]。这些研究以普通人群为基础,并没有特别关注糖尿病患者。在上述试验中,糖尿病患者所占的比例为 1%~22% 不等。2008 年完成的两项大规模临床试验日本糖尿病阿司匹林一级预防动脉粥样硬化试验(japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes, JPAD)^[10]和动脉病变与糖尿病进展预防研究(prevention of progression of arterial disease and diabetes, POPADAD)^[11]以及一项较早期的研究糖尿病肾病的早期治疗(early treatment of diabetic retinopathy study, ETDRS)^[12]则全部入选的是糖尿病患者。现就上述各项研究所得结论简述如下:

BMD 和 TPT 是针对男性的缺血性心血管疾病一级预防所做的研究,其中 BMD 研究认为虽然阿司匹林组(500mg/d)与对照组相比较总的病死率降低了

10%,但这一区别没有统计学差异^[4,5]。TPT 研究结果显示与安慰剂组比较,75mg/d 阿司匹林使缺血性心血管事件降低了 20% ($P=0.040$),并认为阿司匹林减少了非致死性缺血性心脏病的发生率。

而 WHS 则是一项关于小剂量阿司匹林(100mg/d)在女性心血管疾病一级预防中作用的研究,结果发现阿司匹林可降低脑卒中的发生[相对危险度(relative risk, RR = 0.70, 95% CI: 0.49~1.00, $P=0.050$],但对心肌梗死和其他血管性死亡的发生风险降低作用有限(RR = 1.02, 95% CI: 0.84~1.25, $P=0.830$),对主要终点事件的减少没有统计学意义^[6]。

PHS、ETDRS、HOT、PPP 以普通人群为研究对象,其中纳入的男女研究对象的比例相近,但所得结论参差不齐^[7-9,12]。PHS 认为阿司匹林(隔日 325mg)作为心血管疾病一级预防用药对心肌梗死发病的减少有重要作用(RR = 0.56, 95% CI: 0.45~0.70, $P=0.000$),但对总体心血管死亡风险的降低作用并不确切(RR = 0.96, 95% CI: 0.6~1.54, $P=0.870$)^[7]。HOT 试验发现阿司匹林(75mg/d)能够有效降低心血管事件发生率($P=0.030$),其中致死性和非致死性心肌梗死发生率可减低 36% ($P=0.002$)^[8]。PPP 的研究结果显示,糖尿病患者阿司匹林组主要终点事件(RR = 0.90, 95% CI: 0.50~1.62)和总体心血管事件(RR = 0.89, 95% CI: 0.62~1.26)没有显著减少,提示服用低剂量阿司匹林(100mg/d)与控制心血管危险因素相比较在糖尿病患者心血管疾病一级预防中所起的作用较小,推测与糖尿病患者的血小板阿司匹林抵抗有关^[9]。

以上几项研究中糖尿病患者所占比例较低,这些结论是否能够推广到糖尿病人群尚不确定。下面就阿司匹林在糖尿病患者一级预防中应用的临床研究做以下着重叙述。

ETDRS 是较早的以糖尿病患者为主要研究对象的临床试验,在收集到的 3711 例患者中有 524 例发生心肌梗死,其中阿司匹林组(650mg/d)241 例,安慰剂组 283 例,阿司匹林在 5 年研究期内将 17% 的高危人群首发心肌梗死的风险降低约 15%,另外,对于

中度糖尿病视网膜病变的高危患者,冠心病事件能降低 10%。结论认为在整个研究期间阿司匹林组与安慰剂组在心肌梗死的发生方面存在差异($RR = 0.83$, $95\% \text{ CI}: 0.66 \sim 1.04$)^[12]。

JPAD 是研究小剂量阿司匹林在 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化一级预防中的随机对照试验。试验选取 163 个中心的 2539 例无冠状血管、脑血管和其他动脉性疾病的 2 型糖尿病患者,随机分为阿司匹林组($81 \sim 100\text{mg/d}$)和非阿司匹林组,平均随访 4.4 年^[10]。一级终点为动脉粥样硬化事件,包括致死性或非致死性缺血性心脏病、致死性或非致死性脑卒中、外周动脉疾病。二级终点为动脉粥样硬化的复合终点以及任何原因所致死亡。结果一共有 154 例动脉粥样硬化事件发生,其中阿司匹林组 68 例(5.4%),非阿司匹林组 86 例(6.7%) [风险比(hazard ratio, $HR = 0.8$, $95\% \text{ CI}: 0.58 \sim 1.10$, $P = 0.160$]。致死性和非致死性冠心病事件阿司匹林组 28 例,非阿司匹林组 35 例($HR = 0.81$, $95\% \text{ CI}: 0.49 \sim 1.33$, $P = 0.400$)。致死性和非致死性脑卒中事件阿司匹林组 28 例,非阿司匹林组 32 例($HR = 0.84$, $95\% \text{ CI}: 0.53 \sim 1.32$, $P = 0.440$)。在此项研究中,未发现低剂量阿司匹林作为一级预防用药降低心血管事件风险。

POPADAD 试验的目的是研究阿司匹林和(或)抗氧化剂治疗与安慰剂比较是否能够更加有效的降低糖尿病患者和无症状外周动脉疾病患者心血管事件的发生率^[11]。试验采用随机、双盲、多中心、 2×2 析因设计并与安慰剂对照的方式进行,干预组给予阿司匹林的剂量为每日 100mg,平均随访 6.7 年。共纳入 1276 名年龄 > 40 岁伴有无症状外周动脉疾病($ABI \leq 0.99$)的 1 或 2 型糖尿病患者。研究的一级终点为致死性冠心病或脑卒中,非致死性心肌梗死或脑卒中,因严重的下肢缺血致踝关节以上截肢。主要二级终点为全因死亡,非致死性心肌梗死,或发生其他血管事件包括脑卒中、短暂脑缺血发作、冠状动脉或外周动脉旁路手术、冠状动脉或外周动脉血管成形术、恶化性心绞痛、间歇性跛行、或严重的下肢缺血。结果发现,阿司匹林组 638 名患者中 116 人发生一级终点事件,非阿司匹林组 638 名入选者中有 117 人发生($HR = 0.98$, $95\% \text{ CI}: 0.76 \sim 1.26$, $P = 0.860$)。其中死于冠心病或脑卒中的人数在阿司匹林组 43 人,非阿司匹林组 35 人($HR = 1.23$, $95\% \text{ CI}: 0.79 \sim 1.93$, $P = 0.360$)。试验所统计的不良事件为恶性肿瘤(阿司匹林组 53 人,非阿司匹林组 68 人, $P =$

0.150)、胃肠道出血(阿司匹林组 28 人,非阿司匹林组 31 人, $P = 0.690$)、消化不良等胃肠道症状(阿司匹林组 73 人,非阿司匹林组 94 人, $P = 0.081$)、心律失常(阿司匹林组 55 人,非阿司匹林组 47 人, $P = 0.410$)、变态反应如皮疹(阿司匹林组 72 人,非阿司匹林组 64 人, $P = 0.470$)。这一研究也没有得出有力证据以支持阿司匹林有益于糖尿病患者心脑血管疾病及致死性血管事件的一级预防。

在以上 3 项由糖尿病患者构成的试验和 6 项包含糖尿病亚组的临床试验中应用阿司匹林预防心血管事件均没有给出确切的结论。

二、荟萃分析

2009 年 ATT 发表了一篇关于阿司匹林在血管性疾病一、二级预防的荟萃分析,这篇荟萃分析主要纳入了 BMD、PHS、TPT、HOT、PPP、WHS 6 项大型试验,涉及病例数 95000 例,其中包括约 4000 例糖尿病患者^[3]。结果发现阿司匹林将严重血管事件的风险降低约 12% (阿司匹林组年发生率 0.51%, 对照组年发生率 0.57%, $P = 0.000$), 其中主要降低的是非致死性心肌梗死的发生($0.18\% \text{ vs } 0.23\%$, $P = 0.000$), 但对脑卒中的控制并没有显著性差异($0.20\% \text{ vs } 0.21\%$, $P = 0.400$; 其中出血性卒中 $0.04\% \text{ vs } 0.03\%$, $P = 0.050$; 其他类型卒中 $0.16\% \text{ vs } 0.18\%$, $P = 0.080$)。血管性疾病总病死率阿司匹林组与对照组之间无显著性差异($0.19\% \text{ vs } 0.19\%$, $P = 0.700$)。阿司匹林组胃肠道出血和颅内出血的发生率显著增加($0.10\% \text{ vs } 0.07\%$, $P = 0.000$)。阿司匹林对糖尿病和无糖尿病患者的血管事件预防作用相近($P = 0.900$)。

2010 年 ADA、AHA、ACCF 联合发表的专家共识^[13]中对上述 9 项临床试验中涉及糖尿病患者的数据进行荟萃分析,发现阿司匹林可使冠心病事件(致死性和非致死性心肌梗死)的发生降低 9%, 但没有得出统计学差异($RR = 0.91$, $95\% \text{ CI}: 0.79 \sim 1.05$, $P = 0.367$)。对于脑卒中而言,服用阿司匹林使患卒中的风险降低 15%, 但同样没有显著性差异($RR = 0.85$, $95\% \text{ CI}: 0.66 \sim 1.11$, $P = 0.131$)。

三、最新指南与专家共识

阿司匹林在成年糖尿病患者心血管事件一级预防中的作用目前尚不确切,依据现有的证据,2010 年专家共识^[13]推荐阿司匹林的应用指南如下:(1)推荐小剂量阿司匹林($75 \sim 162\text{mg/d}$)作为一级预防用药应用于符合如下情况的成年糖尿病患者:50 岁以上男性与 60 岁以上女性伴有吸烟、高血压、血脂异常、

早发冠心病家族史、蛋白尿中至少 1 项并且除出血性风险(既往有胃肠道出血史或消化性溃疡病史,或正在服用非甾体类抗炎药或华法林等增加出血风险的药物)的糖尿病患者^[13]。此类患者虽既往无心血管病史但其心血管危险水平增高(10 年发生心血管事件风险超过 10%),应用小剂量阿司匹林证据水平为 ACCF/AHA II a 级推荐,证据水平 B,ADA 证据水平 C。(2)不推荐 50 岁以下男性与 60 岁以下女性且无其他主要危险因素的糖尿病患者常规应用阿司匹林预防心血管事件。此类患者心血管危险水平较低,10 年心血管事件发生风险低于 5%,应用阿司匹林后发生出血性并发症的潜在风险可能超过其心血管获益。证据水平为 ACCF/AHA III 级推荐,证据水平 C;ADA 证据水平 C。(3)对于 50 岁以下男性或 60 岁以下女性且伴有 1 项或多项危险因素的糖尿病患者,或不伴其他危险因素的 50 岁以上男性和 60 岁以上女性糖尿病患者,可以考虑应用小剂量阿司匹林(75~162mg/d)预防心血管事件。此类患者发生心血管事件的风险为中度,10 年心血管事件发生率为 5%~10%,应用阿司匹林证据水平为 ACCF/AHA II b 级推荐,证据水平 C;ADA 证据水平 E。指南同样提出对于有罹患心血管疾病高危因素的糖尿病患者是否应用阿司匹林仍取决于其他危险因素的有效控制,如血压控制水平及是否戒烟等。患者基线心血管风险性越高,服用阿司匹林进行一级预防的获益幅度就越大。因此在确定是否给予糖尿病患者处方阿司匹林时需要认真评估权衡利弊。

四、问题与展望

有关阿司匹林在糖尿病一级预防中应用的临床试验尚有诸多不足之处,由于患者依从性、随访到位程度、数据丢失以及随访年限、终点事件发生差异等问题的存在均可影响到试验结果,从而导致统计学效能的减低和结论的产生。

目前有两项正在进行的有关在糖尿病患者中应用阿司匹林进行一级预防的研究。ACCEPT-D 是 1 项开放性研究,计划纳入 5170 例年龄>50 岁的糖尿病患者,阿司匹林组服用阿司匹林 100mg/d,非阿司匹林组服用辛伐他汀作为对照,随访主要心血管事件 6 年。ASCEND 纳入 10000 例年龄>40 岁的糖尿病患者采用 2×2 析因设计,了解 100mg 阿司匹林与 ω-3 脂肪酸相对照,以主要血管事件(包括心肌梗死和脑卒中)为终点,评价阿司匹林的一级预防作用。虽然上述试验不一定能够提供预期的答案,但涉及 15000 余人的研究仍将就阿司匹林在糖尿病患者一

级预防中的作用提供重要的信息。

参考文献

- 1 Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes[J]. N Engl J Med,2000,342(14):1040-1042
- 2 Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes[J]. JAm Coll Cardiol,2010,55(25):2878-2886
- 3 Antithrombotic Trialists'(ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease:collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials[J]. Lancet,2009,373(9678):1849-1860
- 4 Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin British male doctors[J]. BMJ,1988,296(6618):313-316
- 5 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial;randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk[J]. Lancet,1998,351(9098):233-241
- 6 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women[J]. N Engl J Med,2005,352(13):1293-1304
- 7 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study[J]. N Engl J Med,1989,321(3):129-135
- 8 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension:principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial[J]. Lancet,1998,351(9118):1755-1762
- 9 Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients:results of the Primary Prevention Project(PPP) trial[J]. Diabetes Care,2003,26(12):3264-3272
- 10 Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes:a randomized controlled trial[J]. JAMA,2008,300(18):2134-2141
- 11 Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial:factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. BMJ, 2008, 337:a1840
- 12 ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14[J]. JAMA,1992,268(10):1292-1300
- 13 Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation[J]. Circulation,2010,121(24):2694-2701

(收稿:2011-04-25)

(修回:2011-05-03)