

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170431

阿司匹林对维持性血透合并糖尿病患者心脑血管事件发生风险的影响

解莹馨[△], 潘 瑜[△], 陈佩华, 张玉梅, 胡 春*

上海交通大学医学院附属第九人民医院肾内科, 上海 201900

[摘要] **目的:** 探讨对维持性血液透析合并糖尿病患者应用阿司匹林降低心脑血管事件的疗效和安全性。**方法:** 选取进行维持性血液透析合并糖尿病的患者为研究对象, 随机分为治疗组和对照组。治疗组患者给予阿司匹林治疗, 对照组不给予阿司匹林治疗。**结果:** 86 例患者纳入队列研究, 其中治疗组 42 例、对照组 44 例。随访 2 年, 2 组全因死亡及心脑血管事件发生率差异无统计学意义; 2 组出血事件发生率差异无统计学意义。**结论:** 阿司匹林不能明显减少维持性血液透析合并糖尿病患者心脑血管事件的发生, 出血风险亦无显著增加。

[关键词] 阿司匹林; 维持性血液透析; 心脑血管事件; 糖尿病

[中图分类号] R 459.5 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy of aspirin in reducing cardiovascular and cerebrovascular events in maintenance hemodialysis patients with diabetes

XIE Ying-xin[△], PAN Yu[△], CHEN Pei-hua, ZHANG Yu-mei, HU Chun*

Department of Nephrology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of reducing cardiovascular events and safety in maintenance hemodialysis(MHD) patients combined with diabetes mellitus by taking aspirin. **Methods:** MHD patients with diabetes were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was treated with aspirin. **Results:** Totally 86 patients were selected, in which 42 cases in treatment group and 44 cases in control group. There was no significant difference in the incidence of all-cause mortality and incidence rate of cardiovascular and cerebrovascular between the two groups, and no significant difference was found in bleeding between the two groups. **Conclusions:** The effect of aspirin in reducing the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in MHD patients combined with diabetes mellitus is not clear, but also show no significant increase in bleeding.

[Key Words] aspirin; maintenance hemodialysis; cardiovascular and cerebrovascular events; diabetes mellitus

近年来, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD) 患病率呈逐年升高趋势, 维持性血液透析患者心脑血管并发症发生率达 36.6%^[1-2]。糖尿病肾病患者常处于高凝状态, 合并糖尿病的 CKD 患者心脑血管疾病发病率尤其高。阿司匹林是一种环氧化酶抑制剂, 能抑制血小板的聚集, 从而起到抗血栓的作用。因此, 目前临床将其作为一线药物应用于心血管疾病, 特别是动脉粥样硬化的一级、二级预防。2002—2004 年国际组织也发表了关于阿

司匹林用于心血管事件(包括外周血管疾病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、冠心病)二级预防的推荐指南^[3-6]。2007 年, 美国糖尿病协会(ADA)和美国心脏协会(AHA)联合发布专家共识: 对心血管事件危险增高的糖尿病患者(包括: 年龄大于 40 岁; 或有心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂异常、蛋白尿等这些额外的危险因素之一), 推荐使用阿司匹林(75~162 mg/d)作为心血管事件的一级预防^[7-8]。小剂量阿司匹林在一级预防中的应用可以

[收稿日期] 2017-05-24 **[接受日期]** 2017-09-06

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研课题计划(201440331)。Supported by Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201440331)。

[作者简介] 解莹馨, 博士, 住院医师。E-mail: yingxinjie@163.com

潘 瑜, 博士, 主治医师。E-mail: panyu1980@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-56691101-6220, E-mail: spring_115@hotmail.com

显著降低2型糖尿病患者心脑血管事件死亡率,且不增加出血性风险,但关于阿司匹林用于预防CKD患者心脑血管事件的意见不一致^[9-10]。2005年,KDOQI指南推荐阿司匹林作为透析患者心血管疾病的治疗药物^[11],但未提及治疗剂量。UK-HARP-I研究认为,在慢性肾功能衰竭患者中100 mg/d是患者可以耐受的阿司匹林剂量,同时指出服用325 mg/d以上出血风险会增加^[12]。因此,本研究进一步探讨了阿司匹林对于血透患者特别是合并糖尿病患者心脑血管事件的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年10月至2016年10月上海第九人民医院(北)血液透析中心长期维持性透析的患者,进行前瞻队列研究。纳入标准:(1)长期在我透析中心血透;(2)合并糖尿病(1型或2型不限);(3)无消化道出血史。排除标准:(1)入选前2个月发生急性心脑血管事件,包括急性冠状动脉综合征,新出现的心律失常、心力衰竭,新发生的脑血管意外、外周血管栓塞性疾病;(2)合并凝血异常、肝功能异常;(3)有消化道溃疡病史;(4)同时服用氯吡格雷、华法林、潘生丁、双密达莫或非甾体类抗炎药等;(5)对阿司匹林过敏。本研究通过上海交通大学医学院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均采用维持性血液透析治疗,每周2次血液透析(HD),每周1次血液透析滤过(HDF),治疗组患者入组后口服拜阿司匹林肠溶片100 mg/d,对照组不给予拜阿司匹林治疗。随访时间为2年。

1.3 合并用药 2组患者均可使用常规降压药物,

如钙离子拮抗剂降压药(CCBs)、 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB);均可使用降脂药,如他汀类药物。

1.4 体格检查及体液化验 入组前及入组后每3~6个月对患者进行随访,包括以下指标。血清学检查:肝肾功能、血糖、血常规、C反应蛋白(CRP)、血脂、血钙、血磷、甲状旁腺激素、出凝血时间、血清铁、铁蛋白及大便隐血;每3个月1次。B超:心超、动静脉内窥;每6个月1次。影像学检查:胸部X线片,心功能检查;每6个月1次。

1.5 观察指标 主要终点事件:心脑血管事件,全因死亡;次要终点:感染,下肢血管栓塞。未发生上述事件者定义为安全生存。主要不良事件:消化道出血。

1.6 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用 $N(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法计算累计生存率。相关分析使用Pearson相关分析,多元校正混淆因素Cox回归分析用于分析临床各指标对生存时间的影响。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者入组情况 共纳入患者89例,除外随访期自行停用拜阿司匹林药物(患者未发生消化道溃疡等不良反应)及转至外地血透中心的患者,最终入组86例。其中,治疗组42例、对照组44例,失访率约为3.4%;男性55例,女性31例。具体患者入选流程图见图1。

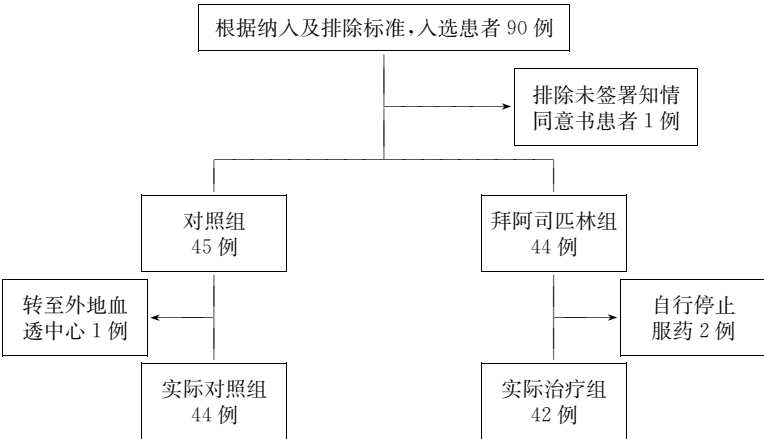


图1 患者入选流程图

2.2 患者一般情况 2 组患者性别、年龄、体质量、体质指数(BMI)、既往心血管疾病、降压药和降脂药的摄入以及血压、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、单室尿素清除计数(spKt/V)、CRP、血清白蛋白(Alb)水平差异均无统计学意义。两组间原发性肾脏病的比例差异无统计学意义。

2.3 终点事件比较 2 年随访结束时,治疗组和对照组发生主要终点事件患者(心脑血管事件及全因死亡)的生存函数差异无统计学意义($P=0.138$;表 1,图 2);治疗组和对照组发生次要终点事件患者(感染、下肢血管栓塞)的生存函数差异无统计学意义($P=0.742$,图 3)。

表 1 两组患者终点事件的比较

终点事件	n(%)			
	治疗组 (N=42)	对照组 (N=44)	RR	P 值
全因死亡	3(7.1)	9(20.5)	0.33	0.096
急性心肌梗死	1(2.4)	2(4.5)	0.512	0.584
心功能衰竭	1(2.4)	1(2.3)	1.036	0.98
感染	1(2.4)	3(6.8)	0.337	0.346
其他	0(0)	3(6.8)		

2.4 不良事件比较 2 年随访结束时,治疗组和对照组发生不良事件(消化道出血)患者的生存函数差异无统计学意义($P=0.943$,图 4)。

2.5 Cox 模型多因素分析 采用 Cox 回归分析方法排除影响拜阿司匹林有效性的潜在混杂因素。结

果(表 2)表明:在 Cox 回归模型中,拜阿司匹林的使用与全因死亡无显著相关。

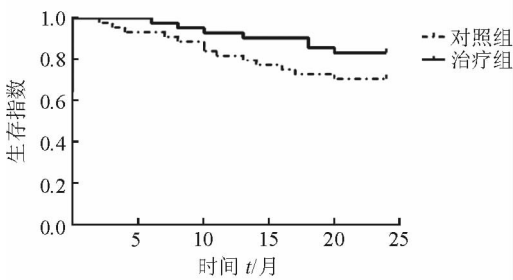


图 2 Kaplan-Meier 法计算 2 组主要终点事件患者累计生存率

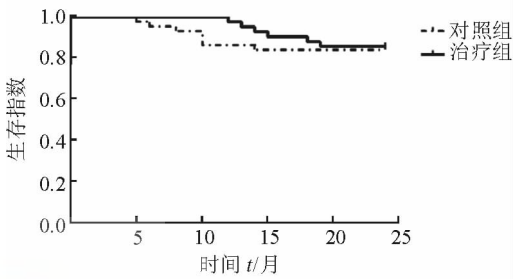


图 3 Kaplan-Meier 法计算 2 组次要终点事件患者累计生存率

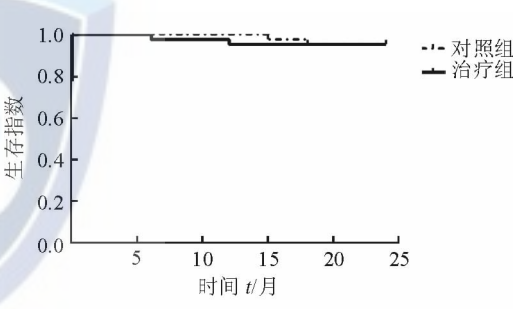


图 4 Kaplan-Meier 法计算 2 组不良反应事件患者累计生存率

表 2 Cox 模型的比较(治疗组/对照组与全因死亡)

模型	对照组	治疗组(RR, 95%CI)	P 值
模型 1(未调整)	1	3.034(0.082 1~11.212)	0.096
模型 2(模型 1+年龄+性别)	1	2.881(0.778~10.664)	0.113
模型 3(模型 2+血红蛋白+白蛋白)	1	1.867(0.490~7.122)	0.361
模型 4(模型 3+KT/V+血磷)	1	2.213(0.532~9.216)	0.275

3 讨论

心血管疾病(CVD)已成为 CKD 长期透析患者的主要并发症和致死原因,而 CKD 是心血管事件的独立危险因素^[1-2]。CKD 患者发生 CVD 危险因素主要包括两类:传统的 CVD 危险因素及非传统即肾脏病相关的危险因素。传统危险因素包括:年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、肥胖、左室

肥厚、绝经、体力活动减少及 CVD 家族史等。同时这些 CVD 传统危险因素部分也是 CKD 进展的危险因素。非传统因素则包括:蛋白尿、贫血、营养不良、高凝状态、容量负荷增加、脂代谢紊乱、钙磷代谢紊乱、氧化应激、微炎症状态、同型半胱氨酸血症等。

根据美国肾脏数据库(USRDS)2016 年发布的年度报告,在美国慢性肾功能衰竭的首位病因为糖

尿病(DM),其次为高血压。而中国虽然目前仍以慢性肾炎为肾功能衰竭的首要原因,但 DM 和高血压也已逐渐成为主要病因。我院透析中心糖尿病发病率已达 50%以上;而且就我院透析中心近 10 年来的数据显示发现 90%以上透析患者死于心脑血管疾病,而其中 65%患者合并糖尿病。因此,如何预防透析患者特别是合并糖尿病的患者发生心脑血管事件,降低透析患者死亡率,延长其透析时间是目前迫切需要解决的问题。

近年来,阿司匹林在透析患者中的应用越来越受到关注。既往研究^[13]认为,CKD 终末期患者体内血栓素 A₂(TXA₂)合成较非肾病患者多,而阿司匹林可通过减少 TXA₂的合成起到抗血栓的作用。在维持性透析患者中使用阿司匹林可降低脑血管意外的发生^[14],防止动静脉内瘘血栓形成^[12],降低透析患者金黄色葡萄球菌所致的导管相关感染的发生^[15]。然而,也有研究发现,服用阿司匹林没有减少心血管病的发生^[16],在血透患者中使用抗血栓药物反而增加了患者心脑血管事件及全因死亡^[17]。究其原因之一可能与阿司匹林抵抗有关^[18]。阿司匹林抵抗在正常人群中的发生率为 8%~45%,发生范围较广,且发生原因及机制并不清楚,可能与药物间相互作用及机体自身状态有关。近几年来有关阿司匹林抵抗在 CKD 患者中的应用也有较多报道,无论透析与否,阿司匹林抵抗在 CKD 患者中也有较高的发生率,且与其心脑血管事件发生及全因死亡均相关^[19-22]。

本研究中,随访 2 年内,虽然治疗组与对照组患者的心脑血管事件及全因死亡发生有一定差异,但差异无统计学意义,且两组患者 2 年生存率无显著性改善;在试验初期(5~12 个月),两组患者的感染、下肢血管栓塞发生率有一定差异,但试验后期(12~24 个月),此差异逐渐趋于相似;此外,服用拜阿司匹林的患者发生消化道出血的风险没有显著增加,与文献^[23]报道基本相似,证明了其临床的安全性。

维持性血透特别是合并糖尿病患者的生存率受到多种因素影响,包括年龄、血管通路、血清白蛋白水平、血糖控制水平、体内微炎症状态、自身容量控制状态及钙磷平衡。本研究中,两组患者基线水平无明显差异,且校正混淆因素的 Cox 多元回归分析结果支持本结论。但是,本研究的局限性是纳入的患者数较少、随访期较短,使结论有所偏倚,需要

进一步的临床试验证实。如何改善阿司匹林抵抗、是否可以通过改变阿司匹林的使用剂量来提高其在维持性血透合并糖尿病患者心脑血管预防中的作用仍是未来研究的重点。

参考文献

- [1] TOWNSEND R R. Cardiac mortality in chronic kidney disease; a clear perspective[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(7):615-616.
- [2] GO A S, CHERTOW G M, FAN D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [3] BURCH J W, STANFORD N, MAJERUS P W. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin[J]. *J Clin Invest*, 1978, 61(2): 314-319.
- [4] CAIRNS J A, THEROUX P, LEWIS H D JR, et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease[J]. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): S228-S252.
- [5] COULL B M, WILLIAMS L S, GOLDSTEIN L B, et al. American Stroke Association Anticoagulants and Antiplatelet Agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association) [J]. *Stroke*, 2002, 33(7): 1934-1942.
- [6] SMITH S C JR, BLAIR S N, BONOW R O, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(5): 1581-1583.
- [7] EIDELMAN R S, HEBERT P R, WEISMAN S M, et al. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(17): 2006-2010.
- [8] PEARSON T A, BLAIR S N, DANIELS S R, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee[J]. *Circulation*, 2002, 106(3): 388-391.
- [9] JARDINE M J, NINOMIYA T, PERKOVIC V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12): 956-965.
- [10] KIM A J, LIM H J, RO H, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic

- kidney disease[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104179.
- [11] K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(4 Suppl3): S1-S153.
- [12] KAUFMAN J S, O'CONNOR T Z, ZHANG J H, et al. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(9): 2313-2321.
- [13] BARRADAS M A, FONSECA V A, GILL D S, et al. Intraplatelet serotonin, beta-thromboglobulin, and histamine concentrations and thromboxane A2 synthesis in renal disease [J]. Am J Clin Pathol, 1991, 96(4): 504-511.
- [14] CHEN C Y, LEE K T, LEE C T, et al. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis[J]. Int J Stroke, 2014, 9(5):580-590.
- [15] SEDLACEK M, GEMERY J M, CHEUNG A L, et al. Aspirin treatment is associated with a significantly decreased risk of staphylococcus aureus bacteremia in hemodialysis patients with tunneled catheters[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(3): 401-408.
- [16] ETHIER J, BRAGG-GRESHAM J L, PIERA L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study(DOPPS) [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(4): 602-611.
- [17] SOOD M M, LARKINA M, THUMMA J R, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS[J]. Kidney Int, 2013, 84(3): 600-608.
- [18] AKSU H U, ONER E, CELIK O, et al. Aspirin resistance in patients undergoing hemodialysis and effect of hemodialysis on aspirin resistance[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(1): 82-86.
- [19] MACCHI L, SOREL N, CHRISTIAENS L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance[J]. Curr Pharm Des, 2006, 12(2): 251-258.
- [20] TANRIKULU A M, OZBEN B, KOC M, et al. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure[J]. J Nephrol, 2011, 24(5): 636-646.
- [21] KILICKESMEZ K O, KOCAS C, ABACI O, et al. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(4): 1097-1102.
- [22] GREMMEL T, MÜLLER M, STEINER S, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(8): 2116-2122.
- [23] HASEGAWA T, ELDER S J, BRAGG-GRESHAM J L, et al. Consistent aspirin use associated with improved arteriovenous fistula survival among incident hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008,3(5):1373-1378.

[本文编辑] 叶 婷