

[文章编号] 1007-3949(2006)14-03-0233-04

•临床研究•

小剂量阿司匹林在 2 180 例高血压病患者 心脑血管事件一级预防中的作用

湖南省心脑血管病防治网络协作组

(执笔人:袁洪,肖洁,林玲)

(中南大学湘雅三医院心内科,湖南省长沙市 410013)

[关键词] 内科学; 阿司匹林; 高血压病; 心脑血管事件; 一级预防; 相对危险度

[摘要] 目的 探讨小剂量阿司匹林缓释片对高血压患者心脑血管事件一级预防的作用。方法 由湖南省心脑血管病防治网络协作组组织其网络内的 13 家三甲和二甲医院参与完成前瞻性随机对照研究。2 274 例高血压患者被随机分为试验组和对照组,其中试验组 1 186 例,在血压控制正常后给予肠溶阿司匹林缓释片 50~100 mg/d 及常规降压治疗;对照组 1 088 例,只给予常规降压治疗,观察两组患者心脑血管事件的发生情况。平均随访 3.2 年,最后 2 180 例完成试验,其中试验组 1 151 例,对照组 1 029 例。结果 试验组各事件的累积发病率为总事件 3.6%、脑梗死 2.1%、脑出血 0.7%、心肌梗死 0.2%、总死亡 0.4%、因事件死亡 0.2%,对照组分别为总事件 5.2%、脑梗死 3.6%、脑出血 1.3%、心肌梗死 0.9%、总死亡 0.4%、因事件死亡 0.3%。试验组和对照组相比,心肌梗死发病率降低,其相对危险度为 0.204(95% 可信区间为 0.044~0.943),具有统计学差异($P < 0.05$)。而两组的心脑血管事件总发生率及脑梗死、脑出血、因事件死亡等终点事件比较没有统计学差异($P > 0.05$)。与对照组比,试验组发生心脑血管事件的相对危险度为 0.701(95% 可信区间为 0.469~1.048),发生脑梗死的相对危险度为 0.815(95% 可信区间为 0.470~1.412),发生脑出血的相对危险度为 0.567(95% 可信区间为 0.235~1.368),因心脑血管事件死亡的相对危险度为 3.645(95% 可信区间为 0.407~32.614),差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 高血压患者常规降压治疗的同时加用小剂量阿司匹林缓释片可以显著降低心肌梗死的发生率,且未见增加脑出血的风险,可以起到一级预防的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Low-Dose Aspirin Time-Release for the Primary Prevention of Cerebro-Cardiovascular Accidents in Hypertensive Patients —A Multicenter Randomized Controlled Clinical Study among 2 180 Individuals with Hypertention

The Cerebro-Cardiovascular Disease Interventional Net of Hunan Province Coordinating Center

(Correspondence: Department of Cardiology, the Third Xiangya Hospital, Centre Southern University, Changsha 410013, China)

[KEY WORDS] Aspirin; Hypertension; Cerebro-Cardiovascular Accidents; Primary Prevention; Risk

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effect of aspirin time-release on the incidence of cerebro-cardiovascular accidents in hypertensive patients. **Methods** This study was an opening, randomized, and controlled clinical prospective research, participated by 13 "the 3rd degree and grade A" hospitals and "the 2nd degree and grade A" hospitals which were organized by the cerebro-cardiovascular disease interventional net of hunan province coordinating center. 2 274 patients were randomly assigned to treatment group and control group. There are 1 286 patients in treated group assigned to aspirin 50~100 mg/d besides anti-hypertensive treatment, while 1 088 patients in control group received only routine anti-hypertensive therapy. The average follow-up time was 3.2 years (range 1~4 years). Finally 2 180 patients had completed the study which included 1 151 treated group patients and 1 029 control group patients. **Results** In treated group, the cumulative incidence risk of total cerebro-cardiovascular accidents, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, myocardial infarction, total death, death caused by cerebro-cardiovascular accidents was 3.6%, 2.1%, 0.7%, 0.2%, 0.4%, 0.2%, but in control group the cumulative incidence risk of each event was 5.2%, 3.6%, 1.3%, 0.9%, 0.4%, 0.3%. The study observed that active treatment obviously reduced the incidence

[收稿日期] 2005-09-26 [修回日期] 2006-02-25

[基金项目] 湖南省科技厅资助项目(0033Y1013-7)

[作者简介及协作单位] 袁洪, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为高血压病的防治, 联系电话为 0731-8618311, E-mail 为 xiaojiej@163.com。肖洁, 硕士, 研究方向为高血压病的防治。林玲, 博士, 副主任医师, 研究方向为高血压病的防治。参与单位和人员有: 湖南省医院管理协会王蔚文, 符岭华, 袁洪, 周均田, 孙明, 曾书才, 许树梧, 仇有琛, 黄志军, 曾钧发, 林玲, 肖洁; 长沙市第一人民医院(410005) 胡涤非; 浏阳市人民医院(410300) 陈建凯; 株洲 331 医院(412002) 王湘富, 刘春江; 株洲市田心医院(412000) 陈际斌; 株洲铁路医院(412000) 张平; 衡阳市中心医院(421001) 贺卒英, 周湘华; 衡南县人民医院(421001) 陶冶; 娄底市中心医院(417000) 胡为民, 毛湘渝; 双峰县人民医院(417700) 彭贤才; 常德市第一人民医院(415000) 娄彩云; 石门县人民医院(415300) 唐志远, 范良军; 益阳市中心医院(413000) 曹光复; 岳阳监狱医院(414008) 吴功大。

of fatal and nonfatal acute myocardial infarctions ($P < 0.05$), compared with the control group, the relative risk (95% confidence interval, 95% CI) was 0.204 (0.044~0.943). But the relative risk of cerebral cardiovascular accidents, cerebral infarction, cerebral hemorrhage was 0.701 (0.469~1.048), 0.815 (0.470~1.412), 0.567 (0.235~1.368), respectively, which are nonsignificant. Furthermore, the relative risk of death caused by cerebral cardiovascular accidents was 3.645 (0.407~32.614). **Conclusions** The active therapy with low-dose aspirin could significantly reduce the incidence of fatal and nonfatal acute myocardial infarctions in hypertensive patients. And there was no increased risk of stroke or bleeding. So it has effect on the primary prevention.

原发性高血压(essential hypertension, EH)为人类最常见的疾病之一,影响到全球数十亿人口^[1],在我国高血压患者也已达1.6亿之多。高血压患者发生脑卒中、心肌梗死等严重心脑血管事件的机率远远高于血压正常人群^[2],因此,如何预防高血压人群心脑血管事件的发生成为研究的热点。在心血管疾病预防中阿司匹林的抗血小板作用具有重要的意义。目前阿司匹林在冠心病二级预防中的地位已经确立^[3],但从目前完成的五个有关阿司匹林对心血管事件一级预防的大规模临床研究结果来看,原发性高血压患者长期服用阿司匹林是否具有一级预防作用存在不同的看法^[4,5]。本研究拟通过给高血压病患者小剂量的阿司匹林缓释片来探讨其能否有效地降低心脑血管事件的发生率和病死率。

1 对象与方法

1.1 研究组织和研究对象

由湖南省医院管理协会牵头,省心脑血管病防治网络协作组网络内的13家三甲和二甲医院于1998年8月~2001年8月,从相应社区选取符合条件的高血压病患者随机分配到试验组或对照组中。入选标准:符合1993年WHO/ISH公布的高血压诊断标准,血压 $\geq 140/90$ mmHg;④年龄40~75岁。排除标准参见文献[6],并排除合并冠心病患者。

1.2 病例入选时调查

询问入选者的高血压病史以及是否吸烟、饮酒,进行全面体查和心电图检查。抽取10 mL空腹静脉血,采用全自动生物化学分析仪测定以下指标:血常规。④血生物化学指标,如肌酐、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、出凝血时间、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、肝功能。

1.3 随机分组和治疗方案

各协作单位将入选患者按随机数字表随机分配到试验组和对照组。试验组在血压控制到140/90 mmHg以下后,加用塞宁(肠溶阿司匹林缓释片,哈尔滨格拉雷药业有限公司)50 mg/d,如能耐受,1个月后增量至100 mg/d^[7]并继续给予降压治疗;对照组仅给予常规降压治疗,不能服用任何抗血小板聚集药物。降压药推荐寿比山2.5 mg/d,半个月后血

压未降至正常或出现不良反应可改用或加用其他降压药。

1.4 随访时间、观察指标及事件登记

每个月测量坐位血压一次,同时记录心率、心律、服药情况及不良事件。试验终止时间为2002年8月31日,所有完成试验的患者均进行了血常规、血压、心电图等指标的复查。

试验过程中发生下列事件必须登记:(1)非致死性并发症。如脑出血、脑梗死、短暂性脑缺血发作。心肌梗死只作登记,而不作为治疗终止的指标。(2)死亡。如因脑卒中、心力衰竭、心肌梗死等死亡者,均按统一死亡登记表登记,并报送协作中心以备鉴定小组确认。(3)非并发症登记。不良事件登记;④因病情需要,停用阿司匹林缓释片者;④由于患非心脑血管疾病或非致命性疾病(如肿瘤),医生决定终止治疗;失访,指在某个协作单位终止随访前1年内没有任何病历记录者,但仍应根据最终了解到的健康情况纳入分析。总失访率不得超过20%。

1.5 质量控制

本试验共有省内13家医院参加。各协作单位主要科研人员由协作中心集中培训,培训内容包括研究对象筛选、随机分组方法、治疗组治疗指导、观察表填写和终点事件初步审定。各协作单位执行统一的试验方案,使用统一的表格;观察表由主管医生填写,协作小组负责人审核,协作中心专人复核。所有心脑血管事件由协作中心组织专家再评估,心脑血管事件诊断标准参照文献[8,9]。死亡病例要求尽可能有CT、MRI或心电图等客观依据。

1.6 数据统计

全部资料经协作中心专家审核后,由专人输入电脑建立数据库,由统计学专家用SPSS 10.0软件包进行数据统计分析,用 t 检验及 χ^2 检验组间差异,Cox模型计算相对危险度(relative risk, RR)及其95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI)。数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 一般资料分析

本研究时间为期4年,随访时间中位数为3.2年(12~48个月),共入选患者2274例,其中试验组

1 186 例, 对照组 1 088 例, 平均年龄 60.27 ± 8.40 岁。共 2 180 例完成了试验, 试验组为 1 151 例, 对照组为 1 029 例, 失访率为 4.1%。两组患者入选时

的基本临床资料见表 1, 其年龄、性别、高血压病程、入选时的血压水平、吸烟和饮酒人数差异均无显著性, 具有可比性。

表 1. 试验组与对照组患者临床资料比较

| 临床资料 | 试验组 | | | 对照组 | | |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | 男 | 女 | 合计 | 男 | 女 | 合计 |
| 例数 | 699 | 452 | 1 151 | 661 | 368 | 1 029 |
| 年龄 (岁) | 60.4 ± 8.7 | 58.9 ± 8.2 | 60.4 ± 8.4 | 60.9 ± 8.6 | 59.5 ± 8.0 | 59.8 ± 8.5 |
| 收缩压 (mmHg) | 160 ± 19 | 157 ± 20 | 159 ± 20 | 159 ± 15 | 158 ± 17 | 159 ± 16 |
| 舒张压 (mmHg) | 93.6 ± 12.3 | 89.6 ± 12.6 | 92.0 ± 12.6 | 93.3 ± 10.9 | 91.6 ± 10.9 | 92.7 ± 10.9 |
| 高血压病程 (年) | 7.52 ± 6.14 | 7.83 ± 7.31 | 7.64 ± 6.62 | 4.82 ± 4.757 | 5.42 ± 5.91 | 5.07 ± 5.26 |
| 吸烟 (例, %) | 354 (50.6%) | 6 (1.3%) | 360 (31.3%) | 362 (54.8%) | 5 (1.4%) | 367 (35.7%) |
| 饮酒 (例, %) | 237 (33.9%) | 5 (1.1%) | 242 (21.0%) | 218 (33.0%) | 16 (4.3%) | 234 (22.7%) |

2.2 心脑血管事件发生情况和相对危险度分析

试验组心肌梗死发生率较对照组低, 其相对危险度为 0.204 (95% CI: 0.044~ 0.943), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。试验组与对照组相比, 总事件

发生率及脑梗死、脑出血的发生率均有降低, 相对危险度分别为 0.701 (95% CI: 0.469~ 1.048)、0.815 (95% CI: 0.470~ 1.412)、0.567 (95% CI: 0.235~ 1.368), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2. 试验组和对照组心脑血管事件发生情况及相对危险度的比较

| 参数及名称 | 试验组 ($n = 1 151$) | | 对照组 ($n = 1 029$) | | P 值 | RR | 95 % CI |
|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|-------|-------|---------------|
| | 例数 | 累积发病率 | 例数 | 累积发病率 | | | |
| 总事件 | 42 | 3.6% | 53 | 5.2% | 0.084 | 0.701 | 0.469~ 1.048 |
| 脑梗死 | 24 | 2.1% | 37 | 3.6% | 0.466 | 0.815 | 0.470~ 1.412 |
| 脑出血 | 8 | 0.7% | 13 | 1.3% | 0.207 | 0.567 | 0.235~ 1.368 |
| 心肌梗死 | 2 | 0.2% | 9 | 0.9% | 0.042 | 0.204 | 0.044~ 0.943 |
| 总死亡 | 5 | 0.4% | 4 | 0.4% | 0.836 | 1.149 | 0.308~ 4.280 |
| 因事件死亡 | 2 | 0.2% | 3 | 0.3% | 0.247 | 3.645 | 0.407~ 32.614 |

2.3 不良反应

研究中发现服用阿司匹林缓释片不良反应较轻微, 总计有 29 例 (2.5%), 其中上消化道出血 8 例 (0.7%), 其它部位出血 16 例 (1.4%): 具体为皮肤出血点 5 例 (0.4%), 牙龈出血 8 例 (0.7%), 鼻出血 2 例 (0.2%), 球结膜出血 1 例 (0.1%)。此外还有血小板减少 3 例 (0.3%), 胃胀 2 例 (0.2%)。

3 讨论

对已有一项或多项危险因素, 但尚未罹患心脑血管疾病者, 预防首次心脑血管事件的发生, 称为心脑血管事件一级预防, 它是减少全球心脑血管疾病

负担的关键。原发性高血压患者是心脑血管疾病的高危人群, 其发生脑卒中、心肌梗死等严重心脑血管事件的机率远远高于血压正常人群^[2]。因此, 对高血压病患者进行心脑血管事件的一级预防尤为重要。阿司匹林是目前研究较多的预防心脑血管事件的药物。

阿司匹林的应用已有百余年的历史, 但直至 20 世纪 60 年代后期, 阿司匹林抑制血小板聚集的特性才被发现, 这一特性在心脑血管疾病的预防中具有重要意义。现有观点认为炎症反应在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起重要作用, 而动脉粥样硬化在冠心病和脑卒中的发病机制中起重要作用, 阿司匹林可以减轻急性期的炎症反应, 从而改善粥样硬化,

对心脏血管都有一定的保护作用^[10]。

本研究探讨了中国人中高血压病患者服用阿司匹林缓释片对预防心脑血管事件发生率的影响。结果发现在血压降至正常的基础上, 高血压病患者服用小剂量的阿司匹林缓释片后, 其心肌梗死发生率有明显下降, 这与有关文献报道相一致^[11-13]。由于阿司匹林和高血压都有可能致脑出血的危险性增加, 因此, 过去高血压被认为是阿司匹林应用的禁忌证^[13]。而本研究发现, 血压降至正常的高血压病患者长期服用小剂量阿司匹林, 脑出血发生率并未见升高, 提示阿司匹林用于高血压病患者心血管事件一级预防是安全、有效的。本研究还发现长期服用小剂量的阿司匹林并不能降低脑梗死发生的危险性, 这与HOT研究结果相一致^[14]。Serebrauny等^[15]对31个使用阿司匹林的随机安慰剂对照实验数据进行meta分析, 认为阿司匹林的抗血小板作用是非剂量依赖性的, 从0.03 g/d到1.3 g/d均可, 但其副作用却表现出剂量依赖性。而本研究也证实了在中国人群中50 mg/d已可以获得明显的预防效果, 且不良反应较小, 服用较安全。

阿司匹林是预防高危人群心脑血管事件最重要的药物之一, 但在临床上的应用远远不足。本研究结果提示在服用降压药物将血压降至正常的基础上, 若无阿司匹林禁忌证, 长期加用小剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d), 可减少心肌梗死发生的危险性, 且未见增加脑出血的风险。

[参考文献]

[1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*,

2003, **289** (19): 2 560-572

- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 2004年中国高血压防治指南(实用本)[J]. *高血压杂志*, 2004, **12** (6): 483-486
- [3] Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events [J]. *Arch Intern Med*, 2002, **162** (19): 2 197-202
- [4] Gaziano JM, Skerrett PJ, Buring JE. Aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease [J]. *Haemostasis*, 2000, **30** (Suppl3): 1-13
- [5] Boltri JM, Akerson MR, Vogel RL. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: a systematic review of all cause mortality [J]. *J Fam Pract*, 2002, **51** (8): 700-704
- [6] 湖南省心脑血管病防治网络协作组. 阿司匹林缓释片对2 430例高危人群心脑血管事件发生率的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (50): 446-450
- [7] Patrono C. Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug [J]. *Am J Med*, 2001, **110** (1A): 62S-65S
- [8] US Department of Health and Human Services Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. Post-stroke rehabilitation: assessment, referral, and patient management [J]. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*, 1995, **16**: 1-32
- [9] Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Califf RM, HillisLD, Hiratzka LF, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **34** (3): 890-911
- [10] Emsley HC, Tyrrell PJ. Inflammation and infection in clinical stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, **22** (12): 1 399-419
- [11] Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials [J]. *Heart*, 2001, **85** (3): 265-271
- [12] The Medical Issues Committee of the National Heart Foundation of Australia. Aspirin for cardiovascular disease prevention [J]. *MJA*, 2003, **179** (3): 147-152
- [13] Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice [J]. *Lancet*, 2001, **357** (13): 89-95
- [14] Lennart Hansson, Alberto Zanchetti, S George Carruthers, Björn Dahlöf, Dag Elmfeldt, Stevo Julius, 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** (13): 1 755-762
- [15] Serebrauny VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials [J]. *Am J Cardiol*, 2005, **95** (10): 1 218-222

(此文编辑 胡必利, 许雪梅)