

慢性肾病患者预防性使用低剂量阿司匹林有效性和安全性的Meta分析[△]

邱莎*,王娜,向静,钱妍[#](重庆医科大学附属第二医院药学部,重庆 400010)

中图分类号 R692;R54 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1506-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.18

摘要 目的:评价慢性肾病患者预防性使用低剂量阿司匹林的有效性和安全性,为其临床合理使用提供循证参考。方法:通过计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网及万方数据等数据库,检索时限均为各数据库建库起至2019年5月14日,收集预防性使用阿司匹林75~150 mg/d(阿司匹林组)对比未用阿司匹林、其他抗血小板药物或使用安慰剂(对照组)的随机对照试验(RCT)研究。提取相关资料并使用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价质量后,采用Rev Man 5.3软件对慢性肾病患者的心血管事件发生率、肾脏事件发生率和出血事件发生率进行Meta分析。结果:共纳入5项RCT,合计患者4 782例,其中阿司匹林组2 392例、对照组2 390例。Meta分析结果显示,阿司匹林组患者的心血管事件发生率[OR=0.59,95%CI(0.31,1.12), $P=0.11$]和肾脏事件发生率[OR=0.42,95%CI(0.08,2.23), $P=0.31$]与对照组比较,差异均无统计学意义;而出血事件发生率[OR=2.12,95%CI(1.23,3.66), $P=0.007$]显著高于对照组;排除两项较大异质性文献后,阿司匹林组患者的心血管事件发生率[OR=0.27,95%CI(0.13,0.55), $P=0.0003$]显著低于对照组。结论:预防性使用低剂量阿司匹林可一定程度上预防慢性肾病患者心血管事件的发生,但高出血风险的慢性肾病患者应谨慎使用。

关键词 阿司匹林;低剂量;慢性肾病;心血管事件;预防性使用;Meta分析

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Low-dose Aspirin in Patients with Chronic Renal Disease

QIU Sha, WANG Na, XIANG Jing, QIAN Yan (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of prophylactic use of low-dose aspirin in patients with chronic renal disease, and to provide reference for evidence-based reference for rational use in the clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang database, RCTs about prophylactic use aspirin 75-150 mg/d (aspirin group) versus no aspirin and other antiplatelet drugs or placebo (control group) were collected from inception to May 14th, 2019. Relevant data were extracted. After quality evaluation with bias risk assessment tool recommended by Cochrane system evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis of the incidence of cardiovascular events, renal events and bleeding events in patients with chronic renal disease was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 5 RCTs were included, involving 4 728 patients; among them, there were 2 392 persons in aspirin group and 2 390 persons in control group. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in the incidence of cardiovascular events [OR=0.59,95%CI(0.13,1.12), $P=0.11$] and the incidence of renal events [OR=0.42,95%CI(0.08,2.23), $P=0.31$] between aspirin group and control group. The incidence of bleeding events [OR=2.12,95%CI(1.23,3.66), $P=0.007$] in aspirin group was significantly higher than control group. After exculsion of two heterogeneity literatures, the incidence of cardiovascular events [OR=0.27,95%CI(0.13,0.55), $P=0.0003$] in aspirin group was significantly lower than control group. CONCLUSIONS: Prophylactic use of low-dose aspirin can prevent cardiovascular events in patients with chronic renal disease to certain extent. The low-dose aspirin should be used carefully to prevent cardiovascular events in chronic renal disease patients with high risk of bleeding.

KEYWORDS Aspirin; Low-dose; Chronic renal disease; Cardiovascular events; Prophylactic use; Meta-analysis

[△] 基金项目:重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(No.cstc2017shmsA130041)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:023-63693137。E-mail:2018110689@stu.cqmu.edu.cn

[#] 通信作者:副主任中药师,硕士生导师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:023-63693109。E-mail:cqianyan@hospital.cqmu.edu.cn

慢性肾病(CKD)是一种常见的由不同疾病引起的肾功能下降和肾脏结构不可逆受损的慢性疾病。2017年全球CKD患病率约为9.1%,比1990年上升了29.3%^[1]。该病是工业化社会人群的主要死亡原因之一^[2],也是重要的全球公共卫生问题。

心血管疾病(CVD)是CKD患者死亡的主要原因^[3]。

与正常人相比,CKD患者CVD发生的风险和因心血管事件死亡的风险均明显升高^[4]。有研究报道,CKD患者因心血管事件死亡的风险随其肾小球滤过率(eGFR)的下降和蛋白尿量的增加而升高^[5-6]。因此,加强对CKD患者心血管事件的预防至关重要。阿司匹林对已确诊的CVD患者的益处已得到相关临床试验的支持^[7],但低剂量(75~150 mg/d)阿司匹林在未确诊的CVD患者中应用的合理性尚不明确。虽然有早期试验表明,阿司匹林用于CVD的治疗是有益的,但2000年后的试验并没有一致证实低剂量阿司匹林用于CVD一级预防的效果^[8]。此外,阿司匹林在CKD患者中使用的有效性和安全性证据有限^[9],故低剂量阿司匹林用于CKD患者CVD的一级预防仍存在争议。基于此,本研究采用Meta分析方法,系统评价CKD患者预防性使用低剂量阿司匹林的有效性和安全性,旨在为阿司匹林的临床合理使用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 研究筛选

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。语种限定为英文或中文。

1.1.2 研究对象 患有中度至重度CKD,且近期无心血管事件的成年患者(任何肾结构或尿液异常,eGFR低于或不高于60 mL/min的患者,但不包括腹膜透析、血液透析或肾移植术后的患者)。

1.1.3 干预措施 阿司匹林组患者口服阿司匹林,给药剂量为75~150 mg/d;需长期服药,每日1次。对照组患者未口服阿司匹林、其他抗血小板药物(空白对照)或口服安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①心血管事件(有典型的临床表现和心电图改变或实验室检查确诊的急性心肌梗死、高血压心脏病、缺血性心脏病、心力衰竭、缺血性脑梗死^[10])发生率;②肾脏事件[血肌酐(Scr)高于正常值上限1倍,eGFR下降50%,或开始肾替代治疗^[11]]发生率;③出血事件(包括大出血或小出血等相关不良事件)发生率。其中,①为疗效指标,即主要结局指标;②③为安全性指标,即次要结局指标。

1.1.5 排除标准 ①非原始性研究,如系统评价、综述、书信等;②无所需结果的研究;③研究对象进行过透析、肾移植或近期发生过心血管事件的临床试验。

1.2 文献检索

计算机系统检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、维普网及万方数据等数据库。中文检索关键词包括“慢性肾病”“肾脏病”“肾衰竭”“阿司匹林”“心血管疾病”“低剂量”等;英文检索关键词包括

“Chronic renal insufficiency”“Chronic kidney insufficiency”“Chronic kidney diseases”“Aspirin”“Acetylsalicylic acid”“Cardiovascular disease”“Low-dose”等。采用主题词与自由词结合的方式进行检索,检索时限均为各数据库建库起至2019年5月14日。

1.3 资料提取和质量评估

由2位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献并提取以下资料:第一作者、发表年份、国家或地区、随访时间、患者数量、年龄、性别、eGFR、治疗方法、合并症(包括高血压和糖尿病)等。采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献质量进行评估,共包括7个方面:(1)随机序列产生;(2)分配方案隐藏;(3)研究者和受试者实施盲法;(4)研究结局盲法评估;(5)结果数据的完整性;(6)选择性报道研究结果;(7)其他偏倚来源。各条目评价结果按“低风险”“高风险”“不清楚”进行评价^[12]。由第3位研究者对前面两位研究者的评估进行比较;如遇分歧,则由3人进行讨论,直到达成共识。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件对数据进行Meta分析。二分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。异质性检验采用基于 χ^2 值的 Q 检验和 I^2 检验进行分析^[13]。如果研究间有统计学异质性($P \leq 0.01$, $I^2 \geq 50\%$),采用随机效应模型进行分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。剔除异质性较大的研究进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本情况

初检共检索到2 524篇文献,通过剔除重复文献,阅读标题、摘要及全文后,最终纳入5篇文献^[10-11,14-16],涉及5项研究,共计CKD患者4 782例,其中阿司匹林组2 392例、对照组2 390例。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本信息见表1[表中,eGFR均是根据肾脏疾病饮食改良(MDRD)简化公式^[17]计算所得]。

2.2 纳入文献质量评价结果

纳入的5项研究^[10,11,14-16]均为RCT,其中来自英国的Baigent C等^[16]的研究由于未报告心血管事件和肾脏事件的发生情况,存在较高水平的偏倚;其他研究主要在随机序列产生、分配隐藏等方面显示出中等水平的偏倚,详见图2和图3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 心血管事件发生率 共有4项研究^[10-11,14-15]报道了心血管事件发生率。各研究间有统计学异质性($I^2 = 73\%$, $P = 0.01$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,阿司匹林组患者的心血管事件发生率与对照组

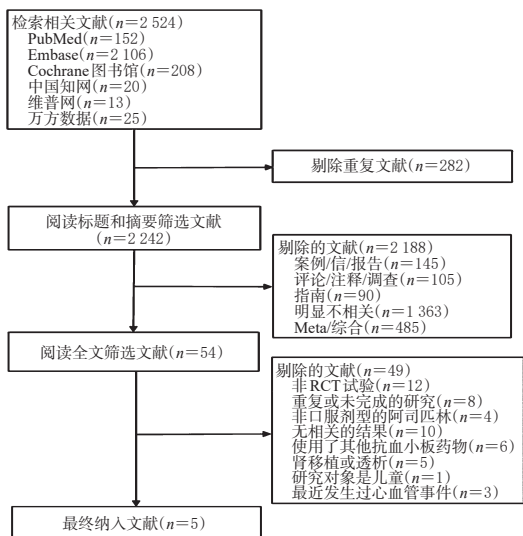


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入研究的基本特征

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者(发表年份)	国家	随访时间, 年	组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$), 岁	女性/男性, 例	eGFR($\bar{x} \pm s$), mL/min	治疗方法	合并症的患者比例, %		结局指标, 例		
									高血压	糖尿病	心血管事件	肾脏事件	出血事件
刘千红(2012) ^[10]	中国	2	阿司匹林组	101	46 ± 12	38/63	N/A	75 mg/d	58.4	27.7	6	23	2
			对照组	101	46 ± 12	42/59	N/A	安慰剂	59.4	24.8	21	25	0
Goicoechea M(2018) ^[11]	西班牙	5.4	阿司匹林组	50	68.0 ± 8.3	18/32	40.3 ± 10.9	100 mg/d	90	39	5	3	3
			对照组	61	66.1 ± 10.5	18/43	37.6 ± 10.2	空白对照	92	24.6	16	17	2
Saito Y(2011) ^[14]	日本	4.37	阿司匹林组	342	54 ± 15	158/184	N/A	81或100 mg/d	71	100	29	N/A	6
			对照组	290	69 ± 8	140/150	N/A	空白对照	68	100	19	N/A	3
Jardine MJ(2010) ^[15]	全球26个国家	3.8	阿司匹林组	1791	65.2 ± 6.9	1205/586	N/A	75 mg/d	100	9.8	76	N/A	26
			对照组	1828	65.1 ± 6.9	1021/807	N/A	安慰剂	100	7.7	110	N/A	13
Baigent C(2005) ^[16]	英国	1	阿司匹林组	108	52 ± 16	32/76	28.3 ± 13.8	100 mg/d	N/A	11.5	N/A	N/A	2
			对照组	110	54 ± 15	35/75	30.8 ± 13.5	安慰剂	N/A	9.9	N/A	N/A	1

注:“N/A”表示未提及

Note: “N/A” means not mentioned

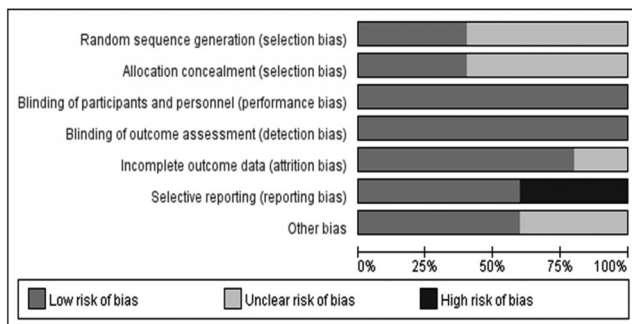


图2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

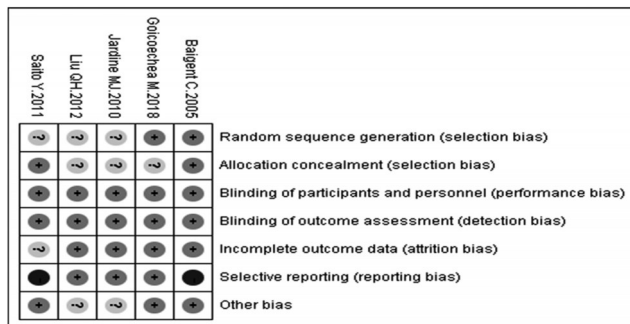


图3 偏倚风险图

Fig 3 Bias risk graph

2.4 敏感性分析

Jardine MJ等^[15]研究中高血压的患者比例及 Saito Y等^[14]研究中糖尿病的患者比例明显高于纳入的其余研究,并且这两项研究均依赖于单一SCr的方法来诊断CKD且并未对不同CKD类型进行分组分析,因此可能会产生较大异质性。鉴于此,本研究排除上述两项研究

比较,差异无统计学意义[OR=0.59, 95% CI(0.31, 1.12), P=0.11]。两组患者心血管事件发生率的Meta分析森林图见图4。

2.3.2 肾脏事件发生率 共有2项研究^[10-11]报道了肾脏事件发生率。各研究间有统计学异质性($I^2=81%$, $P=0.02$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,阿司匹林组患者的肾脏事件发生率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.42, 95% CI(0.08, 2.23), $P=0.31$]。两组患者肾脏事件发生率的Meta分析森林图见图5。

2.3.3 出血事件发生率 5项研究^[10-11, 14-16]均报道了出血事件发生率。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.98$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,阿司匹林组患者的出血事件发生率明显高于对照组[OR=2.12, 95% CI(1.23, 3.66), $P=0.007$]。两组患者出血事件发生率的Meta分析森林图见图6。

血管事件发生率的Meta分析森林图见图7。

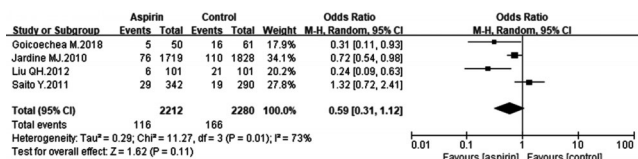


图4 两组患者心血管事件发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cardiovascular events in 2 groups

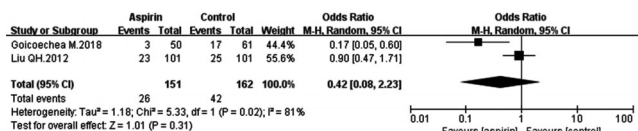


图5 两组患者肾脏事件发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of renal events in 2 groups

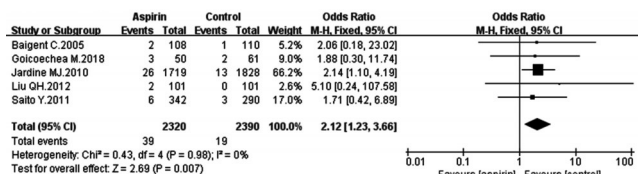


图6 两组患者出血事件发生率的森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of bleeding events in 2 groups

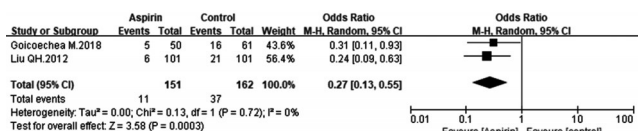


图7 筛选后两组患者心血管事件发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of cardiovascular events in 2 groups after screening

3 讨论

CKD患者发生心血管事件的风险较高,可将阿司匹林作为这类患者的候选预防药物^[18]。既往对阿司匹林各种剂量进行的研究表明,75 mg/d的剂量与更高剂量(临床正常剂量范围内)的阿司匹林具有相似的效果,再增加剂量反而会增加患者消化道出血的风险,故目前指南推荐了低剂量阿司匹林的预防性使用^[19]。然而,由于CKD患者自身出血的风险较高,再加上阿司匹林主要经过肾代谢,因此可能会进一步增加患者出血事件的发生风险^[20],故阿司匹林在CKD患者中的预防性使用仍存有争议。目前,关于阿司匹林预防CKD患者心血管事件的研究较少,且已完成的阿司匹林一级预防试验研究尚未见CKD亚组分析^[21]。2012年的一项荟萃分析表明,

抗血小板治疗(包括但不限于阿司匹林)可降低包括接受维持透析在内的一系列CKD患者发生心血管事件的风险,但该研究未排除近期已发生心血管事件的患者^[22]。2014年韩国的Kim AJ等^[23]对1 884例服用阿司匹林的CKD患者与1 884例未服用阿司匹林的CKD患者进行了回顾性分析,结果显示,阿司匹林组患者动脉粥样硬化性心血管疾病、Scr倍增、肾病死亡风险等事件的发生率均高于对照组,而两组患者的全因死亡率和出血风险则无明显差异。在美国心脏协会(AHA)与美国心脏病学会(ACC)共同发布的2019 ACC/AHA心血管疾病一级预防指南^[24]中,没有明确推荐使用或避免使用阿司匹林进行CKD患者CVD的一级预防。在糖尿病患者中,如果出血的风险不高,现有指南支持10年心血管事件风险超过10%的患者使用阿司匹林^[25]。由此可见,低剂量阿司匹林对心血管事件的预防作用及肾功能的影响仍不明确。因此,本研究纳入既往与低剂量阿司匹林相关的RCT,采用Meta分析方法系统评价了CKD患者预防性使用低剂量阿司匹林的有效性和安全性。

本研究结果显示,低剂量阿司匹林对CKD患者的心血管事件的预防并没有明显的益处;排除异质性较大的2项研究^[14-15]后,发现低剂量阿司匹林可显著降低CKD患者的心血管事件风险;但由于纳入患者人数明显减少,其临床指导意义有待进一步讨论。在安全性方面,本研究未发现低剂量阿司匹林对CKD患者的肾功能有明显影响,但是该药会使CKD患者的出血风险增加1倍以上。因此,笔者建议存在较高出血风险的CKD患者应谨慎使用低剂量阿司匹林来预防心血管事件的发生。本研究的局限性主要有:(1)纳入研究数量较少,分析效能较低;(2)纳入研究的阿司匹林暴露量存在差别;(3)纳入研究的随访时间差异较大,故还需要更多的高质量、多中心RCT来进一步验证。

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225) : 709-733.
- [2] EKNOYAN G, LAMEIRE N, BARSOUM R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(4): 1310-1314.
- [3] PROVENZANO M, COPPOLINO G, FAGA T, et al. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(4): 209-220.
- [4] SARITAS T, FLOEGE J. Cardiovascular disease in pa-

- tients with chronic kidney disease[J]. *Herz*, 2020, 45(2): 122-128.
- [5] NAGAI K, YAMAGATA K, OHKUBO R, et al. Annual decline in estimated glomerular filtration rate is a risk factor for cardiovascular events independent of proteinuria[J]. *Nephrology*, 2014, 19(9): 574-580.
- [6] PERKOVIC V, VERDON C, NINOMIYA T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2008. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050207.
- [7] 李轲, 马爱霞. 我国应用阿司匹林进行心血管疾病一级预防的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2018, 29(24): 3411-3416.
- [8] GOWDA SN, BEL M, JAHRAUS M, et al. Aspirin in primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *SD Med*, 2020, 73(3): 130-135.
- [9] MATHEW RO, BANGALORE S, LAVELLE MP, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 797-807.
- [10] 刘千红, 侯亮, 姚树青. 小剂量阿司匹林用于慢性肾脏病患者的效果观察[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(6): 422-424.
- [11] GOICOECHEA M, DE VINUESA SG, QUIROGA B, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and renal disease progression in chronic kidney disease patients: a multicenter randomized clinical trial (AASER study) [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(3): 255-263.
- [12] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [13] LAU J, IOANNIDIS JP, SCHMID CH. Quantitative synthesis in systematic reviews[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(9): 820-826.
- [14] SAITO Y, MORIMOTO T, OGAWA H, et al. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 280-285.
- [15] JARDINE MJ, 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.
- [16] BAIGENT C, LANDRAY M, LEAPER C, et al. First United Kingdom heart and renal protection (UK-HARP- I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease[J]. *Am J Kid Dis*, 2005, 45(3): 473-484.
- [17] LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: modification of diet in renal disease study group[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(6): 461-470.
- [18] K/DOQI Work Group. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(Suppl 3): S1-S153.
- [19] BIBBINS-DOMINGO K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 164(12): 836-845.
- [20] 张晓娟, 梁庆娜, 金惠敏. 小剂量阿司匹林预防慢性肾脏病患者心血管事件的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(8): 558-561.
- [21] SUTCLIFFE P, CONNOCK M, GURUNG T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews[J]. *Health Technol Asses*, 2013, 17(43): 251-253.
- [22] PALMER SC, DI MICCO L, RAZAVIAN M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(6): 445-459.
- [23] KIM AJ, LIM HJ, RO H, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0104179.
- [24] AMETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary[J]. *JACC*, 2019, 74(10): 1376-1414.
- [25] 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]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1395-1402.

(收稿日期: 2019-12-26 修回日期: 2020-04-05)

(编辑: 邹丽娟)