

阿司匹林对COVID-19临床结局的影响：Meta分析

李田田*, 王蒙蒙

西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

目的: 系统评价阿司匹林对COVID-19患者临床结局的影响。方法: 计算机检索PubMed数据库, 搜集阿司匹林对COVID-19患者临床结局影响的研究, 检索时限为2019年12月1日至2022年10月31日, 文献筛选、资料提取、纳入研究的偏倚风险评价均由2位研究员独立完成, 之后采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入20个研究, 包括221,263例患者。Meta分析的结果显示, 阿司匹林组与对照组在COVID-19患者死亡率[OR = 1.09, 95% CI为(0.93, 1.29), $P = 0.28$]、进展到ICU [OR = 1.86, 95% CI为(0.53, 6.60), $P = 0.33$]和使用机械通气[OR = 0.94, 95% CI为(0.68, 1.31), $P = 0.73$]、发生血栓事件[OR = 1.34, 95% CI为(0.77, 2.32), $P = 0.30$]、大出血事件[OR = 1.25, 95% CI为(0.85, 1.83), $P = 0.26$]之间比较差异无统计学意义。结论: 阿司匹林在降低COVID-19患者死亡率、血栓及大出血事件、进展到ICU及使用机械通气没有保护作用。由于受到纳入研究质量和数量的限制, 尚需开展更多高质量研究对上述结论予以验证。

关键词

阿司匹林, 乙酰水杨酸, 新型冠状病毒肺炎, 严重急性呼吸综合征冠状病毒2, 死亡率, Meta分析

Effects of Aspirin on Clinical Outcomes of COVID-19: A Meta-Analysis

Tiantian Li*, Mengmeng Wang

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2024; accepted: Jul. 13th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李田田, 王蒙蒙. 阿司匹林对 COVID-19 临床结局的影响: Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 901-911.
DOI: 10.12677/acm.2024.1472094

Abstract

Objective: To systematically evaluate the effect of aspirin on the clinical outcome of patients with COVID-19. **Methods:** PubMed database was searched by computer to collect studies on the effects of aspirin on clinical outcomes of patients with COVID-19. The search period was from December 1, 2019 to October 31, 2022. Literature screening, data extraction and bias risk assessment of included studies were completed independently by two researchers. After that, RevMan 5.4 software was used for meta-analysis. **Results:** Twenty studies involving 221,263 patients were included. The results of meta-analysis showed that the mortality rate of patients with COVID-19 in aspirin group and control group [OR = 1.09, 95% CI (0.93, 1.29), $P = 0.28$], progression to ICU [OR = 1.86, 95% CI (0.53, 6.60), $P = 0.33$], use of mechanical ventilation [OR = 0.94, 95% CI (0.68, 1.31), $P = 0.73$], occurrence of thrombotic events [OR = 1.34, 95% CI (0.77, 2.32), $P = 0.30$], major bleeding events [OR = 1.25, 95% CI (0.85, 1.83), $P = 0.26$] was not statistically significant. **Conclusion:** Aspirin has no protective effect on mortality, thrombosis and major bleeding events, progression to ICU, and use of mechanical ventilation in patients with COVID-19. However, on account of the limitations in the quality and quantity of included studies, more high-quality studies are needed to confirm these conclusions.

Keywords

Aspirin, Acetylsalicylic Acid, COVID-19, SARS-CoV-2, Mortality, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自 2019 年 12 月以来, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 所引起的肺炎开始出现并在全球范围内爆发, 造成了危及生命的持续大流行。尽管疫苗接种取得了显著进展, 但它仍在破坏医疗和经济部门。研究表明, COVID-19 疾病的临床恶化归因于不同程度的炎症反应、显著的血小板活化、内皮功能障碍和凝血功能障碍。而凝血功能障碍在 COVID-19 的发病机制中发挥核心作用, 可导致末端器官并发症和死亡。COVID-19 与血栓栓塞并发症增加有关, 如静脉血栓栓塞、中风和心肌梗死。抗血小板治疗的机制有抑制血小板聚集、减少血小板源性炎症和阻断血栓形成的中性粒细胞胞外陷阱等, 对严重的 COVID-19 患者可产生有益效果。而抑制血小板聚集、抗炎、抗凝血作用以及对内皮功能的多效性作用是小剂量阿司匹林都具有的, 因此对 COVID-19 患者可能有益。作为一种常用的抗血小板药物, 阿司匹林主要是通过不可逆地抑制环氧合酶(COX)的活性来抑制血小板的功能, 从而抑制前列腺素和血栓素 A₂ 的合成。而血栓素 A₂ 是患者血栓炎症和血栓形成的原因。此外, 阿司匹林刺激一氧化氮的合成, 抑制白细胞和内皮细胞之间的相互作用, 减少中性粒细胞的招募。此外, 阿司匹林可能通过抑制巨噬细胞中的前列腺素 E₂ 和上调 I 型干扰素的产生来抑制病毒复制, 从而产生抗病毒的效果。在 Chow [1] 等人对 COVID-19 患者的一项多中心队列研究中, 阿司匹林的使用与机械通气、ICU 住院和住院死亡率的较低风险独立相关。但回顾性研究 Formiga [2] 等人的研究表明, 阿司匹林的使用与 COVID-19 住院患者的住院死亡率无关。此外, RECOVERY [3] 试验显示阿司匹林的使用并没有降低此类患者的 28 天死亡率或进展为机械通气, 但与 28 天内存活出院的比率略增加有关。由于这些矛盾的发现, 我们的研究旨在评估

阿司匹林对 COVID-19 患者临床结局的影响。

2. 资料与方法

2.1. 纳入与排除标准

2.1.1. 研究类型

病例 - 对照研究和队列研究。

2.1.2. 研究对象

纳入年龄在 18 岁以上的 COVID-19 患者。

2.1.3. 纳入标准

1) 研究人群包括确诊的 COVID-19 感染患者且年龄在 18 岁以上; 2) 研究中报告了阿司匹林的使用情况; 3) 阿司匹林使用者的死亡率有报告或可以计算, 并与非阿司匹林使用者进行比较。

2.1.4. 结局指标

死亡率。

2.1.5. 排除标准

1) 结局指标不相符的文献; 2) 重复发表的文献; 3) 无法获取全文的文献; 4) 数据模糊、不完整或数据无法获取者。

2.2. 文献检索策略

我们搜索了 PubMed 数据库, 搜集阿司匹林与 COVID-19 临床结局相关的病例 - 对照或队列研究, 检索时限为 2019 年 12 月 1 日至 2022 年 10 月 31 日。此外, 对纳入研究的参考文献进行追溯及阅读, 以补充获取相关文献。检索采用主题词与自由词相结合的方式, 并根据数据库的特点进行调整。英文检索词包括: Acetylsalicylic acid、Aspirin、COVID-19、SARS-CoV-2、Mortality、Meta-analysis 等; 中文检索词包括: 乙酰水杨酸、阿司匹林、严重急性呼吸综合征冠状病毒 2、死亡率、荟萃分析等。具体检索策略见框 1。

```
#1 Acetylsalicylic acid
#2 Aspirin
#3 #1 OR #2
#4 COVID-19
#5 SARS-CoV-2
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

Frame 1. PubMed search strategy

框 1. PubMed 检索策略

2.3. 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立进行文献筛选, 首先阅读文题和摘要, 按纳入和排除标准进行评价, 排除明显不相关的文献, 然后进一步阅读全文, 交叉核对, 最终 2 位研究者共同商议是否纳入; 有分歧时咨询第三

方协助判断,遇到资料缺乏时尽量与作者联系予以补充。文献筛选时资料提取内容主要包括:1) 纳入研究的基本信息(研究题目、第一作者、发表时间、国家和研究类型等);2) 研究对象的结局指标(死亡率、进展到ICU、发生血栓事件及大出血事件、使用机械通气等)和结果测量数据(样本数、患者年龄、性别等);3) 偏倚风险评价的关键要素。

2.4. 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者根据纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)量表评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。NOS量表分3个维度,包含8个条目,共计9分,得分越高表示偏倚风险越低。

2.5. 统计分析

使用 RevMan 5.4 对数据进行分析。计算 Mantel-Haenszel 比值比(OR)及其 95%置信区间。使用随机效应模型是因为研究之间在研究设计、研究人群等方面的差异较大。 P 值 < 0.1 被认为是研究间显著异质性。通过 χ^2 检验和 I² 值评估研究间的异质性。I² 值为 25%为低异质性,50%为中等异质性,75%为高异质性。

3. 结果

3.1. 文献筛选流程及结果

初步检索出相关文献 356 篇,按照纳入和排除标准严格筛选后,最终纳入 20 [1]-[20]个研究,包括 221,263 名患者。文献筛选流程及结果见图 1。

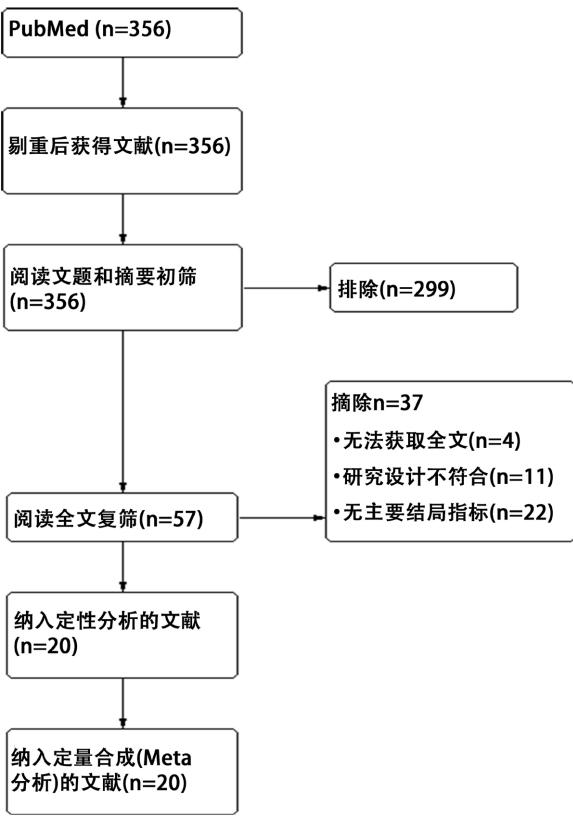


Figure 1. Literature screening process and results
图 1. 文献筛选流程及结果

3.2. 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

见表 1, 纳入的 20 项研究中, 除 RECOVERY Collaborative Group 2022 [3] 为随机对照试验, Chow 2022 [4]、Kevorkian 2021 [5] 为前瞻性队列研究外, 所有研究均为回顾性研究。研究主要来自美国、意大利、中国、伊朗等国家, 研究对象均为成人, 结局指标包括死亡率、进展到 ICU、血栓、出血、进展到使用机械通气。

Table 1. Basic features of the included literature

表 1. 纳入文献的基本特征

作者	国家	研究类型	例数	男/女	死亡	血栓	出血	机械通气	入住 ICU	NOS
			(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	(对照组/ 试验组)	
Chow 2021a [1]	USA	Retrospective	98/314	244/NR	26/73	45,532	45,467	35/152	38/160	8
Formiga 2021 [2]	Spanish	Retrospective	3291/2885	3757/2419	1000/874	NR	NR	NR	283/238	7
RECOVERY Collaborative Group 2022 [3]	UK, Indonesia, Nepal	Randomized controlled trial	7351/7541	9201/5691	1222/1299	338/399	117/75	NR	NR	8
Chow 2022 [4]	USA	Cohort	15,272/96,997	56,216/56,053	1410/11,577	NR	504/3193	NR	NR	8
Kevorkian 2021 [5]	France	Cohort	28/40	53/NR	0/2	NR	NR	NR	NR	7
Chow 2021b [6]	USA	Retrospective	5690/10,566	NR/NR	1052/2271	NR	NR	2122/3403	NR	7
Gogtay 2022 [7]	USA, India	Retrospective	38/87	68/57	45647	45,323	NR	45433	9/38	8
Harthi 2022 [8]	Saudi Arabia	Retrospective	176/176	238/114	98/107	45,585	45,601	23/25	NR	8
Aghajani 2021 [9]	Iran	Retrospective	336/655	544/447	109/147	NR	NR	54/90	NR	6
Alamdari 2020 [10]	Iran	Retrospective	53/406	320/139	9/54	NR	NR	NR	NR	7
Liu 2021 [11]	China	Retrospective	28/204	117/NR	45371	NR	NR	NR	NR	9
Lodigiani 2020 [12]	Italy	Retrospective	45465	45613	45327	NR	NR	NR	NR	7
Merzon 2021 [13]	Israel	Retrospective	21/91	62/NR	45297	NR	NR	NR	NR	7
Osborne 2021 [14]	USA	Retrospective	13,166/41,530	48,763/NR	445/2042	NR	NR	NR	NR	8
Sahai 2020 [15]	USA	Retrospective	248/248	NR/NR	33/38	45,569	NR	NR	NR	8
Sisinni 2021 [16]	Italy	Retrospective	253/731	678/306	131/387	NR	NR	NR	NR	7
Son 2021 [17]	Korea	Retrospective	3825/7650	4215/7260	128/11	NR	NR	NR	175/9	8
Sullerot 2022 [18]	France, Switzerland	Retrospective	301/746	510/537	104/229	NR	NR	NR	22/26	8
Viecca 2020 [19]	Italy	Retrospective	45417	45506	45294	NR	NR	NR	NR	6
Yuan 2021 [20]	China	Retrospective	52/131	99/84	45625	NR	NR	NR	NR	8

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 阿司匹林与死亡率的相关性

共纳入 20 [1]-[20] 个研究, 包括 221,263 例 COVID-19 病例。共有 50238 例患者服用阿司匹林, 而 171025 例患者未服用阿司匹林。分别报告了阿司匹林组与对照组的死亡例数。其中阿司匹林组死亡 5797 例, 对

照组死亡 19,195 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 COVID-19 患者的死亡率无关[OR = 1.09, 95% CI 为(0.93, 1.29), $P = 0.28$] (图 2)。

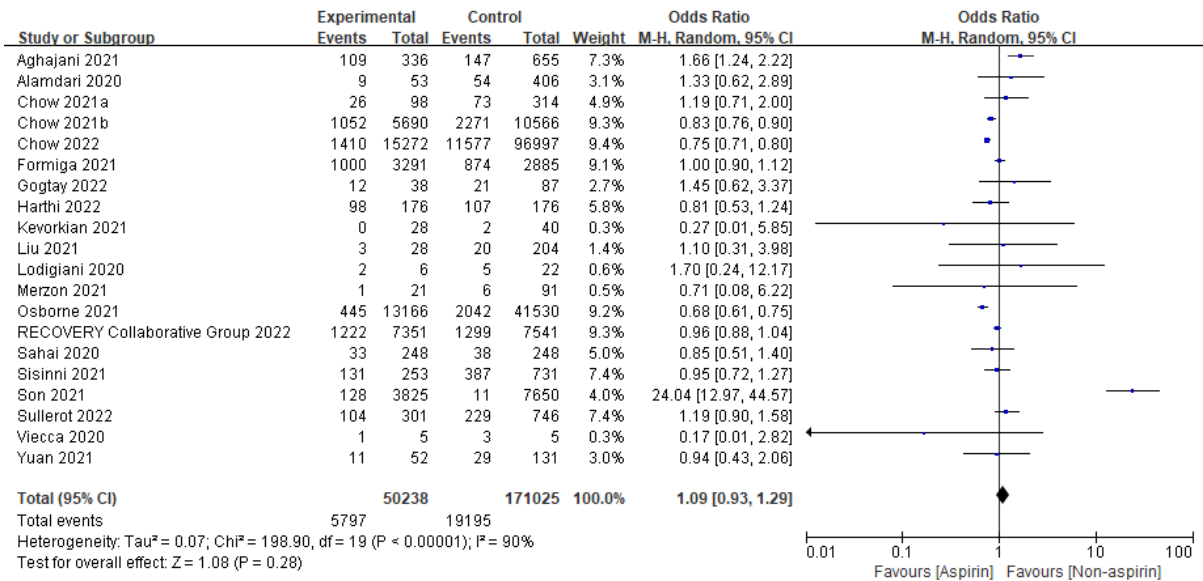


Figure 2. Forest map of aspirin and mortality in COVID-19 patients
图 2. 阿司匹林与 COVID-19 患者的死亡率的森林图

3.3.2. 阿司匹林与进展到 ICU 的相关性

共纳入 5 [1] [2] [7] [17] [18] 个研究, 包括 19,235 例 COVID-19 病例。共有 7553 例患者服用阿司匹林, 而 11,682 例患者未服用阿司匹林。其中阿司匹林组进展到 ICU 527 例, 对照组进展到 ICU 471 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 COVID-19 患者进展到 ICU 无关[OR = 1.86, 95% CI 为(0.53, 6.60), $P = 0.33$] (图 3)。

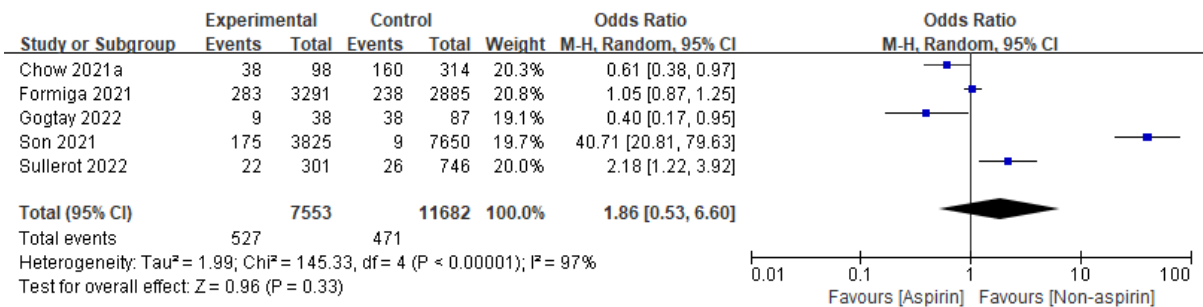


Figure 3. Forest map of aspirin and progression to the ICU in COVID-19 patients
图 3. 阿司匹林与 COVID-19 患者进展到 ICU 的森林图

3.3.3. 阿司匹林与血栓风险的相关性

共纳入 5 [1] [3] [7] [8] [15] 个研究, 包括 16,277 例 COVID-19 病例。共有 7911 例患者服用阿司匹林, 而 8366 例患者未服用阿司匹林。其中阿司匹林组发生血栓事件 378 例, 对照组发生血栓事件 442 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 COVID-19 患者发生血栓事件无关[OR = 1.34, 95% CI 为(0.77, 2.32), $P = 0.30$] (图 4)。

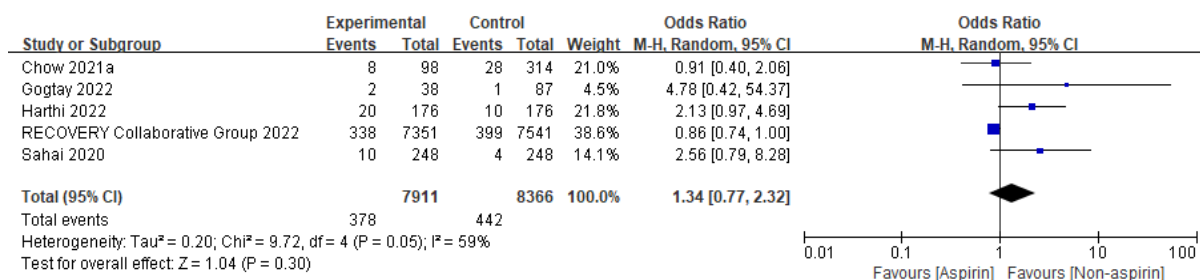


Figure 4. Forest map of aspirin and thrombotic events in COVID-19 patients

图 4. 阿司匹林与 COVID-19 患者发生血栓事件的森林图

3.3.4. 阿司匹林与大出血风险的相关性

共纳入 4 [1] [3] [4] [8] 个研究, 包括 127,925 例 COVID-19 病例。共有 22,897 例患者服用阿司匹林, 而 105,028 例患者未服用阿司匹林。其中阿司匹林组发生大出血事件 638 例, 对照组发生大出血事件 3297 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 COVID-19 患者发生大出血事件无关[OR = 1.25, 95% CI 为(0.85, 1.83), $P = 0.26$] (图 5)。

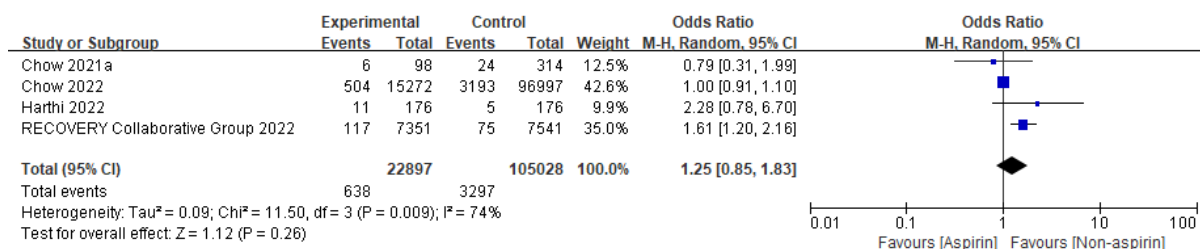


Figure 5. Forest map of aspirin and severe bleeding events in COVID-19 patients

图 5. 阿司匹林与 COVID-19 患者发生大出血事件的森林图

3.3.5. 阿司匹林与进展到使用机械通气的相关性

共纳入 5 [1] [6]-[9] 个研究, 包括 18136 例 COVID-19 病例。共有 6338 例患者服用阿司匹林, 而 11,798 例患者未服用阿司匹林。其中阿司匹林组进展到使用机械通气 2239 例, 对照组进展到使用机械通气 3691 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 阿司匹林的使用与 COVID-19 患者进展到使用机械通气无关[OR = 0.94, 95% CI 为(0.68, 1.31), $P = 0.73$] (图 6)。

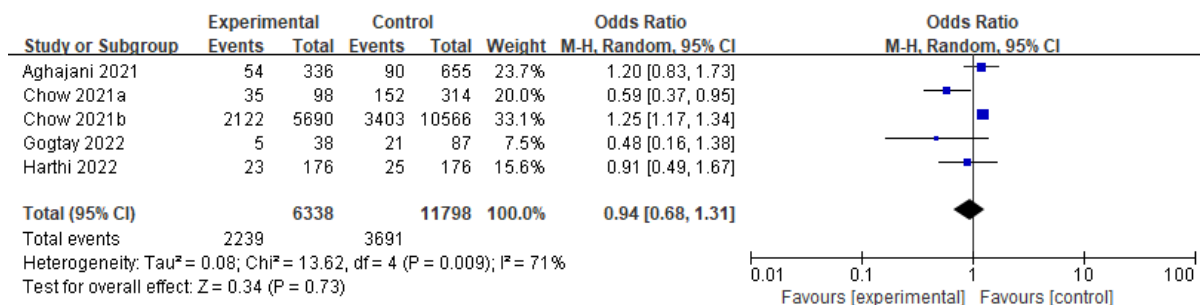


Figure 6. Forest map of aspirin and progression to mechanical ventilation in COVID-19 patients

图 6. 阿司匹林与 COVID-19 患者进展到使用机械通气的森林图

值得注意的是, 因为 Harthi 2022 [8]、Aghajani 2021 [9]、Viecca 2020 [19] 的研究人群是 COVID-19

危重患者,所以在研究阿司匹林与进展到ICU时将其剔除。

3.4. 敏感性分析

采用逐一剔除法分别对5个结局指标进行敏感性分析,结果未发生方向性改变,提示研究结果较为稳定。

4. 讨论

根据世界卫生组织的数据,截至2022年10月28日,全球累计新冠肺炎确诊病例626,337,158例,累计死亡病例6,566,610例。我们的主要目标是最大程度挽救患者的生命。许多研究表明,COVID-19患者存在凝血功能障碍和血栓栓塞事件的高发生率。自1898年首次合成以来,阿司匹林被广泛用于治疗和预防各种人类疾病,包括心血管疾病。阿司匹林作为一种经济有效的抗血小板药物,表现出多种作用,包括解热,抗炎,镇痛和抗血栓,以及阻止RNA病毒(如流感病毒)的病毒传播。阿司匹林对血小板的抑制作用主要是通过对环氧合酶(COX)活性的抑制来实现的,并且这种抑制是不可逆的。低剂量阿司匹林抑制COX-1,导致血栓素A₂合成减少,从而阻止血小板活化和聚集。而血栓素A₂是患者血栓炎症和血栓形成的原因。低剂量阿司匹林(70~80毫克/天)足以阻断COX [21]。COVID-19患者活化的血小板与功能失调的内皮细胞和中性粒细胞相互作用,导致血栓形成[22]。血栓形成的最早事件是血小板粘附,然后是聚集、血小板活化和颗粒释放。除血小板粘附外,所有这些血小板功能均受到阿司匹林的抑制[23]。此外,阿司匹林刺激一氧化氮的合成,抑制白细胞与内皮细胞之间的相互作用,减少中性粒细胞募集[24]。阿司匹林对先天免疫和适应性免疫的不同成分具有多种作用,因此可以影响对病毒感染的易感性[25]。此外,阿司匹林抑制核因子 κ -B的分泌,这在免疫和炎症反应中很重要[26]。COVID-19的进展是由于内皮功能障碍、凝血功能障碍和炎症调节失调之间的相互作用。因此,本研究旨在了解阿司匹林在降低COVID-19患者死亡率、进展到ICU及使用机械通气、发生血栓及大出血事件的作用。我们的研究共纳入20项研究,共221,263例COVID-19病例,其中死亡24,992例。共有50,238例患者服用阿司匹林,而171,025例患者未服用阿司匹林。结果表明,阿司匹林在降低COVID-19患者死亡率、血栓及大出血事件、进展到ICU及使用机械通气没有保护作用。

阿司匹林在降低COVID-19患者死亡率、进展到ICU及使用机械通气没有保护作用。在这方面,我们的发现与RECOVERY [3]试验的结果一致。另外,Gogtay [7]等人的一项回顾性队列研究也得到了同样的结果,它是在2020年3月COVID-19大流行初期进行的,由于当时皮质类固醇和瑞德西韦的使用还没有被确定为治疗标准,因此没有被这些药物的效果所混淆。阿司匹林未能在COVID-19患者中显示出保护作用,可能是因为:1) 与使用剂量、对阿司匹林在COVID-19中抑制血小板的机制不敏感或血小板表型改变有关,Manne [27]等人将健康血小板与COVID-19患者的血小板进行了比较,明确证明了这一点;2) 阿司匹林使环氧合酶乙酰化,不可逆地抑制血栓素A₂的形成,此为长期作用,通常持续血小板的整个8天的生命周期,而血栓素A₂对血管有收缩作用,加上阿司匹林的前列腺素抑制作用,使其对血压有很大的影响;另外阿司匹林的使用人群大多是患有心血管疾病的老年人,而这部分人群的心血管脏器长期处于病变状态,且随着年龄增长器官功能减退,因而对血压变化极其敏感,尤其是舒张压升高可使心脑血管意外的发生率明显上升;3) 高浓度阿司匹林能直接抑制血管壁中环氧化酶(前列腺素合成酶),减少了前列环素合成,而前列环素是血栓素A₂的生理对抗剂,它的合成减少可能促进血栓形成;4) Gurbel [28]等人提出,口服阿司匹林的全身浓度可能无法到达气道和肺泡,从而有效减少病毒载量;有实验研究[28] [29]表明,临床实践中通常开出的剂量太低,无法对肺部发挥这种抗病毒作用;5) 另一方面,阿司匹林的抗炎作用只有在较高的剂量(每天650毫克到4克)才有预期效果[29],这在本研究中没有达到;6) 有

核细胞可通过 COX2 途径合成血栓素 A₂, 进而导致血小板聚集, 然而阿司匹林的抗血小板作用对 COX2 作用很微弱, 因此不能有效地抑制血小板; 7) 可能与阿司匹林抵抗有关, 即在临床使用中部分患者对阿司匹林反应低下, 不能有效抑制血小板的聚集及血栓形成。研究发现, 阿司匹林制剂类型、阿司匹林的治疗时间、药物的相互作用、低密度脂蛋白的水平、心率、性别、年龄、吸烟等对阿司匹林抵抗的产生均有影响。

此外, 我们的研究发现阿司匹林在降低血栓事件的发生率方面依然没有保护作用, 这可能是因为抗血小板治疗在低分子肝素抗血栓治疗和减少血栓炎症刺激的皮质类固醇治疗的高比例基础上, 没有临床显著的额外好处。另外, 导致血栓形成和肺泡损伤的其他非血小板途径可能是临床结果更重要的决定因素。此外, 在服用阿司匹林时, 出血风险是一个潜在的不良事件。而我们的研究发现阿司匹林的使用与大出血事件的发生无关, 这可能是由于高凝在 COVID-19 患者中比较常见, 而血小板减少在 COVID-19 患者中不常见, 所以出血的风险似乎很低。然而, 阿司匹林可能在一定程度上增加出血风险(特别是消化道出血), 应该进行更大规模的研究, 以更好地评估使用阿司匹林治疗的 COVID-19 患者的出血风险[30]。在我们的研究人群中, 部分患者使用了抗凝药物, 抗凝药物的种类和给药强度可能会影响安全性, 使出血风险增加, 血栓形成的风险降低。此外, 我们没有记录与高凝相关的其他药物的存在, 这些药物的使用差异可能使我们的结果混乱。此外, 阿司匹林组的患者可能由于合并症增加而接受了不同的医疗护理, 从而导致治疗偏倚[31]。

我们的优势在于样本量大, 研究包含了回顾性研究、前瞻性研究以及随机对照试验, 并且评估了出血风险。本研究的局限性是我们没有收集其他伴随药物的数据, 如他汀类, 因为大多数服用阿司匹林的患者通常服用上述药物, 这是由于心血管疾病的指导药物治疗, 这可能会混淆结果。因此, 需要进一步的数据来得出阿司匹林对 COVID-19 患者临床结局影响的有效结论。

5. 结论

这项分析的结果表明, 阿司匹林在降低 COVID-19 患者死亡率、血栓及大出血事件、进展到 ICU 及使用机械通气没有保护作用。结合 COVID-19 抗凝论坛的最新临床指南[32], 我们建议 COVID-19 住院患者不要接受专门用于预防血栓栓塞或 COVID-19 疾病进展的抗血小板治疗(如阿司匹林、P2Y₁₂ 抑制剂), 仅在 COVID-19 住院患者的临床试验中使用抗血小板药物。然而, 还需要更多高质量研究来证实这一发现。

利益冲突声明

所有作者均无利益冲突。

参考文献

- [1] Chow, J.H., Khanna, A.K., Kethireddy, S., Yamane, D., Levine, A., Jackson, A.M., *et al.* (2020) Aspirin Use Is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesthesia & Analgesia*, **132**, 930-941. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005292>
- [2] Formiga, F., Rubio-Rivas, M., Mora-Luján, J.M., *et al.* (2022) Does Admission Acetylsalicylic Acid Uptake in Hospitalized COVID-19 Patients Have a Protective Role? Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Internal and Emergency Medicine*, **17**, 761-775.
- [3] RECOVERY Collaborative Group (2021) Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *The Lancet*, **397**, 1637-1645.
- [4] Chow, J.H., Rahnavard, A., Gomberg-Maitland, M., *et al.* (2022) Association of Early Aspirin Use with In-Hospital Mortality in Patients with Moderate COVID-19. *JAMA Network Open*, **5**, e223890.

- [5] Kevorkian, J., Lopes, A., Sène, D., Riveline, J., Vandiedonck, C., Féron, F., *et al.* (2021) Oral Corticoid, Aspirin, Anticoagulant, Colchicine, and Furosemide to Improve the Outcome of Hospitalized COVID-19 Patients—The COCAA-COLA Cohort Study. *Journal of Infection*, **82**, 276-316. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.02.008>
- [6] Chow, J.H., Yin, Y., Yamane, D.P., Davison, D., Keneally, R.J., Hawkins, K., *et al.* (2021) Association of Prehospital Antiplatelet Therapy with Survival in Patients Hospitalized with COVID-19: A Propensity Score-matched Analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 2814-2824. <https://doi.org/10.1111/jth.15517>
- [7] Gogtay, M., Singh, Y., Bullappa, A. and Scott, J. (2022) Retrospective Analysis of Aspirin's Role in the Severity of COVID-19 Pneumonia. *World Journal of Critical Care Medicine*, **11**, 92-101. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i2.92>
- [8] Al Harthi, A.F., Aljuhani, O., Korayem, G.B., Altebainawi, A.F., Alenezi, R.S., Al Harbi, S., *et al.* (2022) Evaluation of Low-Dose Aspirin Use among Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Propensity Score Matched Study. *Journal of Intensive Care Medicine*, **37**, 1238-1249. <https://doi.org/10.1177/08850666221093229>
- [9] Haji Aghajani, M., Moradi, O., Amini, H., Azhdari Tehrani, H., Pourheidari, E., Rabiei, M.M., *et al.* (2021) Decreased In-Hospital Mortality Associated with Aspirin Administration in Hospitalized Patients Due to Severe Covid-19. *Journal of Medical Virology*, **93**, 5390-5395. <https://doi.org/10.1002/jmv.27053>
- [10] Alamdari, N.M., Afaghi, S., Rahimi, F.S., Tarki, F.E., Tavana, S., Zali, A., *et al.* (2020) Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **252**, 73-84. <https://doi.org/10.1620/tjem.252.73>
- [11] Liu, Q., Huang, N., Li, A., Zhou, Y., Liang, L., Song, X., *et al.* (2021) Effect of Low-Dose Aspirin on Mortality and Viral Duration of the Hospitalized Adults with Covid-19. *Medicine*, **100**, e24544. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000024544>
- [12] Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., *et al.* (2020) Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, **191**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- [13] Merzon, E., Green, I., Vinker, S., Golan-Cohen, A., Gorohovski, A., Avramovich, E., *et al.* (2021) The Use of Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease Is Associated with a Lower Likelihood of COVID-19 Infection. *The FEBS Journal*, **288**, 5179-5189. <https://doi.org/10.1111/febs.15784>
- [14] Osborne, T.F., Veigulis, Z.P., Arreola, D.M., Mahajan, S.M., Rössli, E. and Curtin, C.M. (2021) Association of Mortality and Aspirin Prescription for COVID-19 Patients at the Veterans Health Administration. *PLOS ONE*, **16**, e0246825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246825>
- [15] Sahai, A., Bhandari, R., Koupenova, M., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Receptors Are Expressed on Human Platelets and the Effect of Aspirin on Clinical Outcomes in COVID-19 Patients.
- [16] Sisinni, A., Rossi, L., Battista, A., Poletti, E., Battista, F., Battista, R.A., *et al.* (2021) Pre-Admission Acetylsalicylic Acid Therapy and Impact on In-Hospital Outcome in COVID-19 Patients: The ASA-CARE Study. *International Journal of Cardiology*, **344**, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.09.058>
- [17] Son, M., Noh, M., Lee, J.H., Seo, J., Park, H. and Yang, S. (2021) Effect of Aspirin on Coronavirus Disease 2019: A Nationwide Case-Control Study in South Korea. *Medicine*, **100**, e26670. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026670>
- [18] Sullerot, C., Bouiller, K., Laborde, C., Gilis, M., Fèvre, A., Hacquin, A., *et al.* (2022) Premorbid Aspirin Use Is Not Associated with Lower Mortality in Older Inpatients with SARS-CoV-2 Pneumonia. *GeroScience*, **44**, 573-583. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00499-8>
- [19] Viecca, M., Radovanovic, D., Forleo, G.B. and Santus, P. (2020) Enhanced Platelet Inhibition Treatment Improves Hypoxemia in Patients with Severe Covid-19 and Hypercoagulability. A Case Control, Proof of Concept Study. *Pharmacological Research*, **158**, Article ID: 104950. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104950>
- [20] Yuan, S., Chen, P., Li, H., Chen, C., Wang, F. and Wang, D.W. (2020) Mortality and Pre-Hospitalization Use of Low-Dose Aspirin in COVID-19 Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 1263-1273. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16198>
- [21] Srivastava, R. and Kumar, A. (2021) Use of Aspirin in Reduction of Mortality of COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14515. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14515>
- [22] Brambilla, M., Canzano, P., Becchetti, A., Tremoli, E. and Camera, M. (2021) Alterations in Platelets during SARS-CoV-2 Infection. *Platelets*, **33**, 192-199. <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1962519>
- [23] Sayed Ahmed, H.A., Merrell, E., Ismail, M., Joudeh, A.I., Riley, J.B., Shawkat, A., *et al.* (2021) Rationales and Uncertainties for Aspirin Use in COVID-19: A Narrative Review. *Family Medicine and Community Health*, **9**, e000741. <https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000741>
- [24] Manarini, S., Dell'Elba, G., Martelli, N., Napoleone, E., Santo, A.D., Savi, P., *et al.* (2005) Clopidogrel Inhibits Platelet-Leukocyte Adhesion and Platelet-dependent Leukocyte Activation. *Thrombosis and Haemostasis*, **94**, 568-577.

- <https://doi.org/10.1160/th05-01-0020>
- [25] Hussain, M., Javeed, A., Ashraf, M., Zhao, Y., Mukhtar, M.M. and Rehman, M.U. (2012) Aspirin and Immune System. *International Immunopharmacology*, **12**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.11.021>
- [26] Morris, T., Stables, M., Hobbs, A., de Souza, P., Colville-Nash, P., Warner, T., *et al.* (2009) Effects of Low-Dose Aspirin on Acute Inflammatory Responses in Humans. *The Journal of Immunology*, **183**, 2089-2096. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900477>
- [27] Manne, B.K., Denorme, F., Middleton, E.A., Portier, I., Rowley, J.W., Stubben, C., *et al.* (2020) Platelet Gene Expression and Function in Patients with Covid-19. *Blood*, **136**, 1317-1329. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
- [28] Gurbel, P.A., Bliden, K.P. and Schrör, K. (2020) Can an Old Ally Defeat a New Enemy? *Circulation*, **142**, 315-317. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047830>
- [29] Bianconi, V., Violi, F., Fallarino, F., Pignatelli, P., Sahebkar, A. and Pirro, M. (2020) Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs*, **80**, 1383-1396. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01365-1>
- [30] Paranjpe, I., Fuster, V., Lala, A., Russak, A.J., Glicksberg, B.S., Levin, M.A., *et al.* (2020) Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival among Hospitalized Patients with Covid-19. *Journal of the American College of Cardiology*, **76**, 122-124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
- [31] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., *et al.* (2020) Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *The Lancet*, **395**, 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
- [32] Barnes, G.D., Burnett, A., Allen, A., Ansell, J., Blumenstein, M., Clark, N.P., *et al.* (2022) Thromboembolic Prevention and Anticoagulant Therapy during the COVID-19 Pandemic: Updated Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **54**, 197-210. <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02643-3>