

老年心脑血管病患者阿司匹林抵抗及相关因素分析^{*}

刘艳杰, 张 坤(沈阳医学院附属中心医院干诊科 110024)

【摘要】 目的 了解老年心脑血管病患者阿司匹林抵抗(AR)的发生率,分析相关危险因素。**方法** 选取老年缺血性心脑血管病患者 150 例,测定其血小板聚集率。将患者分为阿司匹林敏感(AS)组和非 AS 组。分别测定患者年龄、性别、红细胞计数、糖化血红蛋白等指标并比较组间差异。**结果** AR 发生率为 3.3%;阿司匹林半抵抗发生率为 32.7%。非 AS 组吸烟百分比、红细胞计数及糖化血红蛋白水平明显高于 AS 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 吸烟、红细胞计数及糖化血红蛋白水平升高是 AR 发生的危险因素。

【关键词】 缺血性心脑血管病; 血小板聚集率; 阿司匹林抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.23.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)23-3106-02

Aspirin resistance in the elderly with cardio-cerebral vascular disease and its associated clinical factors^{*} LIU Yan-jie, ZHANG Kun (Department of Geriatrics, Central Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024, China)

【Abstract】 Objective To investigate the incidence of aspirin resistance in the old and its clinical risk factors. **Methods** One hundred and fifty cases of old people with cardio-cerebrovascular diseases were investigated in this study. Platelet aggregation was detected. The patients were divided into AS group and non AS group. The incidence of AR and ASR among the study and the influential factors associated with AR and ASR were analyzed. **Results** 3.3% of these patients were AR and 32.7% were ASR. Compared with the AS group, the proportion of smoking, RBC counts and the HbA1c were increased statistically significant in the non-AS group ($P < 0.05$). **Conclusion** The primary risk factors of AR are smoking, increased RBC counts and HbA1c.

【Key words】 cardio-cerebrovascular disease; platelet aggregation; aspirin resistance

老年心脑血管疾病具有发病率高、致残率高、病死率高、复发率高的特点。大量循证医学证据表明,阿司匹林在缺血性心脑血管病的一、二级预防中具有重要作用,可显著减少各类血栓事件发生。然而,部分患者尽管长期规范服用阿司匹林,但仍发生血栓栓塞事件,或实验室检测发现其血小板聚集能力不能被很好地抑制,这种现象称为阿司匹林抵抗(AR)。本研究旨在通过对老年心脑血管病患者 AR 发生率的检测、比较,以探讨 AR 发生的相关因素,为老年患者在应用阿司匹林中避免 AR 的发生,以及 AR 发生后及早干预提供帮助,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选 2010 年 6 月至 2011 年 12 月在本院干诊科门诊或病房住院的缺血性心脑血管病患者 150 例,男 119 例,女 31 例;平均年龄(79.19 ± 10.47)岁。其中冠心病 68 例,男 54 例,女 14 例;脑梗死 82 例,男 65 例,女 17 例。

1.1.1 入选标准 年龄大于或等于 65 岁的老年患者,服用阿司匹林(拜耳公司生产)100 mg/d,持续 3 个月以上。脑梗死诊断按 1995 年全国第四届脑血管病学术会议通过的标准,均经头 CT 或 MRI 证实。冠心病的诊断参照 1979 年世界卫生组织制定的诊断标准。

1.1.2 排除标准 (1)近 3 个月内有心、脑血管病史或手术史;(2)目前有急、慢性感染史;(3)有出血性疾病(包括活动性溃疡);(4)恶性肿瘤;(5)严重肝、肾功能不全;(6)近 2 个月内服用过其他抗血小板药物及非甾体抗炎药物。

1.2 分组 根据血小板聚集率将所有病例分为阿司匹林敏感(AS)组和非 AS 组。非 AS 组包括 AR 和非阿司匹林半抵抗(ASR)。

1.3 仪器与试剂 美国 Chrono-Log 公司生产的血小板聚集仪及诱导剂。采用比浊法分别测定终浓度为 0.5 mmol/L 的花生四烯酸(AA)及终浓度为 10 μ mol/L 的二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率。

1.4 方法

1.4.1 AR 的评定标准 ADP 诱导的血小板聚集率大于或等于 70%,同时 AA 诱导的血小板聚集率大于或等于 20%时为 AR。如仅符合上述结果之一者为 ASR。AA 诱导的血小板聚集率小于 70%,且 ADP 诱导的血小板聚集率小于 20%时为 AS^[1]。

1.4.2 生化指标的检测 抽取晨空腹外周静脉血 6 mL,采用全自动生化分析仪分别测定血常规、血糖、血脂、纤维蛋白原、糖化血红蛋白等指标。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。AR 的相关因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AR 发生及分组 AS 组 96 例(64.0%),非 AS 组 54 例(36.0%),其中 AR 5 例(3.3%),ASR 49 例(32.7%)。各组

^{*} 基金项目:沈阳医学院科学研究基金课题(20111019)。

患者由 AA 和 ADP 诱导的血小板聚集率结果差异均有统计
意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组临床特征及相关因素比较 见表 2。非 AS 组患者
吸烟率、红细胞计数、糖化血红蛋白水平明显高于 AS 组,差异
有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、血红蛋白、血小板
计数、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低
密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖、纤维蛋白原水平差异无统计
学意义($P>0.05$)。

表 2 两组临床特征及相关因素比较

组别	<i>n</i>	性别 (女/男)	年龄 (岁)	吸烟率 (%)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	空腹血糖 (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	糖化血红蛋白 (%)
AS 组	96	22/74	78.92 $\pm$ 9.13	16.32	412.00 $\pm$ 14.26	136 $\pm$ 11	196.00 $\pm$ 36.14	4.90 $\pm$ 1.20	4.98 $\pm$ 0.60	1.8 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.4	3.47 $\pm$ 0.60	5.6 $\pm$ 1.7
非 AS 组	54	9/45	79.58 $\pm$ 10.34	29.83*	448.00 $\pm$ 16.49*	137 $\pm$ 14	201.00 $\pm$ 42.38	5.02 $\pm$ 0.67	5.11 $\pm$ 1.00	2.0 $\pm$ 1.2	1.1 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.7	3.60 $\pm$ 0.71	7.9 $\pm$ 1.2*

注:与 AS 组比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

虽然发现 AR 现象已半个世纪,但对其发生机制仍不甚清
楚。国内外学者进行了大量的临床和实验研究,可能的机制如
下:外源性包括药物剂量、个体吸收差异等;内源性如血小板旁
路激活,基因多态性,胶原、ADP、肾上腺素等诱导剂作用^[2];其
他因素如性别、吸烟、药物相互作用等^[3]。

国外学者 Almant 等综述近 20 年阿司匹林及 AR 相关研
究指出,AR 与血管事件性死亡、心肌梗死和脑血管病之间显
著关联,有 AR 的心脑血管病患者再发心脑血管事件风险较
AS 者高 4 倍,这些均提示了实验室检测 AR 患者的重要性。
根据 AR 的定义,临床上只能通过血管事件发生后回顾性诊断
患者是否为 AR,而实验室检测则在临床事件发生前预测其可
能性。既往有大量研究表明了心、脑血管病患者中实验室 AR
发生率为 5.5%~45.0%^[4];本研究在非 AS 发生率为 36.0%,
AR 发生率为 3.3%,ASR 发生率为 32.7%,与文献结果一致。
本文采用的是目前国内公认的 ADP 和 AA 诱导的血小板聚集
率方法,较为可靠。

国外研究显示,AR 与年龄及性别相关,高龄、女性更易发
生 AR。本研究则显示,AS 和非 AS 组患者的性别、年龄差异
无统计学意义($P>0.05$)。可能与入选的女性患者少、入选人
群均为老年患者有关。另外,本研究结果证实,吸烟更易发生
AR,两组患者吸烟率差异有统计学意义($P<0.05$)。可能的
机制为吸烟可促进血小板聚集,使血小板对胶原的敏感性增
加^[5]。Cambria-Kiely 等^[6]研究发现红细胞与血小板间的相互
作用可影响血小板的反应性,从而通过调节血小板花生酸的
形成,影响血小板释放反应等导致 AR 发生。本研究结果也提
示 AS 组和非 AS 组红细胞计数水平差异有统计学意义($P<$
0.05),与上述研究结果一致。

本研究结果还证实了 AS 组和非 AS 组间糖化血红蛋白差
异有统计学意义($P<0.05$)。大量的国内外相关研究也都显
示糖尿病患者,特别是血糖水平控制不达标的患者更易发生
AR。可能的机制是血糖水平不达标的糖尿病患者,即糖化血
红蛋白水平高的人群,血小板膜糖蛋白的糖基化能竞争性抑制
阿司匹林对膜蛋白的乙酰化,从而削弱了阿司匹林抑制血小板
功能的作用。另外有研究也证实这一结果与糖尿病患者血小
板过度活化有关^[7]。本研究中两组空腹血糖水平差异无统计
学意义,考虑为患者多在入选后经医生指导进行了降糖治疗。

很多国内外研究结果显示高脂血症是 AR 发生的独立危

表 1 两种诱导剂诱导的血小板聚集率测定
结果($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	AA	ADP
AR	5	24.67 $\pm$ 4.06	89.48 $\pm$ 6.92*
ASR	49	16.40 $\pm$ 6.28	78.82 $\pm$ 11.29*
AS	96	9.34 $\pm$ 6.20	52.49 $\pm$ 10.22

注:与 AS 组比较,* $P<0.05$ 。

险因素,而本文的研究结果提示两组间血脂水平无显著差异,
考虑与老年患者平时已采取干预措施有关。本研究提示,两组
年龄、性别、血红蛋白、血小板计数、TG、TC、HDL、LDL、空腹
血糖、纤维蛋白原水平差异无统计学意义($P>0.05$),与以往
相关研究结果不尽相同,有待随机双盲大规模临床实验进一步
明确。

综上所述,作者认为,对服用阿司匹林进行缺血性心、脑血
管病一、二级预防的患者做血小板功能实验室检测很有必要。
通过实验室检测 AR,可以在临床事件发生前筛选出 AR 患者,
根据其发生 AR 的相关危险因素,有针对性、个体化给予干预
措施,以减少临床心脑血管事件的发生率,使更多患者从服用
阿司匹林中受益。

参考文献

[1] Gum PA, Kottke MK, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2001, 88(3): 230-235.

[2] Michelson AD, Furman MI, Coldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GPⅢ aPI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists[J]. Circulation, 2000, 101(9): 1013-1018.

[3] 李佳蓓, 黄岚. 阿司匹林抵抗的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2008, 23(4): 314-316.

[4] Pamuku B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanism, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes[J]. J Thromb Thrombolysis, 2007, 23(3): 213-222.

[5] Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin[J]. Stroke, 2000, 31(3): 591-595.

[6] Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance[J]. J Thromb Thrombolysis, 2002, 13(1): 49-56.

[7] Patrono C. Aspirin resistance; definition, mechanism and clinical read-outs[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(8): 1710-1713.