

· 临床研究 ·

心血管病患者中的阿司匹林抵抗

刘松岩 侯允天

【摘要】 目的 前瞻性地评价心血管病患者发生阿司匹林抵抗(AR)的流行病学概况,并探讨其预测因子。方法 352 例病情稳定的心血管病住院患者,每日服用阿司匹林 100mg,连服 7 天,服用最后一剂后 24h 内抽取的空腹静脉血为血样,分别用二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)诱导血小板凝集试验(PAgT),检测血小板聚集率。结果 患者中 AR 发生率为 3.98%,阿司匹林半敏感(ASR)者占 25.9%,且 AR 或 ASR 患者中的女性较 AS 者多(35.2% vs 18.2%, $P=0.001$),而 AS 者中吸烟者较 AR 或 ASR 者多(0% vs 9.5%, $P=0.002$)。结论 阿司匹林用于抗血小板治疗及预防动脉硬化事件的心血管病患者,若有 AR 存在可选择其他安全有效的抗血小板制剂长期服用,预测 AR 及抗血小板治疗个体化,将是抗血小板治疗未来的方向。

【关键词】 心血管疾病;阿司匹林;流行病学

Prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease

LIU Songyan, HOU Yuntian

Department of Emergency, Xinjiang Corps Hospital,
Chinese People's Armed Police Forces, Ulumuqi 830091, China

【Abstract】 Objective To evaluate prospectively the prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease and to clarify the clinical predictors of aspirin resistance. Methods Patients with stable cardiovascular disease received 100mg/d of aspirin but no other antiplatelet agent for 7 days. Aspirin resistance was analyzed by examination of blood platelet aggregation induced by adenosine diphosphate(ADP) and arachidonic acid(AA). Results There were 3.98% of the patients being aspirin resistant and 25.9% being aspirin semiresponders. Patients who were either aspirin resistant or aspirin semiresponders were most likely to be women (35.2% vs 18.2%, $P=0.001$) and more likely to be smokers (0% vs 9.5%, $P=0.002$) as compared with aspirin-sensitive(AS) patients. Conclusions The detection of aspirin resistance is particularly important for the large number of patients relying on this medication for antiplatelet therapy and prevention of arteriosclerotic events. The safe alternative antiplatelet agent for long-term administration should be used if aspirin resistance appears. The routine identification of patient with aspirin resistance appears to be an emerging direction of antiplatelet therapy.

【Key words】 Cardiovascular disease; Aspirin resistance; Epidemiology

目前在临床上使用治疗剂量的阿司匹林,仍有部分心血管病患者发生冠脉血栓事件,加大治疗剂量,不仅未能达到治疗及预防目的,而且不良反应增加,这种现象称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)^[1]。已有研究证实,阿司匹林对血小板的作用缺乏一致性,且人群中 AR 发生率在 8%~40%^[2]。目前国内相关报道尚不多见,本研究旨在前瞻性地

评价心血管病患者发生 AR 的流行病学概况,及进一步探讨 AR 的预测因子。

1 材料与方法

1.1 材料 1999 年 9 月至 2002 年 1 月期间临床诊断明确、病情稳定的心血管病住院患者,纳入观察对象共 352 例,患者均来自武警新疆总队医院心内科,男 268,女 84,患者平均年龄(64 ± 19)岁,其中高血压心脏病 84 例,稳定型心绞痛 74 例,不稳定型心绞痛 46 例,无 ST 段抬高心肌梗死 39 例,急性心肌梗死再灌注治疗后 34 例,陈旧性心肌梗死 38 例,心房

作者单位:830091 乌鲁木齐,武警新疆总队医院急诊科(刘松岩);100853 北京,解放军总医院心血管病研究所(侯允天)

作者简介:刘松岩,男,医学硕士,主治医师,科主任

通讯作者:刘松岩,电话:0991-8180266

颤动 31 例,深静脉血栓形成 6 例。所有患者每日服用阿司匹林 100mg,连服 7 天,服用最后一剂后 24h 内抽取空腹静脉血为血样。有如下情况者,如家族或个人出血性疾病史,血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$ 者,血红蛋白 $<80 g/L$ 者,骨髓增生异常综合征者及近期有较大外科手术史者,近 1 周内使用盐酸噻氯匹定(抵克立得, ticlopidine HCl)、传统非甾体抗血小板药及肝素、低分子肝素的血样未采用。

1.2 仪器与试剂 ① 仪器:TYXN-91 智能血液凝集仪(上海通用医疗仪器公司);② 试剂:二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)均为美国 ADI 公司产品。

1.3 检测 ① 血小板聚集试验(比浊法)取 0.13 mmol/L 柠檬酸钠抗凝血(1:9)以 1000r/min,离心 10min,提取富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP),再以 3000r/min,离心 20min,提取贫血小板血浆(platelet-poor plasma, PPP),血小板计数为 $(10 \sim 20) \times 10^9/L$,用 PPP 调整 PRP 至 $(200 \sim 300) \times 10^9/L$,用 PPP 作空白对照,进行不同诱导剂的血小板聚集试验(platelet agglutination test, PAGT),按产品说明书操作。实验室正常血小板最大聚集率的标准设定采用与被检测心血管病患者年龄、性别构成比无差异的 50 份正常健康体检者血标本检测为:1.0mmol/L ADP $63.7\% \pm 14.7\%$, 20mg/L AA $68.7\% \pm 12.8\%$ 。② 血小板计数及血红蛋白检测取 2% EDTA- K_2 抗凝血,用 Hemacell Plus 全自动血液分析仪及配套试剂检测,血红蛋白男 120~160 g/L,女 110~150 g/L,PLT $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 。

1.4 评价标准

1.4.1 阿司匹林抵抗 即用 ADP 使血小板平均聚集率 $\geq 63.7\% \pm 14.7\%$,用 AA 使血小板平均聚集率 $\geq 68.7\% \pm 12.8\%$ [4]。

1.4.2 阿司匹林半敏感性 (aspirin semiresponders,

ASR)符合阿司匹林抵抗条件之一即可 [4]。

1.5 统计学处理 连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间计量资料比较用方差分析,计数资料用率表示,进行 χ^2 检验, $P < 0.05$,差异有显著性, $P < 0.01$,差异有非常显著性。

2 结果

2.1 血小板聚集试验结果 AR 发生率为 3.98% (14/352), ASR 者为 25.9% (91/352),其不同诱导剂诱发血小板聚集试验结果见表 1。

表 1 AA 和 ADP 诱发血小板聚集的试验结果

项 目	例数	AA	ADP
实验室标准	50	68.7 ± 12.8	63.7 ± 14.7
所有患者	352	62.5 ± 11.7	51.3 ± 10.9
AR	14	76.5 ± 7.8	88.2 ± 35.7
ASR	91	73.2 ± 10.7	56.6 ± 17.4
AS	247	50.3 ± 9.9	39.2 ± 7.9

2.2 血小板聚集试验患者特征 在 AR 或 ASR 患者中血小板聚集与糖尿病、肝肾疾病及基础血小板计数等因素无关。在 AR 或 ASR 患者中的女性较阿司匹林敏感者(aspirin sensitive, AS)中的多(35.2% vs 18.2%, $P = 0.001$), AS 者中有较多吸烟嗜好者,而 AR 或 ASR 者无此特点,两者差异非常显著(0% vs 9.5%, $P = 0.002$),年龄和血红蛋白水平在阿司匹林不同敏感者之间无显著差异,见表 2。

3 讨论

目前临床上使用阿司匹林抗血小板,确实能减少心血管事件的发生,已成为抗血小板的常规治疗。但不幸的是阿司匹林抗血小板的作用并不能使所有患者受益。本研究结果显示,心血管病患者中 AR 发生率为 3.98%,其半敏感者约为 25.9%,且以老年及女性患者为多。而既往认为吸烟伴有 AR [3],而本结果与其相反,本观察中老年及女性较多,该部

表 2 血小板聚集试验患者的特征

项 目	AR <i>n</i> = 14	ASR <i>n</i> = 91	AR 或 ASR <i>n</i> = 105	AS <i>n</i> = 247	<i>P</i> 值 ^{a,c}	<i>P</i> 值 ^b
年龄(岁)	59 ± 13	68 ± 26	66 ± 24	62 ± 13	0.040	0.059
女性(%)	50.0	32.9	35.2	18.2	0.001	0.001
吸烟(%)	0	0	0	9.5	0.006	0.002
糖尿病(%)	21.4	25.3	24.8	24.7	1.2	0.8
肝病(%)	0	0	0	1.2	0.7	0.7
肾病(%)	0	1.1	1.0	1.2	0.6	0.6
血红蛋白(g/L)	131 ± 17	137 ± 15	136 ± 16	140 ± 17	0.03	0.0
血小板($\times 10^9/L$)	229 ± 59	210 ± 71	220 ± 65	223 ± 62	0.1	0.07

注:a:AR, ASR, AS 三者之间比较;b:AR 或 ASR 与 AS 之间比较;c:成对比较 AR vs AS, ASR vs AS

分人群吸烟者少,或因年龄及疾病原因戒烟,同时可能与样本数量等也有关。

AR 能影响各类血管病患者。研究证明,健康人群也有 AR 现象^[4]。由此值得注意 AR 可能影响血管病患者用阿司匹林作二级预防的临床预后。外周血管病患者,如跛行者行血管介入治疗后再梗死的危险率有 AR 者比 AS 者高 87%^[5]。脑血管病患者中也有 AR 表现,且与阿司匹林敏感者比较卒中、心肌梗死和血管事件的危险性显著增加(40% vs 4.4%, $P < 0.001$)^[6],现对神经系统病患者如阿司匹林临床效果欠佳,用噻氯匹定治疗显示一过性缺血发作(transient ischemia attack, TIA)和卒中再发生率减少^[7]。同样冠心病患者也不能规避 AR 现象,尤其在不稳定型心绞痛发作期间血小板活性增加,用阿司匹林治疗预防无效率增加 17%^[1]。阿司匹林单独使用与阿司匹林加噻氯匹定联合使用比较,单用阿司匹林不能有效预防支架置入后的血小板激活,也不能防止其再狭窄的发生^[8]。此外已服用阿司匹林的不稳定型心绞痛患者,30 天内死亡和心肌梗死发生率增加。这种现象是代表临床治疗失败,还是真正与 AR 有关,还需进一步探讨,但此类患者经静脉给予血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂能显著改善预后^[9]。

虽然认识到 AR 的现象很有意义,但探讨阿司匹林治疗失败的机制更为重要。以往的研究主要侧重于将实验室证明的 AR 与不适量的阿司匹林剂量相联系,认为可通过增加阿司匹林用量来克服 AR^[2]。如颈动脉内膜切除术患者,用低剂量阿司匹林(80 或 325mg)者与用高剂量(650 或 1300mg)者比较,低剂量者卒中、心肌梗死及死亡发生率更低^[10],可见临床预后并未因阿司匹林剂量的变化而有所改善。目前认为 AR 的机制可能与机体内的环氧化酶(cyclooxygenase, COX)有关,人体内 COX 有二种类型即 COX-1 和 COX-2, COX-1 在血小板中保持恒定水平,能被阿司匹林不可逆抑制, COX-2 存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞,在血小板中的“半衰期”比 COX-1 短暂,并且可被细胞激酶所诱导, COX-2 的诱导为前列腺素 H_2 的产生提供了一个替代通道,通过环氧化酶代谢途径,产生前列腺素 H_2 ,再经血栓素 A_2 合成酶催化产生 TXA_2 ,刺激血小板聚集。另外在不同个体中 COX-2 在血小板中的表达程度也不一样^[11,12]。由于阿司匹林对 COX-2 的抑制作用弱于对 COX-1 的 170 倍,对于 COX-2 高表达患者来说,这种变化可能很明显地影响阿司匹

林作为抗血小板制剂的效果^[13]。另一个可能机制是血小板 GP III a 的多态现象。血小板 GP II b/III a 复合体是一纤维蛋白原和血小板聚集的受体,血小板 GP III a 亚基受体中有多种基因型如 $P1^{A1A1}$ 纯合型, $P1^{A1A2}$ 杂合型, $P1^{A2A2}$ 纯合型。而 $P1^{A2}$ 突变相当常见,心血管病患者这种突变型占有 30% 以上^[14]。有研究显示,急性冠脉综合征患者及有早发冠心病家族史者与正常对照者比较, $P1^{A2}$ 突变普遍较高^[15]。 $P1^{A2}$ 与血小板反应性增强有关^[16],也与支架置入后的再狭窄发生率增加相关^[17],多态性 $P1$ 不仅影响血小板的聚集,也影响阿司匹林对血小板聚集的作用。 $P1$ 纯合型患者用阿司匹林抗血小板作用不如杂合型患者有效^[16]。而 $P1^{A2}$ 突变型患者的血小板活性不仅被激动剂增强,而且对阿司匹林等抗血小板治疗反应较弱。可见这种多态性单核苷酸可能与 AR 相关。同时,在所有患者中红细胞表面具有的凝血和增加血小板激活能力的作用,并不因为阿司匹林抑制了血栓素 A_2 的形成,而影响这种细胞与细胞之间相互作用,能达到阻止血栓形成的目的,说明血栓形成还有其他的通路可选择^[18]。

总之,AR 的原因可能与基因异常有关,其机制还有待于进一步阐明。如果要选用阿司匹林作为长期抗血小板治疗及用于预防动脉硬化事件,那么前瞻性诊断 AR 综合征具有非常重要的意义,若国内有近数千万人用阿司匹林,即使有 4% 的患者发生 AR,其数量也不可小视,因此,预测 AR 和选用目前已有的其他安全有效适用于长期服用的抗血小板制剂,并实施个体化应用,将是未来抗血小板治疗的发展方向。

参考文献

- 1 Vejar M, Fragasso G, Hackett D, et al. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost*, 1990, 63:163-168.
- 2 Helgason CM, Bolion KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*, 1994, 25:2331-2336.
- 3 Hung J, Lam JY, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*, 1995, 92:2432-2436.
- 4 Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol*, 1995, 11:221-227.
- 5 Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet re-

- sponse to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*, 1997, 78:1003-1007.
- 6 Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res*, 1993, 71:397-403.
- 7 Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke*, 1993, 24:1452-1457.
- 8 Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 339:1665-1671.
- 9 Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet II b/III a in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol*, 1999, 83:1147-1151.
- 10 Taylor DW, Barrett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*, 1999, 353:2179-2184.
- 11 Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*, 1993, 268:6610-6614.
- 12 Karim S, Habib A, Levy-Toledano S, et al. Cyclooxygen-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Biol Chem*, 1996, 271:12042-12048.
- 13 Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38:97-120.
- 14 Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, et al. Association of the platelet P1(A) polymorphism of glycoprotein II b/III a and the fibrinogen beta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation*, 1997, 96:1424-1431.
- 15 Goldschmidt-Clermont PJ, Coleman LD, Pham YM, et al. Higher prevalence of GP III a P1A2 polymorphism in siblings of patients with premature coronary heart disease. *Arch Pathol Lab Med*, 1999, 123:1223-1229.
- 16 Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP III a PL(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*, 2000, 101:1013-1018.
- 17 Kastrati A, Koch W, Gawaz M, et al. PLA polymorphism of glycoprotein III a and risk of adverse events after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36:84-89.
- 18 Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation*, 1998, 97:350-355.
- (收稿日期:2002-04-09)
(本文编辑 周宇红)

·作者须知·

统计学符号和缩略语的写法

统计学符号 按国家标准 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:① 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ (中位数仍用 M);② 标准差用英文小写 s ;③ 标准误用英文小写 $S\bar{x}$;④ t 检验用英文小写;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥ 卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑦ 相关系数用英文小写 r ;⑧ 自由度用希文小写 ν ;⑨ 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值, χ^2 值, q 值等)。以上符号均用斜体;⑩ 统计处理应写明所有统计方法,显著性检验结果以 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 两档表示。

缩略语 文中应尽量少用缩略语,必须使用时,于首次出现时写出全称,然后在括号内注出英文全称及其缩写词,或中文缩写词,全称和缩写词之间用逗号分开。缩略语不得拆开移行。