

• 短篇论著 •

冠心病患者阿司匹林抵抗现象及其机制的研究

高东升 朱晓 于方治 倪幼方 方唯一

阿司匹林是在缺血性心脏病中应用最为广泛的一种抗血小板药物,然而临床工作中发现,部分已应用阿司匹林治疗的患者仍然会发生心血管血栓事件,因此提出了阿司匹林抵抗现象(aspirin resistance, AR)。笔者观察了冠心病患者中的 AR 现象,并对其机制和防治对策进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象 对照组:48例健康志愿者,男31例,女17例;平均年龄(54±7)岁。冠心病组:70岁以下,经冠脉造影确诊且目前病情稳定的冠心病患者,包括曾行介入治疗者,排除不稳定冠心病、血液病及其他影响凝血疾病的患者,共入选67例患者,男43例,女24例;平均年龄(56±11)岁。两组间在年龄、性别、血红蛋白、血小板计数、肝肾功能方面无显著性差异。

1.2 研究方法 对照组进行3次血小板聚集功能检测,分别为服药前;服用阿司匹林100mg/d,共14d后;及服用阿司匹林300mg/d,共14d后。冠心病组患者如正在服用阿司匹林100mg/d,则直接检查血小板聚集功能,否则一律改为阿司匹林100mg/d,至少14d后检测。

1.3 血小板聚集功能的检测方法 采用全血电阻法检测血小板聚集功能。血小板聚集仪(CHRONO-LOG,590-2D型),二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)均购自美国ADI公司。以加入诱导剂ADP或AA后一定时间所测得的电阻值(Ω)来表示血小板聚集功能。

1.4 统计学分析 应用SPSS10.0软件进行统计学分析,组间比较计量资料采用方差分析,计数资料采用χ²检验,P≤0.05判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组血小板聚集功能 对照组48例中,有4例无论服用阿司匹林100mg/d或300mg/d,其血小板聚集功能与服药前相比均无变化。其余44例的检测结果如表1,可见服阿司

匹林100mg/d对ADP诱导的血小板聚集功能没有抑制作用,而100mg/d阿司匹林已可使AA诱导的血小板聚集功能明显受抑制(0~1Ω)。加大剂量至300mg/d并不进一步抑制血小板聚集。笔者将服用阿司匹林100mg/d,14d后,以ADP或AA诱导的血小板聚集不能被抑制到0~1Ω者判定为存在AR。在48例正常对照者中,检出具有AR者4例(8.3%)。

表1 对照组不同剂量阿司匹林对血小板聚集功能的影响(n=44)

诱导剂	血小板聚集功能(Ω)		
	服药前	阿司匹林 100mg/d	阿司匹林 300mg/d
ADP 诱导	6.2±2.1	7.4±3.6	5.8±3.5
AA 诱导	13.9±3.7	1.0±0.3*	0*

注:与服药前比较,*P<0.001

2.2 冠心病患者中AR的检出 67例冠心病患者中,检出AR者6例(9.0%),AR患者血小板聚集功能为:ADP诱导下(10.4±2.2)Ω,AA诱导下(13.7±4.1)Ω。而其余61例无AR的患者血小板聚集功能为:ADP诱导下(9.0±3.6)Ω,AA诱导下(0.5±0.2)Ω(与AR患者比较,P<0.001)。6例存在AR的患者中,男2例,女4例;平均年龄(52±8)岁;有1例吸烟,4例糖尿病,1例高血脂,3例曾行支架植入;5例同时服用他汀类药物,2例服用倍他受体阻滞剂,3例服用血管紧张素转换酶抑制剂类药物。有和无AR的患者间在临床特点、合并用药以及血常规检测等方面没有显著性差异。

2.3 加服阿司匹林对血小板聚集功能的影响 存在AR的冠心病患者增加阿司匹林剂量,6例存在AR的患者将阿司匹林加量至300mg/d,14d后检测血小板聚集功能,结果发现:加大剂量并不能进一步抑制血小板聚集。ADP:(11.5±4.6)Ω,AA:(15.0±5.9)Ω。与阿司匹林100mg/d相比,P均>0.05。

2.4 加服噻氯匹啉对血小板聚集功能的影响 6例存在AR的患者中,除1例不同意继续用药外,其余5例在服用阿司匹林100mg/d的基础上,加服噻氯匹啉250mg/d,7d后检测血小板聚集功能,结果发现:加服噻氯匹啉使ADP诱导的血小板聚集功能显著抑制,但对AA诱导的血小板聚集没有影响(表2)。

收稿日期:2005-11-25

基金项目:上海市卫生局青年基金(034y24)

作者单位:200030 上海市,上海市胸科医院心内科(高东升、倪幼方、方唯一);检验科(朱晓、于方治)

作者简介:高东升,男,1972年10月生,山西省阳泉人,医学博士,主治医师。Tel:021-62821990,E-mail:dongs_gao@yahoo.com

通讯作者:方唯一,E-mail:fwychest@163.com

表2 AR患者加服噻氯匹啉后对血小板聚集功能的影响(n=5)

诱导剂	血小板聚集功能(Ω)	
	阿司匹林	阿司匹林 + 噻氯匹啉
ADP 诱导	11.7±3.1	1.2±0.5*
AA 诱导	12.6±4.3	12.3±5.2

注:与单服阿司匹林比较,* P<0.01

3 讨论

3.1 AR定义的探讨 阿司匹林通过作用于血小板环氧合酶(COX),使血栓素 A_2 (TXA $_2$)的生成减少,从而起到抑制血小板功能的作用,但它对ADP诱导的血小板聚集功能不能起到抑制作用。因此笔者认为将AR定义为服用阿司匹林未能有效防止血栓事件的现象是不正确的。AR的定义应该是:服用足够剂量的阿司匹林后,对AA诱导的血小板聚集功能没有显著抑制,或体内COX-1的水平与活性没有被显著抑制。

3.2 AR的可能机制 AR的确切机制目前尚不清楚。笔者

比较了有和无AR的冠心病患者间的临床特征(年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、血脂、支架植入史、血小板计数、血色素以及同时服用的其他药物等因素),结果并未发现二者之间差异有显著性,提示AR现象很可能是由于个体对阿司匹林的反应不同所造成的。另外,该研究发现:不但在冠心病患者中有AR现象,在健康正常人群中也存在此现象,而且两组有同样的发生比例(8.3%对9.0%, $P>0.05$)。另外,对检出AR的冠心病患者,将阿司匹林加量至300mg/d,对AA诱导的血小板聚集功能并没有更显著的抑制,而且有研究发现,应用1300mg/d的阿司匹林仍然有8%的冠心病患者存在AR。以上这些均提示AR与某些个体的自身特点有关。该研究的样本量较小,AR的检出率也较低,有待扩大样本进一步研究。

3.2 AR的对策 对那些存在AR的患者,可以联合使用其他类型的抗血小板药物,如血小板ADP受体拮抗剂或血小板GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂等。该研究结果发现,加服噻氯匹啉只是通过其它途径使血小板功能得到进一步抑制,对血栓事件的预防无疑有一定好处,但不能防治AR。

(上接第118页)

心房颤动可能引起各种并发症,如血栓栓塞,诱发恶性室性心律失常致猝死,诱发或加重心衰等。该组32例房颤患者中,1例房颤诱发室速、室颤致患者猝死,2例发生脑栓塞(6.3%),2例发生下肢动脉栓塞(6.3%),患者均未接受抗凝治疗。房颤时,由于缺乏心房对左室的充盈,患者心室的舒张功能将进一步降低,心衰进行性加重。应积极预防和转复房颤,并进行规范的抗凝治疗。

该组资料表明,房颤患者中有阵发性房颤14例(43.7%),无症状性房颤患者5例(15.6%),提示一部分患者房颤由阵发性逐渐进展为持续性,可能与左室压力阶差增加,心房内压力逐渐增加及心房纤维化加重等因素有关^[6]。临床上,应重视无症状房颤的存在,全面评估患者的病情。

HCM伴房颤患者具有一些临床特点,如患者年龄偏大,左房内径增加,部分患者房颤呈无症状性,心血管并发症的发生率高等,掌握这些特点能够提高对房颤高危患者的识别能力并积极进行防治。另外,HCM伴房颤患者一旦发生房颤相关的并发症则预后较差,积极转复房颤并维持窦性心律、规范的抗凝治疗等措施对于减轻患者症状,延缓HCM进展等,具有重要意义。

参考文献

- [1] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2003, 24:1965-1991.
- [2] 肥厚型心肌病诊断与治疗—美国心脏病学学会/欧洲心脏病学学会、美国心脏病协会专家共识导读. *中华心血管病杂志*, 2005, 33:491-494.
- [3] Doi Y, Kitaoka H. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly: significance of atrial fibrillation. *J Cardiol*, 2001, 37 (Suppl) 1:133-138.
- [4] Yang H, Woo A, Monakier D, et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18: 1074-1082.
- [5] Lee CH, Liu PY, Lin LJ, et al. Clinical features and outcome of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan. *Cardiology*, 2006, 106: 29-35.
- [6] Yamaji K, Fujimoto S, Yutani C, et al. Does the progression of myocardial fibrosis lead to atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiovasc Pathol*, 2001, 10:297-303.