

# 急性复发性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗的相关性分析

朱筱琦\*, 陆学胜<sup>#</sup>(上海市同仁医院神经内科, 上海 200336)

中图分类号 R741 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1194-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.14

**摘要** 目的:探讨急性复发性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗(AR)的相关性。方法:208例急性脑梗死患者分为初发组(108例)和复发组(100例),再根据血小板聚集率分为阿司匹林抵抗(AR)+阿司匹林半抵抗(ASR)组、阿司匹林敏感(AS)组两个亚组。比较初发组和复发组患者AR+ASR的发生率,复发组患者中AR+ASR和AS两个亚组患者的临床相关指标[年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病、冠心病、吸烟史、过量饮酒史、体质量指数(BMI)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血小板计数(PLT)、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)],并对差异有统计学意义的指标进行Logistic回归分析。结果:复发组患者AR+ASR发生率显著高于初发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。复发组中AR+ASR亚组患者高血脂、糖尿病、过量饮酒史、hsCRP、LDL均显著高于AS组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,高血脂[OR=4.710, 95% CI(1.985, 14.359),  $P=0.005$ ]、糖尿病[OR=4.916, 95% CI(0.962, 18.478),  $P=0.038$ ]、hs-CRP[OR=1.002, 95% CI(0.653, 2.253),  $P=0.003$ ]均为急性复发性脑梗死患者发生AR的危险因素。结论:急性复发性脑梗死患者易发生AR,糖尿病、高血脂和hs-CRP可能是急性复发性脑梗死患者发生AR的危险因素。

**关键词** 急性脑梗死;复发;阿司匹林抵抗;相关性

## Analysis of the Correlation of Aspirin Resistance in Patients with Acute Recurrent Cerebral Infarction

ZHU Xiaoyi, LU Xuesheng (Dept. of Neurology, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To analysis the correlation of aspirin resistance (AR) in patients with acute recurrent cerebral infarction. METHODS: 208 patients with acute cerebral infarction were divided into primary group (108 cases) and recurrent group (100 cases). And they were further divided into AR group+aspirin semi resistance (ASR) group and aspirin sensitivity (AS) group based on platelet aggregation rate. The incidences of AR+ASR in primary group and recurrent group were compared; clinical relevant indicators [age, gender, hypertension, high cholesterol, diabetes, coronary heart disease, smoking history, history of excessive alcohol consumption, body mass index (BMI), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), platelet count (PLT), fasting plasma glucose (FPG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL)] were also compared, and Logistic regression analysis was conducted for the indicators with significant differences. RESULTS: The incidences of AR+ASR in recurrent group were significantly higher than primary group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). High cholesterol, diabetes, history of excessive alcohol consumption, hs-CRP and LDL in the AR+ASR subgroups of recurrent group were significantly higher than AS group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed, high cholesterol [OR=4.710, 95% CI(1.985, 14.359),  $P=0.005$ ], diabetes [OR=4.916, 95% CI(0.962, 18.478),  $P=0.038$ ] and hsCRP [OR=1.002, 95% CI(0.653, 2.253),  $P=0.003$ ] were the risk factors for AR occurrence in recurrent acute cerebral infarction. CONCLUSIONS: The incidence of AR in patients with acute recurrent cerebral infarction is significantly higher than primary patients, and diabetes, high cholesterol and hsCRP may be the risk factors for AR occurrence in recurrent acute cerebral infarction.

**KEYWORDS** Acute cerebral infarction; Recurrence; Aspirin resistance; Correlation

- (12):1 306.
- [7] 朱洪斌,程赛利.参麦注射液联合EP方案治疗局限期小细胞肺癌的疗效观察[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2 255.
- [8] 方凤奇,张洁,于佩瑶,等.参麦注射液防治含奥沙利铂化疗方案所致神经毒性效果的临床观察[J].中国医院药学杂志,2012,32(12):965.
- [9] 谢海涛,黎庶,初金刚,等.CT灌注参数变化对肺癌化疗早期疗效的观察与评估[J].中国临床医学影像杂志,2012,23(10):699.
- [10] 包如意,李梦颖,葛莹,等.能谱CT成像中碘(水)图在肺癌化疗疗效评估中的应用[J].实用医学杂志,2013,29(12):1 941.
- [11] 赵胜祥,张琴,陈朝晖,等.周围型肺癌64层螺旋CT征象、病理分型与CCR7表达相关性研究[J].医学影像学杂志,2013,23(7):1 022.

\* 主治医师,硕士。研究方向:脑血管病。电话:021-52039999-79702。E-mail:zhuxiaoqi12@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:脑血管病。电话:021-52039999-79705。E-mail:lxssh@126.com

(收稿日期:2015-10-10 修回日期:2016-01-21)

(编辑:陈宏)

急性脑梗死是病死率和致残率均较高的一种脑血管疾病<sup>[1]</sup>,发病突然,常在静止状态或睡眠时发生,一般发病症状轻微不容易被发现,但是一旦形成大面积脑梗死后治疗比较困难,因此提倡早发现早预防。循证医学研究表明,阿司匹林的抗血小板聚集作用可作为急性脑梗死的一、二级预防,从而降低脑梗死的发生率和病死率<sup>[2]</sup>,但仍有部分患者在规律性服用阿司匹林后仍发生缺血性心血管事件,这称之为阿司匹林抵抗(Aspirin resistance, AR)。为此,在本研究中笔者观察了急性复发性脑梗死患者在规律性服用阿司匹林后二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)诱导的AR发生情况,并对其相关性进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2013年6月—2014年5月我院就诊的208例急性脑梗死患者,其中男性97例、女性111例,年龄46~88岁,平均年龄(73.2±11.8)岁。所有患者按脑梗死发生次数分为初发组(108例)和复发组(100例)。初发组男性58例、女性50例,年龄(72.9±7.9)岁。复发组男性39例、女性61例,年龄(71.3±8.6)岁。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均为发病72 h以内的急性脑梗死患者;(2)均符合1995年脑血管疾病分类和诊断标准<sup>[3]</sup>;(3)均经计算机断层X线扫描术(CT)、核磁共振(MRI)确诊。排除标准:(1)对阿司匹林过敏者;(2)近1个月内有使用其他抗血小板、抗凝药物者(如氯吡格雷、华法林、双嘧达莫、普通肝素和低分子肝素等);(3)各种出血性疾病及有出血倾向者;(4)血小板计数(PLT) $>540\times 10^9 L^{-1}$ 或 $<100\times 10^9 L^{-1}$ ;(5)血红蛋白(Hb) $<90 g/L$ 或异常蛋白血症者。

### 1.3 AR判定标准

AR:同时符合10  $\mu\text{mol/L}$  ADP诱导的平均血小板聚集率(Pag) $\geq 70\%$ 和0.05 mmol/l AA诱导的平均Pag $\geq 20\%$ ;阿司匹林半抵抗(ASR):符合上述两条标准中的任何一条;阿司匹林敏感(AS):两条标准均不符合。将初发组和复发组患者根据Pag又分为两个亚组<sup>[4]</sup>:AR+ASR组、AS组。

### 1.4 检测方法

所有患者入院当天开始规律性服用阿司匹林片(上海信谊药厂有限公司,规格:25 mg/片)100 mg,每日1次;于入院第2天检测实验室常规指标;入院1周时在服用阿司匹林后2~3 h内采集患者静脉血5 ml,于枸橼酸钠抗凝管中保存,并于4 h内采用比浊法(血小板聚集仪及诱导剂均由上海科华生物工程股份有限公司提供)分别测定ADP和AA诱导的Pag。

### 1.5 观察指标

比较初发组和复发组患者AR+ASR的发生率,复发组中AR+ASR和AS两个亚组患者的临床相关指标[年龄、性别、高

血压、高血脂、糖尿病、冠心病、吸烟史、过量饮酒史、体质指数(BMI)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、PLT、空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)],并对差异有统计学意义的指标进行Logistic回归分析。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析,后进行多因素Logistic回归分析;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 初发组与复发组患者AR+ASR发生率比较

初发组患者AR 5例,ASR 17例,AS 86例;复发组患者AR 11例,ASR 23例,AS 66例。复发组患者AR+ASR发生率显著高于初发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 初发组与复发组患者AR+ASR发生率比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the incidences of AR+ASR between the primary group and recurrent group [case(%)]

项目	初发组(n=108)	复发组(n=100)
AR+ASR	22(20.37)	34(34.00)*
AS	86(79.63)	66(66.00)

注:与初发组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. the primary group, \* $P<0.05$

### 2.2 复发组中AR+ASR与AS两个亚组患者临床相关指标比较

AR+ASR组患者高血脂、糖尿病、过量饮酒史、hs-CRP、LDL均显著高于AS组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 复发组中AR+ASR与AS两个亚组患者临床相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of Differences of clinical relevant indicators between the AR+ASR group and AS group in recurrent group ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	AR+ASR组(n=34)	AS组(n=66)	P
年龄,岁	70.20±9.80	72.20±7.50	>0.05
男性,例(%)	14(41.18)	25(37.88)	>0.05
女性,例(%)	20(58.82)	41(62.12)	>0.05
高血压,例(%)	15(44.12)	31(46.97)	>0.05
高血脂,例(%)	22(64.71)	24(36.36)	<0.05
糖尿病,例(%)	19(55.88)	25(37.88)	<0.05
冠心病,例(%)	14(41.18)	28(42.42)	>0.05
吸烟史,例(%)	28(82.35)	56(84.85)	>0.05
过量饮酒史,例(%)	29(85.29)	45(68.18)	<0.05
BMI,kg/m <sup>2</sup>	23.05±2.70	23.11±3.10	>0.05
hs-CRP,mg/L	7.95±0.90	7.23±0.60	<0.05
PLT, $\times 10^9 L^{-1}$	168.00±15.0	164.00±12.00	>0.05
FPG,mmol/L	6.09±1.65	6.23±1.74	>0.05
TG,mmol/L	1.77±0.30	1.71±0.60	>0.05
TC,mmol/L	4.96±1.00	4.87±0.90	>0.05
HDL,mmol/L	1.29±0.30	1.24±0.50	>0.05
LDL,mmol/L	3.58±0.78	2.90±0.81	<0.05

### 2.3 复发组中 AR+ASR 与 AS 两个亚组患者相关指标的 Logistic 回归分析

高血脂[OR=4.710, 95% CI(1.985, 14.359),  $P=0.005$ ]、糖尿病[OR=4.916, 95% CI(0.962, 18.478),  $P=0.038$ ]、hs-CRP[OR=1.002, 95% CI(0.653, 2.253),  $P=0.003$ ]均为急性复发性脑梗死患者发生 AR 的危险因素, 详见表 3。

表 3 复发组中 AR+ASR 与 AS 两个亚组患者相关指标的 Logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis for relevant indicators in AR+ASR group and AS group in recurrent group

危险因素	OR(95%CI)	P
有/无高血脂	4.710(1.985, 14.359)	0.005
有/无糖尿病	4.916(0.962, 18.478)	0.038
有/无过量饮酒史	0.516(0.142, 2.108)	0.401
hsCRP, mg/L	1.002(0.653, 2.253)	0.003
LDL, mmol/L	0.532(0.312, 0.957)	0.128

### 3 讨论

阿司匹林的抗血小板聚集作用在防治缺血性血栓性疾病中具有重要的作用, 是最早被应用于抗血栓的抗血小板药物, 也是目前公认的具备预防作用的经典药物<sup>[5]</sup>。阿司匹林的作用机制为通过与环氧合酶-1(COX-1)活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化, 使 COX 失活, 阻断 AA 转化为血栓烷 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>), 即发挥抑制血小板聚集的作用。

Grottemeyer KH 等<sup>[6]</sup>在 1993 年就已经发现长期规律性服用阿司匹林的脑卒中患者有 36% 发生了 AR, 之后也有研究发现 AR 的存在<sup>[7]</sup>。AR 是指临床上部分患者在规律性服用常规剂量的阿司匹林后仍不能避免缺血性心脑血管病的发生<sup>[8]</sup>。目前, 国内外测定 AR 是通过采集规律性服用阿司匹林患者的静脉血, 以 ADP 和 AA 为诱导剂测定 Pag。林志坚等<sup>[9]</sup>报道了 154 例脑梗死患者在服用阿司匹林肠溶片 7 d 后采集患者静脉血测定 Pag, 结果提示 AR+ASR 的发生率为 44%。王东国等<sup>[10]</sup>研究了 124 例急性脑梗死患者, 在连续服用阿司匹林 10 d(100 mg/d) 后, 采集患者静脉血检测 Pag, 发现 AR+ASR 的发生率为 37.9%。本研究结果显示, 复发组患者 AR+ASR 发生率(34.00%) 显著高于初发组(20.37%), 差异有统计学意义。这提示, AR 是脑梗死患者复发的重要危险因素。

有关 AR 的危险因素报道不一致, 有的研究认为糖尿病、高血脂、吸烟、饮酒、高龄均与 AR 有关。但也有的报道认为 AR 与性别、吸烟、饮酒、PLT、Hb、糖尿病等无相关性<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 复发组中 AR+ASR 组患者高血脂、糖尿病、过量饮酒史、hs-CRP、LDL 均显著高于 AR 组, 差异均有统计学意义。进一步采用 Logistic 回归分析结果显示, 高血脂[OR=4.710, 95% CI(1.985, 14.359),  $P=0.005$ ]、糖尿病[OR=4.916, 95% CI(0.962, 18.478),  $P=0.038$ ]、hs-CRP[OR=1.002, 95% CI(0.653, 2.253),  $P=0.003$ ]。这提示, 高血脂、糖尿病、hs-CRP 均

为急性复发性脑梗死患者发生 AR 的危险因素。因此, 需在糖尿病或高血脂患者中定期检测 Pag, 一旦发现 AR, 应及时调整抗血小板药物, 减少 AR 的发生。hs-CRP 是机体组织在受到损伤时产生的一种炎症蛋白, 是血管性疾病的危险因素, 其水平越高预示缺血性脑血管疾病的发生率越高。hs-CRP 可能通过促进血小板活性恢复而产生 AR。

综上所述, 脑梗死一、二级预防药物阿司匹林存在 AR, 在临床上不容忽视, 需定期检测患者的 Pag, 以及早发现 AR; 高血脂、糖尿病和 hs-CRP 可能是急性复发性脑梗死患者发生 AR 的危险因素。由于受条件的限制, 本研究纳入的样本量较少, 今后还需增加样本量以探究 AR 的危险因素, 采用不同的治疗方案解决 AR 的问题。

### 参考文献

- [1] 赵良梅, 周长文, 周霞, 等. 老年急性脑梗塞进展性发展的危险因素研究[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2014, 11(1): 59.
- [2] 邵渊, 丁红, 徐运. 基因多态性与抗血小板药物个体化治疗研究[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(4): 309.
- [3] 赵淑芬. 奥扎格雷钠联合疏血通治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(16): 2 923.
- [4] 张磊, 刘涛. 补阳还五汤联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作阿司匹林抵抗患者的随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 594.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南: 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246.
- [6] Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin nonresponder. A pilot-study including 180 post-stroke patients [J]. *Thromb Res*, 1993, 71(5): 397.
- [7] 王东国, 宋志成, 金鑫, 等. 关于缺血性脑卒中的阿司匹林抵抗的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(5): 505.
- [8] 薛梅, 薛丽娜, 史大卓. 阿司匹林抵抗中西医结合防治进展与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 245.
- [9] 林志坚, 庄君, 赵静, 等. 脑梗死患者抗血小板药物抵抗的发生率及相关因素研究[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(9): 66.
- [10] 王东国, 丰宏林. 脑梗死患者中阿司匹林抵抗的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(11): 1 704.
- [11] 张蕾, 马争飞. 糖尿病对急性脑梗死阿司匹林抵抗的影响[J]. 中国医药科学, 2013, 3(1): 193.

(收稿日期: 2015-09-22 修回日期: 2016-01-22)

(编辑: 陈 宏)