

脑梗死二级预防中阿司匹林抵抗患者脑血管事件发生的独立危险因素分析

管姝轶 何松彬

摘要 目的 探讨脑梗死二级预防中阿司匹林抵抗 (aspirin resistance, AR) 患者脑血管事件发生的独立危险因素。方法 选择400例脑梗死患者作为研究对象,于入院日开始服用阿司匹林,于服用7~10天后分别检测患者血小板聚集率,筛选出AR患者及敏感患者,对患者随访至少6个月,观察筛选患者脑梗死、其他血管事件发生率,并使用 Logistic 回归分析 AR、血管事件发生的独立危险因素和预后。**结果** 400例脑梗死患者中AR者100例(25%),敏感者300例(75%)。其中AR组女性、糖尿病患者比例及血低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平均高于阿司匹林敏感组, Logistic 统计学结果显示糖尿病、高LDL血症均为AR发生的独立危险因素。**结论** 脑梗死二级预防中AR发生率高,AR是发生随访期血管事件、脑梗死复发的独立危险因素。

关键词 脑梗死 阿司匹林抵抗 危险因素 预后

[中图分类号] R743 [文献标识码] A

Analysis of the Independent Risk Factors of Cerebral Infarction Patients with Aspirin Resistance Occurred in the Secondary Prevention of Cerebral Infarction. Guan Shuyi, He Songbin. Department of Neurology, Zhoushan Hospital, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To investigate the influence factors of aspirin resistance in patients with cerebral vascular in the secondary prevention of cerebral infarction occurred. **Methods** Totally 400 cerebral infarction patients were selected as the research object, which started taking aspirin on admission day. After 7~10d, the patients' platelet aggregation rate was detected to selected patients with AR or with sensitive. All patients were followed up for 6 months, to observe the incidence of cerebral infarction and other vascular events. **Results** In 400 cases of cerebral infarction patients, 100 cases of AR(25%), 300 cases of sensitivity(75%). In AR group, the proportion of women, patients with diabetes, and patients with high blood LDL was higher than that of group aspirin sensitive group. Logistic statistical results showed that diabetes, high blood LDL were independent risk factors for AR happened. **Conclusion** The incidence of AR in patients with cerebral infarction secondary prevention is high. AR is independent risk factors for follow-up cerebral vascular events and recurrent cerebral infarction.

Key words Cerebral infarction; Aspirin resistance; Risk factors; Prognosis

随着我国居民生活水平的提高和人口老龄化趋势,脑血管病已高居我国居民死因首位,病死率远远高于欧美发达国家,在脑血管病中脑梗死的危害性最大,其复发率高、致残率高,严重危害居民健康^[1]。脑梗死二级预防是指对已经发生了脑梗死的患者采取的预防治措施,改善症状、减少病死病残率,防止复发。本研究为探讨脑梗死二级预防中AR发生率同随访期AR、脑梗死的复发、其他血管事件发生间的关系,明确AR患者脑血管发生的独立危险因素,以指导二级预防中及时调整抗血小板药物,降低脑梗死的复发及其他血管事件的发生。现将具体内容报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:入选对象为笔者医院神经内科首发脑梗死患者,自2010年8月~2012年1月期间入院接受治疗,发病距离入院时间不超过72h。纳入标准^[2]:所有纳入对象均符合中华医学会神经病、脑血管疾病分会制定相关标准,患者经过头颅CT和MRI证实患有脑梗死。并将患者按照韩国Han提出的TOAST改良分型方法进行脑梗死分型诊断^[2]。病例排除标准:①入院1周内使用除阿司匹林外的非甾体类抗血小板药物,以及其他可能影响血小板功能的药物;②排除家族、个人出血性疾病史;③血小板计数超过 $300 \times 10^9/L$ 以及 $< 100 \times 10^9/L$;④排除患有骨髓增生异常、其他血液系统疾病;⑤近3个月内进行较大外科手术、严重外伤患者;⑥排除对阿司匹林过敏及有哮喘病史患者;⑦患有严重器质性疾病者;⑧未按医嘱正规服用药物者;符合上述要求患者共400例纳入分析,其中,男性280例,女性120例,年龄分布42~75岁,平均年龄 65.5 ± 9.3 岁。

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y2111264)

作者单位:316000 浙江省舟山医院神经内科

2. 研究方法:采用横断面调查脑梗死二级预防人群中 AR 发生率,采用前瞻性队列研究,观察 AR 与脑梗死复发及其他血管事件发生间的关系。所有患者入院后仔细询问一般情况、既往病史、个人、家族史及常见危险因素包括其生活习惯以及是否患有器质性疾病。入院后空腹检查血常规、尿常规、生化常规。

3. 治疗方法:根据国际缺血性脑卒中治疗方案治疗,所有患者入院当日开始服用阿司匹林(300mg,每晚顿服,1 周后改用 100mg,每晚顿服)。

4. 血小板聚集率测定方法:患者服用阿司匹林(300mg,每晚顿服)后,于第 7 天晨起空腹采集肘静脉血 5ml,保存在含有 3.8% 枸橼酸钠的试管中混匀送实验室。以 1000r/min 离心 10min,提取血浆 (PRP) 后再离心 10min,制备乏血小板血浆 (PPP),用 PPP 做空白对照,记录最大血小板聚集率。血小板聚集率结果一致性的判断:患者经过服用阿司匹林后第 7~10 天取 1 份血标本,并由 2 名检验师同时对血小板聚集率进行测定,于 1 周后对结果进行复查。仪器采用 TYXN-91 智能血液凝集仪(上海通用机电技术研究所生产),诱导剂为 ADP。

5. 评判标准:AR:以 10 μ mol/L 二磷酸腺苷 (ADP) 为诱导剂时血小板聚集率 $\geq$ 70%,以 0.5mmol/L 花生四烯酸 (AA) 为诱导剂时血小板聚集率 $\geq$ 20%;阿司匹林半抵抗 (aspirin semi-responders, ASR),以上两个条件中只满足 1 个;AS:不符合上述条件。

6. 随访方法:患者出院后继续控制血糖、血脂血压,鼓励戒烟戒酒,继续按医嘱服用阿司匹林,分别采用电话、信件、门诊、家访等方式进行至少 6 个月的随访。每 3 个月进行 1 次随访,检查血压、血脂全套、血糖等。

7. 随访结束的判断指标:患者再次出现脑梗死、心肌梗死、脑出血、外周动脉血栓或死亡。

8. 统计学方法:将获得数据输入计算机后采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,两组间比较采用 χ^2 检验;血小板聚集率一致性采用 $Kappa$ 检验判断。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。AR 及血管事件发生的多因素采用 *Logistic* 回归分析。

结 果

1. 血小板一致性判断:患者服用阿司匹林后的第 7~10 天内同时由甲乙两名检验师对血小板聚集率进行测定,其 $Kappa$ 值为 0.89。复查后的聚集率同第 7~10 天时比较甲检验师 $Kappa$ 值为 0.91,乙检验师为 0.78。结果一致性良好,稳定可靠。

2. 脑梗死二级预防患者中 AR 发生率:400 例脑梗死患者中有 AR 者 16 例(4%),ASR 患者 84 例(21%),AS 300 例(75%),将 ASR 组和 AR 组合并为 AR 组共 100 例(25%)。

3. AR 发生的单因素分析:AR 组女性、糖尿病患者比例及血低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇水平平均高于 AS 组(表 1)。

表 1 AS 组同 AR 组患者的一般资料及危险因素比较

指标	AS	AR	t/χ^2
年龄	69.2 $\pm$ 11.3	71.5 $\pm$ 13.2	0.55
女性	43.91	56.09	4.44
总胆固醇	4.99 $\pm$ 4.31	5.09 $\pm$ 1.02	0.32
甘油三酯	1.81 $\pm$ 0.83	1.82 $\pm$ 0.80	0.25
HDL	1.29 $\pm$ 0.31	1.21 $\pm$ 0.34	0.29
LDL	2.13 $\pm$ 0.58	3.14 $\pm$ 0.81	3.21
糖尿病	17.33	40.56	21.50

4. AR 发生的多因素回归分析:AR 为应变量,性别、年龄、高血压、糖尿病、LDL、HDL 胆固醇等作为自变量进行 *Logistic* 回归统计学分析,糖尿病、高 LDL 为 AR 独立危险因素,有糖尿病 AR 发生风险增加 2.43 倍(表 2)。

表 2 AR 发生的多因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数 β	标准误	P	OR	95% CI
性别	0.51	0.31	0.09	1.58	0.84~2.89
年龄	0.11	0.03	0.41	1.03	0.98~1.04
高血压	0.43	0.33	0.051	1.44	1.10~3.45
糖尿病	0.84	0.33	0.000	2.59	1.38~4.83
高总胆固醇	-0.03	0.05	0.451	0.98	0.74~1.06
高甘油三酯	-0.03	0.13	0.778	0.97	0.77~1.29
高 LDL	0.64	0.21	0.000	1.84	1.20~2.91
高 HDL	-0.76	0.45	0.101	0.53	0.18~1.14

5. 脑血管事件发生的多因素回归分析:随访期内是否发生脑血管事件作为应变量,性别、年龄、高血压、糖尿病等作为自变量进行多元回归分析,结果糖尿病、AR 是血管事件发生的独立危险因素,AR 血管事件发生风险增加 3.59 倍(表 3)。

表 3 血管事件发生的多因素 Logistic 回归

自变量	回归系数 β	标准误	P	OR	95% CI
性别(女)	0.51	0.31	0.090	1.58	0.84~2.89
年龄	0.11	0.03	0.491	1.03	0.98~1.04
高血压	0.53	0.33	0.051	1.34	1.03~3.35
糖尿病	0.93	0.32	0.000	2.49	1.36~4.83
高总胆固醇	0.53	0.25	0.051	1.53	1.04~2.96
AR	1.23	0.43	0.000	3.87	1.77~5.29

讨 论

脑梗死的二级预防中以阿司匹林最为常见,但坚

持服用常规剂量甚至较大剂量对卒中的复发及其他血管事件仍不能良好的控制,近年研究发现其与阿司匹林抵抗(AR)有关。国外研究表明,AR在脑梗死二级预防中发生率高达30%^[4]。随访两年后的AR者发生血管事件比阿司匹林敏感者增加89%。目前,关于AR和脑梗死复发、其他血管事件发生相关的前瞻性研究较为少见。曾有国外研究,AR人群中发生率为30%~60%,不同种族、国家中存在差异^[5]。本组资料ASR发生率为4.0%,AR的发生率为21%,总发生率为25%。结果发现糖尿病、高LDL血症均AR的独立危险因素,且患有糖尿病的患者发生AR的危险是非糖尿病患者的2.43倍。

本研究结果显示:①AR组女性、糖尿病患者比例及低密度脂蛋白(LDL)胆固醇水平平均高于AS组;②糖尿病、高LDL为AR独立危险因素,有糖尿病AR发生风险增加2.43倍;③糖尿病、AR是血管事件发生的独立危险因素,导致AR血管事件发生风险增加3.59倍。有学者研究认为高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、高血脂等常见慢性病均会导致血小板处于过度活化状态,血小板活化后会黏附于内皮细胞,并与中性粒细胞和单核细胞连接,将中性粒细胞激活后会释放血管活性物质,启动血栓形成并加速炎症反应,上述原因使得阿司匹林治疗不敏感^[6-9]。因此,积极控制原发疾病有助于避免AR的发生。有学者在随访期间发现,AR患者的死亡、心肌梗死或缺血性卒中风险是AS者的3倍^[10,11]。本研究结果显示随访期AR组脑梗死复发率、心肌梗死的发生率及全因病死率均高于AS组。AR、糖尿病和动脉粥样硬化血栓型脑梗死是随访期血管事件发生的独立危险因素。结果提示,在脑梗死二级预防患者中应当常

规检测血小板聚集率,尽早发现对阿司匹林有抵抗的患者,及时调整预防策略,降低脑梗死复发及其他血管事件发生。

脑梗死复发可受多种因素影响,本研究结果说明在二级预防中AR的发生率较高,AR同脑梗死的复发及其他血管事件密切相关。

参考文献

- 1 宁海春,王连芹. 脑梗死二级预防的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2010,9(3):237-239
- 2 陈世德,伍伟锋,刘唐威,等. 冠心病患者阿司匹林抵抗与血小板膜糖蛋白CD62p及GPⅡb/Ⅲa相关性的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2008,24(5):357-359
- 3 王志军,柯元南. 急性冠状动脉综合征患者阿司匹林抵抗及危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2008,11(9):733-735
- 4 金英玉,刘倩,于修楠,等. 心脑血管疾病患者心率变异性与阿司匹林抵抗的研究[J]. 中国实验诊断学, 2011,15(9):1494-1496
- 5 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):505-507
- 6 李晓利,范利,曹剑,等. 不同实验方法调查431例老年患者阿司匹林抵抗患病率[J]. 中南大学学报:医学版, 2012,37(4):338-342
- 7 韩峰,余晨晔,杜晓明,等. 心脑血管疾病高危患者降血脂药物干预治疗的调查[J]. 实用药物与临床, 2012,15(10):657-659
- 8 晋吉秀,苑冬敏,赵淑坤,等. 我院心脑血管类药品应用分析[J]. 实用药物与临床, 2007,10(1):40-41
- 9 刘晓春,魏冬云. 老年高血压病的临床特点及药物治疗[J]. 实用药物与临床, 2008,11(1):42-43
- 10 关慧泉,李振华,刘凤奎. 老年急性脑梗死合并肺部感染患者的病原学分析[J]. 中国医刊, 2012,47(12):40-43
- 11 陈茂刚,朱武生,殷勤等. 伴有阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的脑梗死患者血同型半胱氨酸的变化[J]. 中华医学杂志, 2011,91(25):1753-1756

(收稿日期:2013-06-08)

(修回日期:2013-08-26)

电子鼻咽喉镜研究鼾症儿童上气道结构

李 婷 王红霞 潘莉萍 宣妙燕 梁冬施 倪丽艳 蔡晓红

摘 要 目的 用电子鼻咽喉镜研究鼾症儿童上气道结构和气道塌陷性。**方法** 79例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患儿(轻度36例,中重度43例),41例原发性打鼾(primary snoring, PS)和45

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y2110277);浙江省科技厅基金资助项目(2008C33011);浙江省卫生厅基金资助项目(2011RCB027);温州市科技局重点基金资助项目(Y20080083)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿内呼吸科(李婷、王红霞、潘莉萍、梁冬施),耳鼻咽喉科(倪丽艳);322100 浙江省东阳市人民医院儿科(宣妙燕)

通讯作者:蔡晓红,主任医师,电子信箱:caixh839@sina.com