

脑梗死患者抗血小板药物抵抗的发生率及相关因素研究

林志坚 庄 君 赵 静 杨团峰 祁文静 郭淮莲

摘 要 **目的** 探讨脑梗死患者阿司匹林抵抗(AR)及氯吡格雷抵抗(CR)的发生率及其相关因素。**方法** 连续性收集2010年10月~2013年1月在北京大学人民医院神经内科住院的脑梗死患者154例,其中男性104例,女性50例;患者年龄36~95岁,平均年龄 66.5 ± 11.3 岁。患者口服阿司匹林肠溶片或氯吡格雷片7天后采集外周静脉血,光学聚集法测定血小板聚集率。对于服用阿司匹林患者, $10\mu\text{mol/L}$ 二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率 $\geq 70\%$ 并且 $500\mu\text{mol/L}$ 花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率 $\geq 20\%$ 定义为阿司匹林抵抗,仅满足其中一项为阿司匹林半抵抗(ASR)。对于服用氯吡格雷患者, $10\mu\text{mol/L}$ ADP诱导的血小板聚集率 $\geq 70\%$ 定义为氯吡格雷抵抗。根据检测结果将患者分为阿司匹林抵抗组(AR+ASR)、阿司匹林敏感组(AS)及氯吡格雷抵抗组(CR)、氯吡格雷敏感组(CS)。比较各组患者的临床资料(性别、年龄、高血压病史、2型糖尿病史、吸烟习惯)及检验指标(血小板计数、血脂、血糖、糖化血红蛋白)。**结果** 100例患者口服阿司匹林肠溶片,AR的发生率为3%,ASR发生率为41%,阿司匹林抵抗及半抵抗总发生率为44%;阿司匹林抵抗组(AR+ASR)年龄为 67.9 ± 9.9 岁,大于阿司匹林敏感组(AS)(63.3 ± 12.3 岁)($P < 0.05$);54例患者口服氯吡格雷片,CR的发生率为22.2%;2型糖尿病患者CR发生率明显升高($P < 0.05$)。**结论** 脑梗死患者存在一定比例的阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗,高龄可能是阿司匹林抵抗发生的危险因素,2型糖尿病可能是氯吡格雷抵抗发生的危险因素。

关键词 阿司匹林抵抗 氯吡格雷抵抗 脑梗死 血小板聚集

[中图分类号] R743 [文献标识码] A

Prevalence and Risk Factors for Antiplatelet Resistance in Patients with Ischemic Stroke. Lin Zhijian, Zhuang Jun, Zhao Jing, et al. Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract Objective To explore the prevalent of laboratory aspirin resistance (AR) and laboratory clopidogrel resistance (CR) in ischemic stroke patients and their risk factors. **Methods** One-hundred and fifty-four patients (mean age 66.5 ± 11.3 years old, 104 male and 50 female) with ischemic stroke were consecutively recruited who were admitted to the department of neurology in Peking University people's hospital. Aspirin or clopidogrel was administrated regularly to every patient from the first day of admission. Whole blood samples were collected for platelet aggregation testing after aspirin or clopidogrel was administered for 7 days. Laboratory AR was defined as a mean aggregation of $\geq 70\%$ with $10\mu\text{mol/L}$ ADP and a mean aggregation of $\geq 20\%$ with $500\mu\text{mol/L}$ AA. Laboratory ASR was defined as a mean aggregation of $\geq 70\%$ with 10mmol/L ADP or a mean aggregation of $\geq 20\%$ with $500\mu\text{mol/L}$ AA. Laboratory CR was defined as a mean aggregation of $\geq 70\%$ with $10\mu\text{mol/L}$ ADP. **Results** Laboratory aspirin resistance (AR) was detected in 3 patients (3.0%), aspirin semi-resistance (ASR) in 41 patients (41.0%) and aspirin sensitivity (AS) in 56 patients (56.0%). Logistic regression analysis found that age was a risk factors for ASR and AR. During a follow-up period of 12 months, the prevalence of recurrent stroke, death from all causes, myocardial infarction and vascular events overall were higher in patients with AR + ASR than in patients with AS. Laboratory CR was detected in 12 patients (22.2%). The platelet aggregation induced by AA in aspirin group was lower than that in clopidogrel group ($P < 0.05$). The platelet aggregation induced by ADP in clopidogrel group was lower than that in aspirin group ($P < 0.05$). When (platelet aggregation induced by AA + that induced by ADP)/2 defined as platelet aggregation inhibited by antiplatelet agents, platelet aggregation in aspirin group was lower than that in clopidogrel group ($P < 0.05$). There was no difference in platelet aggregation between 50mg/d clopidogrel group and 75mg/d clopidogrel group ($P > 0.05$). **Conclusion** Antiplatelet resistance is not uncommon in patients with ischemic stroke taking antiplatelet medications. Age is one of the risk factors for aspirin resistance. Diabetes is one of the risk factors for clopidogrel resistance.

作者单位:100044 北京大学人民医院神经内科

通讯作者:郭淮莲,电子邮箱:guoh@bjmu.edu.cn

Key words Aspirin resistance; Clopidogrel resistance; Cerebral infarction; Platelet aggregation

脑血管病的发生率、致残率、病死率均较高,严重危害人类健康。血小板激活在缺血性脑血管病的发病机制中起着非常重要的作用。抗血小板药物是非心源性缺血性卒中二级预防的基石。阿司匹林和氯吡格雷是最常用的抗血小板药物。多项大型临床研究表明,这两种药物均能降低缺血性卒中患者复发及死亡的风险,然而研究者也发现,部分患者尽管规律服用抗血小板药物,仍有缺血性血管事件发生,于是提出抗血小板药物抵抗的概念^[1~3]。本研究拟采用光学聚集法检测血小板功能,探讨脑梗死患者阿司匹林抵抗(AR)、氯吡格雷抵抗(CR)的发生率及其相关因素。

资料与方法

1. 研究对象:连续收集 2010 年 10 月~2013 年 1 月在北京大学人民医院神经内科住院的急性脑梗死患者 154 例,男性 104 例,女性 50 例,年龄 36~95 岁,平均年龄 66.5±11.3 岁。所有患者符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[4],并经颅脑计算机断层扫描(computer tomography, CT)和(或)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实。排除标准:①有出血倾向者;②血小板计数 100×10⁹/L;③合并严重肝、肾及造血系统疾病;④近 4 周内行较大外科手术史;⑤近 1 个月内使用非甾体抗炎药、西洛他唑、潘生丁、华法令、低分子肝素等影响血小板功能的药物;⑥合并严重感染。

2. 给药方法:脑梗死患者入院后口服阿司匹林肠溶片(德国拜耳制药公司)每次 100mg,1 次/天,或氯吡格雷片(赛诺菲-安万特杭州制药有限公司)每次 75mg,1 次/天。

3. 血小板聚集率的检测:患者服药 7 天后采集肘静脉血,血标本置于 1:9 枸橼酸钠抗凝管中,先用离心机 1000r/min 离心 8min,提出富血小板血浆,再用 3000r/min 离心 15min,制备乏血小板血浆,用乏血小板血浆做空白对照。所用诱导剂及终浓度按说明书分别为二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)10μmol/L、花生四烯酸(arachidonic acid, AA)500μmol/ml。使用血小板聚集仪(美国 ChronoLog 公司,双通道)分别进行不同诱导剂的血小板聚集实验,记录最大血小板聚集率(maximal aggregation ratio, MAR)。

4. 抗血小板药物抵抗的判断标准:对于服用阿司匹林患者,10μmol/L ADP 诱导的血小板聚集率≥70%且 500μmol/L AA 诱导的血小板聚集率≥20%定义为阿司匹林抵抗(AR),仅满足其中一项为阿司匹林半抵抗(ASR)^[5]。对于服用氯吡格雷患者,10μmol/L ADP 诱导的血小板聚集率≥70%定义为氯吡格雷抵抗(CR)^[6]。

5. 临床资料收集:详细记录所有患者的临床资料(性别、年龄、高血压病史、2 型糖尿病史、吸烟习惯)及检验指标[血小板计数、血脂、空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]。

6. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验和 χ^2 检验,计数资料以率表示,采用 Logistic 回归分析复发脑血管事件的危险因素,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 阿司匹林抵抗发生率:100 例患者口服阿司匹林肠溶片,3 例患者为 AR,AR 的发生率为 3%;41 例患者为 ASR,ASR 发生率为 41%;AR+ASR 总发生率为 44%。

2. 氯吡格雷抵抗发生率:54 例患者口服氯吡格雷片,12 例患者为 CR,CR 的发生率为 22.2%。

3. 阿司匹林抵抗发生的危险因素:AR+ASR 组与 AS 组各临床参数的比较见表 1。单因素回归分析显示 AR+ASR 组的年龄大于 AS 组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 AR+ASR 组与 AS 组各临床参数的比较

参数	(AR+ASR)组 (<i>n</i> =44)	AS 组 (<i>n</i> =56)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	67.9±9.9	63.3±12.3	2.013	0.047
男性[<i>n</i> (%)]	26(59.1)	36(64.3)	0.282	0.595
高血压病[<i>n</i> (%)]	33(75.0)	38(67.9)	0.611	0.435
2 型糖尿病[<i>n</i> (%)]	26(59.1)	25(44.6)	0.058	0.151
吸烟[<i>n</i> (%)]	16(36.4)	24(42.9)	0.433	0.511
PLT(×10 ⁹ /L)	194.84±45.58	204.29±55.71	-0.870	0.387
TG(mmol/L)	1.74±0.82	1.84±1.01	-0.521	0.604
TC(mmol/L)	4.63±0.87	4.67±1.09	-0.204	0.839
HDL(mmol/L)	1.04±0.24	1.03±0.25	-0.347	0.729
LDL(mmol/L)	2.71±0.84	2.83±0.90	-0.679	0.499
FBG(mmol/L)	5.96±2.96	6.18±2.32	-0.414	0.680
HbA1c(%)	7.0±1.9	6.91±1.77	0.217	0.829

4. 氯吡格雷抵抗发生的危险因素:CR 组与氯吡格雷敏感(CS)组患者各临床参数的比较见表 2。单因素回归分析示 CR 组患者 2 型糖尿病的比率大于 CS 组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

讨 论

众所周知,阿司匹林和氯吡格雷是非心源性缺血性卒中二级预防的一线用药,对卒中患者减少发生缺血性血管事件起重要的作用。从临床角度讲,规律服用抗血小板药物仍有缺血性血管事件发生,即临床抗血小板药物抵抗;从实验室角度讲,抗血小板药物不能使血小板功能抑制达到预期的效果,即实验室抗血小板药物抵抗。本研究探讨了脑梗死患者实验室阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗的发生率及其危险因素。

表2 CR组与CS组各临床参数的比较

参数	CR组 (n=12)	CS组 (n=42)	t/χ^2	P
年龄(岁)	67.83 ± 11.09	68.9 ± 10.57	0.306	0.760
男性[n(%)]	11(91.7)	31(73.8)	1.722	0.189
高血压病[n(%)]	9(75.0)	30(71.4)	0.059	0.808
2型糖尿病[n(%)]	7(58.3)	11(26.2)	4.339	0.037
吸烟[n(%)]	4(33.3)	15(35.7)	0.023	0.879
PLT(×10 ⁹ /L)	200.44 ± 55.97	199.33 ± 53.71	-0.062	0.951
TG(mmol/L)	1.38 ± 0.57	1.66 ± 1.13	0.783	0.437
TC(mmol/L)	4.41 ± 0.75	4.41 ± 0.95	0.008	0.951
HDL(mmol/L)	1.02 ± 0.15	1.05 ± 0.34	0.352	0.726
LDL(mmol/L)	2.87 ± 0.70	2.67 ± 0.83	-0.751	0.456
FBG(mmol/L)	5.97 ± 1.91	5.75 ± 2.38	0.292	0.772
HbA1c(%)	7.46 ± 1.85	6.51 ± 1.17	1.848	0.072

本研究发现本组脑梗死患者阿司匹林抵抗(AR + ASR)的发生率为44%, CR的发生率为22.2%。文献报道,AR发生率为5.5%~65.0%, CR的发生率为4%~44%,本研究结果与文献报道一致^[7-9]。各个研究报道的抗血小板药物抵抗发生率不同考虑与血小板功能检测方法、判断标准、研究人群的不同有关。本研究采用阿司匹林抵抗的判断标准是目前被大多数学者认同的标准^[5],即用光学比浊法测血小板聚集时,10μmol/L的ADP作为诱导剂测得的血小板聚集率≥70%,且500μmol/ml的花生四烯酸作为诱导剂测得的血小板聚集率≥20%定义为阿司匹林抵抗(AR);仅满足其中一项为阿司匹林半抵抗(ASR)。氯吡格雷抵抗的判断标准采用Buonamici等^[6]提出的标准,即将10μmol/L ADP诱导的血小板平均聚集率>70%定义为CR,该标准简便易行,仅需要检测一次血小板聚集功能。

本研究发现,阿司匹林抵抗组(AR + ASR)患者年龄(67.9 ± 9.9岁)大于阿司匹林敏感组(AS)(63.3 ± 12.3岁),差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示年龄增长可能是AR发生的危险因素,与Suanprasert等^[10]的研究结果一致。原因可能是老年人血小板的磷脂成分改变和花生四烯酸代谢增强,血小板磷脂肌醇酯含量增高,血小板膜上胆固醇/磷脂比值和血栓烷等活性物质明显升高,因此血小板黏附性和聚集性增高,容易产生AR。但也有研究发现,年龄增加与阿司匹林抵抗存在负相关^[11]。本研究还发现,2型糖尿病患者氯吡格雷抵抗(CR)的发生率明显升

高,2型糖尿病可能是CR发生的危险因素,原因可能与2型糖尿病患者血小板反应性增加,从而削弱氯吡格雷对血小板聚集聚集功能的抑制作用有关^[12]。

综上所述,笔者的研究提示脑梗死患者存在一定比例的阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗;高龄可能是阿司匹林抵抗发生的危险因素;2型糖尿病可能是氯吡格雷抵抗发生的危险因素。

参考文献

- 1 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86
- 2 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339
- 3 Vadász D, Sztrihai LK, Sas K, *et al.* Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part I: Concept of resistance [J]. *Ideggyogy Sz*, 2012, 65(11-12): 377-385
- 4 中华神经科学会中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380
- 5 Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, *et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235
- 6 Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, *et al.* Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(24): 2312-2317
- 7 Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(19): 1829-1843
- 8 Zytkeiwicz M, Gielwanowska L, Wojtasińska E, *et al.* Resistance to acetylsalicylic acid in patients after ischemic stroke [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118(12): 727-733
- 9 Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2011, 52(3): 236-245
- 10 Suanprasert N, Yadee T, Mahasirimongkol S, *et al.* Aspirin non-responder in Thai ischemic stroke patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(5): 523-530
- 11 Ibrahim O, Maskon O, Darinah N, *et al.* Aspirin resistance in patients with acute coronary events: risk factors and prevalence as determined by whole blood multiple electrode aggregometry [J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(6): 1319-1322
- 12 Kaplon-Cieślicka A, Rosiak M, Postuła M, *et al.* Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes [J]. *Kardiol Pol*, 2013, 71(9): 893-902

(收稿日期: 2014-04-09)

(修回日期: 2014-04-13)