

·论著·

大动脉粥样硬化型脑梗死患者发生阿司匹林抵抗的危险因素分析

孙国兵,陈延,郭珍立,黄敏

作者单位
湖北省中西医结合医院神经内科
武汉 430015
基金项目
重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(No.国中医药办医政发《2-18》3号-39)
收稿日期
2019-11-08
通讯作者
黄敏
563223@qq.com

摘要 目的:探讨大动脉粥样硬化型脑梗死患者阿司匹林抵抗(AR)的临床特征,并分析AR发生的危险因素。方法:依照TOAST分型标准,选择发病7 d内急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者160例,统一给予拜阿司匹林(200 mg,1次/日)口服抗血小板聚集治疗;7 d后用血栓弹力图(TEG)检测血小板抑制率,并根据结果将患者分为阿司匹林敏感(AS)组和AR组;比较2组临床资料及生化指标水平,分析AR的危险因素。结果:TEG检测结果显示,AR者42例(26.3%),AS者118例;2组花生四烯酸抑制率分别为(42.6±18.9)%和(76.3±15.8)%($P<0.05$)。单因素分析结果显示,AR组吸烟、饮酒、糖尿病史患者比例及血清Hcy、hs-CRP水平显著高于AS组($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,糖尿病史、吸烟及高Hcy是AR发生的独立危险因素。结论:大动脉粥样硬化型脑梗死患者中存在AR,糖尿病史、吸烟史及高Hcy水平是AR发生的独立危险因素。
关键词 大动脉粥样硬化型脑梗死;血栓弹力图;阿司匹林抵抗;血小板抑制率
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.04.003
孙国兵,陈延,郭珍立,等.大动脉粥样硬化型脑梗死患者发生阿司匹林抵抗的危险因素分析[J].神经损伤与功能重建,2020,15(4):194-197.

Analysis of Risk Factors for Aspirin Resistance in Patients with Large-Artery Atherosclerotic Cerebral Infarction SUN Guo-bing, CHEN Yan, GUO Zhen-li, HUANG Ming. Department of Neurology, Hubei Province Hospital of the Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China
Abstract **Objective:** To investigate the clinical characteristics of aspirin resistance (AR) in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction and to analyze the risk factors for AR. **Methods:** According to the TOAST classification criteria, 160 patients with acute large-artery atherosclerotic cerebral infarction within 1 week of onset were recruited and treated with oral aspirin (200 mg, once a day) for anti-platelet aggregation. Thromboelastography (TEG) was used to detect platelet inhibition rate after 1 week of treatment, and based on these results, patients were divided into the aspirin sensitive (AS) group and AR group. The clinical data and biochemical indicators of the two groups were compared and analyzed to determine the risk factors of AR. **Results:** The TEG results showed 42 patients (26.3%) with AR and 118 patients with AS; the inhibition rates of arachidonic acid in the two groups were (42.6±18.9)% and (76.3±15.8)% respectively ($P<0.05$). Univariate analysis showed that, compared with that of the AS group, the proportion of patients with a history of diabetes, smoking, and drinking and the serum Hcy and hs-CRP levels were significantly higher in the AR group ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis showed that diabetic history, smoking and high Hcy levels are independent risk factors of AR. **Conclusion:** AR may exist in patients with large-artery atherosclerotic cerebral infarction. A history of diabetes and smoking and high Hcy levels are independent risk factors for AR occurrence.
Key words large-artery atherosclerotic cerebral infarction; thromboelastogram; aspirin resistance; platelet inhibition rate

动脉粥样硬化性血栓形成、血管内血小板的激活与聚集是血栓形成的重要病理生理机制^[1]。抗血小板治疗是有效的脑梗死早期治疗药物,也是脑梗死二级预防治疗的基石。阿司匹林可非选择性的、不可逆的抑制乙酰化环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)第530位的丝氨酸残基,抑制COX-1的活性,防止这一途径的血栓素A2(thromboxaneA2, TXA2)生成,抑制血小板的活化与聚集,预防动脉内血栓形成。但部

分脑梗死患者应用阿司匹林治疗后神经功能缺损症状仍有加重或在二级预防过程中仍有脑梗死复发情况^[2,3],该现象被称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。本研究拟选取大动脉粥样硬化型脑梗死患者为研究对象,通过实验室血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)检测发现AR患者,分析其临床特征和血液生化指标,探讨AR发生危险因素,为临床早期发现、调整抗血小板治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年10月至2019年1月在我院住院治疗的急性脑梗死患者160例,其中男87例、女73例;平均年龄 (65.4 ± 13.5) 岁。入组标准:首次发病;符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]中关于急性脑梗死的诊断标准,并经头部CT或MRI证实;符合TOAST分型中关于大动脉粥样硬化型脑梗死诊断标准^[5];发病后7 d内入院;年龄18~80岁;未使用其他抗血小板聚集、抗凝及影响阿司匹林代谢的药物。排除标准:接受静脉溶栓或急诊血管内治疗;既往有脑卒中病史或冠心病史,服用阿司匹林或氯吡格雷等其他抗血小板药物者;合并其他可能存在阿司匹林用药禁忌症;合并严重心、肺、肝、肾功能不全;实验室检查提示凝血功能异常或有明显出血倾向,血小板计数 $>450\times 10^9/L$ 或 $<100\times 10^9/L$;血红蛋白 $<90\text{ g/L}$ 或血红蛋白 $>169\text{ g/L}$;有出血史、消化道溃疡或血液系统疾病;严重意识障碍,严重精神疾病、痴呆。

1.2 方法

1.2.1 临床基线资料采集 制定标准问卷,由经统一专业培训的神经内科医生采用面对面方式进行逐项询问填写。收集临床基线资料[性别、年龄、高血压病史、糖尿病史、心房颤动史、吸烟史、饮酒史、体质指数(body mass index, BMI)]。所有患者入院第2天晨起空腹抽取静脉血,进行血常规、凝血功能、肝肾功能、血糖、血脂、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、高敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、血尿酸(uric acid, UA)等检测。

1.2.2 分组干预 所有患者入院后给予积极治疗^[4],统一给予拜阿司匹林(200 mg, 1次/日)口服抗血小板、强化他汀调脂抗动脉粥样硬化、管理血压等三联基础治疗;依据病情应用降糖药、脱水剂和抗生素,保持内环境平衡。

1.2.3 TEG血小板抑制率检测 服用阿司匹林7 d后空腹静脉采取血标本进行TEG检查(美国Haemoscope公司的血栓弹力图仪,型号为TEG-5000),检测血小板抑制率。选用原厂质控试剂盒,按操作说明进行。TEG软件分析检测结果,并自动计算出花生四烯酸(arachidonic acid, AA)途径的血小板聚集抑制率--AA抑制率。AA抑制率(%)=(AA诱导的最大血凝块强度-纤维蛋白的最大血凝块强度)/(凝血酶诱导的最大血凝块强度-纤维蛋白的最大血凝块强度) $\times 100\%$ ^[6]。

1.2.4 AR评定标准 参照Englyst的评价标准^[7],AA抑制率 $<50\%$ 为AR,AA抑制率 $\geq 50\%$ 为阿司匹林敏感(aspirin sensitive, AS)。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件处理数据。计数资料用率表示, χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,t检验;多因素分析采用Logistic回归模型分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

TEG检测结果显示,本组AR者42例(26.3%),AS者118例;2组AA抑制率分别为 $(42.6\pm 18.9)\%$ 和 $(76.3\pm 15.8)\%$ ($P<0.05$)。

单因素分析结果显示,2组性别、年龄、高血压、房颤、BMI、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、UA、FIB水平等方面差异无统计学意义($P>0.05$);AR组吸烟、饮酒、糖尿病史患者比例及血清Hcy、hs-CRP水平显著高于AS组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。将单因素分析结果中有统计学意义的5个危险因素纳入Logistic回归分析发现,糖尿病史、吸烟及高Hcy是AR发生的独立危险因素,见表2。

3 讨论

发病4.5 h内应用重组型纤溶酶原激活剂进行静脉溶栓是循证医学证据最充分的治疗手段,但其有严格的时间窗和适应症、禁忌症要求,能接受其治疗的患者比例相对较低^[8]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[9]及《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[4]均推荐急性脑梗死超过溶栓时间窗或有溶栓禁忌的患者在发病后尽早给予口服阿司匹林150~300 mg/d(I级推荐、A级证据)。本研究选用拜阿司匹林200 mg/d作为抗血小板治疗的主要手段,降低发生消化道溃疡出血等并发症的风险。TOAST分型^[5]将脑梗死分:大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他原因型及原因不明型。本研究选取发病率较高的大动脉粥样硬化型脑梗死患者为研究对象,具有较大的临床现实意义。

AR抵抗,包括临床抵抗(指尽管进行正规足量的抗血小板治疗,仍有不良临床心脑血管事件发生)和生物学抵抗(指尽管规范地使用抗血小板药物,实验室检测显示血小板的生物学活性没有得到有效抑制)。本研究采用实验室TEG测定AA途径的血小板聚集抑制率来判断AR情况。脑梗死患者AR发生率各报道不

表1 2组临床资料比较[$(\bar{x}\pm s)$ 或例(%)]

组别	例数	年龄/岁	男/女	吸烟	饮酒	高血压	糖尿病	房颤
AS组	118	64.3±10.7	65/53	27(22.9)	8(6.8)	57(48.3)	22(18.6)	20(16.9)
AR组	42	66.3±9.0	22/20	18(42.9)	8(19)	19(45.2)	16(38.1)	5(11.9)
t/χ^2 值		1.075	0.091	6.114	5.180	0.117	6.471	0.598
P值		0.284	0.763	0.023	0.023	0.732	0.011	0.439

组别	BMI/(kg/m ²)	LDL/(mmol/L)	UA/(μmol/L)	Hcy/(μmol/L)	Hs-CRP/(mg/L)	FIB/(g/L)
AS组	23.8±2.7	3.2±0.6	362.4±137.7	20.7±9.4	4.5±1.8	4.0±1.4
AR组	24.8±3.0	3.4±0.7	386.7±122.1	26.3±8.4	5.1±1.7	3.9±1.3
t/χ^2 值	1.954	1.020	1.013	3.357	1.983	0.663
P值	0.052	0.309	0.313	0.001	0.049	0.508

表2 AR危险因素的Logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)
糖尿病史	0.589	0.481	1.497	0.011	1.801(1.302 ~ 4.629)
吸烟史	0.205	0.479	0.182	0.021	1.227(1.080 ~ 3.145)
饮酒史	1.187	0.487	5.945	0.062	0.905(0.517 ~ 1.792)
Hcy	0.107	0.021	25.231	0.001	2.316(1.769 ~ 6.701)
Hs-CRP	0.278	0.109	6.440	0.160	0.757(0.611 ~ 0.939)

一,范围为5.5%~61%^[10]。本研究新发大动脉粥样硬化型脑梗死患者AR发生率为26.3%,AR发生与性别、年龄、高血压病史、房颤病史、BMI、LDL、UA、FIB等无明显相关性。

近期研究发现,AR发生与抗血小板聚集药物剂量不足、个体所处环境、心理社会、遗传因素、药物治疗依从性有关;血液中成份异常(血糖及糖化蛋白水平、脂质水平等)、炎症应激反应状态、基因多态性、血小板生物学特性及血管内皮细胞功能等均参与AR的发生发展^[11]。本研究单因素分析显示,AR与吸烟、饮酒、糖尿病史、高hs-CRP及高Hcy水平有关;多因素Logistic回归分析显示,吸烟、糖尿病史、高Hcy水平是AR发生的独立危险因素。长期吸烟、饮酒导致血液中尼古丁、乙醇含量升高,引起体内氧化应激反应,同时损伤血管内皮细胞及血小板功能,导致AR发生。hs-CRP水平是反应体内氧化应激反应的一个重要指标,参与血管壁动脉粥样硬化的发生发展、斑块不稳定及破裂的全过程,hs-CRP水平越高提示机体内炎症反应越重,过高的炎症反应影响血液内血小板对阿司匹林的反应性,导致AR的发生。AR发生的具体危险因素及发病机制,还需多中心大样本临床试验来验证。

糖尿病患者糖基化代谢终产物(advanced glycation end products, AGEs)通过受体及非受体途径促进炎性细胞因子和趋化因子的释放,促进血小板聚集;同时,高糖导致的血小板膜蛋白的糖基化能竞争性抑制阿司匹林对膜蛋白的乙酰化,削弱了阿司匹林抑

制血小板功能的作用。CHANCE试验结果表明,AGEs正常水平的卒中患者应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗较单用阿司匹林者心脑血管事件发生率显著降低,而AGEs高的患者经双抗和单抗治疗后卒中复发率无显著差异,且都显著高于AGEs正常者^[12]。提示AGEs水平升高增加AR和氯吡格雷抵抗。研究还指出,糖尿病患者AR的发生率明显高于非糖尿病患者,AR与BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白呈正相关^[13]。与本研究结果具有一致性:伴有糖尿病的大动脉粥样硬化型脑梗死患者发生AR的风险高于无糖尿病患者。

高Hcy水平与动脉粥样硬化的发生密切相关^[14]。高Hcy导致机体氧化应激,大量生成氧自由基及其他过氧化物,阻碍血管内皮生成一氧化氮,进而损伤血管内皮细胞,同时导致血小板黏附活性增强,聚集率增加;Hcy引起的氧化损伤通过激活p38MAPK/cPLA2通道,导致TXA2合成增加,激活AA的超氧化过程,导致AA释放,进而诱导血小板聚集增加;Hcy还可以通过蛋氨酸循环或转硫基途径进行转化,通过一系列酶促反应生成H₂S,H₂S的代谢紊乱可能也参与了AS的发生。本研究提示Hcy每升高1 μmol/L,AR发生风险增加2.316倍,高Hcy水平是发生AR的独立危险因素,与既往报道一致^[15]。

综上所述,部分急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者存在AR;糖尿病、吸烟、饮酒患者发生AR风险较高,hs-CRP、Hcy水平升高可能参与了AR的发生;糖尿病史、吸烟、高Hcy是AR发生的独立危险因素。临床

工作中,有上述危险因素急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者,早期应用TEG检测发现AR,可以通过以下途径改善或减少AR的发生:①积极控制血糖,力争糖化血红蛋白控制在6.5%以内;②转变不良日常行为方式,包括戒烟、戒酒;③针对高Hcy血症患者,给予叶酸及B族维生素的补充;④调整抗血小板用药方案,包括加大阿司匹林剂量或换用/联合P₂Y₁₂抑制剂(氯吡格雷或替格瑞洛)。总之,脑梗死的抗血小板治疗应该采取个体化方案,针对危险因素进行精准医疗,达到最佳防治效果。

参考文献

[1] 孙海欣, 王文志. 我国脑卒中流行状况及其防控策略[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 881-884.
 [2] 许晶晶, 唐晓芳, 姚懿, 等. 阿司匹林抵抗与环氧化酶-1、环氧化酶-2及血栓烷A₂受体基因多态性相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2016, 31: 644-648.
 [3] 王祥, 张鸿. 糖化白蛋白与阿司匹林抵抗的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14: 491-495.
 [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 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: 246-257.

[5] MADDEN KP, KARANJIA PN, ADAMS HP Jr, et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Neurology, 1995, 45: 1975-1979.
 [6] 相春霞, 陈云霞, 陈景红, 等. 血栓弹力图在缺血性卒中抗血小板治疗中的应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23: 158-160.
 [7] Englyst NA, Horsfield G, Kwan J, et al. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28: 1196-1203.
 [8] 徐如祥, 赵浩. 急性缺血性卒中溶栓治疗展望[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17: 114-116.
 [9] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43: 146-153.
 [10] PASALA T, HOO JS, LOCKHART MK, et al. Aspirin resistance predicts adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. Tex Heart Inst J, 2016, 43: 482-487.
 [11] Soaita I, Yin W, Rubenstein DA. Glycated albumin modifies platelet adhesion and aggregation responses[J]. Platelets, 2017, 28: 682-690.
 [12] Li J, Wang Y, Wang D, et al. Glycated albumin predicts the effect of dual and single antiplatelet therapy on recurrent stroke[J]. Neurology, 2015, 84: 1330-1336.
 [13] CAI GY, ZHOU WJ, LU Y, et al. Aspirin resistance and other aspirin-related concerns[J]. J Neurol Sci, 2016, 37: 181-189.
 [14] 董珍, 朱婷珂, 徐俊. 同型半胱氨酸与痴呆: 国际共识声明[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14: 142-148.
 [15] 臧颖卓, 史立信, 王清涛, 等. 急性脑梗死合并高同型半胱氨酸血症患者阿司匹林抵抗及相关因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24: 755-758.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第189页)

Exp Neurol, 2013, 244: 4-10.
 [3] Lalo U, Palygin O, Rasooli-Nejad S, et al. Exocytosis of ATP from astrocytes modulates phasic and tonic inhibition in the neocortex[J]. PLoS Biol, 2014, 12: e1001747.
 [4] Baldwin KT, Eroglu C. Molecular mechanisms of astrocyte-induced synaptogenesis[J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 45: 113-120.
 [5] Diniz LP, Tortelli V, Matias I, et al. Astrocyte Transforming Growth Factor Beta 1 Protects Synapses against Aβ Oligomers in Alzheimer's Disease Model[J]. J Neurosci, 2017, 37: 6797-6809.
 [6] Wu XM, Qian C, Zhou YF, et al. Bi-directionally protective communication between neurons and astrocytes under ischemia[J]. Redox Biol, 2017, 13: 20-31.
 [7] Losi G, Mariotti L, Sessolo M1, et al. New Tools to Study Astrocyte Ca²⁺ Signal Dynamics in Brain Networks In Vivo[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 134.
 [8] Makitani K, Nakagawa S, Izumi Y, et al. Inhibitory effect of donepezil on bradykinin-induced increase in the intracellular calcium concentration in cultured cortical astrocytes[J]. J Pharmacol, 2017, 134: 37-44.
 [9] Bazargani N, Attwell D. Astrocyte calcium signaling: the third wave[J]. Nat Neurosci, 2016, 19: 182-189.
 [10] Deisseroth K. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience[J]. Nat Neurosci, 2015, 18: 1213-1225.
 [11] Almad A, Maragakis NJ. A stocked toolbox for understanding the role of astrocytes in disease[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14: 351-362.
 [12] Kim CK, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18: 222-235.

[13] Khakh BS, Sofroniew MV. Diversity of astrocyte functions and phenotypes in neural circuits[J]. Nat Neurosci, 2015, 18: 942-952.
 [14] Chung WS, Allen NJ, Eroglu C. Astrocytes Control Synapse Formation, Function, and Elimination[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7: a020370.
 [15] Khakh BS, McCarthy KD. Astrocyte calcium signaling: from observations to functions and the challenges therein[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7: a020404.
 [16] Smith SJ. Neural signalling. Neuromodulatory astrocytes[J]. Curr Biol, 1994, 4: 807-810.
 [17] Min R, Nevian T. Astrocyte signaling controls spike timing-dependent depression at neocortical synapses[J]. Nat Neurosci, 2012, 15: 746-753.
 [18] Kawamata H, Ng SK, Diaz N, et al. Abnormal intracellular calcium signaling and SNARE-dependent exocytosis contributes to SOD1G93A astrocyte-mediated toxicity in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurosci, 2014, 34: 2331-2348.
 [19] Xie Z, Yang Q, Song D, et al. Optogenetic manipulation of astrocytes from synapses to neuronal networks: A potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases[J]. Glia, 2020, 68: 215-226.
 [20] Welberg L. Techniques: Optogenetics takes more control[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14: 587.
 [21] Cerritelli S, Hirschberg S, Hill R, et al. Activation of Brainstem Pro-opiomelanocortin Neurons Produces Opioidergic Analgesia, Bradycardia and Bradypnoea[J]. PLoS One, 2016, 11: e0153187.
 [22] Alilain WJ, Li X, Horn KP, et al. Light-induced rescue of breathing after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2008, 28: 11862-11870.

(本文编辑:唐颖馨)