

经皮冠状动脉介入治疗冠心病患者阿司匹林抵抗的因素分析

张盈 刘志伟 王英剑 宋铁军 代凤 王锐

[摘要] **目的** 研究经皮冠状动脉介入治疗(PCI)冠心病患者阿司匹林的抵抗情况。**方法** 选取60例已服用阿司匹林至少一个月的冠心病患者,其中31例已做PCI,29例患其他心血管疾病。采用酶联免疫吸附测定方法检测尿11-脱氢-血栓素B2(11-dh-TxB2)的含量,再结合尿肌酐(Crea)对尿11-dh-TxB2的水平进行校正,根据11-dh-TxB2/Crea>1500 pg/mg划分为阿司匹林抵抗,11-dh-TxB2/Crea≤1500 pg/mg划分为阿司匹林敏感。比较两者的阿司匹林抵抗情况,同时分析影响阿司匹林抵抗的因素。**结果** 60例服用阿司匹林的冠心病患者,发生阿司匹林抵抗的有10例,其中行PCI的冠心病患者有6例,男性5例,女性1例,抵抗率19.35%(6/31);其它心血管疾病阿司匹林抵抗的有4例,男性3例,女性1例,抵抗率13.79%(4/29),行PCI的冠心病患者与其它心血管病患者的阿司匹林抵抗率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.33, P>0.05$)。高龄、高血压患者更易发生阿司匹林抵抗(χ^2 分别=5.36、4.74, P 均<0.05),而与性别、体重指数、吸烟、饮酒、糖尿病、同型半胱氨酸等指标比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.27、0.33、0.21、1.65、1.19、1.09, P 均>0.05)。**结论** 阿司匹林抵抗没有增加冠状动脉狭窄的风险,高龄、高血压是阿司匹林抵抗的危险因素。

[关键词] 经皮冠状动脉介入治疗; 阿司匹林抵抗; 尿11-脱氢-血栓素B2

Aspirin resistance factors analysis of patients with coronary atherosclerotic heart disease after percutaneous coronary intervention ZHANG Ying, LIU Zhiwei, WANG Yingjian, et al. Department of Clinical Laboratory, Hangzhou Xiasha Hospital, Hangzhou 310018, China

[Abstract] **Objective** To investigate the aspirin resistance factors of patients with coronary atherosclerotic heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 60 patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD) who already taken aspirin at least one month were enrolled. 31 patients underwent PCI, 29 patients had other cardiovascular diseases. Urinary 11-dh-TxB2 concentrations was determined by using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and adjusted by the creatinine. Aspirin resistance (AR) was defined that 11-dh-TxB2/creatinine was higher than 1500 pg/mg, while aspirin sensitive (AS) was defined that 11-dh-TxB2/creatinine was less than or equal to 1500 pg/mg. The aspirin resistance rates between the two groups were compared and the factors of aspirin resistance were analyzed. **Results** Totally 10 cases occurred aspirin resistance in 60 patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD) including 6 cases who underwent percutaneous coronary intervention (5 of male and 1 of female) and 4 cases with other cardiovascular diseases (3 of male and 1 of female). The resistance rates were 19.35% (6/31) and 13.79% (4/29) respectively, the difference was not statistical significantly ($\chi^2=0.33, P>0.05$). AR was more likely to occur in elderly (≥ 70 years) and hypertension

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.01.011

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYB154);浙江省教育厅科研项目(Y201636005);浙江省医药卫生科技项目(2017KY419)

作者单位:310018 浙江杭州,杭州市下沙医院检验科(张盈、代凤、王锐);浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科(刘志伟、王英剑、宋铁军)

通讯作者:刘志伟, Email: lzwsrsh@163.com

patients ($\chi^2=5.36, 4.74, P<0.05$), not related with gender, BMI, smoking, alcohol consumption, diabetes mellitus and homocysteine (HCY) ($\chi^2=0.27, 0.33, 0.21, 1.65, 1.19, 1.09, P>0.05$). **Conclusion** Elderly age and hypertension are the risk factors of AR. Aspirin resistance does not increase the risk of coronary artery stenosis.

[Key words] percutaneous coronary intervention; aspirin resistance; urinary 11-dh-TxB2

阿司匹林能使严重粥样硬化血管事件和死亡的发生率减少25%,其主要抗栓机制是乙酰化血小板中的环氧化酶-1,抑制血栓素的合成。但是,近年来许多研究发现常规剂量,甚至加大剂量的阿司匹林不能完全抑制血栓素的生成和血小板聚集,并把这种现象定义为阿司匹林抵抗。Catella等^[1]、辛晓敏等^[2]大量文献证实阿司匹林抵抗与尿11-脱氢-血栓素B2(11-dehydro thromboxane B2, 11-dh-TxB2)的水平有很大相关性。Peter等^[3]研究证实,在服用阿司匹林过程中,尿11-dh-TxB2水平增高是冠心病患者死亡的独立危险因素。本次研究分析经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)冠心病患者阿司匹林抵抗的发生率,并探讨阿司匹林抵抗是否增加冠状动脉狭窄的风险。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年11月浙江大学医学院附属邵逸夫医院收治的60例冠心病患者,其中男性43例、女性17例;年龄45~85岁,平均(68.62±10.00)岁。经PCI术后31例,其他心血管病患者29例,所有患者均适用阿司匹林。并剔除:①2周内发生急性心肌梗死者;②对阿司匹林有禁忌者;③凝血酶原时间超过正常1.5倍者;④血小板低于 $100 \times 10^9/L$ 者;⑤有出血病史者;⑥贫血,血红蛋白 $< 100 g/L$ 者;⑦肾功能不全,肌酐 $> 221 \mu mol/L$ 者。

1.2 方法 所有患者给予肠溶阿司匹林片100 mg早饭半小时后口服,每天一次,至少连续服用一个月后,留取晨尿3 ml, $-80^\circ C$ 保存。待样品攒齐后,取出冰冻标本置室温下完全融化。设定好空白孔,6个不同浓度的标准孔和质控孔,采用酶联免疫吸附测定方法检测尿11-dh-TxB2的含量,再结合尿肌酐(Crea)对尿11-dh-TxB2的水平进行校正,根据 $11-dh-TxB2/Crea > 1500 pg/mg$ 划分为阿司匹林抵抗, $11-dh-TxB2/Crea \leq 1500 pg/mg$ 划分为阿司匹林敏感^[4]。比较两者的阿司匹林抵抗情况,同时分析影响阿司匹林抵抗的因素,并探讨阿司匹林抵抗是否增加冠状动脉狭窄的风险。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阿司匹林抵抗的发生率 60例服用阿司匹林

的冠心病患者,发生阿司匹林抵抗的有10例,其中行PCI的冠心病患者有6例,男性5例,女性1例,抵抗率19.35%(6/31);其它心血管疾病阿司匹林抵抗的有4例,男性3例,女性1例,抵抗率13.79%(4/29),行PCI的冠心病患者与其它心血管病患者的阿司匹林抵抗率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.33$, $P > 0.05$)。

2.2 发生阿司匹林抵抗现象的影响因素见表1

表1 阿司匹林耐药影响因素分析/例

指标	阿司匹林抵抗	阿司匹林敏感
PCI	做	6
	未做	4
同型半胱氨酸	$\geq 15 \mu mol/L$	7
	$< 15 \mu mol/L$	3
性别	女性	2
	男性	8
年龄	≥ 70 岁	8
	< 70 岁	2
体重指数	$\geq 25 kg/m^2$	6
	$< 25 kg/m^2$	4
饮酒史	6	
吸烟史	6	
高血压史	10	
糖尿病史	1	

由表1可见,通过单因素检验显示,相对于疾病类型,高龄、高血压患者更易发生阿司匹林抵抗(χ^2 分别=5.36、4.74, P 均 < 0.05),而与性别、体重指数、吸烟、饮酒、糖尿病、同型半胱氨酸等指标比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.27、0.33、0.21、1.65、1.19、1.09, P 均 > 0.05)。

3 讨论

阿司匹林主要通过不可逆地将脂肪酸环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1活性部位附近的529位丝氨酸乙酰化,阻断花生四烯酸生成前列腺素H,从而减少血栓素A2的生成,抑制血小板聚集。但是,仍有一部分患者服用治疗剂量的阿司匹林后再发心脑血管缺血性事件。阿司匹林抵抗大概有以下几点机制:①脂肪酸COX-2的作用;②COX-1单核苷酸多态性或基因突变;③血小板IIb/IIIa糖蛋白多态性;④红细胞诱导的血小板激活;⑤儿茶酚胺水平升高增加血小板聚集;⑥药物之间的相互作用;⑦合并有高脂血症等。PCI是将球囊导管通过

血管穿刺置入狭窄的血管内,在体外将球囊加压膨胀,撑开狭窄的血管壁,使病变血管恢复畅通,从而解除冠状动脉局部狭窄,有效改善心肌供血的一种非外科手术治疗方法。PCI为目前治疗冠心病的主要方法,可显著改善冠心病患者临床症状,极大程度提高患者的生活质量及生存率。

有报道指出健康体检者的阿司匹林抵抗率是多变的,大约为8.3%,但有急性心肌梗塞、充血性心脏衰竭和外周血管疾病的PCI冠心病患者阿司匹林抵抗率高达50%~70%^[5],本次研究PCI冠心病患者阿司匹林抵抗率为19.35%(6/31),可能与种族、检测方法、个人用药习惯、基础疾病等有关系,但PCI冠心病患者阿司匹林抵抗率明显高于健康体检者,因此,对于长期服用阿司匹林的冠心病患者,尤其是有做PCI倾向的患者,提前检测阿司匹林是否抵抗显得尤为重要。本次研究显示,PCI冠心病患者与其他心血管病患者的阿司匹林抵抗率之间比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),说明疾病类型不是阿司匹林抵抗的主要因素,其他心血管病患者后续住院大部分也有冠状动脉狭窄,需要经皮冠状动脉介入治疗。因此,阿司匹林抵抗一般不会增加冠状动脉狭窄的风险,心血管病患者服用阿司匹林时,需要关注其耐药的其他因素。本次研究还显示,高龄患者(≥ 70 岁)、高血压患者出现阿司匹林抵抗的较多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这与Lee等^[6]、梅梦寒等^[7]的研究结果一致。Peter等^[3]发现在服用阿司匹林过程中,11-dh-TxB2水平增高是冠心病患者死亡的独立危险因素,这与本次研究的结果一致,因此,早期发现这些高危病人的阿司匹林抵抗情况,配合其它药物进行抗血小板治疗,有助于减少心血管事件的发生。

本次研究还显示,性别、体重指数、吸烟、饮酒、糖尿病、同型半胱氨酸等检测指标与阿司匹林抵抗没有相关性,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。这与Lee等^[6]、Vadasz等^[8]、Zhang等^[9]的研究结果略有不同。分析原有可能与以下因素有关:女性因为荷尔蒙的改变而增加血小板的活性,从而促进阿司匹林抵抗的发生。由于本次研究女性患者的数量偏少,还不能确定其性别的相关性。糖尿病体内胰岛素代谢紊乱,抑制血小板聚集的能力下降。高同型半胱氨酸水平是脑血管疾病的一个独立危险因素,对血管内皮细胞的毒性作用,促进血管平滑肌的增生,

增加血小板的黏附性等。吸烟能增加去甲肾上腺素的释放,导致血小板聚集性增加,出现阿司匹林抵抗。但可能与基础疾病、标本数量等有差异,本次研究结果与其它研究有差异,有待更深入的研究。

综上所述,在不同心血管病人中,疾病类型不是阿司匹林抵抗的主要因素,阿司匹林抵抗也没有增加冠状动脉狭窄的风险,高龄、高血压患者可能是阿司匹林抵抗的危险因素。对该类患者,提前检测阿司匹林耐药情况,将对其安全用药具有重要的指导作用。

参考文献

- 1 Catella F, Healy D, Lawson JA, et al. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(16):5861-5865.
- 2 辛晓敏, 金英玉, 张云平, 等. 阿司匹林抵抗与尿 11-脱氢-血栓素 B2 的检测及相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(9):919-921.
- 3 Peter AM, Anupama V, Mohanakrishnan S, et al. Urinary 11-dehydro-thromboxane B2 and mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. Coronary Artery Disease, 2017, 119(7):972-977.
- 4 Lopez LR, Guyer KE, Garcia De La Torre I, et al. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease[J]. World J Diabetes, 2014, 5(2): 115-127.
- 5 Mehta JL, Mohandas B. Aspirin resistance: fact or fiction? a point of view[J]. World J Cardiol, 2010, 2(9): 280-288.
- 6 Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease[J]. Am J Med, 2005, 118(7):723-727.
- 7 梅梦寒, 陈秉宇. 血栓弹力图评价老年患者口服阿司匹林抗血小板疗效[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(6):684-685.
- 8 Vadasz D, Sztriha LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance Part II: potential causes and laboratory tests[J]. Ideggyogy Sz, 2013, 66(1-2):15-22.
- 9 Zhang H, Cao J, Liu L, et al. High Prevalence of aspirin resistance in elderly patients with cardiovascular disease and hyperhomocysteinaemia[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2014, 59(2):491-495.

(收稿日期 2017-07-05)

(本文编辑 蔡华波)