

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.018

脑梗死二级预防阿司匹林抵抗高危因素及氯吡格雷干预效果分析*

张玲玲, 马松华[△]

(江苏省南通市第二人民医院神经内科, 江苏 南通 226000)

摘要:目的 分析阿司匹林用于脑梗死二级预防时发生抵抗的高危因素及氯吡格雷的干预效果。方法 选取医院2015年1月至2017年6月收治的脑梗死患者120例,以血小板聚集率为基础,分为阿司匹林抵抗组(A组)和阿司匹林未抵抗组(B组),各60例,分析发生阿司匹林抵抗的高危因素。按随机数字表法将阿司匹林抵抗组患者分为A₁组和A₂组,各30例。两组患者均继续口服阿司匹林片,B组患者加服硫酸氢氯吡格雷片。结果 单因素及多因素Logistic回归分析显示,年龄、糖尿病、高低密度脂蛋白(LDL)血症是脑梗死二级预防中发生阿司匹林抵抗的高危因素($P < 0.05$);与治疗前比较,A₁组和A₂组患者治疗后的肢体运动功能(FMA)评分及日常生活能力(Barthel)评分均显著增加,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分显著减少,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长,神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、S100 β 蛋白及D-二聚体含量均显著减少($P < 0.05$),且A₂组患者各项指标的改善程度均显著优于A₁组($P < 0.05$);A₂组患者缺血性不良事件发生率为6.67%,显著低于A₁组的20.00%($P < 0.05$)。结论 年龄、性别、糖尿病、高LDL血症是脑梗死患者二级预防中发生阿司匹林抵抗的高危因素,加用氯吡格雷治疗可有效改善抵抗现象,减少缺血性不良事件发生。

关键词: 脑梗死;二级预防;阿司匹林抵抗;高危因素;氯吡格雷;缺血性不良事件

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)24-0058-04

High-Risk Factors of Resistance to Aspirin Used in Secondary Prevention of Cerebral Infarction and the Intervention Effect of Clopidogrel

ZHANG Lingling, MA Songhua

(Department of Neurology, Nantong Second People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China 226000)

Abstract: Objective To analyze the high-risk factors of resistance to aspirin used in secondary prevention of cerebral infarction and the intervention effect of clopidogrel. **Methods** Totally 120 patients with cerebral infarction admitted to our hospital from January 2015 to June 2017 were selected and divided into aspirin resistant group (group A) and aspirin non-resistant group (group B) according to platelet aggregation rate, 60 cases in each group. The patients in the aspirin resistance group were divided into group A₁ and group A₂ according to the random number table method, 30 cases in each group. The patients in the two groups continued to take aspirin orally, on this basis, the patients in group B were given Clopidogrel Sulfate Tablets. **Results** Single factor and multi factor Logistic regression analysis showed that age, diabetes mellitus and high low-density lipoprotein (LDL) were the high-risk factors of aspirin resistance in secondary prevention of cerebral infarction ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the scores of Fugel-Meyer (FMA) and Barthel index (Barthel) were significantly increased, the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was significantly decreased, the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were significantly prolonged, the levels of neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), S100 β and D-dimer were significantly decreased in group A₁ and group A₂ ($P < 0.05$), and the improvement of each index in group A₂ was significantly better than that in group A₁ ($P < 0.05$). The incidence of ischemic adverse events in group A₂ was 6.67%, which was significantly lower than 20.00% in group A₁ ($P < 0.05$). **Conclusion** Age, sex, diabetes mellitus and high LDL are the high-risk factors for aspirin resistance in secondary prevention of cerebral infarction. Clopidogrel therapy can effectively improve resistance and reduce the incidence of ischemic adverse events.

Key words: cerebral infarction; secondary prevention; aspirin resistance; high-risk factors; clopidogrel; ischemic adverse events

脑梗死是临床常见心脑血管疾病,发病原因主要为外界多种诱因致使脑内动脉狭窄、闭塞,甚至破裂,导致神经功能缺损及脑组织损伤,具有发病率高、致残率高、病死率高等特点^[1-2]。脑梗死二级预防是指对已发生脑梗死患者予以药物治疗、生活行为干预,以改善其临床症状,预防病情复发,降低病死率及病残率^[3]。阿司匹林

是临床用于治疗缺血性脑血管疾病二级预防抗栓药物,但服用者常发生阿司匹林抵抗,导致血小板聚集率增加,使血管不良事件发生率升高^[4]。氯吡格雷是噻吩吡啶类二磷酸腺苷受体拮抗剂,近年来被广泛应用于临床,疗效优于阿司匹林^[2]。本研究中分析阿司匹林用于脑梗死二级预防中发生抵抗的高危因素及氯吡格雷的

*基金项目:江苏省科技计划项目[BK2015103]。

第一作者:张玲玲,女,大学本科,主治医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电子信箱)ling4732568@sina.com。

[△]通信作者:马松华,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为脑血管病的诊治,(电子信箱)15963850@qq.com。

干预效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:脑梗死符合全国第五届脑血管病学术会议修订的诊断标准^[5],经头颅CT、MRI检查证实;阿司匹林抵抗;临床资料详尽,且临床依从性高。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:研究前1周使用除阿司匹林以外的抗血小板药物治疗;心源性脑栓塞;出血性疾病;血液系统疾病。

病例选择与分组:选取医院2015年1月至2017年6月收治的脑梗死患者120例,均每晚顿服阿司匹林片(山东新华制药股份有限公司,国药准字H37022905,规格为每片300mg),每次300mg,服用1周后检测血小板聚集率,根据是否发生阿司匹林抵抗筛选出阿司匹林抵抗组(A组)和阿司匹林未抵抗组(B组),各60例。A组中,男40例,女20例;年龄48~75岁,平均 (57.55 ± 3.09) 岁。B组中,男41例,女19例;年龄47~74岁,平均 (56.87 ± 3.26) 岁。按随机数字表法将A组60例患者进一步分为A₁组和A₂组,各30例。A₁组中,男21例,女9例;年龄49~74岁,平均 (57.42 ± 3.11) 岁。A₂组中,男19例,女11例;年龄48~75岁,平均 (57.85 ± 3.19) 岁。A₁和A₂组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

采用自制《脑梗死二级预防阿司匹林抵抗原因调查表》调查患者的姓名、性别、年龄、合并基础性疾病及血生化检查指标。A₁组患者继续服用阿司匹林片(用法用量同前),A₂组患者加用硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲<杭州>制药有限公司,国药准字H20056410,规格为每片75mg),晚餐后顿服,每次75mg,均连续用药6个月。

1.3 观察指标

凝血功能指标:治疗前后以CA-7000型全自动凝血分析仪(日本Sysmex公司)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及D-二聚体。

神经因子:分别于治疗前后抽取患者外周静脉血各5mL,置干燥采血管中,常规离心,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓鞘碱性蛋白(MBP)及S100 β 水平。试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司。

运动功能^[6]:采用肢体运动功能(FMA)评定量表评估。分为上肢和下肢,上肢评估内容有10项,包括有无反射活动、屈肌协同运动、伸肌协同运动、伴有协同运动的活动、脱离协同运动的活动、反射亢进、腕稳定性、肘伸直、手指及协调能力与速度;下肢评估

内容有7项,包括有无反射活动、屈肌协同运动、伸肌协同运动、伴有协同运动的活动、脱离协同运动的活动、反射亢进、协调能力和速度。各项最高分2分,上肢评估部分分为33小项,最高分66分,下肢评估部分分为17小项,最高分34分。 < 50 分,严重运动障碍;50~84分,明显运动障碍;85~95分,中度运动障碍;96~99分,轻度运动障碍。

日常生活能力^[7]:采用日常生活能力(Barthel)指数评定量表评估。包括10项内容,分别为进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大小便、如厕、床椅转移、平地行走、上楼梯及下楼梯。评级标准为完全独立、需部分帮助、需极大帮助、完全依赖,对应分数为10,5,0,0分,各项得分合计为总分。100分,生活自理;61~99分,轻度功能障碍;41~60分,中度功能障碍; ≤ 40 分,重度功能障碍。

神经功能^[8]:采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估。包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍、消退和不注意等项。评分范围0~42分。0~1分,正常或接近正常;1~4分,轻度卒中;5~15分,中度卒中;15~20分,中重度卒中;21~42分,重度卒中。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组内及组间比较分别行独立样本 t 检验和配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验,采用多因素Logistic回归分析脑梗死二级预防中发生阿司匹林抵抗的高危因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表5。

3 讨论

脑梗死是我国老年人致残和死亡的主要疾病之一,每年的死亡人数达440万。脑组织供血量下降或中断诱发脑组织缺血缺氧,同时导致神经细胞能量代谢异常,最终产生脑梗死,在病理发展过程中,细胞产生大量兴奋性氨基酸物质,进一步损伤脑细胞,致使神经功能缺损,影响运动和语言功能^[9]。长期应用阿司匹林会出现心血管不良事件,发生的主要原因包括患者不能谨遵医嘱按时服药,导致不能完全抑制血小板聚集;合并使用其他非甾体抗炎药影响阿司匹林的正常作用;脂脑酸环氧酶-1基因多态性导致阿司匹林抑制作用不敏感^[10-12]。

研究发现,脑梗死且服用阿司匹林进行二级预防的患者出现阿司匹林抵抗的概率为50%^[12],推测其可能与个体差异有关,而阿司匹林抵抗会导致脑梗死患者病情复发,增加血管不良事件的发生风险^[13]。因此,分析脑梗死二级预防阿司匹林抵抗的高危因素,并调整抗血

表1 两组患者凝血指标、神经因子水平比较($\bar{X} \pm s, n=30$)

组别	PT(s)		APTT(s)		D-二聚体(mg/L)		NSE($\mu\text{g/L}$)		MBP($\mu\text{g/L}$)		S100 β (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A ₁ 组	10.07 $\pm$ 0.59	11.08 $\pm$ 0.32 ^a	24.98 $\pm$ 1.36	27.78 $\pm$ 1.86 ^a	0.70 $\pm$ 0.13	0.48 $\pm$ 0.05 ^a	22.47 $\pm$ 3.65	10.37 $\pm$ 2.24 ^a	32.67 $\pm$ 5.87	15.23 $\pm$ 4.15 ^a	3.36 $\pm$ 0.22	1.62 $\pm$ 0.17 ^a
A ₂ 组	10.11 $\pm$ 0.67	12.63 $\pm$ 0.35 ^{a*}	24.04 $\pm$ 1.45	31.27 $\pm$ 1.94 ^{a*}	0.69 $\pm$ 0.11	0.36 $\pm$ 0.03 ^{a*}	22.45 $\pm$ 3.95	6.41 $\pm$ 1.92 ^{a*}	32.61 $\pm$ 5.91	10.08 $\pm$ 3.17 ^{a*}	3.35 $\pm$ 0.21	0.97 $\pm$ 0.07 ^{a*}

表2 脑梗死二级预防阿司匹林抵抗的高危因素单因素分析($n=60$)

影响因素	A组	B组	t/χ^2 值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	57.64 $\pm$ 3.25	52.37 $\pm$ 3.51	-8.534	0.000
性别(例)				
男	40	39	0.037	0.847
女	20	21		
患者来源(例)				
农村	25	24	0.035	0.853
城市	35	36		
月收入(例)				
<3000元	19	17	0.194	0.907
3000~5000元	23	25		
>5000元	18	18		
学历(例)				
小学	16	15	0.143	0.931
初中及高中	22	21		
高中以上	22	24		
高血压(例)				
有	40	38	0.147	0.702
无	20	22		
糖尿病(例)				
有	41	29	4.937	0.026
无	19	31		
高LDL血症(例)				
有	45	20	20.979	0.000
无	15	40		
吸烟(例)				
有	28	31	0.300	0.584
无	32	29		
饮酒(例)				
有	31	33	0.134	0.714
无	29	27		

注:LDL为低密度脂蛋白。表2同。

表3 脑梗死二级预防阿司匹林抵抗的高危因素分析

影响因素	β	SE	Wald	OR	95% CI	P值
年龄	0.028	0.017	4.823	1.124	1.047~4.264	0.026
糖尿病	0.766	0.478	6.944	2.194	1.721~5.317	0.000
高LDL血症	0.581	0.228	5.789	2.253	1.646~4.584	0.003

表4 两组患者神经功能、运动功能、日常生活能力比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=30$)

组别	FMA		NIHSS		Barthel	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A ₁ 组	53.75 $\pm$ 4.50	60.62 $\pm$ 4.95 ^a	24.15 $\pm$ 2.74	18.29 $\pm$ 1.17 ^a	44.87 $\pm$ 8.04	61.48 $\pm$ 9.09 ^a
A ₂ 组	53.11 $\pm$ 4.47	68.79 $\pm$ 5.14 ^{a*}	24.08 $\pm$ 2.12	14.54 $\pm$ 0.85 ^{a*}	44.73 $\pm$ 8.15	73.77 $\pm$ 10.11 ^{a*}

注:本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与A₁组治疗后比较,^{a*} $P<0.05$ 。表4同。

表5 两组患者随访终点缺血性不良事件发生情况比较[例(%), $n=30$]

组别	死亡	再发脑梗死	脑出血	心肌梗死	外周血管栓塞或血栓	合计
A ₁ 组	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)	6(20.00)
A ₂ 组	0(0)	1(3.33)	0(0)	1(3.33)	0(0)	2(6.67) ^a

注:与A₁组比较, $\chi^2=2.587$,^a $P=0.04<0.05$ 。

小板治疗方案,预防脑梗死再发、减少血管不良事件的发生具有重要意义^[14]。本研究结果表明,高龄、糖尿病、高LDL血症患者对阿司匹林更敏感,更易发生阿司匹林抵抗。其原因可能为随着患者年龄的增加,各项机能下降,血液黏稠度增加,同时糖尿病和LDL也会增加血液黏度,从而激活血小板,活化的血小板在内皮细胞中聚集,通过激活中性粒细胞而加重炎症反应,上调血管活性物质的释放量,形成血栓,从而影响阿司匹林的敏感性^[10]。本研究结果表明,B组患者治疗后神经功能、运动功能、日常生活能力、凝血指标及神经因子改善程度均明显优于A组($P<0.05$),同时缺血性不良事件发生率明显低于A组($P<0.05$),表明在阿司匹林基础上加用氯吡格雷治疗可有效改善阿司匹林抵抗现象,减少缺血性不良事件发生。氯吡格雷作为常用抗血小板药物,经肝内细胞P450色素酶转化为活性代谢产物,选择性且不可逆地阻断血小板表面的二磷酸腺苷受体,隐藏血小板糖蛋白2b/2a受体的纤维蛋白原结合位点,导致纤维蛋白与糖蛋白2b/2a受体不能有机结合,进一步抑制血小板聚集。另外,氯吡格雷可减少二磷酸腺苷受体数目而发挥抑制血小板聚集的作用^[15-16],与阿司匹林联用时抑制花生四烯酸及胶原和凝血酶介导的血小板活化过程,使内源性纤维充分溶解,进一步阻断血小板聚集,缓解脑梗死患者出现的阿司匹林抵抗现象^[10]。另外,联用氯吡格雷后,阿司匹林的用量减少,从而可降低不良反应发生率^[15]。

综上所述,年龄、性别、糖尿病、高LDL血症是脑梗死患者二级预防中发生阿司匹林抵抗的高危因素,加用氯吡格雷治疗可有效改善抵抗现象,减少缺血性不良事件发生。

参考文献:

- [1] 李欣,刘兰星,刘意琼.阿司匹林用于脑梗死二级预防中发生抵抗的原因分析及氯吡格雷干预效果研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(8):490-493.
- [2] 李定远,于净,韩若冰,等.阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑对缺血性卒中二级预防的疗效性和安全性的网络Meta分析[J].沈阳药科大学学报,2018,35(8):680-689.
- [3] 马涛.脑梗死二级预防中阿司匹林抵抗及其与血管事件的关系[J].中外医疗,2017,36(4):120-121.
- [4] 林慈宽,周伯荣,廖剑锋.在脑梗死二级预防中阿司匹林抵抗的危险因素分析[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(21):3-5.