

老年患者阿司匹林抵抗发生率及其相关危险因素分析

赵艳秋¹, 梁伟^{2*}, 洪玉娥¹

(1. 合肥市第二人民医院 老年科, 安徽 合肥 230011; 2. 安徽医科大学第一附属医院 肿瘤放疗科, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨老年患者阿司匹林抵抗(AR)发生率及其相关危险因素。方法 选取在2016年12月至2020年7月就诊于合肥市第二人民医院的90例老年患者,单一长期口服阿司匹林,服药时间在1年以上,每日剂量100 mg,使用血栓弹力图(TEG)仪检测阿司匹林对血小板的抑制率,同时检验所有患者一般生化指标,并对所获得的结果进行分析。以抑制率<50%记录为AR,使用卡方检验评估AR与患者一般情况相关因素的关系。使用多因素Logistic分析老年患者AR的独立危险因素。结果 共纳入90例患者,平均年龄(74.06±7.90)岁,AR为17.78%(16/90);AR在年龄、性别、吸烟、肌酐、尿酸等因素组间差异均无统计学意义,而空腹血糖、血小板计数、低密度脂蛋白(LDL)组间有明显差异($P<0.05$)。经Logistics分析,空腹血糖和LDL与老年患者AR发生密切相关($P<0.01$, $OR=3.97$, 95% $CI=0.89\sim 9.71$) ($P<0.05$, $OR=3.11$, 95% $CI=2.42\sim 4.01$)。结论 空腹血糖与LDL可能为老年患者AR的独立危险因素。应对此进行积极干预。

关键词: 血栓弹力图;阿司匹林抵抗(AR);空腹血糖;低密度脂蛋白

中图分类号:R743.3 文献标志码:A

Analysis of the incidence and related risk factors of aspirin resistance in elderly patients

ZHAO Yan-qiu¹, LIANG Wei^{2*}, HONG Yu-e¹

(1. Department of Geriatrics, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei 230011;

2. Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence and related risk factors of aspirin resistance (AR) in elderly patients. **Methods** Clinical data of ninety elderly patients who were treated in the Second People's Hospital of Hefei from December 2016 to July 2020 were collected. They took aspirin orally for more than one year with daily dose of 100 mg. The inhibition rate of aspirin on platelet was detected by thromboelastography (TEG), and the general biochemical indexes of all patients were tested. The results were analyzed, and the inhibition rate <50% was recorded as AR. Chi square test was used to evaluate the relationship between AR and related factors of patients' general condition. Multivariate logistic analysis was used to analyze the independent risk factors of aspirin resistance in elderly patients. **Results** A total of 90 patients were included, the average age was (74.06±7.90) years old, AR was 17.78% (16/90); AR had no significant difference in age, gender, smoking, creatinine, uric acid and other factors between groups, but there were significant differences in fasting blood glucose, platelet count, low density

收稿日期:2021-02-03 修回日期:2021-04-22

基金项目:安徽省重点研发计划(201904a07020024)

*通信作者(corresponding author):34316801@qq.com

lipoprotein (LDL) between groups ($P<0.05$). Logistic analysis showed that fasting blood glucose and LDL were closely related to the occurrence of AR in elderly patients ($P<0.01$, $OR=3.97$, $95\% CI=0.889-9.714$), ($P<0.05$, $OR=3.11$, $95\% CI=2.42-4.01$). **Conclusions** Fasting blood glucose and LDL seem to be the independent risk factors of AR in elderly patients. Active intervention is necessary to implement.

Key words: thromboelastography; aspirin resistance(AR); fasting blood glucose; low density lipoprotein

阿司匹林(aspirin)为当前使用十分广泛的抗血小板聚集药物,规范服用小剂量阿司匹林可使再发心血管事件的风险下降大约 25%。阿司匹林主要通过抑制一氧化酶 1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 减少血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 的产生而发挥不可逆性抗血小板聚集的作用,在防治血栓栓塞性疾病方面具有显著的效果。相关研究发现,少数人在服用阿司匹林后可出现无法充分抑制血小板聚集的现象,被称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)。国外研究指出,AR 的发生率可达到 5%~65%^[1],个体敏感性差别巨大。对最近的综述和汇集分析表明,AR 与大血管事件的增加相关,在糖尿病患者中,AR 已被确认与不良的临床结果有关。目前有一些研究表明,AR 与老年患者的空腹血糖和糖化血红蛋白水平有关^[2-3],但对于血小板计数水平、尿酸、血脂与 AR 之间关系的研究尚少。

本课题拟应用血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)检测老年阿司匹林服用者的 AR 情况,并进一步探讨年龄、性别、吸烟、空腹血糖、尿酸、血小板计数、血脂与 AR 的相关性,为临床抗血小板药物在老年血管疾病的临床应用提供理论依据。本课题中的评定标准为经 TEG 检测出经花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的血小板聚集率(AA%)>50%,即 AA%≤50%为 AR^[4],AA%>50%为阿司匹林敏感(aspirin sensitivity, AS)。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究内容符合《赫尔辛基宣言》并得到合肥市第二人民医院伦理审查委员会批准(伦理审批编号:2021-科研-023),所有患者均签署知情同意后纳入研究。选取在 2016 年 12 月至 2020 年 7 月就诊于合肥市第二人民医院的 90 例老年患者,年龄 60~91 岁,平均(74.06±7.90)岁。长期单一口服阿司匹林,每日剂量 100 mg。排除标准:阿司匹林过敏者;有明确活动

性消化道溃疡者;出血性疾病或者有出血倾向者;血液病、严重贫血者;有精神疾病或意识障碍者。

收集入组患者数据:包括人口情况(性别、年龄、吸烟史),既往及现病史(糖尿病、高血压、血管疾病等)以及相关实验室检查(如血小板计数、尿酸、血脂、肌酐、空腹血糖等)。

1.2 血栓弹力图(TEG)检测

采用血栓弹力图仪检测阿司匹林对血小板的抑制情况。所有患者最后一次服药后 2~12 h 采空腹血(禁食 8 h),行血栓弹力图(TEG)测定由花生四烯酸(AA)诱导的血凝块强度(MAAA)。通过公式计算出阿司匹林对血小板的抑制率 AA%=[(1-MAAA-MAf)/(MAt-MAf)]×100%。(其中:MAAA 表示使用 AA 作为试剂测试得出的血凝块强度,MAf 表示最小凝固强度,MAt 表示最大凝固强度)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,连续变量用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。AR 和 AS 两组之间的比较使用 Student's *t* 检验进行,使用 χ^2 检验比较分类数据和比例。采用多因素 Logistic 回归分析,将单因素分析结果中具有统计学意义的因素作为自变量分析可能与 AR 有关的危险因素。

2 结果

2.1 阿司匹林抵抗率

TEG 显示 16 例患者出现阿司匹林抵抗,AR 为 17.78%(16/90);AS 为 82.22%(74/90),与同期国内外研究数据^[5]大致相同。

2.2 老年患者基线特征与阿司匹林抵抗的关系

患者按 AR 和 AS 进行分组。TEG 结果(表 1)显示在年龄、性别、吸烟状况、高血压、糖尿病、血管疾病、血肌酐、总胆固醇、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、三酰甘油、尿酸等方面两组间没有显著差异。两组患者的空腹血糖、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、血小板计数有明显差异($P<0.05$)。

表 1 通过 TEG 检测 AR 和 AS 两组老年患者基线特征的比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between AR and AS groups detected by TEG[$\bar{x}\pm s$, n (%)]			
demographic data	all patients($n=90$)	aspirin sensitive(AS)($n=74$)	aspirin resistant(AR)($n=16$)
age/year	74.06 $\pm$ 7.90	73.44 $\pm$ 7.52	76.88 $\pm$ 9.14
hypertension/ n (%)	65(78.3)	51(75.0)	14(93.3)
cerebrovascular disease[n (%)]	69(83.1)	56(82.4)	13(86.7)
diabetes/ n (%)	35(36.1)	26(38.2)	9(26.7)
current smoker/ n (%)	16(19.3)	12(17.6)	4(26.7)
creatinine/($\mu\text{mol/L}$)	75.72	76.68	71.40
fasting serum glucose/(mmol/L)	5.88	4.99	6.98*
total cholesterol/(mmol/L)	3.72	3.67	4.26
triglyceride/(mmol/L)	1.39	1.37	1.45
HDL cholesterol/(mmol/L)	1.50	1.51	1.43
LDL cholesterol/(mmol/L)	1.92	1.87	2.14*
uric acid/($\mu\text{mol/L}$)	303.47	312.72	326.87
platelet count/($\times 10^9/\mu\text{L}$)	186.98	150.87	295.81*

AR, aspirin resistance; AS, aspirin sensitivity; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TEG, thrombelastography platelet mapping assay; * $P<0.05$ compared with aspirin resistant.

2.3 多元 Logistic 回归分析

基于 TEG 的数据,以 AR 为因变量,将 AR 患者的空腹血糖、LDL、血小板计数为自变量进行多分类 Logistic 回归分析,结果提示:空腹血糖及 LDL 为 AR 的独立危险因素。

3 讨论

目前中国社会经济不断上升,但人口老龄化迅速,老年人死亡原因第一位系心脑血管疾病。相关研究表明抗血小板聚集治疗能减少 26% 的心血管事件^[6]。非栓塞性缺血性卒中的二级预防推荐将抗血小板治疗作为标准治疗方法,其中阿司匹林在世界范围内应用广泛^[7]。

本研究显示 LDL 及空腹血糖是 AR 的独立危险因素。Ertugrul 等^[8]发现 AR 患者多见于糖尿病患者。Akoglu 等^[9]研究了 83 例肾病综合征患者,发现 LDL、胆固醇与 AR 密切相关。本研究结果提示 AR 与空腹血糖和 LDL 有相关性。

血脂异常是动脉粥样硬化性血管疾病的重要危险因素,与早发心脑血管疾病更具有相关性^[10]。有研究^[11]提出脂质代谢异常的患者易出现 AR,其原因可能与环氧化酶-2 表达上调影响血小板聚集等

因素有关,即脂代谢异常具有促进炎症反应及改变氧化应激状态的作用,并造成血细胞膜表面结构发生改变,这使得相关药物如阿司匹林的靶向结合位点数量减少,故被认为是影响血小板聚集及引起 AR 的重要因素。

本研究提示空腹血糖升高系 AR 的危险因素。有研究^[12]发现,糖尿病患者更易出现 AR,可能与血小板在高糖状态下糖基化水平增高导致阿司匹林对血小板的氨基酸乙酰化作用减弱有关。此外高糖诱发氧化应激损伤引起血管内皮功能紊乱,最终改变血管收缩及血小板功能^[13]。较高血糖水平可改变血小板膜的结构,从而影响与阿司匹林靶点的结合。局部高糖环境能够影响药物对于环氧化酶乙酰基化,并降低血小板对药物的敏感程度^[14]。这些研究均支持本研究结果。

AR 是多因素共同作用下所产生的血小板对阿司匹林敏感性降低的一种表现^[15]。本研究分析表明空腹血糖和 LDL 是老年患者 AR 的独立危险因素,高糖患者更易发生 AR。探索阿司匹林耐药机制将有助于早期识别 AR 的高危人群,诊疗中重点关注高血糖及高血脂人群,可行 AR 检测,及时调整抗血小板聚集治疗,对预防 AR 发生具有积极

意义。

本研究的入组患者数量较少,且来自单中心,因此研究结果有一定的局限性。由于无法评价患者既

往服用阿司匹林的依从性,故难以区分 AR 的发生是否源于少服或漏服药物。临床亟待大样本、多中心的前瞻性研究,以了解中国 AR 的发生情况。

参考文献:

- [1] Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, *et al.* High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2017, 376: 112-116.
- [2] Good RI, McGarrity A, James TE, *et al.* Dual antiplatelet response during PCI: verify Now P2Y12 predicts myocardial necrosis and thromboxane B2 generation confirms wide variation in aspirin response [J]. *Thromb Res*, 2015, 135: 1140-1146.
- [3] Ardeshtna D, Khare S, Jagadish PS, *et al.* The dilemma of aspirin resistance in obese patients [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7: 404.
- [4] Olechowski B, Ashby A, Mariathas M, *et al.* Is arachidonic acid stimulation really a test for the response to aspirin? time to think again? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15: 35-46.
- [5] 李芳菲, 刘东涛, 周立春. 脑小血管病患者阿司匹林抵抗的发生率及其与长期预后的关系 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15: 668-672.
- [6] Pamucuk B. A review of aspirin resistance: definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests 9 and its clinical outcomes [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 23: 213-222.
- [7] Dussaillant NG, Zapata MM, Fardella BP, *et al.* Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardio-vascular patients [J]. *Rev Med Chil*, 2005, 133: 409-417.
- [8] Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, *et al.* Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 2897-2901.
- [9] Akoglu H, Agbaht K, Piskinpasa S, *et al.* High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 1460-1466.
- [10] 杨颂, 秦彦文. 单基因脂代谢异常的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38: 557-562.
- [11] Liani R, Halvorsen B, Sestili S, *et al.* Plasma levels of soluble CD36, platelet activation, inflammation, and oxidative stress are increased in type 2 diabetic patients [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52: 1318-1324.
- [12] Cohen HW, Crandall JP, Hailpern SM, *et al.* Aspirin resistance associated with HbA1c and obesity in diabetic patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2008, 22: 224-228.
- [13] 刘俊伟, 李红梅, 邓爱民. 2 型糖尿病合并脑梗死患者发生氯吡格雷抵抗的危险因素研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34: 521-523.
- [14] Tasdemir E, Toptas T, Demir C, *et al.* Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Ups J Med Sci*, 2014, 119: 25-31.
- [15] Wisniewski A. Multifactorial background for a low biological response to anti-platelet agents used in stroke prevention [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57: 59. doi: 10.3390/medicina57010059.