氯吡格雷对缺血性脑血管病患者阿司匹林抵抗影响的临床研究

全细海[1],夏海滨[1],阮 欢[1],成 勇[2] (1.通山县人民医院内二科,湖北 通山 437600;2.解放军第161中心医院神经内科,湖北 武汉 430010)

[摘 要] **目的** 观察氯吡格雷对缺血性脑血管病患者阿司匹林抵抗(AR)的影响。**方法** 采用全血电阻法检测88例缺血性脑血管病患者ADP诱导的血小板聚集率(PAG),将合并AR者随机分为阿司匹林加氯吡格雷治疗组(AR-A)和阿司匹林治疗组(AR-B),阿司匹林敏感(AS)者为敏感对照组,分别于治疗1周、2周及4周后,再次测定ADP诱导的PAG,比较各组治疗前后PAG的变化。**结果** 缺血性脑血管病患者中,出现AR 28例(32%)。治疗2周后,AR-A组ADP诱导的PAG较治疗前明显下降,AR-B组PAG较治疗前无明显改变($P<0.01$)。治疗4周后,各组PAG较2周时无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 缺血性脑血管病患者中,AR的发生率较高,联合氯吡格雷治疗可以改善其AR状态。

[关键词] 缺血性脑血管病;阿司匹林抵抗;氯吡格雷;血小板聚集率

[中图分类号] R743 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2010)04-0303-03

Influence of clopidogrel bisulfate on aspirin resistance in patients with ischemic cerebrovascular disease

QUAN Xi-hai, XIA Hai-bin, RUAN Huan, CHENG Yong (Department of Internal Medicine, People's Hospital of Tongshan County, Tongshan Hubei 437600, China)

Abstract: Objective To explore the effect of clopidogrel bisulfate on aspirin resistance (AR) in patients with ischemic cerebrovascular disease. **Methods** The platelet aggregation fraction (PAG) induced by adenosine diphosphate (ADP) of 88 patients with ischemic cerebrovascular disease was detected and the accidence of AR was evaluated. Patients with AR were divided into three groups randomly: AR-A group (treated by clopidogrel bisulfate and aspirin), AR-B group (treated by aspirin) and control group (patients with aspirin sensitive). Their PAG at the 1st, 2nd and 4th week after medication were observed and compared. **Results** The accidence of AR in patients with ischemic cerebrovascular disease was 32%. After medication, the PAG in AR-A group was reduced compared with that two weeks ago, however, no change of PAG was observed in AR-B group after two weeks ($P<0.01$). No difference of PAG was detected between taking two weeks medication and taking four weeks medication ($P>0.05$). **Conclusion** Taking clopidogrel bisulfate combined with aspirin may be beneficial to improve AR in patients with ischemic cerebrovascular disease.

Keywords: ischemic cerebrovascular disease; aspirin resistance; clopidogrel; platelet aggregation fraction

阿司匹林是心脑血管疾病预防中的常规抗血小板治疗药物,它能降低心、脑和外周血管疾病各类栓塞和血栓形成事件发生[1]。但临床发现,有些患者服用阿司匹林后仍再发血管事件,这种现象称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)或阿司匹林无反应现象[2]。目前针对改善AR的研究主要集中在心血管疾病方面,对如何改善脑血管病患者阿司匹林抵抗了解不多。氯吡格雷通过抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,达到抗栓作用,可能是减轻AR的一种有效方法。本研究对缺血性脑血管病患者采用阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷抗血小板治疗,探讨硫酸氢氯吡格雷在AR治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组88例脑梗死及短暂性脑缺血发作患者符合全国第四次脑血管病学术会议修订标准[3],其中男42例,女46例,平均(61.82±11.28)岁。口服阿司匹林时间大于或等于2周。排除标准:阿司匹林过敏、哮喘、急性左心力衰竭、心源性休克、急性感染、严重肝肾功能不全者;血液病及出血性疾病、血小板计数大于450×10^9/L或小于100×10^9/L者;入院前2周内使用过氯吡格雷、塞氯匹定、非甾体抗炎药、华法林或肝素者;恶性肿瘤者。选取同期门诊健康体检者30名,检测其血小板聚集率(PAG)作为基线对照。

1.2 血小板聚集检测方法

采集入选患者住院次日清晨空腹静脉血4.5 mL,加3.8%枸橼酸钠0.5 mL于硅化试管,900 r/min离心8 min,提取富含血小板血浆备用,余血浆3 000 r/min离心15 min,提取贫乏血小板血浆备用。将富含血小板血浆用贫乏血小板血浆稀释为

[作者简介] 全细海(1965-),男,湖北省通山县人,副主任医师,主要从事临床神经病学方面的研究。电话:(0715)2366119,E-mail:wxwwxw197706@126.com

[通讯作者] 成 勇,E-mail:chengyong94@163.com

[收稿日期] 2010-05-05 [修回日期] 2010-06-01

$(30\sim50)\times10^4/mm^3$，加入10 μmol/L ADP后，使用560-Ca型血小板聚集仪检测PAG。将PAG≥70%判断为AR[4]。

1.3 分组及治疗方法

入选患者于入院次日测定身高、体重、血压、血常规、空腹血糖、血脂，询问吸烟史等，观察一般情况。根据患者血小板聚集功能检查结果，筛选出AR患者和AS患者。共筛选出AR患者28例，AS患者60例。将AR患者按入院前后顺序编号，用随机数字法随机分为阿司匹林加氯吡格雷治疗组(AR-A)14例和阿司匹林治疗组(AR-B)14例。AR-A组口服拜阿司匹林100 mg，氯吡格雷75 mg，每日1次；AR-B组口服拜阿司匹林100 mg，每日1次。从60例AS患者中，随机选取20例为敏感对照组(AS)，口服拜阿司匹林100 mg，每日1次。分别于治疗1周、2周及4周后，测定各组PAG，比较各组的PAG变化。

1.4 统计学处理

计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，不同组间计量资料比较采用方差分析或t检验。计数资料用率表示，进行χ^2检验。所有资料均用SPSS13.0软件进行统计学分析，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR组及AS组一般情况比较

缺血性脑血管病患者合并AR者与合并AS者相比，吸烟比例增高($P<0.01$)，患高脂血症者有增高趋势，但无统计学意义($P>0.05$)，见表1。

表1 AR组及AS组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	女性(n)	BMI(kg/m²)	高脂血症(n)	高血压(n)	血红蛋白(g/L)	血小板(×10⁹/L)	空腹血糖(mmol/L)	吸烟(n)
AR组($n=28$)	62.25±11.68	15	22.42±2.08	11	13	129.25±13.87	249.54±66.85	6.80±0.59	14*
AS组($n=60$)	61.25±10.89	31	22.79±2.42	13	25	132.84±12.65	259.61±54.24	6.83±0.64	15

*：与AS组比较，$P<0.01$。

2.2 各组治疗前后血小板聚集率比较

缺血性脑血管病患者合并AR者28例，AR发生率32%和PAG(83.94±6.37)%，均明显高于门诊健康体检者基线水平AR发生率(3%)和PAG(47.81±5.23)%，$P<0.01$。治疗前AR-A组和AR-B组PAG无明显差异，均高于AS组($P<0.01$)。治疗1周后，AR-A组PAG较治疗前及同期AR-B组有降低趋势，但无统计学意义；治疗2周后，AR-A组PAG较治疗前及同期AR-B组均降低($P<0.01$)，与AS组PAG水平相近；治疗4周后，各组PAG水平与治疗2周时无统计学差异，见表2。

表2 各组治疗前后血小板聚集率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	治疗前(%)	治疗1周(%)	治疗2周(%)	治疗4周(%)
AR-A组	14	84.25±7.21*	72.33±6.15*	56.23±5.22#△	54.36±5.32#
AR-B组	14	83.57±6.47*	82.34±6.89*	83.46±7.11*	84.23±7.01*
AS组	20	54.64±6.58	55.77±5.78	54.85±7.03	56.22±6.44

*：与AS组比较，$P<0.01$；#：与AR-B组比较，$P<0.01$；△：与治疗前比较，$P<0.01$

3 讨论

心脑血管疾病高危患者应用阿司匹林可使心脑血管事件，如心肌梗死、脑卒中减少25%，阿司匹林防治心脑血管疾病有着积极的作用[5]。长期服用常规剂量阿司匹林后，仍再出现血管缺血事件或实验室检测血小板聚集能力未得到充分的抑制，临床上称之为阿司匹林抵抗(AR)[2]。本研究通过检测ADP诱导的血小板聚集率发现缺血性脑血管病患者AR发生率为32%，明显高于基线水平，与国外报道5%～60%相符[6]。AR患者的死亡、心梗或脑卒中的危险性是阿司匹林敏感者的3倍[7]。因此，对AR患者进行干预具有一定的临床价值。

AR发生的机制尚不明确，可能包括以下几方面：①阿司匹林用量不足或不能坚持规律服药，导致血小板聚集不能被完全抑制；②脂脑酸环氧酶-1基因多态性对阿司匹林产生的抑制效果敏感性不均一，以及脂脑酸环氧酶-2的过度表达[8]；③血小板糖蛋白(GPⅡb/Ⅲa)的基因多态性影响机体对阿司匹林的反应，导致抗血栓药物表型抵抗；④某些非甾体抗炎药使阿司匹林无法发挥正常的作用[9]。另外，本研究发现，在AR患者中，吸烟和高脂血症比例明显高于AS者，吸烟导致儿茶酚胺升高，高脂血症引起生成血栓素A2的血小板数量增加，也是产生AR的可能因素。

由于AR产生机制复杂,目前对AR尚无特异性治疗。加大阿司匹林剂量可以减少部分AR的发生,但继发出血和胃肠道不良反应的概率也会增加。因此,通过合用其他药物改善AR状态具有一定的研究价值。本研究发现,联合服用氯吡格雷后2周,患者血小板聚集率明显下降,AR状态明显改善,并且这一作用可持续到服药4周,而单独服药阿司匹林没有上述作用。氯吡格雷选择性地抑制ADP与血小板受体的结合,在起始环节阻断血小板活化,还能阻断其他激动剂通过释放ADP引起血小板活性的增强[10],可以在一定程度上改善患者的AR状态,国外学者在冠心病患者人群中也得到相近的研究结果[11]。

总之,本研究发现联合服用氯吡格雷和阿司匹林可以改善缺血性脑血管病患者的AR状态,但还需要大规模临床试验进一步验证。

[参考文献]

[1] Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin resistance: Definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance [J]. Curr Pharm Des, 2006,12(2):251-258.

[2] Patrono C, Rocca B. Aspirin: Promise and resistance in the New Millennium[J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 2008,28(3):s25-s32.

[3] 全国第四届脑血管疾病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,26(6):379.

[4] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drugs response in patients undergoing percutanous coronary intervention: The role of dual drug resistance[J]. J Am Coll Cardiol, 2006,47(1):27-33.

[5] Poulsen TS, Kristensen SR, Korsholm L, et al. Variation and importance of aspirin resistance in patients with known cardiovascular disease [J]. Thromb Res, 2007,120(4):477-484.

[6] Faraday N, Becker DM, Yanek LR, et al. Relation between atherosclerosis risk factors and aspirin resistance in a primary-prevention population[J]. Am J Cardiol, 2006,98(6):774-779.

[7] Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease [J]. Am J Med, 2007,120(7):631-635.

[8] Clappers N, van Oijen MG, Sundaresan S, et al. The C50T polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene and the risk of thrombotic events during low-dose therapy with acetyl salicylic acid [J]. Thromb Haemost, 2008,100(1): 70-75.

[9] Hong Y, Gengo FM, Rainka MM, et al. Population pharmacodynamic modelling of aspirin and Ibuprofen-induced inhibition of platelet aggregation in healthy subjects[J]. Clin Pharmacokinet, 2008,47(2):129-137.

[10] 李红云. 氯吡格雷加灯盏细辛治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 局解手术学杂志,2009,18(3):179.

[11] Jneid H, Bhatt DL, Corti R, et al. Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insight s from the CURE study [J]. Arch Intern Mde, 2003,163(10):1145-1153.

(编辑:兰阳军)

(上接第302页)

并不断安慰和鼓励患者能有效地减轻患者疼痛,认真倾听患者的述说,对其处境予以充分的理解和尊重,为患者分析疼痛的原因和讲解疾病的转归,教会患者学会运用转移注意力(如深呼吸、咳嗽练习,看报刊、杂志、听音乐等)和放松法等缓解疼痛所带来的负性情绪的影响;⑤给因经济困难担心医疗费用的患者以充分的理解和尊重,站在患者的立场考虑,并建议医师在整个治疗过程中要考虑患者的费用问题,尽量节约费用,最终的目的让患者感觉到护理人员一直和他共同在面对疾病。

大部分骨科患者多因意外遭受外界伤害引起的,这种突发性伤害往往对患者的心理打击很大,同时由于随之而来的剧烈的疼痛和对后遗症、并发症的担忧,使患者产生一种从未有过的恐惧和焦虑情绪,尤其是截瘫患者。这些不良情绪的产生会给疾病的诊疗及康复带来很大的负面影响,不利于机体的康复[7]。因而适当而必要的心理护理干预是很有必要的。本组评分数据表明适当的心理护理干预对于骨科手术患者尤其是择期手术患者有积极的作用,可消除或大大减低疾病的带来的负面情绪的影响,使患者最大限度地发挥主观能动性,达到尽快好转及治愈的目的,同时也能减少医疗纠纷的发生率[8]。

[参考文献]

[1] 孙 澈,屈纪富,王钰姝. 车祸应激致患者心理健康状态的改变与分析[J]. 局解手术学杂志,2009,18(5):307-308.

[2] 汪向东,王希林,马 弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999. 31-35.

[3] 陈寅芳,孙 超. 术前教育与心理护理干预对骨科择期手术患者情绪影响的观察[J]. 浙江临床医学,2007,9(1):137.

[4] 杨 瑞,李亚洁. 创伤病人的心理学效应及心理护理干预[J]. 护理研究,2004,18(4):577-580.

[5] 廖建梅,任 辉,魏静蓉. 创伤手术患者458例心理健康状态调查[J]. 局解手术学杂志,2010,19(3):188-189.

[6] 葛 霞. 心理护理干预对骨科患者的影响[J]. 中国民族民间医药杂志,2009,18(21):172-173.

[7] 蔡 鹰. 97例人工全髋关节置换患者的心理护理[J]. 局解手术学杂志,2009,18(6):438-439.

[8] 李 杨. 骨科择期手术患者心理测试与护理[J]. 齐鲁护理杂志,2006,12(3):554-555.

(编辑:左艳芳)