

急性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗相关危险因素分析

孙锡波¹, 高茜², 王明建¹, 刘洪欣¹, 李真¹, 陈传磊¹, 侯爱武¹

¹潍坊医学院附属益都中心医院神经内科, 山东 潍坊

²潍坊医学院附属益都中心医院功能检查科, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月22日

摘要

目的: 探讨急性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗与相关危险因素的关系。方法: 潍坊益都市中心医院2022年10月至2023年5月急性脑梗死患者共358名, 患者于入院当日开始口服阿司匹林肠溶片100 mg/d, 服用阿司匹林10 d后, 根据血小板聚集实验结果将患者分为阿司匹林抵抗(Aspirin Resistance, AR)组和阿司匹林敏感(Aspirin sensitivity, AS)组, 分别就AR组和AS组血小板内皮聚集受体1 (Platelet-endothelial aggregation receptor 1, PEAR1)基因型的分布情况、高血压、2型糖尿病、性别、年龄、吸烟、饮酒等数据进行收集。结果: 与AS组患者比较, AR组患者在性别、高血压、2型糖尿病、吸烟史等方面差异有统计学意义($P < 0.05$); 而年龄、饮酒史方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); AR组PEAR1野生型GG基因频率低于AS组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AR组PEAR1纯合突变型AA基因频率高于AS组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 急性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗与患者PEAR1基因的多态性、高血压、2型糖尿病、性别和吸烟等因素有关。

关键词

急性脑梗死, 阿司匹林抵抗, PEAR1基因

Analysis of Risk Factors Related to Aspirin Resistance in Patients with Acute Cerebral Infarction

Xibo Sun¹, Qian Gao², Mingjian Wang¹, Hongxin Liu¹, Zhen Li¹, Chuanlei Chen¹, Aiwu Hou¹

¹Department of Neurology, Yidu Central Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Functional Examination Department, Yidu Central Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 13th, 2024; published: Jan. 22nd, 2024

文章引用: 孙锡波, 高茜, 王明建, 刘洪欣, 李真, 陈传磊, 侯爱武. 急性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗相关危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 966-970. DOI: 10.12677/acm.2024.141138

Abstract

Objective: To investigate the relationship between aspirin resistance and related risk factors in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** A total of 358 patients with acute cerebral infarction were diagnosed in Weifang Yidu Central Hospital from October 2022 to May 2023. The patients began to take aspirin enteric-coated tablets 100 mg/d orally on the day of admission, and after taking aspirin for 10 days, according to the platelet aggregation test results, the patients were divided into Aspirin Resistance (AR) group and Aspirin Sensitivity (AS) group. Platelet aggregation receptor 1 (PEAR1) genotype distribution, hypertension, type 2 diabetes, gender, age, smoking, alcohol consumption and other data were collected in AR and AS groups. **Results:** Compared with AS group, AR group had significant differences in gender, hypertension, type 2 diabetes, smoking history and other aspects ($P < 0.05$). There was no significant difference in age and drinking history ($P > 0.05$). The frequency of PEAR1 wild type GG gene in AR group was lower than that in AS group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the frequency of PEAR1 homozygous mutant AA gene in AR group was higher than that in AS group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The occurrence of aspirin resistance in patients with acute cerebral infarction is related to PEAR1 gene polymorphism, hypertension, type 2 diabetes, sex and smoking.

Keywords

Acute Cerebral Infarction, Aspirin Resistance, PEAR1 Gene

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中是导致人类死亡和残疾的常见疾病之一，复发率高达 17.7%，卒中后 1 年的死亡率为 11.4%~15.4%，极大的威胁人民健康[1]。我国每年约有 300 万新发卒中患者，缺血性脑卒中的二级预防为抗血小板治疗，药物有阿司匹林和氯吡格雷等，其安全性及有效性已得到大量的研究证实[2]。但部分患者服用推荐剂量阿司匹林后，并未达到预期的抗血小板效果，实验室检测显示血小板聚集率未达到有效抑制标准，导致心脑血管疾病的发生率增加，这种现象称为阿司匹林抵抗。阿司匹林抵抗的机制是复杂的、多方面的，如高血压病、糖尿病、高脂血症等，此外，阿司匹林抵抗可能与遗传因素密切相关，最常见的是基因多态性[3]。血小板内皮聚集受体 1 (Platelet-endothelial aggregation receptor 1, PEAR1) 是一种血小板跨膜蛋白，可促进血小板的粘附和聚集，参与血栓形成，PEAR1 基因变异会影响血小板的聚集功能，可能导致阿司匹林抵抗[4]。为此，本研究对我院急性脑梗死患者中发生阿司匹林抵抗的相关危险因素进行分析，以期能通过开展用药前危险因素评估，指导临床用药决策，预防或减少脑卒中复发。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

潍坊益都市中心医院 2022 年 10 月至 2023 年 5 月急性脑梗死患者共 358 例，年龄 49~80 岁。均符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准，并经影像学检查确诊，均为首次发病，发病时间 4~72 h。排

除标准：① 具有出血倾向者；② 血小板计数 $>450 \times 10^9/L$ 或 $<100 \times 10^9/L$ ；③ 合并有重要脏器功能障碍、肿瘤、造血系统疾病者；④ 近 30 d 行外科手术治疗者，使用非甾体类抗炎药、华法林、低分子肝素等可能影响血小板功能的药物者；⑤ 对口服阿司匹林过敏者，或有其他禁忌证者。

2.2. 研究方法

所有患者于入院当日开始口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d，服用阿司匹林 10 d 后，采血，分别以用花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)和二磷酸腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)作为诱导剂测定其静脉血中血小板聚集功能，根据结果分为阿司匹林抵抗(Aspirin resistance, AR)、阿司匹林半抵抗(Aspirin semi-resistance, ASR)和阿司匹林敏感(Aspirin sensitive, AS)，其中将 AR 和 ASR 合称为 AR 组，阿司匹林敏感者为 AS 组。分别就 AR 组和 AS 组的 PEAR1 基因型的分布情况、高血压、2 型糖尿病、性别、年龄、吸烟、饮酒等数据进行收集。应用荧光检测仪及测序反应通用试剂盒(博奥生物科技有限公司)对患者 PEAR1 基因多态性进行检测。

2.3. 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据统计学分析；用 Hardy-Weinberg 遗传平衡规律检验人群的分布特征。计量资料以 $(x \pm s)$ 表示，采用 t 检验；计数资料以 $[n (%)]$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 阿司匹林抵抗的单因素分析

358 例急性脑梗死患者中发生阿司匹林抵抗患者 88 例，阿司匹林半抵抗患者 175 例，故 AR 组患者共 263 例，发生率为 73.46%，阿司匹林敏感患者 95 例。与 AS 组患者比较，结果发现 AR 组患者在性别、高血压、2 型糖尿病、吸烟史等方面差异有统计学意义($P < 0.05$)；而年龄饮酒史方面比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Univariate analysis of aspirin resistance [n (%), (x ± s)]

表 1. 阿司匹林抵抗的单因素分析[n (%), (x ± s)]

项目	AR 组(263)	AS 组(95)	χ^2/t	P 值
年龄	64.17 ± 10.82	69.24 ± 7.80	1.827	0.074
高血压	198 (75.29)	60 (63.16)	5.099	0.0239
2 型糖尿病	125 (47.53)	34 (35.79)	3.896	0.0484
性别(女)	115 (43.73)	30 (31.58)	4.273	0.0378
吸烟	132 (50.19)	36 (37.89)	4.263	0.0396
饮酒	70 (26.62)	27 (28.42)	0.115	0.7344

3.2. 两组 PEAR1 基因多态性分布情况比较

358 例患者 PEAR1 基因检出野生型 GG、杂合突变型 GA、纯合突变型 AA 三种基因型，其中 GG 型占 41.6%，GA 型占 45.8%，AA 型占 12.6%。脑梗死 AR 组野生 GG 基因频率低于 AS 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；AR 组纯合突变 AA 型基因频率高于 AS 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of PEAR1 gene polymorphism distribution between the two groups [n (%)]
表 2. 两组 PEAR1 基因多态性分布情况比较[n (%)]

基因型	AR (263)	AS (95)	χ^2	P
GG (149)	100 (38.2)	49 (51.58)	5.278	0.0216
GA (164)	124 (47.15)	40 (42.11)	0.715	0.3978
AA (45)	39 (14.83)	6 (6.32)	4.602	0.0319

4. 讨论

急性脑梗死的发病复杂, 影响因素较多, 既包括血管性、心源性、代谢性和不良生活方式等可变因素, 又包括年龄、性别、家族遗传等不可变的危险因素。目前, 通过研究急性脑梗死患者阿司匹林抵抗与其相关危险因素, 做到提前预防成为近年来关注的重点。张鹭月等通过 Meta 分析发现女性、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症、高脂血症病史、C3435T 基因组 TT 基因、GP IIbHPA-3 基因型 bb 基因、高血压、ACEI、既往中风史是发生 AR 的危险因素[3], 本次研究发现, AR 组患者的性别、高血压、2 型糖尿病、吸烟史等发生率明显高于 AS 组, 这与既往的研究结果相一致。

阿司匹林是临床最常用的抗血小板聚集药物之一, 但是部分患者服用阿司匹林后不能有效地抑制血小板聚集, 产生阿司匹林抵抗现象, 导致血栓事件再次发生。血小板内皮聚集受体-1 (PEAR1) 是一种新的血小板跨膜蛋白, 主要在内皮细胞和血小板中表达, 在血小板聚集和内皮功能中至关重要。血小板对阿司匹林反应的变异性是高度可遗传的, 并与心肌梗死和中风的风险密切相关[5] [6]。阿司匹林抵抗是导致缺血性疾病治疗失败的重要原因[7]。目前研究已经在 PEAR1 基因的内含子 1 中发现了一个常见的遗传变异, 即 rs12041331。Xiang Q 等通过 Meta 分析表明服用阿司匹林治疗后, rs2768759 位点 AA 野生型患者的血小板聚集率最低, 其次是杂合型 AG 和纯合突变型 GG [8] [9]。本研究中 PEAR1 基因在 rs1204133 位点存在单核苷酸多态性, 分别是野生型(GG)、突变杂合型(GA)、突变纯合型(AA) 3 种基因型, 这与以往研究结果一致[10]。本次研究发现 AR 组野生型 GG 基因频率低于 AS 组, AS 组纯合突变型 AA 型基因频率高于 AR 组, 表明野生型 GG 患者对阿司匹林抗血小板聚集敏感, AA 基因型患者不敏感。

阿司匹林抵抗现象给缺血性脑卒中患者个体及其家庭带来沉重的精神心理以及经济负担, 明确其发生机制对于采取针对性的防治策略至关重要。尽管本次研究增加了一定认识, 然本次研究中研究设计、入选人群多样性、其他一些混杂变量以及阿司匹林抵抗的定义方式等多种因素可能导致了研究结果的差异。所以, 可能需要更深入、更广泛的研究进一步确认阿司匹林抵抗相关危险因素以进一步指导抗血小板药物在临床中的个体化治疗。

基金项目

山东省潍坊市卫健委科研项目(WFWSJK-2021-095)。

参考文献

- [1] 赵佳驹, 吴波. 社区缺血性卒中的二级预防[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(6): 591-593.
- [2] Johnston, S.C., Easton, J.D., et al. (2018) Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *The New England Journal of Medicine*, 379, 215-225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>
- [3] 张鹭月, 刘玉锦, 张敏. 缺血性脑卒中阿司匹林抵抗危险因素的 Meta 分析[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(6): 32-37+50.
- [4] 刘岩, 李丽琼, 曲颖, 刘艳霞. 血小板内皮聚集受体 1 基因多态性与阿司匹林抵抗及心血管事件发生相关性研究[J].

- 临床军医杂志, 2021, 49(5): 532-535.
- [5] Snoep, J.D., *et al.* (2007) Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance with a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives Internal Medicine*, **167**, 1593-1599. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1593>
- [6] Krasopoulos, G., *et al.* (2008) Aspirin "Resistance" and Risk of Cardiovascular Morbidity: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **336**, 195-198. <https://doi.org/10.1136/bmj.39430.529549.BE>
- [7] 周玉玲, 高彩红, 严进华, 孙伟璐, 张维国. 阿司匹林抵抗与基因多态性关系研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(8): 766-768.
- [8] Izzi, B., Gianfagna, F., *et al.* (2019) Variation of PEAR1 DNA Methylation Influences Platelet and Leukocyte Function. *Clinical Epigenetics*, **11**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0744-8>
- [9] Xiang, Q., Zhou, S., *et al.* (2017) Genetic Variants of PEAR1 Are Associated with Platelet Function and Antiplatelet Drug Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 6815-6827. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170817122043>
- [10] Nie, X.-Y., Li, J.-L., *et al.* (2018) Genetic Mutations in PEAR1 Associated with Cardiovascular Outcomes in Chinese Patients with Acute Coronary Syndrome. *Thrombosis Research*, **163**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.026>