

# 阿司匹林抵抗的研究进展

刘 宇 曹清心 赵仙先

**【摘要】** 阿司匹林作为抗血小板药物,能够有效地预防血栓栓塞事件的发生。但临床以及实验室研究证实,存在阿司匹林抗血小板作用减弱或者无效的特定人群,被称为阿司匹林抵抗。而这种现象确切的发生机制尚未明确,目前的研究证实,阿司匹林抵抗的发生与临床合并症、药理学特性以及患者基因多态性等因素密切相关,但对其诊断和治疗尚缺乏有效手段。因而研究阿司匹林抵抗发生的机制,为治疗提供新靶点。

**【关键词】** 阿司匹林抵抗;经皮冠状动脉造影术;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2014.04.013

血小板在动脉粥样硬化、血栓形成以及脑卒中的发生中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。阿司匹林是一种高效的抗血小板药物,能够有效地预防血栓栓塞事件的发生,而被广泛用于冠心病的二级预防<sup>[2-3]</sup>。而对于特定人群,尽管坚持应用阿司匹林治疗,但并不能遏止心血管不良事件的发生。因而,将那些阿司匹林治疗无效或者疗效降低者称为阿司匹林抵抗。目前尚缺乏统一的阿司匹林抵抗诊断标准,需要建立有效的实验室检测和治疗方法,明确阿司匹林抵抗与临床预后的关系。本文就阿司匹林抵抗的研究进展作一介绍。

## 1 抗血小板机制及定义

血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)由血小板利用花生四烯酸为底物而合成,它能够促进血管收缩、放大凝血信号以及促进血小板在凝血块的聚集而促进血栓形成<sup>[4]</sup>。阿司匹林通过高选择、不可逆地抑制血小板环氧化物酶-1(COX-1)丝氨酸残基乙酰化,抑制 TXA<sub>2</sub> 的合成,从而发挥抗血小板功能。阿司匹林主要在上消化道被吸收,服用后 30 min 即可吸收入血,1 h 后能够达到峰值<sup>[2]</sup>。阿司匹林主要通过肝脏以及肠道代谢,被抑制的血小板多存在于肝前循环中。

目前为止,尚无统一的阿司匹林抵抗定义,根据不同的诊断标准大致分为临床和实验室阿司匹林抵抗<sup>[1]</sup>。实验室阿司匹林抵抗是指,经阿司匹林

治疗后未达到预想的药理学目标者,它是心血管不良事件的独立预测因子之一<sup>[5]</sup>。使用不同方法检测血小板功能时,阿司匹林抵抗的界定值也不同<sup>[1,6]</sup>。临床阿司匹林抵抗是指坚持服用治疗剂量阿司匹林仍发生包括心肌梗死、脑卒中在内的血管不良事件<sup>[3]</sup>。已有研究证实,临床阿司匹林抵抗与血管事件发生具有明显相关性<sup>[7]</sup>。

## 2 相关实验室检测

尽管尚无实验室检测阿司匹林抵抗的金标准,但现已有多种实验方法应用于临床以检测血小板抑制程度。

### 2.1 光比浊法

光比浊法(LTA)是使用分光光度计测量由特异血小板激动剂(花生四烯酸、二磷酸腺苷、肾上腺素等)激活富血小板血浆的透射度改变,反映血小板的活化程度。由于该实验需要熟练的操作人员、所需富血小板血浆难以制备以及缺乏标准化的甄别阈,因而其并不是一种理想化的血小板功能检测方法。研究发现,使用 LTA 不能预测健康人群阿司匹林抵抗的发生<sup>[1]</sup>。Gum 等<sup>[8]</sup>研究证实,LTA 法诊断的阿司匹林抵抗者,其死亡、心肌梗死及脑血管意外风险明显增高。应用该法对阿司匹林抵抗的诊断存在争议,需要进一步大型临床研究以明确其临床应用价值。

### 2.2 Verify Now

该检测方法检测原理与 LTA 类似,主要是通过床边检测胶原或者花生四烯酸激活条件下血小板的活化程度。它具有检测迅速,所需检测样本量小的优点,但 Verify Now 检测方法也未被广泛认可,其检测结果易受到其他因素的干扰。Chen 等<sup>[9]</sup>

基金项目:国家自然科学基金(81370266);上海市科委基金(134119a0301)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心血管内科(刘宇,赵仙先);中医科(曹清心)

通信作者:赵仙先,Email:xianxianz@163.com

使用该方法证实,在稳定型冠心病患者中约有 27.4% 的患者存在阿司匹林抵抗,并且此类患者具有更高的复合心血管终点事件发生率,表明在特定条件下 Verify now 检测法有一定的临床应用价值。

## 2.3 血小板功能分析仪-100(PFA-100)

该方法利用切应力驱动全血标本,通过富含胶原/肾上腺素或胶原/二磷酸腺苷的膜,并测定血小板血栓封闭膜上孔隙所需时间,以反映血小板聚集率。它具有操作自动化、检验快速等优点,并且对于血友病和血小板功能失常的检测具有高度敏感性<sup>[10]</sup>。

## 2.4 Plateletworks

该仪器是使用电阻抗的方法比较激活和非激活全血样本的血小板计数,以反映血小板激活程度。该方法具有快速、简便等优点,但其用于预测阿司匹林抵抗尚缺乏临床证据。

## 2.5 血栓弹力图

血栓弹力图是血栓弹力图仪描绘出的特殊图形。通过检测血栓弹力图仪的检测杯与圆柱体之间因纤维蛋白黏附性而产生的阻力,而反映血小板功能的方法。在一项针对冠状动脉旁路移植术患者的研究中证实,阿司匹林抵抗患者较对照组血栓栓塞发生率更高(45% 对 20%,  $P < 0.5$ )<sup>[11]</sup>。但由于该方法检测差异大,需要熟练的检测员操作而限制了其在临床的应用。

## 2.6 11-脱氢凝血烷 B2

11-脱氢凝血烷 B2(11-DTB2)是 TXA2 的一种稳定代谢产物,它可以被 AspirinWorks test 所检测。该检测方法用储存的尿液作为检测标本,较其他方法具有更为简便的优点。尿液 11-DTB2 来源于血小板与非血小板成分,故其特异性不强。Bruno 等<sup>[12]</sup>研究显示,尿液中 11-DTB2 水平与阿司匹林剂量无关,并且 11-DTB2 水平波动也与阿司匹林剂量变化无关。这个结果可能是由于该研究包含了过多低权重样本所致。而 Eikelboom 等<sup>[13]</sup>研究证实,在服用阿司匹林过程中,11-DTB2 水平增高的程度是心肌梗死和心源性死亡的预测因子。

## 3 可能机制

目前尚不能明确阿司匹林抵抗形成的确切机制,患者病情、药理学以及基因等多种因素都与阿司匹林抵抗的形成有关,而患者医从性差是阿司匹林抵抗形成的主要原因。Schwartz 等<sup>[14]</sup>使用 LTA 法对 190 例常规使用阿司匹林的心肌梗死后患者在

3 个不同时间点检测血小板功能,发现通过 7 d 的阿司匹林空白期后,17 例患者失去阿司匹林抑制血小板作用,在空白期后使用 325 mg 阿司匹林负荷剂量后 2 h,除了 1 例患者外,其余 16 例患者都能观察到血小板活性下降。吸烟由于其产生的潜在促凝作用也是阿司匹林抵抗的原因之一。Gum 等<sup>[8]</sup>证实,较阿司匹林敏感者来说,阿司匹林抵抗或低反应者多数是吸烟者。另外,糖尿病、高胆固醇血症、年龄以及晚期肾病与阿司匹林抵抗的发生有明显正相关<sup>[11,15-16]</sup>。

药物之间相互作用也是阿司匹林抵抗的重要原因之一。口服他汀、非甾体抗炎药、质子泵抑制剂(PPI)患者具有更高的阿司匹林抵抗发生率<sup>[2,6]</sup>。由于阿司匹林能够在抑制 TXA2 产生的同时,抑制对胃黏膜起保护作用的一些前列腺素合成,从而导致胃黏膜损伤,引起上消化道出血的发生。因此,为了减少阿司匹林致上消化道出血的发生,PPI 成为了它的一种辅助药物,通过抑制胃酸的产生而保护胃黏膜<sup>[3]</sup>,这一保护作用在口服阿司匹林的急性冠脉综合征患者中得到了证实<sup>[17]</sup>。但是,由于 PPI 抑制胃酸分泌,导致胃内 pH 值的升高,使阿司匹林由稳定的亲脂状态转变为离子化状态,使其通过胃肠道吸收的减弱,导致了阿司匹林抵抗的发生<sup>[18]</sup>。

基因多态性也在阿司匹林抵抗的发生过程中起着非常重要的作用。Faraday 等<sup>[19]</sup>证实,遗传因素能够显著地影响血小板对阿司匹林的反应性。目前,对于 COX-1 和血小板受体 P2Y1、P2Y12 以及糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a)受体基因多态性与阿司匹林抵抗的关系已经成为热点。但基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性研究仍存在众多争议。Meta 分析证实,GP II b/III a 基因多态性与阿司匹林抵抗具有明显正相关。

## 4 治疗

阿司匹林抵抗根据其定义标准不同,而分为临床和实验室阿司匹林抵抗,由于其产生机制还不明确,诊断尚缺乏金标准,临床上缺乏有效治疗方法。临床上仅有极少研究用以探索阿司匹林抵抗的治疗。尽管如此,并不能阻止大剂量的阿司匹林联合二磷酸腺苷受体拮抗剂成为治疗阿司匹林抵抗的手段。研究证实,对于由药代动力学原因导致的阿司匹林抵抗,通过增加药物剂量和频次能够改善预后,而由于药效原因或假性耐药者,只能通过更换抗血小板药物治疗<sup>[3]</sup>。此外,通过改变生活方式,

控制体重、加强体能锻炼、戒烟可能改善血小板功能。而控制和治疗临床血小板抵抗高发疾病,如,高血压病、糖尿病、高脂血症、心力衰竭、炎症等,也能改善血小板功能<sup>[20]</sup>。改善患者医从性以及避免使用与阿司匹林有药物相互作用的药物也是必要的。

## 5 结语

血小板的激活受到多种机制调节,并且由于动脉粥样硬化血栓形成机制复杂,所以拮抗单一信号通路并不能完全抑制血小板活化。而当前的阿司匹林抵抗并未排除阿司匹林治疗不规律以及依从性不佳者,故该定义应该排除以上两类人群。通过检测 TXA2 代谢产物水平,将为实现以上目标提供必要的手段。同时,由于血小板的激活受到多种机制调节,单一实验室检测技术不能全面评估血小板活性,因而联合血小板标志物评估血小板功能才是最全面可行的方法。目前需要更进一步的研究以明确 TXA2 代谢产物水平是否能够预测急性血栓栓塞事件的发生,并且需要建立起更新和有效的抗血小板方案,针对阿司匹林抵抗患者进行有效治疗。

## 参 考 文 献

[1] Divani AA, Zantek ND, Borhani-Haghighi A, et al. Antiplatelet therapy: aspirin resistance and all that jazz! [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2013,19(1):5-18.

[2] Abaci O, Kilickesmez KO. Aspirin resistance: where are we now? [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013,13(4):370-373.

[3] Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance[J]. Pharmacol Ther, 2014,141(1):69-78.

[4] Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin[J]. Circulation, 2013,127(3):377-385.

[5] Raichand S, Moore D, Riley RD, et al. Protocol for a systematic review of the diagnostic and prognostic utility of tests currently available for the detection of aspirin resistance in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease[J]. Syst Rev, 2013,2:16.

[6] Vadasz D, Sztrihai LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part I: Concept of resistance[J]. Ideggyogyaszati szemle, 2012, 65(11-12):377-385.

[7] Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2008,336(7637):195-198.

[8] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2001,88(3):230-235.

[9] 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.

[10] Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100 [J]. Semin Thromb Hemost, 2008,34(8):709-733.

[11] Vadasz D, Sztrihai LK, Sas K, et al. Aspirin and clopidogrel resistance: possible mechanisms and clinical relevance. Part II: potential causes and laboratory tests[J]. Ideggyogyaszati szemle, 2013,66(1-2):15-22.

[12] Bruno A, McConnell JP, Mansbach HH 3rd, et al. Aspirin and urinary 11-dehydrothromboxane B (2) in African American stroke patients[J]. Stroke, 2002,33(1):57-60.

[13] Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events[J]. Circulation, 2002,105(14):1650-1655.

[14] Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2005,95(8):973-975.

[15] Kilickesmez KO, Kocas C, Okcun B, et al. Laboratory signs of aspirin response in haemodialysis patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2011,71(5):426-431.

[16] Kilickesmez KO, Kocas C, Abaci O, et al. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2013,45(4):1097-1102.

[17] Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON)[J]. Heart (British Cardiac Society), 2011,97(10):797-802.

[18] Andersson T, Morrison D, Nagy P, et al. Evaluation of the pharmacodynamics of acetylsalicylic acid 81 mg with or without esomeprazole 20 mg in healthy volunteers[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2012,12(4):217-224.

[19] Faraday N, Yanek LR, Mathias R, et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1 [J]. Circulation, 2007,115(19):2490-2496.

[20] Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013,13(2):242-250.

(收稿: 2014-03-03 修回: 2014-05-22)

(本文编辑:金谷英)