

· 临床研究 ·

阿司匹林抵抗在 2 型糖尿病患者心血管事件中的影响研究

武刚,程璐

(新疆医科大学附属中医医院心内二科,乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨阿司匹林抵抗(AR)在 2 型糖尿病(T2DM)患者心血管事件中的影响。方法 收集该院 2006 年 6 月至 2010 年 9 月,确诊为 T2DM 的患者 496 例,连续 4 周给予口服阿司匹林 100 mg/d,用光比浊法检测血小板聚集率,将患者分为 AR 组、阿司匹林半抵抗(ASR)组与阿司匹林敏感(AS)组,分别比较临床生化指标之间的差异,随访 1~4 年后比较发生不良心血管事件的差异。结果 发生 AR 的占总人数的 11.69%;发生 ASR 的占总人数的 37.90%。女性在 AR 组与 ASR 组中人数较多(67.48%);AR 组与 ASR 组患者较 AS 组的餐前空腹血糖高,差异有统计学意义($P < 0.05$);AR 组糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油均高于 AS 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间不良心血管事件发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 应对 T2DM 患者进行 AR 相关检测,推荐服用阿司匹林时应注意推荐的服用剂量,并且密切监视心血管事件的发生。

关键词:糖尿病;阿司匹林抵抗;不良心血管事件

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2486-03

Effect of aspirin resistance on cardiovascular events in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients

Wu gang, Cheng Lu

(Department of Second Cardiology, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital,

Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of aspirin resistance on cardiovascular events in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. Methods 496 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus received daily aspirin therapy (100mg/d) 4 weeks were recruited from Jun, 2006 to Sept, 2010. Platelet aggregation was measured by light transmission aggregometry. The patients were divided into three groups: aspirin resistance group, aspirin semi-resistance group and aspirin-sensitive group. The clinical biochemistry indications and the adverse cardiovascular events were collected. Results 11.69% of patients were found to be resistant to aspirin therapy, and 37.90% of patients to be aspirin semi-responders. There were 67.48% female in aspirin resistance group and aspirin semi-responders. The preprandial glucose of group AR and ASR was higher than that of group AS ($P < 0.05$). The HbA1c and TG of group AR were higher than those of group AS ($P < 0.05$). There was statistically significant difference of the rate of cardiovascular events. Conclusion The measure of platelet aggregation should be taken in the diabetic mellitus patients and pay attention on the dose of aspirin recommended. Particular attention is should also devote to the incidence of adverse cardiovascular events.

Key words: diabetic mellitus; aspirin resistance; adverse cardiovascular events

阿司匹林是目前广泛使用的抗血小板药物,在防治血栓栓塞性疾病上有着大量作用。近年来研究发现,使用阿司匹林的患者仍多有发生血栓事件,被称为血小板耐药,也就是阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR),引起了临床工作者的广泛关注。2 型糖尿病(T2DM)患者由于高发不良心血管事件,需要有效地防治血栓,因此研究 T2DM 患者中 AR 与不良心血管事件的关系有着重要意义。本研究通过血小板聚集实验检测法,探讨 AR 对 T2DM 患者心血管事件发生发展的临床影响情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2006 年 6 月至 2010 年 9 月期间初次确诊为 T2DM 患者 496 例,其中男 245 例,女 251 例,年龄 56~72 岁,平均 63.7 岁。诊断标准符合 1999 年世界卫生组织(WHO)推荐的糖尿病诊断标准^[1]。排除标准:阿司匹林过敏症,心脑血管疾病史,家族性或本人出血性疾病史,骨髓增生异常综合征,药物诱发血小板减少症,血小板计数(PLT)小于 $100 \times 10^9/L$ 或大于 $450 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb)小于 90 g/L、近 4 周有外伤和外科手术史,近 4 周内曾使用噻氯吡啶、氯吡

格雷、非甾体类抗血小板药及肝素、低分子肝素、双香豆素类等影响血小板功能的药物。除常规降糖治疗外,给予肠溶阿司匹林片(拜耳医药保健有限公司)100 mg/d。治疗后,发生 AR 58 例(11.69%);发生阿司匹林半抵抗(aspirin semi-resistance, ASR)188 例(37.90%)。将患者分为 AR 组、ASR 组与阿司匹林敏感(AS)组。3 组间年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 服用阿司匹林 4 周后,空腹 12 h 采集患者清晨静脉血,置于 3.2%枸橼酸钠试管抗凝。使用 CHRONO-LOG 全血发光血小板聚集系统,采用光比浊法检测血小板聚集率(PAG)。血小板聚集诱导剂为 CHRONO-LOG 公司生产的 0.5 mmol/L 的花生四烯酸(AA)和 10 μ mol/L 的二磷酸腺苷(ADP)。同时采集患者的血常规、生化、超敏 C 反应蛋白(CRP)及糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.2 人口学资料收集 一般情况调查,包括患者的年龄及吸烟史。体格检查:测量血压、身高、体质量,计算体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。此后通过电话及门诊随访

表 1 服用阿司匹林后患者分组的一般情况分析(̄x±s)

分组	年龄(岁)	女性[n(%)]	有吸烟[n(%)]	BMI(kg/m ²)	PLT(×10 ⁹ /L)	餐前空腹血糖(mmol/L)
AR 组(n=58)	64.05±9.21	38(65.51)	12(20.69)	24.86±3.28	207.92±66.13	6.37±1.55
ASR 组(n=188)	64.07±8.15	128(68.09)	34(18.09)	25.20±3.39	212.47±59.64	6.23±1.35
AR+ASR 组(n=246)	64.07±8.33	166(67.48)	46(18.70)	25.10±4.00	209.96±61.77	6.32±1.44
AS 组(n=250)	63.38±8.12	85(34.00)*#	52(20.80)	25.06±3.87	207.12±55.58	5.91±1.27*#

续表 1 服用阿司匹林后患者分组的一般情况分析(̄x±s)

分组	胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	HbA1c(%)	CRP(mg/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)
AR 组(n=58)	5.00±1.45	2.03±1.68	8.10±1.01	6.07±28.14	1.26±0.38	2.94±1.21
ASR 组(n=188)	4.80±1.05	1.63±0.73	7.10±0.71	5.89±23.11	1.27±0.36	2.83±0.72
AR+ASR 组(n=246)	4.83±1.21	1.72±0.98	7.51±0.98	5.34±25.12	1.26±0.45	2.85±0.88
AS 组(n=250)	5.15±3.02	1.56±0.67*	6.11±0.76#	4.02±19.22	1.33±0.41	2.88±0.91

*: P<0.05, 与 AS 组之间比较有; #: P<0.05, AR 组+ASR 组与 AS 组比较。

不良心血管事件, 随访时间 1~4 年。

1.2.3 评价标准 阿司匹林抵抗定义^[2]: (1) 用 ADP 作诱导剂, 其 PAG≥70%, 同时用 AA 作诱导剂, 其 PAG≥20% 为 AR; (2) 用 ADP 作诱导剂, 其 PAG≥70%, 或用 AA 作诱导剂, 其 PAG≥20% 为 ASR; (3) 用 ADP 作诱导剂, 其 PAG<70%, 同时用 AA 作诱导剂, 其 PAG<20% 为 AS。不良心血管事件定义: 高血压、冠心病、外周动脉阻塞性疾病、脑血管疾病及其他相关疾病。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 ̄x±s 表示, 结果比较采用方差分析, 组间比较采用 SNK 法; 计数资料比较采用 χ² 检验或确切概率法。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗后发生 AR 情况 根据检测的 PAG, 结果发现, 女性在 AR 组与 ASR 组中人数较多(67.48%); AR 组与 ASR 组患者较 AS 组的餐前空腹血糖高, 差异有统计学意义(P<0.05); AR 组患者的 HbA1C 高于 AS 组患者, 差异有统计学意义(P<0.05); AR 组的三酰甘油也高于 AS 组, 差异有统计学意义(P<0.05)。说明女性, 血糖及三酰甘油水平与 AR 的发生具有明显的相关, 见表 1。

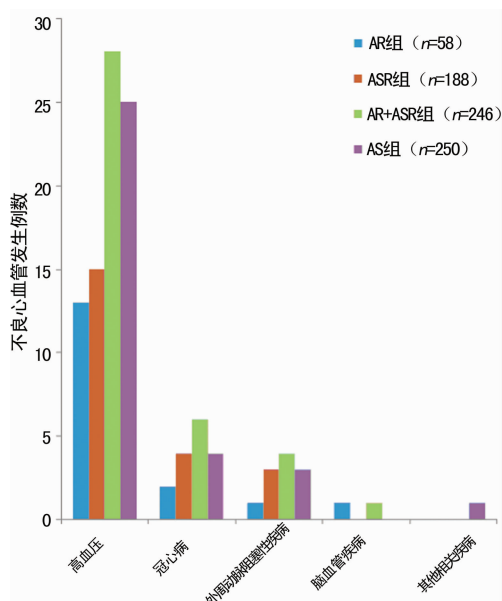


图 1 不同 AR 程度患者发生不良心血管事件发生情况比较

2.2 AR 程度与患者心血管事件发生情况 对所有患者随访 1~4 年(随访率为 96%), 中位随访时间 2 年后。AR 组发生不良心血管事件的患者为 17 例(30.36%); ASR 组发生不良心血管事件的患者为 22 例(11.96%); AS 组发生不良心血管事件的患者为 33 例(13.20%), 3 组之间不良心血管事件发生率比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 见图 1。

3 讨论

糖尿病(DM)因为可能增加冠状动脉内血栓形成, 增加血小板活性以及可能损伤血管内皮^[3-5], 导致 DM 患者发生心血管事件的风险是非 DM 患者的 2~4 倍, 既往无心肌梗死病史的 DM 患者冠心病发病与死亡的风险等同于既往有心肌梗死病史的非 DM 患者^[6]。非甾体抗炎药阿司匹林在心脑血管疾病的一、二级预防及急性期治疗中的明确疗效已被充分证实, 从而使得阿司匹林成为心脑血管疾病防治的基础用药, 并在中外脑卒中、高血压、DM 等各类指南中被推荐为一级预防用药, 但临床试验对于阿司匹林预防 DM 患者的心血管事件是否收益的结果并不一致^[7-8]。某些患者尽管已应用阿司匹林, 仍然出现心血管事件。阿司匹林不能预防血栓形成事件的发生, 或不能有效抑制血小板聚集和血栓素形成的现象称为 AR。Mardikar 等^[9]的研究最早发现并报道了 AR 现象。有文献表明, 在 T2DM 患者中, AR 的发生率较非 DM 患者升高^[10]。抗血栓试验协作组(ATC)Meta 分析显示, 阿司匹林治疗能使患者发生心血管事件的危险降低 22%, 但是对 DM 患者却只能降低 7%。这一结果揭示在 DM 患者中存在一定的机制导致阿司匹林对心血管事件的预防作用被削弱^[11]。

阿司匹林通过将血小板 COX-1 的 529 位丝氨酸残基乙酰基化, 阻断 TXA2 等 AA 来源的产物, 进而不可逆的抑制血小板 COX-1, 从而阻断血小板的黏附作用。但是, AR 在 DM 患者中普遍存在, 由此人们意识到 AR 的产生与 DM 患者特殊的生理情况有关。阿司匹林并不能阻断所有的小血小板活化和凝集途径。目前, 国外许多学者认为血小板内外炎症性血栓形成因子是产生 AR 的主要原因^[12-13]。同时, DM 患者因为存在胰岛素抵抗导致血小板对胰岛素敏感性的下降, 可能由于胰岛素对 P2Y12 途径中 Giα2 的抑制作用缺陷, 因此胰岛素对血小板的抑制作用减弱^[14]。而 P2Y12 受体在健康人体中是 ADP 所诱导的血小板微聚集所必需的^[15]。

本文研究了 T2DM 患者 AR 现象发生情况, 发现在女性患者、HbA1C、血糖及三酰甘油水平较高患者中较易发生 AR,

同时通过随访发现发生 AR 的患者存在较大的发生不良心血管事件的风险。本研究结果显示,在 T2DM 患者中存在较高的 AR 与 ASR,占 49.59%,与其他研究结果较为一致。既往流行病学资料显示,AR 的发生与吸烟、高血压、高胆固醇、HbA1c、BMI、CRP、年龄及女性均有一定相关性^[16]。本研究还显示,AR 与 ASR 组女性患者多于 AS 组。另外,AR 组与 ASR 组的空腹血糖水平及 HbA1c 水平也均高于 AS 组。这提示高糖与 AR 之间有关系,估计与高糖阻碍乙酰基化,增加氧自由基产生,阻碍内皮功能有关。高血糖可以诱导激活血小板,同时还可促进血小板糖蛋白的非酶促糖基化生化反应,从而改变血小板及其质膜的结构,影响阿司匹林与靶点结合。高血糖通过诱导氧化应激来增强 AA 的过氧化反应,生成一系列的异前列腺素,其中 8-异-前列腺素 F_{2α} 可引起血管收缩并改变血小板的功能。

目前,AR 的发生机制尚未完全清楚,但是阿司匹林服用的安全性以及服用带来的效益,服用后是否能够有效降低不良心血管事件发生,服用的推荐剂量一直以来都是关注的热点。本研究通过 2 年的随访,了解 T2DM 患者服用阿司匹林预防的效果,发现 AR 组与 ASR 组发生不良心血管事件风险高于 AS 组。本研究患者的服用剂量均为 100 mg/d,属于低剂量服用阿司匹林。研究所选用的对象均未有心血管疾病史,相较于有心血管病史的 DM 患者属于没有高心血管事件发生风险的人群。因此可以很好地用于比较 AR 发生与否对不良心血管事件发生的影响。本研究结果显示,有些不良心血管事件(除高血压外)的发生提示 AR 现象与临床心血管不良事件存在关联。

通过本研究,为今后的工作提供了建议:应当对 DM 患者进行 AR 相关检测,作为是否进一步推荐常规服用阿司匹林的依据,并且应当对 DM 患者加强血糖水平控制,这可以增强阿司匹林的敏感性。对发生 AR 的患者还不能确定是否推荐阿司匹林,但是应该注意推荐的服用剂量,并且密切监视心血管事件的发生。

参考文献:

- [1] Reusch JE. Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications; what is it about glucose[J]. J Clin Invest, 2003, 112(7): 986-988.
- [2] Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes[J]. N Engl J Med, 2000, 342(14): 1040-1042.
- [3] Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting; the Fremantle Diabetes study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 317-321.
- [4] Jackson G. Aspirin; not currently for Primary Prevention in diabetes[J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(6): 831-832.
- [5] Ajjan R, Storey RF, Grant PJ. Aspirin resistance and diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2008, 51(3): 385-390.
- [6] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [7] Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2012, 164(4): 600-606.
- [8] Di Minno MN, Lupoli R, Palmieri NM, et al. Aspirin resistance, platelet turnover, and diabetic angiopathy: a 2011 update[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 341-344.
- [9] Mardikar H, Deo D, Deshpande N. Variability in platelet response to a single daily dose of 150 mg enteric coated aspirin in a high risk population[J]. J Assoc Physicians India, 2008, 56: 321-324.
- [10] Natarajan A, Zaman AG, Marshall SM. Platelet hyperactivity in type 2 diabetes: role of antiplatelet agents[J]. Diab Vasc Dis Res, 2008, 5(2): 138-144.
- [11] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86.
- [12] Fitzgerald R, Pirmohamed M. Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors[J]. Pharmacol Ther, 2011, 130(2): 213-225.
- [13] Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A₂ [J]. Circulation, 2002, 105(14): 1620-1622.
- [14] Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(2): 417-422.
- [15] Matsuno H, Tokuda H, Ishisaki A, et al. P2Y₁₂ receptors play a significant role in the development of platelet microaggregation in patients with diabetes[J]. Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2): 920-927.
- [16] 王春波, 胡大一, 史旭波, 等. 服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(4): 219-224.

(收稿日期: 2013-01-08 修回日期: 2013-03-21)

启事: 本刊对院士及 863、973 项目文章开通绿色通道, 欢迎投稿。