

服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗

王春波 胡大一 史旭波 朱正炎 朱晶岩 杨进刚

【摘要】 目的 探讨服用小剂量阿司匹林患者的阿司匹林抵抗(AR)现象及其影响因素。**方法** 入选 328 例病情稳定的心脑血管病、糖尿病等患者,每日服用阿司匹林 100 mg,连服 14 d 后,分别用花生四烯酸(AA)、二磷酸腺苷(ADP)作诱导剂检测血小板聚集率。满足 AA 诱导的血小板平均聚集率 $\geq 20\%$ 、ADP 诱导的血小板平均聚集率 $\geq 70\%$ 两项者为 AR;仅满足其中一项为阿司匹林半抵抗(ASR);均不满足者为阿司匹林敏感(AS)。用统计学方法分析各组间各项临床特征差异及影响 AR 与 ASR 的独立危险因素。**结果** 328 例患者中 AR 发生率为 4.9%,ASR 发生率为 27.4%。与 AS 相比,AR+ASR 中以女性、高龄、糖尿病及高血压病患者较多,吸烟者较少。Logistic 回归分析表明,糖尿病[相对比值比(OR)=0.953,95%可信区间(CI) 0.323~0.876, $P=0.013$]和高血压病(OR=0.610,95%CI 0.376~0.991, $P=0.045$)是发生 AR 与 ASR 的独立危险因素。不吸烟者发生 AR 与 ASR 的危险性升高(OR=2.231,95%CI 1.182~4.210, $P=0.013$)。**结论** 服用小剂量阿司匹林的患者中 AR 发生率为 4.9%;发生 AR 与 ASR 可能与糖尿病、高血压等因素有关,不吸烟者发生 AR 与 ASR 的危险性升高。

【关键词】 心血管疾病; 脑血管疾病; 阿司匹林; 抵抗; 血小板聚集

Aspirin resistance in patients taking small dose of aspirin WANG Chun-bo, HU Da-yi, SHI Xu-bo, ZHU Zheng-yan, ZHU Jing-yan, YANG Jin-gang. Cardiovascular Center, Beijing Tongren Hospital, Affiliated Hospital of Capital University of Medicine Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To investigate the phenomenon and influencing factors of aspirin resistance (AR) in patients taking small dose of aspirin. **Methods** Three hundred and twenty-eight patients with stable cardiac and cerebral vascular diseases, diabetes mellitus, et al taking aspirin 100 mg/d for ≥ 14 days, and then their blood samples were collected for determination of optical platelet aggregation index using arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP). AR was defined as a state in which aggregation of $\geq 20\%$ with AA and that $\geq 70\%$ with ADP was found. Aspirin semiresistance (ASR) was defined as meeting one of the above criteria. If both above criteria were not met, the condition was defined as aspirin sensitive. The difference in clinical characteristics among the groups and independent risk factors associated with AR and ASR were analyzed. **Results** Of 328 patients, 4.9% were AR, 27.4% were ASR. Among AR+ASR group, female, elderly, diabetic and hypertensive patients were predominant, but less common in smokers. Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus was an independent risk factor of AR and ASR [odds ratio (OR)=0.953, 95% confidence interval (CI) 0.323-0.876, $P=0.013$], and hypertension was independently associated with AR and ASR (OR=0.610, 95%CI 0.376-0.991, $P=0.046$). The risk of AR and ASR was increased in non-smokers (OR=2.231, 95%CI 1.182-4.210, $P=0.013$). **Conclusion** The incidence rate of AR in patients taking small dose of aspirin was 4.9%. Diabetes mellitus and hypertension are relative risk factors of AR and ASR. The risk of AR and ASR in the no-smoking patients is increased.

【Key words】 cardiac and cerebral vascular disease; aspirin; resistance; platelet aggregation

临床试验证明,阿司匹林作为一种有效的抗血小板聚集药物,在预防心脑血管急性血栓栓塞性疾病方面起着重要的作用^[1]。然而,并非所有服用阿司匹林的患者均能获得一致的抗血小板聚集效益。近年来有学者采用“阿司匹林抵抗(AR)”来描述服用治疗剂量阿司匹林后仍出现血栓性或栓塞性事件的现象,又将其称阿司匹林无反应或阿司匹林耐受。

AR 可能在开始服用阿司匹林时即出现,也可能在服用一段时间阿司匹林(有效)后才出现。由于所采用的检测方法不同,其在人群中的发生率为 8%~45%^[2-5]。Gum 等^[6]分析了服用阿司匹林 325 mg/d 7 d 以上患者的阿司匹林反应情况,并对其长期预后结果进行了相关性分析,结果显示,血小板聚集率与阿司匹林反应的相关性强。Lee 等^[7]用快速血小板功能检测仪(Ultegra RPFA-ASA)评价 468 例服用 80~325 mg/d 阿司匹林的稳定型冠心病患者阿司匹林反应情况,发现服用 ≤ 100 mg/d 阿司匹林与 AR 的高发生率相关。我们用光比浊法测定了血

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院心血管中心

作者简介:王春波(1973-),女(汉族),河北人,主治医师(E-mail: bzcat@263.net)。

小板聚集率,观察了服用小剂量(100 mg/d)阿司匹林患者的 AR 发生情况,并且对其相关因素进行了初步探讨。

1 对象和方法

1.1 研究对象:选择 2004 年 5—11 月本院门诊及辖区 5 个社区、心脑血管疾病和糖尿病等患者共 328 例。其中男 165 例,女 163 例;年龄 36~80 岁,平均(61.58±9.38)岁。并且符合如下条件:无应用阿司匹林禁忌证,无家族或个人出血疾病史,血小板计数(PLT)为(100~450)×10⁹/L,血红蛋白(Hb)为≥90 g/L,无骨髓增生异常综合征,近 4 周无外伤和外科手术史,近 4 周未使用噻氯吡啶、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。伴冠心病 92 例次(包括稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术),高血压病 178 例次,周围血管病 8 例次,脑梗死 42 例次,糖尿病 101 例次,高脂血症 151 例次,吸烟 72 例次。

1.2 研究方法:入选患者每日早饭后 0.5 h 服用肠溶阿司匹林 100 mg,连服 14 d(其中正在接受阿司匹林治疗者需先停药 10 d),14 d 时空腹服药后 2~3 h 内,用质量分数为 3.18%的枸橼酸钠按 1:9 比例抗凝的真空管抽取肘静脉血 2.7 ml,弃去前面的 1 ml。采血动作迅速并及时将血与抗凝剂混匀,废弃溶血及乳糜血的样本。于取血 4 h 内,采用血小板聚集仪分别测定二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集率;同时用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的真空管抽取肘静脉血 5 ml,送检血常规及生化指标。

1.2.1 仪器、试剂与药品:美国 Chrono-log Dade-Behring 公司生产的 R540 型血小板聚集仪;血小板聚集诱导剂为美国 Chrono-log Dade-Behring 公司生产,AA 的终浓度为 0.5 mmol/L,ADP 进口分装终浓度为 10 μmol/L;阿司匹林由拜耳医药保健有限公司提供。

1.2.2 检测:①血小板聚集试验用光比浊法。以 1 000 r/min(离心半径 6 mm)离心 10 min,提取富含血小板的血浆(platelet-rich plasma, PRP);再以

3 000 r/min(离心半径 6 mm)离心 20 min,提取缺乏血小板的血浆(platelet-poor plasma, PPP);PLT 为(10~20)×10⁹/L。以 PPP 作空白对照,用 PPP 调整 PRP 至(200~300)×10⁹/L,用血小板聚集检测仪光比浊法进行不同诱导剂的血小板聚集试验。

②血常规及生化指标在本院检验科常规检测。

1.3 评价标准

1.3.1 AR:用 ADP 作诱导剂,其血小板平均聚集率≥70%,同时用 AA 作诱导剂,其血小板平均聚集率≥20%。

1.3.2 阿司匹林半抵抗(ASR):用 ADP 作诱导剂,其血小板平均聚集率≥70%;或用 AA 作诱导剂,其血小板平均聚集率≥20%。

1.3.3 阿司匹林敏感(AS):用 ADP 作诱导剂,其血小板平均聚集率<70%,同时用 AA 作诱导剂,其血小板平均聚集率<20%。

1.4 统计学处理:连续变量用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析或 *t* 检验;计数资料用百分数记录,组间比较用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析独立危险因素;用 SPSS 11.0 统计软件进行数据分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AR、ASR 和 AS 发生率:AR 发生率为 4.9%(16/328 例),ASR 发生率为 27.4%(90/328 例),AS 发生率为 67.7%(222/328 例)。

2.2 AA 和 ADP 诱导的血小板聚集率(表 1):各组不同诱导剂诱发的血小板聚集率结果差异均有显著性(*P* 均<0.01)。

2.3 AR、ASR、AR+ASR、AS 各组间临床特征、血常规、血糖、血脂各项指标变化(表 2):AR+ASR 组中的女性、高龄、糖尿病、高血压患者均较 AS 组为多;而 AS 组中吸烟者较 AR+ASR 组多。AR、ASR 及 AS 组间 BMI、女性、糖尿病差异均有显著性。阿司匹林不同反应组间冠心病、脑梗死、高脂血症、周围血管病、PLT、RBC、Hb、Glu、血脂各项指标差异均无显著性。

2.4 以年龄、性别、高血压史、糖尿病史和吸烟史作为因变量,对 AR+ASR 组与 AS 组做 Logistic 回

表 1 AA 和 ADP 诱导患者血小板聚集率结果($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Results of aggregation testing in patients induced by AA and ADP($\bar{x} \pm s$)

诱导剂	全部患者	AR	ASR	AR+ASR	AS	<i>F</i> ₁ 值	<i>P</i> ₁ 值	<i>F</i> ₂ 值	<i>P</i> ₂ 值
AA(%)	12.16±5.27(328)	22.63±2.78(16)	13.06±5.49(90)	14.50±6.20(106)	11.05±4.35(222)	48.145	0.000	32.082	0.000
ADP(%)	63.73±18.53(328)	93.63±14.76(16)	80.03±16.19(90)	82.08±16.65(106)	54.93±11.69(222)	160.875	0.000	295.584	0.000

注:括号内为病例数;*F*₁、*P*₁ 为 AR、ASR 和 AS 三者之间的比较,*F*₂、*P*₂ 为 AR+ASR 与 AS 之间的比较

表 2 各组间临床相关因素比较

Table 2 Comparison of clinical correlative characteristics according to aspirin sensitivity status in each group

指标	AR(n=16)	ASR(n=90)	AR+ASR(n=106)	AS(n=222)	P ₁ 值	P ₂ 值
女性[例(%)]	10(62.5)	53(58.9)	63(59.4)	100(45.0)	0.049	0.015
高血压病[例(%)]	11(68.8)	55(61.1)	66(62.3)	112(50.5)	0.113	0.045
冠心病[例(%)]	3(18.8)	25(27.8)	28(26.4)	64(28.8)	0.685	0.375
脑梗死[例(%)]	3(18.8)	13(14.4)	16(15.1)	26(11.7)	0.619	0.246
高脂血症[例(%)]	7(43.8)	44(48.9)	51(48.1)	100(45.0)	0.812	0.602
糖尿病[例(%)]	7(43.8)	36(40.0)	43(40.6)	58(26.1)	0.029	0.008
周围血管病[例(%)]	1(6.3)	3(3.3)	4(3.8)	4(1.8)	0.437	0.279
吸烟[例(%)]	3(18.8)	12(13.3)	15(14.2)	57(25.7)	0.055	0.018
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.31 $\pm$ 6.78	62.89 $\pm$ 8.90	63.10 $\pm$ 8.60	60.92 $\pm$ 9.86	0.067	0.032
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.76 $\pm$ 2.78	24.46 $\pm$ 3.05	24.81 $\pm$ 3.11	24.95 $\pm$ 2.90	0.012	0.623
RBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}$ /L)	4.45 $\pm$ 0.45	4.61 $\pm$ 0.51	4.58 $\pm$ 0.50	4.62 $\pm$ 0.50	0.397	0.439
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	138.44 $\pm$ 14.84	141.33 $\pm$ 16.30	140.90 $\pm$ 16.05	41.13 $\pm$ 15.70	0.799	0.781
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	218.94 $\pm$ 38.74	226.12 $\pm$ 52.36	225.04 $\pm$ 50.45	228.08 $\pm$ 56.29	0.713	0.478
PLT 平均体积($\bar{x} \pm s$, fl)	7.41 $\pm$ 0.66	7.62 $\pm$ 1.00	7.58 $\pm$ 0.95	7.51 $\pm$ 0.78	0.437	0.435
血小板压积($\bar{x} \pm s$)	0.17 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.05	0.17 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.06	0.512	0.251
PLT 分布宽度($\bar{x} \pm s$)	16.83 $\pm$ 0.47	16.73 $\pm$ 0.87	16.75 $\pm$ 0.82	16.86 $\pm$ 0.62	0.912	0.155
Glu($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.42 $\pm$ 1.81	5.81 $\pm$ 2.08	5.75 $\pm$ 2.04	5.59 $\pm$ 2.12	0.556	0.436
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.91 $\pm$ 0.96	4.92 $\pm$ 0.89	4.91 $\pm$ 0.89	4.97 $\pm$ 1.03	0.896	0.592
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.72 $\pm$ 0.87	1.82 $\pm$ 0.93	1.81 $\pm$ 0.91	1.85 $\pm$ 1.20	0.915	0.811
HDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.40 $\pm$ 0.72	1.34 $\pm$ 0.53	1.35 $\pm$ 0.56	1.42 $\pm$ 0.64	0.499	0.272
LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.83 $\pm$ 0.71	2.88 $\pm$ 0.71	2.87 $\pm$ 0.70	2.98 $\pm$ 0.95	0.539	0.259

注: BMI 为体质指数, RBC 为红细胞计数, Glu 为血糖, TC 为总胆固醇, TG 为甘油三酯, HDL 为高密度脂蛋白, LDL 为低密度脂蛋白,

P₁ 为 AR、ASR 和 AS 三者之间的比较, P₂ 为 AR+ASR 与 AS 之间的比较

归分析结果(表 3): 高血压者比非高血压者发生 AR 和 ASR 的危险性提高了 61.0%, 糖尿病者比非糖尿病者发生 AR 和 ASR 的危险性提高了 95.3%, 不吸烟者比吸烟者发生 AR 和 ASR 的危险性提高了 2.231 倍。说明在服用小剂量阿司匹林的患者中, 高血压、糖尿病以及不吸烟是发生 AR 和 ASR 的危险因素。

表 3 影响 AR 的多元因素 Logistic 回归分析结果

Table 3 Results of logistic regression analysis on AR

相关因素	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
高血压	0.494	3.994	0.046	0.610	0.376~0.991
糖尿病	0.632	6.154	0.013	0.953	0.323~0.876
吸烟	-0.802	6.133	0.013	2.231	1.182~4.210

注: OR 为相对比值, CI 为可信区间

3 讨论

目前 AR 机制尚未明确, 基于各种实验室检查方法的不同而有不同定义。其原因可能为: ①血小板被其他途径激活, 不能被阿司匹林阻断^[8]; ②有些患者需要比常规剂量更大的剂量才能得到最佳抗栓效果^[9]; ③某些患者尽管应用常规剂量阿司匹林但仍能生成血栓素 A₂(TXA₂)^[10]。而且根据 Gum 等^[6]的研究发现, 根据此方法测定服用阿司匹林患者的血小板反应性与死亡、心肌梗死及脑血管事件的预后具有良好的相关性。光学法测定血小板聚集率是目前评价血小板功能最常用的方法。本研究即用此法, 采用不同诱导剂进行血小板聚集试验以观察服用小

剂量阿司匹林的患者中 AR 的发生情况。结果显示, 中国人服用小剂量(100 mg)阿司匹林与国外欧美人服用较大剂量(325 mg)阿司匹林后 AR 和 ASR 的发生率^[5]相似, 而且均以老年、女性、高血压病及糖尿病患者为多, 且 AS 者中吸烟者较多。Logistic 回归分析发现, 服用小剂量阿司匹林患者中有糖尿病、高血压病史及不吸烟者发生 AR 和 ASR 的危险因素。

研究表明, 异前列素(isoprostane)是 AA 通过氧自由基催化的脂质过氧化过程产生的一种强力血管收缩剂, 具有与 TXA₂ 相似的前聚集反应。在促进动脉粥样硬化性疾病的病理生理环境中(高血脂、糖尿病、高血压、肥胖、高半胱氨酸血症), 伴随有活性氧形成增加及血浆异前列素水平升高, 故可以设想血小板内不依赖于环氧化酶(COX)的异前列素形成增加可能与 AR 有关^[11]。本研究中观察到, AR 或 ASR 者中高血压、糖尿病患者较多支持这一理论。此外, 老年、女性、高血压和糖尿病患者易发生 AR, 这可能与其体内 COX-1 对阿司匹林抑制作用的敏感性降低, 血小板本身对胶原和 ADP 等刺激的敏感性增加, COX-2 表达增加, 导致 TXA₂ 生成增加或胰岛素抵抗等因素有关。Albert 等^[12]研究了未控制的糖尿病患者服用小剂量阿司匹林(81 mg)后血小板聚集率(ADP、AA、胶原作诱导剂)、TXB₂、前列腺素 F_{1 α} (PGF_{1 α})等结果, 并与对照组比较了阿司匹

林的敏感性及对阿司匹林的抑制作用,结果是两组差异均无显著性。因此可以认为,糖尿病患者缺乏对阿司匹林的保护作用,可能是某些目前未知的血小板功能方面的原因所致。

吸烟是心血管疾病主要的危险因素。Davis 等^[13]研究发现,吸烟后血小板聚集率降低,血小板因子 4 平均浓度增加,阿司匹林组与安慰剂组吸烟后血小板因子 4 平均值均增加;表明阿司匹林不能防止因吸烟引起的平均血小板聚集率降低。而 Davis 等^[14]早期研究发现,健康不吸烟者和健康吸烟成瘾者(各 20 例)分别服用阿司匹林 320 mg、吸 2 支非过滤嘴烟,吸烟后平均血小板聚集率均无降低;健康吸烟成瘾者不服用阿司匹林吸烟后的平均血小板聚集率明显降低,健康不吸烟者不服用阿司匹林吸烟后血小板聚集率明显增高;表明阿司匹林能防止吸烟引起的平均血小板聚集率降低。以上相矛盾的研究结果说明,需进行进一步临床试验来明确阿司匹林和吸烟对血小板聚集率、血小板因子 4 的影响。Gum 等^[5]研究发现,AS 与 AR 者吸烟率差异无显著性。本研究中发现,AS 者中吸烟者较 AR 或 ASR 者多的现象,可能是由于与患者的入选标准、年龄、性别、吸烟数量不同等有关。血小板与红细胞的相互作用影响血小板反应性,通过血小板释放反应、类花生四烯酸物质合成和血小板聚集等导致了 AR。红细胞引起 TXB₂ 合成增加,5-羟色胺(5-HT)、 β -血小板球蛋白(β -TG)和 ADP 释放,表明红细胞能调节血小板 AA 类物质的生成^[15]。本研究中仅测定了 RBC 及 Hb 计数,其与血小板聚集率无相关性,各组间差异亦无显著性。

Eikelboom 等^[16]对 5 529 例入选“HOPE”研究^[17]的患者数据进行了回顾性分析,并测定其用药前尿样本中 TXA₂代谢产物 11-脱氢-血栓素 B₂(11-dehydro-thromboxane B₂, 11-DH-TXB₂),根据尿中 11-DH-TXB₂ 水平确定患者是否存在 AR。入选者在进入研究前至少已经服用了阿司匹林 6 个月,并在整个研究期间坚持服用阿司匹林,剂量为 80~325 mg/d。5 年随访期间,有 488 例患者发生心肌梗死、卒中等致命性事件。另外将年龄、性别相匹配的没有发生事件的 488 例接受阿司匹林治疗的患者作为对照,按其尿中 11-DH-TXB₂ 水平将这些患者分为四分位组,将最高四分位组患者定义为 AR。结果表明,最高四分位组患者发生心肌梗死的危险是最低四分位组患者的 2 倍,而发生其他心血管事件的危险是最低水平者的 1.8 倍。增加的危险

独立于其他危险因素,如高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病及吸烟等。CURE 试验^[18]和 PCI-CURE 试验^[19]均已证实在阿司匹林治疗基础上加用氯吡格雷,可进一步减少非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征患者包括经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的近期和远期严重心血管事件的发生率,并可减少接受 PCI 患者对血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂的需要。CREDO 试验^[20]证明支架置入术后氯吡格雷和阿司匹林联合治疗的时间应延长到 1 年左右,因为接受氯吡格雷和阿司匹林联合治疗 1 年的患者与仅联合治疗 1 个月的患者相比,1 年时复合终点事件如死亡、心肌梗死或卒中的发生率降低 26.9%。这些研究显示,AR 是发生心脑血管事件的独立危险因素,而合用噻萘并吡啶类衍生物在降低心脑血管事件发生率方面可能起着非常重要的作用。本研究也发现,ASR 患者中,ADP 半抵抗患者明显多于 AA 半抵抗患者。从理论上讲噻萘并吡啶类衍生物可以抑制 ADP 介导的血小板激活,在 AR 或 ASR 患者中更有意义。

对大多数高危血管性疾病患者而言,阿司匹林是一种有效的抗血小板聚集药物,若按国内有近数千万人使用阿司匹林,即使有 4% 的患者发生 AR,其数量也是可观的。因此,预测 AR 和选用目前已有的、安全有效的、适于长期服用的抗血小板及抗凝制剂,并实施个体化应用,将是抗血栓治疗未来的发展方向。

参考文献:

- 1 Anonymous. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy- I - II [J]. BMJ, 1994, 308 (6921 - 6923): 81 - 106, 159 - 168, 235 - 246.
- 2 Helgason C M, Bolin K M, Hoff J A, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke [J]. Stroke, 1994, 25: 2331 - 2336.
- 3 Pappas J M, Westengard J C, Bull B S. Population variability in the effect of aspirin on platelet function: implication for clinical trials and therapy [J]. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118: 801 - 804.
- 4 Grottemeyer K H, Scharafinski H W, Husstedt I W. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder: a pilot-study including 180 post-stroke patients [J]. Thromb Res, 1993, 71: 397 - 403.
- 5 Gum P A, Kotike-Marchant K, Poggio E D, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2001, 88: 230 - 235.
- 6 Gum P A, Kottke-Marchant K, Welsh P A, et al. A Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 961 - 965.
- 7 Lee P Y, Chen W H, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease [J]. Am J Med, 2005, 118: 723 - 727.
- 8 Valles J, Santos M T, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose is

- less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity[J]. Circulation, 1998, 97: 350 - 355.
- 9 Patrono C. Prevention of myocardial infarction and stroke by aspirin; different mechanisms? Different dosage [J]? Thromb Res, 1998, 92: s7 - s12.
 - 10 Taylor D W, Barnett H J, Haynes R B, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) trial collaborators[J]. Lancet, 1999, 353: 2179 - 2184.
 - 11 Morrow J D. The isoprostanes; their quantification as an index of oxidant stress status in vivo[J]. Drug Metab Rev, 2000, 32: 377 - 385.
 - 12 Albert S G, Hasnain B I, Ritter D G, et al. Aspirin sensitivity of platelet aggregation in diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 70: 195 - 199.
 - 13 Davis J W, Hartman C R, Lewis H D Jr, et al. Cigarette smoking-induced enhancement of platelet function; lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease[J]. J Lab Clin Med, 1985, 105: 479 - 483.
 - 14 Davis J W, Davis R F, Hassanein K M. In healthy habitual smokers acetylsalicylic acid abolishes the effects of tobacco smoke on the platelet aggregate ratio[J]. Can Med Assoc J, 1982, 126: 637 - 639.
 - 15 Valles J, Santos M T, Aznar J, et al. Erythrocyte metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness. Increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment[J]. Blood, 1991, 78: 154 - 162.
 - 16 Eikelboom J W, Hirsh J, Weitz J I, 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: 1650 - 1655.
 - 17 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high - risk patients: the heart outcomes prevention evaluation study investigators[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 154 - 160.
 - 18 Yusuf S, Zhao F, Mehta S R, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators[J]. N Engl J Med, 2001, 345: 494 - 502.
 - 19 Mehta S R, Yusuf S, Peters R J, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial (CURE) investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention; the PCI - CURE study[J]. Lancet, 2001, 358: 527 - 533.
 - 20 Steinhubl S R, Berger P B, Mann J T 3rd, et al. CREDO investigators. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2002, 288: 2411 - 2420.

(收稿日期: 2006 - 03 - 23)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

血液灌流联合血液透析救治急性重度中毒 38 例

李秀玮 安宇 李英姬 刘丽新 商舰 迟庆华 张丽宏

【关键词】 中毒, 重度, 急性; 血液灌流; 血液透析

应用血液灌流(HP)联合血液透析(HD)抢救各种急性重度中毒 38 例, 疗效良好, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择: 1995 年 10 月—2005 年 5 月, 我院共收治各种急性重度中毒患者 38 例, 其中男 16 例, 女 22 例; 年龄 9~72 岁, 平均 46.7 岁。其中斑蝥虫中毒 5 例, 草鱼胆中毒 5 例, 毒鼠强中毒 16 例, 有机磷农药中毒 12 例。入院时患者均有不同程度意识障碍, 其中浅昏迷 16 例, 深昏迷 22 例, 呼吸衰竭 5 例, 肾功能衰竭 9 例, 抽搐 16 例, 低血压 26 例。中毒至血液净化治疗时间 2~48 h, 平均 (7.8±5.2)h。

1.2 治疗方法: 所有患者急诊行常规洗

作者单位: 110034 辽宁省沈阳二四二医院

作者简介: 李秀玮(1964-), 女(汉族), 内蒙古人, 副主任医师。

胃、利尿、补液等对症支持治疗, 有机磷农药中毒者给予阿托品、解磷定等, 低血压及呼吸衰竭者给予升压药及呼吸兴奋剂。在内科综合治疗的基础上行 HP+HD 联合治疗。选用 Baxter2550 血液透析机, 德国 Fresenius F6 透析器或意大利 NT1408 透析器, 珠海丽珠医用生物材料有限公司生产的 HA 型树脂血液灌流器。经双腔股静脉导管插管或直接桡动脉、肘正中静脉穿刺建立血液通路。血流量 150~200 ml/min, 普通肝素钠总量 60~90 mg 或低分子肝素钠 5 000 U 抗凝。每次治疗时间 2~4 h。

2 结果

12 例在第 1 次 HP+HD 治疗后 4 h 意识转清, 17 例于第 2 次 HP+HD 后清醒, 4 例于第 3 次治疗后清醒, 5 例多次抢救无效死亡。痊愈 33 例(86.8%), 死亡 5 例(12.5%), 其中 2 例斑蝥虫中毒患者死于多器官功能衰竭, 1 例毒鼠强

中毒和 2 例有机磷农药中毒患者死于呼吸循环衰竭。

3 讨论

HP 可清除血液中脂溶性及与血浆蛋白结合率高的毒物, HD 对与血浆蛋白结合率高的毒物清除效果差, 但可超滤脱水, 纠正水、电解质、酸碱失衡。在临床应用过程中必须注意: ①血液净化治疗应在及时清除毒物来源, 积极对症支持治疗及应用解毒剂的基础上进行; ②HP 对解毒剂有一定吸附作用, 故应适当加大用量; ③脂溶性高的药物或毒物进入机体后主要分布在脂肪组织, 患者清醒后, 可能由于脂肪中药物或毒物释放进入血液循环, 使症状又加重, 应密切观察病情, 最好能定时抽血检测血浓度, 必要时可反复多次行 HP 治疗。

(收稿日期: 2006 - 01 - 07)

(本文编辑: 郭方)