

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.016

不同剂量 ASA 对 PCI 术后患者血浆 TXB2 和 P 选择素水平的影响 *

唐念中 陈少萍 王 君 赵仙先 郑 兴[△]

(第二军医大学长海医院心血管内科 上海 200433)

摘要 目的:经皮冠脉介入治疗(PCI)术后阿司匹林的剂量一直是人们争论的问题。虽然国外多个大型临床研究发现 PCI 术后服用低剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d)较高剂量阿司匹林(300 mg/d)可同样预防缺血事件,而且还可以减少出血事件的发生,但这些研究均未对不同剂量阿司匹林抑制血小板聚集及活化情况进行检测,我们通过对 PCI 术后服用不同剂量阿司匹林患者血浆中血栓素 B2(TXB2)和 P 选择素的水平的检测,为 PCI 术后阿司匹林合理剂量提供更有力的依据。**方法:**我们于 2011 年 5 月至 2012 年 12 月间,连续入选在我院行冠状动脉造影并置入了支架且符合入选标准的患者 150 例,随机分为低剂量阿司匹林组(PCI 术后阿司匹林 100 mg/d)和高剂量阿司匹林组(PCI 术后阿司匹林 300 mg/d 服用 3 个月后改 100 mg/d),采用酶联免疫吸附双抗体夹心法分别于服用阿司匹林前以及 PCI 术后 5-7 天检测血浆中 TXB2、P 选择素水平。**结果:**与服用阿司匹林前相比,服用阿司匹林后,各组血浆中 TXB2 和 P 选择素均有明显下降,PCI 术后两组间血浆中 TXB2 和 P 选择素的水平均无显著差异。**结论:**PCI 术后低剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d)抑制血小板聚集及活化的效果与高剂量阿司匹林(300 mg/d)相同。

关键词:阿司匹林;PCI 术;TXB2;P 选择素

中图分类号:R541 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)25-4869-04

Effect of the Different Doses of Aspirin on the Levels of TXB2 and P-Selectin in Plasma after PCI*

TANG Nian-zhong, CHEN Shao-ping, WANG Jun, ZHAO Xian-xian, ZHENG Xing[△]

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: There is a dispute on the optimal dose of aspirin following PCI. In recent years, several large-scale clinical trials abroad shows that that comparing a higher dose of aspirin (300 mg/day), taking low-dose aspirin (≤ 100 mg/day) after PCI not only has the effect of preventing ischemic events, but also can reduce the incidence of bleeding. But these studies did not detect the effects of different doses on inhibition of platelet aggregation and platelet activity, We check the levels of TXB2 and P-selectin in plasma of the patients who receive various doses aspirin after PCI, and provide the basis for the optimum doses of aspirin after PCI. **Methods:** We recruited 150 patients consecutive who have undergone the percutaneous coronary intervention in cardiology department of Changhai Hospital from May 2011 to December 2012. The patients were randomly assigned to low-dose (100 mg daily) after PCI verse high-dose (300 mg for 3 month after PCI then 100mg daily) aspirin, the assay of enzyme linked immunosorbent was used in checking the levels of TXB2 and P-selectin before taking aspirin and at 5-7 days after PCI respectively in plasma. **Results:** After taking different doses of Aspirin, the level of TXB2 and P-selectin of each group has a significantly decrease, and there were no significant differences between two groups in the levels of TXB2 and P-selectin after PCI. **Conclusion:** the low-dose aspirin has the same effect as high-dose of aspirin on inhibition of platelet aggregation and platelet activity after PCI.

Key words: Aspirin; Percutaneous coronary intervention; TXB2; P-selectin

Chinese Library Classification: R541 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)25-4869-04

前言

阿司匹林是 PCI 术后抗栓治疗的基石,但是 PCI 术后阿司匹林的剂量一直是人们争论的问题,近年来,国外多个大型临床研究 PCI-CURE 研究^[1]、CURRENT-OASIS 7 研究^[2]均发现了 PCI 术后服用低剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d)较高剂量阿司匹林(300mg/d)可同样预防缺血事件发生,但这些研究均未对阿司

匹林抑制血小板聚集及活化情况进行实验室检测,因而缺乏客观的依据。TXB2、P-选择素,被认为判断血小板活化状态的重要参数,许多研究通过对血小板功能的检测发现,患者服用阿司匹林时,对血小板的活性抑制处于较低水平时,不良缺血性事件的发生率增高,本研究通过对 PCI 术后服用不同剂量阿司匹林患者血浆中血栓素 B2(TXB2)和 P 选择素的水平的检测,判断不同剂量阿司匹林对抑制血小板活性的效果,为 PCI

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(10411954900)

作者简介:唐念中(1969-),男,硕士研究生,研究方向:心血管病的诊治,冠心病的介入,E-mail:tangnianzhong@126.com

△ 通讯作者:郑兴,E-mail:zhengxing57530@163.com, Tel:021-31161246

(收稿日期:2013-12-20 接受日期:2014-01-15)

术后阿司匹林合理剂量提供更有力的依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2011 年 5 月至 2012 年 12 月在我院行 PCI 术的患者 150 例,根据计算机产生的随机数字号将入选患者随机分为两组,低剂量阿司匹林组 76 例,高剂量阿司匹林组 74 例,纳入标准:(1)年龄 18 岁 -80 岁;(2)临床诊断为稳定型心绞痛、不稳

定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死和 ST 段抬高心肌梗死;(3)愿意而且能够接受规定的访视、治疗、实验室检查以及其他的研究活动;(4)择期手术者;(5)术前一周内未服用阿司匹林者。排除标准:(1)严重肝、肾功能损害的患者($GFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}/1.73 \text{ m}^2$);(2) 血红蛋白 $< 9 \text{ g/L}$;(3) 严重左心功能不全: $LVEF < 30\%$ 或心源性休克患者;(4) 正在服用其他抗凝药物如华法林;(5)有抗凝抗血小板治疗禁忌症。(6)3 个月内有出血性卒中史。两组患者的一般资料差异无统计学意义,见表 1。

表 1 一般临床资料
Table 1 General clinical information

	Low dose group (n=76)	High dose group (n=74)	P
Male(n, %)	50(65.8)	57(77.0)	0.314
Age(year)	63.63 ± 11.57	62.69 ± 9.69	0.590
BMI(kg/m ²)	24.39 ± 3.07	24.80 ± 2.95	0.409
Smoking(n, %)	30(39.4)	31(41.2)	0.956
Diabetes Mellitus(n, %)	22(28.9)	24(32.4)	0.898
Hypertension(n, %)	53(69.7)	51(68.9)	0.994
Hyperlipidemia(n, %)	24(31.6)	22(29.7)	0.970
EGFR($\text{mL} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)	83.79 ± 30.67	91.29 ± 30.25	0.5069
SA(n, %)	7(9.2)	6(8.1)	0.972
UA(n, %)	61(80.2)	61(82.4)	0.944
NSTEMI or STEMI(n, %)	8(10.5)	7(9.5)	0.977

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 入选低剂量阿司匹林组:PCI 术后阿司匹林 100 mg/d(长期服用)+波立维 75 mg/d(服用一年),入选高剂量阿司匹林组:PCI 术后阿司匹林 300 mg/d× 3 mon+100 mg/d(长

期服用)+波立维 75 mg/d(服用一年),术后是否使用肝素根据随机数字表而定,根据患者情况决定是否使用硝酸酯类、他丁类、 β 受体阻滞剂、转换酶抑制剂等常规药物,比较两组间术后用药情况无统计学差异,见表 2。

表 2 术后用药比较
Table 2 Comparison of medication after the operation

	Low dose group (n=76)	High dose group (n=74)	P
Statin(n, %)	76(100)	74(100)	1.000
Nitroglycerin(n, %)	47((61.8)	48(64.9)	0.929
Enoxaparin(n, %)	39(51.3)	36(48.6)	0.948
ACEI(n, %)	20(26.3)	22(29.7)	0.897
ARB(n, %)	22(28.9)	18(24.3)	0.815
Beta-blocker(n, %)	48(63.1)	45(60.8)	0.957
CCB(n, %)	26(34.2)	23(31.1)	0.920

1.2.2 TXB₂、P-选择素测定 入选患者分别于 PCI 术前(未服用阿司匹林)以及术后 5-7 天,清晨空腹采肘静脉血,血样品均按要求经有关预处理后置 -70 ℃ 冰箱保存,待测血浆 TXB₂、P 选择素水平,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测,试剂盒购自上海研拓生物科技有限公司,仪器:Labsystems Multiskan MS 酶标仪(芬兰)。

1.3 统计学处理

应用 SAS 9.3 统计软件,分类变量的描述用频数(%),比较方法采用 χ^2 检验,计量资料描述用均数± 标准差表示,如正态

分布,方差齐性,比较采用 t 检验,否则,用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义

2 结果

PCI 术后两组血浆中 TXB₂、P 选择素水平较术前有明显下降($P < 0.05$),PCI 术后两组间血浆中 TXB₂、P 选择素水平,均无统计学差异($P > 0.05$)具体见表 3-4;术后一个月时两组间发生的出血事件(穿刺部位出血、牙龈出血、鼻出血、消化道出血等):低剂量阿司匹林组 4 例(5.3%),高剂量组 4 例(5.4%),比

较无统计学差异($P>0.05$);心血管事件(支架内血栓、心源性死亡、靶血管重建等):低剂量组 1 例(1.3%),高剂量组 0 例,比较

表 3 血浆中 TXB2 水平(ng/L)
Table 3 The level of TXB2 in plasma(ng/L)

Group	n	Preoperative level	Postoperative level
Low dose group	76	120.06± 15.378	105.27± 15.516 ^a
High dose group	74	122.04± 18.507	104.56± 18.293 ^{ab}

Note: Compared with preoperative level of the same group; a $P<0.05$; Compared with the low dose group b $P>0.05$.

表 4 血浆中 P 选择素水平(ng/L)
Table 4 The level of P-selectin in plasma (ng/L)

Group	n	Preoperative level	Postoperative level
Low dose group	76	16.46± 3.307	13.74 ± 3.162 ^a
High dose group	74	18.29± 4.283	14.94 ± 3.731 ^{ab}

Note: Compared with preoperative level of the same group; a $P<0.05$; Compared with the low dose group b $P>0.05$.

3 讨论

药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)被认为是冠心病介入治疗的一个里程碑, DES 在裸支架的金属表面增加具有良好生物相容性抗增殖药物以及聚合物涂层,能抑制平滑肌的增殖和迁移,从而有效降低支架内再狭窄,并使 PCI 术后支架再狭窄率降低到 10%以下^[3]。但与此同时,药物支架上抗增殖药物和聚合物涂层会对内皮细胞的功能产生影响,延迟了血管内皮化过程,特别是这种不可降解的聚合物在血管内长期存在会导致慢性炎症反应和过敏反应,进一步延迟了内皮化过程,而内皮化的延迟又增加了支架血栓形成的机会^[4,5]。血小板功能和活性的改变是冠脉血栓形成的主要环节^[6], PCI 术后主要问题是降低血小板功能和活性,充分抑制血小板聚集以降低支架内血栓形成的发生率。(Antithrombotic Trialist Collaboration)荟萃研究发现^[7]:抗血小板治疗可使冠状动脉成形术患者血管事件减少 53%。被认为是抗栓治疗、预防心血管事件的基石的阿司匹林^[8],正是通过其抑制血小板功能和活性而发挥抗栓作用。有研究认为倘若阿司匹林抗血小板的作用减弱,心血管事件的风险将增加四倍^[9,10]。

TXB2 是 TXA2 的代谢产物, PCI 术后支架内血栓的形成等心血管事件与血小板的活化以及血小板主要代谢产物血栓素 A(TXA2)介导的血小板聚集具有密切的关系,血小板内的磷酸花生四烯酸受血小板聚集诱发剂磷酸酶等激活而游离出花生四烯酸,后者在环氧化酶-1(COX-1)作用下经体内过氧化物中间代谢转化为 TXA2, TXA2 是一种新型的前列腺素,它是钙离子的载体,能将细胞内贮库中的钙离子转移到胞浆中,从而促发血小板收缩蛋白的收缩,使二磷酸腺苷(ADP)、胶原、凝血酶和血管活性物质儿茶酚胺、5-羟色胺等释放出来,故而 TXA2 具有强大的血小板聚集作用。阿司匹林正是通过抑制血小板 COX-1,使血小板内的环氧化酶分子活性中心的丝氨酸乙酰化,阻止 TXA2 的生成,同时还使血小板膜蛋白乙酰化,并抑制血小板膜酶,达到抗血小板聚集作用,从而实现减少或避免心

血管事件发生的临床治疗目的。对于阿司匹林的剂量与抑制 TXA2 生成以及预防缺血性事件之间的关系,多个研究对此作出了较为一致的回答, HOPE 研究^[11]认为:阿司匹林与抑制 TXA2 生成及抗血小板聚集之间的量-效关系是线型的,但当阿司匹林达到 80 mg 时,阿司匹林的效应就达到了平台期^[12], Weksler 等^[13]研究表明:有脑缺血病史的患者,每天口服阿司匹林 40 mg, 3~7 d,抑制血小板聚集和 TXA2 生成的效果与服用较高剂量的阿司匹林一样。由于血浆中 TXA2 不稳定,很快转化为稳定的 TXB2,从理论上讲,检测 TXA2 的代谢产物 TXB2 可以反映阿司匹林抑制血小板聚集的情况。Tohgi^[14]发现在使用阿司匹林后血清 TXB2 显著减少,同时尿 11-脱氢-TXB2 生成减少。本次研究中,比较低剂量阿司匹林组与高剂量阿司匹林组血浆中 TXB2 的水平无统计学差异,说明了 PCI 术后低剂量阿司匹林抑制血小板聚集与高剂量阿司匹林相比具有相同的效果,而 PCI 术后一个月时两组患者心血管事件及出血事件的发生率均无显著差异,进一步证实了以上的观点。

P 选择素是一种存在于静止血小板 α 颗粒和内皮细胞 weibel-palade 小体的单链糖蛋白,其主要功能是介导白细胞、内皮细胞、血小板等细胞间的反应,在动、静脉血栓形成以及炎症和动脉粥样硬化的病理生理过程中发挥着重要作用^[15],当血小板激活时, P 选择素在其表面表达增多,血浆中的浓度也会随之增高。血浆 P 选择素检测稳定型高,可作为血小板活化和内皮细胞功能受损的重要分子标志物^[16,17], P 选择素作为血小板活化状态的“金标准”^[18],其在血浆中的浓度对预测心血管事件的发生、发展有重要价值^[19],国内外多个研究均证实了阿司匹林可以抑制血小板表面 P 选择素的表达从而减少血浆中的水平^[20],虽然现在很少有报道不同剂量阿司匹林与抑制血小板表面 P 选择素的相关性,但本研究对两组间血浆中 P 选择素水平也进行了比较,无统计学差异,说明了 PCI 术后两种剂量阿司匹林抑制血小板活化具有相同的效果。

总之,通过对 PCI 术后血浆中 TXB2 和 P 选择素的检测可以发现,低剂量阿司匹林组与高剂量阿司匹林组间 TXB2 和 P

选择素水平均无显著差异,PCI 术后低剂量阿司匹林(100 mg/d) 抑制血小板聚集及活化的效果与高剂量阿司匹林(300 mg/d)相同,进一步证实了 PCI 术后服用低剂量阿司匹林(100 mg/d)是有效的。

参考文献(References)

- [1] Jolly, Sanjit S, Pogue, Janice, Haladyn, Kimberly, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study [J]. *European Heart Journal*, 2009, 30(8): 900-907
- [2] Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2010, 376: 1233-1243
- [3] Joner M, Finn Av, FarbA, et al. Pathology of drug-eluting stents inhuman; delayed healing and late thrombotic risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 193-202
- [4] Tsimikas S. Drug-eluting tents and late adverse clinical outcomes lessons learned, lessons awaited [J]. *J Am Col Cardiol*, 2006, 47(10): 2112-2115
- [5] Nebeker JR, Vimani R, Bennett C L, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents :a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports [RADAR] project[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 175-181.31(8): 496-501
- [6] Uchiymma S, yamazaki M, Hara Y, et al. Alteratiom of platelet, cosgulation, and fibrinolysis markers in patient with acute ischemic stroke semin[J]. *Thromb Hemost*, 1997, 23: 535-541
- [7] Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatele therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7330): 71-86
- [8] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular diease laborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 373: 1849-1860
- [9] Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 1593-1599
- [10] Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis[J]. *Br Med J*, 2008, 336: 195-198
- [11] Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al (2002) 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
- [12] De Caterina R, Giannessi D, Bernini W, et al. Selective inhibition of thromboxane-related platelet function by low-dose aspirin in patients after myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1985, 55(5): 589-590
- [13] Weksler B B, Pett S B, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients[J]. *N Engl J Med*, 1983, 308: 800-805
- [14] Tohgi H, Konno S, Tamura K, et al. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin[J]. *Stroke*, 1992, 23: 1400-1403
- [15] Ay C, Jungbauer LV, Sailer T, et al. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant[J].*Clin Chem*,2007,53 (7): 1235-1243
- [16] Kam ath S, Blamn AD, Caine GJ. Platelet P-selection levels in relation to plasma soluble P-selection and B-thromboglobulin levels in atrial fibrillation[J]. *Stoke*, 2003, 33: 1234-1242
- [17] Kinaly S, Ganz P. Role of endotheliM dysfunction in coronary artery disease and implication for Therapy [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80: 111-161
- [18] Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall in inflammation[J]. *Circ Res*, 2001, 89: 763-771
- [19] 魏文斌, 刘伟, 张新霞, 等. 血小板膜及血清 P 选择素在急性冠脉综合症中的临床意义[J]. *岭南心血管病杂志*, 2009, 15(5): 363-365
Wei Wen-bin, Liu Wei, Zhang Xin-xia, et al. Value of platelet membr and P-select in the serum in the pati-ents with acute coronary syndrome[J]. *South China Journal Cardiology*, 2009, 15(5): 363-365
- [20] Alex I Malinin, Dan Atar, Kevin P Callahan, et al. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 462: 139-143