

高尿酸及高脂血症对阿司匹林抵抗的影响

王凯 梅玉南

作者单位: 312000 绍兴市, 浙江省绍兴市人民医院检验科

【摘要】 目的 探讨高尿酸、高脂血症对阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)的影响。方法 选择 162 例高尿酸合并高脂血症患者与 110 例无高尿酸合并高脂血症患者, 年龄 41~75 岁, 两组同时连续口服阿司匹林 100~300 mg/d, 至少 2 w 以上, 检测血小板聚集情况, 并进行比较分析。血尿酸与血脂检测采用 AEROSET 全自动生化仪, 血小板聚集检测采用 SC-2000 四通道血小板聚集仪。结果 高尿酸合并高脂血症患者组阿司匹林抵抗率高于无高尿酸合并高脂血症患者组, 分别为 25.9% 和 16.4%, 两组比较差异具有统计学意义 ($\chi^2=3.93, P<0.05$)。结论 高尿酸合并高脂血症可促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的形成, 从而造成了 AR 的发生。

【关键词】 阿司匹林抵抗; 血小板聚集; 高尿酸血症; 高血脂

The influence of hyperuricemia combined hyperlipidemia to aspirin resistance

WANG Kai, MEI Yu-nan. Department of laboratory, People's Hospital of Zhejiang Province, Shaoxing 312000, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of hyperuricemia and hyperlipidemia to aspirin resistance. **Methods** 162 cases of patients with hyperuricemia combined hyperlipidemia and 110 cases of patients without hyperuricemia combined hyperlipidemia were selected. 100~300 mg/d of aspirin was taken by the two groups at least two weeks and then the condition of platelet aggregation was detected and analyzed. Serum uric acid and lipid were detected by AEROSET automatic biochemical instrument, and platelet aggregation was detected by SC-2 000 four-channel platelet aggregation instrument. **Results** The aspirin resistance rate of the group with hyperuricemia combined hyperlipidemia was higher than the aspirin resistance rate of the group without hyperuricemia combined hyperlipidemia (25.9%, 16.4%), and there was statistical difference between the two groups ($\chi^2=3.93, P<0.05$). **Conclusion** There is a promotion effect of hyperuricemia combined hyperlipidemia to atherosclerosis (AS), and then lead to AR.

【Key words】 Aspirin resistance; Platelet aggregation; Hyperuricemia; Hyperlipidemia

在冠心病(coronary artery heart disease, CHD)患者及中风患者的预防中, 阿司匹林作为广泛应用的抗血小板药物, 可以减少患者心肌梗死、心源性卒中和脑卒中的风险。虽然临床上出现了新一代的抗血小板药物如氯吡格雷, TP 受体拮抗剂等, 但因价格、认知度等原因, 阿司匹林仍然是目前首选的治疗药物。而在临床上发现在规律服用治疗剂量阿司匹林(35~325 mg/d)时仍有部分患者心脑血管事件发生率没有得到预期的降低, 这种现象称为阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR), AR 发生的机理正得到广泛的研究, 本文就高血脂及高尿酸与 AR 发生的关系进行探讨。

1 资料和方法

1.1 临床资料 来自本院患者 272 例, 年龄 41~75

岁, 男 216 例, 女 56 例。根据血脂及尿酸分为两组, 高血脂合并高尿酸组 162 例, 男 129 例, 女 33 例。无高血脂合并高尿酸组 110 例, 男 87 例, 女 23 例。经比较两组间年龄、性别差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组均连续口服阿司匹林 100~300 mg/d, 至少 2 w 以上。

1.2 入选标准 血清尿酸(uric acid, UA)>420 $\mu\text{mol/L}$ 为高 UA 血症, 血清甘油三酯(triglyceride, TG)>1.72 mmol/L , 血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)>3.38 mmol/L 为高脂血症。入选者无以下情况: ①2 w 内服用过除阿司匹林外的非甾体药物, 因为非甾体药物尤其是布洛芬, 可通过占据动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)作用位点相似的乙酰化位点, 从而竞争性抑制 COX-1 的活性部分,

限制阿司匹林的功效。②各种血液病。③血小板计数异常($>450 \times 10^9/L$ 或 $<90 \times 10^9/L$)。④一个月内使用过肝素、氯吡格雷、华夫林等药物。

1.3 仪器与试剂 SC-2000 四通道血小板聚集仪及原装配套试剂(北京 succeeder 公司), AEROSET 全自动生化仪及原装配套试剂(美国 Abbott 公司)。

1.4 血小板聚集测定 清晨空腹采静脉血 2 ml, 3.2%枸橼酸钠抗凝, 离心半径 17 cm, 800 r/min 离心 1 min 分离 PRP, 离心半径 17 cm, 3 000 r/min 离心 5 min 分离 PPP, 用 ADP 做诱导剂测定血小板聚集率。以 ADP 诱导的血小板聚集率 $\geq 70\%$ 作为 AR 的生化判别标准^[1]。

1.5 UA 及血脂的测定 清晨空腹采血 5 ml。自然凝固后 2 h 内常温下离心半径 17 cm, 2 000 r/min 离心 5 min, 取血清上机测定。

1.6 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用四格表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

高血脂合并高尿酸组 AR 发生率为 25.9%, 无高血脂合并高尿酸组 AR 发生率为 16.4%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 3.93, P < 0.05$), 见表 1。

表 1 高血脂合并高尿酸组与无高血脂合并高尿酸组 AR 发生率[例(%)]

组别	例数	血小板聚集 $\geq 70\%$	血小板聚集 $< 70\%$
高血脂合并高尿酸组	162	42(25.9)	120(0.74)
无高血脂合并高尿酸组	110	18(16.4)	92(0.84)

3 讨论

阿司匹林是一种强效的血小板聚集抑制剂, 抗血栓的作用机制是基于对环氧化酶(COX)的不可逆性抑制, 即通过对 COX-1, COX-2 活性中心的丝氨酸碱基进行不可逆的乙酰化装饰从而灭活 COX-1, COX-2, 阻止花生四烯酸生成前列腺素 H, 使血小板内花生四烯酸转化为血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)过程受阻, 而 TXA2 可以使血小板聚集, 最终抑制血小板聚集^[2]。AR 指阿司匹林不能阻断血栓素的合成, 从而不能使患者减少或免受血栓性疾病的损害。

UA 能通过一系列反应生成自由基, 促进脂蛋白氧化, 介导各种氧化前体对血管内皮造成损伤, UA 通过激活促分裂素原激活蛋白激酶信号分子 ERK44/42 和 P38 以及核转录因子(NF-B)和 AP-1, 增加 COX-1 的 mRNA 表达素刺激单核细胞趋化

因子-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的合成, 而 MCP-1 是 AS 性疾病发生过程的一个重要的趋化因子, 在 AS 斑块形成中起着重要的作用。另外, 有研究表明 UA 可以通过抑制血管内膜修复, 降低 NO 生成而损害内皮功能^[3]。

TG 渗入动脉血管壁引起炎症反应, 刺激结缔组织细胞增生形成病灶, 而氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)对单核细胞具有趋化作用, 刺激上皮细胞产生巨噬细胞集落刺激因子和单核细胞趋化因子, 使单核细胞聚集并且转化为巨噬细胞, 巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞。OX-LDL 还可以使病灶处的细胞分泌细胞因子和致炎因子^[4]。

在高 UA、高 TG、LDL 形成的 OX-LDL 三者单独和协同作用下, 促进血管 AS 的形成。AS 形成后, AS 斑块存在大量炎性细胞, 主要以单核细胞为主, 而 TNF- α 被激活产生粘附分子, 从而使单核细胞与血管内皮细胞粘附, 刺激内皮细胞释放白细胞介素-1、血小板活化因子、白三烯等。COX-2 是 TXA2 形成的诱导性酶, 在这些炎性因子的作用下, 可诱导单核细胞、血管内皮细胞和血小板上的 COX-2 的表达, 据研究表明, 这些表达的 COX-2 反应性能可增加 10~20 倍^[5]。而且, 阿司匹林对 COX-2 的抑制作用远低于对 COX-1 的抑制作用, COX-2 被阿司匹林的抑制程度仅为 COX-1 的 1/170, 患者即使接受阿司匹林治疗, 通过 COX-2 的途径, 即在 COX-2 作用下, 花生四烯酸代谢为 TXA2, 激活血小板, 从而形成血小板聚集。AS 的形成造成 COX-2 途径, 引起 AR 抵抗。另一方面, COX-1 存在于正常组织, 一般浓度较低, 外源性刺激不能诱导其表达, 而有核细胞如单核细胞的 COX-1 可再生, 而这些再生的 COX-1 对阿司匹林的敏感度有所降低, 也在一定程度上导致了 AR 抵抗的产生。

综上所述, 由于高 UA、高 TG、LDL 形成的 OX-LDL 导致了 AS 的形成, 而 AS 又刺激了 COX-2 的表达, 造成了 AR 的产生, 反映在实验室指标上表现为血小板聚集率的增高, 在临床上表现为患者出现 AR 抵抗。

本文通过对 162 例高血脂合并高 UA 组与 110 例无高血脂合并高 UA 组 AR 发生率的比较分析, 发现高血脂合并高 UA 组的 AR 发生率高于无高血脂合并高 UA 组。进一步说明了高 UA、高 TG 及 LDL 三者协同作用, 促进了 AS 的形成, 从而造成了 AR 的发生。

总之,及时检测患者的血脂及 UA,并加以纠正,可减少 AR 抵抗的发生率,同时,在为 CHD 患者及中风患者进行预防而服用阿司匹林前,根据血脂及 UA 等生化指标,进行适当的临床用药指导,具有一定的临床意义。

4 参考文献

- 1 Gum PA, Kotke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2001, 88:230-235.
- 2 张弦,刘艳,陆国平.阿司匹林抵抗机制的研究进展及临床处理策略. *诊断学理论与实践*, 2009, 8:101-103.

- 3 李瑞杰.高尿酸血症与代谢综合征. *中国临床医生*, 2009, 37:16-18.
- 4 Friend M, Vucenik I, Miller M. Research Pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ*, 2003, 326:82-83.
- 5 Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E (2)-dependent plaque instability. *Circulation*, 2001, 104:921-927.

(收稿日期:2010-05-21)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

第三届中国医学细胞生物学学术大会

第三届全国医学细胞生物学学术大会暨医学细胞生物学教学改革会议定于 2010 年 10 月 9 日-12 日在辽宁省大连市举行。会议由中国细胞生物学会医学细胞生物学会和细胞生物学教学分会主办、大连医科大学承办。

1 会议主要内容和形式

1.1 会议将以特邀报告、大会报告和分组报告形式进行医学细胞生物学科及教学改革交流。大会分为以下主题征论文摘要:1)疾病的细胞生物学;2)染色体、基因和蛋白质组学;3)细胞结构与功能研究;4)干细胞、细胞分化和发育生物学;5)细胞信号转导和细胞通讯;6)免疫细胞生物学;7)肿瘤细胞生物学;8)细胞工程和转基因生物;9)细胞生物学新技术新方法;10)细胞生物学教学改革研究

1.2 大会将组织优秀论文评选,对成绩杰出者进行鼓励。

2 会议日程安排

10 月 9 日:会议代表全天报到

10 月 10 日:开幕式、大会报告和分组专题报告

10 月 11 日:分组专题报告及闭幕式

10 月 12 日撤离

会议地点和住宿信息将在第二轮通知中发布。

3 会议征文要求及格式

3.1 摘要内容:针对会议研讨的主要内容,本次会议征集未公开发表的论文摘要,每篇摘要字数控制在 600 字之内。

3.2 摘要格式:包括:①题目;②作者、单位及邮编;③中文摘要和关键词。外文题目和外文摘要不作要求。全文行间距为“固定值,20 磅”。

3.3 会议将编印论文摘要集。

3.4 论文摘要递交方式:通过电子信箱 e-mail:zklnx-song@yahoo.com.cn 投稿;细胞生物学教学论文摘要通过 e-mail:moliwux@yahoo.com.cn 投稿。不接受纸稿邮寄。

邮件主题请注明为 3Th CSMCB 摘要-姓名并在回执中注明是否口头报告。

投稿截止日期:2010 年 8 月 20 日。

4 会务费缴费标准

正式代表人民币 900 元,学生代表会务费人民币 700 元(凭学生证)。家属需要参加会议用餐的可自行购买会议餐卷计 350 元。缴纳会务费截止日期:2010 年 9 月 10 日。

银行汇款:孔庆友 银行帐号 0783019980130268439 中国建设银行大连市分行

邮局汇款:116044 大连旅顺南路西段 9 号大连医科大学基础医学院细胞生物学教研室孔庆友

注意事项:汇款请注明姓名、单位、金额以便核对;现场缴费加收 100 元。

5 会议回执

请各位参会代表务必于 2010 年 9 月 10 日前将回执发送至 (sunyuandl@yahoo.com.cn, wangqiandl@yahoo.com.cn) 并在回执中注明是否有口头报告的意愿。

邮件主题请注明为 3Th CSMCB-回执

6 招商招展

联系人:孔庆友 e-mail: kqydl@yahoo.com.cn

Tel:0411-86110318