

# 阿司匹林不同服药时间对缺血性脑卒中患者血小板功能的影响

蔡玥<sup>1</sup>, 田雪燕<sup>2</sup>, 孟楠<sup>3</sup>

(1. 河北省人民医院药学部; 2. 石家庄市第八医院药学部; 3. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】目的:** 观察日间或夜间服用阿司匹林对缺血性脑卒中患者血小板聚集率变化的影响。**方法:** 将 84 例缺血性脑卒中患者随机分为日间组 ( $n=42$ ) 和夜间组 ( $n=42$ )。两组患者均口服 100 mg/d 阿司匹林进行抗血小板治疗, 日间组于上午 8:00 服用, 夜间组于晚上 20:00 时服用; 治疗 7 d 后, 使用血栓弹力图检测两组患者 24 h 内 5 个不同时间点花生四烯酸 (AA) 诱导的血小板抑制率。**结果:** 两组患者 AA 诱导的血小板抑制率比较, 差异有统计学意义 ( $F_{\text{组间}} = 26.425, P = 0.001$ ), 两组血小板抑制率均随时间变化而变化 ( $F_{\text{时间}} = 107.36, P = 0.001$ ), 且两组血小板抑制率变化趋势不同 ( $F_{\text{交互}} = 48.392, P = 0.001$ ); 夜间组 10:00 时, AA 诱导的血小板抑制率高于日间组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 随访 12 个月内, 日间组复发脑梗死 2 例, 夜间组复发脑梗死 1 例, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 日间组 1 例患者出现全因性死亡, 夜间组无全因性死亡患者, 两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 缺血性脑卒中患者日间和夜间服用阿司匹林对血小板聚集率变化影响不同, 夜间服用阿司匹林能消除晨起血小板聚集高峰, 更契合心脑血管病发作时间特点。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 阿司匹林; 服药时间; 血小板聚集率; 花生四烯酸

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标志码】** A

## Effects of different aspirin medication time on platelet function of patients with ischemic stroke

CAI Yue<sup>1</sup>, TIAN Xue-yan<sup>2</sup>, MENG Nan<sup>3</sup>

(Department of Pharmacy, 1. Hebei General Hospital; 2. the Eighth Hospital of Shijiazhuang; 3. Department of Neurology, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】Objective:** To observe effects of different aspirin medication time (daytime or nighttime) on changes in platelet aggregation rate of patients with ischemic stroke. **Methods:** 84 patients with ischemic stroke were enrolled. They were randomly divided into daytime group ( $n=42$ ) and nighttime group ( $n=42$ ). Both groups were given oral 100 mg/d aspirin for anti-platelet therapy. The medication time in daytime group and nighttime group was 8:00 am and 20:00 pm, respectively. After 7d of treatment, thromboelastography was applied to detect platelet inhibition rates induced by arachidonic acid (AA) at five different time points within 24h in both groups. **Results:** There were differences in AA-induced platelet inhibition rate between the two groups integrally ( $F_{\text{between groups}} = 26.425, P = 0.001$ ). The platelet inhibition rates in both groups were changed with time changing ( $F_{\text{time}} = 107.36, P = 0.001$ ). The change trends of platelet inhibition rate in both groups were different ( $F_{\text{interaction}} = 48.392, P = 0.001$ ). AA-induced platelet inhibition rate at 10:00 in nighttime group was higher than that in daytime group ( $P < 0.05$ ). Within 12-month follow-up, there were 2 cases and 1 case with recurrent cerebral infarction in daytime group and nighttime group, respectively ( $P > 0.05$ ). There was 1 patient with all-cause death in daytime group, while there was no case with all-cause death in nighttime group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The effects of taking aspirin at daytime and nighttime are different on changes of platelet aggregation rates in patients with ischemic stroke. Taking aspirin at nighttime can eliminate peak of platelet aggregation in the morning and better fit onset features of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

**【Key words】** Ischemic stroke; Aspirin; Medication time; Platelet aggregation rate; Arachidonic acid

缺血性脑卒中是临床常见的具有高致死率和致残率的疾病, 中国缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发

作 (transient ischemic attack, TIA) 指南建议对于非心源性缺血性脑卒中患者, 可给予阿司匹林等抗血小板

板药物进行二级防治<sup>[1-2]</sup>。目前,关于阿司匹林等抗血小板药物在缺血性脑卒中患者服用的最佳时间尚未有统一意见<sup>[3]</sup>。报道<sup>[4]</sup>显示,缺血性脑卒中等心脑血管事件的发生具有一定的时间特点,晨起4 h左右为高发期。为了更好地发挥抗血小板药物的预防效果,本研究以缺血性脑卒中患者为研究对象,观察不同时间服用阿司匹林对血小板聚集率的影响,探讨缺血性脑卒中患者服用阿司匹林的合理时间,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年9月至2019年9月河北省人民医院收治的84例缺血性脑卒中患者,按入院顺序随机分为日间组( $n=42$ )和夜间组( $n=42$ )。日间组中,男性26例,女性16例;年龄54~76岁,平均( $65.06 \pm 10.31$ )岁;病程7~14 d,平均( $10.81 \pm 2.86$ )d。夜间组中,男性24例,女性18例;年龄52~77岁,平均( $65.13 \pm 8.22$ )岁;病程5~13 d,平均( $10.26 \pm 2.58$ )d。两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、治疗前血小板数等基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性(表1)。

入选标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中急性脑梗死诊断标准<sup>[5]</sup>,经CT或MRI明确诊断;(2)发病时间不超过2周;(3)患者对本研究知情,并签署知情同意。排除标准:(1)同时服用其他抗血小板药物者;(2)既往3个月内进行正规抗血小板治疗者;(3)不明原因脑梗死患者;(4)合并血液系统经或自身免疫系统疾病者;(5)不能配合随访者。研究已获得医学伦理委员会审批。

表1 两组患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床资料	日间组( $n=42$ )	夜间组( $n=42$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	26/16	24/18	0.198	0.657
年龄(岁)	$64.73 \pm 10.62$	$65.40 \pm 9.96$	0.298	0.776
高血压(例)	14	17	0.460	0.498
糖尿病(例)	9	11	0.262	0.608
血小板数( $\times 10^9/L$ )	$248.37 \pm 49.16$	$236.50 \pm 54.08$	1.053	0.296

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1)两组患者均给予阿司匹林肠溶片(Bayer Vital GmbH,规格:100 mg)进行抗血小板治疗。日间组于上午8:00时口服,100 mg/d;夜间组于晚20:00时口服,100 mg/d。(2)两组均给予阿托伐他汀钙(Pfizer Inc.,规格:20 mg)控制血脂水平,20 mg/d,1次/d。(3)合并有高血压、糖尿病的患者依照指南进行血压、血糖控制。患者出院后继续按原方案进行抗血小板治疗,并定期进行随访,随访以电话或门诊方式进行,记录随访1年内主要脑血管事件,全因性死亡等。

1.2.2 血小板抑制率 两组患者在服用阿司匹林

治疗前均抽取静脉血进行血小板计数。在服用阿司匹林抗血小板治疗7 d后,分别于6:00、10:00、16:00、20:00、24:00五个时间点采取血样,血样在2 h内采用GE5000型血栓弹力图仪(Haemoscope公司,美国)检测血小板抑制率,采用0.5 g/L花生四烯酸(arachidonic acid, AA)作为诱导剂。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 20.0软件进行数据统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,重复测量资料比较使用两因素重复测量方差分析;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 阿司匹林不同服药时间组血小板抑制率比较

经两因素重复测量方差分析,两组AA诱导的血小板抑制率比较,差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=26.425, P=0.001$ ),两组均随时间变化而变化( $F_{\text{时间}}=107.36, P=0.001$ ),两组AA诱导的血小板抑制率变化趋势不同( $F_{\text{交互}}=48.392, P=0.001$ );日间组血小板抑制率10:00时最低,0:00时最高,晨起6点以后血小板抑制率急剧降低,10点时达谷值,然后升高,但在16:00~20:00出现再次降低,并于夜间0时达峰值;夜间组血小板抑制率10:00最高,20:00时最低,晨起6:00后血小板抑制率升高并于10:00达峰,之后开始下降,在20:00~24:00再次升高;两组同一时间点血小板抑制率比较,10:00时差异具有统计学意义。见表2及图1。

表2 阿司匹林不同服药时间组血小板抑制率变化比较( $\bar{x} \pm s, \%$ )

组别	时间				
	6:00	10:00	16:00	20:00	24:00
日间组( $n=42$ )	$78.54 \pm 8.10$	$68.05 \pm 10.50$	$76.27 \pm 13.10$	$70.38 \pm 7.76$	$79.07 \pm 8.34$
夜间组( $n=42$ )	$76.35 \pm 9.71$	$87.13 \pm 12.64^*$	$81.14 \pm 10.82$	$66.17 \pm 8.21$	$80.83 \pm 9.96$
$F_{\text{时间}}, P$ 值	107.36, 0.001				
$F_{\text{组间}}, P$ 值	26.425, 0.001				
$F_{\text{交互}}, P$ 值	48.392, 0.001				

\* $P<0.05$ ,与日间组比较。

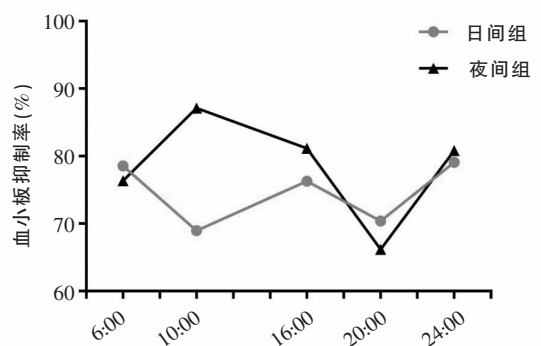


图1 日间组和夜间组AA诱导的血小板抑制率变化

## 2.2 两组脑血管事件和全因性死亡发生率比较

出院后随访 12 个月内,日间组复发脑梗死 2 例,夜间组复发脑梗死 1 例,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );日间组 1 例患者出现全因性死亡,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组脑血管事件和全因性死亡发生率比较 [n(%)]

组别	脑血管事件	全因性死亡
日间组 (n = 42)	2 (4.76)	1 (2.38)
夜间组 (n = 42)	1 (2.38)	0 (0.00)
$\chi^2$ 值	0.346	-
P 值	0.557	1.000

注:“-”表示 Fisher 确切概率检验。

## 3 讨论

动脉粥样硬化斑块破裂引起急性血栓形成是缺血性脑卒中的主要发病机制<sup>[6]</sup>。作为抗血小板药物,阿司匹林对非心源性缺血性脑卒中患者预防疾病再发的有效性早已获得循证医学证实<sup>[7]</sup>。中国缺血性脑卒中和 TIA 二级预防指南也推荐将口服阿司匹林等抗血小板药物用于非心源性缺血性脑卒中预防脑卒中复发和降低心脑血管事件发生率(A 级证据)<sup>[1]</sup>。有报道, TIA 和缺血性脑卒中史的患者使用阿司匹林后能够使严重血管事件的相对危险度比用安慰剂的患者降低 13%。研究<sup>[8]</sup>报道显示,缺血事件的发生具有明显的时间规律,晨起后 4 h 左右是缺血性卒中、心肌梗死等心脑血管疾病的高发期,这可能与血小板的昼夜节律变化有关。血小板聚集率的自然变化规律早有文献报道,相关研究<sup>[9]</sup>表明血小板聚集率在晨起后若干小时内迅速升高,而研究指出这种升高与体位变化及活动有关。有研究<sup>[10]</sup>以冠心病患者为研究对象,发现上午 6:00 ~ 8:00 时,急性心肌梗死事件发生率显著升高,并于 8:00 ~ 11:00 时达高峰期,随后呈现下降趋势。

近年来,血栓弹力图检测分析血小板抑制率,其在评估抗血小板药物治疗效果及筛选抗血小板药物抵抗中获得广泛应用<sup>[11]</sup>。阿司匹林能通过乙酰化方式与环氧合酶活化位点丝氨酸残基结合,抑制环氧合酶的作用,使花生四烯酸衍生为血栓素 A2 (TXA2)途径受阻,从而抑制血小板聚集<sup>[12]</sup>。基于此,本研究采用 AA 诱导血小板活化,运用血栓弹力图分析仪检测不同时间点血小板聚集抑制率变化。通过两因素重复测量方差分析发现,日间组和夜间组血小板抑制率具有明显不同的变化趋势,这种变化趋势的形成不仅与血小板自身的聚集规律有关,还与药物在体内的作用相关。本研究发现,夜间组上午 10:00 时血小板抑制率明显高于日间组,说明阿司匹林夜间给药能显著抑制晨起血小板聚集高峰,这一结果符合阿司匹林在体内的药代动力学特

点和血小板的更新规律。另外,本研究对患者出院后进行 1 年跟踪随访研究发现,夜间组脑血管事件和全因性死亡发生率有低于日间组的趋势,但未表现出统计学意义上的差异,因此夜间服用阿司匹林能否增强其抗血小板疗效尚需要大样本临床研究证实。

综上所述,缺血性脑卒中患者日间和夜间服用阿司匹林对血小板聚集变化影响不同,夜间服药能消除晨起血小板聚集高峰,更契合心脑血管病发作时间特点。本研究局限性在于纳入样本数有限,可能对研究结论具有一定影响,后续仍有待更大样本研究进行验证。

## 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):258-273.
- [2] Oza R, Rundell K, Garcellano M. Recurrent Ischemic Stroke: Strategies for Prevention [J]. American Family Physician, 2017, 96(7):436-440.
- [3] Roberts B, Cuda A. Is warfarin safe and effective for prevention of noncardioembolic ischemic stroke? [J]. Evidence-Based Practice, 2016, 19(4):5-6.
- [4] Kapil N, Datta YH, Alakbarova N, et al. Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke [J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2016, 23(4):301-318.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, et al. Carotid Atherosclerosis and Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. Stroke, 2016, 47(6):1643-1646.
- [7] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(7):2160-2236.
- [8] 刘庆宪. 脑卒中发生的相关时间规律性临床研究 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2004, 25(1):74-76.
- [9] Jacob AU, Marc PB, Jeanphilippe C, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. Eur Heart J, 2016, 37(4):390-399.
- [10] Pastori D, Pignatelli P, Angelico F, et al. Incidence of Myocardial Infarction and Vascular Death in Elderly Patients With Atrial Fibrillation Taking Anticoagulants [J]. Chest, 2014, 147(6):1644-1650.
- [11] 余芬, 何静. 氯吡格雷在老年缺血性脑卒中患者的应用及 CYP2C19 基因多态性对预后的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(11):2066-2068.
- [12] Griffin RL, Falatko SR, Aslibekyan S, et al. Aspirin for primary prevention of stroke in traumatic cerebrovascular injury: Association with increased risk of transfusion [J]. Journal of Neurosurgery, 2018, 130(5):1-8.

(收稿日期:2019-12-11)

学术编辑:李荏清)