

## 阿司匹林单药抗血小板治疗的缺血性卒中患者复发危险因素分析

李 骞, 冯朴琼, 姚 勤, 陈寒梅, 赵 婷, 吴 晖  
(昆明医科大学第一附属医院临床药学中心, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨使用阿司匹林进行单抗二级预防的缺血性卒中患者复发的危险因素。**方法** 对 200 例使用阿司匹林单抗治疗 1 a 后的轻型和中型缺血性卒中患者进行回顾性的分析, 根据患者卒中是否复发分为未复发组和复发组, 使用单因素分析和多因素 Logistic 回归模型分析探讨相关指标是否为复发的高危因素, 并利用 ROC 曲线预测危险因素的临界值。**结果** 单因素分析显示有统计学意义的危险因素为血小板计数、同型半胱氨酸水平和 PEAR1 基因 rs12041331 位点的 A 等位基因( $P < 0.05$ )。多因素分析表明复发的独立危险因素为同型半胱氨酸水平 [ $OR = 1.16(1.089 \sim 1.240)$ ,  $P < 0.001$ ]。采用 ROC 预测的临界值为  $8.35 \mu\text{mol/L}$ (灵敏度 0.847, 特异度 0.532)。**结论** PEAR1 基因 rs12041331 位点的 A 等位基因、血小板计数和 Hcy 水平是导致阿司匹林单抗治疗的缺血性卒中患者复发的危险因素, Hcy 水平是导致阿司匹林单抗治疗的缺血性卒中患者复发的独立危险因素, 可利用 Hcy 水平预测阿司匹林单抗治疗的缺血性卒中患者复发的风险。

**[关键词]** 缺血性卒中; 复发; PEAR1 基因; 同型半胱氨酸; 危险因素

**[中图分类号]** R968 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2024)01 - 0078 - 05

## Risk Factors of Recurrence in Patients with Ischemic Stroke Treated with Aspirin Single Drug Antiplatelet Therapy

LI Qian, FENG Puqiong, YAO Qin, CHEN Hanmei, ZHAO Ting, WU Hui  
(Dept. of Pharmacy, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University,  
Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors of relapse in patients with ischemic stroke using aspirin for single drug antiplatelet therapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 200 patients with mild and medium ischemic stroke after 12 months of single drug treatment with aspirin, and the patients were divided into non-recurrence group and recurrence group according to the recurrence of stroke. Univariate analysis and multivariate logistic regression model were used to explore whether the related indicators were risk factors for recurrence. The ROC curve was used to predict the critical value of risk factors. **Results** Univariate analysis showed that platelet count, Hcy level and the A allele at rs12041331 site of PEAR1 gene were statistically significant risk factors ( $P < 0.05$ ). Multifactor analysis showed that the independent risk factor for recurrence was homocysteine level [ $OR = 1.16(1.089-1.240)$ ,  $P < 0.001$ ]. The critical value of ROC prediction was  $8.35 \mu\text{mol/L}$  (sensitivity 0.847, specificity 0.532). **Conclusions** The Hcy level, platelet count and A allele at rs12041331 site of PEAR1 gene are risk factors for recurrence in patients with ischemic stroke treated with aspirin for Single drug antiplatelet therapy. Hcy level is independent risk factor and can be used to predict the risk of recurrence.

**[Key words]** Ischemic stroke; Recurrence; PEAR1 gene; Homocysteine; Risk factor

**[收稿日期]** 2023 - 10 - 12

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2019J1237); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(202101AY070001-090)

**[作者简介]** 李骞(1986~), 男, 云南楚雄人, 遗传学博士, 讲师, 主要从事临床药学工作。

**[通信作者]** 吴晖, E-mail: wuhui@kmmu.edu.cn

缺血性卒中(Ischemic stroke)是复发风险较高的脑血管病。缺血性卒中复发具有较高的致残率、致死率,但进行二级预防可有效降低患者复发、致残和致死的风险。缺血性卒中二级预防的主要措施为抗血小板治疗,其中阿司匹林可以通过导致环氧化酶(cyclooxygenase, COX)失活来达到抗血小板聚集的目的,可在急性期后用于二级预防的单抗治疗<sup>[1]</sup>。但是在临床应用中,阿司匹林在患者中的疗效具有较大的个体差异,有的患者可能会出现药物治疗效果不佳,而引起疗效个体化差异的因素包括遗传因素,生理因素和病理因素等。本研究旨在对阿司匹林单抗治疗后再发卒中的危险因素进行分析,为阿司匹林的个体化用药和卒中复发的预防提高参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

收集2017年1月至2019年6月在云南省昆明市某三甲医院神经内科或介入与卒中科住院治疗,确诊为轻中型缺血性卒中的患者信息资料,筛选出200例患者纳入研究。纳入标准:(1)病历中有明确的缺血性卒中诊断;(2)使用氯吡格雷和阿司匹林双抗后继续使用阿司匹林进行单抗抗血小板治疗;(3)使用他汀类药物降脂治疗;(4)进行阿司匹林相关的PEAR1基因型检测。排除标准:(1)有凝血功能障碍者;(2)有严重心脏、肾脏和肝脏等疾病的患者;(3)近期有重大外科手术者。本研究已获昆明医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准[(2023)伦审L第2号]。

### 1.2 研究方法

收集患者入院治疗时年龄、性别、吸烟、饮酒、Essen评分、NIHSS评分、同型半胱氨酸、总胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白、血小板计数,PEAR1基因rs12041331位点基因型等情况,在阿司匹林单抗治疗12个月后电话随访,以患者是否复发缺血性卒中为依据分为复发组和未复发组。

### 1.3 统计学处理

以SPSS27.0软件对数据进行统计分析,计数资料采用“ $n(\%)$ ”表示,使用卡方检验,计量资料符合正态分布的以“均数 $\pm$ 标准差”表示,使用Student  $t$  检验进行组间比较;非正态分布的资料使用“中位数(四分位数区间)”表示,使用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。使用多因

素 Logistic 回归分析来血小板计数和同型半胱氨酸的优势比(OR),利用ROC曲线计算曲线下面积(AUC),灵敏度和特异度, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象基本情况

共纳入有效病例200例,男性146例,女性54例,以阿司匹林单抗治疗12个月是否复发卒中为观察终点,将患者分为复发组59例,未复发组141例,复发率为29.5%。

### 2.2 单因素分析

200例患者中,2组患者在血小板计数和同型半胱氨酸间存在差异,未复发组均低于复发组( $P < 0.05$ ),而年龄、性别、入院时的NIHSS和ESSEN评分、凝血功能、总胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白在2组间无差异,见表1。

### 2.3 PEAR1基因型

对患者的PEAR1基因rs12041331位点基因型进行统计,在未复发组和复发组均存在GG、GA和AA3种基因型,基因频率符合哈德温伯格平衡( $P > 0.05$ ),见表2。

对等位基因和基因型与阿司匹林单抗治疗后是否复发进行相关性分析,结果显示在未复发组和复发组中,等位基因A的频率与复发风险相关( $P < 0.05$ ,  $OR = 1.869$ )。将基因型分组后进行分析,GA+AA基因型相较于GG基因型与复发风险密切相关( $P < 0.05$ ,  $OR = 2.053$ );AA基因型相较于GG+AA基因型与复发风险密切相关( $P < 0.05$ ,  $OR = 2.487$ ),见表3。

### 2.4 多因素 Logistic 回归分析

将表1中 $P < 0.05$ 的变量血小板计数和同型半胱氨酸纳入多因素 Logistic 回归,结果显示同型半胱氨酸是TIA复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表4。

### 2.5 ROC曲线预测分析

将同型半胱氨酸作为检验变量构建ROC预测曲线,采用曲线下面积(AUC)评估ROC的预测效能,差异具有统计学意义。在ROC曲线中,Youden指数(Youden index)是常用的综合评价指标,同时包含灵敏度和特异度2个指标的值,Youden指数与预测效果和真实性呈正相关,见图1。本研究预测结果见表5,当Youden指数最大(0.379)时,对应ROC曲线上的最佳临界值为8.35,即当同型

表 1 2 组间一般资料比较 [ $n(\%) / M(P_{25}, P_{75}) / (\bar{x} \pm s)$ ]Tab. 1 Comparison of general data between the two groups [ $n(\%) / M(P_{25}, P_{75}) / (\bar{x} \pm s)$ ]

临床指标	未复发组( $n = 141$ )	复发组( $n = 59$ )	检验值( $F/Z/\chi^2$ )	$P$
年龄(岁)	59.89 ± 12.05	57.8 ± 12.46	0.034	0.268
性别				
男	104(73.75)	42(71.19)	0.1396	0.709
女	37(26.25)	17(28.81)		
有无吸烟				
吸烟	76(53.9)	26(44.07)	1.609	0.205
不吸烟	65(46.1)	33(55.93)		
有无饮酒				
饮酒	35(24.82)	20(33.90)	1.718	0.190
不饮酒	106(75.18)	39(66.10)		
入院时NIHSS评分(分)				
轻度(0~4)	109(77.30)	47(79.66)	0.1346	0.714
中度(5~15)	32(22.70)	12(20.34)		
入院时ESSEN评分(分)				
低危(0~2)	44(31.21)	19(32.20)	0.019	0.890
高危(3~6)	97(68.79)	40(67.80)		
凝血功能(INR)	1.01(0.98, 1.08)	1.02(0.99, 1.07)	-0.134	0.509
血小板计数	209.00(166.00~253.00)	220.00(180.00, 285.00)	-1.559	0.028*
总胆固醇(mmol/L)	3.75(3.00, 4.43)	3.78(3.22, 4.52)	-1.010	0.397
高密度脂蛋(mmol/L)	1.01(0.85, 1.23)	1.01(0.84, 1.19)	0.820	0.295
低密度脂蛋(mmol/L)	2.18(1.69, 2.91)	2.32(1.77, 2.89)	-1.015	0.315
甘油三脂(mmol/L)	1.49(1.12, 2.00)	1.66(1.15, 2.21)	-1.286	0.332
同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )	8.20(6.05, 11.50)	12.00(9.00, 17.00)	-5.337	< 0.001*

\* $P < 0.05$ 。表 2 2 组间等位基因和基因型分布频率 [ $n(\%)$ ]Tab. 2 Distribution of allele and genotype frequencies between two groups [ $n(\%)$ ]

等位基因/基因型	未复发组( $n = 141$ )	复发组( $n = 59$ )
GG	64(45.39)	17(28.82)
GA	60(42.55)	27(45.76)
AA	17(12.06)	15(25.42)
G	188(66.66)	61(51.69)
A	94(33.34)	57(48.31)

半胱氨酸超过该值时,复发的风险较高,见图 1。

### 3 讨论

抗血小板治疗是预防缺血性卒中患者血栓发生的有效手段。阿司匹林是广泛应用的抗血小板聚集药物,其不仅用于缺血性卒中急性期的治疗,在缺血性卒中的预防中也发挥重要作用,可有效

表 3 2 组间 PEAR1 基因 rs12041331 位点等位基因和基因型分布频率比较( $n$ )Tab. 3 Comparison of allele and genotype frequencies between two groups ( $n$ )

等位基因/基因型	未复发组( $n = 141$ )	复发组( $n = 59$ )	$P$	OR(95%CI)
G <sup>a</sup>	188	61	0.007*	1.869(1.206~2.896)
A	94	57		
GG <sup>a</sup>	64	17	0.040*	2.053(1.068~3.949)
GA+AA	77	42		
GG+GA <sup>a</sup>	124	44	0.033*	2.487(1.146~5.398)
AA	17	15		

a: 参照等位基因/基因型; \* $P < 0.05$ 。

表 4 复发危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Logistic regression analysis for relevant indicators in risk factors for recurrence

指标	回归系数	标准误	统计量	OR	95%CI	P
血小板计数	0.004	0.002	3.347	1.004	1.000 ~ 1.008	0.067
同型半胱氨酸	0.150	0.033	20.469	1.162	1.089 ~ 1.240	< 0.001*

\* $P < 0.05$ 。

表 5 同型半胱氨酸对复发风险的预测价值

Tab. 5 The predictive value of homocysteine level on the risk of recurrence

危险因素	临界值	灵敏度	特异度	Youden指数	AUC(95%CI)	P
同型半胱氨酸	8.35	0.847	0.532	0.379	0.711(0.668 ~ 0.810)	< 0.001

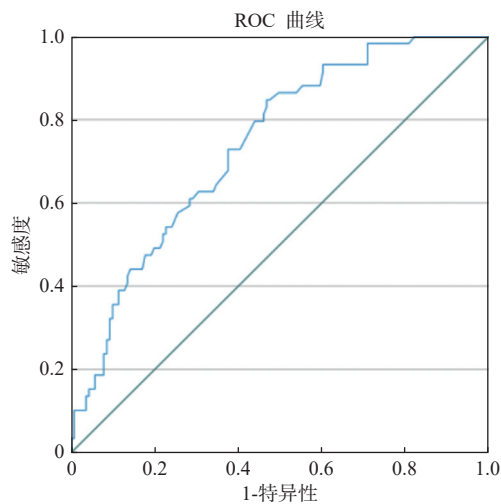


图 1 预测因子为同型半胱氨酸的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of the homocysteine

降低卒中的再发率和致残致死率<sup>[1]</sup>。临床用药过程中,部分患者按标准剂量使用阿司匹林后并未达到预期的抗血小板效果,将会导致卒中再发风险增高<sup>[2-3]</sup>。

有研究发现高龄、男性、吸烟等因素是阿司匹林疗效不佳和卒中复发的高危因素,可能会导致心脑血管不良结局的发生<sup>[4-6]</sup>,朱筱琦等<sup>[7]</sup>研究却发现年龄、性别、吸烟和急性复发性脑梗死患者的阿司匹林疗效不具有相关性,但过量饮酒与阿司匹林疗效不佳相关。本研究中年龄、性别、吸烟和饮酒与阿司匹林单抗治疗后卒中的复发没有相关性,可能与不同研究纳入的患者病种及人群结构组成相关。本研究纳入患者为轻中度患者,年龄结构类似且男性较多可能是造成与其它研究结果不一致的主要原因。

高脂血症和高胆固醇血症是缺血性卒中的危险因素,低密度脂蛋白、甘油三酯和总胆固醇与缺血性卒中的发生密切相关<sup>[7-8]</sup>。本研究中总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和甘油三酯均与阿司匹林单抗治疗后的缺血性卒中复发不具

有相关性,这可能与本研究纳入患者均在使用他汀类药物进行降脂治疗相关。赵楠楠等<sup>[9]</sup>研究发现血小板计数与急性缺血性卒中早期预后不良没有相关性。本结果显示血小板计数虽在 2 组间有差异,但并不是阿司匹林单抗患者缺血性卒中复发的独立危险因素,因此血小板计数与复发风险是否存在相关性还需进一步开展研究。

血小板内皮素聚集受体-1(platelet endothelial aggregation receptor-1, PEAR1)是血小板跨膜蛋白,可以通过激活 PEAR1 依赖的 GP IIb 和 GP IIIa 功能传递信号,影响血小板的聚集与活化<sup>[10]</sup>。PEAR1 基因 rs12041331 位点基因型与患者服用阿司匹林后不良事件的发生密切相关<sup>[11]</sup>。李建设等<sup>[12]</sup>的研究发现长期服用阿司匹林的缺血性卒中患者中携带突变纯合 AA 基因型会增加患者的复发风险。Lewis 等<sup>[13]</sup>发现使用阿司匹林治疗的冠心病患者携带 A 等位基因心血管血栓事件发生风险增高。本研究结果显示 A 等位基因、AA 基因型和 A 等位基因携带者(GA+AA)均与缺血性卒中复发具有相关性( $P < 0.05$ ),结果与之前研究结果一致且更为全面,提示 PEAR1 基因 rs12041331 位点的 A 等位基因可能会改变蛋白的活性或表达量,从而引起使用阿司匹林单抗治疗的缺血性卒中患者复发风险增高。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是卒中等脑血管病的独立危险因素,但其作用机制尚不明确,可能与叶酸含量、凝血功能、平滑肌细胞增生、血管内皮损伤和干扰脂肪代谢相关<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现在大动脉粥样硬化型脑梗死患者中,高 Hcy 水平( $> 15.5 \mu\text{mol/L}$ )的患者卒再发率较低水平患者升高 1.76 倍。本研究发现单因素分析中 Hcy 水平在 2 组间具有差异,复发组的同型半胱氨酸水平显著高于未复发组,多因素 Logistic 回归分析显示 Hcy 水平是阿司匹林单抗治疗患者缺血性卒中复发的独立危险因素,研究结果与之前研究一致。

通过 ROC 曲线分析发现 Hcy 水平可以较好预测缺血性卒中的复发风险。曲线中 AUC 在 0.7 ~ 0.9 时有一定准确性, 本研究中 AUC 为 0.711, 最佳临界值为 8.35  $\mu\text{mol/L}$ , 提示 Hcy 水平可以用来预测阿司匹林单抗治疗患者缺血性卒中的复发风险, 当 Hcy 水平超过 8.35  $\mu\text{mol/L}$  时复发风险较高。

综上所述, 使用阿司匹林进行单抗治疗的缺血性卒中患者有复发的风险, PEAR1 基因 rs12041331 位点的 A 等位基因和 Hcy 水平升高是导致复发的高危因素。由于纳入样本和指标较少等因素限制, 今后还需加大样本量和纳入指标进一步探讨阿司匹林单抗治疗缺血性卒中失败的危险因素, 为缺血性卒中的个性化用药提供参考。

### [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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(10): 1071.
- [2] 诸葛瑞琪, 刘梅林. 阿司匹林用于心血管疾病一级预防的进展[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(3): 211.
- [3] Alberts M J, Bergman D L, Molner E, et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease[J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 175.
- [4] Kasotakis G, Pipinos II, Lynch T G. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(6): 1500.
- [5] Haines J M, Lee P M, Hegedus R M, et al. Investigation into the causes of aspirin resistance in healthy dogs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2019, 42(2): 160.
- [6] Meirhaeghe A, Cotel D, Cousin B, et al. Sex differences in stroke attack, incidence, and mortality rates in northern France[J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2018, 27(5): 1368.
- [7] 朱筱琦, 陆学胜. 急性复发性脑梗死患者发生阿司匹林抵抗的相关性分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(9): 1194.
- [8] 孟文超, 高美景, 王立羽. 阿托伐他汀治疗老年缺血性卒中合并高脂血症患者的疗效与安全性[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(6): 700.
- [9] 赵楠楠, 郑印, 黄穹琼, 等. 急性缺血性脑卒中早期预后不良的危险因素分析及预测模型构建[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(4): 456.
- [10] Lewis J P, Riaz M, Xie S, et al. Genetic variation in PEAR1, cardiovascular outcomes and effects of Aspirin in a healthy elderly population[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(6): 1289.
- [11] Faraday N, Yanek L R, Yang X P, et al. Identification of a specific intronic PEAR1 gene variant associated with greater platelet aggregability and protein expression[J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3367.
- [12] 李建设, 孟轲, 赵剑婷, 等. PEAR1 基因多态性对长期服用阿司匹林脑梗死患者复发的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(20): 26.
- [13] Lewis J P, Ryan K, O'Connell J R, et al. Genetic variation in PEAR1 is associated with platelet aggregation and cardiovascular outcomes[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013, 6(2): 184.
- [14] 张鸥, 刘洋, 蒙航娟, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑卒中关系研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(12): 1840.
- [15] Shi Z, Liu S, Guan Y, et al. Changes in total homocysteine levels after acute stroke and recurrence of stroke[J]. *Sci Rep-UK*, 2018, 8(1): 6993.