

不同剂量阿斯匹林抑制血小板聚集功能时效探讨

中华医学检验杂志 1998 年第 5 期第 21 卷 *论著*

作者：丛玉隆 张岩 殷宗健 邓新立

单位：100853 北京，解放军总医院临检科

关键词： 血小板聚集试验；阿斯匹林

【摘要】 目的 探讨阿斯匹林常用剂量下，血小板聚集率的变化规律及诱导剂的选择。

方法 30 名经体检健康的自愿者，随机分为 3 组。第一组一次服用 200 mg 阿斯匹林，第二组初服 100 mg 阿斯匹林后每日 50 mg 追加量，连服 7 天。第三组口服 50 mg 阿斯匹林。各组分别在不同时间进行采样，样本用花生四烯酸、瑞斯托霉素、胶原、二磷酸腺苷 (ADP) 四种诱导剂进行血小板聚集实验。**结果** 第一组停药第 7 天，血小板聚集率恢复到服药前水平。花生四烯酸诱导的血小板聚集实验对口服阿斯匹林最为敏感。第二组，血小板聚集率在服药的 7 天及停药后 9 天内与用药前差异有非常显著意义 ($P < 0.01$)，在第 10 天差异有显著意义 ($P < 0.05$)，第 11 天恢复至服药前水平。以上两组，花生四烯酸诱导的血小板聚集率的变化比其他诱导剂诱导的变化明显。第三组 3 天内血小板功能仍受明显抑制。**结论** 首服剂量越大，维持服药的时间越长，血小板聚集功能恢复所需时间越长。花生四烯酸诱导的血小板聚集实验是监测阿斯匹林剂量比较理想的实验。

The Dynamic Changes of Platelet Aggregation In Treatment of Aspirin Cong yulong, Zhang Yan, Yin Zongjian, et al. Deng Xinli PLA General Hospital, Beijing 100853

【Abstract】 Objective Approach of the dynamic changes of platelet aggregation in treatment of aspirin. **Methods** Three groups (A, B and C) of volunteers were given different dose of aspirin: 200 mg were given only day on A group (n=10); B group (n=10), 100 mg in the first day, then 50 mg/day in 7 days; 50 mg were given only day on C group (n=10). Platelet-rich plasma were obtained in planed days: A group, every day for 7 days after oral aspirin treatment; B group, in the 4th and 7th day after oral aspirin treatment, and the 6th, 8th, 10th and 11th day after finishing oral aspirin treatment; C group, in 2h, 24h, 48h, 72h after oral aspirin treatment. Then platelet aggregation induced by ADP, collagen, ristocetin and arachidonic acid were examined. **Result** A group, platelet aggregation restored in the 7th day after finishing oral aspirin treatment; B group, in the 18th day after finishing oral aspirin treatment; C group, not restored in the 3rd day after finishing oral aspirin treatment yet. In oral aspirin treatment, there were more sensitive change in platelet aggregation induced by arachidonic acid than other inductor. **Conclusion** That aspirin inhibit platelet aggregation was relation with dose and the duration of oral aspirin therapy. The platelet aggregation induced by arachidonic acid is available for monitoring oral aspirin therapy.

【Key words】 Platelet aggregation Aspirin

阿斯匹林是常用的抗血栓药物之一。然而究竟服用多大剂量可以抑制血小板功能，停药多长时间可使其功能恢复文献报道甚少。作者观察了服用不同剂量组，用药过程及停药后不同时间各种诱导剂致使血小板聚集功能的变化，旨在使临床合理分析血小板聚集功能实验结果并为用药提供实验依据。

材料与方

1. 样本来源：30 名经体检健康的自愿者，随机分为 3 组。第一组：一次服用 200 mg 阿

斯匹林，服药后间隔 24 小时取样，连续取样 7 天。第二组：初服 100 mg 阿斯匹林后每日 50 mg 追加量，连服 7 天。此组病人从开始服药后第 4 天和第 7 天取样。停药以后，于第 6、8、10、11 天取样。第三组：男女各 5 例，口服 50 mg 阿斯匹林后于 2、24、48、72 小时取样。

以上各组病人服药前均取样作为对照。

2. 仪器与试剂：(1) 仪器：血小板聚集仪、Coulter-RI 血液分析仪。(2) 诱导剂：花生四烯酸(AA)、瑞斯托霉素(RIS)、胶原(COL)为美国 Piopool 公司产品，二磷酸腺苷(ADP)为上海生物化学试剂厂产品。

3. 检测：血小板聚集：取 3.8%枸橼酸钠抗凝血(1:9)，800 r/min，离心 5 分钟提取富含血小板血浆(PRP)，再 3 500 r/min 离心 10 分钟提取乏血小板血浆(PPP)，用血液分析仪计数血小板，用乏血小板血浆调整 PRP 至 $250 \times 10^9/L$ ，用 PPP 作空白，进行不同诱导剂的血小板聚集试验。

结果与统计

所有数据计算出平均值和标准差，并各组间进行完全随机方差检验，服药后处理组与服药前进行均数比较(DUNNETT 检验)。

1. 1 次服用 200 mg 阿斯匹林后各时间血小板聚集率变化见表 1。

表 1 口服 200 mg 阿斯匹林给药前后
血小板聚集率(%)均值变化

时间	AA	RIS	COL	ADP
给药前	78.4	88.4	59.8	42.3
给药后				
1d	9.6	83.6	42.5	31.2
2d	16.3	85.5	46.6	38.7
3d	18.3	86.0	49.2	42.5
4d	20.2	87.0	52.2	47.5
5d	36.5	86.1	58.3	47.9
6d	43.4	81.2	61.5	50.0
7d	69.6	82.4	57.8	46.6

从表 1 可以看出，花生四烯酸诱导的血小板聚集对阿斯匹林最为敏感，直到停药第 7 天，血小板聚集率才恢复正常，瑞斯托霉素诱导血小板聚集不受阿斯匹林的影响。而 ADP 和胶原诱导的聚集分别在停药的第 3 和第 5 天恢复到用药前水平。

2. 第 1 天口服 100 mg，后连续每日口服 50 mg 7 天组结果见表 2。花生四烯酸诱导的聚集率在服药的 7 天及停药后 9 天内与用药前差异有非常显著意义($P < 0.01$)，在第 10 天差异有显著意义($P < 0.05$)，第 11 天恢复至正常，ADP 和胶原在停药第 6 天恢复正常。瑞斯托霉素诱导的聚集始终维持在正常水平。

3. 第三组病人的结果见表 3。结果显示，10 例正常人一次服用 50 mg 后，3 天内花生四烯酸诱导血小板聚集率变化，可见 3 天内血小板功能仍受明显抑制，但较服用 200 mg 者轻。前者停药 3 天时，男女聚集率分别为用药前的 40%(24.8/62.5)和 77.2%(37.1/48)，而后者仅为 23%(18.3/78.4)。

表 2 连续口服 50 mg 阿斯匹林给药前后
血小板聚集功能变化(%)

时间	AA	RIS	COL	ADP
给药前	68.5	84.2	56.0	40.0
给药期间				
4d	8.3	86.5	40.5	26.5
7d	16.0	84.0	42.0	30.2
停药后				
6d	20.2	86.2	59.8	38.1
8d	24.3	82.6	61.2	40.2
9d	30.7	84.7	60.5	42.8
10d	43.2	83.5	82.0	39.8
11d	68.3	85.7	60.9	39.6

表3 一次服用 50 mg 阿斯匹林，男女两组血小板聚集率的变化

性别	给药前	停药后			
		2h	24h	48h	72h
男	62.5	29.0(46%)	12.2(20%)	14.3(23%)	24.8(40%)
女	48.0	22.3(46%)	10.5(24%)	24.4(47%)	37.1(77%)

括号内值为此时相聚率相当于给药前聚集率的百分比

讨论

血栓性疾病是临床各科常见的疾病。血小板在血栓形成中起着重要作用，人们希望应用其具有抗血小板作用的药物来防治血栓栓塞性疾病。

阿斯匹林是环氧化酶抑制剂，能使该酶第 530 位的丝氨酸残基乙酰化，破坏了酶活性中心从而阻断了血栓烷的合成。文献报道以一次服用 325 mg 阿斯匹林就可以抑制血小板大约 90%的环氧化酶，因为，药物抑制是不可逆的，一次用药即可使血小板的功能障碍持续一段时间，直至骨髓巨核细胞产生一定数量新的血小板取代已受抑制的外周血小板，其聚集功能才能得到恢复。

临床工作中究竟应用多少剂量阿斯匹林可起防治效果又减少副作用，目前各家医院报道不一，尤其是停药后多长时间血小板聚集力即可恢复使口服此类药物病人因其它疾病需要手术时不致产生出血现象，迄今尚未有系统的实验数据或临床报道。为此，笔者进行了前述的实验探讨。

1. 从结果可以看出 3 种方式口服阿斯匹林均可明显抑制血小板的聚集功能，但作用强度与持续时效不同。一次口服 200 mg 停药后第 7 天才能使花生四烯酸诱导聚集功能恢复，一次口服 50 mg，停药 3 天内血小板聚集受到抑制。但其受抑强度明显低于前者(第 3 天时分别相当于给药的聚集率分别是 40%和 77%)。说明抑制时间与服药剂量有关。对比表 1 和表 2 可以看出连续给药后停药较一次口服后停药更能持续对血小板的抑制作用。这可能是阿斯匹林抑制血小板功能是不可逆的，只有新生的血小板达到一定比例才能使血小板聚集。由于连续用药较一次用药能更多地抑制血小板，因此停药后功能恢复较慢。从这些结果可以认为：(1)血小板功能的恢复与用药剂量及用药方法相关，一次服用 200 mg 停药后第 1、3 天，花生四烯酸诱导聚集率是原来的 12.2%(19.6/78.4)，23.3%(18.3/78.4)，第 5 天仅为 46.5%(36.5/78.4)，而一次服用 50 mg 者，停药第 3 天，男女聚集率相当服药前的 40%和 77%。

(2)连续口服与一次服药同样剂量停药后，血小板的功能恢复也明显不同，这一点在需停药后手术的病人有较重要的参考价值。

2. 表 1、2 显示了不同诱导剂对同一标本的血小板作用后，聚集率明显不同。这与血小板的聚集原理有关。前已述及阿斯匹林可抑制环氧化酶，使花生四烯酸代谢障碍，阻断对血小板聚集有很大诱导作用的 TXA₂ 的产生，因此，血小板聚集受到抑制持续时间长。由于花生四烯酸代谢的障碍，使血小板内钙流受阻，进而影响了 ADP 和胶原诱导的聚集，但其持续时间短，瑞斯托霉素的聚集与 TXA₂ 及血小板钙浓度无关。服用阿斯匹林不引起其诱导的聚集变化。临床工作中应根据不同的诊断目的，选择不同的诱导剂进行血小板聚集实验。在抗血栓治疗中服用阿斯匹林后观察疗效，首先，应选用花生四烯酸作聚集剂观察血小板聚集率，但由于血小板膜上存在可以导致聚集的多种受体，其功能受抑程度与花生四烯酸诱导结果并不同步，因而在分析药物作用时应兼顾多项指标变化(至少要考虑花生四烯酸和 ADP 两项诱导聚集率)。反之，在分析停药后，血小板功能恢复(特别是需要手术时)更要注意综合分析，切不可只观察 ADP 的诱导变化，而忽视花生四烯酸诱导的血小板聚集率这一指标。

3. 表 3 显示男女对阿斯匹林反应不同，特别是女性的反应持续程度明显有别于男性，此点对临床用药或疗后观察也许具有一定的参考价值。