

抗血小板治疗导致胃肠道损伤及其防治的研究进展

蓝宇, 路国涛

蓝宇, 路国涛, 北京大学第四临床医学院 北京积水潭医院消化科 北京市 100035

蓝宇, 主任医师, 教授, 主要从事胃肠运动障碍与疾病以及消化疾病的内镜诊治的研究。

作者贡献分布: 本研究的试验设计和论文部分撰写及修改由蓝宇负责; 路国涛进行资料查找和部分文章撰写。

通讯作者: 蓝宇, 主任医师, 教授, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京大学第四临床医学院, 北京积水潭医院消化科。lanyu-mail@sohu.com

电话: 010-58516917

收稿日期: 2012-02-08 修回日期: 2012-03-11

接受日期: 2012-05-18 在线出版日期: 2012-06-18

Preventive and therapeutic strategies for gastrointestinal injury associated with antiplatelet therapy

Yu Lan, Guo-Tao Lu

Yu Lan, Guo-Tao Lu, Department of Gastroenterology, the Fourth Clinical Medical College of Peking University; Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China

Correspondence to: Yu Lan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Clinical Medical College of Peking University; Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xijiekou East Road, Xicheng District, Beijing 100035, China. lanyu-mail@sohu.com

Received: 2012-02-08 Revised: 2012-03-11

Accepted: 2012-05-18 Published online: 2012-06-18

Abstract

Antiplatelet therapy is the basic therapy for cardiovascular diseases and is widely used in clinical practice. It can cause damage to the gastrointestinal tract and induce severe events such as gastrointestinal bleeding. It is very important for clinicians to prevent and treat this side effect in patients taking low-dose aspirin and clopidogrel. In this paper we discuss the mechanism, prevention and treatment of gastrointestinal injury caused by aspirin and clopidogrel, and introduce the consensus recommendations on reducing the gastrointestinal risk of antiplatelet therapy.

Key Words: Antiplatelet therapy; Gastrointestinal injury; Preventive and therapeutic strategies

Lan Y, Lu GT. Preventive and therapeutic strategies for gastrointestinal injury associated with antiplatelet therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(17): 1489-1494

摘要

抗血小板药物治疗是进行心脑血管疾患预防及治疗的基石, 广泛应用于临床。但长期使用可造成胃肠道损害, 导致消化道出血等严重不良事件发生。如何在抗血小板治疗的同时进行消化系统不良反应的防治, 是目前临床面临的重要问题。本文就常用抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷导致胃肠道损害的作用机制、特点、防治措施等相关问题进行阐述, 并对抗血小板药物相关消化道出血诊治指南和专家共识介绍。

关键词: 抗血小板药物; 胃肠道损害; 防治策略

蓝宇, 路国涛. 抗血小板治疗导致胃肠道损伤及其防治的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(17): 1489-1494

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/1489.asp>

0 引言

大量循证医学证据已证实抗血小板药物对心脑血管疾病一级、二级预防的重要性。小剂量阿司匹林(low dose Aspirin, LDA)广泛应用于冠心病、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑梗塞等心脑血管疾病的治疗, 尤其是对于急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)或植入药物洗脱支架(DES)的患者, 临床上更强调LDA联合氯吡格雷双重抗血小板药物的使用^[1], ACS(非ST段抬高患者), 阿司匹林与氯吡格雷合用, 较单用阿司匹林者心血管死亡、非致死性心肌梗死或中风降低20%。但随着阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物的广泛使用, 消化系统不良事件也日渐增多, 而至今仍未引起临床医师的足够认识和重视, 实际防治工作不容乐观^[2]。对于需抗血小板治疗的患者, 评价及权衡心脑血管缺血性疾病发作及胃肠出血风险, 用药过程中注意认识抗血小板治疗导致的消化系统不良反应的表现, 采取有效的预防措施及正确处理严重消化系统不良反应非常必要。

1 胃肠道损伤的作用机制

1.1 阿司匹林相关胃肠道损伤的机制

1.1.1 局部作用: 阿司匹林(Aspirin, ASA)对胃黏

■背景资料

随着抗血小板药物的广泛应用, 其导致胃肠道损害渐被关注。本文就抗血小板药物致胃肠损害的机制、特点、防治措施等问题进行介绍。

■同行评议者

陈贻胜, 教授, 福建省立医院

■ 研发前沿

以往虽曾有阿司匹林(ASA)引起胃黏膜损伤的综述性文章,但针对抗血小板药物治疗作为专题的较少。文中的防治抗血小板治疗的对策及氯吡格雷和PPI的相互作用等均是当前的热点话题。

膜有直接的损伤作用。在酸性环境下ASA不能离子化而以原物溶解于胃液,脂溶性的ASA原物能穿透胃黏膜上皮细胞膜,破坏黏膜屏障^[3]。ASA能透过胃黏膜上脂质蛋白膜层,破坏脂蛋白膜的保护作用;ASA在胃内崩解,还可增加白三烯等细胞毒性物质释放,进而造成胃黏膜损伤^[4]。

1.1.2 全身作用:生理性环氧化酶COX-1存在于胃肠黏膜、肾脏、内皮细胞、血小板等部位,被激活后合成前列腺素I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)、前列腺素E₂(PGE₂)和血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)等,起到保护胃肠黏膜,维持正常肾脏灌注,调节血管张力及血小板凝集等作用。ASA可使环氧化酶(COX)活性中心的丝氨酸乙酰化,抑制胃黏膜的COX-1和COX-2活性,使血小板生成TXA₂受到抑制,从而起到抗血小板聚集作用。与此同时,ASA抑制COX-1,使前列腺素合成减少,进而使胃黏液及HCO₃⁻分泌减少,胃黏膜血流减少,影响胃黏膜上皮的再生与更新,从而削弱了胃黏膜屏障功能,在胃酸、胃蛋白酶等内源性因素作用下,导致胃黏膜损伤。TNF- α 及ICAM-1在小剂量ASA引起的胃黏膜损伤的发病机制中亦起一定的作用^[5]。

1.2 氯吡格雷引起胃肠道损伤的作用机制 氯吡格雷作为非竞争性血小板ADP受体拮抗剂,可抑制血小板聚集和促血管生长因子合成,进一步导致血小板源性生成因子释放减低和血管内皮生长因子合成减少,从而导致新生血管形成障碍,使得胃肠受损伤黏膜修复受阻^[6]。因此,氯吡格雷不是溃疡产生的直接原因,而是通过抑制血小板聚集及新生血管形成阻碍溃疡愈合,诱发已存在的无临床症状的溃疡出血。尚无确切证据表明氯吡格雷具有独立的损伤胃肠道黏膜的作用。

2 消化系统损伤的临床表现及特点

2.1 阿司匹林 研究表明,ASA可使消化系统损害危险增加2-4倍^[7]。服用ASA的早期,更易发生胃黏膜损伤。在服药后12 mo内为高发阶段,3 mo达高峰^[4]。随着应用ASA时间的延长,胃黏膜具有一定的适应性及耐受性,黏膜损伤反而减低。此类适应性改变的发生机制尚不清楚,但是认为与PG合成无关。临床常见的不良反应有恶心呕吐、上腹疼痛、上腹胀、反酸、烧心、呕血、黑便等临床症状及消化道糜烂出血、消化道溃疡或穿孔、食管炎等上消化道病变。我院进行的ASA相关胃肠道损伤的调查结果提示,ASA所导致的消化系统症状前3位为反酸、烧心及上腹

痛,还有腹胀、呕吐、嗝气等消化不良症状及黑便;在消化道出血的患者中,多数无明显消化系统症状。ASA所致溃疡多为无痛性,易发生出血及穿孔^[4],所以接受抗血小板药物治疗患者的消化道出血的监测尤为重要。

ASA相关消化系统损伤呈剂量相关性。Serebruany等^[8]的荟萃分析显示:<100 mg/d、100-200 mg/d和>200 mg/d剂量ASA的总出血事件发生率分别为3.7%、11.3%和9.8%。美国心脏协会、欧洲心脏协会指南共同推荐对于冠状动脉疾病以及动脉粥样硬化性血管疾病的患者,均应长期服用LDA 100 mg/d(75-150 mg/d)。一项长达5年的观察队列研究显示,即使服用LDA,患者因上消化道出血而住院的年住院率仍占总人群的0.6%^[9]。尚无循证医学证据显示ASA肠溶片或ASA缓释剂能有效减低消化系统不良反应^[10,11]。

2.2 氯吡格雷 CAPRIE研究通过对11 300多患者(其中7 000多患者接受治疗1年或以上)的临床观察,评价氯吡格雷的安全性^[12]。研究显示,氯吡格雷组胃肠道反应的发生率为27.1%,由于胃肠道的不良反应而退出治疗的患者占3.2%。常见症状为腹痛(6.0%)、腹泻(4.5%)、消化不良(5.0%)、消化道出血(2.0%)、消化道溃疡(0.7%)等,需住院治疗的出血占0.7%。国内调查结果显示,服用氯吡格雷组患者消化系统不良反应发生率为18.6%,较ASA低,而消化性溃疡、出血的比例为5.9%、5.1%,与ASA比较无统计学差异^[13]。

2.3 联合用药 联合服用ASA和氯吡格雷双重抗血小板治疗患者的消化系统不良反应事件明显高于单药抗血小板治疗。Delaney等^[14]的研究表明,ASA联合应用氯吡格雷消化系统不良反应事件明显增加,高于ASA或氯吡格雷单一药物治疗。CURE研究表明,ASA(75-325 mg)联合氯吡格雷(75 mg)治疗1年,能有效减低心血管事件发生率,但与单用LDA相比,消化道出血率明显增高^[15]。ASA或氯吡格雷合并服用非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)或华法令相关的消化系统损伤均高于单一用药。此外,ASA合并服用糖皮质激素、螺内酯及抗抑郁药物等均能增加消化系统不良反应的风险^[7]。

3 胃肠道损害的防治措施

3.1 氯吡格雷能否替换阿司匹林 对于长期服用ASA而出现胃肠道不良事件,尤其是上消化道出血患者,是否可以单独使用氯吡格雷替换ASA? CAPRIE研究将ASA 325 mg/d与氯吡格雷75 mg/d进行随机、双盲对照研究,显示氯吡

格雷75 mg、ASA 325 mg患者因胃肠道出血住院率分别为0.7%和1.1% ($P = 0.012$), 因此曾认为, 对于不能耐受ASA的急性冠脉综合征的患者, 可使用氯吡格雷^[12]. 对此, 早在2006年ESC稳定性冠心病指南就曾提出质疑: 因325 mg ASA并不是治疗冠心病的最佳疗效剂量(75-150 mg), CAPRIE研究中氯吡格雷的疗效可能被高估^[16]. Lanas等^[17]回顾性分析了内镜下确诊的上消化道溃疡合并出血病例2 777例, 对照病例5 532例, 结果表明使用氯吡格雷75 mg/d者胃肠道出血风险与使用ASA 100 mg/d者出血风险相当. Serebruany等^[18]对51个研究共338 191例患者进行荟萃分析结果显示: LDA和双嘧达莫的出血危险最低; 当ASA剂量>100 mg时, 可增加出血事件发生的危险, 与氯吡格雷和噻氯匹啶相似; LDA的安全性高于氯吡格雷. Chan等^[19]的一项前瞻性随机对照试验, 对有消化道出血史的冠心病患者予以不同的消化道出血二级预防方法, 随机分成氯吡格雷组($n = 161$, 氯吡格雷75 mg/d)和ASA+质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)组($n = 159$, ASA 80 mg/d+埃索拉唑20 mg/d), 随访12 mo. 结果表明: 氯吡格雷组复发溃疡出血发生率较ASA+PPI组明显升高, 且氯吡格雷组胃肠外不良事件及死亡人数高于ASA+PPI组. Hsiao等^[20]的研究表明, 氯吡格雷组因消化系统不良事件再次住院率及死亡率均高于ASA+PPI组, 且氯吡格雷组每人每年医疗费用明显高于ASA+PPI组. 所以专家共识意见不推荐为降低复发性溃疡出血风险而用氯吡格雷替代ASA^[6].

3.2 消化道出血时是否停用阿司匹林 当患者因服用ASA出现消化道出血不良反应, 在上消化道出血急性期是否停用ASA, 停药后患者将再次面临心脑血管疾病的风险, 何时恢复使用ASA仍是临床医师经常面临亟待解决的问题之一. Collet等^[21]发现475例AMI住院患者中11例(均为病情平稳的稳定型冠心病患者), 停用ASA后9.4 d \pm 3.2 d发生急性心肌梗死, 因此推测停用ASA可导致急性冠状动脉血栓的形成. Ferrari等^[22]的研究得出相似结论, 提示停用ASA可能导致心血管事件再发. 一项随机双盲对照试验, 纳入156名ASA导致的急性上消化道出血的患者, 评估继续服用ASA对于急性上消化道出血患者的影响^[23], 患者随机分为ASA组($n = 78$, 80 mg QD)及安慰剂组($n = 78$), 所有患者均接受72 h静脉PPI治疗后常规口服PPI治疗8 wk, 试验终点为30 d内的再出血率及死亡率. 结果表明, 30 d内ASA组

患者的消化道再出血率(10.3%)明显高于安慰剂组(5.4%); ASA组中仅有1人(1.3%)因再发心血管时间死亡, 安慰剂组却有10名(13.0%)患者死亡, 死因分别为再发心血管事件($n = 5$)、消化系统并发症($n = 3$)、肺炎($n = 2$). 该研究表明, 消化道出血期间继续服用ASA有加重消化道再出血的风险, 但可能会减低患者最终死亡率. 2010年美国内科学年鉴刊发的国际非静脉曲张消化道出血患者的诊治共识提出, 对于此类患者, 在治疗出血的同时, 需着重权衡心血管事件与消化系统事件利弊, 若前者更为重要, 应尽早恢复使用ASA(一般在7 d之内)^[24]. 基于80%的再出血发生于首次出血的前3 d, 而在骨髓生成新的血小板之前ASA的抗血小板活性是不可逆的, 亚太非静脉曲张消化道出血共识提出在停药3-5 d, 在出血情况稳定的情况下重新使用ASA是较为明智的做法^[25].

3.3 如何选择预防用药 不论单独还是联合应用抗血小板药物治疗造成消化道黏膜损伤的风险普遍存在, 如何预防高危人群发生严重消化系统反应及消化道出血是临床医生必须面对的问题. 首先实施抗血小板药物治疗的医师应对该治疗引起的不良反应有所认识, 并针对性地采取预防措施, 避免和减少消化道出血的发生. 高危人群包括: >65岁、有消化道溃疡或出血病史、合并幽门螺杆菌感染、联合抗血小板治疗或抗凝治疗, 或合并使用NSAIDs、糖皮质激素类药物^[4].

治疗胃肠道损伤的药物有PPI、H₂受体阻滞剂(H₂RA)、抗酸药及胃黏膜保护剂等. 但上述药物是否能有效预防ASA相关的胃肠道损害, 不同研究者的结果不尽相同. Berstad等^[26]对健康志愿者进行的随机双盲试验结果表明: 抗酸药不能预防ASA相关的胃黏膜损害. Yamamoto等^[27]的研究表明, 对于单用抑酸药无法控制ASA相关的消化系统损害症状时, 加用瑞巴派特可能是一项有效措施. 另有研究表明, 瑞巴派特、硫糖铝等胃黏膜保护剂用于预防ASA相关溃疡无效, 而抑酸药有确切疗效^[28]. 米索前列醇100 mg能有效防治ASA所致的胃十二指肠损伤. 对于既往有消化道溃疡病史的患者, 米索前列醇能有效预防患者服用ASA的溃疡复发, 但腹泻等不良反应限制了其在临床的广泛使用^[29,30].

近年来关于抑酸药用于预防LDA相关的胃肠道损害的研究报道渐多. Taha等^[31]的一项随机双盲安慰剂对照试验, 入选了长期服

■创新盘点

本文对临床常见的通过改变ASA剂型以及氯吡格雷替换ASA来减少胃肠反应的错误概念及作法予以特别指出.

■应用要点

了解抗血小板药物造成胃肠损伤的机制及特点,对照相关的国际国内专家共识意见,可用于指导临床实践。

用75-325 mg ASA进行心脑血管疾病预防的患者,随机分为安慰剂组和法莫替丁组,随访12 wk,观察内镜下表现显示,法莫替丁能有效预防胃十二指肠溃疡及糜烂性食管炎的发生。雷尼替丁在此类患者中的效应亦被证实^[32]。一项随机对照试验结果表明,对于>60岁既往无消化系基础疾病的患者,埃索美拉唑能有效减低长期服用ASA所带来的消化道溃疡风险^[33]。兰索拉唑及奥美拉唑均能显著减低胃肠道损害。对于有消化系疾病的高危患者,ASA联合应用PPI能减少因消化系疾病风险而造成的再住院率^[20]。对于既往有ASA相关的消化道溃疡或糜烂的患者预防再出血, H₂RA法莫替丁的效果不及PPI潘妥拉唑^[34]。2008年ACCF、ACG和AHA联合发表《降低抗血小板药物和NSAIDs的消化道出血风险专家共识》推荐PPI作为预防抗血小板药物不良反应的首选药物^[6]。对于需联合使用ASA及华法令的患者,建议同时服用PPI预防消化系不良反应,并监测凝血INR值在2.0-2.5之间^[19]。

与ASA不同的是,目前关于防治氯吡格雷相关胃肠道损害的研究多集中于氯吡格雷同PPI的协同关系,未见硫糖铝、米索前列醇及其他胃黏膜保护剂能有效预防氯吡格雷相关胃肠道损伤的报道。近年来,PPI对联合服用ASA及氯吡格雷进行双重抗血小板治疗的患者消化系不良反应进行预防而带来的心血管风险备受关注。氯吡格雷与PPI都在肝内通过P450酶(尤其是2C19)代谢,二者同时使用时PPI可能通过竞争性抑制CYP2C19而影响氯吡格雷的生物转化,影响其抗血小板作用,进而导致不良心血管事件的发生^[35]。但也有研究显示,潘妥拉唑及埃索美拉唑不影响服用氯吡格雷患者的血小板聚集^[36,37]。有人建议对于消化道出血风险及消化系症状而言,低风险患者偶有症状或有持续症状时,高消化系疾病风险患者偶有症状或无症状时,经验性H₂RA治疗;效果欠佳或症状持续时应用PPI^[38]。但另一项研究结果显示, H₂RA联合氯吡格雷与PPI联合氯吡格雷效果无显著差异,但与单用氯吡格雷相比,患者的心血管事件(因ACS再住院率及入院后3 mo内的死亡率)增加^[39]。由此可见, H₂RA联合氯吡格雷不是解决PPI增加氯吡格雷心血管事件的途径。新近一项多中心随机双盲双模拟安慰剂对照研究显示:应用氯吡格雷和ASA双重抗血小板治疗的患者,联用PPI,与安慰剂比较,可降低上消化道出血的风险,而不增加心血管风险^[40],为接受双重抗血小板药物治疗的患者上消化道

出血风险的预防带来新的希望。2010年亚太非静脉曲张上消化道出血共识中,专家组建议服用双重抗血小板药物患者有必要加用PPI^[25]。

3.4 有关幽门螺杆菌根除治疗 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和服用ASA是导致消化性溃疡的两个独立危险因素。多项研究结果均提示二者在溃疡形成过程中有协同作用, *H. pylori*感染可加重ASA所导致的胃肠道损伤,增加长期服用小剂量ASA的患者上消化道出血^[41]及胃十二指肠溃疡的发生率的几率^[7]。对于有*H. pylori*感染及既往有上消化道出血病史的患者,服用ASA前根除*H. pylori*能有效预防上消化道再出血,与长期服用奥美拉唑作用相仿^[42]。在决定长期应用抗血小板药物治疗前,对于有溃疡病史的患者,建议检测并根除*H. pylori*^[6]。也有人对于*H. pylori*感染与ASA致溃疡及出血的协同作用提出异议。日本Kawai等^[43]提出, ASA所致的溃疡多为浅表性溃疡,且与*H. pylori*感染无相关。Fletcher等^[44]对近年来发表的13篇关于长期服用ASA出现消化道出血与*H. pylori*感染关系的研究进行回顾性分析,结果显示:无足够的证据表明*H. pylori*感染是诱发长期服用ASA患者消化道出血的独立危险因素。

3.5 抗血小板药物相关的胃肠道损害防治的专家共识 2008年,ACCF、ACG和AHA联合发表《降低抗血小板药物和NSAIDs的消化道出血风险专家共识》,该共识建议^[6]:(1)由于NSAIDs与抗血小板制剂(特别是ASA)可以增加患者溃疡性胃肠道合并症的危险,故对于高危患者应给予必要的胃肠道保护性治疗;(2)使用低剂量ASA进行心血管病预防时可使上消化道出血事件危险性增加2-3倍。肠溶制剂并不能降低出血性并发症的危险。对于胃肠道出血性事件危险较高的患者,需要予以相应的胃肠道保护性治疗。上消化道出血事件的危险性随着ASA剂量的增加而升高;(3)联合应用ASA与抗凝药物(包括华法林、普通肝素和低分子量肝素)可以显著增加有临床意义的出血事件的危险性,其中多数为上消化道出血。因此这种联合用药方式需要严格掌握适应证,且患者需要同时应用PPI;(4)不推荐为降低复发性溃疡出血风险而用氯吡格雷替代ASA,其效果逊于ASA加PPI;(5)为预防或治疗NSAID与ASA所致的胃肠道损害,PPI是首选药物;(6)有溃疡病史的患者,在开始启动长期抗血小板治疗之前,建议先检查*H. pylori*,若结果阳性应首先进行根除*H. pylori*治疗;(7)对于发生急性溃疡出血的患者,必

须根据患者具体情况决定是否停用ASA; (8)对于接受双重抗血小板治疗的高危心血管病患者, 发生溃疡出血后可能需要内镜治疗。

2009年,《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》颁布。该指南提出ASA等抗血小板药物相关的胃肠道风险事先预防优于事后补救。同时做出如下总结^[4]: (1)ASA是心脑血管疾病患者长期抗血栓治疗的基石, 包括一级预防和二级预防。对于有适应征的患者应坚持长期抗血小板治疗, 同时采取适当的措施避免和减少消化系损伤的发生; (2)即使小剂量的ASA也可导致消化系损伤, ASA长期使用时的最佳剂量为75-100 mg/d, 不同剂型ASA发生消化性溃疡及消化道出血危险的差异无统计学意义; (3)高危人群: >65岁、有消化道溃疡或出血病史、合并*H. pylori*感染、联合抗血小板治疗或抗凝治疗或联合使用NSAIDs、糖皮质激素类药物; (4)对于长期服用抗血小板药物的高危人群应进行*H. pylori*筛查并根除, 可联合应用PPI、 H_2 RA或黏膜保护剂进行防治; (5)发生消化系损伤后是否停用抗血小板药需平衡患者的血栓和出血风险; (6)对于ASA所致的溃疡、出血患者, 不建议氯吡格雷替代ASA治疗, 建议给予ASA联合PPI治疗; (7)临床医生和患者均需监测长期服用抗血小板药物治疗引起的消化系损伤, 注意有无黑便, 定期行便潜血检查。

4 结论

抗血小板被广泛用于心脑血管疾病的预防, 其所导致的胃肠道不良反应受到愈来愈多临床医师的关注。了解并熟悉抗血小板药物治疗所致胃肠黏膜损伤, 临床医生才能权衡心血管事件与消化道出血等事件的风险, 合理充分地评估每个患者的风险与获益, 给予每个患者最适合的治疗方案。

5 参考文献

- 1 U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404
- 2 Luk HH. Use of gastroprotective drugs in patients receiving low-dose aspirin. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 356-361
- 3 Scheiman JM, Tillner A, Pohl T, Oldenburg A, Angermüller S, Görlach E, Engel G, Usadel KH, Kusterer K. Reduction of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastric injury and leucocyte endothelial adhesion by octreotide. *Gut* 1997; 40: 720-725
- 4 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专

- 家共识. 中华内科杂志 2009; 48: 607-611
- 5 张伟, 吴本俨, 王孟薇. 小剂量阿司匹林引起胃黏膜损伤机制的研究. 军医进修学院学报 2004; 25: 210-212
- 6 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502-1517
- 7 Yeomans ND, Lanis AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey CJ. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801
- 8 Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1218-1222
- 9 Chey WD, Eswaran S, Howden CW, Inadomi JM, Fendrick AM, Scheiman JM. Primary care physician perceptions of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin-associated toxicity: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 655-668
- 10 Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 519-522
- 11 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-1416
- 12 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339
- 13 张绍深. 阿司匹林与氯吡格雷消化道不良反应的临床分析. 临床合理用药杂志 2010; 3: 81-82
- 14 Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347-351
- 15 Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecsky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-1687
- 16 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381
- 17 Lanis A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomol-

■同行评价

本文概述了抗血小板药物治疗所致胃肠黏膜损伤及相应对策, 对解除心血管及消化科医师面临的困惑有实用意义。

- lón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738
- 18 Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004; 75: 40-47
- 19 Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238-244
- 20 Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, Kuo KN. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009; 31: 2038-2047
- 21 Collet JP, Hembet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 257-258
- 22 Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 456-459
- 23 Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1-9
- 24 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-113
- 25 Sung JJ, Chan FK, Chen M, Ching JY, Ho KY, Kachintorn U, Kim N, Lau JY, Menon J, Rani AA, Reddy N, Sollano J, Sugano K, Tsoi KK, Wu CY, Yeomans N, Vakil N, Goh KL. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170-1177
- 26 Berstad K, Haram EM, Weberg R, Berstad A. Acute damage of gastroduodenal mucosa by acetylsalicylic acid: no prolonged protection by antacids. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 585-590
- 27 Yamamoto T, Isono A, Mishina Y, Ebato T, Shirai T, Nakayama S, Nagasawa K, Abe K, Hattori K, Ishii T, Kuyama Y. Gastroduodenal mucosal injury in patients taking low-dose aspirin and the role of gastric mucoprotective drugs: possible effect of rebamipide. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 47: 27-31
- 28 Nakashima S, Ota S, Arai S, Yoshino K, Inao M, Ishikawa K, Nakayama N, Imai Y, Nagoshi S, Mochida S. Usefulness of anti-ulcer drugs for the prevention and treatment of peptic ulcers induced by low doses of aspirin. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 727-731
- 29 Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. *Clin Ther* 2004; 26: 1637-1643
- 30 Donnelly MT, Goddard AF, Filipowicz B, Morant SV, Shield MJ, Hawkey CJ. Low-dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 529-534
- 31 Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 119-125
- 32 Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, Walt RP, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 581-585
- 33 Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Rácz I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naucler E, Svedberg LE. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2465-2473
- 34 Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, Kng C, Yuen WC, Lau YK, Kwan A, Wong BC. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138: 82-88
- 35 Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1266-1274
- 36 Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148. e1-e5
- 37 Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719
- 38 Allen C, Dunn SP, Macaulay TE, Mukherjee D. Clopidogrel-proton pump inhibitor interaction: a primer for clinicians. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; 10: 66-72
- 39 Wu CY, Chan FK, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Tsao CR, Lin JT. Histamine2-receptor antagonists are an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel. *Gastroenterology* 2010; 139: 1165-1171
- 40 Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1909-1917
- 41 Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of Helicobacter pylori infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1751-1757
- 42 Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779-786
- 43 Kawai T, Fukuzawa M, Moriyasu F, Yamashina A. [Influence of H. pylori infection on upper gastrointestinal damage]. *Nihon Rinsho* 2010; 68: 2020-2024
- 44 Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: Helicobacter pylori and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 831-839