

## 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂

### ■背景资料

双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案。随着双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加。识别并努力控制双联抗血小板治疗患者UGIB相关危险因素就显得非常重要。

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 天津医科大学第四中心临床学院 天津市第四中心医院消化科 天津市 300140  
 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052  
 张秋瓚, 主任医师, 主要从事消化内科与消化内镜的研究。  
 作者贡献分布: 此课题由张秋瓚与王邦茂设计; 研究过程由张秋瓚、王艳荣、杨倩及王秀茹完成; 数据处理由张秋瓚与王艳荣完成; 论文写作由张秋瓚完成。  
 通讯作者: 张秋瓚, 主任医师, 300140, 天津市河北区中山路1号, 天津医科大学第四中心临床学院, 天津市第四中心医院消化科。qiuzan\_zh@sina.com  
 电话: 022-26187390  
 收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-16  
 接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-08

### Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, Bang-Mao Wang

Qiu-Zan Zhang, Yan-Rong Wang, Qian Yang, Xiu-Ru Wang, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China  
 Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Qiu-Zan Zhang, Chief Physician, the Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University; Department of Gastroenterology, Tianjin Fourth Central Hospital, 1 Zhongshan Road, Hebei District, Tianjin 300140, China. qiuzan\_zh@sina.com  
 Received: 2015-03-18 Revised: 2015-04-16  
 Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-08

### Abstract

**AIM:** To investigate the risk factors for upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in patients receiving dual antiplatelet therapy.

**METHODS:** From January 2010 to December

2013, 59 hospitalized patients who were diagnosed with UGIB and received dual antiplatelet therapy at our hospital were included as an observation group, and 240 patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy during the same period but without UGIB were selected randomly as a control group. The risk factors for UGIB were identified by Logistic regression analysis.

**RESULTS:** Logistic regression analysis showed that acute coronary syndrome (OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81), history of UGIB (OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39), history of peptic ulcer (OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72), chronic renal insufficiency (OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03), and *Helicobacter pylori* infection (OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73) were associated with a high risk for developing UGIB. The use of proton pump inhibitor therapy had a protective role in these patients (OR = 0.07, 95%CI: 0.01-0.50).

**CONCLUSION:** History of UGIB, acute coronary syndrome, history of peptic ulcer, chronic renal insufficiency and *Helicobacter pylori* infection are important risk factors for UGIB. The use of proton pump inhibitor plays a protective role in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Upper gastrointestinal bleeding; Antiplatelet therapy; Aspirin; Clopidogrel; Risk factors

Zhang QZ, Wang YR, Yang Q, Wang XR, Wang BM. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in

### ■同行评议者

杜奕奇, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学长海医院

patients receiving dual antiplatelet therapy. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(16): 2600-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2600>

## 摘要

**目的:** 探讨双联抗血小板治疗合并上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 为相关的预防策略的制定提供依据。

**方法:** 收集天津市第四中心医院2010-01/2013-12收治的双联抗血小板治疗合并UGIB住院患者59例为观察组, 随机选取同期双联抗血小板治疗的冠心病而无UGIB患者240例作为对照组, 经Logistic回归分析, 确定相应的危险性因素。

**结果:** 经Logistic回归分析结果显示: 急性冠脉综合征(OR = 3.47, 95%CI: 1.77-6.81)、UGIB病史(OR = 8.93, 95%CI: 1.72-46.39)、消化性溃疡病史(OR = 4.19, 95%CI: 1.67-10.72)、慢性肾功能不全(OR = 5.19, 95%CI: 1.49-18.03)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)(OR = 6.67, 95%CI: 3.02-14.73)是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。

**结论:** UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。临床工作中应注意识别UGIB高危因素, 预防UGIB发生。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 上消化道出血; 抗血小板治疗; 阿司匹林; 氯吡格雷; 危险因素

**核心提示:** 本文应用Logistic回归分析评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)的危险因素, 有助于临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 从而采取正确的决策, 对于预防UGIB的发生具有较高的临床意义。

张秋瓚, 王艳荣, 杨倩, 王秀茹, 王邦茂. 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23(16): 2600-2604 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2600.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2600>

## 0 引言

抗血小板药物治疗是缺血性心脑血管疾病的治疗基础。随着接受阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的逐步增加, 与其相关的上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)发生率也明显增加。但是双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素流行病学资料目前研究较少。本研究通过对天津市第四中心医院收治的双联抗血小板治疗合并UGIB患者流行病学调查, 利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为临床预防提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2010-01/2013-12于天津市第四中心医院消化科和心血管内科住院治疗的双联抗血小板治疗合并UGIB患者59例。采用数字随机表法选取同期门诊和心血管内科住院的冠心病患者且连续规律服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗者240例作为对照组。入选标准: 发病前连续服用阿司匹林及氯吡格雷12 h以上; 出现呕血和黑便, 大便隐血阳性; 或短期内血红蛋白下降 $\geq 2$  g/L; 胃镜检查提示为胃和/或十二指肠溃疡或黏膜糜烂。排除标准: 需经内镜或随访除外消化系统肿瘤; 上消化道外科手术病史; 食管胃静脉曲张破裂出血; 血液疾病所致出血; 严重的全身性的疾病和消化系出血前合并III度充血性心衰。

**1.2 方法** 由消化科室经过培训的医师对所有研究对象进行调查。详细收集患者两组患者的性别、年龄、生活习惯(吸烟或饮酒)、既往史(消化性溃疡或上消化道出血病史)、用药情况(质子泵抑制剂、糖皮质激素或其他非甾体抗炎药)、伴随疾病(高血压、糖尿病或慢性肾功能不全)、胃镜检查、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)和转归随访等情况, 进行比较。

**统计学处理** 采用SPSS17.0建立数据库, 将调查统计的内容作为变量, 单因素计数资料采用 $\chi^2$ 检验。单因素 $\chi^2$ 检验有统计学意义的因素进行二分类非条件Logistic回归分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 病例组符合条件的双联抗血小板治疗合并UGIB的患者59例, 平均年龄73.2岁 $\pm$ 12.1岁, 其中男35例、女24例。对照组240

## ■ 研究前沿

如何减少双联抗血小板治疗患者UGIB风险是临床医师亟需解决的问题之一。本文利用Logistic回归分析的方法, 探讨相关的危险因素, 为预防UGIB提供依据。

## ■ 相关报道

随着双联抗血小板治疗合并UGIB发生率逐渐增加, 近年国内外学者开始关注双联抗血小板治疗合并UGIB的相关危险因素, 但是相关研究较少。

■ 创新盘点

本文应用Logistic回归分析评价双联抗血小板治疗导致UGIB的危险因素. 为临床医师识别双联抗血小板治疗患者UGIB的高危因素, 预防UGIB的发生提供依据.

表 1 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的单因素分析

相关因素	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	P值
n	59	240		
性别			0.019	0.890
男	35	140		
女	24	100		
年龄(岁)			5.160	0.023
>65	47	154		
≤65	12	86		
急性冠脉综合征			19.949	0.000
有	34	66		
无	25	174		
上消化道出血病史			19.949	0.000
有	6	4		
无	5	236		
消化性溃疡病史			10.592	0.001
有	15	14		
无	44	226		
慢性肾功能不全			6.412	0.011
有	8	11		
无	51	229		
高血压			0.570	0.450
有	32	117		
无	27	123		
糖尿病			5.765	0.016
有	26	67		
无	33	173		
吸烟			0.562	0.453
是	9	28		
否	50	212		
饮酒			0.144	0.704
是	2	6		
否	57	234		
幽门螺杆菌			9.925	0.002
阳性	42	116		
阴性	17	124		
1 wk内服用其他非甾体抗炎药			3.750	0.053
是	7	12		
否	52	228		
质子泵抑制剂			8.972	0.003
应用	1	40		
未用	58	200		
糖皮质激素			1.416	0.234
应用	5	11		
未用	54	229		

例, 平均年龄70.4岁±13.3岁, 其中男140例, 女100例. 病例组59例患者均合并冠心病, 其中34例患者合并急性冠脉综合征; 33例患者行胃镜检查, 4例消化系造影检查, 22例为临床诊断,

但经过3-6 mo随访排除消化系肿瘤和门脉高血压症.

2.2 双联抗血小板治疗合并UGIB的单因素分析 结果显示, 老年(>65岁)、急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全、糖尿病、*H. pylori*感染和服用质子泵抑制剂经两组间单因素比较, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ). 性别、高血压、吸烟、饮酒、1 wk内服用其他非甾体抗炎药和应用糖皮质激素经两组间单因素比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1).

2.3 双联抗血小板治疗合并UGIB的多因素分析 采用二分类非条件Logistic多因素回归分析, 结果显示急性冠脉综合征、UGIB病史、消化性溃疡病史、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 服用质子泵抑制剂可以降低出血风险. 老年、糖尿病、1 wk内服用其他非甾体抗炎药经多因素Logistic回归分析, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2).

3 讨论

双联抗血小板治疗与单独应用阿司匹林相比可以明显降低冠心病患者急性心肌梗死、心源性猝死以及中风风险. 目前联合应用阿司匹林和氯吡格雷已成为急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗术后的标准治疗方案<sup>[1,2]</sup>. UGIB是抗血小板药物治疗的常见严重不良反应, 并是急性冠脉综合征患者6 mo内死亡的独立危险因素<sup>[3,4]</sup>. 阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗UGIB发生率是阿司匹林或氯吡格雷单一治疗的2-4倍<sup>[5]</sup>, 6 mo内UGIB发生率高达4%-7%<sup>[6,7]</sup>. 阿司匹林在降低血小板聚集能力的同时通过抑制环氧化酶-1, 阻断内源性前列腺素的产生, 削弱胃黏膜屏障, 导致胃黏膜损伤. 氯吡格雷是否直接引起胃黏膜损伤尚不明确, 多数观点认为氯吡格雷不直接损伤胃黏膜, 而是通过抑制血管内皮生长因子, 延迟胃黏膜损伤的愈合<sup>[8]</sup>. 最近, 我们研究<sup>[9]</sup>发现, 常规剂量氯吡格雷可以导致大鼠胃黏膜损害, 推测可能是氯吡格雷通过抑制血管内皮生长因子, 使胃黏膜保护屏障减弱, 导致胃黏膜损伤.

由于老年人多存在高血压病、糖尿病等动脉硬化高危因素, 加之冠心病时心功能下降、循环功能减退, 易合并慢性肺疾病, 导致



表 2 双联抗血小板治疗合并上消化道出血的多因素分析

变量	$\beta$	S.E.	Wald	<i>P</i> 值	Exp(B)	EXP(B)的95%CI	
						下限	上限
急性冠脉综合征	1.244	0.344	13.031	0.000	3.468	1.765	6.812
上消化道出血史	2.190	0.841	6.786	0.009	8.932	1.720	46.388
消化性溃疡史	1.432	0.480	8.917	0.003	4.188	1.636	10.722
慢性肾功能不全	1.646	0.635	6.712	0.010	5.188	1.493	18.025
幽门螺杆菌	1.897	0.404	22.017	0.000	6.667	3.018	14.725
质子泵抑制剂	2.739	1.041	6.928	0.008	0.065	0.008	0.497

## 应用要点

UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和幽门螺杆菌是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。

胃黏膜长期缺氧、高碳酸血症, 使胃黏膜屏障功能减退, 容易发生胃黏膜损伤。特别是75岁以上患者双联抗血小板治疗UGIB风险显著提高<sup>[10]</sup>。本研究以65岁为节点, 不能确定高龄为UGIB的危险因素, 或许和本研究样本量较小有关。

消化性溃疡病史是抗血小板治疗相关UGIB的独立危险因素。Ibáñez等<sup>[11]</sup>报道抗血小板治疗使消化性溃疡和消化性溃疡出血病史患者UGIB危险分别增加3.6倍和13.0倍。本研究显示消化性溃疡和UGIB病史分别使双联抗血小板治疗患者UGIB危险性增加4.19倍和8.93倍。

*H. pylori*感染和阿司匹林是导致消化性溃疡的独立危险因素。Yeomans等<sup>[12]</sup>报道*H. pylori*感染明显增加长期服用小剂量阿司匹林患者UGIB风险。但也有Meta分析研究显示, 无足够的证据表明*H. pylori*感染是长期服用阿司匹林患者UGIB的独立危险因素<sup>[13]</sup>。本研究结果提示, *H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素。

急性冠脉综合征患者心功能下降、全身循环功能减退, 导致胃黏膜长期缺氧, 使胃黏膜屏障功能减退。同时, 急性冠脉综合征患者多伴有精神紧张、抑郁焦虑等神经精神因素, 致使胃黏膜血管痉挛、胃黏膜缺血, 促使胃黏膜糜烂、溃疡、坏死, 而发生急性胃黏膜出血。本研究结果显示, 急性冠脉综合征是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 与Huang等<sup>[10]</sup>报道相似。本研究结果还显示, 慢性肾功能不全也是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素。

质子泵抑制剂可以降低抗血小板治疗患者UGIB风险已有大量报道, 本研究也得出了同样的结论。问题的焦点是质子泵抑制剂是否

增加口服氯吡格雷患者不良心血管事件的发生。目前的研究和荟萃分析表明, 质子泵抑制剂与氯吡格雷之间的相互作用可能并不影响临床结果<sup>[14-16]</sup>, 但国内外指南推荐为降低UGIB风险应尽量选择与氯吡格雷相互作用少的质子泵抑制剂<sup>[1,2]</sup>。

总之, 双联抗血小板治疗可致UGIB事件增加。UGIB病史、消化性溃疡史、急性冠脉综合征、慢性肾功能不全和*H. pylori*是双联抗血小板治疗合并UGIB的危险因素, 质子泵抑制剂可以降低出血风险。临床工作中应注意识别UGIB高危患者, 积极根除*H. pylori*, 合理应用质子泵抑制剂, 减少UGIB发生。

## 4 参考文献

- 1 Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549 [PMID: 21131924 DOI: 10.1038/ajg.2010.445]
- 2 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识. *中华心血管病杂志* 2013; 41: 183-194
- 3 Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, Takeyama Y, Yoshida M. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting. *Intern Med* 2009; 48: 1725-1730 [PMID: 19797827]
- 4 Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, Daugherty JR, Kaltenbach LA, Stein CM. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 337-345 [PMID: 20231564 DOI: 10.7326/0003-4819-152-6-20100316-0-00003]
- 5 Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal

# ■ 同行评价

本文评价了双联抗血小板治疗导致上消化道出血的危险因素, 具有较高的临床价值。

- 6 Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM, Wong BC. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 865-871 [PMID: 18177451 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01715.x]
- 7 Chin MW, Yong G, Bulsara MK, Rankin J, Forbes GM. Predictive and protective factors associated with upper gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2411-2416 [PMID: 17850413]
- 8 Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6470-6475 [PMID: 11353854]
- 9 张秋瓚, 王邦茂, 杨倩, 王秀茹, 王艳荣. 氯吡格雷联合阿司匹林对大鼠胃黏膜的影响及TNF- $\alpha$ 、VEGF表达研究. *中国现代医学杂志* 2014; 24: 45-50
- 10 Huang KW, Luo JC, Leu HB, Huang CC, Hou MC, Chen TS, Lu CL, Lin HC, Lee FY, Chang FY. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *J Chin Med Assoc* 2013; 76: 9-14 [PMID: 23331775 DOI: 10.1016/j.jcma.2012.09.004]
- 11 Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-242 [PMID: 16393302]
- 12 Yeomans ND, Lanas 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 [PMID: 16225488]
- 13 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 [PMID: 20659284 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04415.x]
- 14 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 [PMID: 20925534 DOI: 10.1056/NEJMoa1007964]
- 15 Mizia-Stec K, Haberka M, Mizia M, Lasota B, Kunecki M, Gieszczyk K, Chmiel A, Najda J, Kyrz-Krzemień S, Gąsior Z. Effects of pantoprazole on dual antiplatelet therapy in stable angina pectoris patients after percutaneous coronary intervention. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 360-368 [PMID: 22661187]
- 16 Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, Lanas A, Bhatt DL, Verheugt FW. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99: 520-527 [PMID: 22851683 DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

