

冠心病稳定期抗血小板治疗消化道不良反应的前瞻性队列研究

张庆翔¹ 高铸焯² 史大卓² 刘剑刚² 徐浩²

(1 山东省泰安市中医医院,泰安,271000; 2 中国中医科学院西苑医院心血管病研究所,北京,100091)

摘要 目的:评价稳定性冠心病患者服用阿司匹林和/或氯吡格雷的消化道不良反应。方法:采用前瞻性队列研究设计,制定消化道不良反应调查表,经预调查并完善调查表后,观察符合稳定性冠心病入选标准(既往有心肌梗死病史或冠状动脉造影检查至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$,且近3个月内无明显心绞痛症状)患者的消化道不良反应。根据患者是否服用阿司匹林和/或氯吡格雷分为单抗组(仅阿司匹林或氯吡格雷)和双抗组两个队列。采用门诊和电话随访的方式每3个月随访1次,随访1年,观察并记录终点指标(非致死性心肌梗死、脑卒中、经皮冠状动脉介入术和/或冠状动脉旁路移植术的需求、心源性死亡以及总死亡)、消化道不良反应的表现及程度。采用卡方检验分析单抗和双抗的消化道不良反应发生率及消化道不良反应程度。结果:共计入选1099例稳定性冠心病患者,其中单抗组401例,双抗组698例;两组在性别、年龄、冠心病病程、合并病、合并用药、阿司匹林服药史、氯吡格雷服药史、入选时消化道症状等方面无统计学意义($P > 0.05$)。两组同期比较,恶心或呕吐、胃痛、腹胀或腹痛的发生率无统计学意义,然而在6个月、12个月随访时,双抗组出现反酸烧心的发生率要显著高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$)。两组同期比较,6个月、12个月随访时,双抗组消化道不良反应总体发生率明显高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$)。两组同期比较,6个月、12个月随访时,双抗组消化道不良反应积分也明显高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$),两组终点指标发生率无统计学意义($P > 0.05$)。结论:长期服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物,消化道不良反应发生率高于单独服用阿司匹林或氯吡格雷。

关键词 冠心病;阿司匹林;氯吡格雷;消化道症状

Prospective Cohort Study on Gastrointestinal Adverse Reactions Induced by Antiplatelet Therapy in Coronary Heart Disease Patients in Stable Phase

Zhang Qingxiang¹, Gao Zhuyue², Shi Dazhuo², Liu Jiangan², Xu Hao²

(1 Tai'an hospital of Traditional Chinese Medicine, Tai'an 271000, China; 2 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To evaluate the gastrointestinal adverse reactions induced by aspirin and/or clopidogrel in patients with stable coronary heart disease (CHD). **Methods:** A prospective cohort study was designed using gastrointestinal adverse reaction questionnaire. After a preliminary investigation and consummating the questionnaire, the gastrointestinal adverse reactions of stable coronary heart disease (CHD) patients conforming to the criteria (having a history of myocardial infarction or coronary angiography examination showing at least a coronary artery stenosis 50% or higher and no obvious symptoms of angina pectoris nearly three months) were observed. The patients were divided into single-antiplatelet group (aspirin or clopidogrel only) and dual-antiplatelet group according to whether patients used aspirin and/or clopidogrel. We had one follow-up every 3 months for 1 year, using the outpatient service and telephone follow-up. We observed and recorded the endpoint and gastrointestinal adverse reaction. The incidence and degree of gastrointestinal adverse reactions using chi-square were analyzed. **Results:** A total number of 1099 cases of patients met the inclusion criteria, including 401 cases of single-antiplatelet group and 698 cases of dual-antiplatelet group. There was no significant difference between both groups on sex, age, CHD history, complicating disease, aspirin medication history, clopidogrel medication history and digestive tract symptoms. There was no significant difference between single-antiplatelet group and dual-antiplatelet group in the incidence of nausea or vomiting, stomachache or gastric stuffiness, abdominal distension heartburn or abdominal pain at the same time ($P > 0.05$). At the sixth and twelfth month of follow-up, compared with the single-antiplatelet group, the incidence rate of pantothenic acid heartburn of dual- antiplatelet was significantly higher ($P < 0.05, P < 0.01$). At the sixth and twelfth month of follow-up, compared with the single-antiplatelet group, the overall incidence rate of gastrointestinal adverse reactions and gastrointestinal adverse reactions credits of dual- antiplatelet group was significantly higher too ($P < 0.05, P < 0.01$). There was no statistical difference between two groups of the end index ($P > 0.05$). **Conclusion:** Long-term usage of

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(编号:2009ZX09502-031);国家自然科学基金(编号:81030063,81303150);国家中医药管理局中医药行业科研专项(编号:200707001,201007001)

通信作者:高铸焯、史大卓,北京市海淀区西苑操场1号,邮编:100091, Tel:010-62835392, E-mail: zhuyegao@126.com

antiplatelet drugs aspirin and clopidogrel can cause gastrointestinal adverse reactions higher than application of aspirin or clopidogrel only.

Key Words Coronary heart disease; Aspirin; Clopidogrel; Gastrointestinal symptom

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.12.006

经皮冠脉介入(Percutaneous Transluminal Coronary Intervention, PCI)是近 30 年发展起来并普遍应用治疗冠心病的有效方法。尤其是药物洗脱支架(Drug-eluting stent, DES)的出现,使介入治疗进入了一个新的阶段:DES 显著降低了再狭窄率,改善了冠心病患者的预后,但也带来了新的问题—支架内血栓形成^[1]。针对支架内血栓,阿司匹林联合血小板 ADP 受体拮抗剂氯吡格雷是目前介入治疗后抗血栓的基础治疗。阿司匹林长期服用,氯吡格雷术后至少服用 1 年,可有效预防支架内血栓,明显减少心血管事件的发生^[2]。但二者在消化系统、血液系统、皮肤等均存有不同程度的不良反应,其中二者对胃肠黏膜损伤较为常见。国外有研究发现,阿司匹林和氯吡格雷合用消化道黏膜损伤的发生率显著高于单药治疗^[3],但亚洲人群尚缺少此方面的研究。因此,本研究采用前瞻性队列研究方法,对连续服用一年双抗和单抗的稳定期冠心病患者消化道不良反应进行临床观察。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》和 2007 年中华医学会心血管病学分会制订的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》。

1.2 纳入标准 1)既往有心肌梗死病史或冠状动脉造影检查至少有一支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$,且近 3 个月内无明显心绞痛症状;2)18 岁 \leq 年龄 ≤ 75 岁;3)签署知情同意书者。

1.3 排除标准 1)合并消化道疾病患者;2)近 1 个月内感染、发热、创伤、烧伤、手术史;3)活动性结核病或风湿免疫疾病患者;4)严重心力衰竭患者,EF $< 35\%$;5)合并严重瓣膜疾病或心肌病;6)合并严重慢阻肺、肺心病或呼吸衰竭患者;7)已知的肾功能不全,男性血清肌酐 > 2.5 mg/dl(221 μ mol/L),女性 > 2.0 mg/dl(177 μ mol/L);8)已知的肝功能不全,基础肝酶检测 $>$ 正常值的 3 倍或合并肝硬化;9)严重造血系统疾病;10)严重精神病患者;11)恶性肿瘤患者;12)脏器移植患者;13)患者的预期寿命小于 3 年。

1.4 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2009 年 8 月中国中医科学院西苑医院、中日友好医院、首都医科大学

北京安贞医院、首都医科大学北京同仁医院、福建中西医结合研究院门诊的冠心病患者,共计 1 099 例。其中服用阿司匹林和氯吡格雷者纳入双抗组,计 698 例,仅服用阿司匹林者或氯吡格雷者为单抗组,计 401 例。单抗组平均年龄为(62.4 \pm 9.0)岁,双抗组(60.8 \pm 9.7)岁。两组在性别、年龄、冠心病病程、合并病、合并用药、阿司匹林服药史、氯吡格雷服药史、入选时消化道症状等方面具有可比性,无统计学意义($P > 0.05$)。

1.5 观察指标 分别在病例入组时、随访 6 个月、随访 12 个月时观察以下指标。

1.5.1 消化道不良反应单项症状发生率 恶心或呕吐、反酸烧心、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛。记录上述单项症状发生率。

1.5.2 消化道不良反应总发生率 恶心或呕吐、反酸烧心、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛,出现上述症状至少一项者即为 1,反之记为 0。

1.5.3 消化道不良反应积分 受访患者出现恶心或呕吐、反酸烧心、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛时各记为 1 分,相加即为积分。

1.5.4 终点指标 非致死性心肌梗死、脑卒中、经皮冠状动脉介入术和/或冠状动脉旁路移植术的需求、心源性死亡以及总死亡。

1.5.5 安全性指标 消化道以外的出血,血常规及生化检查(肝功、肾功)。如出现严重不良反应(如白细胞减少)应详细记录。

1.6 统计学方法 所有计量资料均采用均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用统计软件 SPSS 13.0 进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以独立样本 t 检验比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 随访完成情况

随访时间	随访例数	完成率(%)
入组时	1099	100.0
入组后 6 个月	1027	93.45
入组后 12 个月	949	86.35

2 结果

2.1 随访完成情况 随访时间为 1 年,观察时间点为入组时、入组后 6 个月、入组后 1 年,由于患者及家属联系方式变更、交通不便、工作繁忙及发生心血管事件,失访病例数为 150 人,其中单抗组失访 53 例

(13.22%), 双抗组失访 97 例(13.90%), 两组失访率无统计学意义, 各时间点随访情况如。见表 1。

2.2 两组消化道不良反应比较

2.2.1 消化道不良反应单项症状比较 单抗组患者 6 个月和 12 个月随访时出现恶心或呕吐、反酸烧心、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛发生率分别是 10.5%、25.9%、14.1%、13.8%、18.7%、15.1%、30.2%、17.2%、18.2%、22.1%。双抗组患者 6 个月和 12 个月随访时出

现恶心或呕吐、反酸烧心、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛发生率分别是 10.3%、28.8%、12.2%、12.8%、17.1%、16.1%、34.6%、14.2%、15.2%、20.0%。双抗组与单抗组同期比较, 出现恶心或呕吐、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛单项症状的发生率无统计学意义($P > 0.05$), 而两组同期比较, 6 个月、12 个月随访时, 双抗组出现反酸烧心的发生率要显著高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$) 见表 2。

表 2 两组消化道不良反应单项症状比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	恶心或呕吐	反酸烧心	胃痛	腕痞	腹胀或腹痛
单抗组	入组时	348	20(5.7%)	58(16.7%)	35(10.1%)	37(10.6%)	46(13.2%)
	入组 6 个月	305	32(10.5%)	79(25.9%)	43(14.1%)	42(13.8%)	57(18.7%)
	入组 12 个月	285	43(15.1%)	86(30.2%)	49(17.2%)	52(18.2%)	63(22.1%)
双抗组	入组时	601	36(6.0%)	85(14.1%)	55(9.2%)	62(10.3%)	86(14.3%)
	入组 6 个月	556	67(10.3%)	187(33.6%)	68(12.2%)	71(12.8%)	95(17.1%)
	入组 12 个月	514	83(16.1%)	206(40.1%)	73(14.2%)	78(15.2%)	103(20.0%)

2.2.2 消化道不良反应总体发生率比较 单抗组患者 6 个月和 12 个月随访时消化道不良反应总体发生率分别为 227(74.43%)、234(82.11%)。双抗组患者 6 个月和 12 个月随访时消化道不良反应总体发生率分别为 481(86.51%)、462(89.88%)。两组同期比较, 6 个月、12 个月随访时, 双抗组消化道不良反应发生总体发生率明显高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组同期消化道不良反应总体发生率比较

组别	时间	例数	消化道不良反应总体发生率
单抗组	入组时	348	134(38.51%)
	入组 6 个月	305	227(74.4)
	入组 12 个月	285	234(82.11%)
双抗组	入组时	601	213(35.44%)
	入组 6 个月	556	481(86.51%)*
	入组 12 个月	514	462(89.88%)*

注:与单抗组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.2.3 消化道不良反应积分比较 单抗组患者 6 个月和 12 个月随访时消化道不良反应积分分别为(0.78 \pm 0.83)、(0.88 \pm 0.72)。双抗组患者 6 个月和 12 个月随访时消化道不良反应积分分别为(0.88 \pm 0.86)、(0.92 \pm 0.84)。两组同期比较, 6 个月、12 个月随访时, 双抗组消化道不良反应积分明显高于单抗组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

2.3 终点指标 单抗组和双抗组在随访期间发生终点事件包括非致死性心肌梗死、脑卒中、经皮冠状动脉介入术和/或冠状动脉旁路移植术的需求、心源性死亡以及总死亡的发生率没有统计学意义($P > 0.05$) (见表 5)。

表 4 两组同期消化道不良反应积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	消化道不良反应积分
单抗组	入组时	348	0.66 \pm 0.98
	入组 6 个月	305	0.78 \pm 0.83
	入组 12 个月	285	0.88 \pm 0.72
双抗组	入组时	601	0.67 \pm 0.87
	入组 6 个月	556	0.88 \pm 0.86**
	入组 12 个月	514	0.92 \pm 0.84*

注:与单抗组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 5 终点事件发生率

终点指标	单抗组		双抗组	
	例数	百分比	例数	百分比
非致死性心肌梗死	13	3.7%	19	3.2%
脑卒中	7	2.0%	13	2.2%
经皮冠状动脉介入术和/或冠状动脉旁路移植术的需求	18	5.2%	27	4.5%
心源性死亡	2	0.6%	4	0.7%
总死亡	4	1.1%	6	1.0%

2.4 安全性评价 两组随访期间, 血常规及肝功能、肾功能无明显改变, 组内及组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。单抗组在随访 12 个月时有两例出现血小板总数减少, 双抗组在 6 个月、12 个月时共出现 4 例血小板总数减少, 血小板减少均无临床意义, 两组比较无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

阿司匹林和氯吡格雷是目前临床应用较为广泛的抗血小板药物, 然而阿司匹林与氯吡格雷均有消化道的不良反应, 表现为恶心呕吐、胃痛、腕痞、腹胀或腹痛、反酸烧心甚引起消化性溃疡及上消化道出血。国外几项临床研究(CURE、MATCH 和 CHARISMA

等)^[4]均证实,当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时,消化道出血的危险性会比阿司匹林进一步增加(OR 值为 7.4)。

阿司匹林引起消化道损伤的机制有二^[5]:一是直接作用,表现为阿司匹林口服入胃后,直接作用于黏膜的磷脂层,破坏胃黏膜的疏水保护屏障;另外在胃内崩解使白三烯等细胞毒性物质释放增多,进而刺激并损伤胃黏膜。二是间接作用,阿司匹林吸收后进入全身,抑制了环氧化酶(COX)活性,干扰胃十二指肠黏膜产生前列腺素,从而减少胃黏膜血流量,减少黏液和碳酸氢盐的合成分泌,减少上皮细胞增生,从而破坏胃黏膜。而对于已有消化道黏膜损伤的患者因为阿司匹林抑制了血小板 COX 活性,减少血栓素 A₂(TXA₂)合成,降低了血小板凝集能力,更容易被诱发消化道出血^[6]。

与阿司匹林不同,氯吡格雷通过抑制血小板膜上的 ADP 受体发挥抗血小板作用,本身并不直接引起消化道损伤。动物实验证实,血小板减少可导致溃疡组织血管生长受到抑制并使溃疡愈合延迟。氯吡格雷可抑制血小板释放具有促进内皮增生和加速修复溃疡作用的血管内皮生长因子,其抗血管生长作用可能阻碍已受损消化道黏膜的修复。在酸存在的情况下,这可能会导致一些较轻的胃黏膜损害延迟愈合,甚至加重成为溃疡和出血^[7]。

本研究结果表明在反酸烧心单项症状发生率、消化道不良反应总体发生率及积分方面,双抗组要明显高于单抗组($P < 0.05$),且在 1 年随访时消化道不良反应总体发生率及积分高于 6 个月随访时,提示长期服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板药物,消化道

不良反应发生率高于单独服用阿司匹林或氯吡格雷,而且随着用药时间的延长,消化道的不良反应发生有增高的趋势。限于本研究已排除合并消化道疾病病史的冠心病患者,加之随访时间仅为 1 年,尚未观察到消化性溃疡、上消化道出血等消化道的严重不良反应。但笔者认为,冠心病患者长期口服双联抗血小板药物,广大医生和患者都应该加强对消化道不良反应的重视,减少消化道常见不良反应,避免消化道严重不良反应的发生。

参考文献

- [1] 王贵松,曹静,周传敬.《中国介入心脏病杂志》药物涂层支架临床应用专家研讨会纪要[J]. 中国介入心脏病学杂志,2003,11:227-229.
- [2] Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation[J]. JAMA, 2007,297:159-168.
- [3] Bhatt DL, Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial[J]. Am Heart J, 2004,148:263-268.
- [4] Venerito M, Kandulski A, Malfertheiner P. Dilemma between gastroprotection and cardiovascular prevention[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2010,135(44):2193-2198.
- [5] 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[J]. 中华内科杂志, 2009,48(7):607-611.
- [6] 曹余生,杨大明. 阿司匹林肠溶片致胃肠黏膜损伤 42 例分析[J]. 南通医学院学报,2002,22(4):441-442.
- [7] 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[J]. 中华内科杂志, 2009,48(7):607-611.

(2013-11-07 收稿)

(上接第 1399 页)

- [10] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2011, Aug 26. [Epub ahead of print].
- [11] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(8):675-676.
- [12] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:79-80.
- [13] The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.
- [14] 段文慧,郑思道,苗阳,等. 慢性心力衰竭中医证型与心功能关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):511-513.

- [15] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,49:1733-1739.
- [16] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides[J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50:2357-68.
- [17] Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2008,358:2117-26.
- [18] Peacock WF, De Marco T, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2008,358:2117-26.
- [19] You JJ, Austin PC, Alter DA, Ko DT, Tu JV. Relation between cardiac troponin I and mortality in acute decompensated heart failure[J]. Am Heart J, 2007,153:462-70.
- [20] Vijaiganesh N, Adrian V H, W H Wilson T. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review[J]. Heart, 2012,98:1778-1786.

(2013-11-07 收稿)