

双抗血小板聚集药物所致急性非静脉曲张性上消化道出血的临床特点及相关因素分析

上海市浦东新区公利医院 杭敏* 张妍琦 张蕾,上海 200135

摘要 目的:探讨双抗血小板聚集药物所致急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)的临床特点及相关因素。方法:选择接受双抗血小板聚集药物治疗患者 800 例,以 6 个月内 ANVUGIB 发生率为终点事件,单因素及 Logistic 多因素回归分析抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 发生相关因素。结果:双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 50 例(6.2%);其中首发表现为黑便者 22 例(44.0%),呕血 8 例(16.0%),呕血伴黑便者 14 例(28.0%)。轻度出血 30 例,中度出血 10 例,重度出血 10 例。胃镜检查者 42 例(84.0%),出血位于胃部 25 例(59.5%)。Logistic 多因素回归分析显示年龄(>60 岁)、双抗血小板聚集药物用药时间(>3 个月)、既往上消化道出血史为 ANVUGIB 发生独立危险因素。结论:双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 首发症状以黑便为主,好发于胃部,其发生与患者年龄、双抗血小板聚集药物用药时间、既往上消化道出血史有关。

关键词 双抗血小板聚集药物;急性非静脉曲张性上消化道出血;临床特点;影响因素

中图分类号 R573.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180208

Analysis of clinical characteristics and related factors of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding in patients treated with dual antiplatelet aggregation agents HANG Min*, ZHANG Yan-qi, ZHANG Lei. Gongli Hospital of Pudong New District, Shanghai 200135, China

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and related factors of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB) caused by dual antiplatelet aggregation agents. Methods: A total of 800 patients treated with dual antiplatelet aggregation agents were selected as study subjects. The incidence of ANVUGIB within 6 months was the end point event. The related factors of antiplatelet aggregation agents associated with ANVUGIB were analyzed by univariate and logistic regression analysis. Results: The incidence of ANVUGIB caused by dual antiplatelet aggregation agents was 6.2%. The initial manifestation was melena in 22 cases (44.0%), haematemesis in 8 cases (16.0%) and haematemesis with melena in 14 cases (28.0%). There were 30 cases of mild bleeding, 10 cases of moderate bleeding and 10 cases of severe bleeding. Forty-two cases (84.0%) underwent gastroscopy, and hemorrhage was in stomach in 25 cases (59.5%). Logistic regression analysis showed that the independent risk factors for ANVUGIB included age >60 years old, duration of using dual antiplatelet aggregation agents (>3 months) and history of upper gastrointestinal bleeding. Conclusion: The initial symptom of ANVUGIB caused by dual antiplatelet aggregation agents is melena which easily occurs in the stomach. The occurrence is related to patient's age, duration of using dual antiplatelet aggregation agents and history of upper gastrointestinal bleeding.

Key words Dual antiplatelet aggregation drugs; Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Clinical characteristics; Influencing factors

相关报道称双抗血小板聚集药物干预能更好地促急性冠脉综合征患者转归^[1]。但临床双抗血小板聚集药物使用可能增加急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)发生风险,是导致患者死亡的高危因素^[2]。本研究主要分析双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 的临床特点及相关因素。

资料与方法

一般资料 选取上海市浦东新区公利医院急诊科 2010 年 3 月~2015 年 12 月需行双抗血小板聚集药物治疗的患者 800 例(男 600,女 200);平均年龄(55.0 ± 6.3)岁。以 6 个月内 ANVUGIB 发生率为终点事件,将患者分为出血组与非出血组。

纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 42~80 岁;②均接受双抗血小板聚集药物治疗;③相关资料完整。排除标准:①肝硬化食管静脉曲张破裂、食管

*通信作者:杭敏,E-mail:13817577126@139.com

癌、炎症性肠病等所致消化道出血;②慢性肝病病史;③急性静脉曲张性上消化道出血;④消化道肿瘤、凝血机制障碍。

ANVUGIB 诊断标准^[3] 临床有呕血、黑便、血压下降等症状,内镜检查显示无食管胃底静脉曲张,但上消化道部位有出血病灶。

方法 对出血组与非出血组患者基本信息(性别、年龄、吸烟史、饮酒史)、既往病史(上消化道出血病史、高血压病史、冠心病史、糖尿病史)、相关药物(如抗血小板聚集药物、抑酸或胃黏膜保护剂)使用、双抗血小板聚集药物用药时间等资料进行整理分析。同时观察并记录 ANVUGIB 患者临床表现、相关检查等结果。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件,计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;对双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 相关因素行 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

分组 800 例双抗血小板聚集药物干预患者中,6 个月内发生 ANVUGIB 50 例(6.2%),纳入出血组,未发生 ANVUGIB 750 例(93.8%),纳入未出血组。

ANVUGIB 临床特点 50 例抗血小板聚集药物

所致 ANVUGIB 患者中以黑便为首发症状者 22 例(44.0%),以呕血为首发症状者 8 例(16.0%),呕血伴黑便者 14 例(28.0%),胃管引流显示咖啡色液体者 3 例(6.0%),大便潜血阳性者 2 例(4.0%),首发症状不明者 1 例(2.0%)。病情严重程度以《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南》(2009 年)^[4] 为标准,其中轻度出血 30 例(60.0%),中度出血 10 例(20.0%),重度出血 10 例(20.0%)。行胃镜检查 42 例(84.0%),出血位于胃部 25 例(59.5%),十二指肠 11 例(26.2%),胃部并十二指肠 6 例(14.3%)。

ANVUGIB 发生单因素分析 2 组性别比例、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、双抗血小板聚集药物应用前有单药用药史、单独质子泵抑制剂使用比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。出血组上消化道出血、高血压、冠心病病史比例均明显高于未出血组,而复方谷氨酰胺 + 质子泵抑制剂使用率明显低于未出血组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。出血组年龄明显大于未出血组,双抗血小板聚集药物使用时间明显长于未出血组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

ANVUGIB 发生多因素分析 Logistic 回归分析显示年龄(>60 岁)、双抗血小板聚集药物用药时间(>3 个月)、既往上消化道出血史为 ANVUGIB 发生独立危险因素,见表 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	既往史[例(%)]			
		男	女				上消化道出血	高血压	冠心病	糖尿病
出血组	50	35(70.0)	15(30.0)	65.5 ± 10.3	28(56.0)	18(36.0)	5(10.0)	24(48.0)	28(56.0)	31(62.0)
未出血组	750	565(75.3)	185(24.7)	54.9 ± 16.2**	336(44.8)	267(35.6)	30(4.0)*	226(30.1)**	300(40.0)*	477(63.6)

组别	例	双抗血小板聚集药物应用前单药用药史[例(%)]				出血前心率 (次/min)	出血前收缩压 (mmHg)	双抗血小板聚集药物用药 时间(月)
		阿司匹林	氯吡格雷	单独质子泵 抑制剂应用	复方谷氨酰胺 + 质子泵抑制剂			
出血组	50	45(90.0)	5(10.0)	5(10.0)	2(4.0)	83.8 ± 8.2	130.7 ± 12.7	4.1 ± 1.0
未出血组	750	600(80.0)	70(9.3)	123(16.4)	114(15.2)*	84.8 ± 8.9	128.5 ± 13.7	2.4 ± 0.8**

注:与出血组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 2 双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
年龄(>60 岁)	0.018	0.005	17.316	0.000	1.672(0.538 ~ 2.746)
双抗血小板聚集药物用药时间 (>3 个月)	1.256	0.420	7.012	0.010	1.354(0.412 ~ 2.371)
既往上消化道出血史	1.538	0.486	11.435	0.006	1.457(0.500 ~ 2.249)
冠心病史	0.612	0.450	3.586	0.056	0.458(0.123 ~ 0.983)
高血压病史	0.604	0.419	3.412	0.075	0.318(0.042 ~ 1.485)
复方谷氨酰胺 + 质子泵抑制剂	-0.352	0.185	3.250	0.062	0.364(0.140 ~ 1.581)

讨 论

相关研究^[5]表明小剂量阿司匹林长时间使用会增加上消化道出血风险 2~4 倍。Alli 等^[6]研究发现冠心病患者经双联抗血小板聚集药物治疗后消化道出血率为 2.70%。杨俊等^[7]报道冠心病患者双抗血小板聚集药物干预后消化道出血发生与患者高龄、既往上消化道出血史、用药时间长等有关。王玲玲等^[8]认为抗血小板聚集或抗凝药物干预会增加消化道出血发生风险,且与患者年龄、药物种类等密切相关。本研究显示双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 发生率为 6.2%。ANVUGIB 主要表现为呕血、黑便等症状,若不及时处理可能威胁患者生命^[9]。本研究 50 例双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 患者中首发症状最为常见的为黑便,其次是呕血,与相关研究报道^[10,11]不一致,可能与患者年龄、既往药物使用等有关。

本研究 Logistic 多因素回归分析显示相关因素包括:①年龄>60 岁。一方面高龄患者重要器官功能减退,且多合并冠心病、高血压等心脑血管疾病,易导致胃黏膜萎缩,血流灌注少,增加出血几率;同时高龄患者前列腺素合成减少,上皮修复更新能力有所减弱,致使胃黏膜损伤,加上冠心病等粥样硬化疾病患者血管弹性差,影响止血,最终导致 ANVUGIB 发生。②双抗血小板聚集药物使用时间长。相关文献^[12,13]表明抗血小板聚集药物用药剂量越大、用药时间越长,上消化道出血发生风险越大,且通常在用药早期发生。本研究表明双抗血小板聚集药物使用>3 个月为 ANVUGIB 发生独立危险因素,这是因为用药时间越长对胃黏膜损伤越严重,同时阿司匹林会增加非甾体类消炎药与胃黏膜接触时间,进一步损伤胃黏膜,易引发慢性溃疡,进而导致出血发生。③既往消化道出血史。上消化道出血史可能导致患者消化道固有屏障损伤,或消化道结构不完整,易造成胃动力障碍发生,增加阿司匹林等药物损伤胃黏膜几率及上消化道出血风险。王青山^[14]研究表明复方谷氨酰胺+质子泵抑制剂使用能最大限度减少消化道出血发生。本研究发现复方谷氨酰胺+质子泵抑制剂使用可减少双抗血小板聚集药物所致 ANVUGIB 发生,但并非其独立因子。

参考文献

- 1 Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2009, 120 (22): 2271-2306.
- 2 杨欣艳, 李恕军, 刘飞等. 急性非静脉曲张性上消化道出血临床分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21 (8): 727-729.
- 3 《中华内科杂志》,《中华医学杂志》,《中华消化杂志》. 中华医学会消化内镜学分会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (4): 254-259.
- 4 《中华内科杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会,《中华消化内镜杂志》编委会,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 [J]. 中华消化杂志, 2009, 29 (10): 682-686.
- 5 Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, et al. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2007, 7 (4): 289-297.
- 6 Alli O, Smith C, Hoffman M, et al. Incidence, predictors, and outcomes of gastrointestinal bleeding in patients on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45 (5): 410-414.
- 7 杨俊, 凌峰, 张召才, 等. 冠心病患者在双联抗血小板治疗过程中上消化道出血的发生率及影响因素 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20 (11): 1183-1186.
- 8 王玲玲, 沈薇, DOFFOEL, 等. 抗凝和/或抗血小板药物致消化道出血的临床特点及影响因素 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2011, 20 (6): 542-545.
- 9 王建峰, 陈立冬. 奥曲肽治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2013, 19 (1): 45, 57.
- 10 王娜嫒, 陈洪波. 2012~2014 年邢台地区上消化道出血临床特征分析 [J]. 医学临床研究, 2016, 33 (4): 793-796.
- 11 安康, 陈倩倩, 李惠惠, 等. 老年人急性非静脉曲张性上消化道出血病因分析 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15 (6): 455-458.
- 12 Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 18 (4): 443-449.
- 13 Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators [J]. Am Heart J, 2000, 140 (1): 67-73.
- 14 王青山. 老年患者双联抗血小板治疗上消化道出血的危险因素 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (22): 6352-6353, 6354.

(2017-04-06 收稿 2017-10-12 修回)