

# 冠脉介入术患者经双联抗血小板治疗发生 消化道出血返院治疗的临床特点

王玲, 李威, 罗建方, 罗淞元, 陈纪言

(广东省人民医院心内科、广东省医学科学院、广东省心血管病研究所, 广州 510080)

[摘要] 目的 探讨经皮冠脉介入术患者使用双联抗血小板治疗后因消化道出血返院诊治的临床特点。方法 选取2011-2013年在广东省人民医院心内科行冠脉介入术长期双联抗血小板治疗后再次住院的患者2675例,收集了其中28例疑似消化道出血患者的临床资料,对于其中21例确诊为消化道出血的患者使用CRUSADE出血评分系统进行出血风险危险分层,分析该21例患者消化道出血诊治的相关临床特点。结果 21例确诊消化道出血患者中,高龄患者(>60岁)14例(66.7%),男性16例(76.2%),吸烟史患者5例(23.8%),消化性溃疡病史5例(23.8%),消化道出血病史2例(9.5%),肾功能不全病史17例(81%),心功能衰竭病史18例(85.7%),幽门螺杆菌感染7例(33.3%)。使用CRUSADE出血评分系统进行出血风险评分并行危险分层,其中出血风险极高危者7例(33.3%),高危者5例(23.8%),中危者6例(28.6%)。消化道出血前曾预防性口服质子泵抑制剂6例,消化道出血后所有患者均使用质子泵抑制剂治疗。本组患者有一半以上(61.9%)在消化道出血后停用了所有抗血小板治疗药物,消化道出血控制后,约一半(52.4%)患者使用氯吡格雷继续抗血小板治疗。结论 CRUSADE评分系统可以用于经皮冠脉介入术后双联抗血小板治疗患者消化道出血风险的早期评估。抗血小板药物的停用与重新使用应根据消化道出血的严重程度、支架血栓形成的风险等综合评估。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术; 双联抗血小板治疗; 消化道出血

[中图分类号] R541.4; R573.7 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2015.04.014

## Clinical Characteristics of Patients Hospitalized Again with Gastrointestinal Bleeding and Receiving Dual Antiplatelet Treatment after PCI

WANG Ling, LI Wei, LUO Jian-fang, LUO Song-yuan, CHEN Ji-yan

(Department of Cardiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510080, China)

**Abstract: Objective** To explore clinical characteristics in patients suffering gastrointestinal bleeding and receiving double anti-platelet therapy (DAPT) after percutaneous coronary intervention. **Methods** We have screened 2675 patients hospitalized again receiving dual antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention at Guangdong General Hospital, between 2011 and 2013. Overall, the data from 28 patients with suspected gastrointestinal bleeding were collected. And 21 patients were diagnosed with gastrointestinal bleeding. Baseline risks of major bleeding in these 21 patients were assessed by using CRUSADE bleeding score system and the clinical features were analyzed retrospectively. **Results** There have been 21 confirmed cases, including 14(66.7%) aged patients (over 60 year age),

[基金项目] 广东省科技计划资助项目(2010b31600163)

[作者简介] 王玲和李威为并列第一作者。王玲(1970-),女,广州人,副主任医师,医学博士,主要研究方向为心血管与睡眠呼吸障碍的诊治。李威(1989-),男,广东汕头人,住院医师,在读硕士研究生,主要研究方向为冠心病与周围血管疾病诊治。

[通讯作者] 陈纪言, Tel:020-83827812-10528; E-mail:chen-jiyan@163.com

16(76.2%) male patients, 5(23.8%) patients with smoking history, 5(23.8%) patients with peptic ulcer history, 2(9.5%) patients with gastrointestinal bleeding history, 17(81%) patients with renal insufficiency history, 18(85.7%) patients with heart failure history, 7(33.3%) patients with Helicobacter pylori infection history. Using CRUSADE bleeding score system to assess baseline risk of major bleeding in these 21 patients, 7(33.3%) cases were at very high risk of major bleeding, 5(23.8%) cases at high risk of major bleeding, and 6(28.6%) cases at moderate risk of major bleeding. Among these patients, there were 6 patients with prophylactic use of proton pump inhibitors (PPIs). PPIs were used in all patients after gastrointestinal bleeding. In this group, more than half (61.9%) were discontinued with all the anti-platelet therapy, and about half (52.4%) were given Clopidogrel only after gastrointestinal bleeding. **Conclusion** Risk stratification of gastrointestinal bleeding can be made early in patients receiving dual antiplatelet treatment after PCI through using CRUSADE bleeding score system. The use of anti-platelet therapy should be in the light of comprehensive evaluation of the severity of the bleeding and the risk of stent thrombosis once gastrointestinal bleeding occurred.

**Key words:** percutaneous coronary intervention(PCI); double anti-platelet therapy(DAPT); gastrointestinal bleeding

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是心血管疾病的首位死亡原因,早期实施冠状动脉造影和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)实现血运重建可有效降低其病死率<sup>[1]</sup>。研究表明,阿司匹林和氯吡格雷通过不同的途径抑制血小板聚集,PCI术后联用阿司匹林和氯吡格雷可以降低支架内血栓形成的发生率<sup>[2]</sup>。2013年,美国心脏病学会基金会/美国心脏病协会指南明确指出,对行PCI术后的冠心病患者,无论使用药物洗脱支架还是金属裸支架,都建议联用阿司匹林和氯吡格雷<sup>[3]</sup>。

抗血小板药物是一把“双刃剑”,阿司匹林通过抑制环氧化酶,一方面抑制血小板活化和血栓形成,另一方面损伤消化道黏膜,导致溃疡形成和出血,严重时可致患者死亡;其他抗血小板药物如氯吡格雷也能加重消化道损伤,联合用药时损伤更为严重。双联抗血小板治疗(double anti-platelet therapy, DAPT)能显著降低支架内血栓形成的风险,由此付出的代价是出血风险增加。有研究表明,长期服用阿司匹林的患者出现消化道溃疡的发生率为1%~2%<sup>[4-5]</sup>;联合应用阿司匹林和氯吡格雷可使消化道出血的风险增加7~14倍<sup>[5-8]</sup>。PCI术后消化道出血,会增加患者死亡率、住院时间及费用<sup>[9]</sup>。本文旨在分析DAPT的PCI术后冠心病患者因消化道出血再次返院治疗的临床特点。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源

本研究筛选了2011-2013年在广东省人民医院行冠脉介入术的患者2675例,术后长期DAPT治疗,28例患者因怀疑消化道出血再次住院治疗,其中21例经临床及实验室、消化道内镜检查等确

诊为消化道出血。

### 1.2 入选标准

①冠状动脉粥样硬化心脏病行PCI;②规律服用阿司匹林及波立维DAPT治疗;③因怀疑消化道出血返院治疗,结合症状、体征以及实验室检查或消化道内镜检查等确诊为消化道出血。

### 1.3 资料收集

根据目前指南及专家共识收集患者的资料包括:年龄、性别、消化系统疾病(消化性溃疡史、消化道出血史)、肾病史、糖尿病史、脑血管病史、心功能衰竭病史、其他出血病史、血红蛋白、红细胞压积、肌酐、幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染、消化道出血症状、心率、血压、消化道出血距PCI时间、抗血小板药物及PPI等药物使用情况等。

### 1.4 出血危险分层

根据目前指南及专家共识使用CRUSADE评分系统<sup>[10]</sup>,进行出血风险评分,评分指标为入院时的8个基线指标:性别、糖尿病史、既往血管疾病史、心率、收缩压、充血性心力衰竭、基线血细胞比容以及内生肌酐清除率。根据评分结果分为极低危(<20)、低危(21~30)、中危(31~40)、高危(41~50)、极高危(>50)五个级别。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

21例确诊为消化道出血的患者中,其中男性16例,女性5例,年龄为(68.82±11.64)岁。基本情况详见表1。

### 2.2 出血危险分层

对21例确诊为消化道出血的患者,根据入院行PCI前的基线资料,使用CRUSADE评分系统进行出血风险评分。根据评分结果分为极低危

表1 患者的基本资料

基线指标	例数(百分比,%)
男性	16(76.2)
年龄>60岁	14(66.7)
吸烟史	5(23.8)
饮酒史	1(4.7)
高血压	16(76.2)
糖尿病	7(33.3)
消化性溃疡病史	5(23.8)
消化道出血病史	2(9.5)
肾功能不全病史	17(81.0)
心功能衰竭病史	18(85.7)
Hp感染	7(33.3)

(<20)、低危(21~30)、中危(31~40)、高危(41~50)、极高危(>50) 5个级别。其中出血风险极高者7例(33.3%),高危者5例(23.8%),中危者6例(28.6%),低危者1例(4.8%),极低危者2例(9.5%)。见图1。

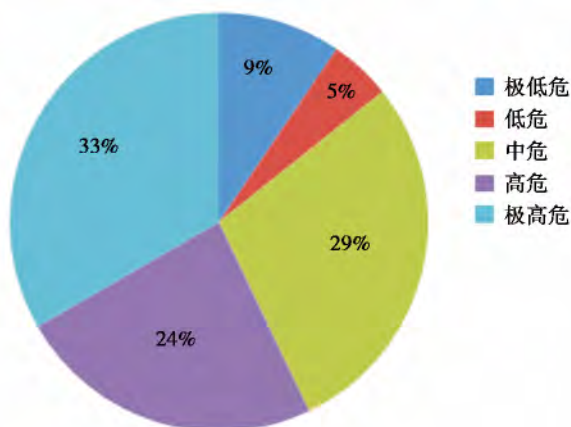


图1 CRUSADE 出血危险分层

### 2.3 临床表现

21例确诊为消化道出血的患者中,一半以上(52%)患者出血时间距PCI半年之内。主要临床表现为黑便12例(57.1%),呕血+黑便4例(19.1%),便血3例(14.3%),贫血症状(头晕、乏力、黑朦等)2例(9.5%)。收缩压<90 mmHg 1例(4.7%),心率>100次/分4例(19.1%)。

### 2.4 实验室检查

21例患者中,出现消化道出血后血红蛋白浓度90~120 g/L者7例(33.3%),60~90 g/L者12例(57.1%),30~60 g/L者2例(9.6%)。血红蛋白较基线水平(入院行PCI前血红蛋白水平)下降

>50 g/L者9例(42.9%),下降30~50 g/L者5例(23.8%),下降<30 g/L者7例(33.3%)。

### 2.5 诊断

21例患者中,14例患者(66.7%)行消化道内镜检查。确诊为上消化道出血18例(85.7%),下消化道出血3例(14.3%)。

### 2.6 药物治疗

21例确诊为消化道出血的患者中,消化道出血前有预防性口服PPI者6例(28.6%),消化道出血时全部患者均使用静脉PPI,使用时间(7.85±5.28)天,消化道出血控制后(无再发呕血、黑便,生命体征平稳,红细胞计数、血红蛋白、血细胞比容无进行性下降)均使用口服PPI。出现消化道出血后,停用阿司匹林和氯吡格雷13例(61.9%),停用时间(6.38±4.52)天,仅停用阿司匹林6例(28.6%),未停用DAPT 2例(9.5%)。消化道出血控制后,单用氯吡格雷11例(52.4%),联用氯吡格雷+阿司匹林3例(14.3%),联用氯吡格雷+西洛他唑3例(14.3%),单用阿司匹林1例(4.7%),未再使用抗血小板药物3例(14.3%)。见表2。

表2 药物治疗情况

药物使用	例数(百分比,%)
PPI使用	
消化道出血前	6(28.6)
消化道出血时	21(100)
消化道出血后	21(100)
抗血小板药物停用	
停用阿司匹林和氯吡格雷	13(61.9)
单停用阿司匹林	6(28.6)
未停用DAPT	2(9.5)
抗血小板药物重新启用	
氯吡格雷	11(52.4)
氯吡格雷+阿司匹林	3(14.3)
氯吡格雷+西洛他唑	3(14.3)
阿司匹林	1(4.7)
未使用	3(14.3)

## 3 讨论

### 3.1 PCI术后使用DAPT引起消化道出血危险因素及危险分层

既往已有研究表明,高龄、吸烟史、饮酒史、消化性溃疡病史、消化道出血病史、联用非甾体抗炎药和抗凝药、肾功能不全、心功能不全、贫血、Hp

感染等是 PCI 术后使用抗血小板引起消化道出血的高危因素<sup>[11-13]</sup>。本组患者以老年人居多,大于 60 岁者占 66.7%,且大部分为男性(76.2%),吸烟史患者 5 例(23.8%),消化性溃疡病史 5 例(23.8%),消化道出血病史 2 例(9.5%),肾功能不全病史 17 例(81%),心功能衰竭病史 18 例(85.7%),Hp 感染 7 例(33.3%)。这与既往的研究有相似之处。老年患者是抗血小板药物消化道损伤的高危人群,年龄越大,危险越大<sup>[14]</sup>。低剂量阿司匹林相关的上消化道出血风险随年龄增长而增加(年龄每增加 1 岁,消化道出血发生率增加 2.3%)<sup>[15]</sup>。高龄患者易发生出血的一个重要原因是肾功能减退加上药物相互作用,随着年龄增加,肝肾功能逐渐衰退,药效与药物的清除情况都会发生改变,加上老年人并发疾病较多,同时服用的其他药物可能与抗栓药物相互作用。因此,对于 PCI 术后使用 DAPT 的患者,如果合并有上述的消化道出血高危因素,则更应警惕出现消化道出血可能。

目前,有许多出血评分系统。例如 CRUSADE 评分系统,主要用于评估 NSTEMI-ACS 患者发生严重出血的风险,包括入院时的 8 个指标(性别、糖尿病史、既往血管疾病史、心率、收缩压、充血性心力衰竭、基线血细胞比容以及内生肌酐清除率)<sup>[10]</sup>。2013 年抗血小板治疗中国专家共识推荐使用 CRUSADE 出血风险预测模型,对冠心病患者出血风险进行个体化评估<sup>[16]</sup>。本组患者,使用 CRUSADE 评分系统,进行出血风险评分并行危险分层,其中出血风险极高危者 7 例(33.3%),高危者 5 例(23.8%),中危者 6 例(28.6%),中危及中危以上患者占 86%,可见使用 CRUSADE 评分系统可以有效识别出血高风险患者。在临床实践当中,应用相应的出血评分系统对患者进行危险程度分层,可以早期识别消化道出血高危患者,更好地预防严重出血的发生。

### 3.2 PPI 与氯吡格雷

有研究指出,PPI 通过竞争性抑制细胞色素 P450 CYP2C19 同工酶,减少氯吡格雷在体内转化为其活性成分,从而降低抗血小板作用<sup>[17]</sup>。纳入 13 项研究共 48 674 例患者的荟萃分析结果显示,PPI 与心血管病事件发生和死亡危险增加相关,但是仅限于高危患者<sup>[18]</sup>。2009 年美国食品药品监督管理局发布有关氯吡格雷安全性的信息,指出氯吡格雷与奥美拉唑联用会增加冠心病患者临床不良

事件风险。然而,Depta 等和 O'Donoghue 等的研究则表明:尚无足够证据显示 DAPT 与 PPI 联用会增加不良事件的发生风险<sup>[19-20]</sup>。现有的临床研究尚不能证实联合 PPI 增加服用氯吡格雷患者的心血管事件或总体死亡率;但有证据表明联合 PPI 可显著降低消化性溃疡的复发率,尤其降低上消化道出血的发生率<sup>[21]</sup>。基于上述研究,很多指南都建议对于那些消化道出血高危的患者,应联合应用 PPI 与抗血小板药<sup>[22-24]</sup>。本组患者在出现消化道出血前,仅有 6 例预防性使用 PPI,在出现消化道出血症状后,均使用了口服或者静脉 PPI,且使用的 PPI 大部分为泮托拉唑,这与现有的一些研究指出的泮托拉唑对氯吡格雷的影响较其他 PPI 小也是相适应的<sup>[22]</sup>。本组患者中,大部分为老年男性,属于消化道出血高危人群,而在消化道出血前预防性使用 PPI 者较少,仅 6 例,这也是造成该组患者出现消化道出血的一个重要因素。根据现有指南,对于高危患者,预防性使用 PPI 能很大程度上减少消化道出血事件的发生。

### 3.3 抗血小板药物的停用与启用

一旦证实有消化道出血,第一步是考虑是否停用抗血小板药,其次是停用的时间。在本组患者中,有一半以上患者(61.9%)在出现消化道出血症状后停用了所有抗血小板药物,仅有 2 例患者未停用 DAPT 治疗,停用抗血小板药物取决于出血的严重程度、支架血栓形成的风险与支架置入后多长时间发生的出血等因素的评估。根据抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识<sup>[24]</sup>,如患者发生活动性出血,常需停用抗血小板药物直到出血情况稳定。但某些患者因停用抗血小板药物会增加血栓事件风险,尤其是急性冠脉综合征、植入裸金属支架 1 个月内、药物涂层支架 6 个月内的患者,建议尽量避免完全停用抗血小板药物。患者联合使用多种抗血小板和抗凝药物时,如果发生出血,应考虑减少药物种类和剂量。当消化道严重出血威胁生命时,可能需要停用所有的抗凝和抗血小板药物,停药 3~5 天后,如出血情况稳定,可重新开始使用阿司匹林或氯吡格雷,尤其是心血管病高危风险的患者。消化道出血症状控制后,本组患者中约一半(52.4%)使用氯吡格雷继续抗血小板治疗。

### 3.4 我院患者消化道出血预防及临床诊治过程存在的问题及建议

(1) 识别消化道出血的高危人群。本研究中,

尽管 PCI 术后经 DAPT 发生消化道出血返院治疗的患者人数并不多,但 PCI 术后消化道出血,会增加患者死亡率、住院时间及费用,因此早期识别消化道出血高危人群尤其重要。既往研究表明,高龄、吸烟史、饮酒史、消化性溃疡病史、消化道出血病史、联用非甾体抗炎药和抗凝药、肾功能不全、心功能不全、Hp 感染等均是 PCI 术后使用抗血小板引起消化道出血的高危因素。在既往的临床实践中,并没有常规对患者出血风险进行评估及危险分层。应根据具体情况,选择适合的出血评分系统,对患者进行危险分层,早期识别消化道出血的高危人群。

(2) 筛查和根除 Hp。对于长期服用抗血小板药物的患者, Hp 感染是消化道出血的独立危险因素,根除 Hp 可降低溃疡和出血的复发<sup>[25-26]</sup>。目前推荐的筛查方法为 <sup>13</sup>C 或 <sup>14</sup>C 呼气试验、粪 Hp 抗原检测。检测前需停用抗菌药物及铋剂至少 4 周,停用 PPI 至少 7 天。建议在长期抗血小板治疗前检测 Hp,阳性者应根除。

(3) 对高危人群应用 PPI 预防消化道出血。目前研究表明, PPI 可明显降低服用阿司匹林和(或)氯吡格雷患者所致消化道损伤的发生率。PPI 是目前预防抗血小板药物相关消化道损伤的首选药物,优于 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂和黏膜保护剂。本组患者中,在消化道出血前,预防性使用 PPI 者较少,仅 6 例,这也是造成该组患者出现消化道出血的一个重要因素。我国抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识指出<sup>[24]</sup>,建议根据患者具体情况,决定 PPI 联合应用的时间,高危患者可在抗血小板药物治疗的前 6 个月联合使用 PPI,6 个月后改为 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或间断服用 PPI。

结论: PCI 术后 DAPT 的患者消化道出血风险评估用 CRUSADE 评分系统可以进行早期危险分层。发现消化道出血后可根据出血的严重程度、支架血栓形成的风险等综合评估抗血小板药物的停用与重新使用。

#### [参 考 文 献]

[1] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (20): 2569-2619.

[2] Tandjung K, Sen H, Lam MK, et al. Clinical outcome following stringent discontinuation of dual antiplatelet therapy after 12

months in real-world patients treated with second-generation zotarolimus-eluting resolute and everolimus-eluting Xience V stents: 2-year follow-up of the randomized TWENTE trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(24): 2406-2416.

[3] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1): E1-E27.

[4] Khaliq SC, Cheng-Lai A. Drug interaction between Clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. *Cardiol Rev*, 2009, 17(4): 198-200.

[5] Moayyedi P, Sadowski DC. Proton pump inhibitors and Clopidogrel-hazardous drug interaction or hazardous interpretation of data? [J]. *Can J Gastroenterol*, 2009, 23(4): 251-252.

[6] Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009, 38(2): 289-303.

[7] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of Clopidogrel in addition to Aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (7): 494-502.

[8] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.

[9] Nikolsky E, Mehran R, Stone GW. Gastrointestinal bleeding in percutaneous coronary intervention and acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(5 Suppl): 22C-29C.

[10] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score [J]. *Circulation*, 2009, 119(14): 1873-1882.

[11] Bhalra N, Taggar JS, Rajasekhar P, et al. Anticipating and managing bleeding complications in patients with coronary stents who are receiving dual antiplatelet treatment [J]. *BMJ*, 2011, 343: d4264.

[12] Shalev A, Zahger D, Novack V, et al. Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157 (3): 386-390.

[13] Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, et al. Interactions between helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(3): 497-506.

[14] Hernandez-Diaz S, Garcia R L. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications [J]. *BMC Med*, 2006, 4: 22.

(下转第 251 页)

重复进行分析,直到出现确定的结果或相关问题被充分说明,分析过程就终止,这个过程类似序贯研究,称为前瞻性的累积 Meta 分析,但这时必须要注意多重比较带来的 I 类错误的概率提高的问题,有很多方法可以解决此类问题<sup>[6-8]</sup>。④累积 Meta 分析再次说明了阴性结果发表的重要性。高质量的阴性结果的研究非常有意义,当研究数量增加时,将有助于得出明确的结论,同时节约了研究的成本。

值得注意的是,累积 Meta 分析只是显示数据的方法非常独特,而不是新的统计分析方法。以上内容已经说明了该方法具有重要的实际应用功能,但如果研究目的是确认某个因素和效应的关系,合适的分析方法应当选择 Meta 回归或亚组分析<sup>[9]</sup>,这一点作为研究者必须引起注意。

### [参 考 文 献]

- [1] Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2005,331(7512):313-321.
- [2] Jian Gang P, Mo L, Lu Y, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: An update and cumulative meta-analysis[J].

- Endocr Res*, 2015,40(1):54-61.
- [3] Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1992,327(4):248-254.
- [4] Lau J, Chalmers TC. The rational use of therapeutic drugs in the 21st century. Important lessons from cumulative meta-analyses of randomized control trials [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 1995,11(3):509-522.
- [5] Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care[J]. *J Clin Epidemiol*, 1995,48(1):45-57; discussion 9-60.
- [6] Moles DR, Needleman IG, Niederman R, et al. Introduction to cumulative meta-analysis in dentistry: Lessons learned from undertaking a cumulative meta-analysis in periodontology[J]. *J Dent Res*, 2005,84(4):345-349.
- [7] Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 1998,351(9095):47-52.
- [8] Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials [M]. 2nd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc., 1997: 23-28.
- [9] Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. Introduction to meta-analysis[M]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc., 2008:371-376.

[收稿日期] 2015-04-01

(上接第 246 页)

- [15] Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012,26(2):125-140.
- [16] 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[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3):183-194.
- [17] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update [J]. *Drug Saf*, 2014,37(4):201-211.
- [18] Hulot JS, Collet JP, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in Clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19 \* 2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: A systematic meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,56(2):134-143.
- [19] Depta JP, Bhatt DL. Omeprazole and Clopidogrel: Should clinicians be worried? [J]. *Cleve Clin J Med*, 2010,77(2): 113-116.
- [20] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of Clopidogrel and Prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: An analysis of two randomised trials[J]. *Lancet*, 2009,374(9694):989-997.
- [21] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2010,363(20):1909-1917.
- [22] Juhasz M, Herszenyi L, Tulassay Z. Current standings of the proton pump inhibitor and Clopidogrel co-therapy: Review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist [J]. *Digestion*, 2010,81(1):10-15.
- [23] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. 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. A report of the American College of Cardiology foundation task force on expert consensus documents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,56(24):2051-2066.
- [24] 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(2012 更新版)[J]. *中华内科杂志*, 2013,52(3):264-270.
- [25] Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: A systematic review [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006,4(2):130-142.
- [26] Leung KE, Chan FK. Interaction of Helicobacter pylori infection and low-dose Aspirin in the upper gastrointestinal tract: Implications for clinical practice [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012,26(2):163-172.

[收稿日期] 2015-08-04