

抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议(2016·北京)

抗栓治疗消化道损伤防治专家组

动脉粥样硬化性心血管疾病是国人致死和致残的首要病因。规范抗栓治疗是降低心血管病事件的重要措施。无论是抗血小板还是抗凝治疗不可避免地带来出血并发症,又以消化道出血最重要和最常见。出血是冠心病患者死亡的独立危险因素^[1]。因此,预防消化道损伤和消化道出血对于长期抗栓治疗患者非常重要。《中华内科杂志》编委会曾组织心内科和消化内科专家于 2009 年发布《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》^[2],并于 2012 年进行了更新^[3],为临床医生提供了非常实用的指导建议。鉴于新型抗血小板和抗凝药物不断涌现,两个学科的专家 2016 年 1 月再次相聚,共同探讨该领域的最新进展,并针对核心问题建议如下。

一、抗血小板治疗进展与消化道出血

冠心病尤其是急性冠状动脉综合征(ACS)的抗栓治疗不断强化。2015 欧洲非 ST 段抬高 ACS 指南^[4]增加了新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷和替格瑞洛的推荐,即在阿司匹林的基础上建议加用一种 P2Y₁₂ 受体抑制剂,推荐用于所有无禁忌证、缺血中-高风险患者(如肌钙蛋白升高)不论起始治疗方案如何(包括已服用氯吡格雷),都应使用替格瑞洛(负荷剂量 180 mg,90 mg/d,2 次/d)。并首次对双联抗血小板治疗的疗程突破了 12 个月,即在仔细评估患者的缺血和出血风险后,可考虑在阿司匹林治疗基础上加用 P2Y₁₂ 受体抑制剂治疗 >1 年。

真实世界的研究显示,消化道是冠心病患者抗栓治疗并发出血最常见的部位。4 184 例稳定性冠心病患者随访 2 年,严重出血的年发生率为 0.6%。半数以上 BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 3 型出血发生在消化道(54.9%)^[5]。来自欧洲的一项注册研究显示^[6],6 212 例经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者随访所有的出血事件,30 d 内消化道出血比例不到 20%,而 1 年内消化道出血超过 30%,长期出血不良反应发生率最常见的部位为胃肠道。

新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂普拉格雷和替格瑞洛均完成了在 ACS 领域的 3 期临床研究,与氯吡格雷比较,新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂疗效更优,但出血发生率也较高,普拉格雷和替格瑞洛总出血发生率均升高 32%,胃肠道出血发生率普拉格雷升高 46%,替格瑞洛升高 32%^[7];致命性出血未见明显

增加。

双联抗血小板治疗疗程的更新推荐主要基于 DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) 研究和 PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54) 研究^[8-9]。两项研究结果均提示与标准疗程比较,延长双联抗血小板治疗可增加严重出血发生率。荟萃分析显示,33 435 例伴有心肌梗死病史的患者,平均随访 31 个月显示,延长双联抗血小板治疗(DAPT)减少主要心血管病事件 22%,严重出血发生率增加 73% (1.85% 比 1.09%; RR = 1.73, 95% CI 1.19 ~ 2.50; P = 0.004),但是致命性出血没有增加(0.14% 比 0.17%; P = 0.75)^[10]。对于 DAPT 12 个月后的选择,可参考基于 DAPT 研究队列^[11]建立的 DAPT 评分[≥75 岁 2 分,65~74 岁 1 分,<65 岁 0 分,糖尿病 1 分,吸烟 1 分,既往心肌梗死或 PCI 1 分,充血性心力衰竭或左心射血分数(LVEF) < 30% 2 分,心肌梗死 1 分,静脉移植血管 PCI 2 分,支架直径 < 3 mm 1 分],有助于筛选可从延长 DAPT 获益的患者。

建议:消化道出血是冠心病患者抗栓治疗最常见的不良反应。无论是新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂还是延长 DAPT 疗效均优于传统治疗,但总体出血发生率较高,胃肠道出血发生率也较高,应该基于出血风险合理选择,并重视防范。

二、口服抗凝药物与消化道不良反应

维生素 K 拮抗剂是长期抗凝治疗的重要措施,其主要问题是因剂量难以预测而出血不良反应较高。直接口服抗凝药物主要针对因子 II 和因子 X,其特点是剂量的可预测性更优,以及无需常规监测。非瓣膜病心房颤动患者研究的荟萃分析显示^[12],直接口服抗凝药物预防血栓栓塞不劣于或优于华法林,总体出血发生率,尤其是颅内出血明显下降。且直接口服抗凝药物相关出血患者的预后较服用华法林出血的患者更好。但是,直接口服抗凝药物相关的胃肠道出血发生率较华法林升高或未降低。43 项 RCT 研究 51 578 例患者的荟萃分析显示,直接口服抗凝药物与包括华法林和肝素的标准治疗比较,胃肠道出血相对风险增加 50%。

直接口服抗凝药物部分通过肾脏清除,尤其是达比加群约 80% 通过肾脏排泄,因此对不同肾功能情况患者应该采用不同剂量。中度以下肾功能不全患者应该选择较低剂量,达比加群 110 mg,2 次/d 或利伐沙班 15 mg,1 次/d。还需注意的是,达比加群相关的下消化道出血较上消化道出血稍多。直接口服抗凝药物临床研究的胃肠道不良反应报告数

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.020

通信作者:胡大一,北京大学人民医院心脏中心,100044,Email: dayi.hu@medmail.com.cn;林三仁,北京大学第三医院消化科,100191,Email:linsanren@medmail.com.cn

据分析发现,直接口服抗凝药物相关的胃肠道出血提示胃肠道肿瘤相关,尤其是治疗 1 个月内发生出血的患者^[13]。

临床中更为棘手的情况是患者同时需要长期抗血小板和抗凝治疗,如冠心病患者伴有心房颤动。此时最佳的抗栓治疗策略尚缺乏证据,但是联合抗凝和抗血小板治疗将大大增加出血风险。应该慎重选择抗血小板治疗和抗凝治疗的药物及强度,尽量缩短联合治疗的时间,并预防性给予抑酸药物,保护胃肠道。

建议:直接口服抗凝药物的疗效不劣于华法林,尽管总体出血风险较低,尤其是颅内出血,但是胃肠道出血风险未见明显降低,长期用药患者应该重视防范消化道出血。如需抗凝联合抗血小板治疗应更严格掌握适应证,并重视预防出血。

三、消化道出血导致冠心病患者病死率增加

出血是冠心病患者死亡的独立危险因素,且非血管穿刺部位出血相关的死亡风险更高^[14]。出血导致冠心病患者病死率增加的机制较为复杂,包括出血导致低血压和交感激活、心率增快和心律失常;因出血导致停用抗栓药物;输血相关的炎症激活和血栓形成倾向等。输注红细胞可增加血小板 P-选择素的表达和聚集活性。随机对照研究显示,921 例严重急性消化道出血的患者,随机接受严格输血策略(血红蛋白 < 7 g/L)或宽松输血策略(血红蛋白 < 9 g/L),结果 6 周患者的存活率在严格输血策略较高^[15]。

建议:出血是冠心病患者死亡的独立危险因素,出血后输血应该采取谨慎的策略。

四、质子泵抑制剂(PPI)是心肌梗死的一项独立危险因素

近年有研究表明^[16-17],PPI 是心肌梗死的一项独立危险因素,与是否使用氯吡格雷及高龄无关。其可能机制是^[18]:PPI 抑制二甲基精氨酸氨基水解酶(DDAH)的活性,DDAH 可代谢非对称二甲基精氨酸(ADMA),ADMA 是一氧化氮合酶(NOS)内源性竞争性抑制剂,ADMA 增多使 NOS 受抑制,从而抑制 L-精氨酸代谢为一氧化氮和瓜氨酸,使一氧化氮产生减少进而减少血管舒张功能,使心肌梗死发生的危险性增加。也有一些研究认为 PPI 可影响心血管系统的血液动力学或导致一些营养成分吸收障碍如维生素 B₁₂,进而增加心血管不良事件^[19-21]。鉴于 PPI 是心血管事件独立的危险因素,临床医师在使用 PPI 时均应评估患者心血管风险。

建议:鉴于 PPI 是心肌梗死的一项独立危险因素,对有心血管高危因素的人群,选择 PPI 时要慎重。

五、PPI 与氯吡格雷之间的相互作用

对于 PPI 联合氯吡格雷是否影响其抗血小板作用从而导致心血管事件的增加的研究证据并不一致。药代动力学的体外研究和血小板活性的检测多支持此观点,而临床随机对照试验 COGENT (the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) 中^[22-23],PPI 联合氯吡格雷组与单用氯吡格雷组相比,两组心血管不良事件的发生率并无统计学差异。替代终点与临床终点的不一致,造成了临床用药

的困惑。但可以明确的是,PPI 联合氯吡格雷可以降低氯吡格雷相关的消化道黏膜损伤,明显降低消化道出血风险。2013 年美国关于胃食管反流病(GERD)的指南中指出:对于同时服用氯吡格雷的 GERD 患者,并不需要改变 PPI 处方,因为并无 PPI 增加心血管事件危险性的证据(强烈推荐,高级别证据)^[24]。

最近发表的一篇关于服用氯吡格雷的患者联合/不联合 PPI 其消化道出血和心血管事件发生率的荟萃分析中,总体分析显示与单用氯吡格雷组相比,PPI 联合氯吡格雷组显著增加了心血管不良事件的发生率(总死亡率、支架内血栓形成、心肌梗死、ACS 等);而如仅选择 RCT 研究和倾向评分匹配(PSM)研究,除心肌梗死事件外,两组心血管不良事件的发生率差异并无统计学意义;但在消化道出血方面,联合 PPI 均使患者获益^[25];临床证据等级高的 RCT 和 PSM 的研究尚无 PPI 降低氯吡格雷作用的临床证据,而临床证据等级相对较低的病例对照研究等则证实二者之间存在统计学差异,可能原因是证据等级低的研究存在选择偏差和患者基线特征的不同,以及患者基因多态性等影响。

对于长期使用氯吡格雷的患者,虽然没有 PPI 与氯吡格雷相互作用而增加其心血管风险的 RCT 研究证据,但不能排除 PPI 本身有增加其心血管风险的作用,因此,要充分评估患者的心血管风险和消化道风险,权衡利弊。当获益大于风险时,如果没有绝对的禁忌证,可以考虑应用 PPI 减少消化道损伤。

建议: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死亡率,但 PPI 可使服用氯吡格雷的患者在降低消化道出血风险方面获益。

六、服用氯吡格雷患者需要联合使用 PPI 的选择及疗程

从药理学角度看氯吡格雷为前体药物,必须经 CYP2C19 代谢为有活性的产物才能抑制血小板。而奥美拉唑既是 CYP2C19 的底物,又是 CYP2C19 的强效抑制剂,与氯吡格雷同服,彼此既可发生竞争性抑制 CYP2C19,也可直接抑制 CYP2C19,减少氯吡格雷代谢为有活性的产物,从而降低其抗血小板作用;如患者携带 CYP2C19*2,其表型药酶则几无活性,即所谓氯吡格雷“低反应”。2009 年美国食品药品监督管理局建议“服用氯吡格雷的患者需要联合使用 PPI 时,应尽量避免使用奥美拉唑及埃索美拉唑。”埃索美拉唑与奥美拉唑的药物说明书中也指出避免与氯吡格雷联用。因此对于临床医师,应遵循药物说明书,尽量选择没有争议的 PPI^[26]。

长期应用 PPI 可能会导致高胃泌素血症、维生素 B₁₂ 吸收障碍、低镁血症、骨质疏松、骨折、小肠细菌过度增殖、获得性肺炎等^[27]。但对于需要长期 PPI 治疗的患者来说,使用最小有效剂量并且有明确的临床适应证。PPI 是一个相对安全的药物,其治疗的益处远远超过其风险。

建议:药理学研究证实不同 PPI 对氯吡格雷抗血小板作用的影响存在差异,但尚无临床预后终点研究证据^[28],对于服用氯吡格雷的患者,临床医师应遵循药物说明书,选择没有争议的 PPI;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治疗的前 6 个月联合使用 PPI^[29],6 个月后改为 H₂ 受体拮抗剂 (H₂RA) 或间断服用 PPI。

七、长期抗血小板/抗凝治疗的患者如何行内镜检查及进行有创操作

使用抗凝/抗血小板药物的患者进行内镜下活检或治疗时,首先应明确适应证,其次应评价患者心血管病风险及内镜操作出血的风险。心血管病低危而出血风险较高的患者应至少停用抗血小板药 5 d;心血管病高危(如药物洗脱支架植入后 1 年内)且出血风险也较高的患者,可进行内镜检查,但要尽量避免取活检或内镜治疗;心血管病高危而出血风险较低的患者可不停用抗血小板药物。所有患者均要全面评估内镜治疗的获益和风险。对于必须行内镜治疗的患者,应在内镜治疗充分止血后确认没有出血时再结束内镜检查,并密切监测,以便早期发现再出血。同时注意在内镜检查或治疗前准备好血小板,必要时术中输注血小板^[3]。

对于接受抗血小板治疗的患者,消化道出血是一个相对常见的并发症,且与缺血性事件和死亡率增加有关^[30]。到目前为止,关于接受氯吡格雷/双联抗血小板治疗的患者进行胃肠内镜下操作出血风险的研究仍很少,且证据等级较低。早期内镜检查对于胃肠道出血的早期诊断和治疗非常有价值。除非有危及生命的出血,在内镜止血后应立即恢复抗血小板治疗。然而,目前没有证据支持指南所推荐的在高风险操作前停用氯吡格雷至少 1 周的建议。此外,在血栓栓塞高危的患者中,停用抗血小板治疗可能带来灾难性的后果。因此,在此情况下临床决策应视具体情况而定^[31]。

直接口服抗凝药物应用逐渐增多,但其并发出血后的处理经验较少。因此,在行内镜检查或治疗前均要注意停药时间。强烈建议消化科/内镜医师与心血管医师、神经科医师、血管外科医生或基层医生共同决策抗栓治疗策略^[32]。可参考国内外对于“长期使用抗血小板药物/抗凝药物的患者,行内镜检查并进行有创操作的建议或指南”^[33-35]。

建议:长期使用抗血小板药物/抗凝药物的患者,应充分评估心血管病及消化道出血的风险,权衡利弊,进行内镜下检查或治疗。

八、消化道出血后重启抗栓治疗的时机

发生消化道出血后,经过积极治疗患者情况稳定后,所有患者应该考虑尽早恢复抗栓治疗。因长期中断抗栓治疗将明显增加心血管不良事件的风险。一项美国的回顾性研究分析了 2005—2010 年因心房颤动抗凝治疗发生消化道出血的 1 329 例患者。出血定义为血红蛋白下降 2 g、肉眼可见或胃镜证实的出血,患者平均年龄为 76 岁。其中 49.1% 的患者重启华法林治疗,与出血稳定后 30 d 比较,7 d 后重启抗凝治疗明显降低死亡率且未增加出血^[36]。丹麦注册研究对 4 602 例平均年龄 78 岁的心房颤动患者发生消化道出血出院后随访 2 年,其中 27.1% 的患者未进行抗栓治疗;重启抗凝和抗血小板治疗的患者总死亡率、血栓栓塞的发生率均较低,其中 12% 的患者再次发生消化道出血^[36]。

建议:抗栓治疗患者消化道出血稳定后,应该尽快恢复抗栓治疗,治疗时机应个体化处理,充分治疗下 1 周可能是合理的选择。

专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):陈步星(首都医科大学附属北京天坛医院心内科);陈旻湖(中山大学附属第一医院消化科);崔荣丽(北京大学第三医院消化科);房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科);胡大一(北京大学人民医院心脏中心);林三仁(北京大学第三医院消化科);刘梅林(北京大学第一医院老年病内科);刘玉兰(北京大学人民医院消化科);钱家鸣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化科);沙卫红(广东省人民医院消化科);孙艺红(中日友好医院国际医疗部);孙忠实(海军总医院药剂科);王效增(沈阳军区总医院心内科);吴学思(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);严晓伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院心内科);张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化科);周丽雅(北京大学第三医院消化科);周玉杰(首都医科大学附属北京安贞医院心内科);邹多武(上海长海医院消化科)

执笔:孙艺红、崔荣丽

参 考 文 献

- [1] Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(9):1036-1045. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1323.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.07.031.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.03.027.
- [4] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [5] Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(14):1430-1436. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.957.
- [6] Koskinas KC, Räber L, Zanchin T, et al. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(5). pii: e002053. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002053.
- [7] Di MA, Spadarella G, Prisco D, et al. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: Clinical translation and areas of research [J]. Blood Rev, 2015, 29(5):335-343. DOI: 10.1016/j.blr.2015.03.004.
- [8] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents [J]. N Engl J Med, 2014, 371(23):2155-2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.

- [9] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (19): 1791-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
- [10] Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction; a collaborative meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(4):390-399. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443.
- [11] Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016. pii: S0735-1097(16)01599-0. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.485.
- [12] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921):955-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [13] Clemens A, Strack A, Noack H, et al. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding--could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? [J]. *Ann Med*, 2014, 46 (8): 672-678. DOI: 10.3109/07853890.2014.952327.
- [14] Kikkert WJ, Delewi R, Ouweneel DM, et al. Prognostic value of access site and nonaccess site bleeding after percutaneous coronary intervention; a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6):622-630. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.01.162.
- [15] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1):11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1211801.
- [16] Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0124653. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653.
- [17] Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(1):292-297. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036.
- [18] Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway[J]. *Atheroscler Suppl*, 2003, 4(4):33-40.
- [19] Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction; nationwide propensity score matched study[J]. *BMJ*, 2011, 342:d2690.
- [20] Sossalla S, Schotola H, Schmitto J, et al. Effects of different proton pump inhibitors on cardiac contractility in isolated human failing myocardium [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2011, 52 (3):437-444.
- [21] Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, et al. Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: evaluation of mechanisms[J]. *Circulation*, 2007, 116(1): 57-66.
- [22] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
- [23] Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (3):791-798. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056.
- [24] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (3):308-328; quiz 329. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
- [25] Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1):e000248. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000248.
- [26] Wang ZY, Chen M, Zhu LL, et al. Pharmacokinetic drug interactions with clopidogrel; updated review and risk management in combination therapy [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 449-467. DOI: 10.2147/TCRM.S80437.
- [27] Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, et al. Recent safety concerns with proton pump inhibitors [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 (2):93-114. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182333820.
- [28] Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel; meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(3):965-974. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.085.
- [29] Gaspar A, Ribeiro S, Nabais S, et al. Proton pump inhibitors in patients treated with aspirin and clopidogrel after acute coronary syndrome [J]. *Rev Port Cardiol*, 2010, 29(10):1511-1520.
- [30] Yasuda H, Matsuo Y, Sato Y, et al. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet therapy [J]. *World J Crit Care Med*, 2015, 4 (1):40-46. DOI: 10.5492/wjccm.v4.il.40.
- [31] Abdel Samie A, Theilmann L. Endoscopic procedures in patients under clopidogrel/dual antiplatelet therapy: to do or not to do? [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013, 22(1): 33-36.
- [32] Parekh PJ, Merrell J, Clary M, et al. New anticoagulants and antiplatelet agents: a primer for the clinical gastroenterologist [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (1):9-19. DOI: 10.1038/ajg.2013.228.
- [33] 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊疗流程专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2015, (10):865-873. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.10.001.
- [34] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants; British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines [J]. *Gut*, 2016, 65 (3):374-389. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311110.
- [35] Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(6):1060-1070. DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.040.
- [36] Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (4):662-668. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.044.

(收稿日期:2016-05-06)

(本文编辑:侯鉴君)