

老年“双抗”患者的胃黏膜损害及其保护策略

张倩倩 郑松柏*

复旦大学附属华东医院消化科(200040)

摘要 由于老年心脑血管病患者日益增多,应用双联抗血小板治疗(简称“双抗”)的老年人也越来越多,从而使“双抗”引起的胃黏膜损害成为常见的临床问题,“双抗”患者的胃黏膜保护已成为多学科关注的热点。老年人胃黏膜屏障退化,其所承受的损伤或侵袭因素更多、更重,故“双抗”导致的胃黏膜损害也更常见、危害更大,其胃黏膜保护策略也与中青年患者有所不同。本文就上述内容作简要综述。

关键词 老年人; 胃黏膜屏障; 阿司匹林; 血小板聚集抑制剂; 质子泵抑制剂

Gastric Mucosal Damage Induced by Dual Anti-platelet Therapy and its Prevention in Elderly ZHANG Qianqian, ZHENG Songbai. Department of Gastroenterology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)

Correspondence to: ZHENG Songbai, Email: songbai1009@163.com

Abstract With the increase of elderly patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases, dual anti-platelet therapy (DAPT) is becoming more and more commonly used in the elderly, and at the same time gastric mucosal damage induced by DAPT has become a common issue in clinical practice. Therefore, prevention of gastric mucosal injury induced by DAPT in elderly has turned to be a research hot-spot. Because of the degeneration of gastric mucosal barrier, the injury and invasive factors endured by the elderly were more severe and prominent, and gastric mucosal damage induced by DAPT will be more frequent and severe. Therefore, the gastric mucosal protective strategies for elderly with DAPT should be different from that of young and middle-aged patients. In this article, the gastric mucosal damage induced by DAPT and its protective strategies in elderly were briefly reviewed.

Key words Aged; Gastric Mucosal Barrier; Aspirin; Platelet Aggregation Inhibitors; Proton Pump Inhibitors

随着全球人口老龄化的日益加剧,心脑血管疾病已成为最主要的死亡原因之一。据世界卫生组织统计,2012 年有 1 750 万人死于心脑血管疾病,占全球死亡总数的 31%^[1]。抗血小板药物已广泛应用于心脑血管疾病的预防和治疗,尤其是双联抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPT,阿司匹林联合一种噻吩吡啶类药物,简称“双抗”)成为经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后预防血栓形成的常规方案^[2]。但“双抗”治疗会增加消化道黏膜损伤的风险,甚至危及生命。然而在临床工作中,“双抗”患者的胃黏膜保护常常被忽视。因此,增强胃黏膜保护意识、预防胃黏膜屏障损伤对服用“双抗”药物的老年患者具有重要意义。本文就老年“双抗”患者胃黏膜损害有关情况和保护策略进行综述,供临床同道参考。

一、老年人胃黏膜屏障的改变

胃黏膜屏障包括黏膜前(黏液-碳酸氢盐-磷脂屏障)、黏膜(上皮细胞与细胞间紧密连接)和黏膜后(黏膜下血流)三道屏障,完整的胃黏膜有赖于胃黏膜屏障的防御-修复因素与侵袭-损伤因素的平衡。有研究^[3]表明,老年人胃黏膜屏障的防御-修复机制是退化的。丙二醛作为脂质过氧化的中间产物,常被视为衡量脂质过氧化程度的重要指标,老年人胃窦黏膜丙二醛浓度较年轻人显著升高^[4]。Vučević 等^[5]的研究显示,18 个月龄的 Wistar 大鼠胃黏膜丙二醛浓度为 3 个月龄者的 1.25 倍,而过氧化物歧化酶浓度仅为后者的 80%。老年胃窦黏膜中分泌黏液的幽门腺密度降低,腺细胞中黏原颗粒形态退化、数量减少,导致黏液分泌减少,且上皮细胞间连接疏松^[6]。老年人黏膜下血管随年龄增长可出现内膜增厚、平滑肌细胞增生、纤维蛋白沉积等,导致管腔狭窄,黏膜血流量减少^[4];彩色多普勒测定胃黏膜血流发现,老年人胃黏膜血流量在贲门、胃体、胃窦和胃角处均明显低于年轻人^[7]。

二、老年人胃黏膜屏障的侵袭-损伤因素

胃酸、幽门螺杆菌(Hp)感染和非甾体消炎药(NSAIDs)是胃黏膜屏障损伤的三个主要独立危险因素。研究^[8,9]显示,绝大多数老年人胃泌酸功能良好,胃内酸度与中青年无异。一项 meta 分析显示,成年人 Hp 感染率随年龄增长而升高,≥60 岁者 Hp 感染率达 58%,而 18~30 岁者仅为 46%^[10]。NSAIDs 是全球最常用的一类药物。据统计,全球每年有 3 000~4 000 万人服用 NSAIDs,老年人是退行性骨关节病、心脑血管疾病的高发人群,因此也是 NSAIDs 的主要消费者^[11]。

由此可见,老年人胃黏膜屏障的防御-修复机制是退化的,但须承受的侵袭-损伤因素并没有减少,甚至是加重的。

三、抗血小板药物损伤胃黏膜屏障的机制

阿司匹林对胃黏膜屏障的损伤机制主要是其非选择性地抑制胃黏膜上皮细胞环氧合酶(COX)活性,减少生理性前列腺素(PG)合成,而后者是调节胃黏膜上皮更新、黏膜下血流和促进黏液分泌,进而维持胃黏膜屏障完整性的重要生物活性因子;其次是阿司匹林可直接进入上皮细胞,解离出 H⁺,干扰硫糖蛋白合成,从而破坏胃黏膜保护屏障^[12]。以氯吡格雷为代表的噻吩吡啶类抗血小板药物,其本身对消化道黏膜并无直接损伤作用,但可抑制血小板聚集和新生血管形成,导致黏膜修复障碍^[13]。孙沂等^[14]以浓度为 0.01、0.10、0.50、1.00 mmol/L 的氯吡格雷处理胃黏膜上皮细胞株 GES-1,72 h 后细胞生长抑制率分别达到 15%、25%、65% 和 85%,凋亡率分别为 5.3%、14.7%、51.0% 和 60.0%,提示氯吡格雷对胃黏膜上皮增殖具有抑制作用,并存在量-效关系。

阿司匹林与氯吡格雷联合应用(即“双抗”)则有协同损伤消化道黏膜的作用。研究^[15]显示,单用阿司匹林、单用氯吡格雷和两者联合用药时,上消化道出血发生风险分别为未服用抗血小板药物者的 1.80、1.19 和 7.40 倍。张秋瓚等^[16]的研究发现,阿司匹林、氯吡格雷和两者联合灌胃大鼠的胃黏膜损伤发生率分别为 75%、55% 和 85%。

四、抗血小板药物相关老年人胃黏膜损伤的发生情况

据统计,我国至少有 8 320 万人需要或正在服用抗血小板药物^[17]。抗血小板药物可增加消化道黏膜损伤风险,即使是低剂量阿司匹林(LDA)亦可使上消化道黏膜损伤发生率增加 2~3 倍^[18]。单用

LDA 导致的消化道出血、消化道大出血、消化不良分别为对照组的 1.31、1.55 和 1.02 倍^[19]。在服用抗血小板药物的人群中,约 50% 为 75 岁及以上的老年人^[20]。消化道黏膜损伤与年龄呈正相关,80~84、70~79 和 60~69 岁阿司匹林服用者的消化性溃疡发生率分别为 50~59 岁者的 1.69、1.26 和 1.08 倍^[21]。在单独服用氯吡格雷的人群中,<75 岁者的上消化道出血发生率为 0.03%,≥75 岁者则达到 0.05%^[22]。消化道损伤较轻者可无任何症状,严重者则可出现致命性大出血。服用阿司匹林者在 12 个月内易发生上消化道出血,服药第 31~90 d 时上消化道出血的相对危险性最高,可达到 15.80^[23]。“双抗”相关消化道出血可增加死亡率,Alli 等^[24]的研究显示,药物支架植入术后消化道出血组的 1 个月和 12 个月死亡率分别为 3.70% 和 18.90%,而非消化道出血组死亡率均为 0。服药剂量和疗程亦可增加消化道出血风险,每日服用阿司匹林 92.86~232.14 mg 者发生消化道出血的风险是 23.21~69.64 mg 者的 1.34 倍^[25];PCI 术后“双抗”治疗 30 d 消化道出血在所有原因导致的出血中发生率 <20%,1 年内 >30%^[26],1~2 年内则高达 61.70%^[27]。联合用药也是消化道出血风险的高危因素。在 50~84 岁的心脑血管疾病患者中,单独服用 LDA、单独服用氯吡格雷和两者联合应用导致上消化道出血的发生率分别为未服用者的 1.63、1.90 和 3.31 倍^[28]。近年来,以普拉格雷和替格瑞洛为代表的新型抗血小板药物的出现,明显降低了心脑血管疾病患者血栓形成的风险,但其消化道出血风险也进一步升高。与阿司匹林联合氯吡格雷相比,阿司匹林联合普拉格雷或替格瑞洛导致胃肠道出血的发生率分别升高 46% 和 32%^[29]。

五、老年“双抗”患者的胃黏膜保护策略

由于老年人存在前述特殊因素,一旦出现消化道黏膜损伤,后果十分严重。故老年“双抗”患者胃黏膜损伤的预防尤为重要。

1. 合理应用抗血小板药物、NSAIDs 等药物:我国多项有关抗血小板药物的应用指南均明确提出了该类药物应用的指征、剂量和疗程^[2,30],但抗血小板药物应用不规范的现象仍然存在。目前在临床上,既有应用不足、剂量不达标等情况^[31-32],也存在超适应证、超疗程用药的情况。临床医师应综合评估老年“双抗”患者潜在的消化道出血风险,加强对

抗血小板药物应用的有关指南和共识的学习,严格把握抗血小板药物的应用指征、剂量和疗程,并定期随访。一项 meta 分析显示,冠心病患者 PCI 术后短疗程(≤ 12 个月)“双抗”治疗与长疗程(> 12 个月)相比,总死亡率和主要出血风险均降低^[33]。有关共识指出,PCI 术后 12 个月内应行“双抗”治疗,12 个月后单用阿司匹林的疗效优于“双抗”^[34]。已服用“双抗”的老年患者,无论是单独使用选择性 COX-2 抑制剂,还是应用非选择性 NSAIDs 联合质子泵抑制剂(PPIs),均会增加消化道出血风险,选择性 COX-2 抑制剂联合 PPIs 则是最安全的方案^[35]。“三联抗”(“双抗”联合抗凝药)的所谓最佳抗栓策略尚缺乏临床证据,但可以肯定的是,该方案会增加出血风险。因此,应慎重选择抗凝、抗血小板药物的种类、剂量和疗程,尽量缩短联合治疗时间,并预防性给予 PPIs^[36]。

2. 根除 Hp: Hp 感染会增加长期服用抗血小板药物者胃黏膜损伤的风险^[37]。因此,根除 Hp 是预防“双抗”患者胃黏膜损伤的一项重要策略。Chan 等^[38]将既往消化性溃疡出血、现溃疡已愈合且继续服用 LDA 的患者分为 Hp 阳性组和 Hp 阴性组,阳性组行根除 Hp 治疗,除菌成功后与 Hp 阴性组、无溃疡史且初次服用 LDA(无论有无 Hp 感染)的患者进行比较,随访 10 年发现:三组人群消化性溃疡出血死亡率分别为 0%,0% 和 0.20%。刘静等^[37]对 1 482 例 PCI 术后服用 LDA 的患者随访 1 年发现,根除 Hp 组患者消化道出血发生率为 1.80%,而未根除 Hp 组出血率达到 5.20%。因此,我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》提出,Hp 阳性者在长期服用阿司匹林前应行根除治疗,并推荐采用含铋剂四联方案(铋剂 + PPI + 2 种抗菌药物),疗程 10 ~ 14 d,老年人以 10 d 为宜^[39]。

3. 联用 PPIs:阿司匹林的胃黏膜损害与胃内 H^+ 浓度呈正相关^[40],联用 PPIs 可显著降低阿司匹林或氯吡格雷所致的上消化道出血风险^[36,40]。一项随机对照试验研究显示,DAPT 联合 PPIs 可使患者的消化道黏膜损伤发生率由 1.30% 降至 0.70%,且不增加全因死亡率和心血管不良事件发生风险^[41]。为此,国内外有关专家共识均提出:高龄、消化道出血和溃疡病史、Hp 感染、联合应用抗凝药、联合其他 NSAIDs 或糖皮质激素是消化道黏膜损伤的主要危险因素^[2,30,42],具备这些因素的高危人群准备服用抗血

小板药物时,应预防性使用 PPIs 或 H_2 受体拮抗剂(H_2RA)^[30,43-44]。但是,临床上服用阿司匹林的患者中仅有 3.46% 同时服用预防消化道损伤药物,其中联合应用 PPIs 者占 2.82%,联合 H_2RA 者占 0.12%^[45]。

PPIs 是一类强效抑酸药物,通过抑制 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶活性抑制胃酸分泌,临床上常用的包括奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑和埃索美拉唑。氯吡格雷是前体药,须经 CYP2C19 代谢生成具有抗血小板作用的活性成分,因此如与同样需经 CYP2C19 代谢的 PPIs 联用,将产生竞争性抑制,削弱氯吡格雷的抗血小板作用,增加心血管事件发生风险^[46]。但在常用的 5 种 PPIs 中,泮托拉唑存在 II 相代谢、雷贝拉唑存在非酶代谢,对 CYP2C19 竞争性抑制作用小,依赖性较低,故正在服用氯吡格雷的患者联用 PPIs 时,宜优先选用泮托拉唑或雷贝拉唑^[47];如服用非前体性质的噻吩吡啶类抗血小板药如替格瑞洛,则可选择任一种 PPIs。泮托拉唑 40 mg/d 或雷贝拉唑 10 mg/d 可使胃内 pH 达到 3 ~ 4,且 pH > 4 的时间超过 12 h^[48]。老年人联用 PPIs 的剂量与中青年相当,即各种 PPIs 的标准剂量:奥美拉唑 20 mg/d、兰索拉唑 30 mg/d、雷贝拉唑 10 mg/d、泮托拉唑 40 mg/d 和埃索美拉唑 20 mg/d,宜在早餐前 30 ~ 60 min 服用^[47],服用 PPIs 的疗程与所用“双抗”药物相同。近年来,PPIs 存在骨质疏松症和骨折、胃底腺息肉、肺炎、肠道感染、缺铁性贫血等潜在不良反应的报道越来越多,因此临床上应尽量避免大剂量应用,以标准剂量为宜,并定期监测相关指标,将潜在不良反应风险降至最低^[47]。

尽管有共识提出,“双抗”患者也可联用 H_2RA (作为次选)或联用 PPIs 6 个月后改用 H_2RA 或间断服用 PPIs^[36,44],但考虑到老年人胃黏膜屏障已有退化,且 H_2RA 的抑酸作用较弱,笔者认为老年“双抗”患者的胃黏膜保护仍以联用标准剂量 PPIs 为宜。胃黏膜保护剂对老年“双抗”患者的胃黏膜保护作用较差,远不及 PPIs^[49],但与 PPIs 联用的效果仍需更多临床研究予以证实。

参考文献

- 1 World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet No. 317. Updated May 2017 [R]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.

- 2 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 75 岁以上老年抗栓治疗专家共识[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22 (3): 161-168.
- 3 陈敏敏, 郑松柏, 塞力思. 胃黏膜防御-修复机制的增龄变化研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2012, 33 (5): 230-233.
- 4 Liu L, Liu Y, Cui J, et al. Oxidative stress induces gastric submucosal arteriolar dysfunction in the elderly[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (48): 9439-9446.
- 5 Vucević D, Mladenović D, Ninković M, et al. Influence of aging on ethanol-induced oxidative stress in digestive tract of rats[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32 (7): 698-705.
- 6 陈敏敏, 郑松柏, 肖立, 等. 胃窦幽门腺组织学和超微结构的增龄变化研究[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33 (8): 887-890.
- 7 李雅君, 陈尧, 邓利群, 等. 幽门螺杆菌感染与年龄及胃粘膜血流关系的研究[J]. 北京医学, 2002, 24 (1): 61.
- 8 Zhang W, Zheng SB, Zhuang Y, et al. H + /K + ATPase expression in human parietal cells and gastric acid secretion in elderly individuals[J]. J Dig Dis, 2013, 14 (7): 366-372.
- 9 郑松柏, 庄艳, 肖立, 等. 人体胃底腺组织学和壁细胞超微结构的增龄变化研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11 (5): 324-328.
- 10 Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA[J]. Gut Pathog, 2016, 8: 8-21.
- 11 American Medical Association. Drug Evaluations. 6th ed [M]. American Medical Association, 1986.
- 12 卢雅丕, 任建林. NSAIDs 相关性胃肠病[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13 (21): 2597-2600.
- 13 Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 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 Clinical Expert Consensus Documents [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52 (18): 1502-1517.
- 14 孙沂, 樊宏伟, 王书奎, 等. 氯吡格雷对人胃黏膜上皮细胞株 GES-1 增殖作用的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18 (4): 329-334.
- 15 Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study[J]. BMJ, 2006, 333 (7571): 726-728.
- 16 张秋瓚, 王邦茂, 杨倩, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林对大鼠胃黏膜的影响及 TNF α 、VEGF 表达研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24 (5): 45-50.
- 17 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会; 中国老年医学学会脑血管病专业委员会. 缺血性脑卒中患者围手术期抗血小板药物应用中国专家共识 2016 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96 (43): 3443-3453.
- 18 García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies [J]. Br J Clin Pharmacol, 2001, 52 (5): 563-571.
- 19 Lanan A, Wu P, Medin J, et al. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9 (9): 762-768. e6.
- 20 Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study [J]. Lancet, 2017, 390 (10093): 490-499.
- 21 Ruigómez A, Johansson S, Nagy P, et al. Risk of uncomplicated peptic ulcer disease in a cohort of new users of low-dose acetylsalicylic acid for secondary prevention of cardiovascular events [J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 205
- 22 Lin CC, Hu HY, Luo JC, et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38 (9): 1119-1128.
- 23 Lanan A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations [J]. Gut, 2006, 55 (12): 1731-1738.
- 24 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.
- 25 Huang ES, Strate LL, Ho WW, et al. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding [J]. Am J Med, 2011, 124 (5): 426-433.
- 26 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.

- 27 G n reux 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.
- 28 Cea Soriano L, Rodríguez LA. Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding in a Cohort of New Users of Low-Dose ASA for Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes [J]. *Front Pharmacol*, 2010, 1: 126-134.
- 29 Di Minno A, 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.
- 30 中华医学会老年医学分会;《中华内科杂志》编辑委员会;《中华老年医学杂志》编辑委员会. 阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识 (2016) [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56 (1): 68-80.
- 31 郭一洁. 老年患者抗血小板药物规范化应用现状及影响因素研究 [D]. 北京: 中国人民解放军总医院, 2016.
- 32 刘军, 赵冬, 刘静, 等. 阿司匹林在冠心病二级预防中的应用现况 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48 (10): 809-813.
- 33 朱玉菡, 沈晓旭, 江其敏, 等. 经皮冠状动脉介入术后 ≤ 12 个月与 > 12 个月双联抗血小板治疗的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9 (6): 650-654.
- 34 Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): 7S-47S.
- 35 周丽雅, 张静. 亚太地区非静脉曲张性上消化道出血专家共识意见解读 (五): 非甾体类消炎药、阿司匹林和氯吡格雷的使用及不良胃肠道事件的预防 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32 (3): 148-149.
- 36 抗栓治疗消化道损伤防治专家组. 抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议 (2016·北京) [J]. *中华内科杂志*, 2016, 55 (7): 564-567.
- 37 刘静, 张铁亮, 戴远辉, 等. 幽门螺杆菌感染与经皮冠状动脉介入治疗后抗血小板治疗诱发上消化道出血的关系 [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (11): 1060-1063.
- 38 Chan FK, Ching JY, Suen BY, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (3): 528-535.
- 39 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组; 全国幽门螺杆菌研究协作组; 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2017, 22 (6): 346-360.
- 40 Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, et al. Impact of acid inhibition on esophageal mucosal injury induced by low-dose aspirin [J]. *Digestion*, 2012, 85 (1): 9-17.
- 41 Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (14): 1661-1671.
- 42 Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy [J]. *Circulation*, 2006, 113 (12): e655-e658.
- 43 中国老年学学会心脑血管病专业委员会; 中国康复医学会心脑血管病专业委员会. 稳定性冠心病口服抗血小板药物治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44 (2): 104-111.
- 44 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.
- 45 Zhu LL, Xu LC, Chen Y, et al. Poor awareness of preventing aspirin-induced gastrointestinal injury with combined protective medications [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18 (24): 3167-3172.
- 46 Zou D, Goh KL. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 (6): 1152-1159.
- 47 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识 [J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34 (10): 1045-1052.
- 48 Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive efficacy of a reduced dosage of rabeprazole: comparison of 10 mg twice daily rabeprazole with 20 mg twice daily rabeprazole, 30 mg twice daily lansoprazole, and 20 mg twice daily omeprazole by 24-hr intragastric pH-metry [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50 (7): 1202-1206.
- 49 Sanuki T, Fujita T, Kutsumi H, et al; Care Study Group. Rabeprazole reduces the recurrence risk of peptic ulcers associated with low-dose aspirin in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a prospective randomized active-controlled trial [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47 (11): 1186-1197.

(2017-12-25 收稿)