

· 基层医生慢病防治专栏 ·

阿司匹林抗栓治疗临床手册

中国老年学学会心脑血管病专业委员会 中国康复学会心血管病专业委员会
中国医师协会循证医学专业委员会



扫一扫下载指南原文

【关键词】 阿司匹林； 治疗； 心血管疾病

第一部分 概述

一、血小板的生成和更新

血小板由骨髓中的巨核细胞产生。成熟的巨核细胞膜表面形成许多凹陷，伸入胞质之中，相邻的凹陷细胞膜在凹陷深部相互融合，使巨核细胞部分胞质与母体分开脱离，经过骨髓造血组织中的血窦进入血液循环成为血小板。新生成的血小板先通过脾脏，约有 1/3 在此贮存。贮存的血小板可与进入循环血中的血小板自由交换，以维持血中的正常量。血小板寿命约 7 ~ 14 d，每天约更新总量的 1/10。衰老的血小板大多在脾脏中被清除。

二、血小板在血栓形成中的作用

血小板的主要功能是凝血和止血，修补破损的血管。血小板表面磷脂能吸附血浆蛋白和凝血因子Ⅲ，血小板颗粒内含有与凝血有关的物质。当血管受损或破裂时，血小板迅即发生变形和脱颗粒，并凝聚成团；同时启动凝血级联反应，血浆内的凝血酶原变为凝血酶，后者又催化纤维蛋白原变成丝状的纤维蛋白，共同形成凝血块止血。血小板颗粒物质释放可进一步促进止血和凝血。血液中的血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 为血小板减少，低于 $50 \times 10^9/L$ 则有出血危险。

三、抗血小板药物的作用机制概述

血小板表面有很多受体，抗血小板药物主要通过抑制这些受体及相关通路发挥抗血小板作用，影响血小板黏附、激活和聚集的不同环节（图 1）。目前临床中常用的抗血小板药物包括：

1. 环氧酶（cyclooxygenase, COX）-1 抑制剂：抑制血小板花生四烯酸代谢产生的血栓烷 A_2

（ TXA_2 ），主要为阿司匹林，是临床应用最为广泛的抗血小板药物。

2. 二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）受体拮抗剂：也称 $P2Y_{12}$ 受体抑制剂，包括噻氯匹定（ticlopidine）、氯吡格雷（clopidogrel）、普拉格雷（prasugrel）和替格瑞洛等。

3. 血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（glucoprotein Ⅱb/Ⅲa, GPIIb/Ⅲa）受体拮抗剂：阿昔单抗（abciximab）、埃替巴肽（eptifibatide）、替罗非班（tirofiban）、拉米非班（lamifiban）。

4. 磷酸二酯酶抑制剂：增加血小板内环核苷酸含量，如双嘧达莫（dipyridamole）、西洛他唑（cilostazol）。

四、为什么说阿司匹林对血栓栓塞性疾病具有重要的防治作用？

血栓栓塞性疾病已经成为全球最主要的致死和致残原因。血栓栓塞性疾病主要包括动脉血栓栓塞性疾病、静脉血栓栓塞性疾病以及心腔内血栓形成等。动脉血栓形成主要累及心脏、脑和外周动脉血管。动脉粥样硬化是一个缓慢的过程，而斑块破裂及血栓形成却是瞬间发生的。血小板聚集是血栓形成的核心步骤，而阿司匹林具有不可逆的抑制血小板聚集的作用，因而能够防止斑块破裂时血小板聚集形成血栓，从而有效预防急性血栓事件。

五、阿司匹林抗血小板的作用机制是什么？

动脉粥样硬化斑块破裂后，内皮下胶原暴露，在炎症细胞产生的趋化、黏附以及细胞因子作用下，血小板黏附在破裂处。黏附后血小板活化释放 TXA_2 、ADP 等使血小板聚集，并和凝血瀑布终产物纤维蛋白交联最终导致血栓形成。在血栓形成过程中， TXA_2 是活化血小板的重要因素。阿司匹林是 COX 抑制剂，主要通过减少 TXA_2 的合成发挥抗血小板作用。

阿司匹林抑制 TXA_2 的合成过程，是一个涉及

多种酶的级联反应。阿司匹林通过它的乙酰基与含有 600 个氨基酸的酶活性中心发生不可逆结合(530 位的丝氨酸残基),使血小板的环氧化酶乙酰化,从而抑制了环过氧化物(前列腺素类化合物)的形成。其中第一步就是抑制花生四烯酸转化为前列腺素 H_2 (PGH_2), PGH_2 是不稳定的中间产物,它至少可产生 5 种具有不同生物活性的前列腺素类物质,其中包括 TXA_2 和前列环素(prostacyclin, PGI_2)。见图 1。

六、阿司匹林的药代动力学有何特点?

阿司匹林口服后在胃和小肠迅速吸收。口服阿司匹林平片后 30 ~ 40 min 血浆水平达峰值。肠溶阿司匹林口服后主要在小肠上部吸收,3 ~ 4 h 左右血药浓度达峰值。因此,如果需要快速的抗血小板作用,在服用肠溶或肠溶缓释阿司匹林时应嚼服。

阿司匹林吸收后,迅速被水解并以水杨酸盐的形式分布至全身组织,也可进入关节腔及脑脊液,并可通过胎盘。水杨酸与血浆蛋白结合率高,可达 80% ~ 90%。水杨酸经肝脏代谢,大部分以结合的代谢物,小部分以游离的水杨酸从肾脏排出。尿液 pH 值对排泄速率有影响,在碱性尿中排泄速度加快。

尽管阿司匹林清除很快,但由于其不可逆抑制 COX-1,其抗血小板作用持续于血小板的整个生命周期,直至新的血小板产生。因此,每天口服 1 次即可。

七、为什么要建议长期使用小剂量阿司匹林?

动脉粥样硬化血栓栓塞性疾病是不断进展且累及全身动脉血管的疾病,随着年龄增大其风险明显增加。血栓形成是造成急性心脑血管病事件的最后

关键环节,且其具有不可预测性。因此,高危患者应该坚持长期用药,二级预防人群通常是终生抗栓治疗。大量临床研究证实,无论是一级预防还是二级预防,小剂量阿司匹林(50 ~ 100 mg/d)的疗效和安全性最佳。超过上述剂量后,随剂量增加,其抗血小板作用并未增加,但不良反应反而增加;而剂量过小时,疗效不确定。

八、阿司匹林对哪种类型的血栓性疾病有效?

阿司匹林是抗血小板药物,主要用于动脉血栓栓塞性疾病的预防和治疗。对于静脉血栓栓塞性疾病和心腔内血栓形成抑制作用较弱,其抗栓疗效明显弱于抗凝药物,不作为首选。

九、哪些心血管疾病患者单独使用阿司匹林?

主要用于心血管疾病的一级预防和急性期稳定后的二级预防,包括:

1. 具备中高危因素的一级预防人群(10 年心血管病事件风险 > 10%)。
2. 慢性稳定型心绞痛。
3. 急性冠状动脉综合征稳定后(通常 12 个月)。
4. 冠状动脉介入治疗术后(通常 12 个月,取决于是否植入支架及种类)。
5. 冠状动脉旁路移植术(CABG)后。
6. 外周动脉疾病。
7. 缺血性卒中。
8. 短暂性脑缺血发作(TIA)。
9. 生物瓣膜置换术后(3 个月)。
10. 经皮主动脉瓣置换术后(6 个月)。

十、哪些心血管疾病患者需要联合使用抗血小板治疗?

阿司匹林是动脉粥样硬化性疾病抗栓治疗的基石,多数联合治疗方案均是在阿司匹林治疗基础上,主要包括:

1. 某些高危的稳定性冠心病患者,如反复多次心肌梗死等。
2. ST 段抬高型心肌梗死(通常 12 个月)。
3. 非 ST 段抬高型心肌梗死(通常 12 个月)。
4. 不稳定型心绞痛(通常 12 个月)。
5. 择期经皮冠状动脉介入术(PCI)围术期及术后(通常 12 个

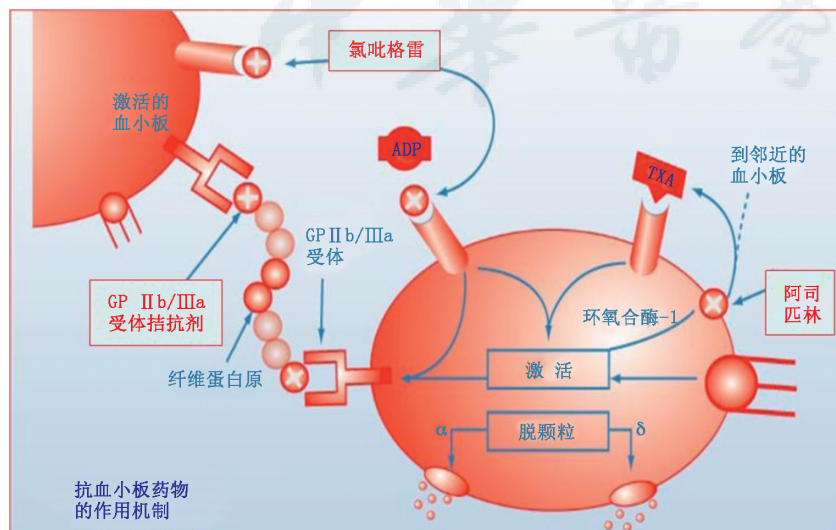


图 1 抗血小板药物的作用机制

月)。

6. 闭塞性外周动脉疾病。

7. 部分缺血性卒中患者。

8. 部分血栓高危但不适合抗凝治疗的非瓣膜病心房颤动(房颤)患者。

9. 伴有卵圆孔未闭的缺血性脑卒中或 TIA 患者,无法接受抗凝治疗。

10. 经皮主动脉瓣置换术后(6 个月)。

十一、心力衰竭患者是否需要使用阿司匹林?

不伴有冠心病的心力衰竭患者,阿司匹林的获益不明确,不建议常规使用。如心力衰竭患者伴有房颤、栓塞病史、心腔内血栓形成等,应该给予抗凝治疗。

十二、静脉血栓栓塞性疾病患者是否可采用阿司匹林抗栓?

静脉血栓栓塞性疾病主要包括下肢深静脉血栓和肺栓塞,应首选抗凝治疗。但是,患者如不能耐受或不愿意长期抗凝治疗,可考虑在延长期(通常为抗凝治疗 1 年后)采用阿司匹林治疗。

第二部分 心血管疾病的一级预防

十三、什么是心血管疾病的一级预防?

心血管疾病的一级预防是指对于未患动脉粥样硬化血栓栓塞性疾病(如冠心病、缺血性卒中、外周动脉疾病等)的人群,采用各种措施预防首次血栓事件的发生。一级预防对于降低心血管疾病的发生具有重要意义。抗栓治疗在一级预防中具有重要地位。

十四、如何评估一级预防人群心血管事件危险?

危险评估方法作为一种心血管危险初筛工具具有明确的临床价值,已被广泛采用,包括 Framingham 危险评估模型、SCORE (systemic coronary risk evaluation) 危险评估模型、WHO 和国际高血压学会(WHO/ISH)风险预测图,以及我国制定的冠心病和缺血性心血管疾病风险评估量表。这些量表的评估方法不同,但是涵盖的危险因素基本相同。主要包括:吸烟、高血压(或收缩压升高)、糖尿病、血脂异常(总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)、肥胖、早发冠心病家族史(男性 < 55 岁,女性 < 65 岁)等。应充分筛查上述危险因素以评估一级预防人群心血管事件危险。

十五、哪些人群应使用阿司匹林进行心脑血管疾病的一级预防?

不同指南对于阿司匹林一级预防人群的界定不

同。一般建议中高危人群应该考虑使用阿司匹林长期治疗。2013《中国抗血小板中国专家共识》建议合并有下列 3 项及以上危险因素者服用阿司匹林 75 ~ 100 mg/d,包括:男性 ≥ 50 岁或女性绝经后、高血压[血压控制到 < 150/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)]、糖尿病、高胆固醇血症、肥胖(BMI ≥ 28 kg/m²)、早发心血管疾病家族史(男 < 55 岁、女 < 65 岁发病史)、吸烟。同时,还应该评估出血风险,尤其是胃肠道出血风险,如心血管事件获益超过出血风险即推荐使用阿司匹林。

十六、哪些高血压患者应使用阿司匹林进行一级预防?

2010 年《中国高血压防治指南》推荐:高血压伴糖尿病、心血管高风险者(10 年心血管总风险 $\geq 10\%$)可用小剂量阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)进行一级预防。2010 年《心血管疾病一级预防中国专家共识》推荐患有高血压且血压控制较满意(< 150/90 mmHg),至少同时有下列情况之一者,应用阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)进行一级预防:①年龄在 50 岁以上;②具有靶器官损害,包括血浆肌酐中度增高;③糖尿病;④10 年心血管事件风险 > 10%。

十七、高血压患者服用阿司匹林安全吗?

临床研究显示,阿司匹林可使血压控制良好的高血压患者主要心血管事件相对危险降低 15%,心肌梗死相对危险降低 36%,颅内出血并没有增加。高血压患者长期应用阿司匹林应注意需在血压控制稳定(< 150/90 mmHg)后开始应用,以避免颅内出血风险增加。

十八、哪些糖尿病患者需使用阿司匹林进行一级预防?

2015 美国糖尿病协会(ADA)指南及 2013《中国 2 型糖尿病防治指南》推荐高心血管风险的 2 型糖尿病患者(10 年心血管风险 $\geq 10\%$),包括 > 50 岁的男性或 > 60 岁的女性合并至少 1 项危险因素(即有心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂紊乱或蛋白尿)者,应使用阿司匹林。因此,糖尿病伴心血管风险的患者推荐应用小剂量阿司匹林进行一级预防。

十九、阿司匹林一级预防疗效是否具有性别差异?

总体上,阿司匹林在男性和女性的抗血小板作用没有差异。阿司匹林一级预防研究的荟萃分析结果显示,阿司匹林显著降低主要心血管事件复合终点的发生率,其中女性获益以缺血性卒中风险降低

为主,而男性以心肌梗死风险降低为主。

二十、预防冠状动脉粥样硬化性心脏病和缺血性卒中的最低有效剂量?

根据临床研究证据,预防冠状动脉硬化性心脏病的最低有效剂量为 75 mg/d,缺血性卒中一级预防的最低有效剂量为 50 mg/d。但是,不同患者对同等剂量抗血小板药物的反应存在差异,特殊情况可个体化决定剂量,例如极高龄的老年人等。

第三部分 心血管疾病的二级预防

二十一、什么是心血管疾病的二级预防?

心血管疾病二级预防是指对已经发生冠心病、缺血性卒中和其他动脉粥样硬化性血管疾病的患者早发现、早诊断、早治疗,目的是改善症状,防止病情进展,改善预后,降低病死、病残率,预防复发。

二十二、急性冠状动脉综合征患者如何使用阿司匹林?

如无禁忌证,急性冠状动脉综合征患者起病后应尽快给予负荷剂量阿司匹林 300 mg,之后长期使用阿司匹林维持,剂量 75 ~ 100 mg/d。对无法应用阿司匹林的患者,可给予氯吡格雷替代。

二十三、PCI 围术期患者如何使用阿司匹林?

以往未规律服用阿司匹林的患者应在择期 PCI 术前至少 2 h,最好 24 h 前给予阿司匹林 300 mg 口服。直接 PCI 术前给予阿司匹林负荷量 300 mg。术后给予阿司匹林 100 mg/d 长期维持,并需要联合应用另外一种 P2Y₁₂受体拮抗剂。

二十四、CABG 患者如何使用阿司匹林?

对于长期服用阿司匹林的患者,术前无需停药。如术前未服用,应于术前或术后 6 h 内服用阿司匹林 100 ~ 300 mg/d;此后,长期继续服用阿司匹林 75 ~ 100 mg/d。某些患者术后还应联合一种 P2Y₁₂受体拮抗剂,如非体外循环 CABG 术后和急性冠状动脉综合征患者。

二十五、急性缺血性卒中患者应如何使用阿司匹林?

无禁忌证的非溶栓患者,应在发病后尽早给予口服阿司匹林 150 ~ 300 mg/d,急性期后可改为预防剂量 50 ~ 150 mg/d。接受溶栓治疗者,应在溶栓 24 h 后开始使用阿司匹林。对不能耐受阿司匹林者,可考虑选用氯吡格雷等替代。

二十六、缺血性卒中急性期(2 周内)伴血压过高如何使用阿司匹林?

首先应该控制血压,对于缺血性卒中后 24 h 内

血压升高的患者,则应先处理紧张焦虑、疼痛、恶心呕吐及颅内压增高等情况。如血压持续升高,收缩压 ≥ 200 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg 或伴有严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病,可予缓慢降压治疗,并严密观察血压变化,还应避免血压过低。对于多数无禁忌证、血压平稳($< 150/90$ mmHg)的患者,尽早开始使用阿司匹林。

二十七、非心源性缺血性卒中/TIA 患者,怎样使用阿司匹林进行二级预防?

非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者,建议服抗血小板药物预防卒中复发及其他心血管事件的发生。应该在评估危险因素、费用、耐受性和其他临床特性的基础上选择抗血小板治疗。首选阿司匹林(50 ~ 325 mg/d)或氯吡格雷(75 mg)单药治疗;阿司匹林单药抗血小板治疗的最佳剂量为 75 ~ 150 mg/d。此外,阿司匹林(25 mg) + 缓释型双嘧达莫(200 mg,2 次/d)或西洛他唑(100 mg,2 次/d),均可作为替代治疗药物。

二十八、非心源性缺血性卒中/TIA 患者,何时需要阿司匹林联合其他抗血小板药物进行二级预防?

非心源性栓塞性缺血性卒中或 TIA 患者,不推荐常规长期应用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗。下列情况考虑联合抗血小板治疗:

1. 发病 24 h 内,具有卒中高复发风险(ABCD2 评分 ≥ 4 分)的急性非心源性 TIA 或轻型缺血性卒中患者[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分) ≤ 3 分],应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 d,但应严密观察出血风险,此后可单用阿司匹林或氯吡格雷作为缺血性卒中后期二级预防一线用药。

2. 发病 30 d 内伴有症状性颅内动脉严重狭窄(狭窄率 70% ~ 99%)的缺血性卒中或 TIA 患者,应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗 90 d。此后阿司匹林或氯吡格雷单用作为长期二级预防一线用药。

二十九、下肢动脉缺血性疾病患者如何使用阿司匹林?

如无禁忌证,有症状的下肢动脉硬化性闭塞症患者均应行抗血小板治疗,首选阿司匹林。美国胸内科医师学会(ACCP)抗栓指南第九版(ACCP 9)推荐,对于伴有症状的周围动脉疾病患者(包括已行或将行周围动脉旁路移植术或经皮腔内血管成形术的患者),推荐长期服用阿司匹林(75 ~ 100 mg/d)

或氯吡格雷(75 mg/d)。对于难治性跛行的患者,建议在上述抗血小板治疗基础上联合西洛他唑(100 mg, 2 次/d)治疗。

三十、颈动脉粥样硬化性疾病患者如何使用阿司匹林?

颈动脉狭窄 50% ~ 99% 且无症状患者,每年卒中风险为 1% ~ 3.4%,其中男性、颈动脉狭窄超过 75% 或合并心脏病史,为缺血性卒中的高危因素。因此,颈动脉狭窄患者推荐应用阿司匹林 75 ~ 100 mg/d。单纯颈动脉粥样硬化斑块的患者应综合评估其他临床危险因素,以决策是否需要抗血小板治疗。

三十一、阿司匹林对房颤相关卒中的疗效如何?

房颤相关卒中绝大多数为心房或心耳形成的血栓脱落栓塞导致的缺血性卒中/TIA,应该以抗凝治疗为主,而临床研究发现阿司匹林对这类患者的抗栓作用较弱。应首先进行卒中风险和出血风险评估,若中高危患者没有抗凝禁忌证,应该首选抗凝药物,如华法林或新型口服抗凝药物。如存在抗凝治疗禁忌证,再考虑选择阿司匹林或联合氯吡格雷。但是,出血风险并不是选择抗血小板治疗的理由,因为抗血小板疗效较差且出血风险没有明显降低。

第四部分 不良反应及防治

三十二、阿司匹林的常见不良反应有哪些?

1. 胃肠道损伤:阿司匹林最常见的不良反应为胃肠道损伤。长期应用易致胃黏膜损伤,引起胃黏膜糜烂、溃疡及胃出血,但引起出血导致休克者少见,长期大便潜血阳性可致贫血。随着预防性质子泵抑制剂(PPI)使用增加,有效减少了上消化道并发症的发生率,而下消化道出血的发生率相对增加。

2. 出血:包括皮肤紫癜、淤斑、牙龈出血、消化道出血、泌尿生殖系统出血,严重者可出现颅内出血。

3. 过敏:其特征表现为支气管痉挛、急性荨麻疹、血管神经性水肿、严重鼻炎,严重者甚至休克;某些哮喘患者服用阿司匹林后会诱发哮喘。

4. 肾损伤:与阿司匹林的剂量过大有关,可发生药物性肾病。阿司匹林可致肾小血管尤其是髓质小血管收缩,长期服用还可致血管硬化,表现为肾乳头坏死和肾间质纤维化。

5. 其他:肝损伤;大剂量可出现听力损害,通常为可逆性,停药后多可恢复。

三十三、阿司匹林的出血风险如何?

任何抗血小板治疗必然伴随出血风险增加。总

体上,阿司匹林引起颅内出血绝对风险仅为 0.03%,即 3 333 例接受阿司匹林治疗的患者,每年将增加 1 例颅内出血。此外,致命性出血的风险与安慰剂比较没有明显增加。

与未用药比较,阿司匹林导致总体出血相对风险增加 30% ~ 50%,多为轻微出血。尽管与安慰剂比较,小剂量阿司匹林使严重胃肠道出血危险增加 1 倍,但较其他抗血小板药物,如双嘧达莫、噻氯吡啶、静脉注射 GP II b/III a 抑制剂,其出血风险并没有显著增加。

三十四、阿司匹林与氯吡格雷的胃肠道不良反应发生机制有何不同?

两者引起胃肠道黏膜损伤的机制不同。阿司匹林对胃肠道的损伤,是黏膜直接局部刺激和抑制前列腺素合成的系统效应共同作用的结果。阿司匹林可抑制 COX-1 介导的前列腺素合成,影响后者增加胃黏膜血流,刺激黏液、碳酸氢盐合成的胃黏膜保护作用,以及对内皮细胞增殖的促进作用,使胃黏膜更易被内源性损伤因子(如胃酸、胃蛋白酶及胆盐)等损伤。

ADP 受体拮抗剂导致的胃肠道损伤机制则不同。血小板聚集在损伤愈合的过程中发挥着重要作用,活化血小板释放多种血小板依赖性生长因子,促进损伤部位新生血管形成。而血管新生对于胃肠道受损黏膜组织的修复至关重要,ADP 受体抑制剂可影响这一过程。此外,ADP 受体拮抗剂延缓溃疡愈合的机制还包括抑制血小板释放促血管新生的细胞因子,后者可促进内皮细胞的增殖,加速溃疡的愈合。尽管氯吡格雷对新生血管形成的抑制作用不是胃、十二指肠溃疡形成的主要原因,但可延缓黏膜糜烂或小溃疡的愈合过程,导致其他药物或幽门螺杆菌(Hp)感染等损伤因素所致的溃疡加速进展,在胃酸的作用下,形成症状性溃疡或导致其他严重并发症。

三十五、哪些患者服用阿司匹林易发生消化道不良反应?

易发生消化道不良反应的高危人群包括:既往有消化道疾病病史(消化道溃疡或溃疡并发症史);年龄 > 65 岁;使用大剂量阿司匹林;同时服用皮质类固醇;同时服用其他抗凝药或 NSAIDs;反流性食管疾病;存在其他严重疾病等。此外,还有幽门螺杆菌(Hp)感染、烟酒史等。

三十六、如何预防阿司匹林的胃肠道不良反应?

1. 识别高危人群(见第三十五问):65 岁以上

老年人,尤其应用双重抗血小板治疗时,建议长期使用阿司匹林的剂量不要超过 100 mg/d,急性期抗血小板药物的首次负荷剂量应该酌情降低。

2. 合理联合应用抗栓药物:阿司匹林与抗凝药物(包括普通肝素、低分子肝素和华法林)联合应用明显增加严重出血的危险。应严格掌握适应证,将抗栓药物剂量调整至最低,阿司匹林 ≤ 100 mg/d。

3. 筛查 Hp:Hp 感染是胃肠道出血的独立危险因素。对于合并消化性溃疡病史和消化道出血史而同时需要服用阿司匹林的患者,应进行 Hp 检测,对于 Hp 阳性的患者应给予根除治疗,并加用 PPI 治疗。

4. 预防性应用 PPI:合并 1 项以上危险因素应考虑给予预防性治疗,首选 PPI, H_2 受体拮抗剂的疗效不如 PPI,但费用较低,不能使用 PPI 时可考虑。高危人群 PPI 治疗疗程:鉴于在长期应用低剂量的阿司匹林前 3 个月内胃肠道不良反应的发生率最高,故建议在此期间联合应用 PPI;此后,注意随访,按需服用。

5. 监测出血:阿司匹林相关胃肠道不良反应发生的高峰时间在用药的第 1 年,但多数患者没有典型疼痛症状,易漏诊。服药期间应注意观察有无黑便,或定期进行便潜血或血常规检测。

三十七、使用阿司匹林发生消化道出血时急性期应如何处理?

急性上消化道出血的治疗包括:酌情减量或停用阿司匹林,需权衡利弊多学科协商;静脉应用大剂量 PPI;如有条件可采用内镜下止血。上述治疗无效时,可考虑输注新鲜血小板。如患者血栓风险不高,应暂停抗血小板治疗,直到无再出血的迹象。

三十八、发生消化道出血后何时恢复抗血小板药物治疗?

应尽早重启阿司匹林治疗,尤其是心血管病高危人群。通常在溃疡治愈后 8 周可恢复抗血小板治疗。对高危人群,建议在内镜下止血和/或积极使用 PPI 后尽早恢复抗血小板治疗,同时要密切监测患者溃疡出血复发的可能。如果在 3~7 d 内临床判断没有发生再出血(无呕血和黑便,便潜血阴性),可重新开始抗血小板治疗。

三十九、使用阿司匹林发生牙龈出血和痔出血如何处理?

出血轻微,可不中断治疗情况下进行适当的局部处理。如果局部处理使出血完全控制,则不需要停用阿司匹林。严重痔出血者应暂停用阿司匹林,

积极处理原发病。

四十、使用阿司匹林发生皮肤淤斑如何处理?

患者在服用阿司匹林过程中出现皮肤淤斑,首先应该判断严重程度,轻者可严密观察,重者应该寻找原因。如有无合并出血性疾病,测定血小板计数和血小板聚集力;若无明显异常,可严密观察皮肤出血情况的基础上继续使用阿司匹林或酌情减量;若出现血小板减少,考虑停用阿司匹林。同时,注意有无其他脏器出血倾向,进行尿、便潜血测定等。

四十一、小剂量阿司匹林是否会增加颅内出血的风险?

小剂量阿司匹林长期治疗轻微增加颅内出血的风险,年发生率 $< 0.1\%$ 。荟萃分析显示,阿司匹林增加颅内出血主要与使用阿司匹林剂量过大或与其他抗凝药物合用有关,如 500 mg/d。应重在预防,例如在高血压人群中应该积极控制血压再启动抗栓治疗。

四十二、阿司匹林会加重痛风吗?

阿司匹林(< 2 g/d)减少尿酸排泄,升高血清尿酸水平。低剂量阿司匹林(≤ 325 mg/d)使用可增加痛风复发风险。高尿酸血症或痛风患者,首先针对原发病积极治疗;阿司匹林并非禁忌,但应该监测尿酸的水平。

四十三、阿司匹林会加重哮喘吗?

服用阿司匹林数分钟或数小时后诱发的哮喘称为阿司匹林哮喘。除了阿司匹林外,其他一些解热镇痛药如消炎痛、氨基比林、布洛芬等也同样会引起哮喘。约半数以上阿司匹林哮喘患者伴有鼻息肉和鼻窦炎。机制比较复杂,可能与具有气道收缩作用的前列腺素 $F_{2\alpha}$ 及 TXA_2 生成增多,而具有气道扩张作用的前列腺素 E_2 及前列腺素 I_2 等生成减少,导致气道痉挛有关。另外,COX 被抑制,花生四烯酸的代谢由 COX 途径转到脂氧化酶途径,导致具有气道收缩作用的白三烯(LTs)生成增多。有哮喘病史的患者,应该个体化评估是否可以服用阿司匹林,多数患者在缓解气管痉挛治疗基础上可以使用阿司匹林。

第五部分 常见临床问题及处理

四十四、阿司匹林每天服用几次合适?

阿司匹林用于血栓性疾病预防和治疗,通常为每日服用 1 次。主要原因为:阿司匹林在血浆中的半衰期是 15~20 min,但由于不可逆阻断血小板的 COX(血小板无细胞核,不能重新合成 COX 酶),因此,其抑制作用在血小板的整个生命周期(大约

10 d)均存在。而人体内 80% 以上血小板功能受到抑制,就可以有效预防血栓事件的发生。此后,每天循环中约有 10% 的血小板更新,每天服用一次以抑制新生成的、有功能的血小板。

四十五、阿司匹林何时服用最好,早上还是晚上?

目前没有定论,最重要的是长期坚持服用阿司匹林。心血管系统的多种生理活动均表现为昼夜节律,研究发现心血管事件高发时段为 6:00—12:00 点,清晨血小板更活跃,肠溶或缓释阿司匹林口服后需 3~4 h 达到血药高峰,如每天上午服药不能对事件高发时段提供最佳保护,而睡前服用阿司匹林可以更好地抑制清晨血小板功能。但是,没有随机临床对照研究证实睡前服用阿司匹林可以减少心血管病事件。并且阿司匹林一旦生效,其抗血小板聚集作用是持续性的,不必过分强调固定某一时辰服药。

四十六、餐后还是空腹服用?

目前临床常用的阿司匹林为肠溶或肠溶缓释剂型,外有一层耐酸的包衣,保护它通过胃内酸性环境不被溶解,到达小肠碱性环境缓慢释放吸收,以减少胃肠道不良反应。如在饭中或饭后服,肠溶阿司匹林会与食物中碱性物质混合延长胃内停留时间,释放阿司匹林并增加胃肠道不良反应的风险。空腹服用可缩短胃内停留时间,顺利到达吸收部位小肠。因此,建议阿司匹林肠溶或缓释片最好空腹服用。

四十七、阿司匹林肠溶片与平片的最佳服用时间相同吗?

阿司匹林导致胃肠道损伤主要有 2 个原因:一是抑制 COX,减少前列腺素生成,削弱了前列腺素对胃肠道的保护作用;二是阿司匹林直接作用于胃壁内,与胃上皮细胞直接接触造成损伤。因此,阿司匹林平片需要在饭后服用以降低不良反应并提高耐受性。

肠溶或肠溶缓释剂型因具有抗酸包衣,阻止了阿司匹林在胃内释放,降低了对胃黏膜的直接刺激作用,从而减少对胃黏膜的损伤和刺激作用,减少胃肠道不良反应的发生。空腹服用有利于药物吸收、提高生物利用度。

四十八、中国人阿司匹林用量与欧美是否相同?

目前,没有证据显示中国人阿司匹林剂量与国外不同,包括一级预防和二级预防人群。在中国人进行的冠心病和卒中研究中也采用了国外相同的剂量。长

期维持治疗的剂量范围大多为 75~100 mg/d。但是,在某些特殊人群可考虑个体化选择剂量,如高龄。

四十九、偶尔忘记服用阿司匹林怎么办?

单次服用小剂量阿司匹林已足以抑制体内现存血小板活性,同时体内每天约有 10%~15% 的新生血小板,故需每天服用阿司匹林以保证新生血小板功能受到抑制。因此,偶尔一次忘记服用阿司匹林,体内仅 15% 的血小板具有活性,对于抗栓作用影响不大;然而,若连续漏服将会导致血栓风险增加。所以,偶尔忘记服用一次阿司匹林不会影响其疗效,尽量在下一次服药时间服用常规剂量阿司匹林即可,而不需要在下一次服药加倍剂量,过量服用阿司匹林不良反应会增加。

五十、心血管病患者突然停用阿司匹林,是否会增加心血管事件发生的风险?

长期服用阿司匹林的患者,如因某种原因(如手术、拔牙、出现出血或过敏、不遵医嘱等)突然停药,会使心血管事件风险增加,尤其是血栓风险高的二级预防患者。研究表明,停用阿司匹林 10~30 d 与患者心血管事件危险增加有关,停用阿司匹林是患者 30 d 内死亡的独立危险因素。围手术期停用阿司匹林也可导致急性血栓事件增加。因此,长期服用阿司匹林者因为任何原因停药均应十分慎重,在医生指导下采取相应措施。

五十一、哪些药物可增加阿司匹林的不良反应?

增加阿司匹林胃肠黏膜损伤和出血风险的药物,主要包括其他 NSAIDs、其他抗栓药和皮质类固醇激素等。NSAIDs 和低剂量阿司匹林联合时上消化道不良事件(包括消化不良、症状性或复杂性溃疡、严重溃疡并发症如胃出血或穿孔)发生风险增加 2~4 倍。阿司匹林与其他抗血小板及抗凝药物合用可使出血,包括颅内和颅外出血,尤其消化道出血的风险显著增加。

五十二、阿司匹林可否与口服抗凝药物联合使用?

在某些情况下,阿司匹林可以与口服抗凝药物联合使用。最常见的是患者同时具有抗凝治疗和抗血小板治疗的适应证。例如,静脉血栓栓塞性疾病、人工瓣膜置换术后、瓣膜病房颤和中高危非瓣膜病房颤同时合并动脉粥样硬化疾病,尤其是 ACS 和/或植入冠状动脉内支架的患者,临床上往往需要联合口服抗凝药物和抗血小板药物。联合治疗可导致出血风险明显增加,临床医师应仔细权衡风险与获益,慎重做出决策。

五十三、服用口服抗凝药物的患者,使用阿司匹林应该注意什么?

首先,评估联合抗凝治疗的必要性。阿司匹林联合抗凝治疗可增加出血不良反应。用药期间应该将抗凝药物和阿司匹林调整到最低有效剂量,如与华法林联合时,国际标准化比值(INR)应控制在2.0~2.5;阿司匹林的剂量不要超过100 mg/d。同时,注重预防和监测出血不良反应,胃肠道出血高危人群可预防性给予抑酸药物等。

五十四、其他 NSAIDs 类药物与阿司匹林是否具有相互作用?

目前,临床应用的 NSAIDs 有非选择性 COX 抑制剂和选择性 COX-2 抑制剂两类。NSAIDs 与阿司匹林联合应用可能导致两方面的问题:抗血小板疗效受影响;胃肠道不良反应增加。

非选择性 COX 抑制剂同时抑制 COX-1 和 COX-2,几乎所有非选择性 NSAIDs 均可抑制血小板聚集,使出血时间延长。但是除阿司匹林外,其他 NSAIDs 对血小板的抑制作用较弱且都是可逆的。但某些非选择性 NSAIDs(如布洛芬等),因与阿司匹林共同作用于 COX-1 结合位点,产生竞争抑制,而影响阿司匹林抗血小板效应。间隔给药时间 > 5 h,可能减小其相互作用。

选择性 COX-2 抑制剂(塞来昔布、罗非昔布、依托昔布、伐地昔布等)对 COX-1 无作用,在抗炎反应的同时不抑制胃肠黏膜中起保护作用的前列腺素的合成,胃肠道不良反应明显减轻。但由于选择性 COX-2 抑制剂抑制 PGI₂ 却不抑制 TXA₂ 的产生,可能导致血栓栓塞事件危险增加。选择性 COX-2 与阿司匹林合用可能会减少阿司匹林的心血管获益。

研究发现,无论是一级预防还是二级预防人群,服用 NSAIDs 类药物可以使心血管病事件风险明显增加,用药1周即可出现,长期用药风险更高,且与剂量相关。不同类型 NSAIDs 相关风险是否有差别还不十分清楚。NSAIDs 与阿司匹林在导致消化道不良反应方面有协同效应,尤其是非选择性 COX 抑制剂。因此,心血管疾病患者需慎重选择 NSAIDs。

五十五、PPI 提高胃内 pH 值,会不会影响阿司匹林肠溶片的释放及安全性?

联用 PPI 不会影响肠溶阿司匹林的释放与安全性。PPI 与药物相互作用的机制包括2个方面:一方面,由于 PPI 可以抑制胃酸分泌,使胃内 pH 值发生改变,而影响药物吸收;另一方面,PPI 主要通过肝细胞色素 P450 (CYP450) 代谢,因而能影响经

CYP450 代谢的药物。PPI 对阿司匹林的影响主要与前者相关。PPI 使胃内 pH 值明显升高至4左右,仍为酸性环境,肠溶阿司匹林具有的抗酸包衣阻止了阿司匹林在胃内释放,使其大部分仍然只在碱性环境的小肠内释放,因此,联用 PPI 不会影响肠溶阿司匹林的释放与安全性。在胃肠道不良反应高危患者中应该预防性使用 PPI 治疗。

五十六、如何避免阿司匹林与其他药物相互作用?

严格把握阿司匹林与其他药物联合应用的适应证。尽量避免与相互作用药物的联合应用,如其他水杨酸类、抗凝药、磺脲类降糖药、巴比妥类、苯妥英钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素、碱性药物如碳酸氢钠等同服,必要时可延长给药间隔,以尽量减少其直接的相互作用。任何一种 NSAIDs 联合应用阿司匹林,均明显增加溃疡并发症的风险,建议预防性应用胃黏膜保护剂。

五十七、阿司匹林不同剂型的异同和选择?

非肠溶剂型(平片或者泡腾片)在胃内即溶解,吸收快,对胃黏膜有刺激作用,适用于急性期首剂负荷,或者作为解热镇痛药物短期使用。

肠溶剂型:由于不在胃内酸性环境溶解,可降低对胃直接刺激作用。但起效较平片慢。

肠溶缓释剂型:肠道内缓慢释放、缓慢吸收,提高生物利用度,减少胃肠刺激,血药浓度更趋平稳,进一步降低胃肠道不良反应。

第六部分 特殊人群使用阿司匹林的注意事项

五十八、80 岁以上的老年人需要减量吗?

在80岁以上人群中,应用阿司匹林预防心血管疾病的获益与风险证据不多。但是,年龄是动脉粥样硬化血栓形成的高危因素。因此,如有适应证应该积极给予阿司匹林治疗,尤其是二级预防人群。不能耐受常规剂量时,应该个体化处理,充分评估患者血栓和出血风险后可酌情减量。

五十九、高龄人群使用阿司匹林应注意什么?

年龄是出血的危险因素,高龄老年人服用阿司匹林应充分评估出血风险,尤其是胃肠道出血风险。原则是在充分平衡获益和风险的前提下,个体化选择,严密监测并预防出血,尤其是一级预防人群。

六十、服药期间出现淤斑是否需要停药或减量?

皮肤淤斑属于轻微出血不良反应,不会造成严重后果。首先判断严重程度,如淤斑大小、范围等,

是否与外伤有关。其次,监测血小板计数和出血凝血功能,排除药物以外因素导致的出血凝血功能障碍。散在、偶发的淤斑可不必停药,临床观察。如淤斑面积大、多发且反复发生,应该个体化处理。

六十一、肝功能不全者如何使用服阿司匹林?

阿司匹林主要在肝脏代谢,肝功能严重受损者用药需谨慎。肝功能严重受损伴凝血因子减少者出血风险增加,应严密监测凝血指标。肝功能不全患者应用阿司匹林时,应密切监测肝功能。

六十二、肾功能不全者使用阿司匹林需注意什么?

小剂量阿司匹林并不影响肾功能,因为肾 PGI₂ 主要来源于 COX-2 途径,而小剂量阿司匹林并不影响 COX-2。大剂量阿司匹林易发生肾功能损害,但此损伤为可逆性,停药后可恢复。肾功能减退是出血的独立危险因素,应用阿司匹林时应严密监测出血不良反应。

六十三、血小板减低者服用阿司匹林需注意什么?

此类患者应慎用阿司匹林。首先,应该明确导致血小板减少的疾病并积极治疗;是否使用阿司匹林应根据患者具体临床情况个体化评估。血栓极高危的人群,可输注血小板后再开始抗栓治疗。通常,血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 时禁用抗血小板药物。

六十四、透析患者能否使用阿司匹林?

终末期肾功能不全需要透析的患者是心血管疾病的高危人群,服用阿司匹林可使透析患者 30 d 死亡风险和远期死亡风险降低,应长期使用阿司匹林抗血小板。

六十五、有出血性卒中病史患者能否应用阿司匹林?

出血性卒中急性期以及有出血卒中史的患者,阿司匹林常常禁忌,因阿司匹林可增加其出血再发的风险。但当此类患者合并心肌梗死等急性血栓事件需要个体化处理,多学科协商。必须进行抗血小板治疗时,首先需评估患者出血复发风险(脑叶部位出血复发风险更高,而深部出血相对较低)、血栓风险,权衡抗栓利弊。如必要,最早可在出血稳后 1 周后开始阿司匹林治疗,但 3~6 个月后更为安全,同时严密随访出血情况。

六十六、伴有颅内动脉瘤的患者可否使用阿司匹林?

伴有小的未破裂动脉瘤(直径 $< 10\text{ mm}$) 的缺血性脑卒中或 TIA 患者,抗血小板治疗可能是安全

的。否则,抗栓治疗禁忌。

六十七、溃疡病史患者如何服用阿司匹林?

有溃疡病病史的患者在开始长期抗血小板治疗之前,需检测和根除 Hp,以减少再发溃疡和出血的风险。如仅仅转换为其他种类的抗血小板药物,如氯吡格雷,并不安全。高危患者需要长期联合抑酸和保护胃黏膜治疗,如 PPI、H₂ 受体拮抗剂等。

六十八、胃肠镜检查时是否需停用阿司匹林?

国外指南建议胃肠镜操作无需停用阿司匹林。此时,需要与手术操作者协商,根据患者的血栓风险和胃肠镜检查带来的出血风险来决策是否需要停用阿司匹林。低危操作包括诊断性内镜操作(活检或不活检)、胆管或胰腺支架术、诊断性超声内镜,此时通常无需停阿司匹林。高危操作包括结肠镜息肉切除、括约肌切开术的逆行胆胰管造影、胆囊和胰腺支架术、内镜下黏膜切除和内镜下黏膜下分割、上消化道或下消化道狭窄的内镜下扩张、曲张静脉的内镜治疗、经皮胃造口术和超声下细针抽吸活检,应考虑停用阿司匹林至少 5~7 d。但是对于血栓风险极高患者可继续使用阿司匹林,需在胃肠镜检查术后确保止血充分。

六十九、拔牙时是否需要停用阿司匹林?

牙科手术如简单拔牙无需停药,尤其是血栓风险高的患者。复杂的牙科操作可能需要停药。

七十、心脏外科手术围手术期者是否需要停用阿司匹林?

总的原则是根据患者临床情况个体化评估,不建议停用阿司匹林。

七十一、择期非心脏手术围手术期是否需要停用阿司匹林?

是否停药需要综合考虑效益和风险个体化决策。首先评估手术出血风险,然后评估患者血栓风险。如进行小型牙科手术、皮肤科操作、白内障手术等出血风险低的手术,可继续抗栓治疗。手术相关出血风险高而心血管事件低危的患者,建议术前停用阿司匹林,通常为术前 5~7 d。对于术前停用阿司匹林且术后出血已停止的患者,建议术后 24 h 或术后次晨可考虑恢复阿司匹林。各种手术的出血风险分级见表 1。

七十二、非心脏手术围手术期者如需停用阿司匹林,如何抗栓?

如患者心血管事件高危且须停阿司匹林,应术前 5~7 d 停药,停药当天采用静脉抗血小板药物(GP II b/III a 受体拮抗剂)或抗凝(普通肝素或低分

子肝素治疗直至术前;GP II b/III a 受体拮抗剂至少术前 4 h(肾功能不全者 8 h)停药,普通肝素至少术前 4 h 停药,低分子肝素至少手术前 12 h(肾功能不全者 24 h)停药;术后根据出血风险决定重启抗栓治疗时机,通常为术后 24 h 后。

表 1 各种手术的出血风险分级表

出血风险	手术类型
很高危	神经外科手术(颅内或脊柱外科手术);肝脏外科大手术(肝切除术、肝移植术、门静脉高压分流或断流术)
高危	血管外科和大外科(腹主动脉瘤修复术及主动脉一股动脉旁路移植术);腹部外科大手术(胰十二指肠切除术、胆道肿瘤切除术、前列腺切除术);下肢关节外科大手术(髋、膝关节置换术);口腔外科手术;肺叶切除术;外科肠道吻合手术;肾脏穿刺活检或结肠多部位活检
中危	其他腹腔、胸腔及关节外科手术;永久心脏起搏器或除颤仪置入术
低危	腹腔镜胆囊切除、腹股沟疝修复术;皮肤或眼外科手术;胃镜或肠镜检查;骨髓或淋巴结活检;心包腔、胸腔、腹腔、关节腔穿刺
很低危	单个拔牙、洗牙;皮肤活检及小肿瘤切除;白内障手术;冠状动脉造影术

七十三、阿司匹林与口服抗凝药物联合应用需要注意什么?

阿司匹林与口服抗凝药物联合应用导致出血风险明显增加,应该评估联合治疗的必要性和出血风险。如需联合应用,应采取必要措施尽量避免出血,包括胃肠道损伤的高危人群联合使用抑酸或胃黏膜保护药物。阿司匹林和口服抗凝药物均应采用最低有效剂量,华法林控制 INR 强度在 2.0~2.5。治疗期间严密监测出血,尤其是胃肠道出血,观察有无黑便,定期(3 个月)复查血常规和粪常规。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2011. 07. 002.
- [2] 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. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3758. 2013. 03. 004.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会, 《中华内科杂志》编辑委员会. 心血管疾病一级预防中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(2): 174-185. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2010. 02. 031.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498. doi: 10.

3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2014. 07. 004.

- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273. doi: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2015. 04. 003.
- [6] 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.
- [7] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236. doi: 10. 1161/STR. 0000000000000024.
- [8] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060. doi: 10. 1161/STR. 0000000000000069.
- [9] No authors listed. Standards of medical care in diabetes: 015: summary of revisions [J]. Diabetes Care, 2015, 38 Suppl: S4. doi: 10. 2337/dc15-S003.
- [10] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management; the joint task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) [J]. Eur Heart J, 2014, 35(35): 2383-2431. doi: 10. 1093/eurheartj/ehu282.

专家组成员(按姓氏拼音排序): 董吁钢(中山大学附属第一医院), 高传玉(河南省人民医院), 郭继鸿(北京大学人民医院), 郭艺芳(河北省人民医院), 胡大一(北京大学人民医院), 华琦(首都医科大学附属北京宣武医院), 黄岚(第三军医大学附属新桥医院), 李瑞杰(北京市朝阳区第二医院), 李勇(复旦大学附属华山医院), 刘梅林(北京大学第一医院), 刘新灿(河南中医学院第一附属医院), 孙艺红(北京大学人民医院), 万征(天津医科大学总医院), 王玉堂(解放军总医院), 武剑(首都医科大学附属北京宣武医院), 杨艳敏(中国医学科学院阜外心血管病医院), 詹思延(北京大学医学部), 张守彦(郑州大学附属洛阳中心医院), 赵明中(郑州市第九人民医院), 朱俊(中国医学科学院阜外心血管病医院)

撰写专家组成员: 孙艺红, 郝容, 陈玲霞, 李卫, 姜娟, 魏亚楠, 褚琳

(收稿日期: 2015-10-10)

(本文编辑: 刘岚)