

· 论著 ·

抗血小板药物治疗与肠息肉内镜切除术后出血的相关性研究

李欢¹ 吴清明² 龙辉¹¹武汉科技大学附属天佑医院消化内科 430064; ²武汉科技大学医学院 430065

通信作者: 龙辉, Email: 1605109246@qq.com

【摘要】 目的 探讨抗血小板药物治疗对肠息肉内镜切除术后出血并发症的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 12 月 539 例行肠镜下息肉切除术患者的临床资料, 根据有无使用抗血小板药物分为抗血小板治疗组 ($n=88$) 和非抗血小板治疗组 ($n=451$), 2 组肠息肉内镜治疗术后出血发生率差异行卡方检验。再根据所用抗血小板药物将抗血小板治疗组分成拜阿司匹林组 ($n=59$) 和氯吡格雷组 ($n=29$), 并与非抗血小板治疗组一起, 对肠息肉内镜治疗术后出血发生率差异行 3 组间卡方检验。**结果** 肠息肉内镜治疗术后出血总发生率为 3.0% (16/539), 抗血小板治疗组与非抗血小板治疗组分别为 3.4% (3/88) 和 2.9% (13/451), 2 组肠息肉内镜治疗术后出血发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。拜阿司匹林组肠息肉内镜治疗术后出血发生率为 3.4% (2/59), 氯吡格雷组为 3.4% (1/29), 拜阿司匹林组、氯吡格雷组及非抗血小板治疗组 3 组间肠息肉内镜治疗术后出血发生率差异亦无统计学意义 ($\chi^2=0.561, P=0.642$)。**结论** 抗血小板药物治疗对肠息肉内镜治疗术后出血并发症无明显影响。

【关键词】 肠息肉; 手术后出血; 内镜切除术; 抗血小板药物治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20190504-00320

Study on correlation between antiplatelet therapy and intestinal post-polypectomy bleeding after endoscopic treatment

Li Huan¹, Wu Qingming², Long Hui¹¹Department of Gastroenterology, Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China; ²Medical School of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

Corresponding author: Long Hui, Email: 1605109246@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate if antiplatelet agents increase postoperative bleeding risk in patients receiving endoscopic resection of intestinal polyps. **Methods** Data of 539 patients who received endoscopic polypectomy from January 2015 to December 2017 in Tianyou Hospital were collected in this retrospective study. Patients were divided into two groups, including antiplatelet therapy group ($n=88$), which consisted of aspirin-treated subgroup ($n=59$) and clopidogrel-treated subgroup ($n=29$), and non-antiplatelet therapy group ($n=451$). The bleeding incidences after endoscopic polypectomy were compared among groups by Chi-square test. **Results** The postoperative bleeding incidence in all 539 patients was 3.0% (16/539). And the incidences in the antiplatelet groups and the non-antiplatelet group were 3.4% (3/88) and 2.9% (13/451), respectively ($P>0.05$). Also, there was no statistical difference in the aspirin-treated subgroup (3.4%, 2/59), clopidogrel-treated subgroup (3.4%, 1/29) and non-antiplatelet treated group in the incidence of postoperative bleeding ($\chi^2=0.561, P=0.642$). **Conclusion** Antiplatelet agents including aspirin or clopidogrel may not increase the postoperative bleeding risk in patients receiving endoscopic resection of intestinal polyps.

【Key words】 Intestinal polyps; Postoperative hemorrhage; Endoscopic resection; Antiplatelet agents therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20190504-00320

结直肠肿瘤是常见的消化道恶性肿瘤之一,多数结直肠肿瘤由腺瘤或肠道炎性反应性疾病发展而来,进行肠息肉内镜下筛查及治疗有利于降低结直肠肿瘤的发病率,改善疾病的预后。然而,随着心脑血管疾病的增加,抗血小板药物的应用增多,内镜下治疗的出血并发症受到广泛关注。本研究旨在探讨抗血小板药物治疗对于肠息肉内镜治疗后出血的影响,为临床合并有肠息肉的抗血小板药物治疗患者的内镜治疗方案选择提供理论依据。

对象与方法

1.研究对象:2015 年 1 月—2017 年 12 月,在武汉科技大学附属天佑医院行肠息肉内镜下治疗病例作为回顾对象,排除凝血功能异常者、存在严重肝肾功能不全等基础疾病可能影响本研究结果者、病理证实息肉恶变转外科手术者,最终共纳入 539 例进行数据分析。

2.研究方法:收集患者一般资料,包括姓名、性别、年龄、基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病、脑梗塞)、血常规、凝血功能以及抗血小板药物使用情况;肠镜下检查资料,包括肠息肉大小、数目、内镜山田分型、病理类型、内镜治疗方法、术后出血发生情况。术后出血判断标准:解暗红色或鲜红色血便,同时排除内痔出血即可判断为术后出血。对于术中出血经内镜下止血治疗能控制者不统计入术后出血并发症中。

3.统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。计量资料满足正态分布以 Mean±SD 表示,2 组间比较行 t 检验;计数资料行卡方检验。对单因素分析发现的术后出血危险因素进一步纳入多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.术后出血发生情况:539 例患者(肠镜下共切除息肉 2 172 枚)共发生术后出血 16 例,术后出血总体发生率为 3.0%。合并抗血小板治疗者 88 例(抗血小板治疗组),男 54 例、女 34 例,年龄(66.4±8.8)岁,术后出血发生率为 3.4%(3/88);非抗血小板治疗者 451 例(非抗血小板治疗组),男 282 例、女 169 例,年龄(65.6±9.8)岁,术后出血发生率为 2.9%(13/451)。2 组在性别、年龄及术后出血发生率方面差异均无统计学意义(P 均>0.05)

2.不同抗血小板药物对术后出血的影响:抗血小板治疗组中,服用拜阿司匹林者 59 例(拜阿司匹林组,100 mg/次,1 次/d),服用氯吡格雷者 29 例(氯吡格雷组,75 mg/次,1 次/d)。拜阿司匹林组术后出血发生率为 3.4%(2/59),氯吡格雷组为 3.4%(1/29),非抗血小板治疗组为 2.9%,3 组间比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.561, P = 0.642$)。

3.术后出血危险因素分析结果:539 例按是否发生术后出血分成出血组($n = 16$)和未出血组($n = 523$),单因素分析发现性别、糖尿病、脑梗塞、息肉大小、病理类型、内镜山田分型、治疗方法在 2 组间差异有统计学意义(P 均<0.05),详见表 1。上述变量进一步行多因素 Logistic 回归分析发现,仅脑梗塞是术后出血的独立危险因素(表 2)。

表 1 539 例肠息肉内镜治疗患者术后出血的单因素分析结果

变量	出血组 ($n = 16$)	未出血组 ($n = 523$)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁, Mean±SD)	64.6±10.7	65.8±8.5	$t = 0.451$	0.658
性别(例)			$\chi^2 = 4.447$	0.035
男	14	322		
女	2	201		
基础疾病[例(%)]				
高血压	3(18.8)	155(29.6)	$\chi^2 = 0.440$	0.507
冠心病	2(12.5)	50(9.6)	$\chi^2 < 0.001^a$	1.000
糖尿病	5(31.2)	57(10.9)	$\chi^2 = 4.476$	0.034
脑梗塞	3(18.8)	10(1.9)	$\chi^2 = 12.231$	<0.001
息肉数目(例)			$\chi^2 = 0.547$	0.460
单发	3	160		
多发	13	363		
息肉大小(例)			$\chi^2 = 10.796$	0.001
<1.0 cm	8	449		
1.0~1.9 cm	8	90		
病理类型(例)			$\chi^2 = 8.786$	0.003
肿瘤性	11	184		
非肿瘤性	5	355		
内镜山田分型(例)			$\chi^2 = 11.455$	0.005
I 型	1	204		
II 型	4	116		
III 型	7	167		
IV 型	4	37		
治疗方法(例)			$\chi^2 = 9.636$	0.008
电凝电切	4	198		
氩离子凝固术	1	154		
内镜黏膜切除术	11	171		

注:^a处为连续性校正结果

表 2 术后出血的多因素 Logistic 回归分析

变量	参数估计	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	OR 值的 95%CI
性别						
男					1	
女	-1.471	0.800	3.381	0.066	0.023	0.048~1.102
息肉大小						
<1.0 cm					1	
1.0~1.9 cm	0.624	0.758	0.677	0.411	1.866	0.422~8.252
病理类型						
肿瘤性	0.946	0.759	1.552	0.213	2.574	0.581~11.400
非肿瘤性					1	
内镜山田分型						
I 型	1.957	1.999	0.958	0.328	7.080	0.141~356.343
II 型	1.638	2.059	0.633	0.426	5.147	0.091~291.268
III 型	2.134	2.154	0.982	0.322	8.453	0.124~576.245
IV 型					1	
内镜治疗方法						
氩离子凝固术	-0.795	2.016	0.156	0.693	0.451	0.009~23.488
电凝电切	-0.499	2.113	0.056	0.813	0.607	0.010~38.209
内镜黏膜切除术					1	
糖尿病						
有	-0.848	1.069	0.629	0.428	0.428	0.053~3.480
无					1	
脑梗塞						
有	2.886	0.866	11.122	0.001	17.930	3.287~97.792
无					1	

讨 论

根据国际癌症研究机构(IARC)发布的 2018 年全球癌症显示,结直肠癌的发病率位居第 3 位^[1]。在中国,结直肠癌的发病率呈升高趋势^[2-3],男性结直肠癌患者的死亡率亦呈升高趋势^[2]。结直肠腺瘤、腺瘤病、与炎症性肠病相关的异型增生称为结直肠癌的癌前疾病,其中结直肠腺瘤是主要癌前疾病,占全部结直肠癌癌前疾病的 85%~90%^[4],因此对结直肠腺瘤性息肉进行早期诊断及完整切除对于预防结直肠癌的发生和发展有着重要意义。

内镜下息肉切除术是治疗结直肠息肉最常用的方法,包括氩离子凝固术、圈套器切除术、内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术等^[5-6]。内镜下治疗的主要并发症有出血、穿孔、感染等。其中术后出血是最严重并发症,发生率在 1.0%~6.1%^[7]。英国胃肠病学会(BSG)、美国胃肠道内镜学会(ASGE)、日本胃肠内镜学会(JGES)推荐肠息肉切

除属于高出血风险操作,欧洲胃肠内镜学会(ESGE)亦推荐肠镜下切除 ≥ 1 cm 息肉属于高出血风险操作^[8-11]。随着人口老龄化,缺血性心脑血管疾病发病率增加,抗血小板治疗药物的应用呈上升趋势,然而,抗血小板治疗是一把“双刃剑”,减少血栓栓塞疾病的同时亦会损伤消化道黏膜导致出血。抗栓治疗是否会增加内镜下息肉切除的术后出血并发症?有研究提出口服华法林或抗凝剂增加胃息肉内镜切除术后出血并发症的风险^[12]。Shibuya 等^[13]认为口服抗栓药物增加肠息肉切除术后出血风险,小剂量阿司匹林是术后出血的危险因素。然而,Matsumoto 等^[14]在最近的一项研究中提出,即使服用抗血栓药物,进行肠息肉冷切除也是一种安全的治疗方法。另一项针对口服氯吡格雷的患者进行肠息肉切除的随机对照研究发现,与安慰剂组相比,口服氯吡格雷组的术中及术后出血发生率差异无统计学意义^[15]。那么,内镜下切除肠息肉是否需要停用抗血小板治疗药物?四大会指南建议,根

据不同抗血小板药物以及不同的内镜治疗出血风险、心血管血栓栓塞风险,采取不同策略。对于口服阿司匹林者,即使进行高出血风险操作,可不停药,但 ESGE 和 JGES 在补充说明中也提出对于具有血栓栓塞低危者,可在内镜操作前停药 3~5 d。对于口服并吡啶类药物者,具有血栓栓塞低风险时,进行高出血风险操作前建议停药 5~7 d;具有血栓栓塞高风险时,3 项指南建议在心内科医师指导下停药或推迟内镜治疗或改为低出血风险的操作^[8-11]。JGES 在 2018 年发布的补充说明中提示,在不能推迟的高出血风险操作,可用阿司匹林或西洛他唑联合法华林治疗^[16]。但我国尚未有明确指南建议如何选择抗栓治疗策略。

鉴于此,本研究分析了抗血小板药物治疗以及不同种类抗血小板药物对肠息肉内镜治疗术后出血的影响。本研究回顾性分析了 539 例肠息肉内镜治疗患者的临床资料,未服用抗血小板药物者 451 例,服用抗血小板药物者 88 例,其中服用拜阿司匹林者 59 例,服用氯吡格雷者 29 例,无联合用药者。结果显示,所有患者术后出血并发症总发生率为 3.0%,与 Kwon 等^[7]报道的出血发生率相似,抗血小板治疗组术后出血发生率 3.4%,略高于非抗血小板治疗组,二者比较差异无统计学意义,提示抗血小板治疗并不明显增加肠息肉内镜治疗术后出血并发症。服用拜阿司匹林组及氯吡格雷组术后出血发生率均为 3.4%,不同抗血小板药物术后出血发生率与非抗血小板治疗组行多组比较发现差异亦无统计学意义,提示不同抗血小板药物并不明显影响术后出血并发症的发生。

我们还对术后出血的危险因素进行了分析,发现术后出血与患者性别、息肉大小、病理类型(腺瘤)、内镜下山田分型、治疗方法、糖尿病、脑梗塞有关。男性患者术后出血发生率为 4.2%(14/336),高于女性患者的 1.0%(2/203);息肉越大,出血发生率越高。Kwon 等^[7]和 Zhang 等^[17]认为息肉大小超过 1.0 cm 是术后出血的危险因素,本研究中我们也发现息肉大小在 1.0~1.9 cm,术后出血发生率为 8.2%(8/98),高于小于 1.0 cm 组的 1.8%(8/457)。腺瘤型息肉、山田 IV 型息肉出血并发症发生率较高,可能由于该类型的息肉血供往往较丰富引起。在内镜治疗方法中,内镜黏膜切除术治疗组的术后出血并发症发生率为 6.0%(11/182),明显高于电凝电切组的 2.0%(4/202)及氩离子凝固

术组的 0.6%(1/155),既往报道内镜黏膜切除术后出血发生率在 0.3%~10%^[18],可能与内镜黏膜切除术常用于治疗直径较大息肉有关,由于创面往往较大,操作难度较高,故术后出血并发症相对增加。在对患者的基础疾病研究中我们发现高血压、冠心病与术后出血无关,与 Kwon 等^[7]和 Wu 等^[19]研究结果相同,而糖尿病、脑梗塞与术后出血有关,通过多因素 Logistic 回归分析发现脑梗塞是术后出血的独立危险因素,与 Kwon 等^[7]和 Moon 等^[20]结果不一致,可能与本研究患者平均年龄较大,血管病变较重有关。

综上,抗血小板治疗不影响内镜下息肉切除治疗术后出血的发生,但是对于男性患者,行较大腺瘤性息肉内镜下治疗仍要警惕术后出血并发症的发生。因此,对于小于 1.0 cm 息肉,有高栓塞风险情况下,合理地选择内镜下治疗方式,可不停用抗血小板药物,从而减少心脑血管事件发生。另外,本研究还存在不足之处,由于纳入样本量较小,未能精确到哪一枚息肉出血,导致研究结果可能存在一定的偏倚,尚需要进行多中心、前瞻性、大样本量的研究,以得出更为准确的结论。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [4] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会肿瘤协作组. 中国结直肠癌预防共识意见(2016 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(11):721-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.11.001.
- [5] Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline [J]. Endoscopy, 2017, 49(3):270-297. DOI: 10.1055/s-0043-102569.
- [6] 张荣, 林辉. 2015 年内镜下结肠直肠息肉切除术相关指南与共识解读[J]. 世界临床药物, 2015, 36(12):814-819. DOI: 10.13683/j.wph.2015.12.005.
- [7] Kwon MJ, Kim YS, Bae SI, et al. Risk factors for delayed post-

- polypectomy bleeding [J]. Intest Res, 2015, 13 (2): 160-165. DOI: 10.5217/ir.2015.13.2.160.
- [8] Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, et al. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures [J]. Gut, 2008, 57 (9): 1322-1329. DOI: 10.1136/gut.2007.142497.
- [9] ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Ben-Menachem T, 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.
- [10] Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. Endoscopy, 2011, 43 (5): 445-461. DOI: 10.1055/s-0030-1256317.
- [11] Fujimoto K, Fujishiro M, Kato M, et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment [J]. Dig Endosc, 2014, 26 (1): 1-14. DOI: 10.1111/den.12183.
- [12] Yanagisawa N, Nagata N, Watanabe K, et al. Post-polypectomy bleeding and thromboembolism risks associated with warfarin vs direct oral anticoagulants [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (14): 1540-1549. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1540.
- [13] Shibuya T, Nomura O, Kodani T, et al. Continuation of antithrombotic therapy may be associated with a high incidence of colonic post-polypectomy bleeding [J]. Dig Endosc, 2017, 29 (3): 314-321. DOI: 10.1111/den.12760.
- [14] Matsumoto M, Yoshii S, Shigesawa T, et al. Safety of Cold Polypectomy for Colorectal Polyps in Patients on Antithrombotic Medication [J]. Digestion, 2018, 97 (1): 76-81. DOI: 10.1159/000484219.
- [15] Chan F, Kyaw MH, Hsiang JC, et al. Risk of Postpolypectomy Bleeding With Uninterrupted Clopidogrel Therapy in an Industry-Independent, Double-Blind, Randomized Trial [J]. Gastroenterology, 2019, 156 (4): 918-925. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.036.
- [16] Kato M, Uedo N, Hokimoto S, et al. Guidelines for Gastroenterological Endoscopy in Patients Undergoing Antithrombotic Treatment: 2017 Appendix on Anticoagulants Including Direct Oral Anticoagulants [J]. Dig Endosc, 2018, 30 (4): 433-440. DOI: 10.1111/den.13184.
- [17] Zhang Q, Si A, Zy C, et al. Assessment of risk factors for delayed colonic post-polypectomy hemorrhage: a study of 15553 polypectomies from 2005 to 2013 [J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e108290. DOI: 10.1371/journal.pone.0108290.
- [18] Anderloni A, Jovani M, Hassan C, et al. Advances, problems, and complications of polypectomy [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2014, 7: 285-296. DOI: 10.2147/CEG.S43084.
- [19] Wu XR, Church JM, Jarrar A, et al. Risk factors for delayed postpolypectomy bleeding: how to minimize your patients' risk [J]. Int J Colorectal Dis, 2013, 28 (8): 1127-1134. DOI: 10.1007/s00384-013-1661-5.
- [20] Moon HS, Park SW, Kim DH, et al. Only the size of resected polyps is an independent risk factor for delayed postpolypectomy hemorrhage: a 10-year single-center case-control study [J]. Ann Coloproctol, 2014, 30 (4): 182-185. DOI: 10.3393/ac.2014.30.4.182.

(收稿日期: 2019-05-04)

(本文编辑: 顾文景)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华消化内镜杂志》2020 年可直接使用英文缩写的常用词汇

ERCP (经内镜逆行胰胆管造影术)	MRCP (磁共振胰胆管成像术)	PaO ₂ (动脉血氧分压)
EST (经内镜乳头括约肌切开术)	GERD (胃食管反流病)	PaCO ₂ (动脉血二氧化碳分压)
EUS (内镜超声检查术)	RE (反流性食管炎)	ALT (丙氨酸转氨酶)
EUS-FNA (内镜超声引导下细针抽吸术)	IBD (炎症性肠病)	AST (天冬氨酸转氨酶)
EMR (内镜黏膜切除术)	UC (溃疡性结肠炎)	AKP (碱性磷酸酶)
ESD (内镜黏膜下剥离术)	NSAIDs (非甾体抗炎药)	IL (白细胞介素)
ENBD (经内镜鼻胆管引流术)	PPI (质子泵抑制剂)	TNF (肿瘤坏死因子)
ERBD (经内镜胆道内支架放置术)	HBV (乙型肝炎病毒)	VEGF (血管内皮生长因子)
APC (氩离子凝固术)	HBsAg (乙型肝炎病毒表面抗原)	ELISA (酶联免疫吸附测定)
EVL (内镜下静脉曲张套扎术)	Hb (血红蛋白)	RT-PCR (逆转录-聚合酶链反应)
EIS (内镜下硬化剂注射术)	NO (一氧化氮)	