

质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗致胃肠道出血的影响

郑小芳¹, 范 林², 吴黎明², 陈良龙² (1. 福建医科大学研究生学院协和临床医学院, 福州 350001; 2. 福建医科大学附属协和医院心内科, 福州 350001)

【摘要】 目的 观察质子泵抑制剂(PPIs)能否对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后双联抗血小板治疗所致胃肠道出血以及可能性支架血栓的发生产生影响,并进一步筛查 PCI 术后发生胃肠道出血及可能性支架血栓的危险因素。**方法** 选取 62 例在 PCI 术后双联抗血小板治疗并最终发生胃肠道出血的患者,并按性别、年龄、居住地、民族等为配比条件选取最终未发生胃肠道出血的患者 123 例进行 1:2 配对病例对照研究。分别统计 PCI 术后 1 个月及 6 个月内发生胃肠道出血的情况,并用同样方法从该人群中选取 41 例在 PCI 术后双联抗血小板治疗并最终发生可能性支架血栓的患者及 82 例最终未发生支架血栓的患者进行 1:2 配对病例对照研究。分别统计 PCI 术后 1 个月及 6 个月内发生可能性支架血栓的情况。**结果** 危险因素分析表明,与未使用 PPIs 相比,PCI 术后联合使用 PPIs 发生胃肠道出血的相对危险度(OR)明显降低[OR=0.120,95%可信区间(CI)为 0.055~0.262];使用 PPIs 治疗 1 个月与 6 个月相比,发生上消化道出血的危险无明显差异($P>0.05$)。此外,PCI 术后发生胃肠道出血还与既往胃肠复合疾病史关系密切(OR=3.520;95%CI 为 1.253~9.889)。在可能性支架血栓方面,PCI 术后有无联合使用 PPIs 治疗及治疗时间的长短,与发生支架血栓的危险无明显差异($P>0.05$);而肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数增高等与支架血栓的发生关系密切(OR=9.765,95%CI 为 3.083~30.928;OR=5.243,95%CI 为 2.442~11.260;OR=1.014,95%CI 为 1.006~1.021)。**结论** PPIs 可以明显减少 PCI 术后双联抗血小板治疗所致胃肠道出血的危险,使用 PPIs 时间长短对该保护作用无明显影响,既往胃肠复合疾病史可能是 PCI 术后发生胃肠道出血的独立高危因素。PPIs 对 PCI 术后双联抗血小板治疗者可能性支架血栓的发生率无明显影响,肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数增高可能是其高危因素。

【关键词】 血管成形术,经腔,经皮冠状动脉; 阿司匹林; 氯吡格雷; 胃肠出血

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)17-2058-03

Influence of proton pump inhibitors on gastrointestinal bleeding induced by dual anti-platelet therapy after PCI ZHENG Xiao-fang¹, FAN Lin², WU Li-ming², CHEN Liang-long² (1. Xiehe Clinical Medical College, Graduate School, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. Department of Cardiology, Xiehe Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

【Abstract】 Objective To investigate whether proton pump inhibitors (PPIs) could have an effect on gastrointestinal bleeding induced by dual anti-platelet therapy after PCI, and to detect whether PPIs could affect the possible stent thrombosis after PCI, and then to explore the risk factors of the gastrointestinal bleeding and possible stent thrombosis after PCI. **Methods** 62 patients treated with aspirin and clopidogrel after PCI with or without gastrointestinal bleeding were included in this matched case-control study. The gastrointestinal bleeding within 1 month and 6 months after PCI was observed. Similarly, 41 patients treated with aspirin and clopidogrel after PCI with or without stent thrombosis were included. In another matched case-control study from the same population, the same duration was also observed. **Results** Multivariate logistic analysis showed that the risk of gastrointestinal bleeding in the patients with PPIs was lower compared with no PPIs ones; (OR=0.120, 95% CI: 0.055-0.262); No differences were found in the risk of gastrointestinal bleeding between the patients treated with PPIs for 1 month and 6 months after PCI ($P>0.05$). Furthermore, gastrointestinal bleeding after PCI was also associated with the history of gastrointestinal disorders. There were no differences in the risk of possible stent thrombosis in the patients whether used PPIs or not ($P>0.05$). However, possible stent thrombosis after PCI was associated with the comorbidities at discharge: renal insufficiency, previous MI, high platelet count (OR=9.765, 95% CI: 3.083-30.928; OR=5.243, 95% CI: 2.442-11.260; OR=1.014, 95% CI: 1.006-1.021). **Conclusion** PPIs could reduce the risk of gastrointestinal bleeding induced by dual anti-platelet therapy after PCI. PPIs has no effect on the risk of possible stent thrombosis after PCI. The duration of PPIs treatment has no significant effect on the risk of gastrointestinal bleeding. The history of gastrointestinal disorders is the significantly independent risk factor for gastrointestinal bleeding induced by dual anti-platelet therapy after PCI. Renal insufficiency, previous MI, high platelet count are the risk factors of possible stent thrombosis.

【Key words】 angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; aspirin; clopidogrel; gastrointestinal hemorrhage

近年来,我国心脑血管疾病的发病率迅速增长,而逆转心脑血管疾病的上升趋势关键在于预防。阿司匹林在心脑血管疾病的一级和二级预防中均具有重要作用,可以降低心肌梗死、脑卒中的发病^[1]。氯吡格雷能够抑制血小板聚集,用于预防动脉粥样硬化患者发生心肌梗死和缺血性脑卒中^[2]。然而研究表明,抗血小板药物阿司匹林和氯吡格雷均有导致胃肠道出血的危险,尤其是两种药物联合使用时^[3]。如何在使用这两种药物预防心脑血管疾病的同时降低胃肠道出血的危险成为研究的热点。本研究旨在观察质子泵抑制剂(PPIs)能否对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后联合使用阿司匹林及氯吡格雷所致的胃肠道出血产生影响,以及能否对阿司匹林及氯吡格雷的抗血小板效应产生影响,并进一步筛查 PCI 术后发生胃肠道出血及支架血栓(指美国学术研究协会支架血栓定义中可能性较大的支架血栓及有可能的支架血栓)的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2005 年 1 月至 2009 年 12 月在福建医科大学附属协和医院接受 PCI 支架植入,并在术后常规使用阿司匹林或氯吡格雷进行抗血小板治疗的患者 1 593 例,排除 50 例,退出研究 43 例。选取最终发生胃肠道出血的患者 62 例(其中粪便及呕吐物潜血 49 例,黑便或呕血 13 例)作为病例组;然后按性别、年龄及民族、居住地等为配比条件选取最终未发生胃肠道出血的患者 123 例作为对照组,并进行 1:2 配对的病例对照研究。同样的方法,在上述人群中选取最终发生可能性支架血栓的患者 41 例(其中再次血运重建或心肌梗死 33 例,死亡 8 例),最终未发生支架血栓的患者 82 例作为对照组,进行 1:2 配对的病例对照研究。

1.2 入选与排除标准 支架植入术后,持续使用阿司匹林及氯吡格雷抗血小板治疗(超过 6 个月),有或无合用 PPIs。无幽门螺杆菌感染或幽门螺杆菌感染治愈(超过 4 周),内镜检查无溃疡。并排除下列情况:本次就诊时 Barret 食管或其他严重食管及胃、十二指肠疾病及病理改变;本次入院时、入院前经常发生上消化道症状,3 周内发生脑卒中,入院前持续使用非甾体抗炎药、皮质醇、抗凝药、酮康唑类;本次入院 14 d 内使用过雷尼替丁、PPIs、前列素类似物,对阿司匹林或氯吡格雷过敏,肾衰竭要求透析以及其他严重疾病如癌症等。

1.3 观察方法和指标 分别记录 PCI 术后使用阿司匹林或氯吡格雷,联合或不联合 PPIs 治疗后 1 个月及 6 个月内发生胃肠道出血、可能性支架血栓的情况。其中上消化道出血根据心肌梗死溶栓出血分级标准,大出血指临床可见出血(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降大于或等于 50 g/L;小出血为临床可见出血(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降 30~50 g/L;轻微出血指出血临床可见(包括影像学)伴血红蛋白浓度下降小于 30 g/L。支架内血栓根据美国学术研究联合会支架血栓定义:(1)明确的支架血栓,冠状动脉造影证实支架植入部位和支架边缘部(近、远端 5 mm 节段)存在血栓,同时患者在冠状动脉造影 48 h 内出现下列表现之一者,即可定义为明确的支架血栓事件。①典型胸痛症状持续 20 min 以上者;②急性心肌梗死的心电图改变;③心肌标志物检查呈急性心肌梗死的典型动态改变。(2)可能性较大的支架血栓,如有以下情况则定义为可能性较大的支架血栓事件。①术后 30 d 内发生不明原因的死亡;②冠状动脉支架术后任何时间内发生支架置入血管所支配心肌区域的心肌梗死。(3)有可能的支架血栓冠状动脉

支架术 30 d 后任何时间内发生难以解释的死亡。

1.4 危险因素分析 回顾性分析患者的临床资料,在胃肠道出血的危险因素分析中,判断病例组和对照组在有无使用 PPIs、PPIs 使用时间长短、既往胃十二指肠疾病史、复合使用其他抗凝剂、心源性休克以及溃疡可能相关因素如嗜酒、吸烟、肝硬化等方面的差异。在可能性支架血栓的危险因素分析中,判断病例组和对照组在有无使用 PPIs、PPIs 使用时间长短、肾衰竭、糖尿病、脑卒中、心肌梗死、缺血性心肌病以及冠状动脉旁路移植术、血小板计数等方面的差异,并进行统计学分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析;采用单因素及多因素 COX 生存分析方法计算相对危险度(OR)及 95%可信区间(CI),确定与 PCI 术后发生胃肠道出血及支架血栓有关的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 上消化道出血 在对上消化道出血的研究中,COX 回归分析对所调查的 5 个研究因素进行单因素分析。结果表明,既往胃肠复合疾病史、有无使用 PPIs 这两个因素差异具有统计学意义。各因素的 OR 及其 95%CI 见表 1。考虑到可能存在混杂因素对结果的干扰,从上述单因素中筛选出有统计学意义的变量引入多因素配对生存分析模型拟合,经进一步筛选,最后进入主效应模型的既往胃肠复合疾病史、有无联合使用 PPIs 这两个危险因素与终点事件有关,并提示既往胃肠复合疾病史为危险因素,复合使用 PPIs 为保护因素(表 2)。

表 1 各因素与胃肠道出血关系的单因素分析结果

变量	B	OR	95%CI	P
胃肠复合疾病史	1.233	3.433	1.353~8.708	0.009
有无使用 PPIs	-2.115	0.121	0.056~0.259	0.000

注:B 表示回归系数。

表 2 各因素与胃肠道出血关系的多因素分析结果

变量	B	OR	95%CI	P
胃肠复合疾病史	1.258	3.520	1.253~9.889	0.017
有无使用 PPIs	-2.120	0.120	0.055~0.262	0.000

注:B 表示回归系数。

表 3 各因素与可能性支架血栓的关系单因素分析结果

相关因素	B	OR	95%CI	P
糖尿病	1.425	4.158	2.125~8.137	0.000
肾功能不全	1.922	6.834	3.133~14.906	0.000
既往心肌梗死史	1.556	4.738	2.582~8.693	0.000
血小板计数	0.016	1.016	1.010~1.022	0.000
PPIs 使用长短	1.106	3.022	1.703~5.364	0.000

注:B 表示回归系数。

2.2 可能性支架血栓 在分析可能性支架血栓的研究中,对所调查的 7 个研究因素进行单因素配对生存分析。结果表明,糖尿病、肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数相对较高等 4 个因素差异具有统计学意义。这些因素各暴露水平的 OR 值及其 95%CI 见表 3。同时对上述单因素筛选出有统计学意义的变量进行多因素拟合,最后进入主效应模型的肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数相对较高等与支架血栓有关。提示肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数相对较高是支架血栓的危险因素,而有无使用 PPIs 与支架血栓的关系无明显相关性(表 4)。

表 4 各因素与可能性支架血栓关系的多因素分析结果

相关因素	B	OR	95%CI	P
肾功能不全	2. 279	9. 765	3. 083~30. 928	0. 000
既往心肌梗死史	1. 657	5. 243	2. 442~11. 260	0. 000
血小板计数	0. 014	1. 014	1. 006~1. 021	0. 000

注:B 表示回归系数。

3 讨 论

阿司匹林和氯吡格雷均为抗血小板聚集药物,目前在心脑血管疾病的一、二级预防中均建议规范使用阿司匹林,或者联合使用氯吡格雷,但因其有胃肠道不良反应,对于有溃疡出血危险的患者,使用阿司匹林和氯吡格雷预防心脑血管疾病会增加胃肠道出血的危险^[4]。而 PPIs 对于基础胃酸分泌和不同刺激引起的胃酸分泌均存在明显的抑制作用,广泛用于胃肠道疾病的预防和治疗中,可以有效预防消化道溃疡的发生^[5]。本研究结果表明,与未使用 PPIs 相比,联合使用 PPIs 治疗发生胃肠道出血的危险明显降低。说明 PPIs 可以有效预防长期服用阿司匹林和氯吡格雷防治心脑血管疾病所带来的胃肠道出血的发生。

相关研究发现,高龄以及胃肠复合疾病史可以增加胃肠道出血的危险^[6]。其他研究表明,服用非甾体抗炎药的患者胃肠道出血的发生率比未服药患者高。非甾体抗炎药导致上消化道出血的可能机制为,通过对消化道黏膜的直接损伤以及减少前列腺素的合成,导致消化道黏膜损害^[7]。皮质醇有很好的抗炎和免疫抑制作用,在临床上广泛用于多种疾病的治疗。皮质醇对消化道黏膜,尤其是胃黏膜有损伤作用。皮质醇治疗后,消化性溃疡的发病率显著增加,且具有症状轻而出血率高、穿孔率和病死率高等特点^[8]。而抗凝治疗(如小剂量阿司匹林及氯吡格雷)通过阻止血小板合成血栓素而达到防止血栓形成的作用。如果用量过大则阻止前列腺素的合成,从而抑制其抗凝作用,同时损害膜的保护作用,使胃肠道出血的危险增加^[9]。机体在应激状态下(如脑栓塞和心源性休克等)发生的急性消化道糜烂、溃疡等病变,甚至消化道出血、穿孔,即为应激性溃疡,是各种临床危重疾病的常见并发症。应激性溃疡的发生是多种因素综合作用的结果,涉及到胃的运动、分泌、血流、胃肠激素、氧自由基等多种因素,使黏膜损伤因素增强、防御因素减弱而导致胃黏膜损害^[10]。与既往研究相似,本研究结果显示,既往胃肠复合疾病史可能是 PCI 术后发生胃肠道出血的独立高危因素。因而在 PCI 术后服用阿司匹林和氯吡格雷并存在胃肠道出血高危因素的患者,联合使用 PPIs 是非常必要的。

氯吡格雷是噻吩吡啶类衍生物,是一种无活性的药物前体,须经肝脏细胞色素 P450 酶的作用而转化为具有药理活性的硫醇衍生物。该活性代谢产物不可逆地与血小板二磷酸腺苷受体结合,最终抑制纤维蛋白原受体活化,从而抑制血小板聚集^[11]。而某些 PPIs 为细胞色素 P450 抑制剂,可抑制氯吡格雷转化,降低其抗血小板作用^[12]。另外,PPIs 与阿司匹林均经肝脏代谢、肾脏排出,在联合应用时 PPIs 就有可能对氯吡格雷的抗血小板作用产生影响^[13]。但近年来越来越多的临床研究发现,PPIs 对 PCI 术后双联抗血小板作用无明显影响^[14]。本研究结果也提示,PCI 术后可能性支架血栓的发生与有无使用 PPIs 无明显关系,而与肾功能不全、既往心肌梗死病史、血小板计数高有关。因而有胃肠道出血的高危患者中,在使用阿

司匹林和氯吡格雷的同时加服 PPIs 是值得推荐的。
综上所述,血小板抑制剂在 PCI 术后预防心血管事件方面应用广泛,但是存在胃肠道出血的危险,尤其对于存在胃肠道出血高危因素的患者来说尤为重要。联合使用 PPIs 可以显著降低 PCI 术后联合阿司匹林或氯吡格雷所致的胃肠道出血的危险,在临床上值得大力推广。

参考文献

[1] Mallonee S,Daniels CG,Mold JW,et al. Increasing aspirin use among persons at risk for cardiovascular events in Oklahoma [J]. J Okla State Med Assoc,2010,103(7):254-260.

[2] Wallentin L,Becker RC,Budaj A,et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med,2009,361(11):1045-1057.

[3] Spinler SA. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: balancing efficacy and bleeding risk [J]. Am J Health Syst Pharm,2010,67(15 Suppl 7):S7-S17.

[4] Yasuda H,Yamada M,Sawada S,et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after coronary stenting[J]. Intern Med,2009,48(19): 1725-1730.

[5] Hsiao FY,Tsai YW,Huang WF,et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding [J]. Clin Ther,2009,31(9):2038-2047.

[6] Turajane T,Wongbunnak R,Patcharatrakul T,et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis[J]. J Med Assoc Thai,2009,92(Suppl 6):19-26.

[7] Frech EJ,Go MF. Treatment and chemoprevention of NSAID-associated gastrointestinal complications [J]. Ther Clin Risk Manag,2009,5(1):65-73.

[8] Ahsberg K,Höglund P,Kim WH,et al. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding[J]. Scand J Gastroenterol,2010,45(12): 1404-1415.

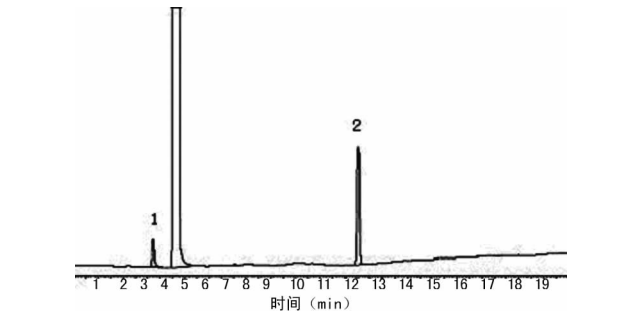
[9] Shimizu S,Nakamura S,Kishino M,et al. Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers[J]. Intern Med,2009,48(9): 631-637.

[10] Ng FH,Wong SY,Lam KF,et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome[J]. Am J Gastroenterol,2008,103(4):865-871.

[11] Howard PA,Vacek JL. Potential Interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors [J]. Am J Cardiovasc Drugs,2009,9(6):353-359.

[12] O'Donoghue ML,Braunwald E,Antman (下转第 2062 页)

表 1 两种有机溶剂回归方程与线性范围(n=6)			
溶剂	回归方程	R ²	线性范围(μg/mL)
乙醇	Y=200.8X+64.814	0.994 1	10~100
甲苯	Y=981.1X+263.870	0.999 3	10~100



1. 乙醇;2. 甲苯

图 1 两种有机溶剂的分离色谱图

2.2 回收率试验 取本品(已知溶剂含量)120 mg,精密称定,共 9 份,置 10 mL 顶空瓶中,分别加入下述溶液各 3.0 mL(按照上述标准储备液的配制方法,参照《中国药典》附录指导原则^[2]配制成 100、200 和 300 μg/mL 的标准溶液,各取 3 份),加盖密封,同法操作,得样品加入相应浓度溶液后的色谱图。按外标法计算回收率。结果见表 2。

表 2 两种有机溶剂回收率(%) (n=3)						
溶剂	100 μg/mL		200 μg/mL		300 μg/mL	
	回收率	RSD	回收率	RSD	回收率	RSD
乙醇	98.15	1.20	94.13	4.70	94.89	1.40
甲苯	93.48	2.10	85.56	8.30	86.72	2.60

注:RSD 表示回收率的相对标准偏差。

2.3 精密度试验 采用工作标准溶液,精密称取 6 份 1 g 左右的过干样品分别置于 6 个 10 mL 容量瓶中,用工作标准溶液稀释至刻度。然后每份精密吸取 3.0 mL,分别置于 10 mL 顶空瓶中,同法测定。结果乙醇、甲苯的 RSD 分别为 1.1% 和 4.0%。

2.4 样品测定 精密称取过干样品约 120 mg,置 10 mL 顶空瓶中,精密加入 80% 的乙腈溶液 3.0 mL,加盖密封,照上述色谱条件测定,乙醇的残留量为 0.33%,甲苯的残留量为 0.02%。

3 讨 论

3.1 溶剂的选择 经实验发现,本品在纯乙腈溶液中不溶解,

在 80% 的乙腈溶液中能溶解,且该溶剂不影响残留溶剂的检测,分离度较好,回收率也在 80%~120%,最后确定采用 80% 的乙腈作为溶剂。

3.2 色谱柱的选择 本实验根据残留溶剂的极性采用了 DB-624 弹性石英毛细管柱,从实验结果看,该色谱柱能满足实验要求(理论板数均不低于 5 000,分离度大于 1.5)。

3.3 柱温的选择 乙醇、甲苯的沸点分别为 78.3 和 110.8℃,在初温 50℃ 的条件下,乙醇的保留时间为 3.2 min,在此条件下乙醇与溶剂也能得到很好的分离。为了缩短分析时间,采用程序升温,首先在 50℃ 下保持 5 min,等待测组分出峰后,再以 8℃/min 的速率升至 130℃,保持 5 min,使甲苯被快速地洗脱下来,提高了分析效率。

3.4 顶空时间的选择 精密度试验显示,6 次进样的 RSD 均小于 10%,表明顶空时间为 30 min 时气液两相达到了平衡。

参考文献

[1] 罗亚虹,侯军. 顶空气相色谱法测定布美他尼原料药中残留的溶剂[J]. 中国药业,2010,19(20):33-34.

[2] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[M]. 2010 版. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 61.

[3] 刘智,李峻,陈映渝. 国产喹硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症的对照研究[J]. 重庆医学,2009,38(7):781-782.

[4] 宋路生,张茜,俞仙萍. RP-HPLC 法检测血清富马酸喹硫平及利培酮药物浓度[J]. 天津药学,2006,18(4):37-38.

[5] 戎笛声,位照国,包刚. 奥氮平、利培酮、喹硫平、氯丙嗪治疗精神分裂症的早期疗效比较[J]. 中国现代医生,2010,48(11):19-20.

[6] 张胜利,李晓红,李永强. 富马酸喹硫平与奋乃静治疗精神分裂症对照研究[J]. 中国民康医学,2008,20(23):2786-2787.

[7] 党亚军,冀德才,于彩霞,等. 富马酸喹硫平与利培酮治疗女性精神分裂症的对照研究[J]. 中国实用医药,2010,5(18):161-162.

[8] 完燕华,战春燕,王晓静,等. 精神分裂症患者富马酸喹硫平血药浓度的相关性研究[J]. 当代医学,2010,16(20):101-102.

[9] 万争艳,梅红彬. 喹硫平与氯丙嗪治疗精神分裂症临床对照研究[J]. 中国民康医学,2008,20(11):151-153.

(收稿日期:2011-04-19)

(上接第 2060 页)

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.

[13] Fauler J. Clinical pharmacology of antithrombotic drugs in coronary artery disease[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis,

2009,3(6):465-478.

[14] Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel[J]. Aliment Pharmacol Ther,2010,31(8):810-823.

(收稿日期:2011-04-21)