

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

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

《全国第三次死因回顾抽样调查报告》显示, 2004—2005 年, 脑卒中已成为我国国民第一位死亡原因, 其死亡人数已经超过肿瘤和心血管疾病。《中国脑卒中防治报告 2015》指出, 我国 40 岁以上人群约有 15% 为脑卒中发病高危人群, 脑卒中综合标准化患病率约为 2%。缺血性脑卒中是最常见的卒中类型, 占全部脑卒中的 60% ~ 80%。目前国内外指南均推荐抗血小板药物治疗用于卒中发病高风险人群的一级预防治疗和缺血性卒中患者的二级预防治疗^[1-4]。据此推算, 我国至少有 8 320 万人需要或正在应用抗血小板药物治疗。这部分人群围手术期抗血小板药物的使用就成为一个亟待规范的临床问题。

2013 年《抗血小板治疗中国专家共识》中包含了部分对非心脏外科手术围手术期抗血小板治疗的推荐, 但未对临床证据做详细阐述^[5]。临床上围手术期抗栓药物的合理应用仍未引起足够的重视。2015 年日本的一项国内调查研究发现, 不同中心围手术期的抗栓治疗策略有很大差异^[6]。据调查, 因担心围手术期应用抗栓药物带来的出血风险, 我国多数医院外科择期手术治疗前常规停用抗血小板药物 1 周以上。这样做确实可以让围手术期的出血风险降至最低, 但同时也使患者暴露在无药物保护的状态下, 增加了围手术期卒中的发生风险。

英国一项大型队列研究纳入了 39 512 例服用阿司匹林进行心脑血管病二级预防患者, 结果表明停用阿司匹林使卒中再发风险增加 40%^[7]。瑞士一项病例对照研究表明, 规律使用阿司匹林作为缺血性脑卒中二级预防的患者, 围手术期暂时停用阿司匹林使急性卒中风险升高 3 倍 ($OR\ 3.4, 95\%\ CI\ 1.08 \sim 10.63$)^[8]。一项纳入 50 279 例患者的荟萃

分析也表明, 停用阿司匹林治疗使主要卒中事件发生风险升高 3 倍 ($OR\ 3.14, 95\%\ CI\ 1.75 \sim 5.61$), 而冠脉支架术后的患者停用抗血小板治疗使卒中风险增加了 89 倍 ($OR\ 89.78, 95\%\ CI\ 29.90 \sim 269.60$)^[9]。围手术期卒中事件的发生可能带来严重的后果, 导致围手术期病死率显著增加^[10-11]。一项研究对美国外科医师协会国家手术质量改进数据库的 523 059 例患者分析, 结果表明围手术期卒中使患者病死率升高 8 倍^[12]。

因此, 围手术期抗血小板药物的应用应该综合考虑整个围手术期的血栓形成与出血风险, 在兼顾手术安全的前提下合理地应用抗血小板药物。近年来, 围手术期的抗血小板药物治疗研究有了较大进展, 我国临床医师对于缺血性卒中患者围手术期抗血小板药物治疗的理念亟待更新, 为进一步规范围手术期抗血小板药物的应用, 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会和中国老年医学学会脑血管病专业委员会组织了国内相关学科的专家, 回顾近年来相关的文献证据及临床试验, 编写了本共识, 为临床实践提供参考。

一、常用的抗血小板药物

1. 阿司匹林: 阿司匹林作为最经典的抗血小板药物, 在临床中应用最为广泛。它属于环氧酶抑制剂, 可以不可逆的抑制血小板环氧酶的活性, 使花生四烯酸生成的血栓素 A₂ 减少, 抑制血小板的聚集和血栓形成。阿司匹林口服后经胃肠道完全吸收, 达峰时间为 10 ~ 20 min, 随后迅速降解为主要代谢产物水杨酸, 水杨酸血药浓度的达峰时间为 0.3 ~ 2 h。临床常用的阿司匹林肠溶片为了减少胃肠道反应, 表面具有抗酸性, 在酸性胃液中不溶解而在碱性肠液溶解。阿司匹林肠溶片比普通片吸收延迟 3 ~ 6 h, 因此需要快速达到抗血小板作用时可考虑嚼服阿司匹林肠溶片。阿司匹林的清除半衰期与剂量密切相关, 可从低剂量的 2 ~ 3 h 到高剂量的 15 h。因阿司匹林不可逆地抑制血小板环氧酶的活

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.43.002

通信作者: 吉训明, 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经外科, Email: jixunming@vip.163.com

性,因此血小板功能的恢复需要血小板的再生,而血小板再生的周期要 1 周左右,这导致了阿司匹林的抗血小板作用与药效学并不一致,一般认为阿司匹林作用的完全消失需要停药 7~10 d。

2. 氯吡格雷:氯吡格雷是前体药物,属于二磷酸腺苷受体(ADP)拮抗剂,通过 CYP450 酶代谢,生成抑制血小板聚集的活性代谢产物 2-氢-氯吡格雷。氯吡格雷的活性代谢产物不可逆地抑制 ADP 与其血小板受体 P2Y₁₂ 的结合,从而抑制 ADP 介导的糖蛋白 GP IIb/IIIa 复合物的活化,发挥抗血小板聚集的作用。CYP2C19 参与了氯吡格雷活性代谢产物的形成,其抗血小板作用和活性代谢产物的药代动力学随着 CYP2C19 基因型的不同而有差异,因此不是所有的患者服用氯吡格雷后都能获得充分的小血小板抑制作用。氯吡格雷吸收迅速,原型化合物的氯吡格雷平均血浆浓度在给药后大约 45 min 达到高峰,消除半衰期为 6 h。一般认为氯吡格雷的抗血小板作用完全消失需要停药 5~7 d。

3. 其他常用的抗血小板药物:其他常用的抗血小板药物包括替格瑞洛、噻氯匹定、普拉格雷、西洛他唑及替罗非班等。

二、围手术期卒中风险评估

在一般人群中,围手术期卒中的发生率较低。针对美国外科医师协会国家手术质量改进数据库内超过 550 000 例患者分析表明,围手术期卒中发生率约为 1‰^[12]。围手术期卒中和多项因素相关^[13],其中既往有卒中或短暂性缺血发作病史是围手术期卒中的强预测因素^[14-18]。丹麦一项全国性队列研究纳入了 481 183 例患者,结果表明既往有卒中和没有卒中病史的围手术期主要卒中事件发生率分别为 54.4‰和 4.1‰(OR 14.23, 95% CI 11.61~17.45),术前 9 个月内的卒中病史和围手术期卒中发生呈强相关,9 个月前发生的卒中也显著增加了围手术期的卒中事件^[19]。既往 NeuroVision 研究显示有心血管危险因素的患者在非心脏外科手术围手术期发生隐匿性卒中的风险高达 10%。2014 年美国神经麻醉与重症监护学会发布的《围手术期卒中监护声明》中明确指出:所有既往有脑血管疾病史的患者均应认为是围手术期卒中的高危人群^[20]。

一项随机双盲安慰剂对照临床研究纳入了 220 例具有心脑血管危险因素的非心脏手术患者,其中 90% 的患者长期接受阿司匹林治疗。这些患者被随机分配至阿司匹林治疗组($n = 109$)或安慰剂对照组($n = 111$),结果表明阿司匹林治疗组主要

心脑血管事件的发生率为 2.7%,安慰剂对照组的发生率为 9.0%;围手术期停用阿司匹林使主要心脑血管事件的发生率升高了 6.3%(95% CI 0~13.3%),而出血事件发生率无显著差异^[21]。POISE-2 研究纳入了 10 010 例具有心脑血管危险因素的非心脏手术患者,这些患者被随机分配至阿司匹林治疗组($n = 4 998$)或安慰剂对照组($n = 5 012$),结果表明围手术期应用阿司匹林并未减少血栓事件而出血风险显著增加。术后 30 d 内阿司匹林治疗组血栓事件的发生率为 8.0%,对照组为 8.1%($P = 0.90$, HR 0.99, 95% CI 0.86~1.14),阿司匹林组主要出血事件发生率为 4.6%,对照组为 3.8%($P = 0.04$, HR 1.23, 95% CI 1.01~1.49)^[22]。这两项研究的结果截然相反,可能与患者纳入标准不一致有关,POISE-2 研究只有 4.3% 的患者曾行冠脉支架,22.7% 的患者有心血管疾病,5.4% 的患者有脑血管疾病;而第一项研究中 18.6% 的患者曾行冠脉支架,72.4% 的患者有心血管疾病,23.3% 的患者有脑血管疾病。同时 POISE-2 研究中 65.0% 的患者同时应用了抗凝治疗,国外多项指南均指出同时应用多种抗栓药物会显著增加出血风险^[23-25]。这表明患者术前的卒中风险和抗栓策略是围手术期血栓和出血风险的影响因素。

目前缺乏缺血性卒中围手术期卒中风险评估的专用评定方法。Essen 卒中风险评分量表是一个简便、易于临床操作的 9 分量表,已在大量卒中人群中证实其对于卒中再发和复合心血管事件的发生具有有效、可行的预测价值。Essen 卒中风险评分量表见表 1,定义评分 ≥ 3 分为卒中复发高风险患者。需要注意的是,由于围手术期存在应激和创伤导致的机体继发性高凝状态等因素^[26-28],围手术期实际卒中风险可能要高于 Essen 卒中风险评分量表的评定结果^[29]。

推荐意见:

- 围手术期的卒中风险评估对围手术期抗血小板药物应用有重要指导意义。建议符合下列之一者即为围手术期卒中高风险人群:(1)既往有卒中病史,特别是近 9 个月内发生的卒中;(2)Essen 卒中风险评分 ≥ 3 分。

三、围手术期继续应用抗栓药物的出血风险

据调查,临床上围手术期抗血小板药物的不规范停用主要是担心抗血小板药物治疗带来的围手术期出血风险的增高^[6]。不同手术围手术期的出血风险不同,不同手术的出血风险分级见表 2^[30]。为

了便于临床操作,以下按手术类别分别做出推荐。

表 1 Essen 卒中风险评分量表

危险因素	评分(分)
年龄 < 65 岁	0
年龄 65 ~ 75 岁	1
年龄 > 75 岁	2
高血压	1
糖尿病	1
既往心肌梗死	1
其他心脏病(除外心肌梗死和心房纤颤)	1
周围血管病	1
吸烟	1
既往 TIA 或缺血性卒中病史	1
总分	9

注:TIA:短暂性脑缺血发作

表 2 不同手术的出血风险分层

出血风险分层	手术类别	
高风险	开颅或脊柱手术	
	大血管手术(腹主动脉瘤修补术及主动脉-股动脉旁路移植术)	
	大泌尿外科手术(前列腺切除术及膀胱肿瘤切除术)	
	大骨科手术(髋关节置管术)	
	肺切除术	
	小肠吻合术	
	永久起搏器植入术及除颤仪植入术	
	结肠巨大息肉切除术、ERCP 下括约肌切开术及肾活检	
	重度风险	其他的腹部手术
		其他的胸部手术
其他的骨科手术		
其他的血管手术		
低风险	结肠息肉切除术、前列腺活检术及宫颈活检术	
	腹腔镜胆囊切除术	
	腹腔镜疝修补术	
	非白内障眼科手术	
	冠状动脉造影术	
非常低危	胃肠镜(伴或不伴活检)	
	单颗牙拔除术	
	皮肤活检或皮肤肿瘤切除术	
	白内障手术	

(一) 牙科手术和皮肤科手术

牙科手术和皮肤科手术属于出血低风险手术,即使少量出血也易于止血和处理^[31]。多项随机对照临床研究评价了牙科手术围手术期抗血小板应用的安全性。一项研究纳入了 190 例长期服用抗血小板药物进行牙科手术的患者,随机分配至继续应用抗血小板药物组和停用抗血小板药物组,继续应用抗血小板药物组,7.4% 的患者应用氯吡格雷治疗,

60% 的患者应用阿司匹林治疗,32.6% 的患者应用阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗,结果显示抗血小板药物不增加牙科手术围手术期的出血风险^[32]。多数类似的随机对照研究和队列研究也均表明牙科手术围手术期应用抗血小板药物不增加出血风险^[33-40]。少数研究^[41-42]显示双重抗血小板治疗虽然轻度增加了牙科手术围手术期的出血风险,但这些出血都很轻微且是可控的。

皮肤手术围手术期抗栓药物的应用缺乏随机对照临床研究。Hamburg-Eppendorf 大学医学中心的一项研究回顾了 468 例术后出血的患者,结果表明围手术期服用阿司匹林不增加头颈部的皮肤手术的出血风险($P = 0.06$)^[43]。既往其他的多项研究也同样显示阿司匹林不增加皮肤手术的出血风险^[44-49],皮肤手术围手术期可以安全的继续抗血小板药物治疗^[50-51]。

推荐意见:

- 牙科手术和皮肤手术围手术期应用抗血小板药物很可能不增加出血风险,建议需要抗血小板药物的患者在牙科手术和皮肤手术围手术期继续应用抗血小板药物治疗。

(二) 眼科手术

多项大样本的研究已经证实阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板药物对局麻下白内障手术的术中及术后出血风险无显著影响^[52-55]。虽然有个别研究指出,服用华法林或氯吡格雷的患者术后出现结膜下出血的风险轻度增高,但这些大多数为自限性,发生球后或球周出血、术中脉络膜上腔出血的风险无显著增高^[56-59]。一项纳入 214 例玻璃体视网膜手术的研究表明,围手术期应用抗血小板药物的患者有着更多的小量出血($RD 7.7\%$, $95\% CI -1.5\% \sim 19\%$),而临床严重出血无差异($RD 0$, $95\% CI -2.6\% \sim 5.3\%$)。

一项纳入 822 例玻璃体视网膜手术患者的回顾性研究表明抗血小板药物不增加玻璃体视网膜手术围手术期的出血风险($P = 0.079$)^[60]。另外一项病例对照研究表明抗血小板药物与对照组间术后出血并发症无统计学意义,但抗血小板药物轻度增加了术后的出血风险,作者仍认为玻璃体视网膜手术围手术期可以安全地应用抗血小板药物^[61]。Cobb 等^[62]回顾了 367 例青光眼手术患者,其中 55 例应用阿司匹林治疗,5 例患者应用华法林治疗;结果表明阿司匹林使前房出血率增加了 50.9%,但并不影响手术效果;5 例应用华法林的患者均发生了前房

出血,且 2 例需要再次手术治疗。Law 等^[63] 回顾了 347 例青光眼手术围手术期应用抗血小板药物或抗凝药物的患者,出血并发症发生率为 10.1%,而对照组为 3.7% ($P=0.002$)。抗凝治疗比抗血小板药物治疗的出血风险更高(22.9% 比 8.0%, $P=0.003$)。从另一方面讲,青光眼术后的出血并发症增加了患者失明的风险,围手术期的出血并发症使患者失明的风险增加 11.2%。然而,2008 年英国国内的一项调查显示,多数眼科医生在青光眼围手术期选择继续应用华法林(67%)或阿司匹林(69%)^[64]。

推荐意见:

- 白内障围手术期应用抗血小板药物可能不增加出血风险,建议需要抗血小板药物的患者在白内障手术围手术期继续应用抗血小板药物治疗。

- 玻璃体视网膜手术围手术期应用抗血小板药物可能增加出血风险,建议卒中低风险患者术前停用阿司匹林 7~10 d,卒中高风险患者围手术期继续应用单药抗血小板治疗。

- 青光眼手术围手术期应用抗血小板药物很可能增加出血风险,建议卒中低风险患者术前停用阿司匹林 7~10 d;建议卒中高风险患者在围手术期可以考虑继续应用抗血小板药物,但要充分告知患者很可能会增加围手术期的出血风险。

(三) 椎管内麻醉

在大量人群试验中已经证实使用了不同剂量阿司匹林(50~4 800 mg/d)的患者进行椎管内麻醉或镇痛是安全的^[65]。一项回顾研究回顾了 1906 至 1994 年公开发表的 61 个关于椎管内麻醉后出现脊髓血肿的案例,只有 1 例可能的危险因素是单独使用阿司匹林^[66]。但这 1 例患者除了使用阿司匹林外,还存在反复的硬膜外穿刺和穿破硬脊膜等因素^[67]。在一项预防子痫的研究中,9 634 例孕妇被随机分配至阿司匹林组(60 mg/d)和安慰剂对照组,其中有 1 422 例接受阿司匹林治疗的孕妇进行了硬膜外穿刺,仅有 3 例孕妇出现了轻微穿刺部位出血,而无脊髓血肿出现^[68]。在另一个类似的研究中,3 135 例初产妇被随机分为阿司匹林(60 mg/d)组和安慰剂组。其中阿司匹林组有 451 例实施了硬膜外麻醉,均未发生椎管内麻醉相关的出血^[69]。目前美国^[23]、欧洲^[24]及英国^[25]的相关指南均指出低剂量阿司匹林(<300 mg/d)可以安全地用于椎管内麻醉和硬膜外麻醉的围手术期治疗,且不会增加相关出血的风险。

但需要注意的是,阿司匹林与其他抗栓药物(特别是肝素或氯吡格雷)合用可能会增加椎管内麻醉脊髓血肿的风险^[70-74]。一项对 40 例与低分子肝素相关的脊髓血肿的患者分析表明,其中 10 例联合应用了抗血小板药物^[70]。少量的报道显示氯吡格雷和噻氯匹定与椎管内麻醉发生脊髓血肿相关^[74-76]。

推荐意见:

- 阿司匹林治疗不增加椎管内麻醉的出血风险,建议需要阿司匹林治疗的患者在椎管内麻醉期间继续应用阿司匹林治疗。其他抗栓药物或阿司匹林与其他抗栓药物联用均有增加椎管内麻醉脊髓血肿的风险。

(四) 内窥镜操作

在内窥镜操作中,多项研究证实阿司匹林可以安全的用于诊断性内窥镜检查、内窥镜下息肉切除术及内窥镜下括约肌切开术^[77-80]。有研究表明,阿司匹林增加了内窥镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)^[81-82]和结肠内窥镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)^[83-84]的出血风险。然而,下消化道的 ESD 和 EMR 似乎出血风险更低。日本广岛大学医院通过对 582 例采用内窥镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的结肠肿瘤患者进行研究表明,围手术期服用阿司匹林组与停用阿司匹林组间的肿瘤整块切除率和出血率差异无统计学意义^[85]。从另一方面讲,内窥镜操作所致的出血多不严重,且可以在内窥镜下得到止血治疗,致死性出血极为罕见^[86]。

推荐意见:

- 建议需要阿司匹林治疗的患者在诊断性内窥镜检查、内窥镜下息肉切除术及内窥镜下括约肌切开术期间继续应用阿司匹林治疗。

- 阿司匹林可能增加 ESD 和 EMR 的出血风险,建议卒中低风险的人群在 ESD 和 EMR 前停用阿司匹林 7~10 d,卒中高风险人群在 ESD 和 EMR 期间继续服用阿司匹林治疗。

(五) 骨科手术

多项研究表明阿司匹林不增加出血相关的并发症发生率和病死率。纽约大学医院脊柱外科进行的一项前瞻性病例对照研究,纳入了 200 例心脏支架植入术后(中位时间为 5 年)接受脊柱手术的患者。在围手术期 100 例患者停用阿司匹林,100 例患者继续服用阿司匹林。结果表明两组术中出血量、输

血量、30 d 内再入院率等指标无显著差异^[87]。一项纳入 474 项研究包括骨科手术的荟萃分析表明围手术期应用阿司匹林 (< 300 mg/d) 的出血风险是停用阿司匹林的 1.5 倍, 但是阿司匹林并不增加出血相关的并发症和病死率^[88]。在 2 项股骨骨折手术治疗的研究中, 阿司匹林增加了需要输血患者的比例, 但并不增加围手术期的出血风险^[89-90]。另外 2 项前瞻性研究表明抗血小板药物不增加股骨颈骨折围手术期的出血风险和病死率^[91-92]。

与其他外科手术有区别的是, 静脉血栓栓塞是骨科大手术后发生率较高的并发症, 也是患者围手术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素之一。对人工全髋关节置换术、人工全膝关节置换术和髌骨骨折等手术患者施以有效的抗凝预防措施, 不仅可以降低静脉血栓栓塞的发生率和病死率, 还可以减轻患者痛苦, 降低医疗费用^[93-94]。2016 年《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》中明确指出对适宜的骨科大手术患者应尽早使用基本预防、物理预防和药物预防联合应用来减少静脉血栓栓塞的发生^[95]。肺栓塞预防试验纳入了 17 444 例髌骨骨折的患者, 随机分配至阿司匹林治疗组 (160 mg/d 术前开始持续应用至术后 35 d) 和安慰剂治疗组, 结果显示围手术期的阿司匹林治疗使肺栓塞发生率下降了 43% (95% CI 18 ~ 60, $P = 0.002$), 症状性深静脉血栓发生率下降了 29% (95% CI 3 ~ 48, $P = 0.03$); 阿司匹林治疗组输血率增加了 0.6%, 但阿司匹林不增加出血相关的病死率; 亚组分析显示合用肝素也得出了同样的结果^[96]。国内外指南推荐低分子肝素、普通肝素及阿司匹林等均可用于骨科大手术围手术期静脉血栓栓塞的预防^[95,97]。从药理机制上讲, 抗血小板药物和抗凝药物不能互相代替。目前缺乏高质量的研究对抗血小板药物和抗凝药物用于骨科围手术期静脉血栓栓塞的预防进行对比, 有限的证据表明抗凝药物似乎略优于抗血小板药物^[98]。目前没有证据表明抗凝药物可以代替阿司匹林用于骨科围手术期卒中事件的预防。

推荐意见:

- 阿司匹林可能增加骨科手术围手术期的出血, 但并不增加出血相关的并发症发生率和病死率, 同时鉴于阿司匹林可以用于骨科围手术期静脉血栓栓塞的预防, 因此建议需要阿司匹林治疗的患者在骨科围手术期继续应用阿司匹林治疗。

- 有限的证据表明阿司匹林与肝素联合用于骨科围手术期似乎是安全的, 目前没有证据表明抗凝

药物可以代替阿司匹林用于骨科围手术期卒中事件的预防。

(六) 腹部手术

目前越来越多的腹部手术采用腹腔镜微创治疗。日本一项研究回顾分析了 1 075 例腹腔镜手术的患者, 包括 715 例常规腹腔镜手术和 360 例复杂腹腔镜手术, 结果表明围手术期应用阿司匹林和停用阿司匹林的出血量、输血率及出血并发症差异无统计学意义^[99]。另外多项研究也得出了相似的结论^[100-103]。一项研究通过对 36 例腹腔镜下胆囊切除术围手术期服用氯吡格雷的患者和 36 例对照组患者分析, 结果显示腹腔镜下胆囊切除术围手术期服用氯吡格雷不增加出血率、手术时间、30 d 死亡率及住院时间^[104]。

一项随机对照研究评价了腹部手术围手术期服用氯吡格雷的患者, 结果表明腹部手术围手术期应用氯吡格雷是安全的, 不增加出血风险^[105]。另外一项研究回顾了腹部手术围手术期患者应用氯吡格雷的情况, 却发现氯吡格雷显著增加了腹部手术围手术期的出血风险, 但多数出血都被成功止血, 而没有增加出血相关的病死率和再手术率^[106]。APAP 研究是一项评价腹部手术围手术期应用抗血小板药物安全性的随机对照研究, 结果表明阿司匹林不增加腹部手术围手术期的严重出血风险^[107]。而一项关于结直肠癌根治术的开放性研究发现围手术期应用抗血小板药物显著增加了出血风险^[108], 另外一项关于胃癌根治术的开放性研究也得出了相似的结论^[109]。

推荐意见:

- 抗血小板药物很可能不增加腹腔镜手术围手术期的出血并发症, 建议需要抗血小板药物治疗的患者在腹腔镜手术围手术期继续应用阿司匹林药物治疗。

- 抗血小板药物可能增加普通腹部手术围手术期的出血风险, 建议卒中低风险的患者在普通腹部手术前停用阿司匹林 7 ~ 10 d; 建议高风险患者在普通腹部手术围手术期继续应用抗血小板药物治疗, 但要告知患者可能增加围手术期的出血风险。

(七) 冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG)

目前证据显示高龄、贫血、复杂手术、合并慢性疾病及消化道出血溃疡史增加了 CABG 的出血风险, 出血低风险患者无需停用阿司匹林, 出血高风险患者从阿司匹林治疗中的抗栓获益远高于手术的出

血风险^[110]。ATACAS 研究旨在探讨冠状动脉疾病患者常用的阿司匹林在 CABG 术前是否应停用。研究者将 2 100 例患者在术前随机分配至使用阿司匹林 100 mg 组或安慰剂组。结果显示,术后 30 d 内试验组和对照组出现死亡和(或)血栓并发症发生率分别为 19.3% 和 20.4% (RR 0.94, 95% CI 0.80 ~ 1.12, $P = 0.55$); 由于出血再次手术的发生率分别为 1.8% 和 2.1% ($P = 0.75$); 心包填塞的发生率分别为 1.1% 和 0.4% ($P = 0.08$)^[111]。我国阜外医院一项研究纳入了 582 例心脏不停跳 CABG 患者,结果表明围手术期应用阿司匹林能提高移植血管的通畅率,减少术后移植血管阻塞的风险,而不增加围手术期及术后患者出血的风险^[112]。2011 年美国胸心外科协会推出 CABG 指南,建议冠状动脉搭桥术围手术期继续服用阿司匹林 100 ~ 325 mg/d^[113]。2014 年欧洲心血管内科协会和胸心外科协会也联合建议 CABG 围手术期不应停用阿司匹林^[114]。最近,我国的《冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识》也做出了相似的推荐^[110]。

与阿司匹林不同,CABG 术前不停用氯吡格雷可能会导致出血、输血及二次开胸风险增加。一项荟萃分析纳入 34 个研究 22 584 例患者,结果显示 CABG 术前不停用氯吡格雷增加了围手术期的病死率和术后二次开胸率^[115]。另外一项研究显示,CABG 术前氯吡格雷的停用时间 < 24 h 时,严重出血的风险显著上升^[116]。CABG 术后抗血小板药物的应用也是近年来研究的热点。我国阜外医院一项随机对照研究表明,CABG 术后尽早在阿司匹林的基础上添加氯吡格雷治疗可以提高静脉旁路的短期通畅率,而术后并发症无显著增加^[117]。

推荐意见:

- 建议 CABG 围手术期继续应用阿司匹林治疗。

- 建议术前停用氯吡格雷 5 ~ 7 d,术后可以考虑尽早添加氯吡格雷治疗。

(八) 缺血性心脑血管疾病的介入手术

缺血性脑血管病介入手术治疗围手术期抗血小板药物的应用参见《缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识》^[118]。缺血性心血管疾病介入手术治疗围手术期抗血小板药物的应用参见《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2016》。

四、血管支架植入患者的围手术期抗血小板药物应用

血管支架植入术患者的外科手术治疗是一个特

殊的医学问题。一项回顾性研究纳入了 17 797 例心脏血管支架植入术后的患者,结果显示 11% 的患者在 2 年内接受了外科手术治疗,4% 的患者在 1 年内接受了外科手术治疗^[119]。梅奥医学中心回顾性分析了 22 853 例非心脏外科手术患者,其中 1 120 例患者(4.6%)曾行冠脉支架,结果表明既往有冠脉支架组和无冠脉支架组术后 30 d 内主要卒中事件的发生率分别为 3.7% 和 1.5% ($P < 0.001$); 围手术期卒中风险与支架后时间密切相关,支架后 1 年内手术显著增加了围手术期卒中(校正后 OR 2.59, 95% CI 1.36 ~ 4.94),而 1 年后无明显差异(校正后 OR 0.89, 95% CI 0.59 ~ 1.36)。另外一项回顾性研究对 20 590 例支架后行非心脏手术和 41 180 例支架后未手术的患者进行比较,发现支架后 6 周内手术治疗围手术期的卒中风险增加 2.8%,6 周到 6 个月内增加 2.0%,6 ~ 24 个月内增加 0.9%,因此作者建议择期手术最好推迟至支架治疗 6 个月后进行。但这两项研究没有报道围手术期抗血小板药物应用的情况。

围手术期停用抗血小板药物治疗可能会导致支架内血栓形成等灾难性的严重后果。一项荟萃分析显示,在非手术治疗情况下,冠脉支架后停用抗血小板药物使卒中风险增加了 89 倍(OR 89.78, 95% CI 29.90 ~ 269.60)^[9]。一些观察性研究和病例对照研究表明因手术而暂时停用抗血小板药物治疗会显著增加支架内血栓形成的风险^[120-125]。而支架内血栓形成和心血管事件密切相关,导致病死率 ≥ 50%^[126-131]。

推荐意见:

- 建议择期手术推迟至冠脉支架治疗 6 个月后进行。

- 考虑到冠脉支架后 6 个月内停用双重抗血小板治疗可能会导致严重的后果,建议冠脉支架治疗 6 个月内需要手术治疗的患者在围手术期继续应用双重抗血小板治疗,但要充分考虑到双重抗血小板治疗可能增加围手术期的出血风险,并与患者及家属充分沟通。

- 鉴于上述证据主要来自于冠脉支架的研究,目前缺乏其他外周血管支架及脑血管支架植入后围手术期处理的循证证据,因此无法对这部分患者做出推荐,针对这部分患者可以参考关于冠脉支架的推荐酌情处理。

五、其他推荐意见(尚无充分的循证医学证据)

- 围手术期抗血小板药物应用除了考虑患者本

身的血栓风险和手术本身的出血风险外,还应充分考虑手术团队术中的止血技术。最终围手术期抗血小板策略的决定需要与患者及家属充分沟通。

● 若经过充分权衡出血、血栓风险及其他因素后,在手术前停用抗血小板药物治疗,建议在术后止血完全后 24 h 内尽快重启抗血小板药物治疗。

● 由于目前缺乏足够的临床证据,无法对大多数情况下围手术期阿司匹林外的其他抗血小板药物做出推荐。其他抗血小板药物的应用可以参考阿司匹林酌情处理,但是需要注意阿司匹林的建议不能完全推演至其他抗血小板药物。

● 患者围手术期抗血小板策略的决定影响因素很多,本共识仅代表参与编写及讨论专家的观点。共识内容仅用于指导临床医生实践,不具有法律约束性质。共识内容是该领域的阶段性认识,今后会根据新的临床证据随时更新。

执笔:吴川杰(首都医科大学宣武医院)

共识专家组名单(按姓氏汉语拼音排序):程璇(郑州大学第一附属医院神经内科);范利(解放军总医院心血管内科);耿晓坤(首都医科大学北京潞河医院神经内科);谷涌泉(首都医科大学宣武医院血管外科);华扬(首都医科大学宣武医院超声科);吉训明(首都医科大学宣武医院神经外科);连亚军(郑州大学第一附属医院神经内科);李思颖(首都医科大学宣武医院急诊科);刘洪波(郑州大学第一附属医院神经内科);鲁世保(首都医科大学宣武医院骨科);马欣(首都医科大学宣武医院神经内科);缪中荣(首都医科大学附属天坛医院神经外科);欧彤文(首都医科大学宣武医院泌尿外科);秦俭(首都医科大学宣武医院急诊科);宋海庆(首都医科大学宣武医院神经内科);王天龙(首都医科大学宣武医院麻醉科);吴世政(青海人民医院神经内科);谢南昌(郑州大学第一附属医院神经内科);徐东(首都医科大学宣武医院心脏科);徐洪亮(郑州大学第一附属医院神经内科);徐运(南京鼓楼医院神经内科);闫峰(首都医科大学宣武医院神经外科);张鸿祺(首都医科大学宣武医院神经外科)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病一级预防指南 2015 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(8):629-643. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.08.003.
- [2] 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.
- [3] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(12):3754-3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(03):183-194. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.03.004.
- [6] Fujikawa T, Yoshimura T, Terajima H, et al. Current status of perioperative management in patients undergoing antithrombotic (antiplatelet or anticoagulation) therapy: results of a questionnaire survey [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 2015, 116(5):334-339.
- [7] Garcia RLA, Cea SL, Hill C, et al. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study [J]. Neurology, 2011, 76(8):740-746. DOI:10.1212/WNL.0b013e31820d62b5.
- [8] Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke [J]. Arch Neurol, 2005, 62(8):1217-1220. DOI:10.1001/archneur.62.8.1217.
- [9] Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2006, 27(22):2667-2674. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl334.
- [10] Sanders RD, Jørgensen ME, Mashour GA. Perioperative stroke: a question of timing? [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(1):11-13. DOI:10.1093/bja/aeu031.
- [11] McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update [J]. Stroke, 2006, 37(2):562-571. DOI:10.1161/01.STR.0000199032.78782.6c.
- [12] Mashour GA, Shanks AM, Khetarpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery [J]. Anesthesiology, 2011, 114(6):1289-1296. DOI:10.1097/ALN.0b013e318216e7f4.
- [13] Selim M. Perioperative stroke [J]. N Engl J Med, 2007, 356(7):706-713. DOI:10.1056/NEJMra062668.
- [14] Parikh S, Cohen JR. Perioperative stroke after general surgical procedures [J]. N Y State J Med, 1993, 93(3):162-165.
- [15] Limburg M, Wijdicks EF, Li H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors [J]. Neurology, 1998, 50(4):895-901.
- [16] Kikura M, Takada T, Sato S. Preexisting morbidity as an independent risk factor for perioperative acute thromboembolism syndrome [J]. Arch Surg, 2005, 140(12):1210-1217; discussion 1218. DOI:10.1001/archsurg.140.12.1210.
- [17] Popa AS, Rabinstein AA, Huddleston PM, et al. Predictors of ischemic stroke after hip operation: a population-based study [J]. J Hosp Med, 2009, 4(5):298-303. DOI:10.1002/jhm.531.
- [18] Bateman BT, Schumacher HC, Wang S, et al. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes [J]. Anesthesiology, 2009, 110(2):231-238. DOI:10.1097/ALN.0b013e318194b5ff.
- [19] Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery [J]. JAMA, 2014, 312(3):269-277. DOI:10.1001/jama.2014.8165.
- [20] Mashour GA, Moore LE, Lele AV, et al. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care * [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2014, 26(4):273-285. DOI:10.1097/ANA.0000000000000087.
- [21] Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial [J]. Br J Anaesth, 2010, 104(3):305-312. DOI:10.1093/bja/aeq003.
- [22] Devereaux PJ, Mrkocbrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery [J]. N Engl J Med, 2014,

- 370(16):1494-1503. DOI:10.1056/NEJMoa1401105.
- [23] Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2010,35(1):64-101.
- [24] Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents; recommendations of the European Society of Anaesthesiology [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27 (12): 999-1015. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f.
- [25] Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation; the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK [J]. *Anaesthesia*, 2013,68(9):966-972. DOI: 10.1111/anae.12359.
- [26] Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery [J]. *Chest*, 2005,128(1):229-236. DOI:10.1378/chest.128.1.229.
- [27] Páramo JA, Rifón J, Llorens R, et al. Intra- and postoperative fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Haemostasis*, 1991,21(1):58-64.
- [28] Hinterhuber G, Böhler K, Kittler H, et al. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia [J]. *Dermatol Surg*, 2006,32(5):632-639. DOI:10.1111/j.1524-4725.2006.32134.x.
- [29] Wong GY, Warner DO, Schroeder DR, et al. Risk of surgery and anesthesia for ischemic stroke [J]. *Anesthesiology*, 2000,92(2):425-432.
- [30] Darvish-Kazem S, Douketis JD. Perioperative management of patients having noncardiac surgery who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy; an evidence-based but practical approach [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012,38(7):652-660. DOI:10.1055/s-0032-1326781.
- [31] Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease; report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2013, 80 (22): 2065-2069. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318294b32d.
- [32] Varghese KG, Manoharan S, Sadhanandan M. Evaluation of bleeding following dental extraction in patients on long-term antiplatelet therapy: A clinical trial [J]. *Indian J Dent Res*, 2015,26(3):252-255. DOI:10.4103/0970-9290.162893.
- [33] Lu SY, Tsai CY, Lin LH, et al. Dental extraction without stopping single or dual antiplatelet therapy: results of a retrospective cohort study [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 45(10):1293-1298. DOI:10.1016/j.ijom.2016.02.010.
- [34] Gröbe A, Fraedrich M, Smeets R, et al. Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued clopidogrel antiplatelet therapy [J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015:823651. DOI:10.1155/2015/823651.
- [35] Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, et al. Aspirin use and postoperative bleeding from dental extractions [J]. *J Dent Res*, 2008, 87(8):740-744.
- [36] Ardekian L, Gaspar R, Peled M, et al. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? [J]. *J Am Dent Assoc*, 2000,131(3):331-335.
- [37] Partridge CG, Campbell JH, Alvarado F. The effect of platelet-altering medications on bleeding from minor oral surgery procedures [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008,66(1):93-97. DOI:10.1016/j.joms.2005.11.055.
- [38] Napeñas JJ, Hong CH, Brennan MT, et al. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy [J]. *J Am Dent Assoc*, 2009,140(6):690-695.
- [39] Darawade DA, Kumar S, Desai K, et al. Influence of aspirin on post-extraction bleeding - A clinical study [J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2014,4(Suppl 1):S63-67. DOI:10.4103/2231-0762.144602.
- [40] Olmos-Carrasco O, Pastor-Ramos V, Espinilla-Blanco R, et al. Hemorrhagic complications of dental extractions in 181 patients undergoing double antiplatelet therapy [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015,73(2):203-210. DOI:10.1016/j.joms.2014.08.011.
- [41] Girotra C, Padhye M, Mandlik G, et al. Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2014,43(1):99-106. DOI:10.1016/j.ijom.2013.08.014.
- [42] Lillis T, Ziakas A, Koskinas K, et al. Safety of dental extractions during uninterrupted single or dual antiplatelet treatment [J]. *Am J Cardiol*, 2011,108(7):964-967. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.05.029.
- [43] Eichhorn W, Kluwe L, Heiland M, et al. Lack of evidence for increased risk of postoperative bleeding after cutaneous surgery in the head and neck in patients taking aspirin [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014,52(6):527-529. DOI:10.1016/j.bjoms.2014.02.020.
- [44] Otley CC, Fewkes JL, Frank W, et al. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Arch Dermatol*, 1996, 132(2):161-166.
- [45] Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? [J]. *Br J Plast Surg*, 1999,52(3):214-216. DOI:10.1054/bjps.1999.3082.
- [46] Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study [J]. *Dermatol Surg*, 1997, 23(5):381-383; discussion 384-385.
- [47] Shalom A, Wong L. Outcome of aspirin use during excision of cutaneous lesions [J]. *Ann Plast Surg*, 2003,50(3):296-298.
- [48] Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Bleeding complications in skin cancer surgery are associated with warfarin but not aspirin therapy [J]. *Br J Surg*, 2007,94(11):1356-1360. DOI:10.1002/bjs.5864.
- [49] Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011,65(3):584-591. DOI:10.1016/j.jaad.2011.02.013.
- [50] Palamaras I, Semkova K. Perioperative management of and recommendations for antithrombotic medications in dermatological surgery [J]. *Br J Dermatol*, 2015,172(3):597-605. DOI:10.1111/bjd.13362.
- [51] Amici JM. Don't stop antithrombotics for cutaneous surgery: just do it now! [J]. *Br J Dermatol*, 2015,172(3):555-556. DOI:10.1111/bjd.13603.
- [52] Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery [J]. *Ophthalmology*, 2003,110(9):1784-1788. DOI:10.1016/S0161-6420(03)00785-1.
- [53] Kallio H, Paloheimo M, Maunukela EL. Haemorrhage and risk factors associated with retrobulbar/peribulbar block: a prospective study in 1383 patients [J]. *Br J Anaesth*, 2000,85(5):708-711.
- [54] Calenda E, Lamothe L, Genevois O, et al. Peribulbar block in patients scheduled for eye procedures and treated with clopidogrel [J]. *J Anesth*, 2012,26(5):779-782. DOI:10.1007/s00540-012-1406-6.
- [55] Assia EI, Raskin T, Kaiserman I, et al. Effect of aspirin intake

- on bleeding during cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*, 1998,24(9):1243-1246.
- [56] Kumar N, Jivan S, Thomas P, et al. Sub-Tenon's anesthesia with aspirin, warfarin, and clopidogrel[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2006,32(6):1022-1025. DOI:10.1016/j.jcrs.2006.02.035.
- [57] Benzimra JD, Johnston RL, Jaycock P, et al. The Cataract National Dataset electronic multicentre audit of 55,567 operations: antiplatelet and anticoagulant medications [J]. *Eye (Lond)*, 2009,23(1):10-16. DOI:10.1038/sj.eye.6703069.
- [58] Saumier N, Lorne E, Dermigny F, et al. Safety of "needle" regional anaesthesia for anterior segment surgery under antiplatelet agents and anticoagulants therapies[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010,29(12):878-883. DOI:10.1016/j.annfar.2010.08.009.
- [59] Kobayashi H. Evaluation of the need to discontinue antiplatelet and anticoagulant medications before cataract surgery [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010,36(7):1115-1119. DOI:10.1016/j.jcrs.2010.01.017.
- [60] Oh J, Smiddy WE, Kim SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011,151(6):934-939. e3. DOI:10.1016/j.ajo.2010.09.035.
- [61] Passemard M, Koehrer P, Juniot A, et al. Maintenance of anticoagulant and antiplatelet agents for patients undergoing peribulbar anesthesia and vitreoretinal surgery[J]. *Retina*, 2012,32(9):1868-1873. DOI:10.1097/IAE.0b013e31825097ae.
- [62] Cobb CJ, Chakrabarti S, Chadha V, et al. The effect of aspirin and warfarin therapy in trabeculectomy[J]. *Eye (Lond)*, 2007,21(5):598-603. DOI:10.1038/sj.eye.6702277.
- [63] Law SK, Song BJ, Yu F, et al. Hemorrhagic complications from glaucoma surgery in patients on anticoagulation therapy or antiplatelet therapy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008,145(4):736-746. DOI:10.1016/j.ajo.2007.12.007.
- [64] Alwitry A, King AJ, Vernon SA. Anticoagulation therapy in glaucoma surgery[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008,246(6):891-896. DOI:10.1007/s00417-008-0792-9.
- [65] Vela VRS, Peláez RR. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? [J]. *Br J Anaesth*, 2015,115(5):688-698. DOI:10.1093/bja/aev348.
- [66] Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 1994,79(6):1165-1177.
- [67] Greensite FS, Katz J. Spinal subdural hematoma associated with attempted epidural anesthesia and subsequent continuous spinal anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 1980,59(1):72-73.
- [68] CLASP;a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1994,343(8898):619-629.
- [69] Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Low-dose aspirin in nulliparous women: safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. National Institute of Child Health and Human Developmental Maternal-Fetal Medicine Network[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995,172(5):1553-1557.
- [70] Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 1998,23(6 Suppl 2):164-177.
- [71] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999[J]. *Anesthesiology*, 2004,101(4):950-959.
- [72] Ruff RL, Dougherty JH. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation[J]. *Stroke*, 1981,12(6):879-881.
- [73] Benzon HT, Wong HY, Siddiqui T, et al. Caution in performing epidural injections in patients on several antiplatelet drugs[J]. *Anesthesiology*, 1999,91(5):1558-1559.
- [74] Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin[J]. *Anesthesiology*, 2004,101(6):1467-1470.
- [75] Mayumi T, Dohi S. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture in a patient receiving antiplatelet therapy [J]. *Anesth Analg*, 1983,62(8):777-779.
- [76] Kawaguchi S, Tokutomi S. A case of epidural hematoma associated with epidural catheterization which occurred on 12th days after the last medication of ticlopidine hydrochloride [J]. *Masui*, 2002,51(5):526-528.
- [77] Hui AJ, Wong RM, Ching JY, et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004,59(1):44-48.
- [78] Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1994,19(4):283-287.
- [79] Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs[J]. *Gastrointest Endosc*, 1994,40(4):458-462.
- [80] Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004,99(9):1785-1789. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.30368.x.
- [81] Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, et al. Aspirin use and bleeding risk after endoscopic submucosal dissection in patients with gastric neoplasms [J]. *Endoscopy*, 2012,44(2):114-121. DOI:10.1055/s-0031-1291459.
- [82] Takeuchi T, Ota K, Harada S, et al. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013,13:136. DOI:10.1186/1471-230X-13-136.
- [83] Bahin FF, Naidoo M, Williams SJ, et al. Prophylactic endoscopic coagulation to prevent bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large sessile colon polyps [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015,13(4):724-730. e1-2. DOI:10.1016/j.cgh.2014.07.063.
- [84] Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014,12(4):651-661. e1-3. DOI:10.1016/j.cgh.2013.09.049.
- [85] Ninomiya Y, Oka S, Tanaka S, et al. Risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in patients with continued use of low-dose aspirin[J]. *J Gastroenterol*, 2015,50(10):1041-1046. DOI:10.1007/s00535-015-1053-4.
- [86] 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]. *Endoscopy*, 2016,48(4):385-402. DOI:10.1055/s-0042-102652.
- [87] Cuellar JM, Petrizzo A, Vaswani R, et al. Does aspirin administration increase perioperative morbidity in patients with cardiac stents undergoing spinal surgery? [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015,40(9):629-635. DOI:10.1097/BRS.0000000000000695.
- [88] Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis[J]. *J Intern Med*, 2005,257(5):399-414. DOI:10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x.
- [89] Anekstein Y, Tamir E, Halperin N, et al. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004,(418):205-208.

- [90] Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S, et al. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures[J]. *Injury*, 2004, 35(2):121-124.
- [91] Sa-Ngasoongsong P, Kulachote N, Sirisreetreerux N, et al. Effect of early surgery in high surgical risk geriatric patients with femoral neck fracture and taking antiplatelet agents[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(11):970-976. DOI:10.5312/wjo.v6.i11.970.
- [92] Mas-Atance J, Marzo-Alonso C, Matute-Crespo M, et al. Randomised comparative study of early versus delayed surgery in hip-fracture patients on concomitant treatment with antiplatelet drugs. Determination of platelet aggregation, perioperative bleeding and a review of annual mortality[J]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 2013, 57(4):240-253. DOI:10.1016/j.recot.2011.12.007.
- [93] Streiff MB, Haut ER. The CMS ruling on venous thromboembolism after total knee or hip arthroplasty: weighing risks and benefits[J]. *JAMA*, 2009, 301(10):1063-1065. DOI:10.1001/jama.301.10.1063.
- [94] Thirugnanam S, Pinto R, Cook DJ, et al. Economic analyses of venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2012, 16(2):R43. DOI:10.1186/cc11241.
- [95] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. *中华骨科杂志*, 2016, (2):65-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.02.001. 2016, (2):65-71. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.02.001.
- [96] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin; Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial [J]. *Lancet*, 2000, 355(9212):1295-1302.
- [97] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e278S-325S. DOI:10.1378/chest.11-2404.
- [98] Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, et al. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2006, 21(6 Suppl 2):139-143. DOI:10.1016/j.arth.2006.05.017.
- [99] Fujikawa T, Tanaka A, Abe T, et al. Does antiplatelet therapy affect outcomes of patients receiving abdominal laparoscopic surgery? Lessons from more than 1000 laparoscopic operations in a single tertiary referral hospital[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 217(6):1044-1053. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2013.08.005.
- [100] Takahashi K, Ito H, Katsube T, et al. Associations between antithrombotic therapy and the risk of perioperative complications among patients undergoing laparoscopic gastrectomy [J]. *Surg Endosc*, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287908>. [published online ahead of print Jun 10, 2016]. DOI:10.1007/s00464-016-4998-3.
- [101] Leavitt DA, Keheila M, Siev M, et al. Outcomes of Laparoscopic Partial Nephrectomy in Patients Continuing Aspirin Therapy[J]. *J Urol*, 2016, 195(4P1):859-864. DOI:10.1016/j.juro.2015.10.132.
- [102] Noda T, Hatano H, Dono K, et al. Safety of early laparoscopic cholecystectomy for patients with acute cholecystitis undergoing antiplatelet or anticoagulation therapy: a single-institution experience[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(134):1501-1506.
- [103] Joseph B, Rawashdeh B, Aziz H, et al. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy[J]. *Am J Surg*, 2015, 209(4):689-694. DOI:10.1016/j.amjsurg.2014.04.014.
- [104] Anderson K, Jupiter DC, Abernathy SW, et al. Should clopidogrel be discontinued before laparoscopic cholecystectomy? [J]. *Am J Surg*, 2014, 208(6):926-931; discussion 930-931. DOI:10.1016/j.amjsurg.2014.08.001.
- [105] Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial[J]. *Am J Surg*, 2016, 211(6):1019-1025. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.05.036.
- [106] Chernoguz A, Telem DA, Chu E, et al. Cessation of clopidogrel before major abdominal procedures [J]. *Arch Surg*, 2011, 146(3):334-339. DOI:10.1001/archsurg.2011.23.
- [107] Antolovic D, Rakow A, Contin P, et al. A randomised controlled pilot trial to evaluate and optimize the use of anti-platelet agents in the perioperative management in patients undergoing general and abdominal surgery--the APAP trial (ISRCTN45810007) [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012, 397(2):297-306. DOI:10.1007/s00423-011-0867-7.
- [108] Symeonidis D, Koukoulis G, Christodoulidis G, et al. Impact of antiplatelet treatment on colorectal cancer staging characteristics [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(9):409-413. DOI:10.4253/wjge.v4.i9.409.
- [109] Mita K, Ito H, Murabayashi R, et al. Postoperative bleeding complications after gastric cancer surgery in patients receiving anticoagulation and/or antiplatelet agents [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(12):3745-3752. DOI:10.1245/s10434-012-2500-6.
- [110] 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组. 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2016, 32(1):1-8. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2016.01.001.
- [111] Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8):728-737. DOI:10.1056/NEJMoa1507688.
- [112] Wu H, Wang J, Sun H, et al. Preoperative continuation of aspirin therapy may improve perioperative saphenous venous graft patency after off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(2):576-580. DOI:10.1016/j.athoracsur.2014.07.074.
- [113] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):e123-210. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.009.
- [114] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
- [115] Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, et al. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2970-2988. DOI:10.1093/eurheartj/ehr151.
- [116] Oestreich JH, Steinhubl SR, Ferraris SP, et al. High residual platelet reactivity on standard clopidogrel maintenance dose predicts increased responsiveness to the double-standard dose in an assay-dependent manner [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5):927-930. DOI:10.1160/TH10-09-0603.
- [117] Gao G, Zheng Z, Pi Y, et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(20):1639-1643. DOI:10.1016/j.jacc.

- 2010.03.104.
- [118] 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 缺血性脑血管病介入治疗抗血小板策略中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(11): 803-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.11.002.
- [119] Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, et al. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(3): 236-242. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.934703.
- [120] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. JAMA, 2005, 293(17): 2126-2130. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126.
- [121] Kakuza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(5): 1288-1294.
- [122] Wilson SH, Rihal CS, Bell MR, et al. Timing of coronary stent thrombosis in patients treated with ticlopidine and aspirin[J]. Am J Cardiol, 1999, 83(7): 1006-1011.
- [123] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials[J]. Circulation, 2001, 103(15): 1967-1971.
- [124] Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Management of patients with cardiac stents undergoing noncardiac surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2007, 20(3): 274-278. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328105dac5.
- [125] Park DW, Hong MK, Mintz GS, et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(12): 2432-2439. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.033.
- [126] Nuttall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, et al. Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention[J]. Anesthesiology, 2008, 109(4): 588-595. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318186ddf8.
- [127] Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. Anesthesiology, 2008, 109(4): 596-604. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318186de1c.
- [128] Brotman DJ, Bakhru M, Saber W, et al. Discontinuation of antiplatelet therapy prior to low-risk noncardiac surgery in patients with drug-eluting stents: a retrospective cohort study[J]. J Hosp Med, 2007, 2(6): 378-384. DOI: 10.1002/jhm.227.
- [129] Compton PA, Zankar AA, Adesanya AO, et al. Risk of noncardiac surgery after coronary drug-eluting stent implantation[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(9): 1212-1213. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.050.
- [130] Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(1): 122-124. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.004.
- [131] Anwaruddin S, Askari AT, Saudye H, et al. Characterization of post-operative risk associated with prior drug-eluting stent use[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(6): 542-549. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.03.014.

(收稿日期: 2016-08-21)

(本文编辑: 朱瑶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献中电子文献的著录格式

一、通用格式

作者名(前3名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

请注意, 电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

二、电子文献载体和文献类型标志

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求, 电子文献载体类型标志如下: 磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL. 文献类型标志如下: 普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB. 其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集; 专著、论文集当中析出的文献, 著录为[A], 其他未说明文献类型的著录为[Z].

三、具体示例

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. 情报学报, 1999, 18: 1-6 [2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99//qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified[DB/OL]. Evanston(IL): The American Board of Medical Specialists, 2000 [2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道[EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creder.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler [CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病[M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005.