

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 所得计量数据均行正态性检验, 符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示, 采用非参数独立样本 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 方法对两组患者服用阿司匹林的时间与消化道出血情况作生存分析, 生存率比较采用 Log-Rank 检验来评价。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组基本资料相比, 患者除年龄外, 性别、基础疾病、颈部斑块情况之间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。低肾素组入院的收缩压及舒张压均较高肾素组的收缩压 ($P=0.005$) 及舒张压 ($P=0.002$) 高, 见表 1。

表 1 两组患者各指标基本情况 [$n(\%)$]

项目	低肾素组 ($n=21$)	高肾素组 ($n=29$)	χ^2/t	P
性别 [$n(\%)$]				
男	7(33.3)	13(44.8)	—	—
女	14(66.7)	16(55.2)	0.670	0.413
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.2 \pm 11.4	66.9 \pm 10.3	-3.192	0.461
高血压 [$n(\%)$]	15(71.4)	16(55.2)	1.366	0.242
糖尿病 [$n(\%)$]	7(33.3)	6(20.7)	1.012	0.314
冠心病 [$n(\%)$]	5(23.8)	4(13.8)	0.828	0.363
高脂血症 [$n(\%)$]	14(66.7)	16(55.2)	0.670	0.413
烟酒史 [$n(\%)$]	5(23.8)	10(34.5)	0.661	0.416
消化道出血 [$n(\%)$]	3(14.3)	2(6.9)	0.739	0.638
颈部斑块 [$n(\%)$]	15(71.4)	16(55.2)	1.366	0.242
阿司匹林服用时间(月)	7(6, 12) ^a	6(5, 12) ^a	0.689	0.285
入院收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	162.7 \pm 22.9	142.8 \pm 23.6	2.959	0.005
入院舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	95.5 \pm 13.8	83.8 \pm 10.7	3.343	0.002

^a: 中位数及四分位间距表示; —: 无此项数据。

2.2 随访情况 对 50 例患者进行电话及门诊随访, 其中无死亡者及失访者。共有 5 例出现消化道出血, 总的出血率为 10%。其中低肾素组发生消化道出血者有 3 例 (14.3%), 分别于随访的第 2 个月期间、第 3 个月期间、第 5 个月期间发生; 均有腹痛、黑便症状表现, 且大便隐血为阳性, 胃镜检查分别提示胃窦多发溃疡、胃窦溃疡、十二指肠球部溃疡。高肾素组出现消化道出血者有 2 例 (6.9%), 分别于随访第 1 个月期间、第 5 个月期间发生; 1 例表现为恶心、腹痛、黑便, 胃镜检查提示十二指肠溃疡并出血; 另 1 例表现为黑便且大便隐血阳性, 胃镜检查提示胃窦多发溃疡。两组消化道出血率差异无统计学意义 ($P=0.39$), 见表 2。

2.3 两组患者消化道出血的累积率 对两组患者服用阿司匹林的时间与消化道出血情况作生存分析。分别计算低、高肾素两组的累积出血率, 1 个月是 0(0/21) 和 3.4%(1/29), 6 个月是 9.5%(2/21) 和 6.9%(2/29)、12 个月是 14.3%(3/21) 和 6.9%(2/29), 见图 1。

表 2 低肾素组与高肾素组消化道出血的发生情况 (n)

项目	低肾素组 ($n=21$)	高肾素组 ($n=29$)
发生消化道出血	3	2
未发生消化道出血	18	27

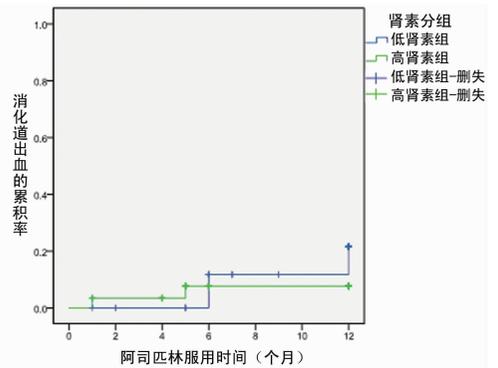


图 1 低肾素组与高肾素组患者的生存分析曲线

3 讨论

经典的 RAS 组成包括肾素、血管紧张素原 (AGT)、血管紧张素 I (Ang I)、血管紧张素 II (Ang II) 和血管紧张素转换酶 (ACE) 等。肾素可导致醛固酮释放、水钠潴留、血管收缩、易化交感神经、胰岛素分泌^[7-8]、心肌肥大、促进组织炎症^[9] 和纤维化等效应。RAS 起到调节机体的血压及血流变化, 以及维持机体血容量和水电解质平衡的作用。而胃肠道作为水电解质吸收的门户, 同样有 RAS 成分的表达^[10]。当胃黏膜因阿司匹林作用而局部血流量减少时, 血浆肾素分泌增加, 通过肾素系统的作用产生 Ang II 作用于局部血管紧张素 II 受体 1 (Angiotensin Type 1 Receptor, AT1R), 导致胃肠道血管收缩, 加重原有局部缺血缺氧, 从而出现黏膜损伤, 形成溃疡甚至出血。因此 RAS 对胃肠道血流量的维持对于保护消化道黏膜避免内源性和外源性的损伤很重要。

1 项纳入 425 例每天服用 100 mg 阿司匹林患者的研究表明血管紧张素原基因 AGT-20CC 是阿司匹林所致消化性溃疡出血的危险因素^[5], 提出肾素系统可能在低剂量阿司匹林诱发上消化道黏膜损伤甚至出血的发展中发挥了重要作用, 也指出 ARB、ACEI 可通过抑制血管收缩来维持胃的血流量, 并提出联合使用 ARB 或 ACEI 类药物可预防阿司匹林所致消化道出血。进一步提示 RAS 可能参与了阿司匹林引起缺血性脑卒中患者的消化道出血。

本研究按患者血浆肾素水平分为低肾素组和高肾素组, 两组相比消化道出血发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。但低肾素组患者的平均年龄较大, 这与上个世纪 Duggan 等^[11] 研究表明肾素水平随年龄增长而下降是相符合的。两组患者入院血压相比, 低肾素组入院血压较高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 进一步证实我国高血压患者以低肾素型为主。文中低肾素组和高肾素组出现消化道出血的患者以黑便为主要表现, 大便隐血筛查均为阳性, 进一步完善胃镜检查提示其出血的原因为消化性溃疡。受损部位见于胃窦部、十二直肠球部。这与文献报道非甾体类消炎药诱发的消化性溃疡出血以胃窦部多见相一致^[12-13]。但 Iwamoto 等^[14] 曾报道低剂量阿司匹林所致

溃疡出血的比率以胃体部和胃底部较高。存在这种差异的原因尚不明确,需提高样本量继续探讨。本文中随着服用阿司匹林的时间延长,患者发生消化道出血的累积率会有所增加,但据图 1 结果分析,两组数据之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明本研究中患者血浆肾素水平的高低与其服用阿司匹林后所致消化道出血无关。由于为单中心研究,结果易受多种偏倚因素影响,故还要扩大样本量进一步探讨。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国全科医学, 2011, 43(35): 4013-4017.
- [2] Valkhoff VE, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012, 26(2): 125-140.
- [3] Shiotani A, Manabe N, Kamada T, et al. Risk and preventive factors of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injuries: a comprehensive review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 8-12.
- [4] 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.
- [5] Shiotani A, Nishi R, Yamanaka Y, et al. Renin-angiotensin system associated with risk of upper GI mucosal injury induced by low dose aspirin: renin angiotensin system genes' polymorphism[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(2): 465-471.
- [6] 黄如训, 郭玉璞. 脑卒中的分型分期治疗(建议草案)[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 73.
- [7] Steckelings UM1, Rompe F, Kaschina E. The evolving story of the RAAS in hypertension, diabetes and CV dis-

ease; moving from macrovascular to microvascular targets [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2009, 23(6): 693-703.

- [8] Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, et al. Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans[J]. Diabetologia, 2006, 49(2): 321-331.
- [9] Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(2): 159-166.
- [10] Hallersund P, Elfvin A, Helander HF, et al. The expression of renin-angiotensin system components in the human gastric mucosa[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(1): 54-64.
- [11] Duggan J, Kilfeather S, O'Brien E, et al. Effects of aging and hypertension on plasma angiotensin II and platelet angiotensin II receptor density[J]. Am J Hypertens, 1992, 5(10): 687-693.
- [12] Kamada T, Hata J, Kusunoki H, et al. Endoscopic characteristics and Helicobacter pylori infection in NSAID-associated gastric ulcer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(1 pt 1): 98-102.
- [13] Kim Y, Yokoyama S, Watari J, et al. Endoscopic and clinical features of gastric ulcers in Japanese patients with or without Helicobacter pylori infection who were using NSAIDs or low-dose aspirin[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8): 904-911.
- [14] Iwamoto J, Mizokami Y, Shimokobe K, et al. Clinical features of gastroduodenal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8): 2270-2274.

(收稿日期: 2014-06-01 修回日期: 2014-06-21)

(上接第 3922 页)

- [6] 张秀. 苦参素和甘利欣对慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(8): 797-798.
- [7] 顾春瑜, 石新慧, 王海滨. 肝硬化患者血清肝纤维化指标联合 AFU 和 AFP 检测的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(15): 1957-1958.
- [8] 蒲永莉, 王丹, 李勇华, 等. 肝炎后肝硬化代偿期不同证型肝纤维化指标的研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(20): 2005-2007.
- [9] 曹碧江, 温帆渊, 叶彩丽. 慢性肝炎患者乙型肝炎病毒复制与肝纤维化标志物的关系[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(7): 398-399.
- [10] Macwell PR, Flisiak R. Change in serological biomarkers of liver function and connective tissue turnover in chronic hepatitis B during lamivudine therapy[J]. Biomarkers,

2005, 10(6): 475-484.

- [11] 史连盟, 郝玉梅. 210 例肝病患者血清肝纤维化指标检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 113-114.
- [12] 苏义. HA 浓度变化与 PCⅢ、ⅣC、LN 浓度变化的相关性研究[J]. 中国中医药咨询, 2010, 2(13): 120.
- [13] 姚树坤, 殷飞. 肝纤维化的早期诊断[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(6): 681-682.
- [14] Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, et al. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(1): 72-76.
- [15] 高锦孝, 高慧, 刘燕, 等. 肝硬化患者血清 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 水平的研究及临床意义的探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(4): 261-262.

(收稿日期: 2014-05-24 修回日期: 2014-06-26)