

神经外科手术前停用阿司匹林与围术期出血和缺血事件风险

王鑫焱, 王昕馨, 于芸, 韩如泉*

(首都医科大学附属北京天坛医院 麻醉科, 北京 100070)

摘要: 围术期停用阿司匹林带来的问题是患者处于高凝状态, 从而增加血管栓塞事件的发生, 但如果继续使用, 可能会增加出血风险。本文主要就神经外科手术前是否停用阿司匹林的出血和缺血风险进行综述, 以便指导临床。

关键词: 阿司匹林; 出血; 缺血; 神经外科

中图分类号: R973+.2 文献标志码: A

Association between discontinuation of aspirin and perioperative bleeding or ischemic events before neurosurgery

WANG Xin-yan, WANG Xin-xin, YU Yun, HAN Ru-quan*

(1. Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract: The problem with discontinuation of aspirin during the perioperative period is that the patient is in a hypercoagulable state, which increases the occurrence of embolism event. However, continued use during the perioperative period may increase the risk of bleeding. This article reviews the bleeding and ischemic risks of stop use aspirin before neurosurgery, in order to guide the clinical practice.

Key words: aspirin; bleeding; ischemia; neurosurgery

阿司匹林常用于动脉粥样硬化、血栓性疾病的一级或二级预防, 例如冠状动脉疾病、短暂性脑缺血发作或卒中、冠状动脉或颈动脉支架植入术等^[1-2]。近年来, 随着全球外科手术和老龄化人口的增加^[3-4], 合并使用阿司匹林抗血小板治疗的手术人群显著增加。择期手术前是否需要停用阿司匹林是一个充满争议的问题, 将取决于围术期严重缺血事件(如心肌梗死、卒中)与出血事件风险。近期荟萃分析结果表明, 非心脏手术前停用阿司匹林与否与围术期出血或缺血性事件无显著相关^[5-7]。但是, 现有研究排除了神经外科手术, 也缺乏高质量随机

对照研究。神经外科围术期出血后果严重, 而高危患者停用阿司匹林存在的栓塞事件风险后果同样严重。本文针对神经外科手术使用阿司匹林与围术期出血、缺血风险进行综述, 以期为高危患者的围术期管理提供参考。

1 阿司匹林

1.1 阿司匹林的历史及作用机制

1897年德国化学家 Felix Hoffmann 首次合成了阿司匹林, 70年后, 药理学家 John Vane 阐明了阿司匹林作用机制——通过非可逆性抑制环氧合酶 1

(cyclooxygenase-1, COX-1)降低血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂)合成,进而削弱 TXA₂导致的血管收缩和血小板聚集效应,发挥预防血栓形成的作用。阿司匹林最初用作退热和消炎药,后来因其抗血小板的特性而成为预防心脑血管疾病的主力军^[2, 8]。

1.2 阿司匹林的临床应用

近年来随着对阿司匹林研究的逐步深入,除了最初的解热镇痛消炎作用,阿司匹林已经成为了预防心脑血管疾病的一级、二级用药,其中联合用药和精准用药成为研究的热点^[9]。中国多中心临床试验 CHANCE (Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) 研究证明,在出现症状后 24 h 内可接受治疗的短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attacks, TIA) 或轻微卒中患者中,氯吡格雷联合阿司匹林在降低前 90 d 卒中风险方面优于单独阿司匹林,且不增加出血风险^[10],而 CHANCE-2 研究聚焦于 CYP2C19 等位基因功能缺失的人群^[11]。除此之外,阿司匹林在作为抗肿瘤药物的辅助用药被广泛研究,一项长达 10 年的前瞻性随机对照研究证实,每日服用 600 mg 阿司匹林可以有效预防林奇综合征患者中结直肠癌的发生^[12]。

2 非神经外科手术围术期停用阿司匹林抗凝的出血和缺血风险

2018 年发表在 Cochrane 的系统性综述与荟萃分析表明,非心脏手术前是否停用抗血小板治疗对于死亡、需要再次外科手术的出血事件或缺血性事件影响极其微小^[5]。而另外一篇关于阿司匹林、氯吡格雷和双重抗血小板治疗对非心脏手术出血并发症影响的荟萃分析也得到了类似的结果,即不停药组与停药组相比出血风险均没有显著升高^[13]。在老年 (≥65 岁) 腹腔镜胆囊切除患者中,与停药组相比,围术期不停用阿司匹林 (术前 7 d 停用,术后 3 d 恢复服用阿司匹林) 组,术中出血量和输血量、术后引流率和引流量、术后 48 h 因出血再手术发生率和住院时间差异无统计学意义^[14]。

对于非心脏手术围术期继续使用抗血小板药物的系统性综述有着较好的一致性,但纳入的手术类型主要是胆囊切除术、腹股沟疝修补术、结肠/结直肠手术、骨关节手术等类型^[15-18]。对于心脏手术,

如不停跳冠状动脉旁路移植术的患者,关于术前是否停用阿司匹林和氯吡格雷得出如下结论:与目前国内指南推荐方案 (术前不停用阿司匹林,但停用氯吡格雷 > 5 d) 相比,术前停用阿司匹林会减少术后 12 h 胸腔引流量,但对输血量及 12 h 后引流变化情况无影响;术前停用氯吡格雷 ≤ 5 d 不会增加术后 12 h 胸腔引流量及输血量,同时可能降低围手术期心律失常发生率^[19]。

3 神经外科手术围术期停用阿司匹林出血和缺血风险

由于神经外科手术难度极高,术中循环管理极其严格,尤其是出血和缺血事件的发生需要严格把控,所以围术期停用阿司匹林的临床获益始终存在争议。本文将“阿司匹林”和“外科”作为关键词,检索 PubMed、Cochrane 数据库和 Embase 数据库 [暴露组 (既不停药) 指围手术期继续使用阿司匹林或停药时间 < 5 d 的患者,对照组 (停药组) 是术前停止使用阿司匹林 ≥ 5 d]。停药期间可以使用安慰剂或不使用任何抗血小板药物^[5]。围术期仅停止使用阿司匹林而使用其他药物 (如肝素) 替代治疗的排除在外。最终剩余 5 篇文献,包括队列研究 2 篇,病例系列研究 3 例;其中 4 篇研究为低剂量阿司匹林 75 或 100 mg/d, 1 项研究包含了阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板治疗。5 项研究共纳入总人群 705 人,其中围手术期继续使用阿司匹林或停药 < 5 d 患者共计 385 人,停药时间 ≥ 5 d 的人数 320 例。其中 4 篇文献纽卡斯尔-渥太华评分 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS 评分) 6 分,1 篇 7 分^[20];各研究的临床特点见表 1。

3.1 出血事件

5 篇研究均报道了出血相关事件,如术中失血量或失血事件数、术中输注血液制品数量、术后输注红细胞以及因出血需要 2 次手术的事件数 (表 2)。

关于使用阿司匹林术后失血和输入血液制品的结果,研究没有具体描述^[21],有研究中继续使用阿司匹林组术中失血大于 500 mL 占 4.6% (4/87),围术期输入血液制品比例为 67.8% (59/87)^[22]。

另外 3 篇报道^[23-25]中使用阿司匹林组术中出血量范围从 210 mL 至 1 880 mL;停药组术中出血量从 140 mL 至 1 540 mL。虽然上述 3 个研究暴露组的

表 1 纳入研究的基本信息
Table 1 Characteristics of the included studies

研究编号	研究类型	手术类型	麻醉方式	分组	抗血小板药物使用情况	人数	年龄/岁	性别/例
Park 2014 ^[24]	病例系列	脊髓脊柱手术	全身麻醉	暴露组	阿司匹林	30	64.3±10.5	男/女=14/16
				对照组	无	38	66.3±9.4	男/女=16/22
Cuellar 2015 ^[23]	队列研究	脊髓脊柱手术	全身麻醉	暴露组	阿司匹林或阿司匹林+氯吡格雷	100	69±9	男/女=79/21
				对照组	无	100	68±9	男/女=75/25
Soleman 2016 ^[25]	病例系列	脊髓脊柱手术	全身麻醉	暴露组	阿司匹林	40	70.9	男/女=29/11
				对照组	无	62	70.8	男/女=43/19
Lee 2017 ^[22]	队列研究	创伤性颅内出血急诊手术	全身麻醉	暴露组	阿司匹林	87	78.3±7.8	男/女=50/37
				对照组	无	84	75.9±7.9	男/女=53/31
Scerrati 2019 ^[21]	病例系列	慢性硬膜下血肿清除术	全身麻醉	暴露组	阿司匹林停药时间<5 d	128	79	男/女=91/37
				对照组	阿司匹林停药时间≥5 d	36	79	男/女=20/16
总计				暴露组		385	74.2	男/女=263/122
				对照组		320	71.7	男/女=207/113
				总体		705	73.1	男/女=470/235

表 2 围术期出血事件
Table 2 Perioperative bleeding events

研究编号	NOS 评分	分组	手术时间/ min	术中失血大于 500 mL/例	术中输入压缩 红细胞/例	术中输入中术 血小板/例	术中出血量/mL 均值±标准差 (中位数)	术后红细胞 量/U	二次手术/ 例
Park 2014 ^[24]	6	暴露组	210±30				670±450		
		对照组	200±30				600±340		
Cuellar2015 ^[23]	7	暴露组	210±140				700±1200(180)	1.6±3.0	
		对照组	270±140				640±900(180)	1.2±2.4	
Soleman2016 ^[25]	6	暴露组	110				220		
		对照组	100				140		
Lee 2017 ^[22]	6	暴露组		4(4.6%)	10(11.5%)	40(46.0%)			
		对照组		5(6.0%)	6(7.1%)	7(8.3%)			
Scerrati 2019 ^[21]	6	暴露组							14
		对照组							6

NOS: Newcastle-Ottawa Scale, 观察性研究文献质量评价量表

出血量均略高于对照组,提示围术期继续使用阿司匹林可能存在一定的出血风险,但各研究两组之间围术期出血量均无统计学差异,表明神经外科围术期继续使用阿司匹林出血风险较低^[23-25]。不停药组术后需要输入红细胞平均为 1.6 U,而停药组为

1.2 U^[23]。围术期暴露组与对照组的输血单位分别是 0.16 和 0.03 U^[25]。

各研究中对于出血造成严重不良事件报道存在一定的差异:暴露组术后颅内出血共 15 例(17.2%),对照组发生 22 例(26.2%)^[22];有研究显

示,暴露组院内死亡 23 例(23/215, 10.6%),对照组 1 例(1/120, 0.8%)^[21-22];还有研究指出术中再次急性出血暴露组和对照组分别为 16 例(12.5%)和 5 例(13.8%)^[21]。

脊髓脊柱手术术中是否继续使用阿司匹林的系统性综述得出结论,没有证据证明停用阿司匹林与否与术中出血事件等并发症之间存在显著关系。脊髓脊柱手术在术野范围、手术难度和出血事件预后与颅脑手术存在较大差别,研究结果需要谨慎参考。

神经外科术前停止使用阿司匹林的时间与出血事件相关。有研究着重关注了术前停药时间对于围手术期出血事件的影响,将阿司匹林停药组分为紧急停药(手术前 24 h 内)、术前 5 d 内停药组、术前停药 ≥ 5 d 组。随着停药时间的延长,手术安全性有所增加^[21]。但是,此项研究纳入人群数目少,且并不能得出出血时间与阿司匹林的因果关系。

其他影响围手术期出血风险的因素可能包括麻醉方式、手术时间、药物剂量、联合用药等。

3.2 缺血事件

由于缺血事件如下肢深静脉血栓形成、肺栓塞发生率低,且神经外科手术相关研究均为小样本研究,能够给予缺血事件的提示意义较小。仅一篇研究报道 30 d 内暴露组和对照组下肢深静脉血栓和肺栓塞的发生数,且均为 0^[23],其余 4 项研究^[21-22, 24-25]仅关注阿司匹林导致的出血事件,未提及缺血导致的栓塞事件。

3.3 总结

基于上述研究得出初步结论,神经外科手术

(包括慢性硬膜下血肿、创伤性颅内出血、脊髓脊柱手术),术前继续使用阿司匹林或停药时间 < 5 d 的患者与停药 ≥ 5 d 相比,围术期出血量无显著差异,但是严重的出血事件如院内死亡、术中再次出血的发生略高于停药组。所以,本文的结果需要结合手术类型、患者围术期凝血功能状态等多重因素考虑。神经外科围术期应谨慎继续使用抗血小板药物。而对于缺血栓塞事件高危患者是否停用阿司匹林尚需个体化评估。

目前为止,神经外科术前阿司匹林停用与否与围术期出血、缺血风险相关研究较少,纳入病例样本少,尤其缺少前瞻随机对照研究,纳入的研究类型为队列研究、病例系列研究,研究结果的证据等级较低。纳入的手术类型未覆盖多种类型的神经外科手术。现有研究更多关注继续使用阿司匹林导致的出血事件,较少关注停止使用阿司匹林造成的栓塞风险,由于这一部分数据的缺失可能过分夸大阿司匹林对出血的影响。

4 前景与展望

基于现有证据,无法准确得出神经外科围术期停用阿司匹林出血和缺血风险的结论,且进行大规模的前瞻性随机对照研究存在一定的伦理学问题,下一步可以尝试建立神经外科围术期使用阿司匹林等抗血小板药物的人群队列,进行前瞻性的观察性研究;或者在继续使用药物的基础上,采用个体化凝血功能检测来指导围术期抗血小板药物的使用,来指导手术时机。

参考文献:

- [1] Patrono C, Morais J, Baigent C, *et al.* Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary Atherothrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70:1760-1776.
- [2] Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3 500 years of aspirin history from its roots-a concise summary [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113:1-8.
- [3] Weiser TG, Haynes AB, Molina G, *et al.* Size and distribution of the global volume of surgery in 2012 [J]. *Bull World Health Organ*, 2016, 94:201-209.
- [4] Rose J, Weiser TG, Hider P, *et al.* Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate [J]. *Lancet Glob Health*, 2015, 3 Suppl 2 (Suppl 2): S13-20.
- [5] Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, *et al.* Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,

- 2018,7;Cd012584. doi:10.1002/14651858.CD012584.pub2.
- [6] Chan FKL, Kyaw MH, Hsiang JC, *et al.* Risk of post-polypectomy bleeding with uninterrupted clopidogrel therapy in an industry-independent, double-blind, randomized trial[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156:918-925.
- [7] Cheng A, Poon MTC, Demetriades AK. Aspirin therapy discontinuation and intraoperative blood loss in spinal surgery: a systematic review[J]. *Neurosurg Rev*, 2018, 41: 1029-1036.
- [8] Mitchell JA, Kirkby NS, Ahmetaj-Shala B, *et al.* Cyclooxygenases and the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107624. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107624.
- [9] 赵艳秋,梁伟,洪玉娥.老年患者阿司匹林抵抗发生率及其相关危险因素分析[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41:1035-1038.
- [10] Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:11-19.
- [11] Wang Y, Meng X, Wang A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2111749.
- [12] Burn J, Sheth H, Elliott F, *et al.* Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395:1855-1863.
- [13] Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, *et al.* A Meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery[J]. *Ann Surg*, 2018, 267:1-10.
- [14] 韦敏,钟海燕,都义日,等.腹腔镜手术老年患者围术期停用阿司匹林的风险-收益评价[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 5:526-529.
- [15] 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, 397:297-306.
- [16] 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, 211:1019-1025.
- [17] Mantz J, Samama CM, Tubach F, *et al.* Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107:899-910.
- [18] Bogunovic L, Haas AK, Brophy RH, *et al.* The perioperative continuation of aspirin in patients undergoing arthroscopic surgery of the knee [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47:2138-2142.
- [19] 王梓,夏利民,宋凯,等.不停跳冠状动脉旁路移植术前停用阿司匹林及氯吡格雷对术后出血和输血的影响[J]. *中华外科杂志*, 2019, 3:187-193.
- [20] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25:603-605.
- [21] Scerrati A, Germanò A, Trevisi G, *et al.* Timing of low-dose aspirin discontinuation and the influence on clinical outcome of patients undergoing surgery for chronic subdural hematoma [J]. *World Neurosurg*, 2019, 129: e695-e699. doi: 10.1016/j.wneu.2019.05.252.
- [22] Lee AT, Gagnidze A, Pan SR, *et al.* Preoperative low-dose aspirin exposure and outcomes after emergency neurosurgery for traumatic intracranial hemorrhage in elderly patients [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125:514-520.
- [23] 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, 40:629-635.
- [24] Park HJ, Kwon KY, Woo JH. Comparison of blood loss according to use of aspirin in lumbar fusion patients [J]. *Eur Spine J*, 2014, 23:1777-1782.
- [25] Soleman J, Baumgarten P, Perrig WN, *et al.* Non-instrumented extradural lumbar spine surgery under low-dose acetylsalicylic acid: a comparative risk analysis study [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25:732-739.