

应激性溃疡预防用药在重症患者中的有效性和安全性分析

蔡玉梅^{1,2} 查娴^{1*}

1. 东南大学附属中大医院药学部 江苏南京 210009

2. 厦门市海沧医院药学部 福建厦门 361026

摘要：目的：分析探讨在重症患者中药物预防应激性溃疡（stress ulcer, SU）的有效性和安全性。方法：回顾性分析于2023.1.1~2023.12.31收治入东南大学附属中大医院ICU的重症患者的临床资料，根据是否使用药物预防SU分为有预防组与无预防组。主要结局指标为两组患者SU的发生率，次要结局指标为30天死亡率、住院死亡率、ICU住院时间、不同类型SU的发生率、溃疡发生天数，以及肺炎和艰难梭菌感染的发生率。另外，在有预防组中比较发生与未发生SU患者的危险因素和用药方案的差异。并且还对两组患者的APACHE II评分、SOFA评分等因素进行临床亚组分析。结果：根据纳入排除标准，最终入选287例患者，其中有预防组111例，无预防组176例。有预防组SU发生率为52.25%（58/111），无预防组为60.80%（107/176），差异无统计学意义（ $P=0.154$ ）；两组在住院死亡率、30天死亡率、ICU住院时间、溃疡发生天数等方面均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。在预防用药患者中，发生溃疡的患者合并休克的比例更高（ $P=0.033$ ）。亚组分析发现，在APACHE II评分 <20 和SOFA评分 <5 的患者中，有预防组SU发生率更低（ $P<0.05$ ）。结论：在危重症患者中，药物预防未显著降低SU发生率，然而在APACHE II评分 <20 和SOFA评分 <5 的患者中，药物预防可能与更低的SU发生率有关。同时药物预防不会增加患者的肺炎和艰难梭菌感染的风险。

关键词：危重症患者；SU；药物预防

前言

应激性溃疡（stress ulcer, SU）是指机体在一些应激状态下发生的急性消化道糜烂、溃疡等病变，严重者可并发消化道出血、甚至穿孔^[1]。早期的研究表明SU与死亡风险增加和ICU住院时间延长之间存在关联^[2]，这体现了对危重症患者实施应激性溃疡预防（stress ulcer prophylaxis, SUP）的重要性。1994年的一项具有里程碑意义的试验确定机械通气超过48小时和凝血功能障碍是危重患者胃肠道出血的主要危险因素^[3]，其他危险因素还包括严重颅脑、严重烧伤、手术时间 $>3h$ 、体外生命支持、休克、脓毒症、大剂量糖皮质激素、合并使用非甾体抗炎药等^[4,5]。质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）和组胺2受体拮抗剂（Histamine-2receptor antagonists, H2RAs）是预防此类病变的有效药物，这两种药物都能有效降低出血风险^[6]，并且通常耐受性良好。然而最近的一项荟萃分析包括20项随机临床试验，比较PPIs和/或H2RAs与安慰剂或无预防组之间的患者消化道出血和住院死亡率等重要结局，没有发现任何差异^[7]。此外，对接受抑酸药物预防性治疗的患者可能增加的

副作用风险，这些患者较高的胃pH值可能损害宿主免疫力，增加肺炎和艰难梭菌感染（clostridium difficile infection, CDI）的风险^[8-10]。SUP的利弊仍然存在争议。SUP的成本效益模型主张预防性治疗仅限于已确定有临床显著出血风险的患者^[11]。因此，本研究主要就重症患者SUP药物的有效性和安全性展开分析与探讨。

1 材料和方法

1.1 一般资料

我们回顾了2023年1月1日至2023年12月31日收治入东南大学附属中大医院重症监护室所有 ≥ 18 岁患者的电子医疗记录。排除标准：1、已有抑酸药物治疗指征，包括上消化道出血、MALT淋巴瘤、胃食管反流病、消化道溃疡、糜烂性食管炎、胃泌素瘤（卓-艾综合征）、嗜酸性食管炎、Barrett食管炎、幽门螺旋杆菌感染、胃肿瘤、胃部份切除，以及符合应激性溃疡诊断的情况：呕吐物或胃管引流物为咖啡色、血性液体或隐血试验阳性；柏油样便、黑便或粪便隐血试验阳性^[12]；2、妊娠期和哺乳期妇女；3、ICU住院时间小于72小时。

通过医院电子病历系统采集患者人口统计信息、SU危险因素、ICU住院时间、药物预防方案和合并用药等信息。根据有无进行SU药物预防分为有预防组和无预防组,使用一剂以上(包括一剂)预防SU药物的患者纳入有预防组,未使用任何药物预防SU的患者纳入无预防组。

1.2 观察指标

主要结局指标为SU发生率,次要结局指标为30天死亡率、住院死亡率、ICU住院时间、不同类型SU发生率、SU发生天数,以及肺炎发生率和CDI发生率。

1.3 相关定义

危重患者SU可分为隐性出血、明显消化道出血和有临床意义的消化道出血等3类^[13],具体分类的定义见表1。抗栓药主要包括阿司匹林等抗血小板药物以及肝素、利伐沙班等抗凝药物。其他非甾体抗炎药是指除了阿司匹林及含阿司匹林成份以外的非甾体抗炎药。

表1 SU的分类和定义

分类	定义
隐性出血	粪便隐血实验阳性
明显消化道出血	呕血,鼻胃管吸入血,或黑便
有临床意义的消化道出血	明显的消化道出血,24小时内出现以下1项或以上症状: 1 收缩压、平均动脉压或舒张压降低 ≥ 20 mmHg; 1 直立性低血压(收缩压降低 > 10 mmHg)或体位性心动过速(脉搏增加 ≥ 20 次/分钟); 1 血红蛋白下降 ≥ 2 g/dL; 1 输血 ≥ 2 单位填充红细胞; 1 需要血管加压剂或侵入性干预(如内窥镜检查);

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计软件处理数据。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差表示,采用标准t检验或方差分析;不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数)表示,使用Mann-WhitneyU检验(两组)或Kruskal-WallisH检验(多组)。分类变量以频率或比例表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究通过电子病历系统初步筛选出710例患者,根据纳排标准最终纳入287例患者,其中有预防组111例,无预防组176例(如图1所示)。表2为两组患者的基线特征。两组患者在性别、心脑血管疾病、肿瘤、肝功能不全、肾功能不全、APACHE II评分、SOFA评分方面均无统计学差异($P > 0.05$)。无预防组在年龄、高血压糖尿病患者等方面高于有预防组,差异有统计学意义($P < 0.05$);。

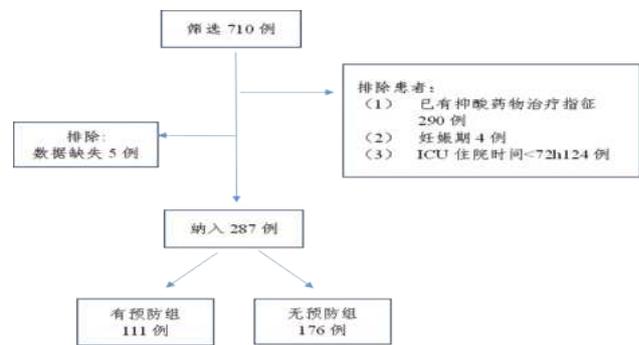


图1 研究人群入选流程图

表2 两组患者的基线特征分布

	有预防组 (n=111)	无预防组 (n=176)	P 值
年龄 [岁, M (P25, P75)]	68.00 (54.00,76.00)	71.00(58.25,80.00)	0.007
性别 [例 (%)] 男性	77 (69.37)	127 (72.16)	0.612
体重 (kg, $\bar{x} \pm SD$)	65.95 \pm 12.16	67.64 \pm 11.36	0.078
高血压 [例 (%)]	57 (51.35)	119 (67.61)	0.006
糖尿病 [例 (%)]	31 (27.93)	72 (40.91)	0.026
心脑血管疾病 [例 (%)]	77 (69.37)	110 (62.50)	0.234
肿瘤 [例 (%)]	16 (14.41)	34 (19.32)	0.286
肝功能不全 [例 (%)]	23 (20.72)	34 (19.32)	0.772
肾功能不全 [例 (%)]	43 (38.74)	77 (43.75)	0.402
APACHE II ($\bar{x} \pm SD$)	22.98 \pm 7.45	20.95 \pm 6.68	0.451
SOFA ($\bar{x} \pm SD$)	8.90 \pm 3.65	8.53 \pm 3.74	0.659

2.2 SU危险因素分析

表3为两组患者SU危险因素对比。有预防组的休克、创伤/烧伤、手术时间 $> 3h$ 和使用大剂量糖皮质激素的患者显著多于无预防组($P < 0.05$)。两组患者在机械通气 $> 48h$ 、体外生命支持、凝血功能障碍、脓毒症、抗栓药和其他非甾体抗炎药的使用方面均无统计学差异($P > 0.05$)。

表3 两组患者SU危险因素对比

	有预防组 (n=111)	无预防组 (n=176)	P 值
机械通气 $> 48h$ [例 (%)]	103 (92.79)	155 (88.07)	0.196
体外生命支持 [例 (%)]	39 (35.14)	47 (26.70)	0.129
凝血功能障碍 [例 (%)]	17 (15.32)	22 (12.50)	0.459
脓毒症 [例 (%)]	30 (27.03)	63 (35.80)	0.122
休克 [例 (%)]	64 (57.66)	75 (42.61)	0.013
创伤/烧伤 [例 (%)]	25 (22.52)	20 (11.36)	0.011
手术时间 $> 3h$ [例 (%)]	29 (26.13)	18 (10.23)	< 0.001
抗栓药 [例 (%)]	99 (89.18)	167 (94.89)	0.116
其他非甾体类 [例 (%)]	47 (42.34)	78 (44.32)	0.742
大剂量糖皮质激素 [例 (%)]	29 (26.13)	21 (11.93)	0.002

2.3 临床结局

表4为两组患者的临床结局指标。在主要结局指标中,无预防组的SU发生率高于有预防组8.55%(60.80%VS52.25%),但差异无统计学意义($P > 0.05$);次

要结局指标结果显示，两组的住院死亡率、30天死亡率以及ICU住院时间均无差异统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组溃疡发生的中位数天数和SU类型，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；在安全性方面，两组的肺炎和CDI发生率差异亦无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表4 临床结局指标

	有预防组 (n=111)	无预防组 (n=176)	P 值
主要结局指标			
SU发生[例(%)]	58 (52.25)	107 (60.80)	0.154
次要结局指标			
住院死亡率[例(%)]	27 (24.32)	41 (23.30)	0.842
30天死亡率[例(%)]	47 (42.34)	61 (34.66)	0.191
ICU住院时间[天, M (P25,P75)]	13 (9, 21)	15 (9, 26.75)	0.348
溃疡发生天数[天, M (P25,P75)]	6 (4, 10)	6 (4, 11)	0.525
SU类型			
隐性出血[例(%)]	35 (31.53)	72 (40.91)	0.110
明显出血[例(%)]	6 (5.41)	11 (6.25)	0.768
有临床意义的出血[例(%)]	17 (15.32)	24 (13.64)	0.692
肺炎[例(%)]	13 (11.71)	13 (7.39)	0.302
CDI[例(%)]	2 (1.80)	6 (3.41)	0.154

2.4 SUP用药分析

2.4.1 SU发生危险因素对比

本研究针对预防用药的患者是否发生SU，分为有溃疡组和无溃疡组，比较两组SU的危险因素差异，见表5。结果显示，有溃疡组中67.24%的患者伴随休克，显著多于无溃疡组（47.17%），差异具有统计学意义（ $P=0.033$ ），其他危险因素方面，两组差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表5 药物预防患者SU危险因素对比

	有溃疡 (n=58)	无溃疡 (n=53)	P 值
机械通气 >48h[例(%)]	56 (96.55)	47 (88.68)	0.217
体外生命支持[例(%)]	22 (37.93)	17 (32.08)	0.519
凝血功能障碍[例(%)]	12 (20.69)	7 (9.43)	0.100
脓毒症[例(%)]	19 (32.76)	11 (20.75)	0.155
休克[例(%)]	39 (67.24)	25 (47.17)	0.033
创伤/烧伤[例(%)]	12 (20.69)	13 (24.53)	0.629
抗栓药[例(%)]	53 (91.38)	46 (86.79)	0.437
其他非甾体类[例(%)]	22 (37.93)	25 (47.17)	0.325
大剂量糖皮质激素[例(%)]	16 (27.59)	13 (24.53)	0.714

2.4.2 SUP用药情况

表6为SUP用药具体情况。结果显示，SU药物预防种类均为PPIs。有溃疡组和无溃疡组的预防用药种类、给药时机、途径、频次、剂量、疗程均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。

表6 SUP用药情况

	有溃疡 (n=58)	无溃疡 (n=53)	P 值
给药时机			0.350
入ICU48小时内[例(%)]	46 (79.31)	38 (71.70)	
入ICU48小时后[例(%)]	12 (20.69)	15 (28.30)	
途径			
口服[例(%)]	17 (29.31)	18 (33.96)	0.598
静脉滴注[例(%)]	36 (62.07)	28 (52.83)	0.325
静推[例(%)]	2 (3.45)	1 (1.89)	1.000
静脉转口服[例(%)]	3 (5.17)	6 (11.32)	0.236
频次			
qd[例(%)]	31 (53.45)	32 (60.38)	0.462
q12h[例(%)]	22 (37.93)	16 (30.19)	0.391
q12h转qd	5 (8.62)	5 (9.43)	0.881
种类			
PPIs[例(%)]	55 (100)	53 (100)	
艾司奥美拉唑[例(%)]	45 (77.59)	40 (75.47)	0.793
奥美拉唑[例(%)]	7 (12.07)	7 (13.20)	0.857
其他PPI类	6 (10.34)	6 (11.32)	0.869
日剂量			
20mg[例(%)]	10 (17.24)	4 (7.55)	0.211
40mg[例(%)]	27 (46.55)	31 (58.49)	0.208
80mg[例(%)]	18 (31.03)	12 (22.64)	0.320
其他剂量[例(%)]	3 (5.17)	6 (11.32)	0.402
疗程[天, M (P25,P75)]	3.5 (3.0, 7.0)	5.0 (2.0, 8.5)	0.350

2.5 亚组分析结果

图2为两组患者的亚组分析森林图，结果显示，APACHE II评分<20和SOFA评分<5的患者中，与无预防组相比，药物预防可显著降低SU的发生率，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），而在其他亚组中，两组SU发生率差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

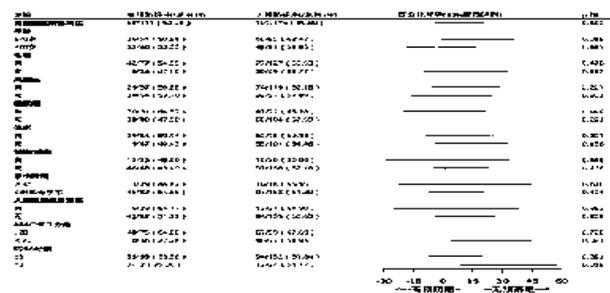


图2 SU发生的亚组森林图

3 讨论

最近一项纳入7744例ICU患者的回顾性研究分析，发现在危重症、脓毒症和有消化道出血风险的成年患者中，SUP对医院死亡率、消化道出血率、ICU住院时间均没有影响^[14]。本研究结果与该研究类似，两组在SU发生率不同类型溃疡发生率、30天死亡率、住院死亡率、ICU住院时间等方面均无统计学差异（ $P>0.05$ ）。然而，我们进一步比较两组患者SU危险因素后发现，有预防组的患者合并休克、

创伤/烧伤、手术时间 >3h、合并使用大剂量糖皮质激素的比率显著多于无预防组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 侧面体现了药物预防 SU 具有一定的效果。

一项大型倾向匹配队列研究 ($N=35312$), 该研究是针对机械通气超过 24 小时的患者, 结果显示 PPIs 治疗的患者肺炎发生率高于 H2RAs 治疗的患者^[15]。CDI 是在肠道定植、生长的一种革兰阳性厌氧菌, 被认为主要参与抗生素相关性腹泻和伪膜性肠炎的发生^[16]。有研究者发现抑酸药会导致 CDI 的发生^[15,17]。而本研究中显示, 在 ICU 患者中, SU 药物预防未显著增加肺炎或 CDI 的发生率, 这与最近的一项回顾性研究^[14] 结果一致。不过, 抑酸药物的使用是否会增加肺炎和 CDI 的发生, 这点都不可忽视。

用于危重患者 SUP 的药物主要选择 PPIs 和 H2RAs^[18]。一项包含 18 项研究 ($N=1,636$) 的荟萃分析报道, PPIs 在抑制胃酸方面比 H2RAs 更有效^[19]。本研究预防用药均为 PPIs, 大部分患者使用的是艾司奥美拉唑, 艾司奥美拉唑为第二代 PPIs, 为奥美拉唑的左旋异构体。一项随机对照研究显示, 在治疗胃炎胃溃疡患者, 艾司奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑相效果相似, 但艾司奥美拉唑的安全性较好^[20]。SUP 时机推荐在具有 SU 危险性因素时尽早使用, 疗程一般 3-7 天, 少数可延至 2 周^[1]。本研究大部分患者 (75.68%) 在入 ICU 48 小时内给药, 给药时机及时, 有溃疡组和无溃疡组的疗程中位数分别为 3.5 天和 5 天, 两组给药途径和给药频次亦相似, 说明预防给药方案对 SU 的发生无显著影响。

另外, 我们根据溃疡发生与否对预防用药的患者进行分组, 通过分析两组患者危险因素后发现, 发生 SU 的患者合并休克的比例更高, 说明休克可能是影响药物预防效果的因素之一。目前大多数危重患者发生胃肠道粘膜糜烂和溃疡的风险增加确切的生理机制尚不明确^[15], 假设的机制包括内脏和胃肠道灌注不足, 粘膜缺血或破坏导致粘膜分泌减少, 以及随后胃肠道损伤的酸产生增加^[21], 而休克通常会引起胃肠道灌注不足, 粘膜缺血^[22]。因此, 重症患者合并休克状态, 是否会影响 SUP 效果, 值得我们进行进一步的研究。

APACHE II 评分是对危重症患者疾病严重程度评估指标之一, 分值 0-71 分^[23]; SOFA 评分是序贯器官衰竭评分, 最高分 24 分, 两者评分值越大病情越严重复杂^[24]。本研究的亚组分析发现, 在 APACHE II 评分 <20 和 SOFA 评分 <5 的患者中, 药物预防组发生 SU 比例更低, 说明 SUP 对病情

严重程度较轻的患者中效果显著, 而对于病情更严重复杂的患者中, 药物预防的效果不佳。

本研究存在一定的局限性。首先, 本研究是一项回顾性、观察性研究, 可能存在混杂因素。其次, 本研究为单中心的, 纳入的人群有限, 有待于更大规模的前瞻性研究数据支持。最后, 本研究可能存在由于下消化道出血导致患者粪便隐血试验阳性而被排除的情况。因此, 对于危重症患者, SUP 是否有效, 需要多中心前瞻性大样本来进一步研究。

4 结论

在危重症患者中, 预防用药对 SU 的发生率无显著影响, 同时不增加肺炎和 CDI 的风险。然而在 APACHE II 评分 <20 和 SOFA 评分 <5 的患者中, 药物预防可能与更低的 SU 发生率有关。

参考文献:

- [1] 柏愚, 李延青, 任旭, et al. 应激性溃疡防治专家建议 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3392-3395.
- [2] Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients [J]. Critical care, 2001(5): 1-8.
- [3] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients [J]. New England journal of medicine, 1994, 330(6): 377-381.
- [4] 李春杏, 王月, 任昭, et al. 基于《质子泵抑制剂临床应用指导原则 (2020 年版)》评价质子泵抑制剂的合理使用情况 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(12): 71-75.
- [5] Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients [J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(26): 2506-2516.
- [6] Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Critical care medicine, 2013, 41(3): 693-705.
- [7] Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive care medicine, 2014, 40: 11-22.
- [8] Bavishi C, Dupont H. Systematic review: the use of proton pump

nhibitorsandincreasedsusceptibilitytoentericinfection[J].Alimentarypharmacology&therapeutics,2011,34(11-12):1269-1281.

[9]WolfeMM.Overviewandcomparisonoftheprotonpumpinhibitorsforthetreatmentofacid-relateddisorders[J].Uptodate, Apr, 2015.

[10]HowellMD,NovackV,GrgurichP,etal.Iatrogenicgastricacid suppressionandtheriskofnosocomialClostridiumdifficileinfection[J].Archivesofinternalmedicine,2010,170(9):784-790.

[11]Ben-MenachemT,MccarthyBD,FogelR,etal.Prophylaxisforstress-relatedgastrointestinalhemorrhage:acosteffectivenessanalysis[J].Criticalcaremedicine,1996,24(2):338-345.

[12]许国铭,萧树东,李兆申,etal.应激性溃疡防治建议[J].中华医学杂志,2002,82(14):1000-1001.

[13]SaeedM,BassS,ChaissonNF.WhichICUpatientsneedstressulcerprophylaxis?[J].ClevelandClinicJournalofMedicine,2022,89(7):363-367.

[14]HuangM,HanM,SongZ,etal.Stressulcerprophylaxisin criticallyilladultpatientswithsepsisatriskofgastrointestinalbleeding:aretrospectivecohortstudy[J].InternalMedicineJournal,2023,53(3):389-396.

[15]MaclarenR,ReynoldsPM,AllenRR.Histamine-2receptor antagonistsvsprotonpumpinhibitorsongastrointestinaltracthemorrhageandinfectiouscomplicationsintheintensivecareunit[J].JAMAinternalmedicine,2014,174(4):564-574.

[16]赵敏,欧阳紫柔,赵建宏.艰难拟梭菌毒素致病机制及毒素基因调控的研究进展[J].微生物学报,2023,63(8):2935-2947.

[17]TrifanA,StanciuC,GirleanuI,etal.ProtonpumpinhibitorstherapyandriskofClostridiumdifficileinfection:Systematicreviewandmeta-analysis[J].Worldjournalofgastroenterology,2017,23(35):6500.

[18]王燕秋,李靖.危重症患者应激性溃疡药物性预防研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(4):316-318.

[19]ToewsI,GeorgeAT,PeterJV,etal.Interventionsforpreventinguppergastrointestinalbleedinginpeopleadmittedtointensivecareunits[J].CochraneDatabaseofSystematicReviews,2018,(6).

[20]吴佳玉,张正伟.艾司奥美拉唑、兰索拉唑与泮托拉唑治疗胃炎胃溃疡的效果分析[J].深圳中西医结合杂志,2023,33(20):114-116.

[21]QuenotJ-P,ThieryN,BarbarS.WhenshouldstressulcerprophylaxisbeusedintheICU?[J].Currentopinionincriticalcare,2009,15(2):139-143.

[22]黄絮,李刚.休克引起的胃肠道功能障碍及诊治进展[J].中日友好医院学报,2013,27(6):351-354.

[23]高凤,谭美金,谢华玲,etal.早期运动干预对ICU患者谵妄的预防及APACHE II的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2023,44(19):1898-1901.

[24]LambdenS,LaterrePF,LevyMM,etal.TheSOFA score—development,utilityandchallengesofaccurateassessmentinclinicaltrials[J].CriticalCare,2019,23:1-9.

作者简介:

蔡玉梅(1992—),女,汉族,福建龙岩,硕士研究生,初级药师,研究方向:重症医学专业临床药学

通讯作者:查娴(1989—),1989年女,汉族,江苏淮安,本科,主管药师,研究方向:重症医学专业临床药学。

基金项目:

2023年,实施单位:东南大学附属中大医院,江苏省药学会--石药医院药学科科研基科研项目(SY202304-1);

2021年,实施单位:东南大学附属中大医院,江苏省药学会-奥赛康医院药理学基金科研项目(A202107)。