

· 药物与临床 ·

重症颅脑损伤合并胃肠和肺部感染与质子泵抑制剂的关系研究

叶其臻¹, 张南生¹, 孙卫军¹, 陈祉琦² (1. 温州医学院附属第一医院药学部, 浙江 温州 325005; 2. 绍兴文理学院元培学校, 浙江 绍兴 312000)

[摘要] **目的** 分析重症颅脑损伤患者使用质子泵抑制剂(PPIs)出现胃肠道感染、医院获得性肺炎(HAP)的发生率,探讨重症颅脑损伤患者如何正确使用PPIs。**方法** 查阅2011—2012年入院的141例重症颅脑损伤患者的病历,按未使用PPIs(17例)、长时间使用PPIs(59例)与短时间使用PPIs(65例)分为3组,并对使用PPIs后相关感染风险因素进行分析。**结果** 使用PPIs组中胃肠道感染、HAP发生率较高,特别是长时间(超过9 d)使用者。用不同多变量的logistic回归分析,经GCS评分校正后,长时间使用PPIs是一风险因素。**结论** 长时间使用PPIs可能是重症颅脑损伤患者胃肠道感染及HAP的风险因素之一。临床使用PPIs时,除考虑病情外,还应注意使用时间。

[关键词] 重症颅脑损伤;质子泵抑制剂;风险因素

[中图分类号] R975.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)01-0065-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.018

Relationship between gastrointestinal and pulmonary infection with PPIs in severe craniocerebral injury patients

YE Qizhen¹, ZHANG Nansheng¹, SUN Weijun¹, CHEN Zhiyi² (1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325005, China; 2. Yuanpei College, Shaoxing University, Shaoxing 312000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the occurrence rate of gastrointestinal and pulmonary infection and hospital acquired pneumonia (HAP) in severe craniocerebral injuries in my hospital using proton pump inhibitors (PPIs), discuss the right way to use PPIs for severe craniocerebral injuries. **Methods** The case histories of 141 severe craniocerebral injuries in my hospital from 2011 to 2012 were looked up, and divided into three groups as follows: the group that never used PPIs (17 cases), the group that used PPIs for a long time (59 cases), and the group that used PPIs for a short time (65 cases), and the risks of getting infected using PPIs were analyzed in those three groups above. **Results** The patients in PPIs group had a higher risk of gastrointestinal tract infection and HAP, especially who were treated with PPIs more than 9 days. Adjusted by GCS score, using PPIs for a long time was a risk factor in different multivariate logistic. **Conclusion** Using PPIs for a long time might be a risk factor of gastrointestinal tract infection and HAP. Therefore, apart from considering the state of illness, more attention should be paid to the using time when use PPIs.

[Key words] severe traumatic brain injury; proton pump inhibitors; risk factors

重症颅脑损伤患者为预防应激性溃疡和消化道出血,普遍使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)。而有关PPIs是否导致胃肠道感染、肺炎发生率增加的疑问也开始见诸报道中^[1]。本研究通过对我院2011年1月至2012年12月间收治的重症颅脑损伤患者的全部病历资料进行回顾性分析,对比患者住院期间胃肠道感染、医院获得性肺炎(HAP)的发生率,探讨PPIs是否为重症颅脑损伤患者的风险因素之一。同时为医院在治疗重症颅脑

损伤患者时合理使用PPIs,及出现胃肠道感染和HAP的原因提供参考。

1 资料与方法

1.1 基本资料 2011年1月至2012年12月我院神经外科收治的重症颅脑损伤患者中,格拉斯哥评分(GCS评分)3~8分、住院时间大于48 h者共141例(男性102例,女性39例),其中脑挫伤87例,轴索损伤4例,硬膜外血肿13例,硬膜下血肿13例,重型脑损伤10例,脑血肿8例,小脑血肿3例,基底节血肿1例,脑干挫伤2例。根据是否使用PPIs,把患者分为未使用PPIs组和使用PPIs组2组。未使用PPIs组(A组)一共17例,男性13例,女性4例,年龄(45±20)岁,GCS评分为(7±1)分;使用

[作者简介] 叶其臻, 本科, 药师. Tel: 13506510393; E-mail: yeqizhen@hotmail.com

[通讯作者] 张南生. Tel: (0577) 55579587; E-mail: zns6701@163.com

PPIs组(根据使用时间的中位数为9 d,分为<9 d和>9 d)再分为:短时间使用组(B组)65例,男性48例,女性17例,年龄(53±17)岁,GCS评分为(6±2)分;长时间使用组(C组)59例,男性40例,女性19例,年龄(51±16)岁,GCS评分为(6±1)分。对所有患者根据病情进行脱水、抗炎、静脉及肠道营养支持各项治疗。A组除常规治疗外,包括未使用抑酸剂或H₂受体拮抗剂(雷尼替丁注射剂);B组与C组,PPIs的使用情况为静脉注射或滴注奥美拉唑20~80 mg/d、埃索美拉唑40 mg/d、泮托拉唑冻干粉40 mg/d等,使用时间为2~39 d,平均9.14 d。

这3组在年龄、性别、及GCS评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 ①重度颅脑损伤入选标准:根据Glasgow昏迷评分后,患者GCS评分为3~8分者。②HAP诊断标准:诊断标准符合中华医学会呼吸病学分会制定的医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)。③胃肠道感染诊断标准^[2]:患者出现发热($\geq 38^{\circ}\text{C}$)、腹胀、腹泻。外周血细胞计数升高或中性粒细胞比例升高,粪便常规镜检高倍视野白细胞10个,排除非感染性因素,并无其他系统感染。

1.3 统计分析 采用SPSS 10.0软件对查阅到的数据进行统计学分析^[3]。计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用 t 检验。同时用logistic回归分析发生胃肠道感染的危险因素, $P<0.05$ 即有统计学意义。

2 结果

2.1 发生感染情况 入选的141例患者,①发生胃肠道感染:A组与(B+C)组、A组与B组之间无显著性差异($P>0.05$),而B组与C组之间则有显著性差异($P<0.05$);②发生HAP:A组与(B+C)组、A组与B组之间无显著性差异($P>0.05$),而B组与C组、A组与C组之间有显著性差异($P<0.05$);感染例数见表1。

表1 PPIs治疗后发生感染的情况

组别	胃肠道感染		医院获得性肺炎	
	感染例数	未感染例数	发生例数	未发生例数
A组(n=17)	1	16	1	16
B组(n=65)	5	60	9	56
C组(n=59)	12	47	24	35

2.2 危险因素分析 应用多因素logistic回归分析,以是否发生胃肠道感染为因变量,以GCS评分、是否使用PPIs及使用PPIs的时间等为自变量。其中因素赋值:病例中性别按男女分别赋值0、1;是否

使用PPIs分别赋值0、1;PPIs使用时间分别赋值0(没有使用)、1(使用时间<9 d)、2(使用时间 ≥ 9 d);GCS评分按3~8分别赋值1~6;是否气管插管分别赋值0、1;是否胃肠道感染分别赋值0、1;是否发生HAP分别赋值0、1。回归分析显示GCS评分、是否使用PPIs等均不是其风险因素,而使用时间是其风险因素($OR=3.354, 95\% CI 1.253\sim 8.978, P=0.016$)。

同理,以是否发生HAP为因变量,以GCS评分、是否使用PPIs及使用PPIs的时间为自变量,其中因素赋值同上,结果显示是否使用PPIs不是发生HAP的风险因素,GCS评分和使用PPIs的时间为发生HAP的风险因素。详见表2。

表2 HAP感染风险因素logistic回归分析

自变量	OR值	95% CI	P值
GCS评分	0.657	0.499~0.865	0.003
使用PPIs时间	4.48	1.910~10.504	0.001

3 讨论

应激性溃疡是重症颅脑损伤的常见并发症,亦称库欣(Cushing)溃疡。属急性胃黏膜病变,发生率为17.4%~28.8%,重症颅脑损伤并发应激性溃疡出血者病死率高达50%~60%^[4],控制应激性溃疡是重症颅脑损伤治疗过程中重要的环节。颅脑损伤后应激性溃疡是由于丘脑下部或低位脑干损伤,造成神经体液调节与内分泌失衡后,多种因素综合作用的结果。可见,胃黏膜屏障破坏是颅脑损伤后应激性溃疡病变形成的基础,胃酸和胃蛋白酶的侵袭作用则是促使病变发展和引起溃疡出血的必要条件,保持胃腔内正常pH是预防应激性溃疡的关键^[5]。PPIs通过特异性作用于胃黏膜壁细胞,降低壁细胞中H⁺,K⁺-ATP酶活性而抑制胃酸分泌,对基础胃酸及刺激性胃酸分泌有强效的抑制作用,且作用时间长达24 h以上,目前广泛用于应激性溃疡的预防和治疗。

本研究中,患者入院后使用PPIs治疗的124例患者中,发生应激性溃疡30例,且只有1例出现呕血1次,其他均为胃液为咖啡色或粪便隐血,且持续时间较短(12~48 h),其余病例胃液未呈咖啡色或粪便隐血阴性,此结果支持PPIs对重症颅脑损伤后应激性溃疡的防治有明显的的作用。而141例患者中发生胃肠道感染的18例,其中长时间使用PPIs(超过9 d)的患者发生胃肠道感染有12例,占该组病例的20.3%,而短时间组发生率为7.7%,由此可见,长时间使用PPIs患者胃肠道感染率明显提高。据文献报道^[2]间隔使用PPIs(使用3 d,停用2 d后再使

用)在临床效果上无显著差异,但可显著降低胃肠道感染发生率,建议临床使用时借鉴或再论证。小肠内存在肠道正常菌群,而应用PPIs可以改变肠道正常菌群,肠道菌群失调是一些感染性腹泻的危险因素^[6]。益生菌还有直接或间接调节菌群或免疫系统的作用,从而达到预防和治疗疾病的目的。在重症颅脑损伤患者中,使用PPIs预防和治疗时,若同时使用益生菌类药物,将能够降低胃肠道感染的发生率^[7]。

重症颅脑损伤主要指广泛脑挫裂伤、广泛颅脑骨折、脑干损伤或颅脑血肿,昏迷时间在6h以上,意识逐渐加重或出现再昏迷,有明显神经系统阳性体征,有明显的生命体征变化,GCS评分3~8分^[8]。GCS评分是颅脑损伤公认的评价标准,对颅脑损伤预后判断有积极意义。有报道显示^[9]颅脑损伤越重,GCS评分越低,病死率越高,肺部感染能否得到有效控制也与GCS评分有关。表2结果表明,GCS评分是重症颅脑损伤患者HAP的风险因素也与之相符。因本研究为回顾性,而在医院中,重症颅脑损伤患者(GCS评分在3~8分之间)入院时大部分的患者都会使用PPIs预防应激性溃疡,故A组(未使用组)的病例数偏少,病情也相对较轻,其GCS的评分除了4个4~6分而其余为7~8分,而B、C组中患者病情相对严重,GCS评分3~6分的分别有23例和30例,可能会对结果有所偏颇。但通过数据分析表明长时间使用组发生胃肠道感染与肺部感染与未使用组、短时间使用组均有显著性差异,说明长时间使用是发生感染的关键因素。若有条件,在患者入院时就能随机分组,并增加各组入组的数量,则能为临床使用提供更为科学、全面的依据。

既往的研究认为PPIs增加胃液pH值,使细菌,尤其是革兰阴性菌在胃腔内的定植成为可能,增殖的细菌进而逆向移行进入咽喉部和口咽部,并随分泌物吸入到下呼吸道造成肺部感染。已有研究表明^[10,11],PPIs可能促进社区和医院获得性肺炎的发生。Eom等^[12]所作Meta分析也表明PPIs可能由此引起肺炎。笔者经过统计分析发现,短时间使用PPIs与未用药组相比,HAP发生率无显著性增加,而长时间用药组的HAP发生率较高,达40.7%,经GCS评分矫正后的多变量logistic回归,长时间使用PPIs仍旧是发生HAP的一种危险因素。

临床研究结果证明^[13],胃液pH ≥ 4.0 时几乎无应激性溃疡发生,应激性溃疡的发生率显著低于pH < 4.0 者。我国《应激性溃疡防治建议》^[14]指出,有使用PPIs的适应证,尚未明确停药指征,而造成部分患者维持至出院前,不但增加患者负担同时也使不良反应发生增加。据报道^[15],监测患者胃液pH值,根据pH预防性应用抑酸剂,并作为重症

患者应激性溃疡的用药指征。而本研究为回顾性,原病历中没有做胃液pH值的记录(一般的检查和护理都没特别要求)。因此,在实际使用过程中,若能增加对患者胃液pH值的测定,及时监测胃液pH值,既达到预防应激性溃疡发生也为临床正确使用PPIs提供参考。

目前应用PPIs预防和治疗颅脑外伤后的应激性溃疡已被临床医生广泛接受,但大量、长期应用PPIs后容易造成感染发生率增加的问题没引起足够重视。笔者在分析总结既往病历的基础上,结合有关文献报道,提出自己看法,望为合理使用PPIs提供参考意见。

【参考文献】

- [1] 王小蕾,王蔚虹.长期服用质子泵抑制剂需要关注的临床问题[J].临床药物治疗杂志,2009,7(4):6-11.
- [2] 钟天安,王建奇,姚鹏飞,等.重型颅脑损伤后应激性溃疡防治与胃肠道感染的相关性及对策[J].中华神经医学杂志,2006,5(8):823-825.
- [3] 钱素卿,牛慧云.SPSS软件在医药学科研工作中的应用[J].中国误诊学杂志,2010,10(16):4022-4023.
- [4] 刘明铎,王伟民,王国良.实用颅脑损伤学[M].北京:人民军医出版社,2003:373-374.
- [5] 高英丽,朱京慈.颅脑损伤后应激性溃疡的发病机制及预防[J].中国创伤杂志,2005,21(6):478-479.
- [6] Leonard J,Marshall JK,Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. Am J Gastroenterol,2007,102(9):2047-2056.
- [7] 苏惠崧,贾青,赵蓉,等.益生菌联合肠内营养对重度颅脑损伤病人的疗效观察[J].肠外与肠内营养,2011,18(4):235-237.
- [8] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2003:268.
- [9] 张波,丁美修.重型颅脑损伤并发肺部感染与GCS评分和预后关系探讨[J].中国厂矿医学,2001,14(1):8-9.
- [10] Herzig SJ,Howell MD,Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia[J]. JAMA,2009,301(20):2120-2128.
- [11] Gulmez SE,Holm A,Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study[J]. Arch Intern Med,2007,167(9):950-955.
- [12] Eom CS,Jeon CY,Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ,2011,183(3):310.
- [13] Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding[J]. Am J Health Syst Pharm, 2005,62(suppl2):s11-s17.
- [14] 中华医学杂志编辑委员会.应激性溃疡防治建议[J].中华医学杂志,2002,82(14):1000-1001.
- [15] 李允美,纪淑琴,庄玉珍.根据胃液pH值应用抑酸剂对重症患者应激性溃疡的预防作用[J].山东医药,2005,45(12):57.

【收稿日期】 2013-07-14 【修回日期】 2013-12-11

【本文编辑】 陈静