文章编号:1000-5404(2013)23-2521-04

论著

质子泵抑制剂对危重监护病房医院获得性肺炎发展及预后的影响

赵倩瑜[1],卓 超[1,2],黎毅敏[2],钟南山[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院呼吸内科[1];510120 广州,广州医科大学附属第一医院,广州呼吸疾病研究所[2])

[摘要] **目的** 探讨质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)对危重监护病房(ICU)内医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia,HAP)患者感染发展和预后的影响。**方法** 回顾性调查某教学医院2011年入住ICU,并存在误吸危险因素的HAP患者临床资料,根据是否使用PPI分组,对照分析2组肺炎进展和预后情况,并分析PPI剂量对肺炎的影响。**结果** 符合入选条件者共65例,PPI组患者45例,对照组为20例。基线调查2组基础疾病和各项感染指标,均无统计学差异。经过1周综合治疗后,PPI组与对照组患者相比,体温(40%)、白细胞计数(62.2%)、氧合指数(75.6%)、动脉血气pH值(51.1%)及A-aDO$_2$异常者(77.8%)较多;影像学上可观察到PPI组更易出现感染灶增多情况(51.1%),更易合并血流感染(40.0%);评估抗感染治疗效果PPI组较差,28 d死亡率较高(37.8%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。PPI剂量对HAP感染加重与否无明显影响($P>0.05$)。**结论** 使用PPI的HAP患者抗感染治疗效果较未使用者差,且预后欠佳。在HAP的治疗中,需慎重应用PPI。不同的PPI剂量,对肺炎发展影响不明显。

[关键词] 质子泵抑制剂;医院获得性肺炎;危重监护病房
[中图法分类号] R563.1;R978.63 [文献标志码] A

Effect of proton pump inhibitors on development and prognosis of hospital-acquired pneumonia in intensive care unit

Zhao Qianyu[1], Zhuo Chao[1,2], Li Yimin[2], Zhong Nanshan[2] ([1]Department of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Guangzhou Institute of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510120, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of the proton pump inhibitors (PPI) on the development and prognosis of hospital-acquired pneumonia (HAP) patients in intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective study was carried out on HAP patients with risk factors of aspiration from ICU of our hospital in the year of 2011. After their clinical data were collected, they were divided into 2 groups according to using PPI or not. The process and prognosis were compared between the 2 groups. And the effect of different doses of PPI was investigated. **Results** A total of 65 cases of HAP were recruited in this study. There were 45 cases receiving PPI treatment and the rest of 20 cases without during the disease course. No statistically difference was found in basic diseases and indicators of various infections between 2 groups. After 1 week's treatment, there were more patients from PPI group having fever (40%), increased white blood cell count (62.2%), lower oxygenation index (75.6%), lower arterial blood gas pH value (51.1%) and abnormal A-aDO$_2$ (77.8%) than those from control group. In addition, CT scanning showed there were more patients having increased infectious foci (51.1%) and prone to bloodstream infection (40.0%). The anti-infective effect of PPI was poor, and the mortality reached the highest on the day 28 (37.8%), with statistically difference between the 2 groups ($P<0.05$). However, there was no difference ($P>0.05$) between the cases in which different defined daily doses (DDD) were applied. **Conclusion** PPI is beneficial to HAP patients in ICU, and even causes poor prognosis. In the treatment of HAP, PPI should be used with caution. Different doses of PPI have no effect on the progress of the disease.

[**Key words**] proton pump inhibitors; hospital-acquired pneumonia; intensive care unit

Corresponding author: Zhuo Chao, E-mail: chaosheep@sina.com

[通信作者] 卓 超,E-mail:chaosheep@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131022.1411.014.html(2013-10-22)

医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)是指患者入院时不存在,也不处于感染潜伏期,而于入院48 h及以后发生的肺炎[1]。在呼吸科和危重监护病房(ICU)占有较大比例,国内报告为院内感染比例的29.5%[2]。HAP患者病死率高,为33%~50%[3],其住院时长、医疗花费较高[4]。目前,对于保护HAP患者胃黏膜方面,质子泵抑制(proton pump inhibitors, PPI)的应用非常广泛。国外研究表明,PPI应用是发生社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, cAP)的危险因素[5-8],但对于存在误吸因素的HAP患者,使用PPI对原有肺部感染及抗感染疗效的影响,目前尚缺乏系统研究。为此,本研究回顾性分析了某教学医院2011年入住ICU的HAP患者的临床资料,探讨PPI的使用与肺部感染发展和预后之间的关系,评价PPI在HAP中使用的利弊。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取某教学医院2011年ICU病房的HAP患者的临床资料,符合美国CDC 2008年HAP诊断标准[9],均存在机械通气、留置胃管或意识障碍等误吸因素。排除标准:剔除新生儿和儿科、24 h内死亡或入院至出院未满24 h患者资料;病程中使用过除PPI以外的抑酸剂者。患者资料包括性别、年龄、基础疾病、临床症状和体征、入院时和治疗过程中APACHEⅡ评分,辅助检查结果报告,以及HAP转归和患者预后。

病原菌检测:患者入院后48 h获得的合格标本,包括纤维支气管镜取痰、肺泡灌洗液或肺组织送检培养。呼吸道标本和(或)血液由该医院微生物室行病原菌检测。

1.2 分组

参照Eom等[7]的报道,将PPI使用1周作为判断患者感染病情变化的时间节点。将符合条件的HAP患者分为PPI组和对照组,PPI组为拟诊HAP后连续1周或1周以上使用了PPI药物,对照组为住院期间未使用过PPI,也未使用过其他抑酸剂者。对比分析2组患者肺部感染发展和预后的区别,进一步分析不同PPI使用剂量与感染发展的关系,奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑4种药物的剂量比较采用每日总剂量/限定日剂量(DDD)表示。

1.3 预后判断

观察2组患者在病程中是否有复合菌感染或合并于呼吸道相同病原菌的血流感染,以及出院时的抗感染治疗效果,以了解PPI对HAP患者感染发展及预后有无影响。以"抗菌药临床评价疗效标准"分为4级:①痊愈:临床症状、体征及实验室检查恢复正常,细菌培养转阴;②显效:临床症状、体征明显好转,实验室检查未完全正常,细菌培养转阴或2种菌培养后仍有1种细菌阳性;③进步:临床症状、体征有改善,实验室检查未恢复正常,细菌培养仍为阳性;④无效:临床病情加重或死亡,细菌培养阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,均数间比较用t检验,非正态分布计量资料用非参数秩和检验。计数资料以率表示,率之间比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 基本资料、基础疾病及病原学分布情况

符合入选条件患者65例,2组患者基本资料见表1。2组患者入院时基础疾病及病情严重程度无明显差异。45例PPI组患者共使用PPI药物4种,其使用频率依次为:奥美拉唑40例,埃索美拉唑15例,兰索拉唑2例和泮托拉唑1例;病程中只使用过1种药物者32例,使用2种或以上者13例。给药方式为静脉给药和口服给药。用药剂量≤1 DDD者27例。可追踪到的非重复临床分离株共68株,2组病原学分布情况无统计学差异($\chi^2=0.759$, $P=0.448$,表2)。

2.2 PPI对抗感染治疗1周后的影响

2组HAP患者的感染情况变化及预后见表3。经过1周病程后,PPI组和对照组相比,除$p(CO_2)$、$p(O_2)$和APACHEⅡ评分无统计学差异外,体温、白细胞计数、氧合指数、血气pH值和肺部影像学等指标均有统计学差异($P<0.05$),提示PPI组感染有加重趋势。

表1 2组HAP患者基本情况和病情严重程度比较

组别	性别(例)		年龄	住院时间	APACHEⅡ	基础疾病[n(%)]									
	男	女	(岁,$\bar{x}\pm s$)	(d,$\bar{x}\pm s$)	评分($\bar{x}\pm s$)	充血性心脏衰竭	脑血管疾病	截瘫/偏瘫	意识障碍	慢性肺疾病	胸腔积液	消化性溃疡病/出血	肝病	糖尿病	肾脏疾病	癌症
PPI组	36	9	60±12	53±47	21±5	22(48.9)	10(22.2)	7(15.6)	16(35.6)	15(33.3)	27(60.0)	12(26.7)	6(13.3)	6(13.3)	19(42.2)	14(31.1)
对照组	13	7	69±13	54±43	21±6	7(35.0)	5(25.0)	4(20.0)	6(30.0)	7(35.0)	11(55.0)	2(10.0)	1(5.0)	3(15.0)	6(30.0)	2(10.0)
t值或χ^2值	0.968		0.879	0.113	0.258	1.081	0	0.007	0.191	0.017	0.143	1.397	0.321	0	0.434	2.285
P值	0.325		0.383	0.910	0.797	0.298	1	0.934	0.662	0.896	0.706	0.237	0.571	1	0.510	0.131

基础疾病[n(%)]				入院时治疗措施[n(%)]				实验室检查[n(%)]						
免疫系统疾病	酒精/药物滥用	神经肌肉疾病	择期手术	镇静剂	非甾体抗炎药	全身用类固醇激素	吸入性类固醇激素	抗凝剂	体温>38℃	WBC>10×10^9/L或<4×10^9/L	氧合指数<300 mmHg	$p(O_2)$<60 mmHg	$p(CO_2)$>50 mmHg	pH<7.35或>7.45	A-aDO_2>100
4(8.9)	2(4.4)	2(4.4)	9(20.0)	27(60.0)	3(6.7)	24(53.3)	14(31.1)	15(33.3)	10(22.2)	26(57.8)	25(55.6)	5(11.1)	12(26.7)	18(40.0)	30(66.7)
2(10.0)	1(5.0)	4(20.0)	4(20.0)	7(35.0)	1(5.0)	10(50.0)	8(40.0)	8(40.0)	3(15.0)	11(55.0)	10(50.0)	5(25.0)	8(40.0)	10(50.0)	12(60.0)
0	0.091	2.358	0	3.469	0	0.062	0.489	0.269	0.113	0.044	0.172	1.124	1.156	0.565	0.269
1	0.763	0.125	1	0.063	1	0.804	0.485	0.604	0.737	0.835	0.678	0.289	0.282	0.452	0.604

表 2 2 组 HAP 患者病原学分布[株(%)]

组别	株数	鲍曼不动杆菌	铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	嗜麦芽窄食单胞菌	肠杆科细菌	其他
PPI 组	50	16(32.0)	5(10.0)	7(14.0)	5(10.0)	8(16.0)	9(18.0)
对照组	18	4(22.2)	5(27.8)	4(22.2)	3(16.7)	1(5.6)	1(5.6)

表 3 2 组 HAP 患者感染各项指标比较

组别	n	体温 >38 ℃ [n(%)]	WBC >10×10^9/L 或 <4×10^9/L[n(%)]	氧合指数 <300 mmHg [n(%)]	$p(O_2)$ <60 mmHg [n(%)]	$p(CO_2)$ >50 mmHg [n(%)]	血气 pH <7.35 或 >7.45[n(%)]	A-aDO_2 >100 [n(%)]	APACHE Ⅱ 评分($\bar{x}\pm s$)	肺部渗出性病灶增多[n(%)]
PPI 组	45	18(40.0)	28(62.2)	34(75.6)	11(24.4)	16(35.6)	23(51.1)	35(77.8)	21 ±6	23(51.1)
对照组	20	1(5.0)	5(25.0)	10(20.0)	2(10.0)	10(50.0)	4(20.0)	10(50.0)	19 ±5	3(15.0)
t 值或 χ^2 值		8.199	7.67	4.135	1.016	1.204	5.519	5.015	0.870	7.523
P 值		0.040	0.006	0.042	0.314	0.273	0.019	0.025	0.388	0.006

表 5 不同 PPI 剂量患者治疗 1 周后各项感染指标比较

剂量	n	体温 >38℃ [n(%)]	WBC >10×10^9/L 或 <4×10^9/L[n(%)]	氧合指数 <300 mmHg [n(%)]	$p(O_2)$ <60 mmHg [n(%)]	$p(CO_2)$ >50 mmHg [n(%)]	血气 pH <7.35 或 >7.45[n(%)]	A-aDO_2 >100 [n(%)]	APACHE Ⅱ 评分($\bar{x}\pm s$)	肺部渗出性病灶增多[n(%)]
≤1 DDD	27	11(40.7)	16(59.3)	21(77.8)	8(29.6)	12(44.4)	15(55.6)	24(88.9)	21 ±4	17(63.0)
>1 DDD	18	7(38.9)	12(66.7)	13(72.2)	3(16.7)	4(22.2)	8(44.4)	11(61.1)	20 ±8	6(33.3)
t 值或 χ^2 值		0.015	0.252	0.005	0.406	2.328	0.534	3.348	0.379	3.794
P 值		0.901	0.616	0.944	0.524	0.127	0.466	0.067	0.707	0.051

2.3 PPI 对肺炎患者出院时治疗效果和预后的影响

2 组患者发生复合菌感染的概率类似,但 PPI 组更易合并血流感染。且出院时评估抗感染治疗效果 PPI 组较差,28 d 死亡率也较高。抗菌药临床评价,PPI 组无患者痊愈,显效 3 例(6.7%),进步 10 例(22.2%),无效 32 例(71.1%);对照组无患者痊愈,显效 3 例(15.0%),进步 13 例(65.0%),无效 4 例(20.0%);2 组差异有统计学意义($\chi^2=3.617$,$P<0.01$)。见表 4。

表 4 2 组 HAP 患者出院时转归及预后比较[n(%)]

组别	n	复合菌感染	合并血液感染	28 d 死亡率
PPI 组	45	14(31.1)	18(40.0)	17(37.8)
对照组	20	5(25.0)	2(10.0)	1(5.0)
χ^2 值		0.060	5.802	7.429
P 值		0.806	0.016	0.006

2.4 PPI 使用剂量对抗感染治疗的影响

PPI 组患者每日用药剂量≤1 DDD 者 27 例,>1 DDD 者 18 例。入院时使用较大或较小剂量者,在基础疾病及病情严重程度上无明显差异,但使用较大剂量的患者,更多被给予了全身用类固醇激素治疗。由表 5 可知,使用不同剂量的 PPI,对患者抗感染治疗无明显影响。

3 讨论

ICU 的 HAP 患者因长期使用糖皮质激素,或合并其他系统疾病的原因,常使用 PPI 预防应激性溃疡和保护胃黏膜。但有关 PPI 对 HAP 病情发展变化的影响尚无定论。本研究发现,PPI 的使用对 HAP 的病情变化存在负面影响。PPI 组感染和呼吸功能异常者较多,影像学上也可观察到感染灶增多。此外,13 例(28.9%)PPI 组患者病程中短时间内(≤3 d)出现感染好转-恶化-好转-恶化的现象,而对照组中仅有 1 例(5%)出现这种情况。究其原因,可能与下列因素有关。首先,入住 ICU 的肺炎患者几乎都使用了呼吸机辅助通气,并多次进行纤维支气管镜检查和治疗,在此过程中,患者发生误吸的概率高。国外多项研究证明 PPI 使胃内 pH 值高,导致革兰阴性杆菌易于定植,进而通过误吸由消化道逆行至呼吸道[10-13]。国内有学者曾通过机械通气患者消化道和呼吸道细菌的同源性证明了这种逆行的可能性[14]。其次,PPI 在抑制消化道质子泵的同时,也同时抑制存在于呼吸道的质子泵,导致喉和肺部的细菌定植增加[13,15]。体外研究证明,抑酸剂会影响中性粒细胞和自然杀伤细胞的功能,从而削弱对病原菌的清除[16-17]。以上因素共同导致 HAP 病情复杂,反复发作,预后不佳。研究中 28 d 死亡率的数据也证实了这个论点。

有关 PPI 使用对肺部感染的病原谱影响,国外在社区获得性肺炎(CAP)研究较多。文献[5]显示,使用 PPI 的 CAP 患者并非由肠道细菌或口腔细菌引起。而本研究结果与文献报道一致,PPI 组与对照组之间所分离的病原菌并无差异。既往有研究认为 PPI 的剂量越高,其 CAP 发生的关联强度就越高,随着治疗时间的延长,关联强度则降低[10]。但 Gulmez 等[11]持有不同意见,认为剂量与 CAP 之间关系不明显。本研究的数据分析发现,就 HAP 而言,剂量因素与肺炎发展之间的关系并不明显。相较于 CAP 患者,处于 ICU 的 HAP 患者病情更加严重和复杂,存在误吸危险时间长,发生胃黏膜损伤的概率高,随着患者病情变化使用 PPI 剂量常常有所调整,用药剂量多变,因此很难分析剂量对感染的确切影响。

综上所述,在 HAP 患者的预防性使用 PPI 的临床

决策中,应遵循循证医学原则,权衡 PPI 的使用对病患的利弊,慎重考虑是否应用 PPI,以避免 PPI 对抗感染治疗效果造成影响。本研究属于回顾性分析,因为 ICU 患者病情较重,较多的患者都使用了 PPI,故对照组入选病例较少。下一步应更广泛地收集病例,以便明确地分析 PPI 与 HAP 转归的影响。

参考文献:

[1] Tablan O C, Anderson L J, Besser R, *et al*. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee[J]. MMWR Recomm Rep, 2004, 53(RR-3): 1-36.

[2] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-203.

[3] American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.

[4] Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, *et al*. Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2006, 27(5): 493-499.

[5] Meijvis S C, Cornips M C, Voorn G P, *et al*. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and the risk of pneumonia[J]. Eur Respir J, 2011, 38(5): 1165-1172.

[6] Heidelbaugh J J, Kim A H, Chang R, *et al*. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2012, 5(4): 219-232.

[7] Eom C S, Jeon C Y, Lim J W, *et al*. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. CMAJ, 2011, 183(3): 310-319.

[8] Thomson A B, Sauve M D, Kassam N, *et al*. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(19): 2323-2330.

[9] Luna C M, Blanzaco D, Niederman M S, *et al*. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 676-682.

[10] Laheij R J, Sturkenboom M C, Hassing R J, *et al*. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs[J]. JAMA, 2004, 292(16): 1955-1960.

[11] Gulmez S E, 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] Nealis T B, Howden C W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? [J]. Am J Ther, 2008, 15(6): 536-542.

[13] Savarino V, Di-Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety[J]. Pharmacol Res, 2009, 59(3): 135-153.

[14] 代芊, 邓宏, 黄汉朝, 等. GM-PFGE 在院内肺炎逆行感染途径研究中的应用[J]. 中国公共卫生, 2000, 16(3): 236-238.

[15] Altman K W, Waltonen J D, Tarjan G, *et al*. Human lung mucous glands manifest evidence of the H^+/K^+-ATPase proton pump[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2007, 116(3): 229-234.

[16] Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity[J]. Gen Pharmacol, 1995, 26(6): 1413-1418.

[17] Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, *et al*. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors--inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(Suppl 1): 74-81.

(**收稿**:2013-06-19;**修回**:2013-08-07)

(编辑 张 维)

(上接 2520 页)

2 讨论

本例患者表现为贫血、白细胞减少及血小板减少,按 AA 治疗了 2 年,效果不好。经肾活检及抗核抗体谱结果诊断为“系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎”,给予激素治疗后效果明显。狼疮患者三系减少常见,主要由狼疮活动细胞毒型变态引起细胞溶解所致[3];少数 SLE 患者存在针对造血干细胞的高效价自身抗体也可致三系减少[4]。SLE 的骨髓象特点:多为增生性骨髓象,骨髓红系及巨核细胞数量增生良好,Ret/Nc 不降低;而 AA 的骨髓象特点表现为:多部位增生减低,三系造血细胞减少,淋巴及非造血细胞相对增多,Ret/Nc 降低。SLE 是一种复杂的自身免疫性疾病,以出现多种自身抗体为特征[5],临床表现多样化,尤其在早期没有特异性特征,可以仅仅表现为 1~2 个系统受损[6],故极易误诊。很多患者早期表现不典型,自身抗体仅表现为未分化型结缔组织病[7]。诊断主要依据详细病史询问、仔细的体格检查及实验室检查,其中自身抗体谱的筛查及追踪尤为重要。因此临床医师应加强业务学习,提高对本病的警惕性,对临床治疗进行全面仔细的综合分析,尤其遇到治疗效果不好的患者,要深究原因,考虑系统性疾病的可能。广大临床医师应重视三系减少的鉴别诊断,特别是血液科医师应了解 SLE 的血液学改变,帮助临床诊断,减少误诊及漏诊。

参考文献:

[1] Bezalel S, Asher I, Elbirt D, *et al*. Novel biological treatments for systemic lupus erythematosus: current and future modalities[J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(8): 508-514.

[2] Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 292-300.

[3] 李圣楠, 黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.

[4] Hahn B H. Belimumab for systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1528-1535.

[5] Chan V S, Tsang H H, Tam R C, *et al*. B-cell-targeted therapies in systemic lupus erythematosus[J]. Cell Mol Immunol, 2013, 10(2): 133-142.

[6] Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update[J]. BMC Med, 2013, 11: 88.

[7] Kronbichler A, Mayer G. Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases[J]. BMC Med, 2013, 11: 95.

(**收稿**:2013-09-24;**修回**:2013-10-15)

(编辑 龙 亮)