

## 罗沙替丁在重症患者应激性溃疡预防中的应用

娄然<sup>1</sup> 朱曦<sup>2</sup> 宋继文<sup>3</sup> 顾永恩<sup>3</sup> 王鹏<sup>4</sup> 朱波<sup>4</sup> 姜利<sup>1</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学宣武医院重症医学科,北京 100053; <sup>2</sup>北京大学第三医院危重医学科,北京 100191; <sup>3</sup>四环制药有限公司,北京 101114; <sup>4</sup>首都医科大学附属复兴医院重症医学科,北京 100038

通信作者:朱波,Email:zhubo123123@sina.com

**【摘要】目的** 分析罗沙替丁预防应激性溃疡(SU)的有效性和安全性。**方法** 选择2017年10月至2018年3月首都医科大学附属复兴医院重症监护病房(ICU)收治的入住时间 $\geq 5$  d、机械通气时间 $> 48$  h、具有发生SU危险因素成年患者作为研究对象,将患者随机分为试验组(罗沙替丁组)和对照组(奥美拉唑组)。记录患者人口学资料、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)及入组1、3、5 d序贯器官衰竭评分(SOFA)、肠内营养和消化道出血情况。比较两组入组5 d内的胃液pH均值和pH $\geq 4.0$ 的时间占比;首次用药前及用药5 d结束后的胃液细菌培养和病原菌检测结果;入组1、3、5 d检测便潜血。记录是否出现不良反应、ICU住院时间及总住院时间及28 d预后。采用Logistic逐步回归分析应激性溃疡出血(SUB)发生的危险因素,比较发生SUB与未发生SUB患者的疾病严重程度、器官功能状态和营养支持治疗喂养量。**结果** 共入选患者36例,试验组和对照组各18例,两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、APACHE II评分及入组1、3、5 d SOFA评分、每24 h内胃液pH均值及pH $\geq 4.0$ 的时间占比、肠内营养治疗及消化道出血病例数、ICU住院时间及总住院时间、28 d病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),研究期间无药物不良反应发生。Logistic回归模型提示,高血压为ICU内患者发生SUB的危险因素[优势比(OR)=4.52,95%可信区间(95%CI)为1.06~19.23, $P=0.042$ ];发生SUB的患者与未发生SUB的患者在疾病严重程度和营养支持治疗喂养量比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。**结论** 注射用罗沙替丁与奥美拉唑在抑制胃酸分泌、控制SU、消化道出血等方面具有相似的疗效和安全性。

**【关键词】** 应激性溃疡; 消化道出血; 质子泵抑制剂; 重症监护病房; 罗沙替丁; H-2受体拮抗剂

**基金项目:**北京市自然科学基金项目(7162199);北京市重大疫情防控重点专科项目(京卫医[2021]135号)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.016

### Administration of Roxatidine in prevention of stress ulcer in critically ill patients

Lou Ran<sup>1</sup>, Zhu Xi<sup>2</sup>, Song Jiwen<sup>3</sup>, Gu Yongen<sup>3</sup>, Wang Peng<sup>4</sup>, Zhu Bo<sup>4</sup>, Jiang Li<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; <sup>2</sup>Intensive Care Unit, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd, Beijing 101114, China;

<sup>4</sup>Intensive Care Unit, Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Zhu Bo, Email: zhubo123123@sina.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy and safety of roxatidine in the prevention of stress ulcer (SU). **Methods** The adult patients admitted into the intensive care unit (ICU) of Fu Xing Hospital, Capital Medical University from October 2017 to March 2018 who had stayed in hospital for  $\geq 5$  days, required mechanical ventilation  $> 48$  hours and had risk factors for occurring SU were recruited as the study objects. The patients were randomly divided into an experimental group (rosatidine group) and a control group (omeprazole group). Demographic data, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sequential organ failure assessment (SOFA) score on day 1, 3 and 5 after enrollment, the situations of enteral nutrition support and gastrointestinal bleeding were recorded. The pH of gastric juice and the time ratio of pH  $\geq 4.0$  within 5 days were compared between the two groups. Before the first administration and after the 5th day of final administration, bacterial cultures of gastric juice were performed, the pathogenic bacteria were tested and the examination results were recorded. Fecal occult blood was detected on day 1, 3 and 5 after enrollment. The incidence of adverse reactions, the times of ICU stay and total hospitalization and 28-day prognosis were recorded. Logistic regression was used to analyze the risk factors for the occurrence of stress ulcer bleeding (SUB), and the degree of disease severity, organ function status and feeding amount of nutritional support treatment between the patients with and without SUB were compared. **Results** A total of 36 patients were recruited, 18 in experimental group and 18 in control group. There were no statistical significant differences between the two groups in gender, age, body mass index (BMI), APACHE II score and SOFA scores on the 1st, 3rd and 5th day after recruitment, average pH value of gastric juice in every 24 hours and the time ratio of pH  $\geq 4.0$ , the numbers of cases treated with enteral nutrition and of cases of gastrointestinal bleeding, lengths of ICU stay and total hospitalization and 28-day mortality (all  $P > 0.05$ ). No adverse effects related to the drugs were found during the study. Logistic regression model showed that hypertension was a risk factor for the occurrence of SUB in ICU patients [odds rate (OR) = 4.52, 95% confidence interval (95%CI) was 1.06-19.23,  $P = 0.042$ ]; there were no statistical significant differences in disease severity and nutritional support feeding amount between patients with and without SUB occurrence (both  $P > 0.05$ ). **Conclusion** The roxatidine and omeprazole injections have similar efficacy and safety in inhibiting gastric acid

secretion, controlling SU and gastrointestinal hemorrhage, etc. aspects.

**【Key words】** Stress ulcer; Gastrointestinal hemorrhage; Proton pump inhibitors; Intensive care unit; Roxatidine; Histamine-2 receptor antagonists

**【Fund program】** Beijing Natural Science Foundation Project (7162199); Key Specialized Projects of Major Epidemic Prevention and Control in Beijing (2021-135)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.016

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是危重病患者的常见并发症,多在病程的3~5 d发生,少数于2周左右发生<sup>[1]</sup>。一旦出现大出血或穿孔,可使患者原有的疾病恶化,病死率可高达46%<sup>[2]</sup>。根据已知的SU发病机制,目前针对危重症患者这一高危群体采取预防SU的抑酸治疗得到广泛认同<sup>[1]</sup>。预防SU的药物主要有抑酸药、抗酸药和胃黏膜保护剂3种,抗酸药和胃黏膜保护剂降低SU相关出血风险的效果不及质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)和组胺受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonists, H2RA)类制剂等抑酸药物,其中PPI应用比例明显高于H2RA<sup>[3]</sup>。但是,PPI的治疗效果与H2RA比较并不具有确定的优势<sup>[4-5]</sup>。罗沙替丁作为新一代组胺受体拮抗剂类药物用于预防重症患者SU的临床研究较少。本研究旨在对重症监护病房(intensive care unit, ICU)中具备SU高危因素的重症患者应用罗沙替丁进行预防性干预,并与奥美拉唑进行对比,通过分析胃酸水平、应激性溃疡出血(stress ulcer bleeding, SUB)及不良反应的发生情况,明确其在预防重症患者SU中的临床效果及安全性。

## 1 资料与方法

**1.1 病例:**选择2017年10月至2018年3月首都医科大学附属复兴医院收治患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:**①年龄≥18岁;②预计ICU住院时间≥5 d;③具有SU的危险因素<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 排除标准:**①对药物过敏者;②孕妇;③入选时气管插管>24 h;④上消化道手术或过量使用违禁药物;⑤胃切除手术或胃黏膜损伤有出血倾向;⑥有胃酸分泌亢进病史;⑦入组前3 d内使用过PPI类、H2RA类药物、促胃动力药及胃黏膜保护剂;⑧不能耐受胃管;⑨知情同意未通过。

**1.1.3 剔除标准:**①ICU住院时间<5 d;②每天取胃液标本≤8个;③患者中途退出研究。

**1.2 分组及干预方法:**采用随机数字表法将患者分为试验组和对照组。试验组用盐酸罗沙替丁醋酸酯75 mg溶于20 mL生理盐水缓慢静脉推注,用药间隔12 h;对照组用奥美拉唑40 mg溶于100 mL生理盐水静脉滴注30 min,用药间隔12 h。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 人口学与基线指标数据:**采集患者的姓名、性别、年龄、身高、体质量、入ICU主要诊断、来源科室、基础疾病、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、序贯器官功能衰竭评分(sequential organ failure assessment score, SOFA)。

**1.3.2 标本采集:**①用药前、用药开始后每2 h经鼻胃管抽取胃液1~2 mL,用pH试纸测量胃液pH值,连续测量5 d,每人60个时间点(T1~T60)。②首次用药前及用药5 d后送检胃液细菌进行培养。③用药1、3、5 d送检粪便进行潜血试验。

**1.3.3 营养支持治疗:**遵照2016年成人危重症患者营养支持治疗实施与评价指南<sup>[6]</sup>进行评估及营养治疗,记录入组5 d内是否进行肠内营养支持及其使用剂量。

**1.3.4 糖皮质激素的使用:**入组5 d内是否使用糖皮质激素(折合为甲泼尼龙)及日均使用剂量。

**1.3.5 结局指标:**①主要结局:比较5 d内不同组别胃内抽取物pH均值、pH≥4.0的时间比例及SUB发生率, SUB判定按文献<sup>[7]</sup>标准。②次要结局:是否转出ICU、ICU住院时间及总住院时间、28 d病死率及住院病死率;是否发生有临床意义的新发感染和药物相关不良事件

**1.4 伦理学:**本研究经首都医科大学附属复兴医院医学伦理委员会批准(审批号:2017FXHEC-KY072),治疗及检测获得患者或代理人的知情同意。

**1.5 统计分析:**采用SPSS 22.0软件进行数据分析处理,计量资料符合正态分布者以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析;非正态分布者以中位数(四分位数)[ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例和率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。SUB危险因素分析采用Logistic逐步回归法; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料(表1):**共收治患者218例,符合入选标准93例,排除45例,剔除12例,最终入组36例,随机分为试验组和对照组,每组18例,两组患者人

口学指标、APACHE II 评分、SOFA 评分、来源科室及基础疾病比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。ICU 内撤销限制医疗措施的患者共 5 例,其中试验组 3 例(16.67%),对照组 2 例(11.11%),两组比较差异均无统计学意义( $P = 1.000$ )。

**2.2 治疗结果(表 2):** 两组患者入组 5 d 内胃肠营养支持治疗及糖皮质激素治疗结果比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

观察指标	试验组 (n=18)	对照组 (n=18)	$\chi^2 / t$ 值	P 值
男性[例(%)]	6(33.33)	10(55.56)	1.800	0.180
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	81.83 ± 9.95	78.44 ± 12.87	0.781	0.383
身高(cm, $\bar{x} \pm s$ )	162.67 ± 8.12	165.44 ± 10.07	0.830	0.369
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$ )	61.56 ± 11.46	60.61 ± 11.84	0.059	0.809
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.22 ± 3.87	22.06 ± 3.37	0.935	0.340
APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	23.39 ± 7.10	24.78 ± 8.19	0.296	0.590
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )				
入组 1 d	7.39 ± 3.45	8.11 ± 4.24	0.314	0.579
入组 3 d	6.44 ± 3.43	7.33 ± 4.51	0.442	0.510
入组 5 d	6.72 ± 4.20	7.11 ± 4.30	0.075	0.785
来源科室[例(%)]			1.915	0.590
急诊	8(44.44)	5(27.78)		
本院其他科室	7(38.89)	11(61.11)		
其他医院	1(5.56)	1(5.56)		
急诊术后转入	2(11.11)	1(5.56)		
主要诊断[例(%)]				
脓毒症	4(22.22)	3(16.67)	0.070	0.789
脑血管病	5(27.78)	4(22.22)	0.058	0.812
呼吸衰竭	3(16.67)	4(22.22)	0.066	0.808
急性心梗	2(11.11)	3(16.67)	0.139	0.712
急性肾功能不全	4(22.22)	5(27.78)	0.097	0.756
基础疾病[例(%)]				
慢性阻塞性肺疾病	2(11.11)	4(22.22)	0.354	0.513
冠心病	9(50.00)	6(33.33)	1.029	0.310
高血压	13(72.22)	10(55.56)	1.084	0.298
2 型糖尿病	8(44.44)	8(44.44)		1.000
恶性肿瘤	3(16.67)	5(27.78)	0.216	0.691
慢性肾脏疾病	2(11.11)	5(27.78)	0.592	0.402

组别	例数 (例)	营养支持[例(%)]					糖皮质激素使用 [例(%)]	糖皮质激素日均剂量 [mg, $M(Q_L, Q_U)$ ]
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d		
试验组	18	1(5.56)	11(61.11)	12(66.67)	14(77.78)	14(77.78)	7(38.89)	40.00(0, 75.00)
对照组	18	2(11.11)	10(55.56)	14(77.78)	14(77.78)	14(77.78)	6(33.33)	40.00(0, 66.67)
$\chi^2 / Z$ 值		0.011	0.114	0.554	0.000	0.000	0.124	0.573
P 值		1.000	0.735	0.457	1.000	1.000	0.715	0.423

组别	例数 (例)	pH ≥ 4.0 的时间占比(%)					pH 均值				
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d
试验组	18	0.69 ± 0.33	0.88 ± 0.32	0.90 ± 0.25	1.00 ± 0.00	0.98 ± 0.08	4.42 ± 0.68	5.13 ± 0.89	5.30 ± 0.94	5.66 ± 0.62	5.70 ± 0.61
对照组	18	0.75 ± 0.35	0.91 ± 0.24	0.99 ± 0.05	0.99 ± 0.03	1.00 ± 0.00	4.56 ± 0.93	5.52 ± 0.99	5.70 ± 0.69	5.76 ± 0.53	5.81 ± 0.55
t 值		0.303	0.112	2.284	1.000	1.000	0.251	1.524	2.124	0.265	0.302
P 值		0.586	0.740	0.140	0.324	0.324	0.619	0.225	0.154	0.610	0.586

**2.3 主要结局指标**

**2.3.1 胃液 pH 值监测结果(表 3; 图 1):** 3 d 内对照组 pH 水平略高于试验组, 3 d 后两组 pH 曲线更为接近趋于重叠, 除 T29、T56、T59 3 个时间点外, 其余各点差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。两组患者 5 d 内每 24 h 内胃液 pH ≥ 4.0 时间占比及 pH 值均呈缓慢升高趋势, pH 值在 24 h 内即可达到 4.0 以上, pH ≥ 4.0 时间占比 48 h 内均达到 80% 以上, 两组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

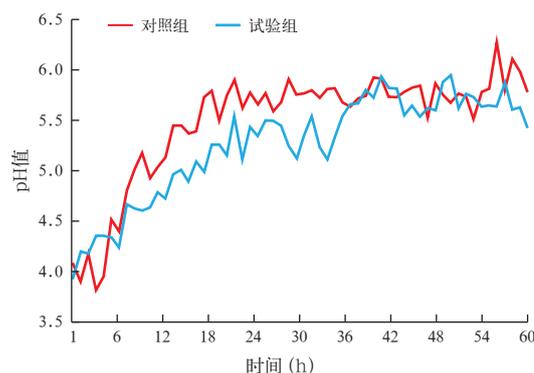


图 1 两组 ICU 重症患者不同时间点胃液 pH 变化趋势

**2.3.2 消化道出血情况(表 4):** 两组患者入组 1、3、5 d 的粪便潜血阳性率、入组 5 d ICU 内 SUB 的发生率以及其出血类型比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.4 次要结局**

**2.4.1 预后指标(表 5):** 两组患者是否转出 ICU、ICU 住院时间及总住院时间、28 d 病死率及住院病死率比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.4.2 不良反应:** 试验组与对照组均未发生具有临床意义的新发感染。胃液细菌培养结果为 ICU 内常见病原菌, 符合本院流行病学特点, 其中以革兰阴

性(G<sup>-</sup>)杆菌为主,包括铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、阴沟肠杆菌及大肠埃希氏菌等,少部分患者监测出革兰阳性(G<sup>+</sup>)球菌、杆菌及酵母菌,用药前后对比病原菌种类无明显变化。试验组与对照组均未出现药物相关不良反应。

2.5 SUB 危险因素分析

2.5.1 基础疾病(表 6):ICU 内发生 SUB 的患者合并高血压的比例高于未发生 SUB 的患者(P<0.05),其他基础疾病比例比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。Logistic 回归模型提示高血压为 ICU 内发生 SUB 的危险因素[优势比(odds ratio, OR)=4.52, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 1.06 ~ 19.23, P=0.042]。

2.5.2 疾病严重程度(表 6):发生 SUB 组与未发生

SUB 组患者 APACHE II 评分、入组 5 d 内 SOFA 评分比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

2.5.3 营养支持喂养量(表 7):入组 5 d 内 SUB 患者及未发生 SUB 患者胃肠营养喂养量比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

3 讨论

SU 是危重症患者的常见问题, SUB 分为隐形出血、显性出血、有重要临床意义的大出血(clinically important GI bleeding, CIGIB)3 种类型<sup>[8]</sup>,其中 CIGIB 危害最大,严重时会影响预后<sup>[9-10]</sup>,而对重症患者这一高危群体采取 SU 的有效预防尤为重要<sup>[11]</sup>。文献报道,尽管 PPI 的使用能降低上消化道出血的发生风险,但却伴有病死率升高<sup>[12]</sup>,有学者认为,以轻度升高不致命的上消化道出血风险来换取病死率的

表 4 不同用药两组 ICU 重症患者入组不同时间点消化道出血情况比较

组别	例数 (例)	粪潜血[例(%)]			入组 1 d [例(%)]			入组 2 d [例(%)]		
		入组 1 d	入组 3 d	入组 5 d	无	隐性出血	大出血	无	隐性出血	大出血
试验组	18	7(38.89)	8(44.44)	10(55.56)	11(61.11)	7(38.89)	0(0)	10(55.56)	8(44.44)	0(0)
对照组	18	3(16.67)	9(50.00)	11(61.11)	15(83.33)	3(16.67)	0(0)	12(66.67)	5(27.78)	1(5.56)
χ <sup>2</sup> 值		2.215	0.111	0.114	2.215	2.267	0.000	2.267	2.253	1.156
P 值		0.137	0.738	0.735	0.138	0.113	1.000	0.125	0.367	0.509

组别	例数 (例)	入组 3 d [例(%)]			入组 4 d [例(%)]			入组 5 d [例(%)]			ICU 内发生 SUB [例(%)]
		无	隐性出血	大出血	无	隐性出血	大出血	无	隐性出血	大出血	
试验组	18	10(55.56)	8(44.44)	0(0)	8(44.44)	10(55.56)	0(0)	8(44.44)	9(50.00)	1(5.56)	11(61.11)
对照组	18	9(50.00)	9(50.00)	0(0)	7(38.89)	10(55.56)	1(5.56)	7(38.89)	11(61.11)	0(0)	11(61.11)
χ <sup>2</sup> 值		0.111	0.111	0.000	1.453	0.000	1.156	2.113	1.676	1.156	0.000
P 值		0.648	0.738	1.000	0.597	1.000	0.506	0.179	0.348	0.513	1.000

表 5 不同用药两组 ICU 重症患者预后指标比较

组别	例数 (例)	ICU 内死亡 [例(%)]	ICU 住院时间 [h, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	转出 ICU [例(%)]	出院时死亡 [例(%)]	总住院时间 [d, M(Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> )]	入组 28 d 死亡 [例(%)]
试验组	18	4(22.22)	241.50(121.38, 442.38)	9(50.00)	5(27.78)	28.00(13.00, 44.00)	6(33.33)
对照组	18	3(16.67)	462.67(290.25, 610.33)	11(61.11)	6(33.33)	32.00(17.00, 98.00)	4(22.22)
χ <sup>2</sup> /Z 值		0.177	2.733	0.450	0.396	2.684	0.283
P 值		0.674	0.116	0.502	0.529	0.112	0.595

表 6 是否发生 SUB 两组 ICU 重症患者基础疾病及 APACHE II 评分和 SOFA 评分比较

组别	例数 (例)	慢性阻塞性 肺疾病[例(%)]	冠心病 [例(%)]	高血压 [例(%)]	2 型糖尿病 [例(%)]	恶性肿瘤 [例(%)]	慢性肾脏疾病 [例(%)]	APACHE II 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		
									入组 1 d	入组 3 d	入组 5 d
发生 SUB 组	22	4(18.18)	8(36.36)	17(77.27)	10(45.45)	7(31.82)	5(22.73)	25.59 ± 7.20	7.82 ± 3.75	6.86 ± 4.35	7.32 ± 4.85
未发生 SUB 组	14	3(21.42)	7(50.00)	6(42.86)	6(42.86)	1(7.14)	2(14.29)	21.71 ± 7.83	7.64 ± 4.09	6.93 ± 3.47	6.29 ± 2.92
χ <sup>2</sup> /t 值		0.016	0.655	4.392	0.023	2.075	0.354	2.318	0.017	0.002	0.512
P 值		0.890	0.418	0.036	0.878	0.115	0.681	0.137	0.896	0.963	0.479

表 7 是否发生 SUB 两组 ICU 重症患者入组 5 d 内胃肠营养喂养量比较

组别	例数 (例)	入组 1 d [例(%)]		入组 2 d [例(%)]		入组 3 d [例(%)]		入组 4 d [例(%)]		入组 5 d [例(%)]	
		0 ~ 500 mL	500 ~ 1 000 mL	0 ~ 500 mL	500 ~ 1 000 mL	0 ~ 500 mL	500 ~ 1 000 mL	0 ~ 500 mL	500 ~ 1 000 mL	0 ~ 500 mL	500 ~ 1 000 mL
发生 SUB 组	22	1(4.55)	0	9(40.91)	4(18.18)	5(22.73)	9(40.91)	4(18.18)	11(50.00)	6(27.27)	9(40.91)
未发生 SUB 组	14	2(14.29)	0	6(42.86)	2(14.29)	5(35.71)	7(50.00)	7(50.00)	6(42.86)	3(21.43)	10(71.43)
χ <sup>2</sup> 值		0.008		0.012		0.030		2.157		1.021	
P 值		1.000		1.000		1.000		0.142		0.435	

降低是可行的<sup>[13]</sup>。近期研究显示,常规使用抑酸药物并未降低 ICU 总体病死率<sup>[10]</sup>。对具有消化道出血风险的成人脓毒症患者进行抑酸治疗,不仅不能降低消化道出血的发生率及院内病死率,反而使继发肺炎的风险增加,并导致 ICU 住院时间延长<sup>[14]</sup>,其原因可能在于:① 强效抑酸造成胃内处于低酸或无酸环境,细菌过度生长,带菌胃液反流致咽部细菌定植,当咽部分泌物或反流的胃内容物发生误吸时<sup>[15]</sup>,细菌即进入下呼吸道繁殖引起感染<sup>[16]</sup>。② 失去胃酸屏障造成胃内细菌定植和肠道菌群过度生长,导致腹泻比例上升,以及难辨梭菌感染风险的增加<sup>[17]</sup>。此外,可损害细胞免疫功能,同时,PPI 作为肝药酶 CYP2C19 的抑制剂,会降低同样经由 CYP2C19 代谢的氯吡格雷、R- 华法林及其他维生素 K 拮抗剂等常用药物的代谢,导致其全身暴露量升高,反而增加出血风险。

随着 24 h 动态 pH 监测的广泛开展,多项研究显示,每日 2 次标准剂量的 PPI 仍不足以抑制夜间胃酸分泌,并出现泌酸高峰。夜间胃内 pH $\leq$ 4.0 的时间超过 60 min 称为夜间酸突破(nocturnal acid breakthrough, NAB),ICU 中部分危重症患者夜间不明原因的躁动可能与此有关,对预防 SU 极为不利<sup>[18]</sup>。

由此可见,预防 SU 应有效且合理抑酸,现已证实,胃内 pH $\geq$ 4.0 可以有效预防 SU 发生<sup>[19]</sup>。有研究显示,奥美拉唑静脉滴注 80 mg 可使胃内 pH 值明显升高,24 h pH 均值达  $5.57 \pm 0.93$ ,pH $\geq$ 4.0 的时间占比达  $(81.07 \pm 15.75)\%$ <sup>[20]</sup>;尽管奥美拉唑预防显性出血效果较 H2RA 好,但 CIGIB 的发生率无差别<sup>[21]</sup>。H2RA 在 1999 年美国卫生系统药师协会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)指南中被推荐为预防 SU 的一线药物,可使高危患者 CIGIB 发生率减半<sup>[22]</sup>。罗沙替丁是最新一代 H2RA,具有较高的选择性和竞争性,不依赖食物刺激,不产生 NAB 效应,不干扰其他药物在肝脏内的代谢,较前三代药物抗胃酸分泌效力及胃黏膜保护作用更强<sup>[23]</sup>。罗沙替丁显著升高胃液 pH 值,24 h pH 均值可达 4.42,理论上达到预防 SU 发生的效果,可有效预防和治疗 SUB。

本研究显示,罗沙替丁与奥美拉唑控制胃液 pH $\geq$ 4.0 的时间占比及每日均值比较差异均无统计学意义,两组患者胃液酸度的变化趋势一致;同时两组患者消化道出血发生率比较差异亦无统计学意义,提示罗沙替丁与奥美拉唑具有相似的控制胃液酸度及预防 SUB 的作用和效力<sup>[24]</sup>。

本研究发现,试验组与对照组均未发生新发肺炎及其他局部或全身性感染,病原菌阳性结果考虑与原发病及病原菌定植有关,检出致病菌为 ICU 常见病原菌类型并符合其耐药性特点<sup>[25]</sup>,这些阳性结果并不具有实际临床意义,并未发现上述定植菌导致肺炎或其他部位感染风险增加。此外,两组患者均未发生药物相关不良反应。上述结果均与文献报道一致<sup>[26-28]</sup>。同时,本研究显示两组患者的预后指标比较无明显差异,这与文献报道的 PPI 在降低 ICU 病死率及缩短 ICU 住院时间方面并不比 H2RA 具有优势的结论一致<sup>[29]</sup>,提示罗沙替丁与奥美拉唑具有相似的安全性。

《应激性黏膜病变预防与治疗——中国普通外科专家共识(2015)》提出,早期肠内营养可增加消化道黏膜血流量,增加黏膜能量和代谢底物的供应,促进黏液和具有细胞保护作用的前列腺素 E 的释放,是预防 SU 的有效措施之一。El-Kersh 等<sup>[30]</sup>发现,应用肠内营养并使用 PPI 并不能使机械通气患者受益。但有研究显示,给予肠内营养对 SU 的预防作用甚至优于抑酸药物的应用<sup>[31-32]</sup>。

本研究中试验组与对照组营养支持治疗结果比较差异均无统计学意义,ICU 内的 SUB 的发生率与营养支持启动时机及喂养量无相关性,考虑与入组患者大多选择早期启动肠内营养,促进消化道黏膜发挥改善代谢、减轻应激及促进修复等保护作用。

本研究中发生 SUB 的患者合并高血压基础病变比例较高,这比疾病严重程度及入组早期器官功能状况与 SUB 的相关性更为显著。这符合文献报道高血压基础病变能增加出血事件<sup>[33-34]</sup>,但这一相关性的原理尚不明确,原因可能在于:① 高血压基础病变通常合并全身多处血管病变,包括胃黏膜血管硬化,造成胃黏膜血液灌注不良;② 重症患者在 ICU 期间血压较基础水平波动幅度较大、休克状态下的组织灌注不足及血流再分布,导致黏膜缺血、黏膜屏障受损及缺血/再灌注损伤等;③ 神经调节机制紊乱,儿茶酚胺水平异常升高,刺激胃酸分泌,蛋白分解代谢增强,黏膜修复能力下降<sup>[35]</sup>。SUB 发生风险分析显示,高血压基础病变与其存在相关性,但是由于样本量较小,出现较高的 95%CI 范围,此外,有研究显示,糖皮质激素的使用对血压也存在一定影响<sup>[36]</sup>,故该项研究结论尚待进一步证实。

综上所述,注射用罗沙替丁可迅速提高并维持胃液 pH 值至 4.0 以上,从而有效预防 SUB 的发生,

与奥美拉唑比较,两者在抑制胃酸分泌、控制 SUB、消化道出血等方面具有相似的疗效,在合并新发感染及药物不良反应的发生等方面的安全性相似。

本研究为单中心研究,样本量较小,病例收集过程较为集中,研究结论受样本量的限制无法进一步分层分析;此外,本研究未将肺泡灌洗液的病原学检查结果与胃液标本进行对比分析。因此,尚需更大样本量并丰富上述相关因素的临床研究以深入探讨。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[ 1 ] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2018版)[J].中华医学杂志,2018,98(42):3392-3395. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.003.

[ 2 ] Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy [J]. Clin Ther, 2004, 26 (2): 197-213. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90019-7.

[ 3 ] SUP-ICU Collaborators. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2015, 59 (5): 576-585. DOI: 10.1111/aa.12508.

[ 4 ] Toews I, George AT, Peter JV, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6 (6): CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2.

[ 5 ] Lilly CM, Aljawadi M, Badawi O, et al. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors vs histamine type 2 receptor blockers for preventing clinically important gastrointestinal bleeding during intensive care: a population-based study [J]. Chest, 2018, 154 (3): 557-566. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.015.

[ 6 ] Society of Critical Care Medicine, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40 (2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.

[ 7 ] Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses [J]. JAMA, 1996, 275 (4): 308-314. DOI: 10.1001/jama.1996.03530280060038.

[ 8 ] Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients [J]. Crit Care, 2001, 5 (6): 368-375. DOI: 10.1186/cc1071.

[ 9 ] SUP-ICU co-authors. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (5): 833-845. DOI: 10.1007/s00134-015-3725-1.

[ 10 ] Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: risks and benefits of stress ulcer prophylaxis [J]. World J Crit Care Med, 2016, 5 (1): 57-64. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.57.

[ 11 ] Swayngim R. 584: impact of a pharmacist-managed stress ulcer prophylaxis protocol at a large academic medical center [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (1): 285.

[ 12 ] Torres CM, Navarrete SB. Stress ulcer prophylaxis for ICU patients [J]. JAMA, 2020, 324 (1): 102. DOI: 10.1001/jama.2020.6762.

[ 13 ] Harhay MO, Young PJ, Shankar-Hari M. Could stress ulcer prophylaxis increase mortality in high-acuity patients? [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (4): 793-795. DOI: 10.1007/s00134-020-05959-x.

[ 14 ] 黄敏强,匡蕾,韩溟,等.脓毒症患者实施应激性溃疡预防策略的效益与风险评价[J].中华危重病急救医学,2021,33(6):641-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210402-00504.

[ 15 ] Yao J, Guan SH, Liu Z, et al. Changes in immune indicators and bacteriologic profile were associated with patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (16): e19716. DOI: 10.1097/MD.00000000000019716.

[ 16 ] 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): 310-319. DOI: 10.1503/cmaj.092129.

[ 17 ] Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea [J]. J Crit Care, 2014, 29 (4): 696. e11-e15. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.03.002.

[ 18 ] 赵宏军,张晓苹,孙新芳,等.急性脑梗死患者应激性溃疡夜间酸突破现象研究[J].中国全科医学,2010,13(33):3718-3720. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2010.33.005.

[ 19 ] Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients [J]. N Engl J Med, 1978, 298 (19): 1041-1045. DOI: 10.1056/NEJM197805112981901.

[ 20 ] 李珍,胡晋红,邹多武,等.静脉滴注奥美拉唑药代动力学和24 h 动态 pH 监测[J].中国临床药理学杂志,2000,16(4):286-288. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2000.04.013.

[ 21 ] Solouki M, Marashian SM, Kouchak M, et al. Comparison between the preventive effects of ranitidine and omeprazole on upper gastrointestinal bleeding among ICU patients [J]. Tanaffos, 2009, 8 (4): 37-42.

[ 22 ] Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group [J]. N Engl J Med, 1998, 338 (12): 791-797. DOI: 10.1056/NEJM199803193381203.

[ 23 ] 黄建权,吕俊玲,胡欣.罗沙替丁醋酸酯药理作用与临床评价[J].中国新药杂志,2014,23(14):1601-1605.

[ 24 ] Lilly CM, Aljawadi M, Badawi O, et al. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors vs histamine type 2 receptor blockers for preventing clinically important gastrointestinal bleeding during intensive care: a population-based study [J]. Chest, 2018, 154 (3): 557-566. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.015.

[ 25 ] 马冬梅,陶庆春,齐宏伟.肺部感染病原菌分布及耐药性分析[J].实用检验医师杂志,2011,3(3):159-161. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.03.009.

[ 26 ] 庞宇,郭代红,王啸宇,等.基于自动监测系统的罗沙替丁与奥美拉唑临床用药安全性评价研究[J].药物流行病学杂志,2018,27(3):176-179,208.

[ 27 ] Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence [J]. Pol Arch Med Wewn, 2012, 122 (3): 107-114. DOI: 10.20452/pamw.1173.

[ 28 ] 周峻峰,万献尧,黄伟,等.H<sub>2</sub>受体拮抗剂与质子泵抑制剂预防重症监护病房患者应激性溃疡出血和肺炎发生率的荟萃分析[J].中国危重病急救医学,2010,22(4):221-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.04.009.

[ 29 ] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6.

[ 30 ] El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, Cavallazzi R, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled exploratory study [J]. J Crit Care, 2018, 43: 108-113. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.036.

[ 31 ] Huang HB, Jiang W, Wang CY, et al. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 20. DOI: 10.1186/s13054-017-1937-1.

[ 32 ] Finkenstedt A, Berger MM, Joannidis M. Stress ulcer prophylaxis: is mortality a useful endpoint? [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (11): 2058-2060. DOI: 10.1007/s00134-020-06250-9.

[ 33 ] 王珩,辛永飞,刘琳.急性脑梗死合并急性胃黏膜病变的危险因素分析[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(6):640-642. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.021.

[ 34 ] Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (9): 891-900. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.013.

[ 35 ] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等.脑出血并发应激性溃疡危险因素 logistic 回归分析[J].中华危重病急救医学,2014,26(10):730-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.011.

[ 36 ] 毛琦,李幼生.糖皮质激素在小肠及多器官联合移植中的应用[J/CD].实用器官移植电子杂志,2014,2(2):75-76. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.02.005.

(收稿日期:2022-02-16)