

· 临床研究 ·

## 肠内营养对质子泵抑制剂导致的胃肠道不良反应的保护作用

董杰<sup>1,2</sup>, 邢娟<sup>2</sup>, 路国涛<sup>2</sup>, 李百强<sup>2</sup>, 杨琦<sup>2</sup>, 童智慧<sup>2</sup>, 赵杨<sup>1\*</sup>, 李维勤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; <sup>2</sup>南京金陵医院普通外科ICU, 江苏 南京 210002

**[摘要]** 目的: 观察肠内营养对危重患者质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)相关的消化道不良反应的作用。方法: 采用横断面研究, 对全国100家医院ICU内2017年4月25日住院的所有患者(不包括当天新入院患者)进行问卷调查。所用问卷包括自行设计问卷和标准化问卷, 了解患者一般情况、使用的药物和治疗、营养实施情况、喂养耐受性评估、实验室检查结果、体重指数(body mass index, BMI)、急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)分级、SOFA(sepsis-related organ failure)评分、急性生理功能和慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE-Ⅱ)评分等。采用单因素分析使用PPIs是否对胃肠功能有所影响, 多因素Logistic回归模型考察肠内营养是否为患者发生AGI的影响因素。结果: ①未给予肠内营养的508例患者中, 使用PPIs的401例(78.9%), 未使用PPIs的107例(21.1%)。使用PPIs组的AGI 2~3级和AGI 4级的患者比例(17.0%和3.8%)明显高于非PPIs组(9.3%和1.9%), 差异有统计学意义( $P=0.027$ ); ②1 138例使用过PPIs的患者中, 已开始肠内营养的724例(63.6%)患者AGI分级评分(AGI 2~3级为10.5%, AGI 4级为0.7%)优于未开始肠内营养的401例(35.2%)患者(AGI 2~3级为17.0%, 4级为3.8%), 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。但两组在28 d转归方面差异无统计学意义。多因素Logistic回归结果显示, 肠内营养为AGI评分的独立保护因素( $OR=0.353$ , 95%CI: 0.242~0.513,  $P < 0.001$ )。结论: 肠内营养与保护PPIs所导致的ICU患者胃肠功能损伤存在关联性, 但未发现其与患者死亡率降低有关。

**[关键词]** 肠内营养; 质子泵抑制剂; 不良反应; ICU; 横断面研究

**[中图分类号]** R574

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)01-077-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190114

## Protective effects of enteral nutrition on proton pump inhibitor - caused gastrointestinal adverse reactions in ICU patients: a cross-sectional study

Dong Jie<sup>1,2</sup>, Xing Juan<sup>2</sup>, Lu Guotao<sup>2</sup>, Li Baiqiang<sup>2</sup>, Yang Qi<sup>2</sup>, Tong Zhihui<sup>2</sup>, Zhao Yang<sup>1\*</sup>, Li Weiqin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, NMU, Nanjing 211166; <sup>2</sup>SICU, Nanjing Jinling Hospital, Nanjing 210002, China

**[Abstract]** **Objective:** The study aimed to evaluate effects of enteral nutrition on proton pump inhibitors (PPI) - caused adverse gastrointestinal reactions in critically ill patients. **Methods:** As a cross-sectional study, the study involved all hospitalized patients in the ICUs of 100 hospitals all over the country on April 25<sup>th</sup>, 2017 (patients newly admitted on April 25<sup>th</sup> were excluded). Self-designed questionnaire items and a standard questionnaire were used. The self-designed questionnaire was composed by patient's general profile, administered drugs and treatment, nutrition administration, feeding intolerance evaluation and lab test results, while the standardized questionnaire included body mass index (BMI), grade of acute gastrointestinal injury (AGI), sepsis-related organ failure (SOFA) score and acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score. Single factor analysis was used to investigate whether PPIs could affect gastrointestinal function in patients. Multivariate logistic regression models were performed to investigate whether enteral nutrition has an effect on AGI. **Results:** ① Among the 508 patients who were not given enteral nutrition, a total of 401 patients (78.9%) used PPIs, while the rest 107 patients (21.1%) did not. AGI Grade 4 and Grade 2-3 cases accounted for 3.8% and 17.0% of patients with PPIs treatment, which was significantly higher than that (1.9% and 9.3%, respectively) of non-PPIs groups ( $P=0.027$ ). ② Among the 1, 138 patients with PPIs administration, 724 patients (63.6%) had started enteral nutrition, their AGI score (10.5%, Grade 2-3; 0.7%, Grade 4) was superior to the rest 401 cases (35.2%) without enteral nutrition (17.0%, Grade 2-3; 3.8%, Grade 4;  $P < 0.001$ ). However, the two groups suggested no statistically significant difference in 28-day prognosis. According to the

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81570584, 81670588); 江苏省社会发展计划(BE2015685, BE2016749); 江苏省青蓝工程; 江苏省高校优势学科建设工程; 江苏高校品牌专业建设工程(PPZY2015A067); 南京医科大学优秀中青年教师支持计划

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaoyang@nimu.edu.cn

result of multivariable logistic regression, enteral nutrition was an independent protection factor for gastrointestinal function (OR=0.353, 95% CI: 0.242-0.513,  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** Enteral nutrition has an association with protecting ICU patients against PPI-caused adverse reactions of gastrointestinal dysfunction and it does not reduce the death rate.

[Key words] enteral nutrition; proton pump inhibitors (PPIs); adverse reaction; ICU; cross-sectional study

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(01): 077-083]

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 已在重症病房内广泛用于预防及治疗应激性溃疡, 研究表明, PPIs 可显著降低重症患者应激性溃疡的发生和病死率<sup>[1-2]</sup>。但是近来多项临床研究发现, PPIs 大量和长期使用, 可能增加重症患者感染的风险和导致消化道不良反应<sup>[3-4]</sup>。胃肠系统是重症患者多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 中一个重要系统, 胃肠功能障碍是影响重症患者转归的独立危险因素<sup>[5-6]</sup>。

肠内营养支持治疗 (enteral nutrition, EN) 是干预重症的重要手段之一<sup>[7]</sup>。指南建议对适合肠内营养的 ICU 患者尽量给予肠内营养<sup>[8-9]</sup>, 可促进肠蠕动, 降低感染并发症, 降低患者死亡率<sup>[10-12]</sup>。重症患者接受肠内营养治疗是否能够改善 PPIs 对患者造成的潜在胃肠功能障碍, 尚无报道。

本研究通过对 ICU 患者的横断面研究, 旨在调查使用 PPIs 与危重患者的胃肠道不良反应是否相关, 以及肠内营养是否能改善或影响这些潜在的胃肠道不良反应。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究为一项横断面研究, 调查对象为全国 100 家医院 ICU 内 2017 年 4 月 25 日住院的所有患者 (不包括 4 月 25 日当天新入院患者), ICU 类型包括综合 ICU、外科 ICU、神经 ICU、心内科 ICU、急诊 ICU 等, 调查时间为 2017 年 4 月 25 日。调查对象为预计在 ICU 住 72 h 以上的患者, 排除标准为: ①可以经口进食, 不需要肠内营养支持; ②孕妇; ③患者在入住 ICU 前已接受肠内营养; ④入住 ICU 已超过 28 d; ⑤拒绝参加本研究的患者。本研究获得来自各家参与单位的伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 问卷调查

问卷包括两部分内容: ①自行设计问卷: 患者一般情况、使用药物和治疗、营养实施情况、喂养耐受性评估、实验室检查结果。②标准化条目: 体重指数

(body mass index, BMI)、急性胃肠损伤 (acute gastrointestinal injury, AGI) 分级、SOFA (sepsis-related organ failure) 评分、急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE-II) 评分。

患者的一般信息包括: 年龄、性别、冠心病、脑出血病史, 既往病史从患者的病例资料中获得。临床症状包括: 恶心、呕吐、腹痛、腹胀、消化道出血等。测量了 C-反应蛋白 (CRP)、动脉血乳酸等评估疾病炎症水平。记录患者入 ICU 后 28 d 的结局为研究终点, 终点变量标记为: 存活、死亡或丢失, 如患者 28 d 结局丢失, 则被记为失访。

将问卷发放给参与本研究的 100 家医院, 调查前多次组织现场和网络培训, 统一在 2017 年 4 月 25 日进行填表。制作网络填报数据库供各中心填报, 设置数据库自动逻辑校对。研究者对数据填报实施监控、审核, 如出现错误或缺失, 提醒填报者修改或补登, 以保证调查数据的准确性和完整性。

#### 1.2.2 诊断标准

① BMI: 体重 (kg)/身高的平方 ( $m^2$ )。② AGI 分级。1 级: 自限性阶段, 进展为胃肠道功能障碍或衰竭风险较大; 2 级: 胃肠功能紊乱, 胃肠道不具备完整的消化和吸收功能, 需要干预来重建胃肠道功能; 3 级: 胃肠功能衰竭, 给予干预处理后, 胃肠功能仍不能恢复; 4 级: 急剧出现威胁生命的胃肠功能衰竭, 伴有多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 和休克进行性恶化。③ SOFA 评分及 APACHE II 评分的定义标准参考既往报道<sup>[13-14]</sup>。

#### 1.3 统计学方法

用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料采用频数、率描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 连续性变量作正态检验, 符合正态分布的采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 来描述,  $t$  检验进行组间比较, 若不符合正态分布, 采用中位数 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 进行描述, 非参数检验 Mann-Whitney  $U$  检验进行分析, 检验水准  $\alpha = 0.05$ 。采用单因素分析来考察使用 PPIs 是否对 ICU 患者胃肠功能有所影响、给予肠内营养是否对重症患者胃

肠功能有所影响。多因素 Logistic 回归模型分析患者发生 AGI 的影响因素。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

研究流程见图 1。共计 1 953 例患者参与本研究,根据欧洲危重病医学会(ESICM)重症患者早期肠内营养指南<sup>[15]</sup>,去除肠道不连续、肠缺血、肠梗阻等不适宜肠内营养的患者( $n=24$ ),去除 158 例失访患者(未得到 28 d 转归结果的患者),最终确定 1 771 例患者进入分析。1 771 例患者中,平均年龄 64 岁,男 1 194 例(67.4%),女 577 例(32.6%)。使用 PPIs 的有 1 138 例(64.3%),使用肠内营养治疗者 1 246 例(71.1%)。1 554 例(87.7%)患者存在 AGI,其中 1 级 1 348 例,占 76.1%;2~3 级 182 例,占 10.3%;4 级 24 例,占 1.4%。最终死亡患者 307 例(17.3%)。

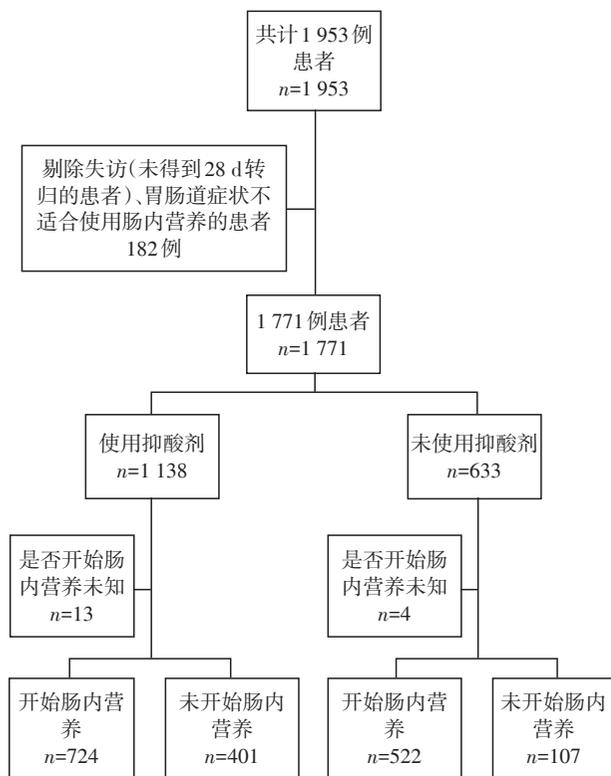


图 1 研究选择和排除流程图

Figure 1 Research selection and exclusion flowchart

### 2.2 PPIs 对 ICU 患者胃肠功能的影响

为排除肠内营养的影响,选择未应用肠内营养的患者,评估 PPIs 对重症患者胃肠功能的作用。在未给予肠内营养的 508 例患者中,使用 PPIs 的有 401 例(78.9%),未使用 PPIs 的共 107 例(21.1%)。两组在年龄、性别、BMI、基础疾病、CRP 和动脉血乳

酸等因素上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

胃肠功能指标方面:使用 PPIs 的患者 AGI 4 级占 3.8%(15/401),2~3 级占 17.0%(68/401),未使用 PPIs 的患者 AGI 4 级占 1.9%(2/107),2~3 级占 9.3%(10/107),使用 PPIs 的患者 AGI 程度明显高于未使用者,差异有统计学意义( $P=0.027$ )。此外,两组疾病严重程度评分(SOFA 评分、APACHE II 评分)、患者生存率(28 d 转归)方面,两组差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

### 2.3 肠内营养对 ICU 患者胃肠功能的影响

研究结果显示,无论使用 PPIs 与否,应用肠内营养的重症患者 AGI 程度较低(表 2、3)。在使用 PPIs 的 1 138 例患者中,724 例(63.6%)应用肠内营养,401 例(35.2%)未应用肠内营养,资料欠缺有 13 例(1.2%),给予肠内营养的患者中 AGI 分级(2~3 级占 10.5%,4 级占 0.7%)明显低于未给予肠内营养的患者(2~3 级占 17.0%,4 级占 3.8%),差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。此外,给予肠内营养的患者疾病严重程度评分标准 SOFA 评分以及 APACHE II 评分均低于未给予肠内营养的患者,但两组患者的 28 d 转归的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 3)。

进一步,采用临床认为可能影响消化道功能的相关因素,进行多因素 Logistic 回归分析,以是否发生 AGI 为因变量,来考察肠内营养和其他因素对使用 PPIs 的重症患者消化道的影 响。8 项影响因素中,年龄、BMI 为连续变量,其余为分类变量;分类变量中,性别以“女性”为参照,其余均以未发生(“否”)为参照。结果表明,排除其他因素干扰后,肠内营养是重症患者消化道功能的保护因素( $OR=0.353,95\%CI:0.242\sim 0.513,P < 0.001$ ,表 4)。

## 3 讨论

本研究显示,调查当天给予肠内营养的 1 246 例患者(70.4%),入 ICU 后 48 h 内行肠内营养的有 32.7%。在 1 项跨越 46 个国家,880 家单位的全球性研究中,有 60% 的患者在 24 h 内开始接受肠内营养治疗<sup>[16]</sup>;在拉丁美洲的另一项研究中,59.7% 的患者在进入 ICU 后 24 h 内由肠内、肠外营养提供了 90% 以上的营养需求<sup>[17]</sup>。以上研究的比例都远远高于本研究结果(24 h 内给予 24.8% 的患者肠内营养)。但本研究与中国的另一项研究结果相似,该研究报道 ICU 患者入院后 48 h 有 40% 的患者接受肠内营养<sup>[18]</sup>。提示肠内营养在中国的应用可能总体低于其他国家,根据最新指南<sup>[9]</sup>:对于无法达到推

表1 未给予肠内营养的患者中使用PPIs和未使用PPIs两组比较

Table 1 Comparison of the use of PPIs and unused PPIs in patients not given enteral nutrition

项目	使用PPIs(n=401)	未使用PPIs(n=107)	统计量	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	58.5 ± 18.4	58.4 ± 21.4	$t=0.047$	0.962
性别[n(%)]			$\chi^2=1.329$	0.249
男	242(60.6)	71(64.9)		
女	159(39.4)	36(35.1)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.2 ± 5.7	22.8 ± 3.9	$t=0.709$	0.479
糖尿病[n(%)]	34(8.5)	15(14.0)	$\chi^2=2.945$	0.086
高血压病[n(%)]	89(22.3)	23(21.5)	$\chi^2=0.028$	0.867
冠心病[n(%)]	35(8.8)	13(12.1)	$\chi^2=1.138$	0.286
脑出血[n(%)]	27(6.8)	6(5.6)	$\chi^2=0.181$	0.670
C-反应蛋白[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	56.5(17.2, 119.0)	50.3(15.8, 116.2)	$Z=0.367$	0.713
动脉血乳酸[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.5(1.0, 2.3)	1.4(0.9, 2.1)	$Z=1.417$	0.157
SOFA评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	5.5 ± 3.8	4.8 ± 3.8	$t=1.582$	0.114
AGI分级[n(%)]			$\chi^2=9.180$	0.027
无	77(19.3)	14(13.1)		
1级	240(60.0)	81(75.7)		
2~3级	68(17.0)	10(9.3)		
4级	15(3.8)	2(1.9)		
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	14.6 ± 7.7	14.7 ± 7.0	$t=0.112$	0.911
28 d转归[n(%)]			$\chi^2=2.230$	0.135
死亡	73(18.3)	13(12.1)		
存活	327(81.8)	94(87.9)		

表2 未使用PPIs的患者中给予和未给予肠内营养组比较

Table 2 Comparison of given and not given enteral nutrition groups in patients who do not use PPIs

项目	给予肠内营养(n=522)	未给予肠内营养(n=107)	统计量	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	68.5 ± 19.0	58.4 ± 21.4	$t=4.503$	< 0.001
性别[n(%)]			$\chi^2=0.592$	0.442
男	366(70.1)	71(66.4)		
女	156(29.9)	36(33.6)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	22.2 ± 4.2	22.8 ± 3.9	$t=1.410$	0.159
糖尿病[n(%)]	74(14.2)	15(14.0)	$\chi^2=0.020$	0.966
高血压[n(%)]	180(34.5)	23(21.5)	$\chi^2=6.852$	0.009
冠心病[n(%)]	84(16.1)	13(12.1)	$\chi^2=1.058$	0.304
脑出血[n(%)]	68(13.0)	6(5.6)	$\chi^2=4.709$	0.030
C-反应蛋白[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	33.0(15.1, 69.4)	50.3(15.8, 116.2)	$Z=2.050$	0.040
动脉血乳酸[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.2(0.9, 1.9)	1.4(0.9, 2.1)	$Z=0.844$	0.399
SOFA评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	5.1 ± 3.0	4.8 ± 3.8	$t=0.786$	0.433
AGI分级[n(%)]			$\chi^2=9.396$	0.024
无	56(10.7)	14(13.1)		
1级	439(84.1)	81(75.7)		
2~3级	26(5.0)	10(9.3)		
4级	1(0.2)	2(1.9)		
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	17.8 ± 6.4	14.7 ± 7.0	$t=4.160$	< 0.001
28 d转归[n(%)]			$\chi^2=0.038$	0.846
死亡	67(12.8)	13(12.1)		
存活	455(87.2)	94(87.9)		

表3 使用PPIs的患者中给予和未给予肠内营养组比较

Table 3 Comparison of given and not given enteral nutrition groups in patients using PPIs

项目	给予肠内营养(n=724)	未给予肠内营养(n=401)	统计量	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.6 ± 19.1	58.5 ± 18.4	$t=5.179$	<0.001
性别[n(%)]			$\chi^2=10.740$	0.001
男	506(69.9)	241(60.3)		
女	218(30.1)	159(39.8)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	22.6 ± 4.3	23.2 ± 5.7	$t=1.749$	0.081
糖尿病[n(%)]	96(13.3)	34(8.5)	$\chi^2=5.707$	0.017
高血压[n(%)]	208(28.7)	89(22.3)	$\chi^2=5.564$	0.018
冠心病[n(%)]	91(12.6)	35(8.8)	$\chi^2=3.776$	0.052
脑出血[n(%)]	92(12.7)	27(6.8)	$\chi^2=9.659$	0.002
C-反应蛋白[mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	63.6(18.1, 125.6)	51.0(20.9, 108.0)	$Z=1.232$	0.216
动脉血乳酸[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.4(1.1, 2.0)	1.5(1.0, 2.3)	$Z=1.481$	0.138
SOFA评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	6.1 ± 3.6	5.5 ± 3.8	$t=2.660$	0.008
AGI分级[n(%)]			$\chi^2=59.357$	<0.001
无	63(8.7)	77(19.3)		
1级	580(80.1)	240(60.0)		
2~3级	76(10.5)	68(17.0)		
4级	5(0.7)	15(3.8)		
APACHE II评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	18.2 ± 7.3	14.6 ± 7.7	$t=7.457$	<0.001
28 d转归[n(%)]			$\chi^2=1.333$	0.248
死亡	153(21.1)	73(18.3)		
存活	571(78.9)	327(81.7)		

表4 多因素Logistic回归分析肠内营养是否为消化道功能的保护因素

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of whether enteral nutrition is a protective factor for digestive

项目	OR值	95%置信区间	P值
年龄(岁)	0.991	0.981~1.002	0.096
性别(男/女)	1.028	0.703~1.505	0.886
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1.023	0.985~1.062	0.245
糖尿病(是/否)	1.010	0.526~1.938	0.976
高血压(是/否)	0.851	0.534~1.358	0.500
冠心病(是/否)	0.748	0.384~1.460	0.395
脑出血(是/否)	1.668	0.943~2.951	0.078
肠内营养(是/否)	0.353	0.242~0.513	<0.001

荐摄入量的患者应该在24~48 h内启动肠内营养,而中国的多数医院未达到此标准。

ICU患者常出现不同症状,其中器官功能衰竭需要重点治疗和加强监护<sup>[19]</sup>。研究表明,AGI是影响ICU患者转归的独立危险因素<sup>[20-21]</sup>。2012年ES-ICM提出了AGI的概念及其分级系统<sup>[22]</sup>,并经过多次临床实践<sup>[23-25]</sup>,使客观评价重症患者胃肠功能障

碍的严重程度成为可能。

1项前瞻性研究报道,塔尔图大学附属医院ICU 2004—2007年间1 374例患者中有775例(59.1%)出现AGI<sup>[17]</sup>。国内1项多中心研究550例ICU患者中470例(85.5%)为AGI患者<sup>[26]</sup>。本研究中,有AGI的患者为1 554例(87.7%),与既往中国报道相似,显著高于国外结果,提示AGI是中国ICU患者普遍存在的临床现状,需要引起重视。

PPIs抑酸作用稳定、有效、长久,广泛应用于消化性溃疡和胃食管返流病等的治疗。然而研究者广泛认为长期使用PPIs会导致小肠细菌过度增长(SIBO)<sup>[27-29]</sup>,SIBO的阳性率与PPIs使用时间呈正相关。SIBO以近端小肠细菌过度生长相关的营养吸收不良为特征,SIBO产生有毒代谢产物,损伤肠上皮细胞,出现恶心、腹胀、腹痛等一系列临床症状<sup>[30-31]</sup>。本研究中有1 138例ICU患者使用了PPIs(64.3%)。使用PPIs的患者中AGI 2~3级、4级的比例都明显高于未使用PPIs的患者,显示PPIs可能与患者胃肠道的功能障碍相关。

营养支持是重症干预的重要手段之一,而肠内营养是重症患者营养支持的首选。大量文献报道

肠内营养能明显减少住院患者的感染并发症,降低ICU死亡率<sup>[10-12,32-33]</sup>。1项Meta分析报道,肠内营养能显著降低感染性疾病的发生,与缩短ICU住院时间显著相关<sup>[34]</sup>。但肠内营养对使用PPIs的患者是否有影响或保护作用尚无报道。本研究发现,使用PPIs的患者给予肠内营养,胃肠功能明显改善,AGI 4级的患者从3.8%降至0.7%,AGI 2~3级的患者从17.0%降至10.5%。28 d病死率:给予肠内营养与否差异无统计学意义。这一结果提示:肠内营养还可以纠正使用PPIs的ICU患者胃肠道不良反应。

本研究为患者入院期间的调查,未收集到患者的出院时间及肠内营养使用的时长,在今后研究中将对患者是否使用PPIs及是否使用肠内营养的住院时长、ICU时长及肠内营养使用时间进行比较和探讨。

综上,本研究初步表明,PPIs的使用与AGI相关,肠内营养可以保护PPIs导致的ICU患者AGI,对今后ICU的治疗策略提供新启发。

#### [参考文献]

- [1] Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness [J]. *Crit Care*, 2005, 9(1): 45-50
- [2] Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4): 1197-1205
- [3] Squellati R. Evidence-based practice in the treatment for antibiotic-associated diarrhea in the intensive care unit [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2018, 30(1): 87-99
- [4] 冯跃, 张澍田. 质子泵抑制剂使用的远期不良反应 [J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(8): 567-570
- [5] Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(2): 444-451
- [6] Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract the "undrained abscess" of multiple organ failure [J]. *Ann Surg*, 1993, 218(2): 111-119
- [7] 孔岩溪, 徐兴伟, 习丰产, 等. 不同剂量早期肠内营养对急性胃肠功能障碍患者的影响 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(4): 373-376
- [8] Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: gastroenterology [J]. *Clin Nutr*, 2006, 25(2): 260-274
- [9] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. 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
- [10] Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(12): 2264-2270
- [11] Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Arch Surg*, 2008, 143(11): 1111-1117
- [12] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition, provided within 24h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(12): 2018-2027
- [13] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 380-398
- [14] Bendavid I, Singer P, Theilla M, et al. Nutrition day ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(4): 1122-1129
- [15] Vallejo KP, Martínez CM, Matos Adames AA, et al. Current clinical nutrition practices in critically ill patients in Latin America: a multinational observational study [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 227
- [16] Yip KF, Rai V, Wong KK. Evaluation of delivery of enteral nutrition in mechanically ventilated Malaysian ICU patients [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 127
- [17] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(3): 318-324
- [18] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203-212
- [19] 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]. *Crit Care*, 2001, 5(6): 368-375
- [20] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 384-394
- [21] Chen H, Zhang H, Li W, et al. Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study [J].

- Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1523-1529
- [22] 王玲玲,陈蕊,莫泽珣,等. SOFA评分联合AGI分级对老年脓毒症的预后预测价值:附91例患者的回顾性分析[J]. 中华危重病急救医学,2017,29(2):145-149
- [23] Li H, Zhang D, Wang Y, et al. Association between acute gastrointestinal injury grading system and disease severity and prognosis in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study in China [J]. J Crit Care, 2016, 36: 24-28
- [24] 呼邦传,孙仁华,吴爱萍,等. 急性胃肠损伤分级系统对重症患者适应性及临床预后的评估[J]. 中华医学杂志,2017,97(5):325-331
- [25] Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome[J]. Gastroenterology, 2000, 118(2): S9-S31
- [26] Farley A, Wruble LD, Humphries TJ. Rabeprazole versus ranitidine for the treatment of erosive gastroesophageal reflux disease: a double-Blind, randomized clinical trial [J]. Gastroenterology, 2000, 95(8): 1894-1899
- [27] Siczekowska A, Landowski P, Gibas A, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy leads to small bowel bacterial overgrowth as determined by breath hydrogen and methane excretion [J]. J Breath Res, 2018, 12(3): 036006
- [28] Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth [J]. J Gastroenterol, 2017, 53(1): 27-36
- [29] Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(11): 1103-1111
- [30] Miazga A, Osinski M, Cichy W, et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SI-BO [J]. Adv Med Sci, 2015, 60(1): 118-124
- [31] Rao SSC, Tan G, Abdulla H, et al. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2018, 9(4): 146
- [32] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Injury, 2011, 42(1): 50-56
- [33] 高红梅,姚俊利,路玲,等. 急性胃肠损伤分级在重症监护病房患者早期肠内营养支持中应用的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学,2014,26(4):214-218
- [34] Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 117

[收稿日期] 2018-09-25

(上接第71页)

- long non-coding RNA in ovarian cancer epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Nat Commun, 2017, 8: 1604
- [4] Dupuy F, Tabaries S, Andrzejewski S, et al. PDK1-dependent metabolic reprogramming dictates metastatic potential in breast cancer [J]. Cell Metab, 2015, 22(4): 577-589
- [5] Peng X, Chen Z, Farshidfar F, et al. Molecular characterization and clinical relevance of metabolic expression subtypes in human cancers [J]. Cell Rep, 2018, 23(1): 255-269.e4
- [6] Saha S, Ghosh M, Dutta SK. A potent tumoricidal co-drug 'Bet-CA' - an ester derivative of betulinic acid and dichloroacetate selectively and synergistically kills cancer cells [J]. Sci Rep, 2015, 5: 7762
- [7] Kaplon J, Zheng L, Meissl K, et al. A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence [J]. Nature, 2013, 498(7452): 109-112
- [8] Newington JT, Rappon T, Albers S, et al. Overexpression of pyruvate dehydrogenase kinase 1 and lactate dehydrogenase A in nerve cells confers resistance to amyloid beta and other toxins by decreasing mitochondrial respiration and reactive oxygen species production [J]. J Biol Chem, 2012, 287(44): 37245-37258
- [9] Roche TE, Hiromasa Y. Pyruvate dehydrogenase kinase regulatory mechanisms and inhibition in treating diabetes, heart ischemia, and cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(7-8): 830-849
- [10] Singh D, Arora R, Kaur P, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor and metabolic pathways: possible targets of cancer [J]. Cell Biosci, 2017, 7: 62
- [11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [12] Dong LF, Neuzil J. Mitochondria in cancer: why mitochondria are a good target for cancer therapy [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 127: 211-227

[收稿日期] 2018-03-17