

# 重视应激性溃疡的规范化防治

李兆申

李兆申, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科 上海市 200433

李兆申, 男, 1956-10-13生, 汉族, 河北省晋宁县人. 第二军医大学附属长海医院内科教研室主任、教授、主任医师、博士生导师、国家重点学科消化内科学主任、全军消化内科专科中心主任、全军消化病研究重点实验室主任、第二军医大学胰腺疾病研究所所长; 兼任中华消化内镜学会副主任委员、全军医学科学技术委员会委员、全军消化病学会副主任委员; 担任《胰腺病学杂志》执行主编、《中国内科年鉴》副主编、《胃肠病学》、《国外医学-消化分册》、《第二军医大学学报》、《解放军医学杂志》、《中华消化内镜杂志》等多本杂志的编委. 多次获国家、军队及上海市科技进步奖、医疗成果奖, 并承担国家、军队及上海市多项研究课题.

“十五”全军医药科研基金重点项目, No. 01Z059

通讯作者: 李兆申, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科. zhsl@81890.net

电话: 021-25070552 传真: 021-55620081

收稿日期: 2005-07-05 接受日期: 2005-07-18

## 摘要

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是一种在机体受到严重创伤、重症疾病及严重心理障碍等应激状态下发生的以急性胃黏膜糜烂、溃疡和出血为特征的严重并发症. 应激性溃疡出血(SUB)的预防效果直接影响原发病的预后, 因而预防SUB的发生尤为重要. 目前国内外对危重患者应采取何种措施预防SU已达成共识, 但对预防用药种类、方法、时机以及停药指征均有分歧. 本文简述了应激性溃疡的病因、预防指征、临床表现和诊断, 强调了抑制胃酸分泌在防治SU中的重要性.

**关键词:** 应激性溃疡; 病因; 预防; 治疗

李兆申. 重视应激性溃疡的规范化防治. 世界华人消化杂志 2005;13(22): 2637-2639

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2637.asp>

## 0 引言

应激性溃疡(SU)是一种在机体受到严重创伤、重症疾病及严重心理障碍等应激状态下发生的以急性胃黏膜糜烂、溃疡和出血为特征的严重并发症. 随着监护条件改善、对SU发病机制认识加深、预防措施的采取, SU的发病率有所降低, 但由于SU的原发病严重, 一旦发生大出血或穿孔, 其病死率较高, 应激性溃疡出血(SUB)的预防效果直接影响原发病的预后, 因而预防SUB的发生尤为重要. 在休克、创伤、烧伤、脑外伤、呼吸功能衰竭、肾功能衰竭以及严重感染等应激情况下, 患者在数小时到数天内即可出现急性胃黏膜糜烂和/或溃疡. 内镜检查显示其发生率可达100%, 但发生大出血者仅占2-10%. 多数胃黏膜病损可在7-14 d内消失; 如果糜烂等病变持续, 则可出现大出血. 目前国内外对危重患者应

采取措施预防SU已达成共识, 但对预防用药种类、方法、时机以及停药指征均有分歧. 因此, 近年来许多国家相关学会都制定了各自的应激性溃疡预防(SUP)指南, 实行较规范化的诊治<sup>[1, 2]</sup>, 我国也于2002年提出SU防治建议<sup>[3]</sup>.

## 1 应激性溃疡发生的病因(应激源)及预防指征

多种疾病均可导致SU的发生, 其中最常见的应激源有: (1)重型颅脑外伤; (2)严重烧伤; (3)严重创伤及各种困难、复杂的大手术术后; (4)全身严重感染; (5)多脏器功能障碍综合征; (6)休克、心、肺、脑复苏术后; (7)心脑血管意外; (8)严重心理应激, 如精神创伤、过度紧张等<sup>[3]</sup>.

由于重症监护医学的发展, SUB的发生率已明显降低, 应提醒注意的是SUP仅适宜于高危人群, 而并非每一例住在重症监护室的患者. 根据ASHP<sup>[2]</sup>SUP指南, 具有以下一项高危因素以上的患者应采取预防措施: (1)呼吸衰竭(机械通气超过48 h); (2)凝血机制障碍, 1 a内有消化性溃疡或上消化道出血史, GCS评分 $\leq 10$ ; (3)烧伤面积 $> 35\%$ ; (4)器官移植, 部分肝切除术; (5)多发伤(创伤程度积分 $\geq 16$ ); (6)肾功能不全, 肝功能衰竭; (7)脊髓损伤. 具有以下两项以上危险因素的患者应采取预防措施: 败血症, ICU住院时间 $> 1$  wk, 潜血持续天数 $\geq 6$ , 应用大剂量皮质醇(剂量相当于250 mg/d以上氢化可的松).

## 2 应激性溃疡临床表现和诊断

SU常无明显的前驱症状(如胃痛、反酸等), 主要表现为上消化道出血(呕血或黑粪)与失血性休克症状. 对无显性出血的危重患者, 胃液或粪便潜血试验阳性、不明原因血红蛋白浓度降低 $\geq 20$  g/L, 应考虑有应激性溃疡伴出血的可能. 发生穿孔时, 可出现急腹症症状与体征. SU多在原发病起病3-5 d内发生, 少数可延至2 wk. 内镜检查时可发现病变以胃体部多见, 食管、十二指肠及空肠较少, 病变形态以多发性糜烂、溃疡为主. 有应激病史、在原发病后2 wk内发生上消化道出血、穿孔等症状, 病情允许时应立即做内镜检查, 若有糜烂、溃疡等病变存在, SU诊断即可成立<sup>[3]</sup>.

## 3 维持胃内高pH是防治SUB的关键

通常认为应激状态下三大因素对溃疡致病起主要作用: (1)黏膜缺血; (2)黏膜屏障受损; (3)胃酸分泌升高.

机体因急性强烈应激而引发的攻击因子增强和防御因子削弱,致使平衡被破坏而导致SU,许多攻击因子导致胃黏膜损伤的程度取决于胃液的酸度,这是制酸剂防治SU的依据。病灶处血栓形成对SUB的止血起关键作用。胃蛋白酶对血栓溶解起主要作用,而胃酸直接溶栓的作用相对较小。血小板的黏附和聚集对血栓形成起重要作用。胃蛋白酶的活性呈pH依赖性。胃蛋白酶原向胃蛋白酶的转化也呈pH依赖性,pH为5时开始转化,pH5-3时自我催化,而pH为2时最理想。胃蛋白酶在pH为1-4时才有活性,pH>3.5时活性很低,pH为4-6时失活,pH>6时被破坏。凝血机制及血小板聚集也呈高度的pH依赖性,pH<5.4不能止血。血小板在pH>6时才能聚集,血小板聚集的最佳pH为7-8,只有24 h内大部分时间胃液维持pH>6才能控制活动性上消化道出血。因此,对高危人群预防SU应控制胃液pH $\geq$ 4,若治疗SUB,应控制胃液pH $\geq$ 6,才能有较理想的防治效果。美国最新一项研究<sup>[4]</sup>表明:在501名急诊科医师中,认为预防SU需维持胃内pH3以上者占1.7%,3.5以上者占5.6%,4以上者占39.6%,5以上者占38.6%,6以上者占14.5%。

#### 4 应激性溃疡预防

H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>RA)预防SUB效果与硫糖铝相似,质子泵抑制剂(PPIs)则优于前两者<sup>[5-10]</sup>。PPIs抑酸作用更强,几乎完全抑制酸分泌,持续用药无耐受性,作用持久、递增,3-5 d达稳态,胃内pH维持平稳。但危重患者中应用PPIs预防SUB时有两个缺点,一为PPIs鼻饲给药时将在酸性胃液内失活,其次,PPIs经吸收后必须在活化的壁细胞分泌小管的酸性环境中才能转化为活性形式,而危重患者大多予以禁食,因此壁细胞多处于静息状态,PPIs的抑酸能力将降低。另外,危重患者多伴中性粒细胞功能减退,奥美拉唑可损伤中性粒细胞的趋化性及噬菌功能而使其杀菌功能降低<sup>[11]</sup>,所以危重患者应用奥美拉唑可能加重感染。

因此,预防SUB时,由于H<sub>2</sub>RA抑酸效果肯定及相对安全,以及PPIs较昂贵,大多数医生更愿意选用H<sub>2</sub>RA。在美国,绝大多数急诊科医师首选制酸剂预防SU,其中H<sub>2</sub>RA占63.9%,PPIs占19.0%,较前显著升高,而硫糖铝使用率较前明显下降,最常用的药物依次为法莫替丁38%,雷尼替丁22.7%,泮托拉唑13.9%,硫糖铝12.2%<sup>[5]</sup>。而药物治疗SUB时应首选PPIs<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>表明兰索拉唑较西咪替丁有更好的性价比。

H<sub>2</sub>RA提高胃液pH及抑制胃蛋白酶的分泌和活性呈剂量依赖性。预防SU需根据原发病严重程度、SU发病率大小调整药物剂量或种类,一般来说对拟作重大手术的患者,估计术后有并发SU可能者,可在围手术前1 wk内应用口服抑酸药或抗酸药,以提高胃内pH

值。常用的药物有:奥美拉唑20 mg,每天1次;组胺受体阻滞剂:法莫替丁20 mg,每天2次;雷尼替丁150 mg,每天2次;西咪替丁400 mg,每天2次。而对严重创伤、高危人群的预防应在疾病发生后即静脉输注PPIs,使胃内pH迅速上升至4以上,如奥美拉唑(40mg,每天2次)。现很少应用抗酸药预防SU,包括氢氧化铝、碳酸氢钠等,其剂量应根据胃内pH调整,维持pH>4,黏膜保护剂硫糖铝、铝碳酸镁、前列腺素E等用药时间不少于2 wk<sup>[3]</sup>。大多数作者赞成用药期间应常规监测pH,但尚无资料证实根据pH调整用药剂量比用标准剂量能更有效地预防SUB。我国《应激性溃疡防治建议》尚未明确预防SU停药指征,美国急诊科医师多以患者可耐受肠道营养、临床症状开始好转或转入普通病房为指征<sup>[4]</sup>。

#### 5 应激性溃疡出血的治疗

一旦发现呕血或黑便等消化道出血症状,提示SU预防失败,应立即采取各种止血措施及治疗SU。除积极治疗原发病和输血补液、维持正常的血液循环外,应迅速给予PPIs针剂(如奥美拉唑,首剂80 mg静脉注射,8 mg/h输注维持),有条件者立即行紧急胃镜检查,以明确诊断,并行内镜下止血治疗。经药物和内镜介入治疗,仍不能有效止血者,应考虑外科手术治疗<sup>[14]</sup>。另外,对合并细菌感染者,为防止菌群移位,应加强黏膜保护剂和抗生素的应用;对合并凝血机制障碍的患者,可输注血小板悬液、凝血酶原复合物等,以及其他促进凝血的药物<sup>[3]</sup>。

#### 6 参考文献

- 1 Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997; 54: 581-596
- 2 ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 347-379
- 3 中华医学杂志编辑委员会. 应激性溃疡防治建议. *中华医学杂志* 2002; 82: 1000-1001
- 4 Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32: 2008-2013
- 5 Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308-314
- 6 Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1255-1259
- 7 Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma* 1998; 44: 527-533
- 8 Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 1103-1106
- 9 Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric

- intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care* 2002; 17: 240-245
- 10 Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1306-1313
- 11 Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002; 30: 1118-1122
- 12 Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857
- 13 Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 631-635
- 14 中华内科杂志编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南. *中华内科杂志* 2005; 44: 73-76

电编 李琪 编辑 王瑾晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2006 年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行

**本刊讯** 世界华人消化杂志主要报道食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合等胃肠病学和肝病学的最新进展及原创性等基础或临床研究的文章。

据中国科技期刊引证报告(潘云涛, 马峥著. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 1-289)统计, 世界华人消化杂志2003年发表文章594篇, 地区分布25个, 机构分布191个, 基金论文比31%, 总被引频次5249次, 影响因子2.924, 即年指标0.529, 引用期刊数260种, 被引半衰期3.06。中国科学技术信息研究所每年出版的《中国科技期刊引证报告》定期公布收录的中国科技论文统计源期刊的10个科学计量指标, 并根据此指标评选出中国百种杰出学术期刊。世界华人消化杂志获得2001年和2003年中国百种杰出学术期刊。

据《中文核心期刊要目总览2004年版》(戴龙基, 蔡蓉华主编. 北京: 北京大学出版社, 2004: 1-678), 采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录等7个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库有51种, 统计到的文献数量共计9435301篇次, 涉及期刊39893种次。参加核心期刊评审的学科专家达1873位。经过定量筛选和专家定性评审, 从中国正在出版的近1万2千种中文期刊中评选出1800种核心期刊。世界华人消化杂志被评为中文核心期刊要目总览。

世界华人消化杂志发表的英文摘要被美国《化学文摘 (Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志 (Abstracts Journals)》收录。

世界华人消化杂志2006年由北京报刊发行局发行, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期8, 18, 28日, 页码160, 月价72.00。(世界胃肠病学杂志社 2005-06-29)