

· 疗效比较研究 ·

不同剂量泮托拉唑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者临床疗效的对比研究

张占强¹, 吴春艳², 王美玲¹, 牛慧艳³, 方彬¹

【摘要】 目的 比较不同剂量泮托拉唑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年5月涿州市医院呼吸重症监护室(RICU)收治的AECOPD患者152例,根据随机、单盲、对照原则并采用信封法分为对照组50例、小剂量组51例和大剂量组51例。对照组患者给予常规治疗,小剂量组患者在常规治疗基础上给予小剂量泮托拉唑(40 mg/次,1次/d),大剂量组患者在常规治疗基础上给予大剂量泮托拉唑(40 mg/次,2次/d);3组患者均连续治疗15 d。比较3组患者临床疗效、院内感染发生情况及转出RICU时间,并观察3组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)3组患者临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(2)3组患者院内感染发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);小剂量组、大剂量组患者转出RICU时间短于对照组($P<0.05$),而小剂量组、大剂量组患者转出RICU时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)治疗期间,3组患者其他原因所致死亡发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。小剂量组患者上腹痛、腹胀发生率低于对照组($P<0.05$),而小剂量组与对照组患者反酸、出血、消化道出血所致死亡发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);大剂量组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血所致死亡发生率低于对照组($P<0.05$);大剂量组与小剂量组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血所致发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 小剂量(40 mg/次,1次/d)与大剂量(40 mg/次,2次/d)泮托拉唑治疗AECOPD患者的临床疗效相当,有利于缩短转出RICU时间且不增加院内感染发生风险、安全性较高,临床应根据患者病情酌情调整泮托拉唑剂量。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;急性加重;泮托拉唑;疗效比较研究

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.017

张占强,吴春艳,王美玲,等.不同剂量泮托拉唑治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重患者临床疗效的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(10):70-73. [www.syxnf.net]

ZHANG Z Q, WU C Y, WANG M L, et al. Comparative study for clinical effect of different doses of pantoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(10): 70-73.

Comparative Study for Clinical Effect of Different Doses of Pantoprazole on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease ZHANG Zhan-qiang¹, WU Chun-yan², WANG Mei-ling¹, NIU Hui-yan³, FANG Bin¹

1. Department of Respiratory Medicine, Zhuozhou Hospital, Zhuozhou 072750, China

2. Department of Respiratory Medicine, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

3. Department of Neurology, Zhuozhou Hospital, Zhuozhou 072750, China

Corresponding author: NIU Hui-yan, E-mail: zzqcd@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of different doses of pantoprazole on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** From January 2015 to May 2017, a total of 152 patients with AECOPD were selected in Respiratory Intensive Care Unit (RICU), Zhuozhou Hospital, and they were divided into control group ($n=50$), low-dose group ($n=51$) and high-dose group ($n=52$) according to random, single-blind, control principle and envelope method. Patients in control group received conventional treatment, patients in low-dose group received low dose of pantoprazole (40 mg per time, 1 time per day), while patients in high-dose group received high dose of pantoprazole (40 mg per time, 2 times per day); all of the three groups continuously treated for 15 days. Clinical effect, incidence of hospital-acquired infection and shifting time from RICU were compared in the three groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) No statistically significant differences of clinical effect was

基金项目: 保定市科学计划与发展指导计划项目(15ZF058)

1.072750 河北省涿州市医院呼吸内科 2.071000 河北省保定市第一中心医院呼吸内科 3.072750 河北省涿州市医院神经内科

通信作者: 牛慧艳, E-mail: zzqcd@sina.com

found in the three groups ($P>0.05$)。 (2) No statistically significant differences of incidence of hospital-acquired infection was found in the three groups ($P>0.05$) ; shifting time from RICU in low-dose group and high-dose group were statistically significantly lower than those in control group, respectively ($P<0.05$) , while no statistically significant differences of shifting time from RICU was found between low-dose group and high-dose group ($P>0.05$) 。 (3) No statistically significant differences of incidence of death due to other causes was found in the three groups during treatment ($P>0.05$) 。 Incidence of stomachache and abdominal distension in low-dose group was statistically significantly lower than that in control group, respectively ($P<0.05$) , while no statistically significant differences of incidence of sour regurgitation, bleeding, death due to gastrointestinal bleeding were found between control group and low-dose group ($P>0.05$) ; incidence of stomachache, abdominal distension, sour regurgitation, bleeding and death due to gastrointestinal bleeding in high-dose group were statistically significantly lower than those in control group, respectively ($P<0.05$) ; no statistically significant differences of incidence of stomachache, abdominal distension, sour regurgitation, bleeding or death due to gastrointestinal bleeding was found between low-dose group and high-dose group ($P>0.05$) 。 **Conclusion** Low dose of pantoprazole (40 mg per time, 1 time per day) has similar clinical effect with high dose of pantoprazole (40 mg per time, 2 times per day) in treating AECOPD, is helpful to shorten the shifting time from RICU, without increasing risk of hospital-acquired infection, and is relatively safe, so we should adjust the dose of pantoprazole according to the condition of patients on clinic.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Pantoprazole; Comparative effectiveness research

近年来,全球范围内慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率呈现持续升高趋势,已成为导致人类死亡的第三大病因^[1-2]。泮托拉唑属第三代质子泵抑制剂(PPI),可有效抑制胃酸分泌、保护胃黏膜,治疗上消化道出血及糜烂性胃炎的临床疗效较好。目前,临床常采用泮托拉唑预防慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者消化道溃疡,但有研究表明泮托拉唑可使AECOPD患者医院获得性肺炎发生风险升高并进一步加重患者病情^[3-5],因此泮托拉唑预防AECOPD患者消化道出血且不增加感染风险的最佳应用时间及剂量等仍存在一定争议。本研究旨在探讨不同剂量泮托拉唑治疗AECOPD患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月—2017年5月涿州市医院呼吸重症监护室(RICU)收治的AECOPD患者152例,均符合中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[6]中AECOPD的诊断标准,而不能配合完成肺功能检查者依据其病史、查体及胸部影像学检查结果综合判断为AECOPD。排除标准:(1)既往有消化性溃疡者;(2)对泮托拉唑过敏者;(3)

合并肺栓塞、急性心肌梗死者;(4)伴有恶性肿瘤或预计生存期<3个月者;(5)近期有手术史者;(6)妊娠及哺乳期妇女。根据随机、单盲、对照原则并采用信封法将所有患者分为对照组50例、小剂量组51例和大剂量组51例。3组患者性别、年龄、体质指数、高血压病史、冠心病病史、糖尿病病史、吸烟史比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经涿州市医院医学伦理委员会审核批准,所有患者自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者给予常规治疗,包括持续低流量吸氧、纠正水电解质和酸碱失衡及使用抗生素、支气管扩张剂等,必要时可给予糖皮质激素、行机械通气辅助呼吸、支气管镜吸痰等;小剂量组患者在常规治疗基础上给予泮托拉唑(扬子江药物集团有限公司生产,国药准字H19990170)静脉注射,40 mg/次,1次/d;大剂量组患者在常规治疗基础上给予泮托拉唑静脉注射,40 mg/次,2次/d。3组患者均连续治疗15 d,治疗期间每日监测患者体温、心率、呼吸、血压、血氧饱和度(SpO_2),间断复查动脉血气分析指标、大便隐血、降钙素原、C反应蛋白并定期行胸部影像学检查以评价院内感染及感染控制情况。

表1 3组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	高血压病史 [n(%)]	冠心病病史 [n(%)]	糖尿病病史 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]
对照组	50	31/19	61.8 ± 9.6	23.2 ± 4.4	8 (16.0)	5 (10.0)	9 (18.0)	16 (32.0)
小剂量组	51	34/17	62.5 ± 10.1	23.4 ± 4.4	11 (21.6)	7 (13.7)	12 (23.5)	14 (27.5)
大剂量组	51	36/15	62.1 ± 9.9	23.4 ± 4.5	10 (19.6)	8 (15.7)	13 (25.5)	17 (33.3)
$F(\chi^2)$ 值		0.834 ^a	0.674	0.392	0.224 ^a	0.335 ^a	0.831 ^a	0.020 ^a
P 值		0.361	0.328	0.571	0.636	0.563	0.362	0.886

注:^a为 χ^2 值

1.3 观察指标 (1) 比较3组患者临床疗效, 临床疗效判定标准参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[6], 显效: 治疗后患者咳嗽症状明显改善, 肺部干湿啰音消失或明显减少, 发绀、双下肢水肿、颈静脉怒张及肝颈静脉回流征等基本消失, 无呼吸衰竭, 无肺部感染及肺淤血, 第1秒用力呼气容积(FEV_1)升高 $>20\%$; 有效: 治疗后患者咳嗽症状有所改善, 肺部干湿啰音有所减少, 发绀、双下肢水肿、颈静脉怒张及肝颈静脉回流征等明显好转, 无呼吸衰竭, 肺部絮状阴影大部分吸收, FEV_1 升高 $11\% \sim 20\%$; 无效: 治疗后患者咳嗽症状、肺部干湿啰音、发绀、双下肢水肿、颈静脉怒张及肝颈静脉回流征等无明显改善, 肺部絮状阴影未吸收或出现增大, FEV_1 无改善。(2) 比较3组患者院内感染发生情况及转出RICU时间。(3) 观察3组患者治疗期间不良反应发生情况, 包括上腹痛、腹胀、反酸、出血、死亡(包括消化道出血所致死亡和其他原因所致死亡)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料以相对数表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 3组患者临床疗效比较, 差异无统计学意义($u=0.133$, $P=0.936$, 见表2)。

表2 3组患者临床疗效比较(例)

Table 2 Comparison of clinical effect in the three groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	50	14	21	15
小剂量组	51	13	22	16
大剂量组	51	12	23	16

2.2 院内感染发生情况及转出RICU时间 3组患者院内感染发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者转出RICU时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。小剂量组、大剂量组患者转出RICU时间短于对照组, 差异有统计学意义(q 值分别为5.252, 3.720, $P < 0.05$)。小剂量组与大剂量组患者转出RICU时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表3)。

表3 3组患者院内感染发生情况及转出RICU时间比较

Table 3 Comparison of incidence of hospital-acquired infection and shifting time from RICU in the three groups

组别	例数	院内感染[$n(\%)$]	转出RICU时间($\bar{x} \pm s, d$)
对照组	50	6 (12.0)	15.6 \pm 3.4
小剂量组	51	7 (13.7)	13.2 \pm 2.8 ^a
大剂量组	51	8 (15.7)	13.9 \pm 3.5 ^a
$\chi^2 (F)$ 值		0.289	7.280 ^b
P 值		0.866	0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; ^b为 F 值

2.3 不良反应发生情况 治疗期间, 3组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血所致死亡发生率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者其他原因所致死亡发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。小剂量组患者上腹痛、腹胀发生率低于对照组, 差异有统计学意义(χ^2 值分别为4.001, 4.342, P 值分别为0.045, 0.037), 而小剂量组与对照组患者反酸、出血、消化道出血所致死亡发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。大剂量组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血所致死亡发生率低于对照组, 差异有统计学意义(χ^2 值分别为7.358、11.748、5.493、8.862、5.366, P 值分别为0.007、0.001、0.019、0.003、0.021); 大剂量组与小剂量组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血所致发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 见表4)。

表4 3组患者治疗期间不良反应发生情况比较[$n(\%)$]

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions in the three groups during treatment

组别	例数	上腹痛	腹胀	反酸	出血	消化道出血所致死亡	其他原因所致死亡
对照组	50	11 (22.0)	18 (36.0)	11 (22.0)	8 (16.0)	5 (10.0)	4 (8.0)
小剂量组	51	4 (7.8) ^a	9 (17.6) ^a	7 (13.7)	3 (5.9)	1 (2.0)	4 (7.8)
大剂量组	51	2 (3.9) ^a	4 (7.8) ^a	3 (5.9) ^a	0 ^a	0 ^a	2 (3.9)
χ^2 值		9.170	12.686	7.205	9.838	7.458	0.883
P 值		0.010	0.002	0.021	0.007	0.024	0.643

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

3 讨论

COPD是一种以持续气流受限为特征的呼吸系统疾病, 主要表现为缺氧或不伴二氧化碳潴留, 可导致胃肠缺血缺氧、糜烂性胃炎及消化道出血等, 且应用糖皮质激素治疗的COPD患者胃黏膜损伤发生风险较高^[7]。AECOPD患者由于严重缺氧而导致胃壁血管收缩、胃黏膜屏障作用降低, 加之二氧化碳潴留可增强胃壁细胞碳酸酐酶活性而使胃酸分泌增多等, 易引发胃肠黏膜糜烂、出血、坏死及溃疡形成等^[8]。泮托拉唑是一种新型苯并咪唑衍生物, 可有效抑制细胞膜质子泵及胃酸分泌, 且成本较低, 常用于防治应激性溃疡和消化道出血, 近年来泮托拉唑在COPD患者中应用增多。

既往研究表明, 以PPI或H₂受体拮抗剂为代表的抑酸剂可升高胃液pH值, 进而为细菌在胃腔内定植创造条件、增加医院获得性肺炎尤其是呼吸机相关性肺炎发生风险^[9-11], 且长期应用PPI与社区获得性肺炎发生风险密切相关^[12], 但鉴于AECOPD患者应激性溃疡的普遍性及消化道大出血的高致死性, 应优先考虑泮托拉唑对消化性溃疡的治疗效果而非顾虑PPI潜在的致医院获得性肺炎作用^[13]。

既往研究表明, 泮托拉唑防治AECOPD患者消化道出血的效果较理想, 并能有效降低消化道出血所致死亡发生风险^[14-15]; 董凯霞^[16]研究表明, 泮托拉唑可有效防治AECOPD并呼吸衰竭患者消化道出血, 有利于减少出血发生率及与消化道出血相关死亡率; 陶先涛等^[17]研究表明, 泮托

拉唑能降低肺源性心脏病并呼吸衰竭患者消化道出血发生率及消化道出血所致死亡率;刘昌勇^[18]研究表明,早期应用泮托拉唑可有效降低急危重症患者消化道出血发生率,有利于提高患者胃液 pH 值。本研究结果显示,3 组患者临床疗效、院内感染发生率间无差异,小剂量组、大剂量组患者转出 RICU 时间短于对照组,治疗期间小剂量组患者上腹痛、腹胀发生率及大剂量组患者上腹痛、腹胀、反酸、出血、消化道出血致死发生率均低于对照组,表明小剂量(40 mg/次,1 次/d)与大剂量(40 mg/次,2 次/d)泮托拉唑治疗 AECOPD 患者的临床疗效相当,有利于缩短转出 RICU 时间且不增加院内感染发生风险、安全性较高。

综上所述,小剂量(40 mg/次,1 次/d)与大剂量(40 mg/次,2 次/d)泮托拉唑治疗 AECOPD 患者的临床疗效相当,有利于缩短转出 RICU 时间且不增加院内感染发生风险、安全性较高,临床应根据患者病情酌情调整泮托拉唑剂量;本研究样本量较小,代表性有限且应用糖皮质激素治疗者所占比例较高,存在一定混杂偏倚,因此结果结论仍需扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] 李婧,赵海金,王凤燕,等.影响慢性阻塞性肺疾病急性加重患者住院病死率的危险因素[J].中华医学杂志,2013,93(18): 1374-1377.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.18.004.
- [2] GAUTAM S S, O' TOOLE R F. Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia [J]. COPD, 2016, 13 (6): 790-798. DOI: 10.1080/15412555.2016.1191456.
- [3] JOHNSTONE J, NERENBERG K, LOEB M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31 (11): 1165-1177. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x.
- [4] LAMBERT A A, LAM J O, PAIK J J, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0128004. DOI: 10.1371/journal.pone.0128004.
- [5] LI Y X, ZHENG Z G, LIU N, et al. Risk factors for pulmonary embolism in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2016, 39 (4): 298-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.010.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版) [J].中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4): 255-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.04.007.
- [7] 王丽佳,曾秋月.协同护理模式在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用效果研究 [J].实用心脑血管病杂志,2017,25(10): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.030.
- [8] 苏建,程燕雯,杜辛歌,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者心电图表现及其与患者生存状况的关系研究 [J].实用心脑血管病杂志,2017,25(12): 45-48. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.12.012.
- [9] FILION K B, CHATEAU D, TARGOWNIK L E, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis [J]. Gut, 2014, 63 (4): 552-558. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304738.
- [10] NORRIS D C. Community-acquired pneumonia and proton pump inhibitors [J]. J Gen Intern Med, 2013, 28 (7): 873. DOI: 10.1007/s11606-013-2431-3.
- [11] JENA A B, SUN E, GOLDMAN D. Community-acquired pneumonia and proton pump inhibitors [J]. J Gen Intern Med, 2013, 28 (7): 874-875. DOI: 10.1007/s11606-013-2430-4.
- [12] LAHEIJ R J, STURKENBOOM M C, HASSING I U, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs [J]. JAMA, 2004, 292: 1955-1960. DOI: 10.1001/jama.292.16.1955.
- [13] 黄伟,万献尧.抑酸剂与呼吸机相关性肺炎 [J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(6): 599-602. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2009.06.024.
- [14] 张睿花,王笑英,干泳华,等.泮托拉唑预防老年 COPD 呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效 [J].中国老年学杂志,2011,31(9): 1638-1639. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.09.065.
- [15] SASAKI T, NAKAYAMA K, YASUDA H, et al. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD [J]. Ther Adv Respir Dis, 2011, 5 (2): 91-103. DOI: 10.1177/1753465810392264.
- [16] 董凯霞.泮托拉唑防治慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭急性加重期消化道出血的临床疗效分析 [J].现代预防医学,2012,39(7): 1851-1852.
- [17] 陶先涛,孙结球.泮托拉唑对肺心病呼吸衰竭急性加重期上消化道出血的防治效果分析 [J].安徽医药,2013,17(11): 1965-1966.
- [18] 刘昌勇.泮托拉唑预防老年 COPD 呼吸衰竭急性加重期消化道出血的疗效观察 [J].中国保健营养,2018,28(11): 204. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2018.11.260.

(收稿日期:2018-06-25;修回日期:2018-09-27)

(本文编辑:宋朋花)