

· 医学循证 ·

抑酸剂与卒中相关性肺炎发生风险关系队列研究的 Meta 分析

扫描二维码
查看原文

郭清源, 刘高, 杨慕维, 王蕾, 白娅萍, 蔡恩丽

【摘要】 目的 探讨抑酸剂与卒中相关性肺炎(SAP)发生风险的关系。方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Wiley、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据知识服务平台有关抑酸剂与SAP发生风险的队列研究(暴露组为使用抑酸剂的脑卒中患者,非暴露组为未使用抑酸剂的脑卒中患者),检索时间自建库至2021年12月。提取纳入文献的资料,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行文献质量评价,并运用RevMan 5.4进行Meta分析。结果 共纳入9篇文献,总样本量为24 350例。Meta分析结果显示,暴露组患者SAP发生风险高于非暴露组[RR=2.08, 95%CI (1.62, 2.68), P<0.000 01]。其中中国地区、日韩地区、美国地区、出血性脑卒中、出血性脑卒中和缺血性脑卒中、随访<3年、随访3~5年、随访>5年的暴露组患者SAP发生风险均高于非暴露组(P<0.05)。使用质子泵抑制剂(PPI)的暴露组SAP发生风险高于非暴露组[RR=1.96, 95%CI (1.56, 2.46), P<0.000 01],其中使用奥美拉唑、泮托拉唑/兰索拉唑、埃索美拉唑/雷贝拉唑的暴露组SAP发生风险高于非暴露组(P<0.05)。使用H2受体阻滞剂(H2RA)的暴露组SAP发生风险高于非暴露组[RR=2.07, 95%CI (1.46, 2.94), P<0.000 1],其中使用法莫替丁的暴露组SAP发生风险高于非暴露组(P<0.05)。结论 现有证据表明,使用抑酸剂会增加脑卒中患者SAP的发生风险,PPI及H2RA中的法莫替丁均可导致SAP发生风险增加,但上述结论仍有待更多高质量研究进一步验证。

【关键词】 卒中相关性肺炎; 抑酸剂; 质子泵抑制剂; H2受体阻滞剂; Meta分析

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.155

郭清源, 刘高, 杨慕维, 等. 抑酸剂与卒中相关性肺炎发生风险关系队列研究的Meta分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(6): 69-74. [www.syxnf.net]

GUO Q Y, LIU G, YANG M W, et al. Relationship between acid-suppressive medications and the risk of stroke-associated pneumonia: a meta-analysis of cohort studies [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(6): 69-74.

Relationship between Acid-suppressive Medications and the Risk of Stroke-associated Pneumonia: a Meta-analysis of Cohort Studies

GUO Qingyuan, LIU Gao, YANG Muwei, WANG Lei, BAI Yaping, CAI Enli

College of Nursing, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Corresponding author: CAI Enli, E-mail: 13708482037@139.com

【Abstract】 Objective To discuss the relationship between acid-suppressive medications and the risk of stroke-associated pneumonia (SAP). **Methods** Databases including PubMed, Embase, Web of Science, Wiley, CBM, CNKI, WanFang Data from inception to December 2021 were retrieved to search for cohort studies on the relationship between acid-suppressive medications and SAP (the exposure group was stroke patients who used acid-suppressive medications, and the non-exposed group was stroke patients who did not use them). The data of the included literature were extracted, the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the quality of the included literature, and RevMan 5.4 was used for meta-analysis. **Results** A total of 9 articles were included, and involving 24 350 patients. The results of meta-analysis showed that, the risk of SAP in exposed group was higher than that in non-exposed group [RR=2.08, 95%CI (1.62, 2.68), P<0.000 01]. Among them, the risk of SAP in exposed group that in China, Japan and South Korea, the United States, and with hemorrhagic stroke, hemorrhagic and ischemic stroke, and follow-up time < 3 years, follow-up time of 3-5 years, follow-up time > 5 years was higher than that in non-exposed group (P<0.05). The risk of SAP in exposed group that used proton pump inhibitor (PPI) was higher than that in non-exposed

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2022J0364, 2021Y469); 云南中医药大学2022年度教育科学研究课题重大项目(ZD220101)

650500云南省昆明市, 云南中医药大学护理学院

通信作者: 蔡恩丽, E-mail: 13708482037@139.com

group [$RR=1.96$, $95\%CI$ (1.56, 2.46), $P < 0.000\ 01$], and among them, the risk of SAP in exposed group that used omeprazole, pantoprazole/lansoprazole, esomeprazole/rabeprazole was higher than that in the non-exposed group ($P < 0.05$). The risk of SAP in exposed group that used histamine-2 receptor antagonist (H2RA) was higher than that in non-exposed group [$RR=2.07$, $95\%CI$ (1.46, 2.94), $P < 0.000\ 1$], and among them, the risk of SAP in exposed group that used famotidine was higher than that in non-exposed group ($P < 0.05$). **Conclusion** The existing evidence shows that the use of acid-suppressive medications increases the risk of SAP in stroke patients, and both PPI and famotidine in H2RA can increase the risk of SAP, but the above conclusions still need to be further verified by more high-quality studies.

【Key words】 Stroke-associated pneumonia; Acid-suppressive medications; Proton pump inhibitors; Histamine-2 receptor antagonist; Meta-analysis

卒中相关性肺炎 (stroke-associated pneumonia, SAP) 是脑卒中后致死的重要危险因素之一, 常发生于脑卒中后7 d内^[1], 其不仅给患者造成身心痛苦, 也为其家庭和社会带来沉重负担。抑酸剂常被用于预防脑卒中患者并发应激性溃疡, 以质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 和H2受体阻滞剂 (histamine-2 receptor antagonist, H2RA) 最为常用^[2]。国内外研究显示, 抑酸剂的使用会增加SAP发生风险, 但其具体机制尚未明确^[3-5]。本研究采用Meta分析方法探讨抑酸剂与SAP发生风险的关系, 旨在为SAP的预防及抑酸剂的合理使用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Wiley、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据知识服务平台, 检索时间自建库至2021年12月, 并辅以文献追溯以保证查全率。英文检索词包括: acid-suppressive medications、acid-inhibitory drug、antacid、proton pump inhibitors、PPI、omeprazole、lansoprazole、pantoprazole、esomeprazole、rabeprazole、eplazole、histamine-2 receptor antagonists、H2RA、cimetidine、ranitidine、famotidine、nizatidine、stroke、cerebrovascular apoplexy、brain vascular accident、stroke-associated pneumonia、SAP、pneumonia、cohort study; 中文检索词包括: 抑酸剂、抑酸药、质子泵抑制剂、奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑、H2受体拮抗剂、H2受体阻滞剂、西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、卒中、中风、脑血管意外、卒中相关性肺炎、卒中后肺炎、肺炎、肺部感染、队列研究。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 研究类型: 队列研究; (2) 研究对象: 暴露组为使用抑酸剂的脑卒中患者, 非暴露组为未使用抑酸剂的脑卒中患者, 两组患者在研究开始时肺部均未发生感染; (3) 随访时间 >1 年; (4) 结局指标: SAP发生率; (5) 结局效应指标: RR 值及 $95\%CI$, 或可转化为 RR 值及 $95\%CI$ 的其他相关数据。

1.2.2 排除标准 (1) 指南、述评、会议摘要、传统综述、质量评价或方法学研究文献、系统评价计划书等; (2) 非中英文、重复发表、信息不全、动物实验等文献。

1.3 文献筛选与资料提取 使用EndNote X9对文献进行管理, 剔除重复文献后, 由2名研究者独立筛选文献, 先对文

献标题和摘要进行筛选, 并检索可能符合条件的文献后进行全文阅读。制定资料提取表, 内容包括: 第一作者、发表年份、研究地区、样本量、脑卒中类型、抑酸剂类型、SAP发生率、随访时间及调整混杂因素。由2名研究者独立提取资料, 将信息录入Excel并制作成表, 交叉核对结果, 如通过协商后仍有分歧, 则请第3名研究者进行仲裁。

1.4 文献质量评价 由2名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对纳入文献进行质量评价, 交叉核对结果, 并对存在的分歧进行协商讨论, 若意见无法达成一致则请第3名研究者进行仲裁。NOS包括研究对象选择、组间可比性及结果测量三部分内容, 每部分内容包含8个评价条目, 满分为9分, <4 分为低质量文献, $4\sim6$ 分为中等质量文献, $7\sim9$ 分为高质量文献^[6]。

1.5 统计学方法 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析, 以 RR 值及 $95\%CI$ 为效应量。采用 Q 检验和 I^2 检验评估纳入文献的统计学异质性, 若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 表明各文献间不存在统计学异质性, 采用固定效应模型进行Meta分析; 若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 表明各文献间存在统计学异质性, 分析异质性来源, 采用随机效应模型进行Meta分析。采用漏斗图评估发表偏倚; 通过逐一剔除纳入文献进行敏感性分析, 检验研究结果是否稳定。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

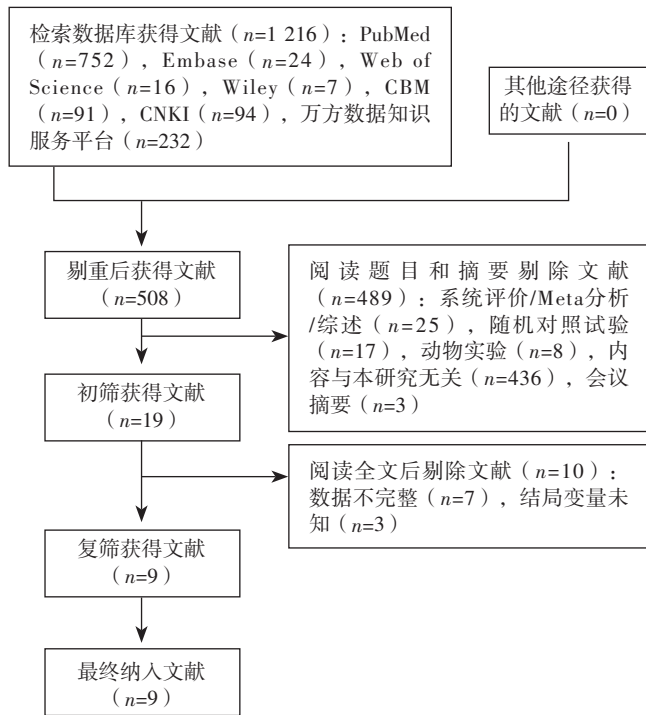
2 结果

2.1 文献检索结果 初检相关文献1 216篇, 剔除重复文献后获得文献508篇, 通过阅读题目和摘要初筛剔除文献489篇, 通过阅读全文复筛剔除文献10篇, 最终纳入Meta分析的文献9篇^[3-4, 7-13]。文献筛选流程图见图1。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价结果 纳入的9篇文献^[3-4, 7-13]来源于美国、中国、日本和韩国, 总样本量为24 350例。文献质量评价结果显示, 纳入文献的NOS评分为 $7\sim9$ 分, 属于高质量文献。纳入文献的基本特征和NOS评分见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 抑酸剂与SAP发生风险的关系 9篇文献^[3-4, 7-13]分析了抑酸剂与SAP发生风险的关系, 异质性检验结果显示, 各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 86\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示, 暴露组SAP发生风险高于非暴露组, 差异有统计学意义 [$RR=2.08$, $95\%CI$ (1.62, 2.68)], $P < 0.000\ 01$], 见图2。按研究地区、脑卒中类型及随访时间进行亚组分析, 结果显示, 中国地区、日韩地区、



注: CBM=中国生物医学文献数据库, CNKI=中国知网

图1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart of literature screening

美国地区、出血性脑卒中、出血性脑卒中和缺血性脑卒中、随访<3年、随访3~5年、随访>5年的暴露组SAP发生风险均高于非暴露组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

2.3.2 PPI与SAP发生风险的关系 8篇文献^[3-4, 7-12]分析了PPI与SAP发生风险的关系, 异质性检验结果显示, 各研究间存在统计学异质性 ($P=0.005$, $I^2=66%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示, 使用PPI的暴露组SAP发生风险均高于非暴露组, 差异有统计学意义 [$RR=1.96$, $95\%CI(1.56, 2.46)$], $P<0.00001$], 见图3。按不同PPI药物进行亚组分析, 结果显示, 使用奥美拉唑、泮托拉唑/兰索拉唑、埃索美拉唑/雷贝拉唑的暴露组SAP发生风险高于非暴露组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表3。

2.3.3 H2RA与SAP发生风险的关系 6篇文献^[3-4, 7, 10, 12-13]

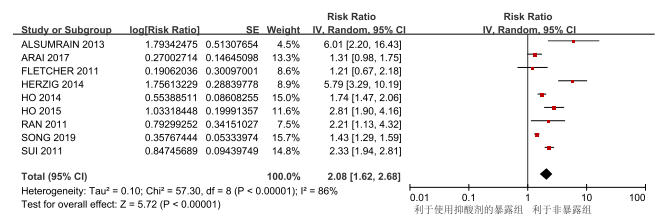


图2 抑酸剂与SAP发生风险关系的森林图

Figure 2 Forest plot for the relationship between acid-suppressive medications and the risk of SAP

表1 纳入文献的基本特征和NOS评分

Table 1 Basic features and NOS scores of the involved literature

第一作者	发表年份	研究地区	样本量(例)	脑卒中类型	抑酸剂类型	SAP发生率 [n (%)]	随访时间	调整混杂因素	NOS评分(分)
HERZIG ^[3]	2014	美国波士顿	1676	出血性脑卒中和缺血性脑卒中	PPI, H2RA	289 (17.24)	10年	年龄、性别、NIHSS评分、种族、心肌梗死、充血性心力衰竭、外周动脉疾病、谵妄/痴呆、COPD、结缔组织病、消化性溃疡/反流、不同程度肝病、糖尿病、截瘫/偏瘫、肾病、肿瘤、乙醇/药物滥用、胃肠道出血、吞咽障碍、既往肺炎、吸烟、是否入住NICU、住院时间、插管、镇静剂、类固醇、抗血小板药物	8
ARAI ^[4]	2017	日本平冢市	335	出血性脑卒中和缺血性脑卒中	PPI, H2RA	132 (39.40)	10年	年龄、性别、NIHSS评分、GCS评分、COPD、糖尿病、痴呆、既往肺炎、冠心病、充血性心力衰竭、肿瘤、外周动脉疾病、消化性溃疡、吸烟、饮酒	7
ALSUMRAIN ^[7]	2013	美国新泽西州	290	出血性脑卒中	PPI, H2RA	39 (13.45)	3年	年龄、性别、种族、糖尿病、高血压、COPD、吸烟、饮酒、ACEI、GCS评分、mRS评分	9
FLETCHER ^[8]	2011	美国密歇根州	148	出血性脑卒中	PPI, H2RA	37 (25.00)	5年	年龄、性别、种族、住院时间、MFS评分、HSS、HHG、动静脉、抗生素治疗、吸烟、用药、脑室造口术	7
HO ^[9]	2014	中国台湾	3982	出血性脑卒中	PPI	468 (11.75)	2年	年龄、性别、月收入、居住地、CCI	7
HO ^[10]	2015	中国台湾	7965	出血性脑卒中和缺血性脑卒中	PPI, H2RA	552 (6.93)	4年	年龄、性别、月收入、居住地、ACEI、人工通气、鼻饲、胃造口术、心肌梗死、充血性心力衰竭、外周动脉疾病、痴呆、COPD、消化性溃疡、不同程度肝病、糖尿病、截瘫/偏瘫、肾病、肿瘤、乙醇/药物滥用、胃肠道出血、意识障碍、失语症	8
RAN ^[11]	2011	中国重庆市	200	出血性脑卒中	PPI	33 (16.50)	1年10个月	年龄、性别、吸烟、糖尿病、心力衰竭、COPD、意识障碍、住院时间、留置胃管、机械通气、抗生素治疗、血肿位置、血肿大小	7
SONG ^[12]	2019	韩国	8319	缺血性脑卒中	PPI, H2RA	2035 (24.46)	11年	年龄、性别、高血压、糖尿病、心房颤动、COPD、溶栓(静脉或动脉内)、家庭收入、医院类型、住院时间	8
SUI ^[13]	2011	中国辽宁省	1435	出血性脑卒中和缺血性脑卒中	H2RA	545 (37.98)	10年	年龄、性别、吸烟、心力衰竭、糖尿病、脑卒中类型、意识状态、住院时间、气管插管、气管切开、鼻饲、预防性抗生素治疗	7

注: SAP=卒中相关性肺炎, NOS=纽卡斯尔-渥太华量表, PPI=质子泵抑制剂, H2RA=H2受体阻滞剂, NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, GCS=格拉斯哥昏迷量表, mRS=改良Rankin量表, MFS=改良Fisher分级, HSS=Hijdra Sum评分, HHG=Hunt-Hess分级, CCI=查尔森合并症指数

分析了H2RA与SAP发生风险的关系，异质性检验结果显示，各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 88\%$)，采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，使用H2RA的暴露组SAP发生风险高于非暴露组，差异有统计学意义 [$RR = 2.07$, $95\%CI (1.46, 2.94)$, $P < 0.000\ 1$]，见图4。其中使用法莫替丁的暴露组SAP发生风险高于非暴露组，差异有统计学意义 [$RR = 1.60$, $95\%CI (1.11, 2.32)$, $P = 0.01$]。

2.4 发表偏倚 对纳入的9篇文献^[3-4, 7-13]进行漏斗图分析，结果显示，散点分布不对称，提示纳入文献存在发表偏倚，见图5。

2.5 敏感性分析 敏感性分析结果显示，逐一剔除纳入文献后结果无实质性改变，Meta分析结果较为稳定，见表4。

3 讨论

脑卒中治疗中，抑酸剂（主要为PPI和H2RA）常用于预防胃、十二指肠损伤，该类药物在保护胃黏膜的同时也减弱了胃酸的杀菌作用，极易引发SAP，而SAP是脑卒中常见并发

症之一，一旦发生不仅会增加患者身心痛苦，还会带来沉重的经济负担，故在使用抑酸剂时加强对SAP的预防尤为必要。

本研究共纳入9篇文献^[3-4, 7-13]，共计24 350例患者，样本量相对较大，研究人群具有代表性，两组患者来自同一人群，随访时间长，研究设计和Meta分析时均考虑了组间可比性，研究数据均有固定记录且真实可靠，且根据NOS评分结果，纳入的9篇文献均为高质量文献，故研究结果稳定且可靠。

本研究结果显示，抑酸剂的使用会增加SAP发生风险，与MARCHINA等^[14]的研究结果一致。目前认为抑酸剂增加SAP发生风险的潜在机制可能有以下几种： H^+/K^+-ATP 酶、胃肠道定植菌的改变以及卒中后免疫抑制综合征（stroke-induced immunodepression syndrome, SIDS）。胃酸分泌是一种受神经和激素共同影响的复杂现象，在此过程中，质子泵（ H^+/K^+-ATP 酶）受到刺激并从细胞质膜移向分泌小管，将 H^+ 分泌至胃内以置换 K^+ ，从而实现泌酸^[15]。PPI是 H^+/K^+-ATP 酶抑

表2 抑酸剂与SAP发生风险关系的亚组Meta分析结果

Table 2 Subgroup meta-analysis results of the relationship between acid-suppressive medications and the risk of SAP

亚组	纳入文献 (篇)	异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		P值	I^2 (%)		RR (95%CI)	P值
研究地区						
中国地区	4 ^[9-11, 13]	0.05	63	随机效应模型	2.16 (1.72, 2.72)	<0.000 01
日韩地区	2 ^[4, 12]	0.57	0	固定效应模型	1.42 (1.28, 1.56)	<0.000 01
美国地区	3 ^[3, 7-8]	0.000 3	88	随机效应模型	3.38 (1.09, 10.49)	0.03
脑卒中类型						
出血性脑卒中	4 ^[7-9, 11]	0.05	61	随机效应模型	1.97 (1.28, 3.05)	0.002
出血性脑卒中和缺血性脑卒中	4 ^[3-4, 10, 13]	<0.000 1	88	随机效应模型	2.53 (1.58, 4.04)	0.000 1
随访时间 (年)						
<3	2 ^[9, 11]	0.50	0	固定效应模型	1.77 (1.50, 2.08)	<0.000 01
3-5	3 ^[7-8, 10]	0.01	78	随机效应模型	2.53 (1.18, 5.41)	0.02
>5	4 ^[3-4, 12-13]	<0.000 1	93	随机效应模型	2.08 (1.38, 3.13)	0.000 5

表3 不同PPI药物与SAP发生风险关系的亚组Meta分析结果

Table 3 Subgroup meta-analysis results of the relationship between different PPI drugs and the risk of SAP

PPI	纳入文献 (篇)	异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
		P值	I^2 (%)		RR (95%CI)	P值
奥美拉唑	4 ^[4, 9-10, 12]	0.21	33	固定效应模型	1.74 (1.53, 1.98)	<0.000 01
泮托拉唑/兰索拉唑	4 ^[8-10, 12]	0.14	45	固定效应模型	1.69 (1.49, 1.93)	<0.000 01
埃索美拉唑/雷贝拉唑	3 ^[9-10, 12]	0.13	52	随机效应模型	1.77 (1.42, 2.22)	<0.000 01

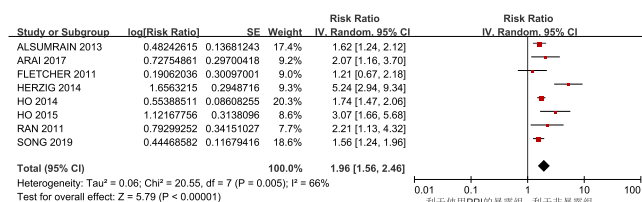


图3 PPI与SAP发生风险关系的森林图

Figure 3 Forest plot for the relationship between PPI and the risk of SAP

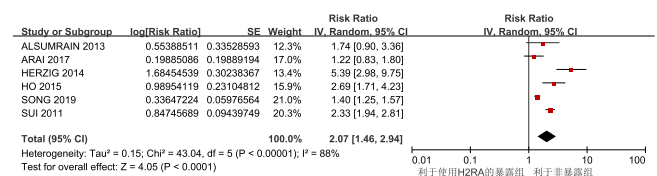


图4 H2RA与SAP发生风险关系的森林图

Figure 4 Forest plot for the relationship between H2RA and the risk of SAP

制的最后通路^[15-16],可直接抑制H⁺/K⁺-ATP酶来实现抑酸,H2RA只能阻断壁细胞上的H2受体,胃泌素及乙酰胆碱对于壁细胞的刺激仍然存在^[17],故PPI的抑酸效果可能比H2RA更明显。长期使用抑酸剂导致的胃酸分泌减少可能造成上消化道细菌的过度生长和繁殖,细菌定植能力的提升进一步增加了对抗食管下括约肌的压力,引起胃内容物反流而增加SAP的风险^[18],且脑卒中患者本身可能存在不同程度的吞咽障碍、意识障碍及咳嗽反射减弱等,极易发生定植菌的误吸而最终引发肺部感染。SIDS虽然能减轻体内炎症反应、保护脑组织,但也会降低脑卒中患者对感染的抵抗力,从而导致SAP发生。DE OLIVEIRA等^[19]研究结果表明,PPI通过降低H⁺/K⁺-ATP酶的活性以抑制中性粒细胞的迁移和P38蛋白酶的活性,使得体内免疫细胞活性降低。但也有研究表明,短期内合理使用H2RA对免疫细胞功能几乎不会造成损害^[20],故抑酸剂导致SAP的免疫抑制机制仍有待进一步研究。

由于异质性的存在,本研究按研究地区、脑卒中类型及随访时间进行了亚组分析,各亚组的结果均表明使用抑酸剂发生SAP的风险更高,虽然分析结果一致,但仍需扩大纳入文献数量以进一步定量合成分析。另外,临床上可能存在

病情较重的脑卒中患者使用抑酸剂的概率更大的情况,因此不排除暴露组脑卒中患者重症比例可能更高,但由于资料有限,本研究未基于美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale,GCS)评分、ICU等体现病情严重程度的指标进行亚组分析,故未来研究有待增加研究数量、扩大样本量以完善研究设计。

由于不同种类抑酸剂药动学及药效学的差异,引发SAP的风险可能不同。ABED等^[21]对不同PPI药物进行了对比分析,研究发现,奥美拉唑和埃索美拉唑的抑酸能力和抗氧化效果最优,高剂量的兰索拉唑也具有较好的抑酸作用,故可能使用这三类PPI的患者对SAP更具易感性。在常用的H2RA药物中,西咪替丁和雷尼替丁抑酸作用最明显,但不良反应如感染、肝脏损伤等发生率也较其他类药物更高^[22]。本研究按PPI、H2RA药物进行了亚组分析,结果表明,纳入文献所涉及的几种类型的PPI的使用均与SAP发生相关,而在H2RA类型中,仅法莫替丁与SAP的发生相关,可能由于后者包含研究较少,故异质性明显、结果欠稳定。由于纳入的文献中能用于亚组分析的数据不充分,本研究未基于PPI和H2RA的药物剂量、用药途径等进行亚组分析。

本研究还存在以下局限性:(1)纳入文献数量较少,语种仅限中、英文,存在发表偏倚,且纳入文献均为队列研究,可能存在混杂因素(如患者的基线特征、数据收集方式等),影响结果的稳定性;(2)本研究纳入文献仅来自中国、美国、日本和韩国,未涉及其他地区,无法确定研究结论是否亦适用于其他人群;(3)本研究进行亚组分析后仍存在较大异质性,由于纳入文献数量有限,未对异质性来源进行分析;(4)未考虑部分文献可能存在药物交互作用的情况(如与治疗脑卒中的药物共同使用)。

综上所述,抑酸剂(PPI、H2RA)的使用会增加SAP的发生风险,临床医护人员可将本研究结果作为参考,在给予脑卒中患者抑酸剂前应充分考虑药物可能带来的影响,用药过程中密切监测并采取恰当的预防措施,以避免或降低SAP的发生风险。本研究仅对PPI和H2RA两种常用的抑酸剂类型进行了分析,新型抑酸剂如钾离子竞争性酸阻断剂与SAP发生风险

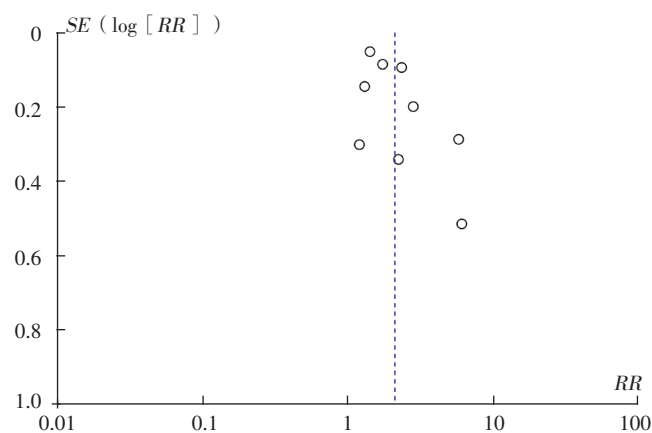


图5 抑酸剂与SAP发生风险关系文献的漏斗图

Figure 5 Funnel plot of involved literature about the relationship between acid-suppressive medications and the risk of SAP

表4 抑酸剂与SAP发生风险关系的文献敏感性分析结果

Table 4 Results of the sensitivity of involved literature about the relationship between acid-suppressive medications and the risk of SAP

剔除文献	异质性检验		效应模型	Meta分析结果	
	P值	I ² (%)		RR (95%CI)	P值
HERZIG ^[3]	<0.000 01	82	随机效应模型	1.86 (1.48, 2.33)	<0.000 01
ARAI ^[4]	<0.000 01	87	随机效应模型	2.25 (1.70, 2.97)	<0.000 01
ALSUMRAIN ^[7]	<0.000 01	86	随机效应模型	1.98 (1.54, 2.53)	<0.000 01
FLETCHER ^[8]	<0.000 01	88	随机效应模型	2.20 (1.68, 2.86)	<0.000 01
HO ^[9]	<0.000 01	88	随机效应模型	2.20 (1.60, 3.02)	<0.000 01
HO ^[10]	<0.000 01	86	随机效应模型	2.00 (1.54, 2.60)	<0.000 01
RAN ^[11]	<0.000 01	88	随机效应模型	2.08 (1.59, 2.71)	<0.000 01
SONG ^[12]	<0.000 01	81	随机效应模型	2.25 (1.68, 3.00)	<0.000 01
SUI ^[13]	<0.000 01	84	随机效应模型	2.05 (1.55, 2.69)	<0.000 01

的相关性仍有待未来研究进一步讨论。

作者贡献：郭清源、蔡恩丽进行文章的构思与设计，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；郭清源、刘高进行研究的实施与可行性分析；郭清源、杨慕维、王蕾进行资料收集；郭清源、杨慕维、白娅萍进行资料整理；郭清源负责论文撰写及修改；郭清源、刘高、王蕾进行统计学处理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中国卒中医学学会急救医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中医学组, 中国老年医学学会急诊医学分会, 等.卒中相关性肺炎诊治中国专家共识(2019更新版) [J].中国急救医学, 2019, 39 (12): 1135-1143.DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.12.002.
- [2] 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.
- [3] HERZIG S J, DOUGHTY C, LAHOTI S, et al.Acid-suppressive medication use in acute stroke and hospital-acquired pneumonia [J].Ann Neurol, 2014, 76 (5): 712-718.DOI: 10.1002/ana.24262.
- [4] ARAI N, NAKAMIZO T, IHARA H, et al.Histamine H₂-blocker and proton pump inhibitor use and the risk of pneumonia in acute stroke: a retrospective analysis on susceptible patients [J].PLoS One, 2017, 12 (1): e0169300.DOI: 10.1371/journal.pone.0169300.
- [5] 任向利, 任向杰, 白玉, 等.卒中相关性肺炎临床特点及危险因素分析 [J].解放军医药杂志, 2021, 33 (1): 44-48.DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.01.010.
- [6] STANG A.Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J].Eur J Epidemiol, 2010, 25 (9): 603-605.DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [7] ALSUMRAIN M, MELILLO N, DEBARI V A, et al.Predictors and outcomes of pneumonia in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J].J Intensive Care Med, 2013, 28 (2): 118-123.DOI: 10.1177/0885066612437512.
- [8] FLETCHER J J, BROWN D L, RAJAJEE V, et al.The association between proton pump inhibitor use and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J].Neurocrit Care, 2011, 15 (3): 393-399.DOI: 10.1007/s12028-011-9532-9.
- [9] HO S W, TSAI M C, TENG Y H, et al.Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors [J].BMJ Open, 2014, 4 (11): e006710.DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006710.
- [10] HO S W, HSIEH M J, YANG S F, et al.Risk of stroke-associated pneumonia with acid-suppressive drugs: a population-based cohort study [J].Medicine (Baltimore), 2015, 94 (29): e1227.DOI: 10.1097/MD.0000000000001227.
- [11] RAN L, KHATIBI N H, QIN X Y, et al.Proton pump inhibitor prophylaxis increases the risk of nosocomial pneumonia in patients with an intracerebral hemorrhagic stroke [J].Acta Neurochir Suppl, 2011, 111: 435-439.DOI: 10.1007/978-3-7091-0693-8_75.
- [12] SONG T J, KIM J.Risk of post-stroke pneumonia with proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists and mucoprotective agents: a retrospective nationwide cohort study [J].PLoS One, 2019, 14 (5): e0216750.DOI: 10.1371/journal.pone.0216750.
- [13] SUI R B, ZHANG L.Risk factors of stroke-associated pneumonia in Chinese patients [J].Neurol Res, 2011, 33 (5): 508-513.DOI: 10.1179/016164111X13007856084205.
- [14] MARCHINA S, DOROS G, MODAK J, et al.Acid-suppressive medications and risk of pneumonia in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J].J Neurol Sci, 2019, 400: 122-128.DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.041.
- [15] SHIN J M, MUNSON K, VAGIN O, et al.The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition [J].Pflugers Arch, 2009, 457 (3): 609-622.DOI: 10.1007/s00424-008-0495-4.
- [16] AIHARA T, NAKAMURA E, AMAGASE K, et al.Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future [J].Pharmacol Ther, 2003, 98 (1): 109-127.DOI: 10.1016/s0163-7258(03)00015-9.
- [17] 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.DOI: 10.1016/j.phrs.2008.09.016.
- [18] EUSEBI L H, RABITTI S, ARTESIANI M L, et al.Proton pump inhibitors: risks of long-term use [J].J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32 (7): 1295-1302.DOI: 10.1111/jgh.13737.
- [19] DE OLIVEIRA R M, ANTUNES E, PEDRAZZOLI J Jr, et al.The inhibitory effects of H⁺ K⁺ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K⁺ ionophore [J].Inflamm Res, 2007, 56 (3): 105-111.DOI: 10.1007/s00011-006-6127-6.
- [20] MIKAWA K, AKAMATSU H, NISHINA K, et al.The effects of cimetidine, ranitidine, and famotidine on human neutrophil functions [J].Anesth Analg, 1999, 89 (1): 218-224.DOI: 10.1097/00000539-199907000-00040.
- [21] ABED M N, ALASSAF F A, JASIM M H M, et al.Comparison of antioxidant effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole [J].Pharmacology, 2020, 105 (11/12): 645-651.DOI: 10.1159/000506232.
- [22] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Histamine type-2 receptor antagonists (H₂ blockers). (2018). In: LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [EB/OL]. (2018-01-25) [2022-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547929/>.

(收稿日期: 2022-03-07; 修回日期: 2022-05-05)

(本文编辑: 陈素芳)