

49例质子泵抑制剂酸反跳的临床观察及影响因素分析[△]

张萃莹*,王琳,任雪松,王亚新,杨英,袁瑕(四川绵阳四〇四医院药学部,四川绵阳 621000)

中图分类号 R975⁺.2;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3207-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.13

摘要 目的:探讨质子泵抑制剂酸反跳的影响因素。方法:抽取我院2015年1—12月使用质子泵抑制剂达1月的患者109例,自停药起后1周进行电话回访,录入患者产生的上消化系统反应数据,并按照改良格拉斯哥消化不良评分进行评分,分为无现象组(分数<5分)和质子泵抑制剂酸反跳组(分数≥5分)。将患者按照基础疾病、年龄、性别、是否有吸烟饮酒史分类,进行质子泵抑制剂酸反跳现象观察及分析。结果:完成调查患者91例,其中49例患者归入质子泵抑制剂酸反跳组。通过 χ^2 检验发现,老年患者($\chi^2=5.350, P=0.021$)、有吸烟饮酒史患者($\chi^2=4.351, P=0.037$)质子泵抑制剂酸反跳发生率较高;排除性别、基础疾病影响,通过Logistic回归分析发现,老年患者质子泵抑制剂酸反跳的风险是非老年患者的5.708倍[OR=5.708, 95%CI(1.946, 16.746), $P=0.002$];有吸烟饮酒史患者质子泵抑制剂酸反跳的风险是无吸烟饮酒史患者的15.281倍[OR=15.281, 95%CI(2.748, 84.965), $P=0.002$],差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:质子泵抑制剂停药后,部分患者会产生酸反跳现象,而老年患者、有吸烟饮酒史患者是高发人群,应引起重视。

关键词 质子泵抑制剂;酸反跳;影响因素;临床观察

Efficacy Observation and Analysis for Influential Factors of 49 Cases Acid Rebound in Proton Pump Inhibitors
ZHANG Cui'ao, WANG Lin, REN Xuesong, WANG Yaxin, YANG Ying, YUAN Xia (Dept. of Pharmacy, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the acid rebound in proton pump inhibitors (PPIs) and its influential factors. METHODS: Totally 109 patients who treated with PPIs for 1 month in our hospital during Jan. -Dec. 2015 were collected, and telephone visit was conducted after 1 week withdrawal to the data of dyspeptic symptoms were input and scored by modified Glasgow Dyspepsia Severity Score, then divided into no phenomenon group (<5 scores) and acid rebound in proton pump inhibitors group (≥5 scores). All patients were classified by basic diseases, age, gender, whether smoking and alcohol drinking, and phenomenon of acid rebound in PPIs were observed and analyzed. RESULTS: Totally 91 patients were observed, 49 were classified as acid rebound in PPIs group. χ^2 test showed elderly patients ($\chi^2=5.350, P=0.021$) and people with smoking and alcohol drinking ($\chi^2=4.351, P=0.037$) were associated with the increased risk of acid rebound in PPIs; exclusion of the effects of gender and basic disease, Logistic regression analysis showed the risk of acid rebound in PPIs in elderly patients were 5.708 times to non-elderly patients [OR=5.708, 95% CI (1.946, 16.746), $P=0.002$]; people with smoking and alcohol drinking was 15.281 times to non-smoking and alcohol drinking [OR=15.281, 95% CI (2.748, 84.965), $P=0.002$], the difference was statistically significant ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Parts of patients show acid rebound after stopping PPIs, while elderly patients and patients with smoking and alcohol drinking are the high-risk population, which should be paid attention to.

KEYWORDS Proton pump inhibitors; Acid rebound; Influential factor; Clinical observation

质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPIs)能通过阻碍胃壁细胞 H^+-K^+ -ATP酶发挥抑制胃酸分泌的作用,是目前最有效的胃酸分泌抑制剂和抗溃疡药物,被广泛应用于消化性溃疡、根除幽门螺杆菌(HP)、卓-艾综合征、胃食管反流病和上消化道出血等酸相关性疾病的治疗。因其具有高效、低毒等特点,是全球最常用的处方药之一。PPIs酸反跳(Acid rebound)指使用PPIs后撤药可引起酸反跳^[1],即胃酸分泌增加超过治疗前水平,给PPIs治疗的终止带来困难。较多酸相关疾病患者不知道是否需要每天服药,使得其长期接受PPIs治疗,有导致PPIs酸反跳的风险^[2]。本研究观察了我院2015年1—12月109例使用PPIs达1月的患者停药后的上消

化系统反应,以探讨和分析引起PPIs酸反跳的原因。

1 资料与方法

1.1 资料来源

筛选2015年1—12月我院使用PPIs达1月的患者,共109例,其中死亡8例(7.34%),再次住院10例(9.17%)。完成调查患者共91例,其中男性60例,女性31例;年龄36~96岁,平均年龄(66.10±14.32)岁;老年患者(≥60岁)63例;有吸烟饮酒史患者58例;酸相关疾病49例。

1.2 临床治疗

患者使用达1月的PPIs制剂(包括注射及口服制剂),其中雷贝拉唑6例,奥美拉唑24例,兰索拉唑13例,泮托拉唑48例。

1.3 电话回访

患者停药后1周进行电话回访,并按患者基础疾病、年龄、性别、是否有吸烟饮酒史分类,再按照有无上消化系统反应进行数据录入。

[△] 基金项目:绵阳市卫生局科研课题立项(No.201422);四川绵阳四〇四医院院长科研基金立项项目(No.2014-6)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0816-2336453。E-mail:zhangcuiao404@sohu.com

1.4 观察内容

按照出院后患者上消化系统反应[(1)无反应;(2)上消化系统反应:恶心、反酸、疼痛、消化不良等]进行分类统计,并按照改良消化不良评分(Glasgow dyspepsia severity score, GDSS)^[6]进行评分,分数 ≥ 5 分归入PPIs反跳组,且分数越高,表示酸反跳程度越重。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学处理。计数资料用例数和百分比表示,采用 χ^2 检验和Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

根据改良GDSS得出,PPIs酸反跳组患者共49例,占53.85%;无反应组患者共42例,占46.15%,具体见表1。

表1 改良GDSS评分结果

Tab 1 Results of modified GDSS

评分,分	例数	构成比,%
0~5	42	46.15
6~10	31	34.07
11~15	15	16.48
16~20	3	3.30

2.2 药物使用情况

91例患者使用的PPIs品种有雷贝拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑,其中奥美拉唑24例,引起PPIs酸反跳的有11例(45.83%);泮托拉唑48例,引起PPIs酸反跳的有27例(56.25%);雷贝拉唑6例,引起PPIs酸反跳的有4例(66.67%);兰索拉唑13例,引起PPIs酸反跳的有7例(53.85%),具体见表2。

表2 引起PPIs酸反跳的药物构成比(例)

Tab 2 Drug constituent ratio caused PPIs dependence (case)

药品名称	无临床反应	上消化系统反应				构成比,%
		恶心	反酸	疼痛	消化不良	
奥美拉唑	13	2	5	2	2	26.37
泮托拉唑	21	7	5	4	11	52.75
雷贝拉唑	2	1	1	0	2	6.60
兰索拉唑	6	1	2	1	3	14.29
合计	42	12	12	7	18	100

表4 年龄对PPIs酸反跳的影响

Tab 4 Effects of age on PPIs dependence

年龄,岁	无PPIs酸反跳		有PPIs酸反跳		单因素Logistic回归分析		多因素Logistic回归分析	
	例数	构成比,%	例数	构成比,%	OR值(95%CI)	P	OR值(95%CI)*	P
<60	18	64.29	10	35.71	1.0		1.0	
≥ 60	24	38.10	39	61.90	2.925(1.160,7.378)	0.023	5.708(1.946,16.746)	0.002

注:*表示按性别、基础疾病调整后

Note:* means after adjusted by sex and basic disease

2.5 吸烟饮酒史对PPIs酸反跳的影响

使用PPIs治疗的患者中,有吸烟饮酒史患者58例,无吸烟饮酒史患者33例,有吸烟饮酒史与无吸烟饮酒史患者比例为1.76:1。单因素Logistic回归提示:有吸烟饮酒史患者PPIs酸反跳的风险是无吸烟饮酒史患者的2.517倍;多因素Logistic回归提示:调整性别及基础疾病后,有吸烟饮酒史患者PPIs酸反跳的风险是无吸烟饮酒史患者的15.281倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$),具体见表5。

3 讨论

PPIs可有效抑制胃酸分泌,是治疗酸相关疾病的主要药物,目前不仅在治疗消化道出血及胃食管反流病中长期使用,

2.3 选择变量对引起PPIs酸反跳的影响

临床使用PPIs治疗的患者中,因非酸相关疾病入院患者42例,回访中有PPIs酸反跳现象的为24例(57.14%);因酸相关疾病入院患者49例,回访中有PPIs酸反跳现象的25例(51.02%);男性为60例,其中有PPIs酸反跳现象的33例(55.00%);女性为31例,其中有PPIs酸反跳现象的16例(51.61%);老年患者63例,有PPIs酸反跳现象的39例(61.90%),非老年患者28例,有PPIs酸反跳现象的10例(35.71%);有吸烟饮酒史患者58例,有PPIs酸反跳现象的36例(62.07%);无吸烟饮酒史患者33例,有PPIs酸反跳现象的有13例(39.40%)。 χ^2 检验结果提示,基础疾病和性别对PPIs酸反跳的影响无统计学意义($P > 0.05$),但患者年龄和吸烟饮酒史有统计学意义($P < 0.05$),具体见表3。因此,为了消除性别、基础疾病对结果的影响,更准确地反映年龄、吸烟饮酒史对PPIs酸反跳发生的影响,将性别、基础疾病纳入多因素Logistic回归分析,对最终结果进行调整。

表3 选择变量对PPIs酸反跳的影响(例)

Tab 3 Effects of selected variables on PPIs dependence (case)

影响因素	无临床反应	上消化系统反应				χ^2	P
		恶心	反酸	疼痛	消化不良		
基础疾病						0.341	0.559
酸相关疾病	24	9	4	5	7		
非酸相关疾病	18	2	9	2	11		
年龄,岁						5.350	0.021
≥ 60	24	9	10	6	14		
<60	18	2	3	1	4		
性别						0.094	0.759
男	27	6	11	5	11		
女	15	5	2	2	7		
吸烟饮酒史						4.351	0.037
吸烟饮酒史	22	7	11	5	13		
无吸烟饮酒史	20	4	2	2	5		

2.4 年龄对PPIs酸反跳的影响

使用PPIs治疗的患者中,老年患者63例,非老年患者28例,老年患者与非老年患者比例为2.25:1。单因素Logistic回归提示:老年患者PPIs酸反跳的风险是非老年患者的2.925倍;多因素Logistic回归提示:调整性别及基础疾病后,老年患者PPIs酸反跳的风险是非老年患者的5.708倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$),具体见表4。

且广泛应用于预防严重创伤、危重疾病的应激性溃疡和预防、治疗非甾体抗炎药(NSAIDs)相关性溃疡等^[4-5],且使用量大、使用时间较长。但PPIs停药后出现的酸反跳现象可以再次诱发上消化系统反应,因而如何有效防治PPIs酸反跳成为抑酸治疗的关键^[6]。有临床随机双盲试验证明了此现象:健康受试者接受8周、40 mg/d的PPIs治疗,停止用药后,有44%的受试者出现包括恶心、反酸或消化不良等不同程度的上消化系统反应,持续时间最长达到2周,而安慰剂组仅有15%的受试者有上述反应,两组差异有统计学意义($P < 0.01$),提示PPIs酸反跳可能与停用PPIs相关^[7]。2010年,Niklasson A等^[8]对健康受试者进行了为期4周的泮托拉唑和安慰剂的随机双盲试验,停

表5 吸烟饮酒史对PPIs酸反跳的影响

Tab 5 Effects of smoking and alcohol drinking on PPIs dependence

吸烟饮酒史	无PPI酸反跳		有PPI酸反跳		单因素Logistic 回归分析		多因素Logistic 回归分析	
	例数	构成比, %	例数	构成比, %	OR 值(95%CI)	P	OR 值(95%CI)*	P
无	20	60.61	13	39.39	1.0		1.0	
有	22	37.93	36	62.07	2.517(1.047, 6.050)	0.039	15.281(2.748, 84.965)	0.002

注: *表示按性别、基础疾病调整后

Note: * means after adjusted by sex and basic disease

药后1周,消化不良症状与胃泌素水平明显相关,有统计学意义($P<0.01$),又再次提示PPIs酸反跳与PPIs停药有关,且在停药后1周内现象最明显。因此,本研究选择的回访时间也为停药后1周,经改良GDSS^[3]评估,引起PPIs酸反跳的患者有49例,无现象反应的患者有42例。

自1988年第一个PPIs奥美拉唑上市以来,全球已有8种PPIs上市,而国内已上市的PPIs有5种,在本研究中所涉及长期使用的PPIs制剂包括4个品种。有文献指出,PPIs的抑酸强弱为埃索美拉唑明显优于其他PPIs制剂,其次为雷贝拉唑,泮托拉唑、兰索拉唑与奥美拉唑的抑酸强度相似^[9]。本研究中PPIs引发酸反跳发生率最高的为雷贝拉唑(66.67%),其次为发生率相近的泮托拉唑(56.25%)、兰索拉唑(53.85%),最后为奥美拉唑(45.83%),与文献中4种PPIs抑酸强度成正比,说明抑酸强度越强的药物,停药后引起酸反跳的可能性越大。其机制可能为雷贝拉唑的解离指数(pKa)为5,而兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑的pKa分别为3.9、4.0和3.8。pKa高者离子型浓度高,pKa差1表示在新生和衰老的壁细胞中,PPIs的聚积浓度高出10倍,PPIs对细胞有更好的抑酸效果,起效也更快。

有文献报道,长期使用PPIs治疗的患者中断药物治疗后的1年内,仅有27%可成功停药,而患基础酸相关疾病的患者停药后胃酸分泌更高,其酸反跳程度更严重,终止抑酸治疗更困难^[10]。但在本研究中发现,基础酸相关疾病与PPIs酸反跳的关系无统计学意义($P<0.05$),可能与患者使用PPIs时间长短有关系(文献中使用PPIs长达4年),在下一步的研究中会扩大样本量,并延长用药时间,观察长期使用PPIs的患者停药后产生PPIs酸反跳与患者是否有酸相关疾病有关系。

对于老年患者酸相关疾病的治疗,过去一直认为老年人胃酸水平低,无须抑酸治疗。而现在有研究认为,基础胃酸分泌并不随年龄的增长而减少^[11],胃酸依然是老年患者酸相关疾病的主要致病因素,因此对于多数老年酸相关疾病患者,应用抗酸药仍然是必要的选择^[12]。但对于抗酸药种类、剂量及时间的选择,应更加谨慎及个体化。本研究所选取的病例中,老年患者有63例,在停用PPIs后其中39例均有不同程度的PPIs酸反跳现象,并且与非老年患者PPIs酸反跳发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明老年患者PPIs停药后出现的酸反跳现象更严重,从而会延长老年患者对PPIs的使用,造成PPIs抑酸治疗停药不成功。

长期吸烟会刺激胃酸的大量分泌,抑制幽门括约肌功能,导致胆汁反流,影响胃肠功能的正常发挥^[13]。有研究显示,低浓度酒精(啤酒、葡萄酒)对长期慢性饮酒人群的胃酸分泌起到强烈刺激作用,而高浓度酒精则不刺激胃酸分泌,或达到轻微的抑制作用,因此慢性饮酒患者胃酸分泌能力表现各异,可正常、增强或减弱^[14]。总体来说,长期吸烟饮酒人群胃酸分泌较非吸烟饮酒人群多。本研究所选取的病例中有吸烟饮酒史患者58例,在停用PPIs后,其中36例均有不同程度的PPIs酸反跳现象。Logistic回归分析提示,其与无吸烟饮酒史患者PPIs酸反跳发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明吸烟饮酒人群在PPIs停药后更容易产生酸反跳的现象,造成此类人

群的停药困难问题。

本研究说明,老年、有吸烟饮酒史患者更易发生PPIs酸反跳,再次诱发酸相关症状出现,也提示这几类人群在临床使用PPIs时需注意把握适应证,实行个体化给药,在避免增加患者医疗预算的同时,也防止在PPIs的终止治疗上带来困难。由于本研究在样本数量及PPIs时限上仍具有局限,故此结论需要进一步扩大样本、延长给药时间加以验证。

参考文献

- [1] Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(1):39.
- [2] 王兴中,夏海燕. 质子泵抑制剂不良反应分析及其原因探讨[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(12):1590.
- [3] EL-Omar EM, Banerjee S, Wirz A, et al. The Glasgow Dyspepsia Severity Score: a tool for the global measurement of dyspepsia[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8(10):967.
- [4] 朱爱国,王建,张桂芬. 我院2011—2013年质子泵抑制剂应用分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(14):1914.
- [5] 范芳芳,郑丽丽,赵生俊. 基于ABC法和DDD法分析我院2010—2012年质子泵抑制剂的应用情况[J]. *中国药房*, 2015, 26(11):1473.
- [6] 陈维娜,张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(28):2951.
- [7] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1):80.
- [8] Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(7):1531.
- [9] 刘波,姚鸿苹. 临床常用质子泵抑制剂的研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2014, 29(3):328.
- [10] Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on longterm therapy: a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(6):945.
- [11] 张晓莉,郑松柏. 消化系统老化与临床[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(3):191.
- [12] 贺文娟. 老年消化性溃疡的临床特点[J]. *医学研究与教育*, 2015, 32(2):74.
- [13] 姚渔晨. 戒烟干预对消化性溃疡患者临床治疗效果的影响分析[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(3):212.
- [14] 何绍珍,任建林. 乙醇对胃黏膜作用机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(21):2591.

(收稿日期:2016-02-03 修回日期:2016-03-29)

(编辑:晏妮)