

肝炎后肝硬化患者使用质子泵抑制剂与自发性细菌性腹膜炎发生风险相关性的Meta分析[△]

周强^{1,2*}, 魏萌², 宋周焯¹, 黄晓晖², 齐谢敏², 周国华², 邹秉杰², 于锋^{1#}(1.中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 210009; 2.南京军区南京总医院药理科, 南京 210002)

中图分类号 R575.2; R975*.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1831-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.25

摘要 目的:系统评价肝炎后肝硬化患者使用质子泵抑制剂(PPI)与自发性细菌性腹膜炎(SBP)发生风险的相关性。方法:计算机检索2008年1月1日—2017年2月1日发布于PubMed、Web of science、Science director数据库、中国期刊全文数据库、万方、中文科技期刊数据库中有关肝炎后肝硬化患者(或合并感染、腹水等)使用PPI与SBP发生风险(SBP发生率)的病例对照和队列研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取、采用卡尔斯-渥太华质量评估量表(NOS)进行质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行统计分析。结果:共纳入18项研究,合计8 486例患者;Meta分析结果显示,肝炎后肝硬化患者使用PPI会显著增加SBP发生率[OR=1.77, 95%CI(1.39, 2.24), P<0.001];亚组分析结果显示,欧洲[OR=1.87, 95%CI(1.32, 2.66), P<0.001]、北美洲[OR=2.35, 95%CI(1.64, 3.36), P<0.001]、亚洲[OR=1.75, 95%CI(1.12, 2.71), P=0.01]地区患者使用PPI后SBP发生率均显著升高;肝硬化腹水[OR=1.99, 95%CI(1.33, 2.98), P<0.001]、肝硬化[OR=1.56, 95%CI(1.27, 1.99), P<0.001]患者使用PPI后SBP发生率均显著升高,但中国患者使用PPI后SBP发生率未显著升高[OR=1.39, 95%CI(0.61, 3.19), P=0.44]。结论:肝炎肝硬化患者在使用PPI时会显著增加SBP的发生风险,在中国患者中未得到该结论,主要是由于纳入研究数过少、质量不高导致的,故应谨慎对待;该类患者应在合理评估病情后谨慎使用PPI。

关键词 质子泵抑制剂;肝炎后肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;Meta分析

[3] XU R, WANG QQ. Large-scale combining signals from both biomedical literature and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to improve post-marketing drug safety signal detection[J]. *Bmc Bioinformatics*, 2014, 15(1):1-17.

[4] ARABYAT RM, RAISCH DW, MCKOY JM, et al. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(11):1653-1660.

[5] LEONE DR, VENEGONI M, MOTOLA D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials[J]. *Drug Safety*, 2003, 26(2):109-120.

[6] 江苏省药品不良反应监测中心. 2016年7月美国FDA公布的药品安全信息[J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(4):311.

[7] SENTHILKUMARAN S, SHAH S, BALAMURUGAN N, et al. Levofloxacin, tendon rupture and acute kidney injury: Thinking outside the box[J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(1):65-66.

[8] DUREY A, BAEK YS, PARK JS, et al. Levofloxacin-induced Achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(3):454-456.

[9] 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安:第四军医大学, 2008.

[10] BATE A, EVANS SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6):427-436.

[11] TSAI WC, YANG YM. Fluoroquinolone-associated tendinopathy[J]. *Chang Gung Med J*, 2011, 34(5):461-467.

[12] WISE BL, PELOQUIN C, CHOI H, et al. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders[J]. *Am J Med*, 2012, 125(12):1228.e23-1228.e28.

[13] GORSKI LA. The 2016 infusion therapy standards of practice[J]. *Home Healthcare Now*, 2017, 35(1):10-18.

[14] Furqan S, Paracha SA. Frequency of Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenza in acute exacerbation of chronic obstructive airway disease and their sensitivity to levofloxacin[J]. *JPMA*, 2014, 64(4):399-402.

[15] MITTMANN N, KNOWLES SR, GOMEZ M, et al. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions[J]. *Drug Safety*, 2004, 27(7):477-487.

[16] 许红玮, 郑弘. 莫西沙星不良反应70例文献分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(36):3433-3434.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603219)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:025-83271262。E-mail:1196008514@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:临床药学。电话:025-83271262。E-mail:yufengcpu@163.com

(收稿日期:2017-10-25 修回日期:2018-03-15)

(编辑:刘萍)

Meta-analysis of the Relationship of Proton Pump Inhibitors with the Risk of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Posthepatic Cirrhosis Patients

ZHOU Qiang^{1,2}, WEI Meng², SONG Zhouye¹, HUANG Xiaohui², QI Xiemin², ZHOU Guohua², ZOU Bingjie², YU Feng¹ (1.School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2.Dept. of Pharmacology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the relationship of proton pump inhibitor (PPI) with the risk of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with posthepatic cirrhosis systematically. METHODS: Retrieved from PubMed, Web of science, Science director, CJFD, Wanfang database and VIP, case control and cohort studies about the risk of SBP (incidence of SBP) in patients with posthepatic cirrhosis (with infection or cirrhotic ascites pahaps) using PPI were collected during Jan. 1st, 2008-Feb. 1st, 2017. The data extraction and quality assessment method of NOS were performed for included literatures, and then data analysis was achieved by using the RevMan 5.3 software. RESULTS: A total of 18 studies were included, involving 8 486 patients. Meta-analysis showed that the use of PPI in patients with posthepatic cirrhosis could increase the risk of SBP [OR=1.77, 95% CI (1.39, 2.24), $P<0.001$]. Subgroup analysis showed that the incidences of SBP in patients from different geographical regions Europe [OR=1.87, 95% CI (1.32, 2.66), $P<0.001$], North America [OR=2.35, 95% CI (1.64, 3.36), $P<0.001$], Asia [OR=1.75, 95% CI (1.12, 2.71), $P=0.01$] were all increased significantly after using PPI; the incidences of SBP in patients with cirrhotic ascites [OR=1.99, 95% CI (1.33, 2.98), $P<0.001$] or cirrhosis [OR=1.56, 95% CI (1.27, 1.99), $P<0.001$] were also increased significantly after using PPI, but the incidence of SBP was not increased significantly after using PPI in Chinese patients [OR=1.39, 95% CI (0.61, 3.19), $P=0.44$]. CONCLUSIONS: The risk of SBP in the posthepatic cirrhosis patients will be increased significantly when using PPI. This conclusion isn't get in Chinese patients due to the less number of included studies and low quality, and it should be treated with caution. Overall, the patients with posthepatic cirrhosis patients should be careful to use PPI after a reasonable assessment of the conditions.

KEYWORDS Proton pump inhibitors; Posthepatic cirrhosis; Spontaneous bacterial peritonitis; Meta-analysis

肝炎后肝硬化患者常使用质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)来预防和治疗门脉高压性下腔静脉出血和消化道出血。然而,有研究发现,患者使用PPI可能会增加自发性细菌性腹膜炎(Spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的发生风险^[1-3]。其潜在的原因在于抑酸治疗常使胃肠道pH持续保持在较高水平,当pH>3.8时,胃肠道细菌开始过度生长,长期抑酸导致肠道菌群失调、移位。肝病者由于肠道壁水肿,肠道屏障能力减弱、通透性增高,使穿透性细菌易从肠道漏出侵入腹腔繁殖而引起腹腔感染,导致SBP。基于上述假设,各国学者进行了大量临床研究,探索PPI与SBP的相关性,Min YW等^[3]研究发现肝炎肝硬化患者使用PPI会增加SBP风险,而Terg R等^[4]则认为肝炎肝硬化患者使用PPI不会增加SBP风险,因此该结论至今仍未达成共识。还有相关研究采用Meta分析方法对部分国外的相关研究进行了系统分析,发现药物抑酸治疗与肝硬化住院患者SBP发生风险相关,使用PPI的肝硬化患者发生SBP的风险约为未使用该药物患者的3倍^[1]。然而,该研究并未纳入中国人群数据进行分析。我国是肝病大国,使用PPI是否会增加SBP发生风险对于中国肝病患者治疗尤为重要。因此,本文首次纳入中国人群的临床研究数据,对国内外相关文献进行Meta分析,系统评价肝炎肝硬化患者使用PPI是否会增加SBP发生的风险,为进一步临床合理使用PPI提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 使用PPI对肝炎后肝硬化患者SBP发生率影响的病例对照和队列研究试验,盲法不限。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 符合《内科学》第8版中有关肝炎后肝硬化入院诊断标准的患者^[5],并在住院后发生SBP;患者在住院后使用PPI(疗程0~7 d或者≥8 d)。使用PPI 2周内接受抗菌治疗的患者;接受免疫抑制治疗的患者;接受过肝移植治疗的患者;合并其他胃肠道感染(如肝脓肿等)从而导致腹膜炎的患者均排除。

1.1.3 干预措施 试验组患者在住院后给予PPI进行抑酸治疗,给药途径为静脉注射或静脉滴注;对照组患者在住院后未接受PPI治疗。两组患者均给予护肝、消退黄疸等基础支持治疗。

1.1.4 结局指标 SBP的发病率。

1.1.5 排除标准 ①重复性研究;②没有可提取的数据;③研究中诊断不明或疗效结果指标不明确;④结局指标并非发生SBP。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Web of science、Science director数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库。检索时限为2008年1月1日-2017年2月1日。英文检索词包括“Proton pump inhibitors”“Sponta-

neous bacterial peritonitis” “Cirrhotic patients”;中文检索词包括“肝炎后肝硬化”“质子泵抑制剂”“自发性细菌性腹膜炎”。

1.3 资料提取与质量评价

制作文献登记表,然后由两位研究员独立对纳入的文献进行数据提取,提取的信息包括作者姓名、发表年限、研究的样本量、是否确诊SBP、患者所在地区和疾病类型等。

按照纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)的质量评价标准,由两位评价员独立对纳入的文献进行质量评价,分别评价病例对照和队列研究两种研究类型。NOS评分标准包括研究人群选择(0~4分)、组间可比性(0~2分)、暴露评价或结果评价(0~3分)。满分为9分,得分在7分及以上为高质量研究。

1.4 统计学方法

使用Rev Man 5.3软件进行统计分析。首先对纳入的文献进行异质性检验,当 $P>0.05$, $I^2\leq 50\%$ 时,认为各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行分析,并采用亚组分析等方法找出产生异质性原因。采用Z检验验证统计指标是否有意义,计算得到SBP发生率的 μ 值; $P<0.05$ 时认为统计指标有意义。试验的效应指标采用比值比(OR)进行评价,该值等于1时,或95%置信区间(CI)包含了1,统计指标的差异无意义。根据倒漏斗图是否对称来判断其偏倚的大小。敏感性分析排除可能影响结果的因素后重新估计合并效应量,若结果未发生翻转,说明结果可信;反之说明有潜在的偏倚因素。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

根据检索词从各数据库中共检索出文献611篇,其中英文文献582篇,中文文献29篇,通过阅读题目、摘要和全文后,排除不相关文献560篇,筛选获得相关文献51篇,根据文献纳入与排除标准剔除33篇,最终纳入18篇(项)研究,合计8 486例患者^[2-4,6-20]。研究开展的地域范围涵盖美洲、欧洲、亚洲、大洋洲等,其中以亚洲国家开展的研究规模最大,研究人数最多,研究对象为中国人的研究有3项^[12,19-20],病例数为3 725人。纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

病例对照研究共8项^[4,7,9-11,14,16,18]:在研究人群选择上,1项研究评分为1分^[18],其余均为2分^[4,7,9-11,14,16];在组间可比性上,4项研究评分为1分^[4,9-10,18],4项研究评分为2分^[7,11,14,16];在暴露评价上,1项研究评分为3分^[16],其余均为2分^[4,7,9-11,14,18];8项研究的总分为4~7分。队列研究共10项^[2-4,8,12-13,15,17,19-20]:在研究人群选择上,2项研究评分为4分^[12,15],其余均为3分^[2-4,8,13,17,19-20];在组间可比性上,3项研究评分为1分^[2,4,12],其余均为2分^[3,8,13,15,17,19-20];在结果评价上,4项研究评分为2分^[2,15,19-20],其余均为

3分^[3-4,8,12-13,17];10项研究的总分为6~8分。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年限	国家或地区	研究类型	n	疾病类型	发生SBP例数/本组例数	
					试验组	对照组
O'Leary JG(2015) ^[2]	美国	队列研究	84	肝硬化合并感染	7/61	2/23
Min YW(2014) ^[3]	韩国	队列研究	804	肝硬化腹水	74/402	60/402
Terg R(2015) ^[4]	阿根廷	队列研究	384	肝硬化	44/165	51/219
Choi EJ(2011) ^[5]	韩国	病例对照	176	肝硬化腹水	15/21	68/155
Goel GA(2012) ^[6]	美国	病例对照	130	肝硬化	51/91	14/39
Dam G(2016) ^[7]	丹麦	队列研究	865	肝硬化腹水	43/340	43/525
Bajaj JS(2009) ^[8]	美国	病例对照	140	肝硬化腹水	48/70	22/70
Kwon JH(2014) ^[9]	韩国	病例对照	1 140	肝硬化腹水	82/129	451/1 011
Miura K(2014) ^[10]	日本	病例对照	65	肝硬化腹水	16/43	2/22
Huang KW(2016) ^[11]	中国台湾	队列研究	3 060	失代偿期肝硬化	39/1 870	37/1 190
Van Vliet LG(2012) ^[12]	荷兰	队列研究	84	肝硬化	17/51	7/33
De VM(2013) ^[13]	比利时	病例对照	102	肝硬化腹水	25/38	26/64
Mandorfer M(2014) ^[14]	澳大利亚	队列研究	607	肝硬化	99/520	15/87
Ratelle M(2014) ^[15]	加拿大	病例对照	153	肝硬化腹水	31/74	20/79
Merli M(2015) ^[16]	意大利	队列研究	167	肝硬化	19/127	3/40
Campbell MS(2008) ^[17]	美国	病例对照	116	肝硬化	13/43	19/73
廖娟(2013) ^[18]	中国	队列研究	250	肝硬化	54/165	16/85
王其霞(2013) ^[19]	中国	队列研究	159	肝硬化	32/80	19/79

2.3 Meta分析结果

2.3.1 PPI使用与SBP发生风险的Meta分析 18项研究(8 486例患者,报道了使用PPI与SBP发生风险的关系^[2-4,6-20],各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=57\%$),采用随机效应模型合并效应量进行Meta分析,结果显示,试验组(Experimental)患者SBP发生率显著高于对照组(Control),差异有统计学意义[OR=1.77,95% CI(1.39,2.24), $P<0.001$]。肝炎后肝硬化患者使用PPI发生SBP风险的Meta分析森林图见图1。

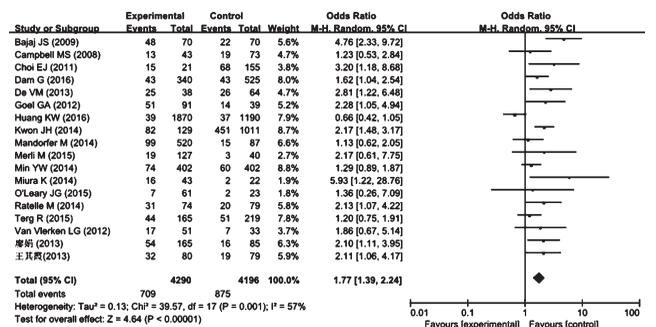


图1 肝炎后肝硬化患者使用PPI发生SBP风险的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of the risk of SBP in patients with posthepatic cirrhosis after using PPI

2.3.2 亚组分析结果 由于不同地域、不同研究类型(病例对照研究和队列研究)及不同疾病类型的临床研究结果存在差异,对研究开展的地域、研究类型与疾病类型进行亚组分析,结果见表2。

由表2可知,亚洲[OR=1.75,95% CI(1.12,2.71), $P=0.01$]、欧洲[OR=1.87,95% CI(1.32,2.66), $P<$

表2 亚组分析结果汇总

Tab 2 Results of subgroup analysis

亚组	纳入研究数	异质性的 I^2 , %	采用的模型	OR(95% CI)	Meta分析的 P
区域人群					
亚洲	7 ^[3,6,10-12,19-20]	<0.001	随机效应模型	1.75(1.12,2.71)	0.01
中国	3 ^[2,19-20]	0.002	随机效应模型	1.39(0.61,3.19)	0.44
欧洲	4 ^[8,13-14,17]	0.72	固定效应模型	1.87(1.32,2.66)	<0.001
北美洲	5 ^[2,7,9,16,18]	0.16	固定效应模型	2.35(1.64,3.36)	<0.001
研究类型					
病例对照	8 ^[2-4,8,12-13,15,17,19-20]	0.32	固定效应模型	2.45(1.93,3.11)	<0.001
队列研究	10 ^[6-7,9-11,14,16,18]	0.10	固定效应模型	1.31(1.09,1.56)	0.003
疾病类型					
肝硬化腹水	9 ^[3,6,8-12,14,16]	<0.001	随机效应模型	1.99(1.33,2.98)	<0.001
肝硬化	8 ^[4,7,13,15,17-20]	0.59	固定效应模型	1.56(1.23,1.99)	<0.001

0.001]和北美洲[OR=2.35, 95% CI(1.64, 3.36), P <0.001]中, 试验组患者SBP发生率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。在病例对照研究[OR=2.45, 95% CI(1.93, 3.11), P <0.001]、队列研究[OR=1.31, 95% CI(1.09, 1.56), P =0.003]患者中, 试验组患者SBP发生率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义。肝硬化腹水[OR=1.99, 95% CI(1.33, 2.98), P <0.001]、肝硬化[OR=1.56, 95% CI(1.27, 1.99), P <0.001]患者中, 试验组患者SBP发生率均显著高于对照组, 差异均有统计学意义, 但在中国人人群中差异无统计学意义[OR=1.39, 95% CI(0.61, 3.19), P =0.44]。

2.4 敏感性分析和发表偏倚

去除低质量(NOS评分<7分)研究后进行Meta分析。结果, 试验组患者SBP发生率仍显著高于对照组[OR=1.35, 95% CI(1.13, 1.60), P <0.001], 采用固定效应模型合并效应量进行Meta分析, 试验组患者SBP发生率仍显著高于对照组[OR=1.64, 95% CI(1.42, 1.89), P <0.001], 结局均未发生翻转, 表明结果稳定性较高。去除样本量最大的研究后进行Meta分析, 结果, 异质性有所降低[OR=1.80, 95% CI(1.55, 2.10), P <0.001], 分析结果与排除该文献前有显著差异; 这篇文献也被纳入亚洲地域的亚组分析中, 可能是造成亚组分析中亚洲人群数据存在高异质性的原因, 当在亚组分析中去除这篇文献后, Meta分析结果为[OR=1.88, 95% CI(1.51, 2.34), P <0.001], 异质性较去除这篇文献前有所降低, 但OR变化不大。对纳入的研究绘漏斗图发现并不对称, 提示可能存在发表偏倚。对纳入的研究分析发现, O'Leary JG等^[2]研究的病例为肝硬化合并感染, 感染类型包括尿路感染、自发性腹膜炎感染、自发性菌血症感染、下呼吸道感染、软组织或皮肤感染、其他感染6类, 可能会对Meta分析结果造成偏倚, 但由于这篇文章病例数较少, 对该文章进行剔除后进行偏倚分析, 发现偏倚性并无太大变化, 表明该研究不是引起偏倚的主要因素; 而除去对异质性影响最高的文献(Huang KW等^[12]的研究)后, 数据散布在均值附近, 漏斗图较对称, 表明研究的发表偏倚较小, 结果可信度高。去除高异质性文献后

的倒漏斗图见图2。

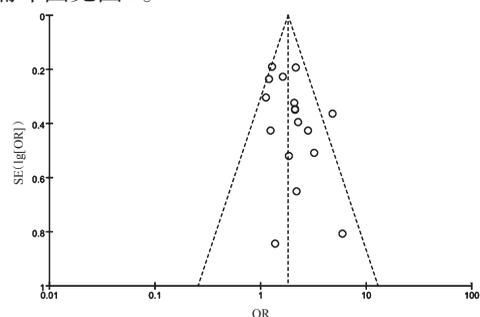


图2 去除高异质性文献后的倒漏斗图

Fig 2 Inverted funnel plot of the analysis after removing the high heterogeneous literature

3 讨论

SBP会使肝脏受损加重, 合并SBP常加速肝损害、肝肾综合征和肝性脑病等严重并发症, 甚至会导致患者死亡, 所以SBP应早诊断、早治疗^[21]; PPI对肝病患者进行抑酸治疗在临床较为普遍, 然而肝病患者使用PPI是否增加SBP发生的风险一直存在较大争议。

本研究对18篇文献包含8486名患者关于使用PPI是否会增加SBP风险进行了Meta分析。结果表明, 使用PPI的肝炎后肝硬化患者发生SBP的风险高于未使用PPI的患者, 差异有统计学意义。亚组分析结果显示, 北美患者在使用PPI后发生SBP的风险高于未使用PPI的患者, 差异有统计学意义, 此结论验证了美国肝硬化指南^[22]中指出的“大规模回顾性研究表明, PPI用于肝硬化及腹水患者发生SBP的风险增加”的提示; 亚洲和欧洲地区人群使用PPI发生SBP风险均高于未使用PPI的患者, 差异均有统计学意义, 但在中国患者中差异无统计学意义, 可能是由于纳入研究数过少、质量不高引起的。因此, 不同地区肝病患者使用PPI发生SBP风险均会增加。对研究类型进行亚组分析结果表明, 队列研究中使用PPI会增加SBP风险, 差异有统计学意义, 该结论与2016年的一篇Meta分析^[23]结论相反, 这可能由于本研究纳入了2016年新发表的两篇队列研究数据^[7,11], 这两篇文献中结论均为使用PPI可增加SBP风险。因此, PPI会增加SBP风险的结论需要更多前瞻性研究来验证。敏感性分析发现, 排除样本量最大的一篇文献后异质性发生显著变化(I^2 从57%降至31%), 但总体的结论并没有发生显著改变, 仍表明肝炎后肝硬化患者使用PPI会增加SBP发生风险。

本研究的局限性包括: 由于文献中大都缺乏PPI使用的剂型、剂量、PPI治疗持续时间及肝硬化患者严重程度(比如终末期肝病模型和Child-pugh分级标准)的数据, 因此本文并没有分析以上因素对SBP发生率的影响, 也未分析患者使用PPI是否会增加其病死率, 需要搜集更多的临床数据对以上因素进行综合分析来系统阐明PPI与SBP的相关性。

综上所述,肝炎后肝硬化患者使用PPI会增加自发性细菌性腹膜炎的风险,虽然在中国患者中未得出该结论,但仍应谨慎对待。总体而言,该类患者需谨慎使用PPI或选择影响较小的组胺H₂受体拮抗药代替。

参考文献

- [1] DESHPANDE A, PASUPULETI V, THOTA P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(2): 235-242.
- [2] O'LEARY JG, REDDY KR, WONG F, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 753-759.
- [3] MIN YW, LIM KS, MIN BH, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(6): 695-704.
- [4] TERG R, CASCIATO P, GARBE C, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5): 1056-1060.
- [5] 葛均波,徐永健,梅长林,等.内科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社,2013:424-425.
- [6] CHOI EJ, LEE HJ, KIM KO, et al. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(5): 616-620.
- [7] GOEL GA, DESHPANDE A, LOPEZ R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(4): 422-427.
- [8] DAM G, VILSTRUP H, WATSON H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis patients with ascites[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1265-1272.
- [9] BAJAJ JS, ZADVORNOVA Y, HEUMAN DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(5): 1130-1134.
- [10] KWON JH, KOH SJ, KIM W, et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 775-781.
- [11] MIURA K, TANAKA A, YAMAMOTO T, et al. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis[J]. *Intern Med*, 2014, 53(10): 1037-1042.
- [12] HUANG KW, KUAN YC, LUO JC, et al. Impact of long-term gastric acid suppression on spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced decompensated liver cirrhosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2016. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.04.016.
- [13] VAN VLERKEN LG, HUISMAN EJ, VAN HOEK B, et al. Bacterial infections in cirrhosis: role of proton pump inhibitors and intestinal permeability[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(7): 760-767.
- [14] DE VOS M, DE VROEY B, GARCIA BG, et al. Role of proton pump inhibitors in the occurrence and the prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. *Liver Int*, 2013, 33(9): 1316-1323.
- [15] MANDORFER M, BOTA S, SCHWABL P, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e110503.
- [16] RATELLE M, PERREAULT S, VILLENEUVE JP, et al. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 28(6): 330-334.
- [17] MERLI M, LUCIDI C, DI GREGORIO V, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2015, 35(2): 362-369.
- [18] CAMPBELL MS, OBSTEIN K, REDDY KR, et al. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 53(4): 1154-1155.
- [19] 廖娟,袁聪,刘娟,等.抑酸药物对肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎发病率的影响[J].临床内科杂志,2013,30(2): 92-94.
- [20] 王其霞.抑酸药物对肝硬化患者自发性细菌性腹膜炎发病率的影响探讨[J].医学信息,2013(23): 176.
- [21] 龙丽辉,邹雅敏,王茂义,等.临床药师对1例肝硬化伴自发性腹膜炎患者的抗感染诊疗分析[J].中国药房,2014, 25(10): 958-960.
- [22] LOMBARDO L, FOTI M, RUGGIA O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(6): 504-508.
- [23] YU T, TANG Y, JIANG L, et al. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: a meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(4): 353-359.

(收稿日期:2017-11-13 修回日期:2018-04-16)

(编辑:刘明伟)