

机械通气患者消化道出血的高危因素分析

楚玉峰 姜毅 孟玫 蒋进蛟 张继承 任宏生 王春亭

【摘要】目的 统计持续机械通气超过 48 h 的 ICU 患者消化道出血发生率和高危因素。**方法** 对 2007 至 2008 年山东大学附属省立医院 ICU 收治的 127 例持续机械通气时间超过 48 h 的患者进行回顾性分析。排除标准包括既往消化道溃疡或出血病史,近期胃肠手术史,脑死亡,鼻咽部活动性出血。收集患者一般资料,包括年龄,入科诊断,ICU 住院天数,机械通气时间,应用机械通气的模式和参数,ICU 死亡率,入科 APACHE II 评分,多器官功能不全评分(MODS 评分),生化、肾功、肝功、凝血等多项指标,应用单因素分析和 Logistic 多元回归分析发生消化道出血的危险因素。**结果** 持续机械通气时间超过 48 h 的 127 例 ICU 患者中,消化道出血发生率 41.7%,其中 3.9% 发生临床显著出血。单因素分析结果显示发生消化道出血的相关危险因素包括气道峰压 ≥ 30 cmH₂O,肾功能衰竭,肝功能衰竭,血小板计数 $< 50 \times 10^9$ L⁻¹、APTT 延长,肠内营养对消化道出血具有保护作用。Logistic 多元回归分析表明气道峰压 ≥ 30 cmH₂O ($RR = 3.73$, $95\% CI = 1.59 \sim 9.46$)、肾功能衰竭 ($RR = 1.16$, $95\% CI = 1.02 \sim 2.32$)、血小板计数 $< 50 \times 10^9$ L⁻¹ ($RR = 2.67$, $95\% CI = 1.32 \sim 15.78$)、APTT 延长 ($RR = 4.58$, $95\% CI = 2.32 \sim 12.96$) 是机械通气患者发生消化道出血的独立危险因素,而肠内营养 ($RR = 0.30$, $95\% CI = 0.13 \sim 0.67$) 则是独立保护因素。**结论** 持续机械通气超过 48 h 的 ICU 患者消化道出血发生率较高,且大多发生于接受机械通气最初 48 h 内;高气道峰压,肾功能衰竭,血小板计数 $< 50 \times 10^9$ L⁻¹ 和 APTT 延长是机械通气患者发生消化道出血的独立危险因素,肠内营养则是独立保护因素。

【关键词】 机械通气;消化道出血;高危因素

Risk factors of gastrointestinal bleeding in patients supported with mechanical ventilation CHU Yu-feng, JIANG Yi, MENG Mei, JIANG Jin-jiao, ZHANG Ji-cheng, REN Hong-sheng, WANG Chun-ting*. * Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China
Corresponding author: WANG Chun-ting, Email: wangchunting7051@126.com

【Abstract】Objective To identify the incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in patients supported with mechanical ventilation over 48 hours. **Method** A total of 127 ICU patients supported with mechanical ventilation for over 48 hours were enrolled from January 1, 2007 to December 31, 2008 for the retrospective study. Exclusion criteria included the history of gastrointestinal bleeding and ulcer, recent gastrointestinal surgery, brain death and active bleeding from nose or throat. Demographics of patients including age, diagnosis at admission, duration of ICU stay, duration of mechanical ventilation, pattern and parameters of ventilation, ICU mortality, APACHE II score, multiple organ dysfunction score, and the results of biochemical assays including renal, hepatic and coagulation functions were recorded. Risk factors of gastrointestinal bleeding were analyzed by using univariate analysis And multiple logistic-regression analysis. **Results** Of the 127 patients, the incidence of gastrointestinal bleeding was 41.7%. and among them 3.9% patients suffered from clinically significant bleeding. However, the independent risk factors of gastrointestinal bleeding were the peak inspiratory pressure > 30 cmH₂O ($RR = 3.73$, $95\% CI = 1.59 - 9.46$), renal failure ($RR = 1.16$, $95\% CI = 1.02 - 2.32$), PLT count $< 50 \times 10^9$ L⁻¹ ($RR = 2.67$, $95\% CI = 1.32 - 15.78$) and prolonged APTT ($RR = 4.58$, $95\% CI = 2.32 - 12.96$). The good

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.07.019

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2009HZ055)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院 MICU(楚玉峰、孟玫、蒋进蛟、张继承、任宏生、王春亭);龙口市人民医院(姜毅)

通信作者:王春亭,Email:wangchunting7051@126.com

enteral nutrition had a beneficial effect to the avoidance of gastrointestinal bleeding (RR = 0.30, 95% CI = 0.13 - 0.67). **Conclusions** The incidence of gastrointestinal bleeding is high in patients supported with mechanical ventilation, and the bleeding usually occurs within the first 48 hours. High pressure ventilator setting, renal failure, decreased PLT count and prolonged APTT are significant risk factors of gastrointestinal bleeding. However, the good enteral nutrition is the independent protective factors.

[Key words] Mechanical ventilation; Gastrointestinal bleeding; Risk factors

应激性消化道出血在危重患者中发病率极高,患者进入 ICU 最初 24 h 内,出血发生率可达 15% ~ 50%^[1],其中发生临床显著出血,导致血流动力学障碍,需要输血甚至外科手术干预比例为 2% ~ 6%^[2]。诸多研究表明机械通气是 ICU 患者发生消化道出血的显著危险因素之一。既往临床研究表明 ICU 机械通气患者预防性应用抑酸药物,虽有益于降低消化道出血发生率,却面临着机械通气相关性肺炎等并发症发生率增高的危险^[3]。2008 年严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南中也明确指出,使用质子泵抑制剂时需重新平衡考虑用药后预防上消化道出血的有益作用与发生机械通气相关性肺炎的潜在副作用^[4]。由此可见,对所有接受机械通气的危重患者都进行消化道出血预防性治疗并不妥当,应选择性应用于高危患者。但目前国内有关机械通气患者发生应激性消化道出血的研究并不多见,因此,本研究统计 ICU 持续机械通气患者消化道出血发生率,分析其高危因素,用以评估接受消化道出血预防治疗可有效获益的高危患者。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2007 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日山东大学附属省立医院 ICU 收治的持续机械通气超过 48 h 的成年患者,年龄 18 ~ 70 岁,排除标准包括既往消化道溃疡或出血病史,近期胃肠手术史,脑死亡,鼻咽部活动性出血^[5]。

研究方法为回顾性分析。

1.2 诊断标准

(1)消化道出血诊断标准 咖啡样胃引流液或潜血阳性,呕血,黑便,大便常规潜血阳性,其中临床显著出血定义为生命体征发生明显改变,即血压较基础血压降低超过 20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),心率较基础心率增加超过 20 次/min,血红蛋白较基础值降低超过 2 g/dL,或发生休克、出现输血、手术指征^[6];(2)血肌酐标准 绝对值超过 177 μmol/L 以上;或存在透析指征诊断肾功能衰竭^[6];(3)

肝功能衰竭诊断标准 血清总胆红素大于 60 μmol/L,AST,ALT 超过正常值上限两倍以上^[6];(4)凝血功能障碍标准 定义为 PT,APTT 较正常值分别延长超过 3 s 和 10 s^[6];(5)消化道出血预防治疗标准为应用 2 种或 2 种以上以下药物:H₂ 受体拮抗剂,质子泵抑制剂,硫糖铝^[5]。

1.3 研究内容

根据前述消化道出血诊断标准,统计研究对象在 ICU 住院期间消化道出血发生率,并收集患者一般资料,包括年龄,入科诊断,ICU 住院天数,机械通气时间,应用机械通气的模式和参数,ICU 死亡率,入科 APACHE II 评分^[7],多器官功能不全评分 (MODS 评分)^[8],生化,肾功,肝功及凝血等多项指标。

1.4 统计学方法

本研究所有数据输入 SPSS 16.0 软件包进行统计处理。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间计量资料比较采用成组 *t* 检验;计数资料应用 χ^2 检验,有统计学差异的危险因素计算其相对危险度和 95% 可信区间,并应用 Logistic 回归进行多变量分析,筛选独立危险因素。P < 0.05 差异具有统计学意义。

2 结果

2007 年 1 月 1 日至 2008 年 12 月 31 日持续机械通气超过 48 h 的成年患者共 149 例,10 例患者存在近期消化道手术史,8 例既往消化道出血史,脑死亡 1 例,鼻咽部出血患者 3 例,最终研究入选患者 127 例。其中 53 例发生消化道出血(42 例出现咖啡样胃引流液,呕血 1 例,血便 3 例,大便潜血阳性 6 例,1 例同时出现呕血和黑便),发生率为 41.7%;临床显著出血 5 例(其中 2 例发生低血压休克,1 例接受外科手术),发生率 3.9%。37 例(69.8%)患者于接受机械通气 48 h 内发生消化道出血。机械通气患者发生消化道出血相关因素比较见表 1 和表 2,多因素分析见表 3。

3 讨论

进入研究的 127 例持续机械通气超过 48 h 的

ICU 患者,消化道出血发生率 41.7%,临床显著出血发生率 3.9%。其中 69.8% 的患者于接受机械通气最初 48 h 内发生消化道出血,约 80% 患者出血发生于接受机械通气最初 2 周内,该结果与 Cook 等^[9]学者的报道较一致。本研究发现发生消化道出血的机械通气患者,其机械通气治疗时间[(28.5 ± 23.6) d vs. (11.2 ± 8.6) d]延长,ICU 住院天数[(32.3 ± 18.6) d vs. (13.8 ± 6.3) d]延长,死亡率(35.8% vs. 20.2%)亦明显升高。

表 1 机械通气患者消化道出血组和无消化道出血组计数资料单因素分析结果($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Results of univariate analysis in count data of gastrointestinal bleeding and no gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients ($\bar{x} \pm s$)

因素	消化道出血 (n = 53)	无消化道出血 (n = 74)	F 值	P 值
年龄(岁)	58.3 ± 14.2	57.6 ± 18.2	17.275	0.342
ICU 住院天数(d)	32.3 ± 18.6	13.8 ± 6.3	1.946	0.003
机械通气时间(d)	28.5 ± 23.6	11.2 ± 8.6	1.342	0.003
APACHE II 评分	25.3 ± 6.9	24.7 ± 5.3	16.563	0.326
MODS 评分	7.3 ± 3.6	4.9 ± 3.2	8.047	0.046

表 2 机械通气患者消化道出血组和无消化道出血组计量资料单因素分析结果(例,%)

Table 2 Results of univariate analysis in measurement data of gastrointestinal bleeding and no gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients(case, %)

因素	消化道出血 (n = 53)	无消化道出血 (n = 74)	χ^2 值	P 值
性别				
男	39(73.5)	45(61.8)	0.223	0.26
女	14(26.5)	29(39.2)	0.872	0.14
ICU 死亡率	19(35.8)	15(20.2)	31.926	0.022
机械通气参数设置				
FiO ₂ ≥ 60%	30(56.6)	37(50.0)	1.231	0.465
气道峰压 ≥ 30 cmH ₂ O	26(49.1)	18(24.3)	36.040	0.001
PEEP ≥ 10 cmH ₂ O	5(9.4)	2(2.7)	0.482	0.371
肾功能衰竭	6(10.5)	2(2.7)	23.459	0.033
肝功能衰竭	7(13.2)	2(2.7)	28.767	0.034
昏迷	13(24.6)	14(18.9)	0.523	0.476
血小板计数 < 50 × 10 ⁹ L ⁻¹	10(19.3)	4(5.5)	33.457	0.021
PT 延长	22(41.5)	26(35.1)	0.346	0.085
APTT 延长 3 s 以上	18(34.0)	7(9.5)	26.656	0.038
消化道出血预防治疗	17(32.1)	27(36.5)	0.461	0.493
手术	19(35.8)	21(28.4)	0.372	0.342
肠内营养	32(60.4)	57(77.0)	18.723	0.040
镇静	20(37.7)	23(31.1)	0.424	0.451

表 3 机械通气患者发生消化道出血多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3 Results of multivariate Logistical regression analysis in gastrointestinal bleeding of mechanically ventilated patients

因素	回归系数 β	标准误 SE	Wald 值	P 值	比值比(OR)	95% 可信区间(95% CI)
气道峰压 ≥ 30 cmH ₂ O	0.746	0.268	6.233	0.001	3.732	1.592 ~ 9.464
肾功能衰竭	1.365	0.657	8.674	0.023	1.164	1.020 ~ 2.328
血小板计数 < 50 × 10 ⁹ L ⁻¹	1.982	0.872	12.336	0.028	2.671	1.325 ~ 15.786
APTT 延长	1.070	0.245	9.372	0.036	4.583	2.323 ~ 12.962
肠内营养	-2.765	0.874	10.465	0.004	0.303	0.132 ~ 0.679

该研究入选患者均存在呼吸衰竭,接受机械通气治疗,Logistic 回归进行的多变量分析显示气道峰压 ≥ 30 cmH₂O 是机械通气患者发生消化道出血的独立危险因素,提示消化道出血的发生可能与压力相关性黏膜损伤有关^[10]。高气道压影响静脉回流,导致心排血量降低,组织灌注不足,胃肠黏膜微循环障碍导致胃肠黏膜保护机制受损,发生胃肠黏膜损伤出血。

本研究发现,APTT 延长、血小板降低是机械通气患者发生消化道出血的独立危险因素,与 Duerksen^[11]研究相符合。统计结果显示,肝脏、肾脏功能衰竭与机械通气患者发生消化道出血密切相关,亦与 Steinberg^[12]国外既往相关研究相一致。其中肾功能衰竭是发生消化道出血的独立危险因素,可能与肾功能衰竭导致血流动力学异常,胃肠黏膜灌注

不足,易发生消化道黏膜糜烂出血等机制有关。

本研究显示,接受肠内营养的患者消化道出血发生率明显低于禁食患者(35.9% vs. 52.8%),肠内营养是消化道出血的独立保护因素。Raff 等^[13]对 526 例烧伤患者进行的研究中,也发现发生严重消化道出血的患者,西咪替丁治疗组出血发生率为 2.0%,而早期肠内营养患者的发生率仅为 0.7%。早期肠内营养减少消化道出血,可能与其有助于维护胃肠黏膜结构和功能完整性,增加消化道黏膜防御功能,中和胃酸、胃蛋白酶等机制有关^[14]。

消化道出血的预防性治疗在危重病患者中一直存有争议。几项临床研究报道预防性治疗可使机械通气患者受益^[15-16],但亦有研究发现预防性治疗会导致机械通气相关性肺炎等副作用发生增加,并增加医疗费用^[17]。本研究中两组患者应用 H₂ 受

体拮抗剂,质子泵抑制剂或硫糖铝进行预防性治疗的比例无明显差别,提示发生消化道出血与是否接受预防性治疗无明显相关性。Gauvin 等^[18]也通过相关研究提出消化道出血的预防性治疗应选择性地应用于高危患者。本研究中发生临床显著出血的 5 例患者均存在凝血功能障碍,肾功能衰竭和/或高气道压。因此,机械通气患者可能无需常规进行消化道出血预防性治疗,应对患者进行危险因素评估,选择高危患者进行必要的预防性治疗,不仅可节约医疗成本,更可有效减少机械通气相关性肺炎等副作用的发生。

总之,本研究发现机械通气患者消化道出血的发生率较高,且大多发生于接受机械通气最初 48 h 内,高气道峰压,肾脏功能衰竭,血小板计数 $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 和 APTT 延长是机械通气患者发生消化道出血的独立危险因素;肠内营养则是独立保护因素。

参 考 文 献

- [1] Faisy C, Guerot E, Diehl JL, et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(8):1306-1313.
- [2] Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2004, 51(57):757-761.
- [3] Miano TA, Reichert MG, Houle TT et al. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients[J]. *Chest*, 2009, 136(2):440-447.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):296-327.
- [5] Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2004, 51(57):757-761.
- [6] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008.
- [7] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10):818-825.
- [8] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. The multiple organ dysfunction (MOD) score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(10):1638-1652.
- [9] Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses [J]. *JAMA*, 2006, 295(4):308-314.
- [10] López-Herce J. Gastrointestinal complications in critically ill patients: what differs between adults and children? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(2):180-185.
- [11] Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17(3):327-344.
- [12] Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: Risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(6 Suppl):362-364.
- [13] Raff T, Germann G, Hartmann B, et al. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient [J]. *Burns*, 2007, 23(4):313-318.
- [14] 谢江霞,吴升,邝志诚.机械通气患者早期肠内外营养支持的比较研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12(9):734-736.
- [15] Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2009, 38(2):245-265.
- [16] Wahl WL, Arbabi S, Zalewski C, et al. Intensive care unit core measures improve infectious complications in burn patients [J]. *J Burn Care Res*, 2010, 31(1):190-195.
- [17] Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence [J]. *J Hosp Med*, 2007, 2(2):86-92.
- [18] Gauvin F, Dugas MA, Chabou M, et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2001, 2(4):294-298.

(收稿日期:2010-02-11)

(本文编辑:邵菊芳)

· 医学快讯 ·

线粒体支链转氨酶缺失会改善内毒素诱导肌肉蛋白合成的减少

内毒素和脓毒症降低了骨骼肌 mTOR 的活性,从而减少了蛋白质的合成。研究者假设抑制支链氨基酸代谢会减弱内毒素诱导肌肉蛋白质合成的减少。研究者对野生型小鼠和线粒体支链转氨酶基因剔除小鼠分别注射了内毒素和生理盐水。与野生型小鼠相比,基因剔除小鼠基底骨骼肌蛋白质合成增加。内毒素减弱了野生型小鼠骨骼肌蛋白的合成。这一改变可能与 4E-BP1 磷酸化降低以及 eIF4E/eIF4G, 4EBP1/raptor, eIF3/raptor 合成物减少有关。基因剔除小鼠注射内毒素后,骨骼肌蛋白合成减少的量与野生型对照组差不多。内毒素影响的减轻可能与 4EBP1/raptor, eIF3/raptor 和 4E-BP1 的磷酸化增强有关。与野生型小鼠相比,基因剔除小鼠内毒素诱导的肌肉细胞因子增加也有所减弱。在一项独立研究中,研究者发现在多菌腹膜炎后,基因剔除小鼠 7 d 存活率和肌肉质量都高于与野生型小鼠。研究表明,提高血内支链氨基酸浓度可以减弱内毒素对骨骼肌肌肉蛋白合成的分解作用。

邵菊芳摘译自 *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Jun 16. [Epub ahead of print]