

· 标准与规范 ·

【编者按】《中华医学杂志》编辑委员会曾于 2002 年在上海组织消化内科、神经外科、烧伤、普通外科及危重病医学等多个学科专家，共同制定并发表了《应激性溃疡防治建议》，该建议对临床医务工作者起到了很好的指导作用。10 余年来，随着各学科医疗技术突飞猛进的发展，对应激性溃疡的防治又有了新的认识。故《中华医学杂志》于 2015 年 3 月再次组织相关领域的专家，进一步充实和更新了该建议。

应激性溃疡防治专家建议(2015 版)

柏愚 李延青 任旭 李兆申 代表应激性溃疡防治专家组

一、定义

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指机体在各类严重创伤、危重疾病或严重心理疾病等应激状态下，发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变，严重者可并发消化道出血、甚至穿孔，可使原有疾病的程度加重及恶化，增加病死率。因而，预防 SU 是救治危重症患者不可忽视的环节。SU 在内镜下可表现为急性胃黏膜病变、急性糜烂性胃炎、急性出血性胃炎、消化道溃疡等。

二、发病率及预后

重症监护病房(ICU)中的危重症患者在发病后的 24 h 内即可发生应激相关的胃肠道黏膜损伤，发病后的 1~3 d 内胃镜检查发现 75%~100% 的危重症患者出现胃黏膜损伤，SU 并发出血的发生率为 1%~17%，平均为 8%，SU 并发穿孔的发生率约为 1%，但出血、穿孔一旦发生，病死率将明显升高，可达 50%~80%，为 ICU 患者常见死亡原因之一^[1]。最近一项研究发现急性胃黏膜病变已经是我国上消化道出血的第二常见原因^[2]。

三、应激源和危险因素

1. 诱发 SU 的基础疾病称为应激源，其中最常见应激源如下^[3]：(1)严重颅脑、颈脊髓外伤(又称 Cushing 溃疡)；(2)严重烧伤，烧伤面积 > 30% (又称 Curling 溃疡)；(3)严重创伤、多发伤；(4)各种困难、复杂的手术；(5)脓毒症；(6)多脏器功能障碍综合征(MODS)；(7)休克，心、肺、脑复苏后；(8)严重心理应激，如精神创伤、过度紧张等；(9)心脑血管意外等。

2. 在上述应激源存在的情况下，以下危险因素会增加 SU 并发出血的风险^[3-4]：(1)机械通气超过 48 h；(2)凝血机制障碍；(3)原有消化道溃疡或出血病史；(4)大剂量使用糖皮质激素或合并使用非甾体类抗炎药；(5)急性肾功能衰竭；(6)急性肝功能衰竭；(7)急性呼吸窘迫综合征(ARDS)；(8)器官移植等。

四、SU 的发病机制

在原发病早期发生的 SU，常位于胃的近端(胃底、胃体部)，而在原发病的后期，SU 常位于胃的远端和十二指肠^[5]。尚不清楚两者的病理生理机制是否有区别，但目前认为胃黏膜防御机能降低与胃黏膜损伤因子作用相对增强是 SU 发病的主要机制。

1. 胃黏膜防御机能减低：在应激状态下黏膜局部发生的微循环障碍可导致胃肠道黏膜缺血，危重症患者常合并胆汁及其他毒素反流，使得黏膜屏障(碳酸氢盐)及上皮屏障功能降低。

2. 胃黏膜损伤因子增强：在各种损伤因素中，胃酸的作用最为重要。在发病早期胃酸分泌增加，其他损伤因子如胃蛋白酶原等分泌增多，以及在缺血情况下可产生各类炎症介质。

3. 神经内分泌失调：下丘脑、室旁核和边缘系统是对应激的整合中枢，促甲状腺素释放激素(TRH)、5-羟色胺(5-HT)、儿茶酚胺等中枢介质可能参与并介导了 SU 的发生。

五、SU 的临床表现

(一)临床特征

1. 原发病的程度越重，SU 的发生率也越高，病情越加凶险，病死率越高。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.20.002

通信作者：李兆申，200433 上海，第二军医大学长海医院消化内科，Email:zhsl@81890.net

2. 患者常无明显的前驱症状(如上腹痛、反酸等),主要临床表现为上消化道出血(呕血或黑粪)与失血性休克的症状。对无显性出血的患者,若出现胃液或粪便潜血试验阳性、不明原因血红蛋白浓度降低 ≥ 20 g/L,应考虑有 SU 伴出血的可能。

3. SU 发生穿孔时,可出现急腹症的症状与体征。

4. SU 的发生大多集中在原发疾病发生的 3 ~ 5 d 内,少数可发生在 2 周左右。

(二)内镜特征

1. 病变以胃底、胃体部最多,也可见于胃窦、食管、十二指肠及空肠。

2. 病变形态以多发性糜烂、溃疡为主,前者表现为多发性出血点、出血斑或斑片状血痂,溃疡深度可至黏膜下层、固有肌层,甚至达浆膜层。

六、SU 的诊断

有应激源相关病史及相关危险因素、在原发病后 2 周内出现上消化道出血症状、体征及实验室检查异常,即可拟诊 SU;如内镜检查发现糜烂、溃疡等病变存在,即可确诊 SU。

七、SU 的预防

SU 关键在于预防,对合并有危险因素的危重症患者应作为预防的重点。

(一)药物预防 SU 的指征^[6-7]

1. 具有以下一项高危情况者应使用预防药物:(1)机械通气超过 48 h;(2)凝血机制障碍[国际标准化比值(INR) > 1.5 ,血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 或部分凝血酶原时间 $>$ 正常值 2 倍];(3)原有消化道溃疡或出血病史;(4)严重颅脑、颈脊髓外伤;(5)严重烧伤(烧伤面积 $> 30\%$);(6)严重创伤、多发伤;(7)各种困难、复杂的手术;(8)急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭;(9)ARDS;(10)休克或持续低血压;(11)脓毒症;(12)心脑血管意外;(13)严重心理应激,如精神创伤、过度紧张等。

2. 若同时具有以下任意两项危险因素时也应考虑使用预防药物:(1)ICU 住院时间 > 1 周;(2)粪便隐血持续时间 > 3 d;(3)大剂量使用糖皮质激素(剂量 $>$ 氢化可的松 250 mg/d);(4)合并使用非甾体类抗炎药。

(二)预防 SU 的策略和措施

1. 积极处理基础疾病和危险因素,消除应激源:抗感染、抗休克,纠正低蛋白血症、电解质和酸碱平衡紊乱,防治颅内高压,保护心、脑、肾等重要器官功能。对原有溃疡病史者,在重大手术前可进行胃

镜检查,以明确是否合并溃疡。

2. 加强胃肠道监护:可插入胃管,定期定时监测胃液 pH 值,必要时进行 24 h 胃内 pH 监测,并定期监测血红蛋白水平及粪便隐血试验。

3. 应尽早肠内营养:数项观察性临床研究发现,早期肠内营养对于危重症患者不仅具有营养支持作用,持续的食物刺激有助于维持胃肠黏膜的完整性、增强黏膜屏障功能;可能对预防 SU 有重要作用^[8]。

(三)预防 SU 的药物选择

临床常用的预防 SU 的药物包括:质子泵抑制剂(PPI)、组胺-2 受体拮抗剂(H2RA)、抗酸药、胃黏膜保护剂等。

1. 抑酸药:(1)术前预防:对拟做重大手术的患者,估计术后有并发 SU 可能者,可在手术前开始应用口服 PPI 或 H2RA 以提高胃内 pH 值。(2)对严重创伤、高危人群的预防:PPI 比 H2RA 更能持续稳定的升高胃内 pH 值,降低 SU 相关出血风险的效果明显优于 H2RA^[9]。最近一项随机对照试验(RCT)表明,对于准备脱机的机械通气患者,与不使用 PPI 或使用其他药物相比,预防性使用兰索拉唑可降低上消化道出血的发生率^[10]。另一项成本效益分析研究也认为,与 H2RA 相比,使用兰索拉唑的成本效益比最佳^[11]。因此,PPI 是预防 SU 的首选药物^[12],推荐在原发病发生后以标准剂量 PPI 静脉滴注,每 12 h 1 次,至少连续 3 d,当患者病情稳定可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转或转入普通病房后可改为口服用药或逐渐停药。

2. 抗酸药:氢氧化铝、铝碳酸镁、5% 碳酸氢钠溶液等,可从胃管内注入,使胃内 pH 值升高。但其降低 SU 相关出血风险的效果不及 PPI 和 H2RA 制剂^[13]。

3. 黏膜保护剂:可增加胃黏膜的防御功能,但是不能中和胃酸和提高胃内 pH 值。其降低 SU 相关出血风险的效果也不及 PPI 或 H2RA 制剂^[14]。

(四)监测 SU 治疗药物的副作用

为了减少预防 SU 药物的副作用,对危重症患者需把握给药指征。当患者存在 SU 相关出血的危险因素时才给予预防性用药,一旦危重症患者病情好转,应及时停用抑酸药。

八、SU 并发出血的治疗

一旦发现呕血或黑便等消化道出血症状及体征,提示 SU 已发生,此时除继续治疗原发病外,还必须立即采取各种止血措施治疗 SU。

1. 立即补液,维持正常的血液循环;必要时输血。

2. 迅速提高胃内 pH 值,使之 ≥ 6 ,以促进血小板聚集和防止血栓溶解,创造胃内止血必要的条件。

(1) 可选用 PPI 或 H₂RA 抑酸治疗,但首选 PPI 制剂^[15]; (2) 胃内注入抗酸药。

3. 对合并有凝血机制障碍的患者,可输注血小板悬液、凝血酶原复合物等,以及其他纠正凝血机制障碍的药物。

4. 药物治疗后,仍不能控制病情者,若条件许可,应立即进行紧急内镜检查,以明确诊断,并进行内镜下止血治疗。

5. 经药物、内镜治疗、放射介入等治疗措施仍不能有效止血者,在条件许可的情况下,可考虑外科手术治疗。

6. 在出血停止后,应继续使用抗溃疡药物,直至溃疡愈合。推荐使用 PPI,疗程为 4~6 周。

参加本建议的专家组成员(按拼音顺序): 柏愚(第二军医大学长海医院消化内科)、杜奕奇(第二军医大学长海医院消化内科)、樊代明(第四军医大学西京消化病医院)、高孝忠(山东省威海市立医院消化内科)、郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科)、胡振生(山东大学齐鲁医院烧伤整形科)、姜泊(北京清华长庚医院消化内科)、姜开通(山东临沂市人民医院消化内科)、金世禄(山东滨州市人民医院消化内科)、金震东(第二军医大学长海医院消化内科)、李刚(山东大学齐鲁医院神经外科)、李维勤(南京军区总医院普通外科)、李延青(山东大学齐鲁医院消化内科)、李兆申(第二军医大学长海医院消化内科)、廖专(第二军医大学长海医院消化内科)、令狐恩强(解放军总医院消化内科)、刘吉勇(山东省立医院消化内科)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科)、鲁临(山东临沂市人民医院消化内科)、毛恩强(上海交通大学附属瑞金医院急诊科)、任旭(黑龙江省医院消化病科)、桑锡光(山东大学齐鲁医院骨科)、盛剑秋(北京军区总医院消化内科)、孙自勤(济南军区总医院消化内科)、王青(齐鲁医院青岛分院消化内科)、王一波(山东济宁医学院附属医院消化内科)、吴开春(第四军医大学西京消化病医院)、谢谓芬(第二军医大学长征医院消化内科)、许硕贵(第二军医大学长海医院急诊科)、杨爱明(北京协和医院消化内科)、游苏宁(中华医学会)、于涛(山东大学齐鲁医院消化内科)、虞朝辉(浙江大学医学院附属第一医院消化内科)、张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科)、智发朝(广州南方医科大学南方医院消化内科)、邹多武(第二军医大学长海医院消化内科)、左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

执笔人: 柏愚(第二军医大学长海医院消化内科)、汪鹏(第二军医大学长海医院消化内科)、邹多武(第二军医大学长海医院消化内科)

参 考 文 献

- [1] Bardou M, Quenot JP, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(2):98-107.
- [2] 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 等. 中国上消化道出血的临床流行病学分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(2): 83-86.
- [3] Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? [J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(2):139-143.
- [4] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group [J]. N Engl J Med, 1994, 330(6):377-381.
- [5] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients [J]. J Crit Care, 2005, 20(1):35-45.
- [6] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998 [J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(4):347-379.
- [7] Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. Crit Care Nurse, 2006, 26(1):18-20, 22-28.
- [8] Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(11):2222-2228.
- [9] Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4):507-520.
- [10] Lin CC, Hsu YL, Chung CS, et al. Stress ulcer prophylaxis in patients being weaned from the ventilator in a respiratory care center: a randomized control trial [J/OL]. J Formos Med Assoc, 2015 [2015-02-21]. [http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646\(14\)00297-6/fulltext](http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646(14)00297-6/fulltext). [published online ahead of print February 9, 2015].
- [11] Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis [J]. Ann Pharmacother, 2003, 37(5):631-635.
- [12] Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit [J]. Dan Med J, 2014, 61(3):C4811.
- [13] Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis [J]. Am J Med, 1991, 91(5):519-527.
- [14] Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group [J]. N Engl J Med, 1998, 338(12):791-797.
- [15] 《中华内科杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会,《中华消化内镜杂志》编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009,杭州) [J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(9):449-452.

(收稿日期:2015-04-09)

(本文编辑:赵景辉)