

颅脑创伤后应激性溃疡防治中国专家共识



中华医学会创伤学分会神经损伤专业组

中华医学会神经外科学分会颅脑创伤专业组

颅脑创伤后的应激性溃疡 (stress ulcer) 又称 Cushing's 溃疡, 可累及食管末端、胃及十二指肠的近端, 溃疡通常较深在且具穿透性^[1]。应激性溃疡曾经是颅脑创伤患者常见的并发症之一, 发生率为 16% ~ 49%, 增加了患者的病死率^[2-3]。本世纪以来, 由于重型颅脑创伤规范化救治水平的提高和抑酸剂的应用, 应激性溃疡的发生率和病死率明显降低。

一、颅脑创伤后应激性溃疡的发生机制

1. 应激状态下交感神经兴奋性增高: 颅脑创伤后引起的应激反应表现为交感神经兴奋性增高, 导致血液中儿茶酚胺水平增高, 胃黏膜血管强烈收缩, 胃黏膜血流灌注减少。颅脑创伤后糖皮质激素的分泌增加, 导致胃蛋白酶和胃酸的高分泌, 胃黏膜屏障因此而受到破坏^[1]。

2. 神经内分泌失调: 颅脑创伤后, 原发性颅脑损伤或颅内压增高所致的继发性颅脑损伤, 均可累及下丘脑的副交感中枢和延髓的迷走神经核, 导致迷走神经兴奋性增高, 使胃酸、胃蛋白酶异常分泌增多而导致胃糜烂。

3. 颅脑创伤导致内脏低灌注与再灌注损伤: 颅脑创伤可导致内脏血流减少, 胃肠蠕动功能减弱, 酸性物质从胃内清除减慢; 胃肠道血流量减少还可导致黏膜屏障的破坏, H^+ 反向弥散而与胃蛋白酶共同作用, 导致黏膜和上皮细胞的进一步损害^[4]。胃肠缺血再灌注可导致前列腺素 (尤其是前列腺素 E2) 与碳酸氢盐水平的下降, 从而使得胃黏膜的防御水平下降^[5]。

4. 颅脑创伤后的凝血功能障碍: 颅脑创伤患者可出现创伤后凝血病, 并与创伤的严重程度有关^[6]; 凝血功能障碍 [血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$, 国际标准化比值 (INR) > 1.5 , 或凝血酶原时间

(PT) $> 18 s$ 、活化部分凝血活酶时间 (APTT) $> 60 s$, 较正常上限延长 50% 以上] 可导致创伤后的胃肠道出血^[7-8]。

5. 颅脑创伤后的营养不良: 颅脑创伤后处于高消耗状态, 负氮平衡, 蛋白分解加速而合成不足, 胃黏膜的修复能力下降, 而导致胃肠道出血^[9]。

二、颅脑创伤后应激性溃疡的危险因素

颅脑创伤患者应激性溃疡的相关危险因素包括^[7-8]: (1) 严重的颅脑创伤 [格拉斯哥昏迷评分 (GCS) ≤ 8 分] 或合并脊髓损伤; (2) 呼吸机机械通气; (3) 凝血功能障碍; (4) 急性肾损伤或肝损伤; (5) 抗凝治疗; (6) 有胃肠道溃疡出血的病史; (7) 胃液 pH 值 < 6 ; (8) 长时间 ($> 4 h$) 的手术治疗; (9) 大剂量的激素治疗; (10) 失血性休克。

颅脑创伤导致的颅内血肿、水肿体积、GCS 评分是应激性溃疡的独立预测因子; 而颅内压增高被认为是与胃肠道出血相关的替代标志物^[10]。重型颅脑创伤 (GCS ≤ 8 分) 患者应激性溃疡的发生与高龄、血浆糖皮质激素水平的增高有关^[11]。

三、颅脑创伤后应激性溃疡防治的临床证据

颅脑创伤、呼吸机机械通气、凝血功能障碍等是应激性溃疡的高危因素, 可作为预防性用药 I 级推荐; 多发伤作为 II 级推荐。神经重症监护患者 (包括颅脑创伤、蛛网膜下腔出血、脑内血肿等) 也应该给予预防性用药, 可减少胃肠道的出血^[7,12]。由于颅脑创伤后的应激状态下可导致胃液的 pH 值下降。pH 值 < 6.0 将会导致血小板解聚、凝血时间延长; pH 值 < 4.0 可导致胃蛋白酶的纤溶活性激活、纤维蛋白血栓溶解。监测胃液的 pH 值, 可采用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 和 H_2 受体拮抗剂 (histamine-2 receptor antagonists, H_2 RAs) 治疗, 能使胃液的 pH 值 > 4 , 有助于预防应激性溃疡和胃肠道出血^[13]。

1. 积极处理颅内的病理改变: 防治颅内压增高、抗休克、控制高热、防治水电解质和酸碱平衡紊乱、抗感染、消除应激源能减少应激性溃疡的发生。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2018.07.001

通信作者: 江基尧, 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科, Email: jiyaojiang@126.com

2. 合并症的处理:保护心、肝、肾等重要脏器功能,维持凝血功能的正常。如有凝血功能障碍,应及时纠正。

3. 药物选择、疗程和不良反应:应激性溃疡预防药物包括抑酸剂、抗酸剂和黏膜保护剂。(1)抑酸剂:抑酸剂包括 PPIs 及 H_2 RAs,是目前预防应激性溃疡的临床一线用药^[14],二者的疗效无明显差异(I类推荐)。(2)抗酸剂与黏膜保护剂:常用的抗酸剂有氢氧化铝、铝碳酸镁、5%碳酸氢钠溶液等,而黏膜保护剂则主要有硫糖铝和前列腺素 E。由于疗效不如 PPIs 和 H_2 RAs,目前已经不推荐抗酸剂和硫糖铝作为临床应激性溃疡的预防用药^[15]。

由于应激性溃疡的发生大多集中在颅脑创伤后 3~5 d,而药物的作用峰值通常出现在应激性溃疡发生的 72 h,所以 PPIs 或 H_2 RAs 应该连续使用 3~7 d^[16],少数可延至 2 周。严重的颅脑创伤患者伤后应立即开始静脉滴注 PPIs 或 H_2 RAs,使胃内 pH 值迅速上升至 4 以上^[17]。至于何时停药,多以患者可耐受经胃肠营养治疗、临床症状好转或从重症监护室转入普通病房为停药指征^[18]。

应激性溃疡预防性用药可能导致医院获得性肺炎、心血管疾病、骨折等系列并发症。应激性溃疡的预防用药 PPIs 和 H_2 RAs 与院内获得性肺炎相关^[13,16,19],其原因与抑酸剂导致胃排空延迟、胃内容物及细菌增多有关^[20]。PPIs 与 H_2 RAs 联合应用可能会增加心血管事件发生的风险(约 50%)^[21]。另外,PPIs 和 H_2 RAs 预防应激性溃疡也可能与骨折风险相关^[22]。硫糖铝可能会导致铝中毒^[23],不建议老年患者、肾功能不全者采用硫糖铝治疗。

4. 颅脑创伤后应激性溃疡与肠内营养:对于肠内营养在应激性溃疡患者中的预防作用存在争议。目前为止,单独使用肠内营养是否能够预防应激性溃疡和降低应激性出血尚缺乏证据^[18,24]。早期肠内营养不仅对危重症患者具有营养作用,持续的食物刺激也有助于维持胃肠黏膜的完整性、增强黏膜的屏障功能,对预防应激性溃疡有重要作用^[25]。在患者血流动力学稳定之前,不适宜补充肠内营养。此外,当肠内营养中隐血试验证实上消化道出血时,应临时加用质子泵抑制剂。若血性胃内容物 < 100 ml,可继续全量全速或全量减速(20~50 ml/h)喂养,每天检测胃液隐血试验 1 次,直至 2 次正常;若血性胃内容物 > 100 ml,应慎用肠内喂养^[26]。

四、颅脑创伤后应激性溃疡防治的中国专家推

荐意见

1. 积极处理颅脑创伤导致的颅内和全身性病理生理改变,减少导致应激性溃疡的危险因素,有效降低应激反应是防治颅脑创伤后应激性溃疡的最基本和最重要的方法。

2. PPIs 和 H_2 RAs 能有效预防颅脑创伤后应激性溃疡。对有应激性溃疡高危因素的患者,静脉给予 PPIs 或 H_2 RAs,预防性用药通常需 3~7 d。另外,预防性用药需要防控药物的不良反应。早期肠内营养对预防应激性溃疡是有益的。当患者隐血试验证实上消化道出血时,应给予 PPIs 或 H_2 RAs 和止血剂。若血性胃肠道内容物 > 100 ml 合并活动性出血时,应慎用肠内营养,若血流动力学不稳定,则暂停肠内营养。

3. 对于已经发生应激性溃疡出血的患者,适当增加 PPIs 或 H_2 RAs 的剂量,同时进行胃肠减压并纠正凝血功能障碍,必要时应用生长抑素治疗。如果药物治疗无效,必要时请相关专业协同治疗,可行消化内镜检查及消化内镜下止血治疗。对于消化道反复大出血的患者,可考虑行血管内治疗或手术治疗。

五、说明

1. 本共识是我国神经外科行业指导性文件,仅供神经外科及相关专业医生参考,不具备法律功效。

2. 随着应激性溃疡防治方面循证医学依据的不断增长,本共识将随之进行修改和完善。

3. 本共识适用于成人颅脑创伤患者。

共同执笔 刘劲芳(中南大学湘雅医院)、江基尧(上海交通大学医学院附属仁济医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

包义君(中国医科大学附属第一医院)、陈建良(深圳市第四人民医院)、陈礼刚(西南医科大学附属医院)、陈文劲(首都医科大学宣武医院)、陈宝智(海南省人民医院)、董斌(大连医科大学第一附属医院)、樊拥军(连云港市第二人民医院)、冯东福(上海交通大学医学院附属第三人民医院)、冯华[陆军军医大学第一附属医院(重庆西南医院)]、付双林(吉林大学第一医院)、傅西安(苏州市立医院)、高亮(同济大学附属第十人民医院)、高国一(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭智霖(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、郭春雨(广西医科大学第三附属医院)、关俊文(四川大学华西医院)、侯立军(海军军医大学长征医院)、胡锦(复旦大学附属华山医院)、胡晓华(武警浙江省总队杭州医院)、胡晞(重庆市急救医疗中心)、黄齐兵(山东大学齐

鲁医院)、黄贤键(深圳市第二人民医院)、洪军(河北唐山工人医院)、江基尧(上海交通大学医学院附属仁济医院)、江荣才(天津医科大学总医院)、江涌(西南医科大学附属医院)、金虎(海口市人民医院)、李立宏(空军军医大学唐都医院)、李力仙(哈尔滨医科大学第一附属医院)、李维平(深圳市第二人民医院)、李志强(上海市奉贤区中心医院)、李鑫(湖南省脑科医院)、李飞[陆军军医大学第一附属医院(重庆西南医院)]、李钢(海南省第三人民医院)、刘伟明(首都医科大学附属北京天坛医院)、刘劲芳(中南大学湘雅医院)、刘亮(西南医科大学附属医院)、刘鹏(赣南医学院第一附属医院)、刘一兵(解放军广州总医院)、龙连圣(湖州解放军第 98 医院)、廖晓灵(四川省人民医院)、马越(青海省人民医院)、牟朝晖(浙江省台州市第一人民医院)、钱锁开(中国人民解放军第九四医院)、秦华平(江苏常州市第一人民医院)、邱炳辉(南方医科大学南方医院)、任力(复旦大学附属浦东医院)、任海军(兰州大学第二医院)、石小锋(广东深圳市龙岗中心医院)、孙晓川(重庆医科大学附属第一医院)、孙昭胜(河北衡水哈励逊国际和平医院)、孙洪涛(天津武警后勤学院附属医院)、田恒力(上海交通大学医学院第六人民医院)、童武松(上海浦东新区人民医院)、魏俊吉(北京协和医院)、魏晓捷(温州医科大学附属慈溪医院)、王鹏程(海南省人民医院)、王玉海(无锡解放军 101 医院)、王晓峰(陕西宝鸡解放军第三医院)、王延金(中南大学湘雅医院)、王新功(山东省临沂市人民医院)、王冠军(浙江省海宁县人民医院)、汪永新(新疆医科大学第一附属医院)、吴文昌(广西玉林市第一人民医院)、许益民(广东汕头大学医学院第一附属医院)、徐蔚(昆明医科大学第二附属医院)、徐亦农(江苏省泰州市第四人民医院)、杨小锋(浙江大学第一附属医院)、杨朝华(四川大学华西医院)、杨理坤(无锡解放军 101 医院)、杨彦龙(空军医科大学唐都医院)、姚洁民(广西医科大学第三附属医院)、尤永平(江苏省人民医院)、于如同(徐州医科大学附属医院)、于明琨(海军军医大学长征医院)、张弩(温州医科大学第二附属医院)、张赛(天津武警后勤学院附属医院)、张永明(合肥解放军 105 医院)、张国斌(天津环湖医院)、赵建华(上海市浦东新区公利医院)、曾涛(同济大学附属第十人民医院)

参 考 文 献

[1] Wijdicks EF. Cushing's ulcer: the eponym and his own[J].

- Neurosurgery, 2011, 68(6):1695-1698; discussion 1698. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318212babf.
- [2] 江基尧主编. 现代颅脑损伤学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 373-385.
- [3] Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients[J]. Crit Care, 2001, 5(6):368-375.
- [4] Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside[J]. Gastroenterology, 2008, 135(1):41-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
- [5] deFonessa A, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(6):604-610. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32833f1222.
- [6] Yuan Q, Yu J, Wu X, et al. Prognostic value of coagulation tests for in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2018, 26(1):3. DOI: 10.1186/s13049-017-0471-0.
- [7] Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis[J]. World J Crit Care Med, 2016, 5(1):57-64. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.57.
- [8] Barletta JF, Mangram AJ, Sucher JF, et al. Stress Ulcer Prophylaxis in Neurocritical Care[J]. Neurocrit Care, 2017. DOI: 10.1007/s12028-017-0447-y.
- [9] El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study[J]. J Crit Care, 2018, 43:108-113. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.036.
- [10] Liu BL, Li B, Zhang X, et al. A randomized controlled study comparing omeprazole and cimetidine for the prophylaxis of stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with intracerebral hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2013, 118(1):115-120. DOI: 10.3171/2012.9.JNS12170.
- [11] Li ZM, Wang LX, Jiang LC, et al. Relationship between plasma cortisol levels and stress ulcer following acute and severe head injury[J]. Med Princ Pract, 2010, 19(1):17-21. DOI: 10.1159/000252829.
- [12] Liu B, Liu S, Yin A, et al. Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in adult neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2015, 19:409. DOI: 10.1186/s13054-015-1107-2.
- [13] MacLaren R, Campbell J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients*[J]. Crit Care Med, 2014, 42(4):809-815. DOI: 10.1097/CCM.000000000000032.
- [14] Marker S, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in adult hospitalised acutely ill patients-protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Syst Rev, 2017, 6(1):118. DOI: 10.1186/s13643-017-0509-4.
- [15] 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. DOI: 10.1056/NEJM199803193381203.
- [16] Schirmer CM, Kornbluth J, Heilman CB, et al. Gastrointestinal prophylaxis in neurocritical care[J]. Neurocrit Care, 2012, 16(1):184-193. DOI: 10.1007/s12028-011-9580-1.
- [17] 萧树东. 高危人群应激性溃疡的预防和治疗[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(14):937-938. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2002.14.001.
- [18] Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, et al. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10):2008-2013.

- [19] Uvizl R, Kolar M, Herkel T, et al. Possibilities for modifying risk factors for the development of hospital-acquired pneumonia in intensive care patients: results of a retrospective, observational study[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2017, 161(3):303-309. DOI: 10.5507/bp.2017.019.
- [20] MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(4):564-574. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.14673.
- [21] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2009, 301(9):937-944. DOI: 10.1001/jama.2009.261.
- [22] Eom CS, Park SM, Myung SK, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies[J]. Ann Fam Med, 2011, 9(3):257-267. DOI: 10.1370/afm.1243.
- [23] Mulla H, Peek G, Upton D, et al. Plasma aluminum levels during sucralfate prophylaxis for stress ulceration in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration: a randomized, controlled trial[J]. Crit Care Med, 2001, 29(2):267-271.
- [24] Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness[J]. Crit Care, 2005, 9(1):45-50. DOI: 10.1186/cc2980.
- [25] 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
- [26] 中国神经外科医师协会神经创伤专家委员会, 中华医学会创伤学分会神经创伤专业学组. 神经外科危重昏迷患者肠内营养专家共识[J]. 中华创伤杂志, 2010, 26(12):1057-1059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2010.12.001.

(收稿:2018-04-27 修回:2018-05-16)

(本文编辑:刘岩红)

中华医学会神经外科学分会第八届委员会委员名单(2018 ~)

名誉主任委员: 赵继宗 周良辅 周定标

前任主任委员: 张建宁

主任委员: 王 硕

候任主任委员: 毛 颖

副主任委员(按姓氏汉语拼音排序): 李新钢 漆松涛 张俊廷 赵世光

秘书长: 张建民 **副秘书长:** 康德智

常务委员(按姓氏汉语拼音排序):

冯 华 高国栋 更·党木仁加甫 郝解贺 蒋宇钢 康德智 兰 青 雷 霆 李新钢
刘 健 刘建民 刘云会 毛 颖 潘亚文 漆松涛 王 硕 游 潮 于炎冰 岳树源
张鸿祺 张建民 张俊廷 赵世光 钟 平

委 员(按姓氏汉语拼音排序):

卞留贯 陈 高 陈礼刚 陈隆益 陈谦学 程 远 程宏伟 窦长武 费 舟 丰育功
冯 华 高国栋 更·党木仁加甫 郝解贺 侯立军 黄 玮 黄 楹 吉宏明 江 涛
江荣才 蒋传路 蒋宇钢 康德智 柯以铨 兰 青 雷 霆 李 刚 李建华 李建民
李美华 李世亭 李新钢 李永宁 李蕴潜 李宗正 刘 健 刘 宁 刘建民 刘献志
刘云会 刘志雄 马 杰 毛 颖 潘亚文 漆松涛 屈建强 石松生 田恒力 王 硕
王大明 王海军 王汉东 王新军 吴安华 吴科学 许民辉 游 潮 于春江 于炎冰
余化霖 余新光 岳树源 张 强 张鸿祺 张建民 张建宁 张剑宁 张俊廷 张力伟
张晓华 赵建农 赵世光 钟 平 诸葛启钊

工作秘书: 赵元立 江荣才 朱 巍 康 帅