

质子泵抑制剂治疗上消化道出血对痛风复发的影响

何志钧, 梁运啸, 梁列新

(广西壮族自治区人民医院消化内科, 广西 南宁 530000)

摘要:目的 通过观察上消化道出血的痛风患者使用质子泵抑制剂(PPI)治疗前后临床症状及尿酸的变化,以探讨 PPI 治疗上消化道出血对痛风复发的影响。方法 选择我院上消化道出血合并原发性痛风患者 37 例为痛风组,同期 37 例上消化道出血且无痛风患者为对照组。两组患者在使用 PPI 前后分别监测尿酸、体温、关节肿痛等指标,并对相关指标进行统计学分析。结果 痛风组使用 PPI 后血尿酸较用药前升高(49.24 ± 111.49) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组 PPI 使用后血尿酸较用药前升高(2.89 ± 47.87) $\mu\text{mol/L}$,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。痛风组用药前后尿酸变化差值大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。使用 PPI 治疗后,痛风组 64.86% 出现非感染性发热,75.68% 出现新发关节疼痛,患者疼痛评分较用药前增加($P < 0.001$),而对照组患者未出现关节痛及发热病例。结论 上消化道出血的痛风患者使用 PPI 可能诱发或加重痛风疾病的活动。

关键词:质子泵抑制剂;上消化道出血;痛风;发热

中图分类号:R573.2;R589.7

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.01.048

文章编号:1006-1959(2019)01-0154-03

Effect of Proton Pump Inhibitor on Upper Gastrointestinal Hemorrhage on Recurrence of Gout

HE Zhi-jun, LIANG Yun-xiao, LIANG Lie-xin

(Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of PPI on upper gastrointestinal bleeding and gout recurrence by observing the changes of clinical symptoms and uric acid before and after treatment with proton pump inhibitor (PPI) in gout patients with upper gastrointestinal bleeding. Methods 37 patients with upper gastrointestinal hemorrhage complicated with primary gout were selected as gout group. 37 patients with upper gastrointestinal hemorrhage and no gout were the control group. The two groups of patients were monitored for uric acid, body temperature, joint swelling and pain before and after the use of PPI, and the relevant indicators were statistically analyzed. Results After the use of PPI in the gout group, the blood uric acid increased (49.24 ± 111.49) $\mu\text{mol/L}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The blood uric acid increased after the use of PPI in the control group (2.89 ± 47.87) $\mu\text{mol/L}$, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of uric acid changes before and after treatment in the gout group was greater than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment with PPI, 64.86% of the gout group had non-infectious fever, 75.68% had new-onset joint pain, and the patient's pain score increased before the medication ($P < 0.001$), while the control group did not have joint pain and fever. Conclusion The use of PPI in gout patients with upper gastrointestinal bleeding may induce or aggravate gout disease activity.

Key words: Intervertebral foramen; Recurrence; Risk factors; Lumbar spinal stenosis

痛风(gout)是一种与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关的晶体相关性关节病,临床表现为高尿酸血症和尿酸盐结晶沉积所致的特征性急性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎^[1,2]。急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis)是痛风最常见的首发症状,受累关节及其周围软组织明显红肿疼痛,非甾体抗炎药或激素是急性期常用药物,但部分患者却因此诱发上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding)。研究发现,使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能导致或加重痛风急性发作^[3-5],但也有研究持不同的观点^[6]。现总结我科 PPI 治疗上消化道出血期间的 37 例痛风患者临床资料,探讨 PPI 对痛风活动的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集广西壮族自治区人民医院 2008 年 1 月~2017 年 12 月因各种原因造成的上消化道出血合并痛风 37 例为痛风组(入院前无痛风急性发

作期),其中男 33 例(89.19%),女 4 例(10.81%),年龄 30~88 岁,平均年龄(57.78 ± 14.07)岁。本研究经医院伦理会批准,患者及家属知情同意。痛风的诊断符合 2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准^[2]。所有患者均符合上消化道出血诊断^[7],排除导致痛风复发的诱因如高嘌呤高蛋白饮食、饮酒、劳累、急性感染、肝硬化失代偿期、肝移植术后、慢性肾功能不全等患者。选择同期住院非痛风的急性上消化道出血患者 37 例为对照组,其中男 32 例(86.49%),女 5 例(13.51%),年龄 24~80 岁,平均年龄(51.14 ± 13.23)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均使用注射用艾司奥美拉唑钠(曾用名:注射用埃索美拉唑钠,阿斯利康制药有限公司,批号:H20093314,规格:40 mg/40 mg,2 次/d。收集使用 PPI 前后体温(腋温)、关节肿痛(采用疼痛评估工具数字评定量表^[8],0~10 分,0 分为不痛,10 分为剧痛,分值越高,疼痛越剧烈)、血尿酸(PPI 治疗 72~96 h 期间检查)。

1.3 统计学方法 数据资料采用 SPSS 17.0 软件包进行处理,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组内尿酸变化比较采用配对 t 检

基金项目:广西科技计划项目(编号:桂科 AD17129027)

作者简介:何志钧(1989.1-),男,广东中山人,硕士,住院医师,主要从事胃肠疾病及消化系统重症疾病的临床诊治

通讯作者:梁运啸(1977.1-),男,广西南宁人,硕士,主任医师,主要从事胆胰疾病及消化系统重症疾病的临床诊治

验,组间采用两样本均数比较 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义, $P<0.001$ 表示统计学意义极显著。

2 结果

2.1 一般资料 痛风组中,20 例因反复痛风急性发作,存在间断服用非甾体抗炎药或激素病史。单独有吸烟史 14 例,长期饮酒史 3 例,同时具有吸烟及长期饮酒史 4 例,而对照组分别为 11 例、2 例、3 例。基础病史情况:痛风组糖尿病 1 例、高血压 13 例、同时有高血压和糖尿病 4 例,冠心病 2 例,长期服用阿司匹林 6 例;对照组分别为 2 例、3 例、2 例、1 例、3 例。胃镜表现:痛风组 34 例完成胃镜检查,消化性溃疡 31 例(91.18%),非甾体抗炎药相关急性糜烂性胃炎 3 例(8.82%);对照组 36 例完成胃镜检查,消化性溃疡 35 例(97.22%),贲门撕裂 1 例(2.78%)。

2.2 两组使用 PPI 治疗前后血尿酸变化情况 对痛风组及对照组使用 PPI 治疗前后的血尿酸进行测定,痛风组 29 例(78.38%)治疗后血尿酸升高,而对照组为 20 例(54.05%)。痛风组 PPI 使用后血尿酸升高,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 PPI 使用后血尿酸升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。痛风组与对照组治疗后血尿酸较用药前均升高,痛风组用药前后尿酸变化差值大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 两组使用 PPI 前后临床症状变化情况 痛风组中,PPI 用药前已有 4 例存在关节痛,33 例用药前无关节痛,治疗后 28 例(75.68%)新发关节痛,患者疼痛评分较用药前增加($P<0.001$);24 例(64.86%)用药后出现不同程度非感染性发热,对照组使用 PPI 治疗前后均未出现关节肿痛及发热病例,见表 2。

表 1 两组患者 PPI 使用前后血尿酸水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	n	用药前后	尿酸
痛风组	37	PPI 使用前	485.51 \pm 167.08
		PPI 使用后	534.76 \pm 152.42 [*]
		给药前后差值	49.24 \pm 111.49
对照组	37	PPI 使用前	314.41 \pm 71.32
		PPI 使用后	317.30 \pm 67.66 [#]
		给药前后差值	2.89 \pm 47.87 [#]

注:组内比较,^{*} $P<0.05$,[#] $P>0.05$;组间比较,^{*} $P<0.05$

表 2 两组患者使用 PPI 前后临床症状变化情况[$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

组别	n	关节痛		疼痛评分		体温		
		PPI 使用前	PPI 使用后	PPI 使用前	PPI 使用后	37.3~38.0℃	38.1~39.0℃	>39.1℃
痛风组	37	4(10.81)	28(75.68)	0.32 \pm 0.97	3.08 \pm 1.85 [*]	6(16.22)	11(29.73)	7(18.92)
对照组	37	0	0	0	0	0	0	0

注:与 PPI 使用前相比,^{*} $P<0.001$

2.4 治疗情况 所有病例均按非静脉曲张性上消化道出血原则治疗。关节疼痛予扶他林外敷治疗;其中 24 例出现不同程度发热,8 例停用 PPI 改为西米替丁治疗,15 例使用非甾体类抗炎药物得到缓解;3 例因发热误诊为感染均加用与上述治疗无相互作用抗生素,后因治疗效果欠佳,调整诊断思路改用塞来昔布后体温恢复正常。治疗期间所有患者均未出现活动性出血。

3 讨论

高尿酸血症为痛风发生的最重要的生化基础,痛风的症状和体征可由于血尿酸持续高浓度或急剧波动时,呈过饱和状态的血尿酸可结晶沉积在组织中而引起;我国患病率约 1%~3%,呈逐年上升趋势,男女比例为 15:1^[1]。痛风组患者有痛风病史,关节可出现关节红肿、皮温升高、疼痛及功能障碍,且尿酸升高,治疗予常规 PPI 及补液,无其它特殊治疗,故

临床判断 PPI 可能导致痛风复发。

PPI 可能影响尿酸代谢。本研究结果提示,痛风患者使用 PPI 后血尿酸较用药前明显升高。治疗后 75.68%新发关节痛,超过 64.86%痛风患者 PPI 治疗后出现发热等痛风急性发作症状。PPI 影响尿酸代谢可能机制: $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶在胃和肾脏中均有表达。Kraut JA 等^[2]通过鼠肾 mRNA 探针,应用聚合酶链反应,发现鼠肾表达的 mRNAs 编码胃型 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶;Gumz ML 等^[3]研究表明,在肾脏中 2 种 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶对酸碱和电解质失调的反应有高度调节作用。PPI 制剂是一类作用于 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的强效抑酸药,PPI 抑制胃型 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶抑制胃酸分泌的同时,也对肾脏的 $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶也产生抑制作用,从而影响 Na^+/K^+ 的转运及 H^+ 的分泌,使肾小管酸碱平衡紊乱导致尿酸排泄减少。此外 Yang Y 等^[10]发现 PPI 增加急性间质性肾炎的发病率,影响肾小

管分泌尿酸。血尿酸浓度升高,过饱和状态的血尿酸会结晶沉积有组织中,引起痛风的症状和体征,出现痛风的复发或加重。

血尿酸水平升高是痛风发作的生化基础和最直接的危险因素,PPI 可能通过减少尿酸排泄诱发痛风急性发作,但高尿酸血症不等同于痛风,痛风组中 5 例痛风患者使用 PPI 后并未出现痛风复发,可能还有其它因素影响痛风活动。此外,饮食、采血时间等因素影响尿酸水平,患者疼痛耐受水平、止痛药的使用影响疼痛评分,纳入病例数量不足、对照组的选择可能产生偏倚等因素可能影响本文结果,仍有待进一步研究。

综上所述,在患者急性上消化道出血期间,出现痛风急性发作在治疗上存在一定矛盾,但治疗痛风用药引起再发出血率低。在使用 PPI 期间,应动态监测血尿酸变化。若出现全身发热、关节肿痛或不明原因尿酸升高,应考虑到 PPI 引起的可能性,对于发热应该认真排除急性感染病灶,避免不必要地使用抗生素。

参考文献:

- [1]曾小峰,陈耀龙.2016 中国痛风诊疗指南[J].浙江医学,2017,39(21):1823-1832.
- [2]Neogi T,Jansen TL,Dalbeth N,et al.2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J].Ann Rheum Dis,2015,74(10):1789-1798.
- [3]Kraut JA,Starr F,Sachs G,et al.Expression of gastric and colonic $H^{+}-K^{+}$ -ATP ase in the rat kidney [J].Am J Physiol, 1995,268(4 Pt 2):F581-F587.
- [4]陈钟鸣,高晓燕,王延庆,等.质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗[J].医学信息,2014,27(39):365-366.
- [5]王淑玲,姜葵,陈鑫,等.质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析[J].世界华人消化杂志,2017(9):852-856.
- [6]Kamal F,Khan MA,Molnar MZ,et al.The Association Between Proton Pump Inhibitor Use With Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease[J].Journal of Clinical Gastroenterology,2018,52(6):468-476.
- [7]周荣斌,林霖.《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(修订稿)》的阐释[J].中国全科医学,2015(33):4021-4024.
- [8]徐城,杨晓秋,刘丹彦.常用的疼痛评估方法在临床疼痛评估中的作用[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(3):210-212.
- [9]Gumz ML,Lynch JJ,Greenlee MM,et al.The renal $H^{+}-K^{+}$ -ATP ases: physiology, regulation, and structure [J].Am J Physiol Renal Physiol,2010,298(1):F12-F21.
- [10]Yang Y,George KC,Shang WF,et al.Proton -pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies [J].Drug Design Development & Therapy, 2017(11):1291-1299.

收稿日期:2018-6-17;修回日期:2018-6-27

编辑/王海静