

· 论著 · 一次研究 ·

# 基于MIMIC-IV数据库分析PPIs与AECOPD患者预后相关性的回顾性队列研究



王 源<sup>1</sup>, 辛彩霞<sup>1</sup>, 杨海英<sup>1</sup>, 陈 丹<sup>2</sup>, 黄 娜<sup>3</sup>

1. 仁寿县人民医院呼吸与危重症医学科 (四川眉山 620500)
2. 仁寿县运长医院呼吸内科 (四川眉山 620500)
3. 成都医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科 (成都 610500)

**【摘要】目的** 探讨质子泵抑制剂 (PPIs) 的使用与慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者短期、长期预后关系。**方法** 回顾性收集 MIMIC-IV 数据库中 2008 年 1 月—2019 年 12 月入住重症监护病房 (ICU) 的 AECOPD 患者临床资料。根据在 ICU 治疗期间是否使用 PPIs, 将患者分别纳入 PPIs 组和非 PPIs 组。比较 2 组患者一般情况, 并使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 分别比较 2 组在 28 d、90 d 生存率的差异。采用 Cox 比例风险回归模型分析 PPIs 使用情况与患者 28 d、90 d 死亡风险的关联。**结果** 共纳入 447 例患者, 其中 PPIs 组 358 例, 非 PPIs 组 89 例。PPIs 组 28 d 死亡率、90 d 死亡率分别为 15.64%、23.46%, 均低于非 PPIs 组的 31.46%、40.45% ( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示, PPIs 组 28 d、90 d 生存率均高于非 PPIs 组 ( $P < 0.001$ )。Cox 比例风险回归模型分析结果表明, 在校正所有纳入变量后, 与非 PPIs 组比较, PPIs 组 28 d、90 d 死亡风险比分别为 0.58[95%CI (0.35, 0.94),  $P=0.030$ ]、0.63[95%CI (0.41, 0.96),  $P=0.022$ ]。**结论** AECOPD 患者使用 PPIs 可能会降低其 28 d、90 d 死亡风险。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 质子泵抑制剂; 预后; MIMIC-IV 数据库

## Correlation analysis between PPIs and prognosis of AECOPD patients based on MIMIC-IV database: a retrospective cohort study

WANG Yuan<sup>1</sup>, XIN Caixia<sup>1</sup>, YANG Haiying<sup>1</sup>, CHEN Dan<sup>2</sup>, HUANG Na<sup>3</sup>

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Renshou County Peoples Hospital, Meishan 620500, Sichuan Province, China

2. Department of Respiratory Medicine, Renshou County Yunchang Hospital, Meishan 620500, Sichuan Province, China

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Corresponding author: HUANG Na, Email: 717308813@qq.com

**【Abstract】Objective** To explore the relationship between the use of proton pump inhibitors (PPIs) and the short-term and long-term prognosis of patients with acute

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202406059

基金项目: 四川省医学科研青年创新课题 (Q18041); 成都医学院第一附属医院科研项目 (CYFY2018GLPHX02)

通信作者: 黄娜, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 717308813@qq.com

exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** Clinical data of AECOPD patients admitted to the intensive care unit (ICU) from January 2008 to December 2019 were extracted from the MIMIC-IV database. Patients were divided into PPIs group and non PPIs group based on whether PPIs were used during ICU treatment. Compare the general conditions of two groups of patients and plot survival curves using Kaplan-Meier method to compare the differences in survival rates between the two groups at 28 d and 90 d, respectively. Cox proportional hazards regression was used to analyze the association between PPIs usage and 28 d and 90 d mortality risk in two groups of patients. **Results** A total of 447 patients were included, including 358 in the PPIs group and 89 in the non PPIs group. The 28 d mortality rate and 90 d mortality rate of the PPIs group were 15.64% and 23.46%, respectively, which were lower than those of the non PPIs group (31.46% and 40.45%, respectively) ( $P < 0.05$ ). The Kaplan-Meier curve analysis showed that the 28 d and 90 d survival rates of the PPIs group were higher than those in the non PPIs group ( $P < 0.001$ ). The Cox proportional hazards regression analysis showed that after adjusting for all included variables, the hazard ratio (HR) for 28 d and 90 d mortality in the PPIs group were 0.58 (95%CI 0.35 to 0.94,  $P = 0.030$ ), 0.63 (95%CI 0.41 to 0.96,  $P = 0.022$ ), respectively, compared to the non PPIs group. **Conclusion** In AECOPD patients, the use of PPIs may be reduce the 28 d and 90 d mortality risks.

**【Keywords】** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Proton pump inhibitor; Prognosis; MIMIC-IV Database

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是预防消化道出血和治疗消化性溃疡的经典药物<sup>[1]</sup>, 但研究<sup>[2-4]</sup>表明 PPIs 可能导致血液系统疾病 (白细胞减少、血小板减少)、免疫系统疾病 (发热、血管性水肿)、神经系统疾病 (头痛、嗜睡) 等不良反应 / 事件。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是导致慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者死亡的主要原因<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明, 在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 接受治疗的 AECOPD 患者常伴有胃黏膜微循环障碍, 多继发消化性溃疡甚至消化道出血。因此, PPIs 被广泛应用于 AECOPD 患者, 但其在预防消化道出血同时可能增加不良反应风险。因此, 明确 PPIs 使用对 AECOPD 患者短期和长期预后的是否具有影响, 对指导临床医师合理用药具有重要意义。研究<sup>[7]</sup>表明, 稳定期 COPD 患者使用 PPIs 有利于呼吸道细菌的定殖, 增加 AECOPD 发病风险。此外, 预防性使用 PPIs 与 AECOPD 患者长期不良预后 (例如肺炎、骨质疏松) 相关<sup>[8-9]</sup>。然而关于 PPIs 的使用

与 AECOPD 患者短期、长期死亡风险之间的关联目前尚不清楚。

本研究基于美国大型重症监护医学信息数据库 IV (MIMIC-IV), 回顾性分析在 ICU 接受治疗的 AECOPD 患者使用 PPIs (泮托拉唑、兰索拉唑和奥美拉唑) 的情况, 进一步探讨 PPIs 的使用与 AECOPD 患者 28 d、90 d 死亡风险之间的关系, 为指导合理使用 PPIs 治疗 AECOPD 患者提供循证医学证据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

回顾性收集 MIMIC-IV 数据库中 2008 年 1 月—2019 年 12 月入住 ICU 的 AECOPD 患者临床资料。纳入标准: ①出院主要诊断为慢性阻塞性肺疾病伴有急性加重 (《疾病和相关健康问题国际分类 (第 9 版)》编码: J44.1); ②患者年龄为 18~80 岁; ③因 AECOPD 第一次入住 ICU; ④ ICU 住院时间 > 24 h; 排除标准: 基线数据不完整的病历。

MIMIC-IV 数据库包含了 2008 年 1 月—2019 年 12 月在哈佛医学院贝斯以色列女执事医

学中心 ICU 接受治疗的 19 万名成年患者所有资料, 包括人口学资料 (年龄、性别、医保类型、种族)、临床相关指标 (生命体征、实验室指标、影像学指标、用药情况)、预后情况 (存活情况, 死亡时间)<sup>[10-11]</sup>。本研究的一位研究者已通过 CITI program 考试, 获得该数据库使用权限 (证书编号: 12450832)。该数据库已对患者的身份信息进行隐私化处理, 数据的使用不涉及伦理。

## 1.2 资料提取、患者分组及结局指标

从 MIMIC-IV 数据库提取的资料包括: 人口学指标、生命体征、实验室指标、合并症。人口学指标包括年龄、性别、身高、体重、身体质量指数 (body mass index, BMI); 合并症包括心力衰竭 (heart failure, HF)、高血压 (hypertension, HP)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM)、恶性肿瘤 (malignant tumor, MT)、慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF)。治疗情况: 有创机械通气、糖皮质激素 (氢化泼尼松、醋酸甲泼尼龙、倍他米松磷酸钠、地塞米松磷酸钠) 治疗。以上选取首次入住 ICU 24 h 内数据。根据患者在 ICU 期间是否使用过 PPIs (奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑), 将研究对象分别纳入 PPIs 组和非 PPIs 组, 建立研究队列。

结局事件: ① 28 d 死亡, 指患者入住 ICU 后 28 d 内及第 28 天时是否诊断死亡; ② 90 d 死亡, 指患者入住 ICU 后 90 d 内及第 90 天时是否诊断死亡。

## 1.3 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 法对研究变量进行正态性检验。符合正态分布的研究变量以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 不符合正态分布的研究变量以  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以  $n (%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 2 组 AECOPD 患者在不同时间点生存率, 采用 log-rank 检验比较 2 组间生存率。采用 Cox 比例风险回归模型并逐步调整混杂因素分析使用 PPIs 与 AECOPD 患者 28 d、90 d 死亡风险之间的相关性, 研究结果将以风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组AECOPD患者基线资料比较

共有 447 例 AECOPD 患者纳入本次队列研究, 其中 PPIs 组 358 例, 非 PPIs 组 89 例。2 组患者在糖皮质激素使用、接受有创机械通气、28 d 及 90 d 死亡率差异比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中 PPIs 组使用糖皮质激素、接受有创机械通气的比例均高于非 PPIs 组; PPIs 组 28 d、90 d 死亡率均低于非 PPIs 组。2 组患者的年龄、性别、身高、体重、合并症分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表1 PPIs组与非PPIs组的临床基线资料比较[ $M (P_{25}, P_{75}), n (%)$ ]

Table 1. Comparison of clinical baseline data between PPIs and non PPIs groups

项目	PPIs组 ( $n=358$ )	非PPIs组 ( $n=89$ )	$Z/\chi^2$	$P$
年龄 (岁)	72.00 (65.00, 80.00)	72.00 (67.00, 77.00)	-0.27	0.786
男性	179 (50.00)	48 (53.93)	0.44	0.507
身高 (cm)	168.32 (163.93, 172.42)	166.34 (160.00, 172.88)	-1.78	0.074
体重 (kg)	76.20 (62.37, 93.95)	78.30 (66.00, 90.00)	-0.45	0.654
BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	27.50 (22.49, 32.47)	29.17 (23.98, 33.46)	-1.40	0.162
HF	189 (52.79)	45 (50.56)	0.14	0.706
HP	126 (35.20)	37 (41.57)	1.25	0.263
T2DM	108 (30.17)	20 (22.47)	2.07	0.151
MT	62 (17.32)	19 (21.35)	0.78	0.377
CRF	82 (22.91)	17 (19.10)	0.60	0.439
糖皮质激素	290 (81.01)	49 (55.06)	26.19	<0.001

续表1

项目	PPIs组 (n=358)	非PPIs组 (n=89)	Z/ $\chi^2$	P
有创机械通气	263 (73.46)	42 (47.19)	22.70	<0.001
28 d死亡率	56 (15.64)	28 (31.46)	11.69	<0.001
90 d死亡率	84 (23.46)	36 (40.45)	10.47	0.001

### 2.2 PPIs的使用情况与AECOPD患者短期、长期预后的Kaplan–Meier生存曲线分析

生存曲线 log-rank 检验结果表明, 与未使用

PPIs 的 AECOPD 患者相比, 使用 PPIs 的 AECOPD 患者 28 d 生存率 ( $\chi^2=11.69, P < 0.001$ )、90 d 生存率 ( $\chi^2=10.47, P < 0.001$ ) 均较高, 见图 1。

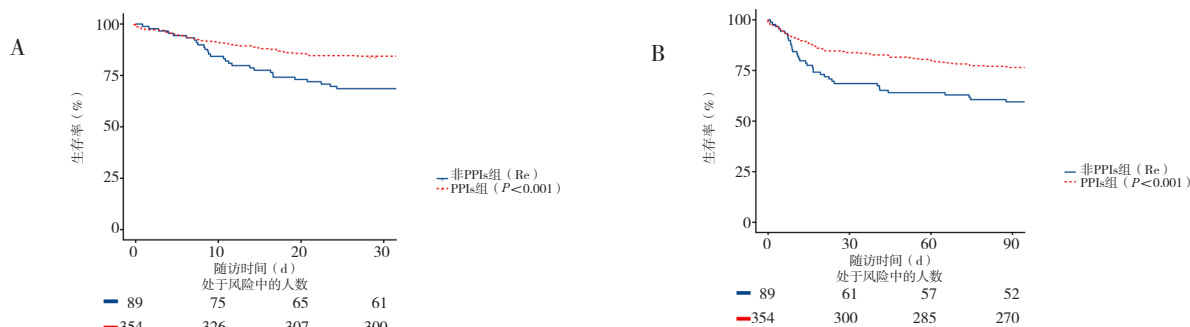


图1 PPIs组与非PPIs组28 d生存率、90 d生存率的Kaplan–Meier曲线

Figure 1. Kaplan–Meier curves of 28 day survival rate and 90 day survival rate between PPIs and non PPIs groups

注: A. 28 d生存率的Kaplan–Meier曲线; B. 90 d生存率的Kaplan–Meier曲线。

### 2.3 PPIs的使用情况与AECOPD患者短期、长期死亡风险的Cox比例风险回归模型分析

关于 AECOPD 患者的 28 d 死亡风险, Cox 比例风险回归模型分析结果表明, 在未校正任何变量的模型 1 中, 与非 PPIs 组相比, PPIs 组患者的 28 d 死亡风险更低 [HR=0.47, 95%CI (0.30, 0.73),  $P < 0.001$ ]; 在模型 2 中, 在校正人口学指标 (年龄、性别、身高、体重) 后, PPIs 组患者的 28 d 死亡风险更低 [HR=0.43, 95%CI (0.27, 0.68),  $P < 0.001$ ]; 在模型 3 中, 对人口学指标、合并症 (HP、HF、T2DM、MT、CRF) 校正后, 仍得出类似的结果 [HR=0.43, 95%CI (0.27,

0.69),  $P < 0.001$ ], 在模型 4 中, 在校正人口学指标、合并症 (HP、HF、T2DM、MT、CRF) 及治疗情况 (糖皮质激素、有创机械通气) 后, 发现 PPIs 组患者的 28 d 死亡风险也低于非 PPIs 组 [HR=0.58, 95%CI (0.35, 0.94),  $P=0.030$ ], 见表 2。

关于 AECOPD 患者的 90 d 死亡风险, Cox 比例风险回归模型分析结果表明, PPIs 组患者的 90 d 死亡风险在模型 1 [HR=0.52, 95%CI (0.35, 0.77),  $P < 0.001$ ]、模型 2 [HR=0.50, 95%CI (0.33, 0.74),  $P < 0.001$ ]、模型 3 [HR=0.50, 95%CI (0.34, 0.75),  $P < 0.001$ ]、模型 4 [HR=0.63, 95%CI (0.41, 0.96),  $P=0.022$ ] 中均低于非 PPIs 组, 见表 3。

表2 PPI使用与AECOPD患者28 d死亡风险关联的Cox回归分析

Table 2. Cox regression analysis of association between PPIs use and 28 d mortality risk in AECOPD patients

项目	组别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR (95%CI)	P
模型1	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.76	0.23	-3.30	0.47 (0.30, 0.73)	<0.001
模型2	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.84	0.24	-3.58	0.43 (0.27, 0.68)	<0.001
模型3	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.84	0.24	-3.52	0.43 (0.27, 0.69)	<0.001
模型4	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.55	0.25	-2.17	0.58 (0.35, 0.94)	0.030

注: 模型2的协变量包括年龄、性别、身高、体重; 模型3的协变量包括模型2的协变量+合并症 (HP、HF、T2DM、MT、CRF); 模型4的协变量包括模型3的协变量+治疗情况 (糖皮质激素、有创机械通气)。

表3 PPIs使用与AECOPD患者90 d死亡风险关联的Cox回归分析

Table 3. Cox regression analysis of association between PPIs use and 90 d mortality risk in AECOPD patients

项目	组别	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	HR (95%CI)	P
模型1	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.66	0.20	-3.30	0.52 (0.35, 0.77)	<0.001
模型2	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.70	0.20	-3.43	0.50 (0.33, 0.74)	<0.001
模型3	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.69	0.20	-3.39	0.50 (0.34, 0.75)	<0.001
模型4	PPIs组 vs. 非PPIs组	-0.47	0.22	-2.17	0.63 (0.41, 0.96)	0.022

注：模型2的协变量包括年龄、性别、身高、体重；模型3的协变量包括模型2的协变量+合并症（HP、HF、T2DM、MT、CRF）；模型4的协变量包括模型3的协变量+治疗情况（糖皮质激素、有创机械通气）。

### 3 讨论

目前，在全球范围内，AECOPD患者发病率逐渐上升，致死率居高不下，给患者带来严重的经济负担，也是医疗卫生系统面临的严峻考验<sup>[12]</sup>。Safier Frenkel等<sup>[13]</sup>研究结果显示，美国每年有数百万AECOPD患者需住院治疗，其中约10%的患者病情加重转入ICU接受有创机械通气治疗，每年医疗费用超200万美元。AECOPD患者合并胃肠道并发症较高。研究<sup>[14-15]</sup>表明，接受机械通气或糖皮质激素治疗的AECOPD患者继发应激性胃溃疡、消化道出血的风险较高。因此，重视AECOPD患者消化道症状，早期干预有利于改善患者预后。

PPIs被普遍用于治疗与胃酸分泌异常有关的胃肠道疾病，并作为标准治疗方法的核心药物，主要用于消化性溃疡及胃食管反流，此外，PPIs也是预防应激性消化道溃疡的首选药物。应激性溃疡是危重患者继发消化道出血的重要危险因素。5%~10%的AECOPD患者在ICU第1周内出现应激性溃疡，其原因目前尚不明确，推测可能与全身炎症反应、缺血缺氧、接受机械通气等原因有关<sup>[16]</sup>。在此过程中，胃黏膜的完整性及防御机制均被遭到破坏，胃黏膜将暴露高酸性环境，而质子泵（H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶）转运H<sup>+</sup>是酸分泌调节的终末环节，PPIs可以特异性阻断胃壁细胞H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶从而减少胃酸分泌。研究<sup>[8, 17-18]</sup>表明，在胃肠道出血高危患者中使用PPIs预防应激性溃疡，可降低消化道出血发生率，缩短患者住院期间，改善患者预后，但也可能会增加骨质疏松、缺铁性贫血、萎缩性胃炎的发生风险；同时，AECOPD患者使用PPIs，也可能会增加肺炎、肺水肿、支气管哮喘的发生风险<sup>[8, 19-20]</sup>，可能的机制包括：①PPIs长期使用导致胃内酸性环境改

变，条件致病菌过度增殖，同时，PPIs抑制了呼吸道的非特异性免疫力，导致肺炎的发病率及死亡风险增加<sup>[21-22]</sup>；②PPIs导致氧化/抗氧化失衡，血管内皮受损，细胞间屏障遭到破坏，血管通透性增加导致肺水肿发生<sup>[23]</sup>；③PPIs可能通过I/III型变态反应诱发哮喘发生，常见于过敏体质或患有支气管哮喘患者<sup>[24]</sup>。

鉴于上述PPIs作用的双重性，有必要对PPIs的使用与AECOPD患者短期和长期预后的关联性进行分析。本研究的结果表明，PPIs组28d死亡率、90d死亡率均低于非PPIs组。同时研究发现，PPIs组糖皮质激素使用、接受有创机械通气比例均高于非PPIs组，而2组患者在合并症、年龄、性别方面无差异性；推测PPIs组发生应激性溃疡及消化道出血风险较高，PPIs可能通过降低溃疡及消化道出血风险降低死亡风险。生存曲线log-rank检验结果表明，使用PPIs的AECOPD患者28d生存率和90d生存率均显著高于非PPIs组。多因素Cox分析结果表明，使用PPIs降低了AECOPD患者28d死亡风险和90d死亡风险。以上结果表明，使用PPIs可改善AECOPD患者的短期及长期预后。本研究为针对AECOPD患者使用PPIs后短期及长期预后的临床研究，首次探索了PPIs使用情况与AECOPD患者短期及长期预后关系，为AECOPD患者预防性应用PPIs治疗提供参考。

本研究仍有一些局限性：①本次研究为单中心的回顾性队列研究，尽管已纳入多个影响预后的影响因素，但仍可能存在一些影响AECOPD患者死亡风险的混杂因素未包括在分析中；②纳入AECOPD患者的诊断符合《疾病和健康相关问题国际分类（第9版）》编码，但仍存在编码不准确的可能，造成诊断误差；③部分患者因为数据

缺失过多,未纳入研究,可能影响结论准确性;④ MIMIC-IV 数据库中记录了 PPIs 的使用情况,但其具体剂量及疗程信息不全;⑤数据库纳入的主要为欧洲人群,其结果能否应用于亚洲人群还需进一步研究。

综上所述,本研究表明 AECOPD 患者使用 PPIs 可能会有效降低患者短期及长期死亡风险,提示在 AECOPD 患者治疗过程中使用 PPIs 可能具有潜在益处,表明其可能具有积极的生存影响。为了更全面地验证这一结论,未来的研究可考虑采用前瞻性、多中心的设计,并结合大样本量,深入探讨 PPIs 的临床应用效果。

### 参考文献

- 1 Iftikhar S, Alhaddad FS, Paulsingh NC, et al. The role of proton pump inhibitors in the realm of idiopathic pulmonary fibrosis and its associated comorbidities: a systematic review[J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e55980–e55980. DOI: [10.7759/cureus.55980](https://doi.org/10.7759/cureus.55980).
- 2 Jain D, Sharma G, Kumar A. Adverse effects of proton pump inhibitors (PPIs) on renal system using Data Mining Algorithms (DMAs)[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2023, 22(8): 741–752. DOI: [10.1080/14740338.2023.2189698](https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2189698).
- 3 Song HJ, Seo HJ, Jiang X, et al. Proton pump inhibitors associated with an increased risk of mortality in elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 80(3): 367–382. DOI: [10.1007/s00228-023-03606-0](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03606-0).
- 4 Steinsdóttir HR, Sigurðsson MI, Björnsson ES, et al. The incidence and prevalence of proton pump inhibitor usage among internal medicine patients after hospital admission: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 80(2): 273–281. DOI: [10.1007/s00228-023-03607-z](https://doi.org/10.1007/s00228-023-03607-z).
- 5 Hu T, Liu X, Liu Y. Usefulness of glucose to lymphocyte ratio to predict in-hospital mortality in patients with AECOPD admitted to the intensive care unit[J]. *COPD*, 2022, 19(1): 158–165. DOI: [10.1080/15412555.2022.2052272](https://doi.org/10.1080/15412555.2022.2052272).
- 6 Kang J, Lee R, Lee SW. Effects of gastroesophageal reflux disease treatment with proton pump inhibitors on the risk of acute exacerbation and pneumonia in patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 75. DOI: [10.1186/s12931-023-02345-1](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02345-1).
- 7 Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(5): 883–890. DOI: [10.1111/resp.12758](https://doi.org/10.1111/resp.12758).
- 8 Maret-Ouda J, Panula J, Santoni G, et al. Proton pump inhibitor use and risk of pneumonia: a self-controlled case series study[J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(8): 734–740. DOI: [10.1007/s00535-023-02007-5](https://doi.org/10.1007/s00535-023-02007-5).
- 9 Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1361–1369. DOI: [10.1038/ajg.2012.200](https://doi.org/10.1038/ajg.2012.200).
- 10 Yang J, Li Y, Liu Q, et al. Brief introduction of medical database and data mining technology in big data era[J]. *J Evid Based Med*, 2020, 13(1): 57–69. DOI: [10.1111/jebm.12373](https://doi.org/10.1111/jebm.12373).
- 11 Lu J, Zhong L, Yuan M, et al. Association between serum anion gap and all-cause mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective study based on MIMIC-IV database[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17397–e17397. DOI: [10.1016/j.heliyon.2023.e17397](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17397).
- 12 Baqdunes MW, Leap J, Young M, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2021, 44(1): 74–90. DOI: [10.1097/CNQ.0000000000000341](https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000341).
- 13 Safier Frenkel T, Evans DD. Are antibiotics useful in acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? Implications for APRN practice[J]. *Adv Emerg Nurs J*, 2020, 42(3): 164–169. DOI: [10.1097/TME.0000000000000313](https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000313).
- 14 Young PJ, Bagshaw SM, Forbes AB, et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among icu patients receiving invasive mechanical ventilation[J]. *JAMA*, 2020, 323(7): 616–626. DOI: [10.1001/jama.2019.22190](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22190).
- 15 Butler E, Møller MH, Cook O, et al. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11): 1540–1549.

- DOI: [10.1007/s00134-019-05754-3](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05754-3).
- 16 Ma F, Wu S, Li S, et al. Risk factors for anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Korean J Intern Med*, 2024, 39(1): 77-85. DOI: [10.3904/kjim.2023.098](https://doi.org/10.3904/kjim.2023.098).
- 17 Ikeda S, Takahashi T, Tandoh T, et al. Severe anemia from multiple gastric hyperplastic polyps in a hemodialysis patient after long-term use of a proton-pump inhibitor[J]. *Intern Med*, 2024, 63(5): 649-657. DOI: [10.2169/internalmedicine.2091-23](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2091-23).
- 18 Lyu F, Wang J, Mao L, et al. Whether long-term use of proton pump inhibitor increases the risk of precancerous lesions in the stomach: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine*, 2023, 102(38): e35062. DOI: [10.1097/MD.00000000000035062](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035062).
- 19 Lim HJ, Oh IS, Noh Y, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of asthma in Korea: a prevalent new-user cohort study[J]. *Medicine*, 2024, 103(1): e36772. DOI: [10.1097/MD.00000000000036772](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036772).
- 20 Almansour SA, Alqudah MAY, Abuhelwa Z, et al. Association of proton pump inhibitor use with survival and adverse effects outcomes in patients with multiple myeloma: pooled analysis of three clinical trials[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 591. DOI: [10.1038/s41598-023-48640-1](https://doi.org/10.1038/s41598-023-48640-1).
- 21 Andrea C, Fabrizia L, Silvia B, et al. Adverse events of proton pump inhibitors: potential mechanisms[J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(2): 142-154. DOI: [10.2174/1389200219666171207125351](https://doi.org/10.2174/1389200219666171207125351).
- 22 Ugalde-Triviño L, Molina-Jiménez F, H-Vázquez J, et al. Circulating immunome fingerprint in eosinophilic esophagitis is associated with clinical response to proton pump inhibitor treatment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1374611-1374611. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1374611](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1374611).
- 23 Gandhi T, Sharma A, Vyas N, et al. Lansoprazole a proton pump inhibitor prevents ibd by reduction of oxidative stress and NO levels in the rat[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2021, 71(7): 379-387. DOI: [10.1055/a-1389-5499](https://doi.org/10.1055/a-1389-5499).
- 24 Robinson LB, Camargo CA Jr. Acid suppressant medications and the risk of allergic diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(9): 771-780. DOI: [10.1080/1744666X.2018.1512405](https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1512405).

收稿日期: 2024年06月29日 修回日期: 2024年09月10日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏