

· 论著 · 一次研究 ·

昂丹司琼与重症脑血管疾病患者短期、长期预后的关联：基于MIMIC-IV数据库的回顾性队列研究

覃偲¹, 周育萍¹, 肖继杰²

1. 中山大学附属第五医院重症医学科 (广东珠海 519000)

2. 南方医科大学第三附属医院医学影像科 (广州 510630)

【摘要】目的 探讨昂丹司琼的使用与重症脑血管疾病患者短期、长期预后的相关性。**方法** 回顾性收集重症监护医疗信息数据库 IV (MIMIC-IV) 数据库中 2008—2022 年入住重症监护病房 (ICU) 的脑血管疾病患者的临床资料, 根据患者住院期间是否使用过昂丹司琼分为昂丹司琼组和非昂丹司琼组。按照 1:1 的比例利用倾向性评分匹配 (PSM) 法均衡两组患者临床指标的差异, 基于匹配后数据采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较 2 组在 ICU、住院、30 d、90 d 生存率的差异; Cox 比例风险回归模型分析使用昂丹司琼与重症脑血管疾病患者 ICU 死亡风险、住院死亡风险、30 d 死亡风险、90 d 死亡风险的关联。**结果** 共纳入 9 198 例患者, 其中昂丹司琼组 3 514 例, 非昂丹司琼组 5 684 例; 匹配前基线资料显示, 昂丹司琼组 ICU 死亡率、住院死亡率、30 d 死亡率、90 d 死亡率分别为 7.0%、12.4%、15.9%、21.3%, 非昂丹司琼组则分别为 11.0%、17.2%、22.3%、27.9%。经 PSM 均衡基线资料后, 共成功匹配 3 239 对。基于匹配后数据, Kaplan-Meier 生存曲线表明, 与非昂丹司琼组相比, 昂丹司琼组的 ICU 生存率 ($P < 0.001$)、住院生存率 ($P < 0.001$)、30 d 生存率 ($P < 0.001$) 和 90 d 生存率均较高 ($P < 0.001$)。Cox 比例风险回归模型在调整多个变量后显示, 昂丹司琼组相对于非昂丹司琼组的 ICU 死亡风险比为 0.60 [95%CI (0.51, 0.71)], $P < 0.001$ 、住院死亡风险比为 0.73 [95%CI (0.64, 0.83)], $P < 0.001$ 、30 d 死亡风险比为 0.76 [95%CI (0.67, 0.85)], $P < 0.001$ 、90 d 死亡风险比为 0.81 [95%CI (0.73, 0.89)], $P < 0.001$ 。**结论** 使用昂丹司琼可能会有效降低重症脑血管疾病患者 ICU、住院、30 d 和 90 d 的死亡风险。

【关键词】 昂丹司琼; 重症脑血管疾病; 预后; MIMIC-IV 数据库**【中图分类号】** R 975+4 **【文献标识码】** A

Association of ondansetron use with short- and long-term prognosis in patients with severe cerebrovascular disease: a retrospective cohort study based on the MIMIC-IV database

QIN Sisi¹, ZHOU Yuping¹, XIAO Jijie²

1. Department of Critical Care Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

2. Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502001

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82172053)

通信作者: 肖继杰, 博士, 主治医师, Email: xjwaabb5551@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

Corresponding author: XIAO Jijie, Email: xjwaabb5551@163.com

【Abstract】Objective To investigate the association of ondansetron use with short-term mortality risk and long-term mortality risk in patients with cerebrovascular disease. **Methods** Clinical data of patients with cerebrovascular disease admitted to the intensive care unit (ICU) between 2008 and 2022 from the MIMIC-IV database were retrospectively collected. All enrolled subjects were divided into an ondansetron group and a non-ondansetron group according to whether they had used ondansetron during their hospitalization. The differences in clinical indicators between the two groups were equalized using a 1:1 propensity score matching (PSM) method. Kaplan-Meier survival analyses were employed to compare the differences in survival rates between the two groups at ICU, hospital, 30- and 90-day, respectively. Cox proportional-hazards regression models were employed to analyze the associations between ondansetron use and ICU, hospital, and 30-and 90-day all-cause mortality in critically ill patients with cerebrovascular disease. **Results** The study included 9,198 patients with cerebrovascular disease, including 3,514 in the ondansetron group and 5,684 in the non-ondansetron group. Pre-matched baseline data showed that the overall ICU, hospital, and 30- and 90-day mortality rates in the ondansetron group were 7.0%, 12.4%, 15.9%, and 21.3% respectively, while those in the non-ondansetron group were 11.0%, 17.2%, 22.3% and 27.9% respectively. After 1:1 PSM equalization of baseline data, a total of 3,239 pairs were successfully matched. Based on the matched data, Kaplan-Meier survival analyses showed higher survival rates of ICU ($P<0.001$), hospital ($P<0.001$), 30 d ($P<0.001$), and 90 d ($P<0.001$) in the ondansetron group compared to the non-ondansetron group. In Cox proportional-hazards analysis, after adjustment for potential confounders, the hazard ratios (HR) in the ondansetron group relative to the non-ondansetron group were 0.60 [95%CI (0.51, 0.71), $P<0.001$] for ICU mortality, 0.73 [95%CI (0.64, 0.83), $P<0.001$] for hospital mortality, 0.76 [95%CI (0.67, 0.85), $P<0.001$] for 30 d mortality, and 0.81 [95%CI (0.73, 0.89), $P<0.001$] risk ratio for 90 d mortality. **Conclusion** The use of ondansetron may significantly decrease the ICU, hospital, 30 d and 90 d risk of mortality in patients with severe cerebrovascular disease.

【Keywords】 Ondansetron; Severe cerebrovascular disease; Prognosis; MIMIC-IV database

脑血管疾病是指因脑血管发生病理改变，进而引发脑功能障碍的一类疾病总称。这类病理改变包括血管腔闭塞或狭窄、血管破裂、血管畸形、血管壁损伤或渗透性改变等，由此导致的脑功能障碍可表现为局部或弥漫性损伤^[1-2]。作为全球范围内致死与致残的主要原因之一，脑血管疾病在我国的流行病学特征尤为突出，其中脑卒中中长期位居成人致死、致残病因的首位^[3]。脑血管疾病的疾病谱广泛，主要包括脑卒中（细分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中）、短暂性脑缺血发作、脑动静脉畸形、脑动脉瘤等；临床常伴随头痛、呕吐、意识障碍、肢体抽搐等典型症状^[2, 4-5]。在脑血管事件中幸存的患者，多数会遗留不同程度的残疾与神经损伤，且这类人群属于脑血管事件复发、认知功能下降及全身性血管疾病的高危群体^[6-7]。需入住重症监护病房（intensive care unit, ICU）的脑血管疾病患者，通常意识障碍更严重、病情更

复杂，因此其死亡率也显著高于普通患者^[8]。

昂丹司琼是一种选择性5-羟色胺3（5-hydroxytryptamine 3, 5-HT₃）受体拮抗剂类止吐药，已被广泛用于临床^[9]。与抗多巴胺类、抗组胺类和抗胆碱类止吐药相比，昂丹司琼在疗效、安全性和经济性方面均展现出更显著的优势^[10]。近年来，越来越多的研究证据表明，昂丹司琼可能具有更广泛的药理作用，其被证明具有胃保护^[11]、抗焦虑抑郁^[12]、抗惊厥、改善认知^[13]及神经保护^[14]的作用，这些药理特性与脑血管疾病的治疗需求存在潜在契合点。在重症监护领域，昂丹司琼是治疗恶心和呕吐的首选止吐药，且长期以来被认为是安全性较高的临床选择^[15]。此前已有学者针对昂丹司琼与ICU患者预后的关联性展开研究，结果进一步证实，早期应用昂丹司琼可降低ICU患者的院内死亡率^[15-16]；而这种保护关联在合并心脑血管

疾病的患者群体中,可能表现得更为突出。脑血管疾病患者常伴有恶心、呕吐症状,鉴于昂丹司琼已被广泛使用,因此深入了解昂丹司琼对重症脑血管疾病患者短期及长期预后的影响,对临床合理用药具有重要意义。本研究基于重症监护医学信息数据库 IV (Medical Information Mart for Intensive Care IV, MIMIC-IV),探讨昂丹司琼的使用与重症脑血管疾病患者短期、长期预后的相关性,以期为临床治疗重症脑血管疾病提供科学依据与新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的回顾性队列数据来源于 MIMIC-IV 3.1 版本^[17]。该数据库涵盖了 2008—2022 年贝斯以色列女执事医疗中心入住 ICU 的近 365 000 例患者的临床数据,可免费访问,该数据库已对患者的身份信息进行隐私化处理,无需患者知情同意。研究者之一已通过数据库的培训课程并签署数据使用协议,获得数据库的使用授权(证书编号:11516031)。

回顾性收集 MIMIC-IV 数据库中 2008—2022 年入住 ICU 的脑血管疾病患者的临床资料。研究对象的纳入标准:①首次入住 ICU 监护治疗的患者;②年龄 ≥ 18 岁;③诊断为脑血管疾病[包括脑梗死、脑出血、脑血管闭塞或狭窄、短暂性脑缺血发作,符合《国际疾病分类(第 9 版)》(*International Classification of Diseases 9*, ICD-9)、ICD-10 中的诊断标准]。排除标准:入住 ICU < 24 h。

1.2 数据收集、分组及结局指标

提取的资料包括:人口统计学资料(包括年龄、性别)、住 ICU 期间的合并症(包括高血压、糖尿病、心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、脓毒症)、治疗措施(包括手术治疗、机械通气治疗)、生命体征(包括心率、收缩压、舒张压)、评分[包括急性生理评分 II (simplified acute physiology score, SAPS II)、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分]、甲氧氯普胺的使用、昂丹司琼的使用。缺失数据超过 20% 的变量被排除在外,以尽量减少潜在的偏差。对于缺失数据少于 20% 的变量,使用 R 语言软件的 mice 程序包进行多重插补。利用基于似然法的模型选择

方法,包括赤池信息准则(Akaike's information criterion, AIC)和贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC),确定最适合观测数据的插值模型^[18]。

根据患者在 ICU 住院期间是否使用过任意剂量的昂丹司琼,将患者分为昂丹司琼组和非昂丹司琼组。

结局指标为 4 个观察时间点的患者存活状态:① ICU 死亡,即根据患者出 ICU 时是否诊断死亡;②住院死亡,即患者出院时是否诊断死亡;③ 30 d 死亡,即患者入 ICU 后 30 d 内及第 30 天时患者是否诊断死亡;④ 90 d 死亡,即患者入 ICU 后 90 d 内及第 90 天时患者是否诊断死亡。

1.3 统计学分析

采用 R 4.4.1 软件进行统计分析。为减少数据偏差和混杂因素的干扰,采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)法对 2 组患者进行 1:1 匹配,卡钳值为 0.05。匹配变量包括性别、年龄、合并症、治疗措施、生命体征、各项评分、甲氧氯普胺的使用等。同时采用标准偏差(standard mean difference, SMD)比较 PSM 匹配前后 2 组患者协变量的差异,SMD 小于 0.1 视为差异无统计学意义^[19]。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;偏态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组比较采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 生存分析描绘 2 组人群的 ICU、住院、30 d、90 d 生存曲线,并用 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 比例风险回归模型调整混杂因素分析使用昂丹司琼与重症脑血管疾病患者 ICU 死亡风险、住院死亡风险、30 d 死亡风险、90 d 死亡风险之间的相关性,研究结果以风险比(hazard ratio, HR)及其 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 PSM 前后的基线特征

共纳入 9 198 例患者,其中昂丹司琼组 3 514 例,非昂丹司琼组 5 684 例;匹配前基线资料显示,

昂丹司琼组 ICU 死亡率、住院死亡率、30 d 死亡率、90 d 死亡率分别为 7.0%、12.4%、15.9%、21.3%，非昂丹司琼组则分别为 11.0%、17.2%、22.3%、27.9%。2 组患者的年龄、性别、糖尿病、心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、脓毒症、机械通气治疗、甲氧氯普胺、收缩压、舒张压、SAPS II、GCS 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。经 PSM 均衡基线资料后，共成功匹配 3 239 对，匹配后 2 组患者的上述基线指标差异均无统计学意义 ($SMD < 0.1$ ，且 $P > 0.05$)，2 组间匹配因素分布均衡性较好。见表 1。

2.2 昂丹司琼的使用与重症脑血管疾病患者短期、长期预后的Kaplan–Meier生存曲线分析

基于匹配后数据，生存曲线 Log-rank 检验结果显示，与未使用昂丹司琼的重症脑血管疾病患者相比，使用昂丹司琼的重症脑血管疾病患者 ICU 生存率 ($\chi^2=34.1$ ， $P < 0.001$)、住院生存率

($\chi^2=20.8$ ， $P < 0.001$) 和 30 d 生存率 ($\chi^2=21.1$ ， $P < 0.001$) 和 90 d 生存率 ($\chi^2=14.5$ ， $P < 0.001$) 均较高，见图 1。

2.3 昂丹司琼的使用与重症脑血管疾病患者短期、长期死亡风险的Cox比例风险回归模型分析

Cox 比例风险回归模型分析结果显示，在未调整变量的模型 1 中，同非昂丹司琼组相比，昂丹司琼组的 ICU 死亡风险较低 [$HR=0.61$ ，95%CI (0.52, 0.72)， $P < 0.001$]；在模型 2 中，经调整年龄和性别后，昂丹司琼组的 ICU 死亡风险也较低 [$HR=0.61$ ，95%CI (0.52, 0.72)， $P < 0.001$]；在模型 3 中，对年龄、性别、高血压、糖尿病、心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、脓毒症、手术治疗、机械通气治疗、甲氧氯普胺、心率、收缩压、舒张压、SAPS II 评分、GCS 评分进行调整后，仍然得出相同的结果 [$HR=0.60$ ，95%CI (0.51, 0.71)， $P < 0.001$]，见表 2。

表1 非昂丹司琼组与昂丹司琼组的临床基本特征 [$M(P_{25}, P_{75})$ ， $n(\%)$]

Table 1. Basic characteristics in the non-ondansetron group and the ondansetron group [$M(P_{25}, P_{75})$ ， $n(\%)$]

项目	PSM前					PSM后				
	非昂丹司琼组 ($n=5\ 684$)	昂丹司琼组 ($n=3\ 514$)	Z/χ^2	P	SMD	非昂丹司琼组 ($n=3\ 239$)	昂丹司琼组 ($n=3\ 239$)	Z/χ^2	P	SMD
年龄 (岁)	74 (64, 83)	70 (60, 80)	38.02	<0.001	0.26	71 (60, 81)	71 (61, 80)	34.98	0.805	0.02
性别			17.92	<0.001	0.09			<0.01	0.980	<0.01
女性	2 554 (44.9)	1 739 (49.5)				1 576 (48.7)	1 574 (48.6)			
男性	3 130 (55.1)	1 775 (51.5)				1 663 (51.3)	1 665 (51.4)			
高血压	3 201 (56.3)	2 005 (57.1)	0.46	0.499	0.01	1 863 (57.5)	1 864 (57.5)	<0.01	1.000	<0.01
糖尿病	2 061 (36.3)	1 199 (34.1)	4.25	0.039	0.04	1 101 (34.0)	1 117 (34.5)	0.15	0.694	0.01
心力衰竭	1 557 (27.4)	847 (24.1)	12.00	0.001	0.08	797 (24.6)	792 (24.5)	0.01	0.908	0.00
呼吸衰竭	1 642 (28.9)	893 (25.4)	12.96	<0.001	0.08	866 (26.7)	833 (25.7)	0.82	0.366	0.02
肾衰竭	182 (3.2)	142 (4.0)	4.25	0.039	0.04	127 (3.9)	130 (4.0)	0.02	0.899	0.00
脓毒症	843 (14.8)	392 (11.2)	24.93	<0.001	0.11	396 (12.2)	369 (11.4)	1.00	0.317	0.03
手术治疗	351 (6.2)	182 (5.2)	3.77	0.052	0.04	191 (5.9)	178 (5.5)	0.41	0.520	0.02
机械通气治疗	2 383 (41.9)	1 578 (44.7)	7.75	0.005	0.06	1 455 (44.6)	1 426 (44.0)	0.49	0.484	0.02
甲氧氯普胺	497 (8.7)	545 (15.5)	98.28	<0.001	0.21	344 (10.6)	339 (10.5)	0.03	0.871	0.01
心率 (次/分)	82 (71, 96)	81 (72, 93)	42.90	0.053	0.05	82 (71, 95)	81 (72, 93)	34.89	0.955	0.01
收缩压 (mmHg)	132 (114, 149)	127 (110, 145)	40.43	<0.001	0.14	128 (111, 145)	127 (111, 146)	34.99	0.794	0.02
舒张压 (mmHg)	72 (60, 85)	69 (58, 81)	40.39	<0.001	0.16	70 (58, 82)	69 (58, 82)	34.83	0.953	0.00
SAPS II评分	36 (28, 45)	34 (27, 42)	41.24	<0.001	0.12	35 (26, 44)	35 (27, 43)	34.77	0.853	0.01
GCS评分	14 (12, 15)	14 (13, 15)	45.48	<0.001	0.10	14 (13, 15)	14 (13, 15)	34.47	0.407	0.01
结局事件										
ICU死亡	625 (11.0)	247 (7.0)				356 (11.0)	225 (6.9)			
院内死亡	975 (17.2)	437 (12.4)				522 (16.1)	401 (12.4)			
30 d死亡	1 265 (22.3)	557 (15.9)				656 (20.3)	522 (16.1)			
90 d死亡	1 586 (27.9)	748 (21.3)				815 (25.2)	699 (21.6)			

关于重症脑血管疾病患者的住院死亡风险，在模型 1[HR=0.74, 95%CI(0.65, 0.84), $P < 0.001$]、模型 2[HR=0.74, 95%CI(0.65, 0.84), $P < 0.001$]、模型 3[HR=0.73, 95%CI(0.64, 0.83), $P < 0.001$]中，昂丹司琼组的住院死亡风险较低。关于重症

脑血管疾病患者的 30 d 死亡风险和 90 d 死亡风险也得到了同上相同的结论，昂丹司琼组的 30 d 死亡风险和 90 d 死亡风险均较低 ($P < 0.001$)，见表 2。

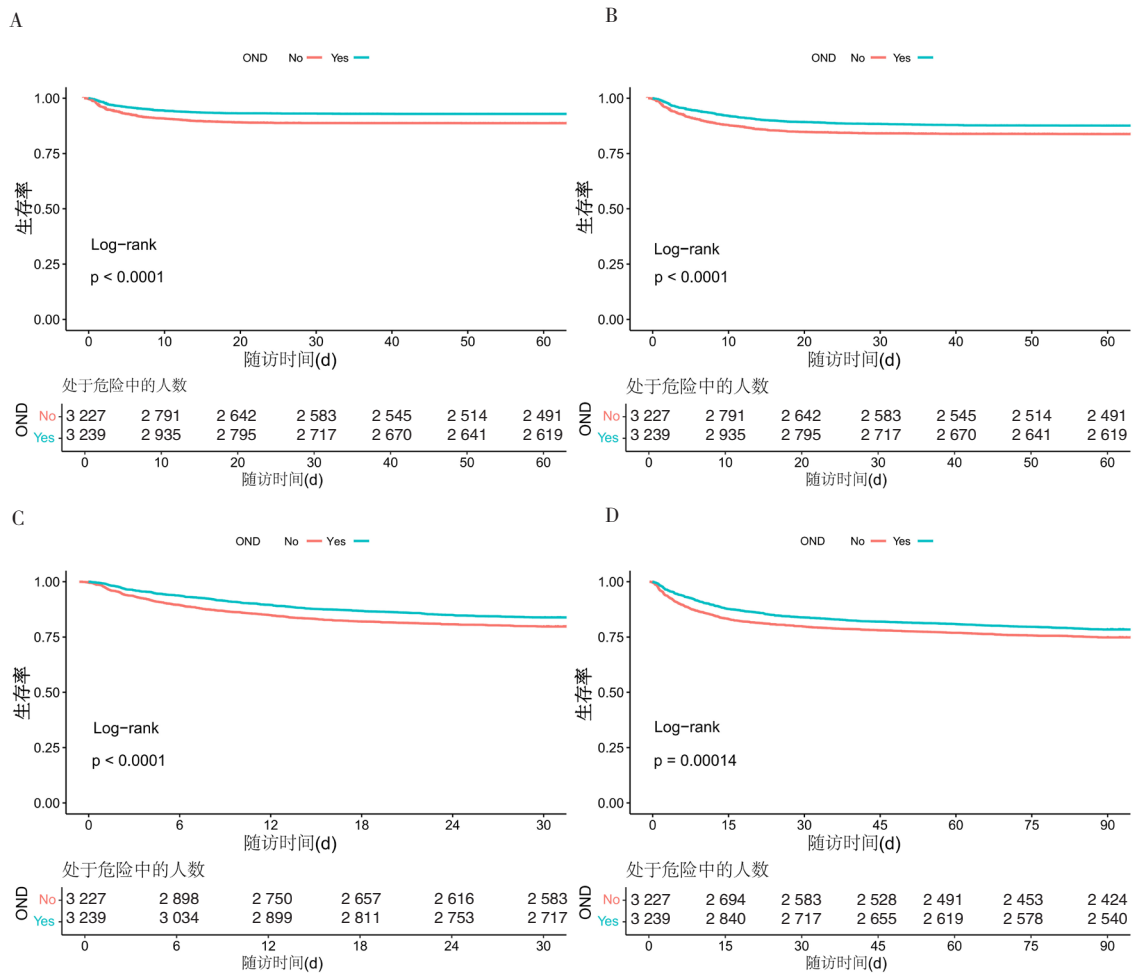


图1 Kaplan-Meier生存曲线比较非昂丹司琼组与昂丹司琼组ICU、住院、30 d和90 d的生存率
Figure 1. Kaplan-Meier survival curve showing the ICU, hospital, 30 d and 90 d survival rates in the non-ondansetron group versus the ondansetron group

注：A. ICU；B. 住院；C. 30 d；D. 90 d。

表2 Cox比例风险回归模型评估昂丹司琼的使用与重症脑血管疾病患者ICU、住院、30 d和90 d死亡风险之间的关联
Table 2. Cox proportional risk regression model estimating the association of ondansetron use with the ICU, hospital, 30 d, 90 d mortality risk in patients with severe cerebrovascular disease

分类	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
ICU死亡风险						
非昂丹司琼组	1.00		1.00		1.00	
昂丹司琼组	0.61 (0.52, 0.72)	<0.001	0.61 (0.52, 0.72)	<0.001	0.60 (0.51, 0.71)	<0.001
住院死亡风险						
非昂丹司琼组	1.00		1.00		1.00	
昂丹司琼组	0.74 (0.65, 0.84)	<0.001	0.74 (0.65, 0.84)	<0.001	0.73 (0.64, 0.83)	<0.001

续表2

分类	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
30 d死亡风险						
非昂丹司琼组	1.00		1.00		1.00	
昂丹司琼组	0.76 (0.68, 0.86)	<0.001	0.77 (0.68, 0.86)	<0.001	0.76 (0.67, 0.85)	<0.001
90 d死亡风险						
非昂丹司琼组	1.00		1.00		1.00	
昂丹司琼组	0.82 (0.74, 0.91)	<0.001	0.83 (0.75, 0.91)	<0.001	0.81 (0.73, 0.89)	<0.001

注: Model 1. 未调整变量; Model 2. 调整年龄、性别; Model 3. 调整年龄、性别、高血压、糖尿病、心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭、脓毒症、手术治疗、机械通气治疗、甲氧氯普胺、心率、收缩压、舒张压、SAPS II评分、GCS评分。

3 讨论

脑血管疾病是全球主要的健康问题之一,其中卒中和血管性认知障碍更是导致全球死亡和神经残疾的主要病因^[20-21]。卒中主要分为缺血性卒中和出血性卒中两大类,前者占约80%,后者占约20%^[4]。呕吐是卒中患者最常见的症状之一,在大面积脑卒中和后窝脑卒中患者群体中表现尤为突出^[22]。其诱发因素可能涉及脑肿胀、颅内压升高和脑膜刺激等;尽管呕吐并非指示病变部位的特异性症状,但在预测卒中结局方面具有重要意义^[23]。因此,卒中患者若出现呕吐症状,需引起临床更多关注,同时应尽量预防呕吐引发的并发症,例如可能由呕吐导致的吸入性肺炎。呕吐的关键调控部位涵盖脑干背迷走神经复合体呕吐核,如后脑区(area postrema, AP)、孤立束核和迷走神经背运动核(dorsal motor nucleus of the vagus, DMNV);而外周调控部位则包括胃肠道黏膜的上皮细胞中的肠嗜铬细胞、肠神经系统、迷走神经和内脏神经^[24]。不同刺激触发的呕吐反射均由脑干的背侧迷走神经复合体共同协调完成;该区域的神经元对血液和脑脊液中的循环刺激和全身刺激反应迅速,可进一步引发恶心和呕吐,因此是外周性呕吐刺激的主要中枢感受部位。在胃肠道中,肠嗜铬细胞合成的5-HT与大量P物质(substance P, SP)是胃肠运动、参与恶心与呕吐发生的重要物质基础。当受到化学性、机械性或神经源性致呕刺激时,5-HT和/或SP会被释放,随后通过刺激相应的催吐受体,经迷走神经传入引起恶心和呕吐^[24-26]。此外,多种神经递质参与了不同神经通路的激活所致的呕吐过程,其中与呕吐相关的重要受体亚型包括组胺1(histamine 1, H₁)受体、毒蕈碱型乙酰胆碱受

体M1(或M3/M4/M5)、多巴胺2(dopamine 2, D₂)受体、5-HT₃受体、神经激肽1(neurokinin 1, NK1)和大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)^[27]。综上,呕吐是由外周与中枢神经系统中已明确的催吐受体位点受到刺激后,触发脑干神经核激活,进而引发典型的呕吐运动反应,最终导致肠道内容物经口腔排出。

昂丹司琼为高选择性5-HT₃受体拮抗剂,是临床应用广泛的止吐药。有研究^[16]表明,对危重患者早期使用昂丹司琼,可有效预防和缓解恶心、呕吐症状,同时降低ICU的并发症发生率与患者死亡率。5-HT₃受体广泛分布于外周与中枢神经系统,其中中枢神经系统中的5-HT₃受体可能参与呕吐、认知、焦虑等多种生理功能调控。该受体在大脑皮层、海马、脑干核团、黑质、腹侧被盖区等多个脑区均有分布,且在脑干中含量最高,尤其集中于与呕吐反射密切相关的最后区、孤束核等区域^[28]。昂丹司琼在不同疾病中作用范围的差异,可能正是源于5-HT₃受体的广泛分布特性及其在不同器官中的功能多样性。昂丹司琼可作用于中枢神经系统和外周神经系统,其止呕的机制可能包括:①抑制中枢神经系统区域(包括后脑区、孤束核、杏仁核和背侧核)的5-HT₃受体,并通过5-HT₃受体拮抗作用抑制多巴胺释放或减少脑干核的细胞放电;②在外周神经系统中,昂丹司琼也抑制5-HT₃受体,从而阻断迷走传入神经和肌间神经元的去极化,导致5-HT₃受体介导的伤害性反应衰减^[29]。近年来,昂丹司琼在其他方面的作用也引起了研究者的关注。如Jain等^[13]开展的动物实验结果显示,昂丹司琼具有抗惊厥和益智作用;另有研究^[14]显示,昂丹司琼可减轻顺铂诱导的行为和认知障碍。当前临床实践中,昂丹司琼通常用于预防和治疗重症监护

环境中的恶心和呕吐症状,然而,越来越多的证据表明,其可能对改善危重患者整体预后具有积极作用^[30]。这一发现凸显了昂丹司琼的应用潜力,然而,关于昂丹司琼对重症脑血管疾病患者短期及长期预后的具体影响,目前仍缺乏明确结论。本研究单因素分析结果表明,与非昂丹司琼组相比,昂丹司琼组患者的 ICU、住院、30 d 和 90 d 生的存率均较高;经 Cox 比例风险回归模型调整多个混杂变量后进一步证实,昂丹司琼组患者的 ICU、住院、30 d 和 90 d 的死亡风险均低于非昂丹司琼组。推测昂丹司琼有益于重症脑血管疾病患者预后的机制可能包括:①呕吐是脑血管疾病患者的常见症状,此类患者发生反流误吸的风险较高,昂丹司琼通过作用于 5-HT₃ 受体减少呕吐发生,可降低反流误吸发生率,进而减少吸入性肺炎的发生;②昂丹司琼可减轻脑部过度炎症反应。卒中的病理生理过程涉及氧化应激、炎症反应等复杂环节,其中氧化应激是缺血性神经元损伤的重要发病机制之一^[31],而 5-HT₃ 受体拮抗剂被证实具有抑制炎症^[32]、减少细胞凋亡以及减轻氧化应激的作用^[33],其应用可减少过量炎症细胞因子的产生,从而实现受损器官保护;③昂丹司琼可抑制血小板聚集。有研究发现,昂丹司琼可通过三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)信号通路与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,对血小板产生抗聚集作用^[34]。不过,重症脑血管疾病患者使用昂丹司琼获益的具体机制,仍需进一步深入研究验证。

本研究也存在一定的局限性:①本研究是基于 MIMIC-IV 数据库的单中心回顾性研究,患者的部分临床数据不可避免地存在缺失情况,可能对研究结果的完整性产生一定影响;②尽管研究中脑血管疾病的诊断已得到验证,但医疗数据编码仍可能存在偏差,影响部分病例诊断的准确性;③本研究通过 PSM 法对多个关键混杂因素进行了调整,尽量减小组间基线差异对结果的干扰,但仍可能存在未被纳入分析的潜在混杂因素,同时回顾性研究设计本身也无法完全规避选择偏倚,影响结论的可靠性;④本研究对于昂丹司琼的使用主要根据患者的药物使用记录判定,因数据库缺乏昂丹司琼用法及疗程信息,限制了对结果的深入分析;因此,仍需建立多中心、大样本量的

前瞻性研究,以进一步验证重症脑血管疾病患者中昂丹司琼与预后的关系。

综上所述,本研究显示在重症脑血管疾病患者中,使用昂丹司琼可能会有效降低患者的 ICU、住院、30 d 和 90 d 的死亡风险。未来仍需开展多中心、大样本量的前瞻性研究,验证以上结论。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Yan F, Yan S, Wang J, et al. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 226. DOI: [10.1186/s12933-022-01664-9](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01664-9).
- 2 Portegies ML, Koudstaal PJ, Ikram MA. Cerebrovascular disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 138: 239-261. DOI: [10.1016/b978-0-12-802973-2.00014-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802973-2.00014-8).
- 3 白亦彤, 赵志刚, 管仲军. 急性缺血性卒中经济负担领域研究热点的可视化分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(1): 78-85. [Bai YT, Zhao ZG, Guan ZJ, et al. Visualization analysis of research hotspots of the economic burden of acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2025, 34(1): 78-85.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202410015](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202410015).
- 4 Caplan LR, Hon FK. Clinical diagnosis of patients with cerebrovascular disease[J]. *Prim Care*, 2004, 31(1): 95-109. DOI: [10.1016/s0095-4543\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/s0095-4543(03)00118-0).
- 5 Pappachan J, Kirkham FJ. Cerebrovascular disease and stroke[J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(10): 890-898. DOI: [10.1136/adc.2008.142836](https://doi.org/10.1136/adc.2008.142836).
- 6 Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2): 15. DOI: [10.3892/ijmm.2021.5070](https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070).
- 7 Sheth KN. Spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(17): 1589-1596. DOI: [10.1056/NEJMra2201449](https://doi.org/10.1056/NEJMra2201449).
- 8 Chang CWJ, Provencio JJ, Shah S. Neurological critical care: the evolution of cerebrovascular critical care[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(6): 881-900. DOI: [10.1097/ccm.0000000000004933](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004933).
- 9 Moore C, Williams E, Dyas R, et al. CYP2D6 genotype and associated 5-HT(3) receptor antagonist outcomes: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Transl Sci*, 2025, 18(2): e70108. DOI: [10.1111/cts.70108](https://doi.org/10.1111/cts.70108).
- 10 Christofaki M, Papaioannou A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(3): 437-444. DOI: [10.1517/17425255.2014.882317](https://doi.org/10.1517/17425255.2014.882317).
- 11 Ramesh ST, Asad M, Dhamanigi SS, et al. Effect of central administration of ondansetron, a 5-hydroxytryptamine-3

- receptor antagonist on gastric and duodenal ulcers[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23(3): 303–309. DOI: [10.1111/j.1472-8206.2009.00668.x](#).
- 12 Kurhe Y, Mahesh R. Ondansetron attenuates co-morbid depression and anxiety associated with obesity by inhibiting the biochemical alterations and improving serotonergic neurotransmission[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 136: 107–116. DOI: [10.1016/j.pbb.2015.07.004](#).
 - 13 Jain S, Agarwal NB, Mediratta PK, et al. Evaluation of anticonvulsant and nootropic effect of ondansetron in mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(9): 905–912. DOI: [10.1177/0960327112436406](#).
 - 14 Hassan MM, Wahdan SA, El-Naga RN, et al. Ondansetron attenuates cisplatin-induced behavioral and cognitive impairment through downregulation of NOD-like receptor inflammasome pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 485: 116875. DOI: [10.1016/j.taap.2024.116875](#).
 - 15 Gray M, Priyanka P, Kane-Gill S, et al. Kidney and mortality outcomes associated with ondansetron in critically ill patients[J]. *J Intensive Care Med*, 2022, 37(10): 1403–1410. DOI: [10.1177/08850666211073582](#).
 - 16 Fang Y, Xiong C, Wang X. Association between early ondansetron administration and in-hospital mortality in critically ill patients: analysis of the MIMIC-IV database[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 223. DOI: [10.1186/s12967-022-03401-y](#).
 - 17 Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset[J]. *Sci Data*, 2023, 10(1): 1. DOI: [10.1038/s41597-022-01899-x](#).
 - 18 Nogrehchi F, Stoklosa J, Penev S, et al. Selecting the model for multiple imputation of missing data: just use an IC[J]. *Stat Med*, 2021, 40(10): 2467–2497. DOI: [10.1002/sim.8915](#).
 - 19 李浩, 黄涛, 沈鹏, 等. 高血压患者使用处方对医疗服务利用及医疗费用的影响研究[J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(7): 474–480. [Li H, Huang T, Shen P, et al. Effects of prescription refills use on healthcare service utilization and healthcare cost in hypertensive patients[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(7): 474–480.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.008](#).
 - 20 Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 449–471. DOI: [10.1161/circresaha.116.308427](#).
 - 21 Webb AJS, Werring DJ. New insights into cerebrovascular pathophysiology and hypertension[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1054–1064. DOI: [10.1161/strokeaha.121.035850](#).
 - 22 Cohen DT, Craven C, Bragin I. Ischemic stroke induced area postrema syndrome with intractable nausea, vomiting, and hiccups[J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8630. DOI: [10.7759/cureus.8630](#).
 - 23 Shigematsu K, Shimamura O, Nakano H, et al. Vomiting should be a prompt predictor of stroke outcome[J]. *Emerg Med J*, 2013, 30(9): 728–731. DOI: [10.1136/emered-2012-201586](#).
 - 24 Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5797. DOI: [10.3390/ijms22115797](#).
 - 25 Wickham RJ. Revisiting the physiology of nausea and vomiting—challenging the paradigm[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(1): 13–21. DOI: [10.1007/s00520-019-05012-8](#).
 - 26 Alcaïno C, Knutson KR, Treichel AJ, et al. A population of gut epithelial enterochromaffin cells is mechanosensitive and requires Piezo2 to convert force into serotonin release[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(32): E7632–E7641. DOI: [10.1073/pnas.1804938115](#).
 - 27 Andrews PL, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 108–121. DOI: [10.1016/j.ejphar.2013.09.072](#).
 - 28 Thompson AJ, Lummis SC. 5-HT₃ receptors[J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(28): 3615–3630. DOI: [10.2174/138161206778522029](#).
 - 29 Ye JH, Ponnudurai R, Schaefer R. Ondansetron: a selective 5-HT₃ receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders[J]. *CNS Drug Rev*, 2001, 7(2): 199–213. DOI: [10.1111/j.1527-3458.2001.tb00195.x](#).
 - 30 Yang B, Niu K, Zhu Y, et al. Effects of ondansetron exposure during ICU stay on outcomes of critically ill patients with sepsis: a cohort study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1256382. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1256382](#).
 - 31 Pawluk H, Woźniak A, Tafelska-Kaczmarek A, et al. The role of IL-6 in ischemic stroke[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(4): 470. DOI: [10.3390/biom15040470](#).
 - 32 Wu H, Denna TH, Storkersen JN, et al. Beyond a neurotransmitter: the role of serotonin in inflammation and immunity[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 140: 100–114. DOI: [10.1016/j.phrs.2018.06.015](#).
 - 33 Aminzadeh A. Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: roles of JNK, P38 MAPKs, and mitochondria pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 819–826. DOI: [10.1007/s11011-017-9976-5](#).
 - 34 Liu FC, Liou JT, Liao HR, et al. The anti-aggregation effects of ondansetron on platelets involve IP₃ signaling and MAP kinase pathway, but not 5-HT₃-dependent pathway[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3): e84–e94. DOI: [10.1016/j.thromres.2012.06.003](#).

收稿日期: 2025 年 02 月 04 日 修回日期: 2025 年 05 月 23 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡