DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20267403

·论著·

质子泵抑制剂使用与医院感染关联性病例对照研究

段凯悦[1],张小亮[2],姚程洪[1],梁 燕[3],李 琳[4],姚子琰[2],冯玉娟[2],张浩军[2]
(1. 甘肃中医药大学公共卫生学院,甘肃 兰州 730000;2. 西北民族大学附属医院/甘肃省第二人民医院公共卫生与医院感染管理科,甘肃 兰州 730000;3. 武威市凉州医院医院感染管理科,甘肃 武威 733000;4. 陇南市成县人民医院医院感染管理科,甘肃 成县 742500)

[摘 要] **目的** 探讨住院患者使用质子泵抑制剂(PPIs)与医院感染发生的关系,为预防和控制医院感染提供理论依据。**方法** 选取 2023 年 1 月—2024 年 12 月甘肃省 3 所不同层级公立医院报告的医院感染病例为病例组。采用分层随机抽样方法,以查尔森合并症指数(CCI)为分层依据将病例组分为 4 个层次。同期从未发生医院感染的病例中依据 CCI 分层抽取相同数量的病例作为对照组,进行回顾性病例－对照研究。探讨医院感染危险因素,及 PPIs 用药时间与医院感染发生风险剂量－反应关系。**结果** 病例组患者 PPIs 使用率高于对照组(45.36% VS 29.57%),差异有统计学意义($P<0.001$,$OR=1.98$)。多因素 logistic 回归结果表明,PPIs 使用的校正 OR 值为 1.78($P<0.001$),其带来的感染风险与泌尿道插管等侵入性操作相当。病例组患者 PPIs 中位用药时间为 9 d,长于对照组的 8 d($P<0.001$);用药时间延长与感染风险升高呈剂量－反应关系(用药时间>14 d 时,$OR=4.59$)。此外,感染组患者口服联合静脉注射给药的比例高于对照组,泌尿道插管、中心静脉置管亦增加医院感染风险(均 $P<0.05$)。**结论** 住院患者使用 PPIs 会增加医院感染风险,且该风险随用药时间延长而升高。给药方式、住院时间及泌尿道插管、中心静脉置管等因素均影响医院感染的发生。

[关 键 词] 医院感染;质子泵抑制剂;病例对照;合理用药;用药时间;剂量
[中图分类号] R181.3+2

A case-control study on the relationship between use of proton pump inhibitors and healthcare-associated infection

DUAN Kaiyue[1], *ZHANG Xiaoliang*[2], *YAO Chenghong*[1], *LIANG Yan*[3], *LI Lin*[4], *YAO Ziyan*[2], *FENG Yujuan*[2], *ZHANG Haojun*[2](1. *School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou* 730000, *China*; 2. *Department of Public Health and Healthcare-associated Infection Management, The Affiliated Hospital of Northwest Minzu University/Gansu Second People's Hospital, Lanzhou* 730000, *China*; 3. *Department of Healthcare-associated Infection Management, Liangzhou Hospital of Wuwei City, Wuwei* 733000, *China*; 4. *Department of Healthcare-associated Infection Management, Chengxian People's Hospital of Longnan City, Chengxian* 742500, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the relationship between the use of proton pump inhibitors (PPIs) and the occurrence of healthcare-associated infection (HAI) in hospitalized patients, providing a theoretical basis for the prevention and control of HAI. **Methods** HAI cases reported from 3 public hospitals of different classes in Gansu Province between January 2023 and December 2024 were selected as the case group. The stratified random sampling method was adopted, the case group was divided into four levels based on the Charlson comorbidity index (CCI).

[收稿日期] 2025－09－01
[基金项目] 国家自然科学基金项目(72064002);中央高校基本科研业务费专项基金项目(31920240079);甘肃卫生行业科研计划(GSWSKY2023－16);甘肃省卫生健康行业科技创新重大项目(GSWSZD2025－14)
[作者简介] 段凯悦(2000－),女(汉族),陕西省商洛市人,硕士研究生在读,主要从事医院感染管理研究。
[通信作者] 张浩军 E-mail:haozi_523@163.com

An equal number of cases without HAI during the same period were selected as control group through CCI stratification, and a retrospective case-control study was conducted. The risk factors for HAI as well as the dose-response relationship between duration of PPI use and HAI occurrence were explored. **Results** The use rate of PPIs in patients in the case group was higher than that in the control group (45.36% vs 29.57%), with a statistically significant difference ($P<0.001$, $OR=1.98$). Multivariate logistic regression results indicated that the adjusted OR value for use of PPIs was 1.78 ($P<0.001$), its infection risk was comparable to that of invasive procedures such as urinary catheterization. The median duration of PPI use in patients in the case group was 9 days, which was longer than the 8 days in the control group ($P<0.001$). An extension of duration of PPI use and increasing of infection risk presented a dose-response relationship ($OR=4.59$ when the duration of PPI use exceeded 14 days). Additionally, the proportion of oral combined with intravenous administration in patients in the case group was higher than that in the control group, and urinary catheterization and central venous catheterization also increased the risk of HAI (all $P<0.05$). **Conclusion** The use of PPIs in hospitalized patients can increase the risk of HAI, and this risk rises with prolonged medication duration. Factors such as administration method, length of hospital stay, as well as urinary catheterization and central venous catheterization also impact the occurrence of HAI.

[**Key words**] healthcare-associated infection; proton pump inhibitor; case-control; irational drug use; duration of drug use; dose

医院感染严重威胁患者安全，可提高患者病死率并增加医疗负担。随着耐药菌扩散及医疗复杂度上升，医院感染防控形势日趋严峻。在多重因素冲击医院感染防控体系的背景下，不合理用药已成为加剧感染风险的重要诱因，其中，质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPIs）的不合理应用问题尤为突出。大量研究证实，PPIs 过度使用不仅加重患者及社会的经济负担，还可增加骨折风险[1]、艰难梭菌感染、肠道吸收不良及低钙血症[2-3]等不良反应发生风险。尽管已有研究探索 PPIs 与医院感染的关联，但多为单中心、小样本研究，结论存在一定局限性。因此，开展更全面、科学的研究具有重要现实意义。本病例对照研究旨在深入分析 PPIs 使用与医院感染的内在关联，为临床合理用药提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例组 选取 2023 年 1 月—2024 年 12 月甘肃省 3 所不同层级（三级与二级）公立医院报告的医院感染病例为病例组。医院感染诊断依据卫生部 2001 年颁发的《医院感染诊断标准（试行）》。排除标准：(1)年龄＜16 岁；(2)明确诊断为呼吸机相关肺炎、导尿管相关尿路感染、导管相关血流感染、手术部位感染；(3)明确由病毒所致的医院感染。本研究已通过参研医院伦理委员会的审批。

1.1.2 对照组 采用分层随机抽样方法，以查尔森合并症指数（Charlson comorbidity index，CCI）作为分层依据进行分层。以病例组 CCI 评分的 75%分位数（P_{75}）、中位数（P_{50}）以及 25%分位数（P_{25}）为界值，将病例组分为 4 个层次：≥P_{75} 为 A 级，P_{50}～＜P_{75} 为 B 级，P_{25}～＜P_{50} 为 C 级，＜P_{25} 为 D 级。从同期（2023 年 1 月—2024 年 12 月）3 所医院未发生医院感染的住院患者中，按 1∶1 个体匹配原则进行分层随机抽样，使对照组各层次样本量与病例组对应层次样本量相等。该分层匹配方法可在一定程度上减少两组患者的年龄及基础疾病等混杂因素对研究结果的影响。

1.2 数据收集 通过医院电子病历信息系统调取两组患者的用药信息，调查内容包括患者基本信息、PPIs 使用情况。

1.3 质量控制 数据收集时，为保障用药记录匹配的全面性与准确性，建立 PPIs 标准化名称库。该名称库支持模糊匹配查询功能，查询结果经人工逐一验证，最终确定每例患者的用药信息。数据录入过程中采用双人双机独立录入，并交叉核对，确保数据准确。

1.4 统计学方法 应用 Excel 建立数据库，经核查无误后导入 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比（%）表示，符合正态分布的计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，非正态分布计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 描述。非正态分布计量资料比较采用秩和检验；趋势分析采用趋势 χ^2 检验；危险因素分析采用 logistic 回归分析，用以确定 PPIs 相关医院感染的危险因素。$P\leqslant0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 病例组共纳入医院感染病例 399 例。对照组按 A～D 等级依次纳入 73、117、134、75 例，总计 399 例。病例组中男性 196 例，女性 203 例；年龄 47～79 岁，平均年龄 63 岁；入院到发生医院感染的中位时间为 8 d，住院中位时间为 17 d，四分位间距为 12 d。病例组与对照组患者的基本资料比较见表 1。

表 1 病例组与对照组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of basic information between patients in the case group and the control group

项目	病例组(n = 399)	对照组(n = 399)	$\chi^2/t/Z$	P
性别[例(%)]			0.45	0.830
男	196(49.12)	193(48.37)		
女	203(50.88)	206(51.63)		
年龄($\bar{x} \pm s$，岁)	63 ± 16	61 ± 17	1.71	0.087
住院暴露时间[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	8(6～13)	8(6～10)	−0.15	0.879
住院时间[$M(P_{25}, P_{75})$，d]	17(12～24)	8(6～10)	−16.00	<0.001
CCI[$M(P_{25}, P_{75})$]	3(1～4)	2(1～4)	−0.75	0.455
合并症[例(%)]			4.28	0.831
循环系统疾病	109(27.32)	104(26.07)		
消化系统疾病	45(11.28)	38(9.52)		
呼吸系统疾病	49(12.28)	45(11.28)		
肿瘤	34(8.52)	39(9.77)		
肌肉骨骼系统和结缔组织疾病	44(11.03)	57(14.29)		
泌尿生殖系统疾病	48(12.03)	41(10.28)		
内分泌系统疾病	25(6.27)	30(7.52)		
传染性疾病	7(1.75)	5(1.25)		
其他	38(9.52)	40(10.02)		
气管插管[例(%)]	22(5.51)	11(2.76)	3.83	0.050
泌尿道插管[例(%)]	104(26.07)	47(11.78)	26.54	<0.001
中心静脉置管[例(%)]	56(14.04)	12(3.01)	31.12	<0.001
支气管镜检查[例(%)]	39(9.77)	43(10.78)	0.22	0.641
胃镜检查[例(%)]	38(9.52)	47(11.78)	1.07	0.302

注：对照组的住院暴露时间为住院时间。

2.2 医院感染危险因素分析

2.2.1 单因素分析 病例组发生医院感染前共有 181 例患者使用了 PPIs，使用率为 45.36%；对照组共有 118 例患者使用了 PPIs，使用率为 29.57%，两组患者 PPIs 使用率比较，差异有统计学意义(χ^2 = 21.23，P <0.001)。病例组患者泌尿道插管、中心静脉置管使用率均高于对照组(均 P <0.001)。见表 2。

2.2.2 多因素 logistic 回归分析 将单因素分析有统计学意义的危险因素作为自变量，进行多因素二元 logistic 回归分析。结果显示 PPIs、泌尿道插管、中心静脉置管均为患者发生医院感染的危险因素；PPIs 调整后 OR 值为 1.78，与泌尿道插管这类侵入性操作相当。见表 3。

表 2 医院感染危险因素单因素分析

Table 2 Univariate analysis on risk factors of HAI

项目	病例组(n = 399)	对照组(n = 399)	χ^2	P	OR(95%CI)
PPIs			21.23	<0.001	1.98(1.48～2.65)
是	181(45.36)	118(29.57)			
否	218(54.64)	281(70.43)			
泌尿道插管			26.54	<0.001	2.64(1.81～3.85)
是	104(26.07)	47(11.78)			
否	295(73.93)	352(88.22)			
中心静脉置管			31.12	<0.001	5.26(2.78～9.98)
是	56(14.04)	12(3.01)			
否	343(85.96)	387(96.99)			
气管插管			3.83	0.050	2.06(0.98～4.30)
是	22(5.51)	11(2.76)			
否	377(94.49)	388(97.24)			

表 3 医院感染危险因素多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on risk factors of HAI

变量	β	S_b	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
PPIs	0.58	0.15	14.23	<0.001	1.78(1.32～2.42)
泌尿道插管	0.66	0.21	9.59	0.002	1.94(1.27～2.94)
中心静脉置管	1.07	0.36	9.11	0.003	2.93(1.46～5.89)

2.3 两组 PPIs 给药方式比较 病例组与对照组患者 PPIs 给药方式构成比较，差异有统计学意义(χ^2 = 18.04，P<0.001)。病例组口服给药比例低于对照组，口服 + 静脉注射混合给药比例高于对照组。见表 4。

2.4 两组 PPIs 用药时间和剂量－反应关系研究 病例组患者 PPIs 用药时间的中位数为 9 d，对照组为 8 d，两组比较差异有统计学意义(Z = －3.76，P<0.001)。依据对照组用药时间的四分位数和中位数将患者分层，进行 PPIs 用药时间和医院感染发生风险的剂量－反应关系研究，结果表明随着 PPIs 用药时间延长，医院感染发生风险增加($\chi^2_{趋势}$ = 31.27，P<0.001)。见表 5。

表 4 两组患者 PPIs 给药方式比较

Table 4 Comparison of administration methods of PPIs between two groups of patients

给药方式	病例组(n = 181)		对照组(n = 118)	
	例数	占比(%)	例数	占比(%)
口服	69	38.12	73	61.87
静脉注射	67	37.02	27	22.88
口服 + 静脉注射	45	24.86	18	15.25

表 5 PPIs 用药时间与医院感染发生风险剂量－反应关系[例(%)]

Table 5 Dose-response relationship between the duration of PPI use and the risk of HAI occurrence (No. of cases [%])

分组	未使用	<6 d	6～8 d	9～14 d	>14 d
病例组(n = 399)	218(54.64)	67(16.79)	21(5.26)	36(9.02)	57(14.29)
对照组(n = 399)	281(70.43)	58(14.54)	20(5.01)	24(6.01)	16(4.01)
合计	499(62.53)	125(15.66)	41(5.14)	60(7.52)	73(9.15)
χ^2	/	3.93	0.87	5.60	26.35
P	/	0.047	0.352	0.018	<0.001
OR(95%CI)	/	1.49(1.01，2.21)	1.35(0.72，2.56)	1.93(1.12，3.34)	4.59(2.57，8.22)

注：/表示无数据。

3 讨论

PPIs 在全球范围内应用广泛[4-5]。自 20 世纪 80 年代末上市以来，PPIs 已成为全球门诊及住院患者中使用最广泛的消化系统处方药[6]。在德国、美国等多个国家，PPIs 已被列为非处方药管理[7-8]，进一步增加了其使用频率。国际文献已广泛证实 PPIs 存在过度处方的现象[9-10]。国外研究[11]显示，40%～60%的住院患者在住院期间使用 PPIs，这一比例显著超出了循证指南的推荐范围。国内一项研究[12]报道，普通住院患者的 PPIs 使用率为 37.6%，而医院感染病例中 PPIs 使用率高达 64%。本研究结果显示，医院感染病例组 PPIs 使用率高于对照组（45.36% VS 29.57%）。单因素分析显示，*OR* 值为 1.98；经多因素 logistic 回归调整年龄、基础疾病等混杂因素后 *OR* 值为 1.78。上述结果提示，住院期间使用 PPIs 会增加医院感染风险，其危险性与泌尿道插管等侵入性操作相当，与既往研究[13]结论一致，进一步证实了 PPIs 使用与医院感染的密切关联。其潜在机制可能与 PPIs 的药理作用直接相关。PPIs 通过强效抑制胃酸分泌升高胃内 pH 值[14]，从而破坏胃部固有的抗菌屏障，导致胃肠道菌群失衡、条件致病菌过度增殖，甚至引发肠道菌群异位，增加感染风险[15]，如艰难梭菌[16]等。此外，长期使用 PPIs 可能影响钙、铁等矿物质的吸收，间接削弱机体免疫功能，进一步增加感染易感性。

在用药时间方面，病例组患者 PPIs 中位用药时间长于对照组（9 d VS 8 d）。剂量－反应关系分析显示，随着用药时间延长，医院感染风险逐步升高（用药时间＞14 d 时，*OR* = 4.59），与国内相关研究[13, 17]结论一致，提示持续抑酸导致肠道菌群失调累积效应可能是风险递增的关键因素。短期抑酸虽引起菌群紊乱，但机体仍可通过肠道代偿性调节维持生态平衡；而长期抑酸则可导致菌群结构不可逆改变，耐药菌定植概率增加，最终使感染风险随用药时间累积而显著上升。本研究结果与 Lassalle 等[18]在法国人群中观察到的规律高度吻合，进一步证实控制用药疗程是降低感染风险的核心措施。此外，给药途径分析显示，病例组患者口服联合静脉注射混合给药的比例高于对照组，提示不同给药方式可能通过影响药物作用强度或持续时间而间接影响感染风险。混合给药可能导致血药浓度波动较大、抑酸效果不稳定，进而加剧菌群紊乱，为临床优化 PPIs 给药方案提供了新思路。

本研究采用多中心设计，覆盖不同层级医疗机构，样本代表性良好，能真实反映甘肃省不同医疗环境的临床实际。通过 CCI 分层抽样选择对照组，有效控制年龄、基础疾病等混杂因素，确保病例组与对照组患者的可比性。纳入多科室病例，避免了单中心、单一科室研究的局限，研究结果具有较好的外推性。然而，本研究也存在一定的局限性。第一，回顾性设计无法完全确立因果关系，仅能证明变量间关联；第二，未纳入 PPIs 的具体剂量、剂型及联合用药信息，可能影响风险评估的精准性；第三，排除了呼吸机相关肺炎等特定感染类型，可能存在选择偏倚。

综上所述，本研究证实 PPIs 的使用会增加医院感染风险，且风险随用药时间延长而升高，给药途径也可能对其产生影响。临床应严格遵循 PPIs 适应证，优化给药方案，尽量缩短用药时间；对长期使用 PPIs 的患者，应加强感染监测，以降低医院感染发生风险，减轻患者身心负担与社会经济压力。未来需开展前瞻性队列研究，进一步明确 PPIs 使用与医院感染的因果关系，深入探究剂量－反应关系及病原学机制，为临床精准决策提供依据，对提升感染防控水平具有重要的实践意义。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Lespessailles E, Toumi H. Proton pump inhibitors and bone health: an update narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10733.

[2] Alanazi AS, Almutairi H, Gupta JK, et al. Osseous implications of proton pump inhibitor therapy: an umbrella review [J]. Bone Rep, 2024, 20: 101741.

[3] Edinoff AN, Wu NW, Parker K, et al. Proton pump inhibitors, kidney damage, and mortality: an updated narrative review[J]. Adv Ther, 2023, 40(6): 2693－2709.

[4] Haastrup P, Paulsen MS, Zwisler JE, et al. Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors in primary care despite interventions: a nationwide observational study[J]. Eur J Gen Pract, 2014, 20(4): 290－293.

[5] Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, et al. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010－2018 [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(4): 657－667.

[6] Fischbach W, Hünger B, Hünger M. Appropriateness of proton pump inhibitor (PPI) recommendation in discharge letters

of a gastroenterological department[J]. Z Gastroenterol, 2022, 60(7): 1095-1103.

[7] McDonald EG, Jones J, Green L, et al. Reduction of inappropriate exit prescriptions for proton pump inhibitors: a before-after study using education paired with a web-based quality-improvement tool[J]. J Hosp Med, 2015, 10(5): 281-286.

[8] Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. Aga clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review[J]. Gastroenterology, 2022, 162(4): 1334-1342.

[9] Aubert CE, Blum MR, Gastens V, et al. Prescribing, deprescribing and potential adverse effects of proton pump inhibitors in older patients with multimorbidity: an observational study[J]. CMAJ Open, 2023, 11(1): E170-E178.

[10] Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(3): 449-457.

[11] Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, et al. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017[J]. J Am Pharm Assoc, 2021, 61(1): 87-94.

[12] 张小亮, 李芳斌, 张洁. 使用抑酸药物增加医院感染风险的病例-对照研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(2): 142-145.
Zhang XL, Li FB, Zhang J. A case-control study showing the use of antacid agents may increase the risk of nosocomial infection[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2019, 19(2): 142-145.

[13] Zhang XL, Li FB, Li L, et al. Association between use of medication and hospital-acquired infections: a multi-centre case-control study[J]. J Hosp Infect, 2025, 160: 45-52.

[14] Dubberke ER, Butler AM, Yokoe DS, et al. Multicenter study of *Clostridium difficile* infection rates from 2000 to 2006[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(10): 1030-1037.

[15] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018, 555(7698): 623-628.

[16] Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient proton pump inhibitor administration and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: evidence and possible mechanism[J]. Am J Med, 2018, 131(3): 244-249.

[17] 张小亮, 李芳斌, 袁小龙, 等. 住院患者临床用药与医院感染发生风险的相关性及剂量-反应分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2025, 25(2): 121-126.
Zhang XL, Li FB, Yuan XL, et al. The association between clinical drug utilization and the risk of nosocomial infections among inpatients: a comprehensive dose-response analysis[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2025, 25(2): 121-126.

[18] Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton pump inhibitor use and risk of serious infections in young children[J]. JAMA Pediatr, 2023, 177(10): 1028-1038.

（本文编辑：陈玉华）

本文引用格式：段凯悦，张小亮，姚程洪，等. 质子泵抑制剂使用与医院感染关联性病例对照研究[J]. 中国感染控制杂志，2026，25(5)：750-755. DOI：10.12138/j.issn.1671-9638.20267403.

Cite this article as: DUAN Kaiyue, ZHANG Xiaoliang, YAO Chenghong, et al. A case-control study on the relationship between use of proton pump inhibitors and healthcare-associated infection[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(5): 750-755. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20267403.