

老年人质子泵抑制剂合理应用 专家共识

中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)自上世纪 80 年代问世至今 20 多年来,显著地改善了酸相关性疾病的临床结局,对酸相关性疾病的治疗具有里程碑式的意义。由于其突出的疗效和良好的安全性,在临床上的应用范围不断扩大,处方量与日俱增。但是近几年来,PPIs 过度使用(超适应证、超剂量、超疗程)的问题日益突出,潜在的不良反也备受重视^[1-3]。PPIs 是老年人的常用药物之一,老年人共病多,常多重用药,药物间相互作用机会多,药物不良反应发生率高^[4]。因此,老年患者如何科学、合理应用 PPIs 也尤为重要。为此,中华医学会老年医学分会老年消化组 and《中华老年医学杂志》编辑委员会,组织国内部分老年病、消化病和临床药理学专家,制定了本共识,供广大老年病科和全科医生应用 PPIs 时参考。

一、老年人 PPIs 的药代动力学特点及作用机制

老年肝脏对药物的代谢转化能力降低,肾脏对药物的清除能力降低,药物半衰期延长、肾毒性增加^[5]。因此,了解老年人 PPIs 的药代动力学特点及作用机制,对合理应用 PPIs 具有重要意义。

PPIs 在体内代谢迅速,血浆半衰期在 2 h 以内,蛋白结合率均在 90% 以上。PPIs 主要通过细胞色素 P450 系统中的 CYP2C19 和 CYP3A4 在肝内代谢,并经肾脏清除。CYP2C19 是大部分 PPIs 在肝内代谢的主要途径,80% 以上的奥美拉唑、50% 以上的埃索美拉唑和兰索拉唑经 CYP2C19 代谢,其次是经 CYP3A4、CYP1A2 代谢;泮托拉唑虽主要经 CYP2C19 代谢,但对其亲和力较低,且其特有的二相代谢,也降低了其对 CYP2C19 的依

赖性;雷贝拉唑主要经烟酰胺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)代谢,其次经 CYP3A4、CYP2C19 代谢;由此可见,常用的 5 种 PPIs 对 CYP2C19 的依赖性存在差异,泮托拉唑和雷贝拉唑对 CYP2C19 的依赖性较低^[6-7]。老年人、肾功能不全和轻中度肝功能不全患者的 PPIs 药代动力学与青年人相似,所以无需调整剂量^[7];但严重肝功能不全患者,其最大曲线下面积(AUCmax)值为肝功能正常者的 2~3 倍,血浆半衰期明显延长,应用 PPIs 应相应减量^[8-12]。

PPIs 是苯并咪唑的衍生物,主要在小肠吸收,特异性地作用于胃底腺壁细胞内管泡膜上的胃酸分泌的最后环节 H^+-K^+-ATP 酶(即质子泵),与质子泵不可逆结合使其失去活性,从而高效抑制胃酸分泌,直到新的质子泵产生,壁细胞才能恢复泌酸功能,从而使胃内 pH 值 24 h 维持在较高水平,是目前作用最强的胃酸分泌抑制剂。

二、老年人应用 PPIs 的适应证

1. 消化性溃疡;
2. 胃食管反流病;
3. 急性胃黏膜病变(包括应激性溃疡、急性糜烂出血性胃炎等);
4. Zollinger-Ellison 综合征;
5. 非静脉曲张性上消化道出血;
6. 与抗菌药物等联用根除幽门螺杆菌(Hp);
7. 非甾体类抗炎药(NSAIDs)或糖皮质激素(GCs)相关胃十二指肠黏膜损伤;
8. 医源性或理化因素所致的上消化道黏膜损伤;
9. 慢性非萎缩性或慢性萎缩性胃炎伴糜烂(简称慢性糜烂性胃炎);
10. 功能性消化不良;

三、老年人应用 PPIs 的安全性

PPIs 是目前公认的治疗酸相关性疾病最为有

DOI:10.3760/ema.j.issn.0254-9026.2015.10.001

作者单位:200040 上海·复旦大学附属华东医院消化科老年医学科

通信作者:郑松柏,Email:songbai1009@163.com

效的药物,该类药物总体安全性良好。一般不良反应包括头痛、腹泻、恶心、胃肠道胀气、腹痛、便秘、头晕等,发生率在 1%~5% 之间,老年人发生率略高。这些不良反应通常较为轻微,为自限性。偶有文献报道 PPIs 导致过敏性休克、全血细胞减少症、血管炎、红斑狼疮、间质性肾炎、支气管哮喘、骨骼肌肉疼痛甚至横纹肌溶解等严重不良反应^[13-15],在临床上应予重视。胃酸具有一系列重要的生理功能,长期强力抑酸很可能产生一些潜在的不良反应,近几年 PPIs 长期应用的安全性备受关注,且仍存在争议。PPIs 长期应用存在下列潜在的不良反应,其在老年患者中发生的可能性较中青年患者大;坚持个体化原则,认真权衡 PPIs 治疗利弊,正确掌握 PPIs 的适应证、剂量和疗程,不仅可将其风险最小化,而且可降低医疗费用^[3]。

1. 骨质疏松与骨折:长期应用 PPIs 并不增加骨质疏松及骨折的风险,不应影响长期应用 PPIs 的临床决策^[16-17]。但老年人本身是骨质疏松症的高危高发人群,PPIs 强力抑酸后影响钙吸收,长期钙吸收不足将引起血钙浓度降低,刺激甲状旁腺素释放,继而促进破骨细胞介导的骨质吸收,诱发或加重老年患者的骨质疏松,从而增加骨折的风险^[18-19]。有研究提示:每天口服 2 倍标准剂量的 PPIs,连续 1 年以上会导致髌骨、腕骨、椎骨骨折风险增加^[20-23]。为此,我国食品药品监督管理总局 2013 年 5 月发布通报警告:长期使用较高剂量 PPIs 可使骨折风险升高,尤其是老年患者,要求医生处方 PPIs 时应考虑低剂量、短疗程的治疗方式^[24]。

2. 肺炎:PPIs 的长期应用,使胃内长期处于低酸状态,对细菌的灭活作用下降,从而使胃内处于有菌状态。当发生生理性或病理性胃食管反流时,或实施治疗性干预时(如鼻饲管、气管内插管等),含菌胃内容物会反流至咽喉部,随之误吸入肺,从而导致肺部感染^[25]。大型病例对照研究结果显示,应用 PPIs 会增加肺炎的风险,且该风险值与 PPIs 剂量呈正相关^[26-31]。短期应用 PPIs 会增加社区获得性肺炎的风险^[28,32]。尽管也有一些不同意见的报道^[3,33],但老年人是肺炎的易感人群、胃食管反流病的高发人群,也是实施治疗性干预最多的人群,且老年人吞咽协调功能减退,较易发生吸入性肺炎,因此更应尽量避免大剂量、长期应用 PPIs,以免影响胃酸对胃内细菌的廓清作用。

3. 肠道感染:长期应用 PPIs,胃内 pH 的升

高,胃酸屏障功能降低,胃内细菌定植和肠道菌群过度生长^[34],使患者腹泻的发生率增加。多项研究结果提示,长期应用 PPIs 与难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)感染的发生及复发有关,PPIs 的应用可能是 CD 感染的一个独立危险因素^[10,34-40]。但也有学者认为,尚无明确证据表明 PPIs 使用和 CD 感染之间存在因果关系^[41]。对存在免疫功能缺陷或有慢性基础病的老年患者,应权衡长期 PPIs 治疗的获益和风险,当患者有致命性的肠道感染,而没有紧急抑酸治疗的适应证时,应中断 PPIs 治疗^[42]。

4. 缺铁性贫血:食物中的铁为三价铁,需在酸性胃液(pH<3)中还原为二价铁,才能在十二指肠和空肠中被吸收。长期服用 PPIs 抑制胃酸分泌,影响铁的吸收,导致铁缺乏,进而可引起缺铁性贫血^[43-44]。对长期服用 PPIs 的患者出现不能解释的缺铁性贫血时,应考虑到 PPIs 所致的可能性,如不能停用 PPIs,建议补充铁剂,纠正贫血。

5. 维生素 B12 缺乏:胃酸及胃蛋白酶将维生素 B12 从饮食中的维生素 B12-蛋白结合状态释放出来,使之与壁细胞生产的内因子结合,最终被回肠末端吸收入血,故胃内酸性环境是维生素 B12 吸收的重要条件^[44-45]。长期应用 PPIs 抑制胃酸,可能影响维生素 B12 的吸收,而老年患者维生素 B12 缺乏或储备不足较为多见^[3,46-47]。故对长期使用 PPIs 的老年患者,特别是全身营养情况较差者,可以检测血清维生素 B12 水平,如缺乏应及时补充。

6. 低镁血症:PPIs 引起低镁血症的机制尚不清楚。临床观察发现,在服用 PPIs 3 个月及以上(多数在 12 个月以上)的患者可出现低镁血症,主要表现为疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常等^[24]。对于需要长期 PPIs 治疗的患者,特别是同时服用地高辛或其他可能导致低镁血症的药物(如利尿剂)的患者,可考虑在开始 PPIs 治疗前对患者进行血镁浓度测定,并在治疗期间定期检查。当低镁血症患者在增加镁摄入仍不能纠正时,建议停用 PPIs。尽管该不良反应较为罕见,但考虑到 PPIs 的广泛应用和低镁血症的严重后果,临床上仍应引起高度重视^[8,48-50]。

7. 胃底腺息肉:胃底腺息肉是胃内最常见的息肉,应用 PPIs 1 年以上,其发生风险是不用 PPI 患者的 4 倍^[51]。胃底腺息肉均为良性,停用 PPIs 后可以退化、消失。

四、PPIs 与其他药物的相互作用

应用 PPIs 后胃内 pH 值升高,影响某些口服药物生物利用度,一些不耐酸的口服药(如阿莫西林、克拉霉素等),在胃内 pH 值升高后其生物利用度升高, MIC90(抑制 90% 的细菌所需的最低药物浓度)降低;而另外一些药物(如酮康唑、伊曲康唑、阿扎那韦等),胃内 pH 升高后,在胃内的崩解延缓,其生物利用度和血药浓度降低。

PPIs 主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 等代谢,与其他通过这些药酶代谢的药物发生竞争抑制,影响彼此的疗效。由于 5 种 PPIs 对 CYP2C19 的依赖性不同,因此,与其他药物发生相互作用的情况也各异。从现有的资料看,老年人常用药物与 5 种 PPIs 之间的相互作用,以奥美拉唑的发生率较高,泮托拉唑的发生率最低^[12,52]。奥美拉唑或埃索美拉唑与华法林同时使用时,华法林清除率降低^[52]。未发现泮托拉唑、雷贝拉唑与华法林、茶碱、克拉霉素及他克莫司等相互作用^[53-55]。

血小板聚集抑制剂氯吡格雷与 PPIs 一样为前体药,且都主要通过 CYP2C19 代谢,二者同时应用将产生竞争抑制,影响氯吡格雷的疗效。曾有研究报告,PPIs 与氯吡格雷联用会增加心血管事件的发生率^[56-57]。为此,美国食品药品监督管理局(FDA)曾在 2009 年多次就氯吡格雷与 PPIs 的联合应用提出了“黑框警告”,建议避免在应用氯吡格雷的同时联用奥美拉唑和埃索美拉唑^[58]。如果正在使用氯吡格雷的患者必须使用 PPIs,应考虑使用不会产生明显相互作用的 PPIs,如泮托拉唑等^[24];或者正在使用 PPIs 的患者,需要使用抗血小板药物时,避免选用氯吡格雷。但国内外也有研究结果提示,PPIs 与氯吡格雷联用并未增加心血管事件的发生率,这些研究结果得到有关指南的认可^[18, 59-64]。

五、老年人 PPIs 的合理选用

传统观念认为,老年人胃泌酸功能是减退的,或老年人缺乏胃酸。因此,临床上曾用稀盐酸治疗老年人消化不良。近 20 年的研究结果证明,老年人分泌胃液的能力及胃内酸度并未随增龄而减退,老年人基础酸排量和最大酸排量与青年人相仿,甚至发现健康老年人基础、餐后及胃泌素刺激后的胃酸分泌量比中青人还要高^[65-66]。老年人胃内基础 pH、中位 pH 和平均 pH 与中青年人无区别,各年龄段的老年人胃内酸度与青年人相似^[67-68]。随着年龄增长,老年人胃壁细胞内与泌酸功能直接相关

的细胞器无退化表现, H⁺-K⁺-ATP 酶表达有增加趋势,健康老年人存在维持良好泌酸功能的超微结构和分子生物学物质基础^[69]。少数老年人存在低胃酸症(pH > 3.5),是由于患有慢性萎缩性胃体胃炎或严重的 Hp 感染所致^[70-71]。因此,老年人酸相关性疾病与中青年人一样,可以用 PPIs 治疗。

1. 严格掌握适应证:应做到不超适应证用药;当用作诊断性治疗时,由于 PPIs 亦可缓解某些上消化道恶性肿瘤的症状,要警惕服用 PPIs 掩盖症状、延误其诊断,应及时行胃镜等检查,早日明确诊断。

2. 掌握合适的剂量和疗程:不同适应证,对胃内 pH 值有不同的要求,据此选择对应剂量的 PPIs^[72];除严重肝功能障碍者需酌情减量外,其他老年人应用 PPIs 与中青年人一样,无需调整剂量;根据适应证,严格控制 PPIs 应用的疗程;尽量避免大剂量(加倍标准剂量或以上)、长时间(6 个月或以上)应用 PPI;维持治疗时,一般采用标准剂量或标准剂量的半量。

3. 选择合适种类的 PPIs:目前常用的 5 种 PPIs 对老年人都是安全有效的,近期(2 周)疗效稍有差异,但 4 周以上的疗效基本相同,常见不良反应轻微,严重不良反应少见。由于代谢途径和药代动力学的差异以及受 CYP2C19 多态性的影响,5 种 PPIs 仍有一些差异,同时考虑到老年人因多种疾病并存而同时服用多种药物,因此,老年人宜优先选用与其他常用药物相互作用较少的 PPIs,如泮托拉唑、雷贝拉唑^[24,52]。

4. 选择合适剂型的 PPIs:对吞咽困难的老年人宜选用含肠溶颗粒或含多微粒胶丸的胶囊、片剂或颗粒剂,可将胶囊内容物、药片(置于温水中溶解,但不能咀嚼、研磨)或颗粒剂放在温开水中、酸奶中或糊状食物中服用,也可以放在流汁中鼻饲。口崩片(Oro-Dispersible tablet,目前兰索拉唑有该剂型)置于舌上即可崩解,不需饮水就能咽下,而且药代动力学和疗效不变^[73],这种剂型特别适用于身体虚弱和吞咽困难的老年人,提高老年人服药的依从性^[74]。

5. 正确的服药时间:由于 PPIs 是前体药,经代谢生成的活性产物作用于活化的质子泵才能取得最佳抑酸效果,晨起时壁细胞上新生质子泵最多,进餐使其活化,因此,PPI 应在早餐前 0.5 ~ 1 h 服用,若每天服用 2 次,另 1 次应在晚餐前 0.5 ~ 1 h 服用。

6. 重视 PPIs 安全性监测; PPIs 的严重不良反应及长期应用的潜在不良反应虽然少见或罕见, 但对老年患者仍应保持警惕。一是重视临床监测, 及时识别和处理各种并发症; 二是实验室监测, 如定期监测骨密度、血骨代谢指标、血清铁、血红蛋白、血维生素 B12 及血镁水平等, 发现异常及时处理, 必要时停用 PPIs。

六、简要 PPIs 治疗方案

常用 PPIs 的标准剂量(常规剂量)分别为: 奥美拉唑 20 mg/d, 兰索拉唑 30 mg/d, 泮托拉唑 40 mg/d, 雷贝拉唑 10 mg/d, 埃索美拉唑 20 mg/d; 艾普拉唑 10 mg/d, 临床应用较少。

1. 消化性溃疡: 抑酸要求: 胃内 pH>3 的时间超过 18 h/d。应用标准剂量 PPIs, 十二指肠球部溃疡连续使用 4~6 周, 胃溃疡连续使用 6~8 周。对于 Hp 阳性的消化性溃疡病, 在抗 Hp 治疗结束后, 仍应继续应用 PPIs 至疗程结束^[75]。

2. 胃食管反流病^[61,74]: 抑酸要求: 胃内 pH>4 的时间超过 18 h/d。应用标准剂量 PPIs, 疗程至少 8 周; 症状控制不满意时, 可用加倍标准剂量或更换 PPI 品种。合并食管裂孔疝或重度食管炎(洛杉矶分类为 C 级、D 级)患者, 则需服用加倍剂量的 PPI。老年人胃食管反流病常需维持治疗, 依病情可用标准剂量、标准剂量的半量, 每天 1 次或隔天 1 次, 或按需治疗予以维持。

3. 急性胃黏膜病变: 包括应激性溃疡、急性糜烂出血性胃炎等。一般应激源, 采用标准剂量 PPIs 预防; 急性胃黏膜病变, 视病情可采用标准剂量或加倍标准剂量, 疗程 4~6 周; 严重应激(如严重创伤、严重疾病等)患者应激性溃疡的预防及合并出血者的治疗^[76], 需静脉应用 PPI(见后述)。

4. Zollinger-Ellison 综合征: 应用加倍标准剂量的 PPI, 常需原剂量长期维持治疗^[76]。

5. 非静脉曲张性上消化道出血^[77-78]: 抑酸要求: 胃内 pH>6 的时间超过 20 h/d。应在内镜下先了解病灶出血情况, 如为活动性出血, 应积极采取内镜、介入或手术治疗止血, 同时强力抑酸, 促进止血或预防再出血。需要静脉应用 PPIs, 奥美拉唑或埃索美拉唑或泮托拉唑 40 mg 或兰索拉唑 30 mg, 静脉推注(3 min 以上)或静脉滴注(30 min 以内)后, 1 次/12 h, 连续 5~7 d; 出血停止后改为口服, 剂量和疗程依原发病确定。严重肝功能障碍者需酌情减量。

6. 与抗菌药物联用根除 Hp: 抑酸要求: 胃内

pH>5 的时间超过 18 h/d。需要口服加倍标准剂量的 PPIs, 即标准剂量 2 次/d。根除 Hp 方案参照《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》, 如根除治疗前正在服用 PPIs, 建议停药 PPIs 2 周以上, 再行根除^[79]。老年人(尤其是高龄老年人), 根除 Hp 须仔细权衡其利弊。

7. NSAIDs 或 GCs 相关的胃十二指肠黏膜损伤: 老年患者应用 NSAIDs 可发生胃肠道不耐受和消化性溃疡, 且 NSAIDs 是老年患者药物性消化道出血的首要原因^[80-81]。老年患者应用 NSAIDs 时, 若存在以下情况之一, 建议应用 PPIs 预防消化道黏膜损伤^[82-88]。有消化性溃疡史者; 有消化不良或胃食管反流症状者; 接受双联抗血小板治疗的患者; 服用华法林等抗凝药物的患者; 合用另一种 NSAIDs(包括低剂量和高剂量阿司匹林)的患者; 合用 GCs 的患者; Hp 感染者。老年患者长期应用 GCs, 消化性溃疡和上消化道出血的发生率会显著增加^[89-90], 老年患者使用 GCs 时, 若存在以下因素之一, 建议应用 PPIs 预防上消化道黏膜损伤: 高剂量、长疗程应用 GCs; 同时使用 NSAIDs; 有消化道溃疡或伴出血病史。预防性应用 PPIs 的剂量为标准剂量, 疗程决定于所用 NSAIDs 或 GCs 的疗程。

8. 医源性或理化因素所致的上消化道黏膜损伤: 无活动性出血的较小创面(直径<2 cm), 应用标准剂量 PPIs, 疗程 6~8 周; 较大创面(直径≥2 cm, 如黏膜剥离术后等)或伴活动性出血者, 则需禁食, 静脉应用 PPIs, 5~7 d 后改为口服加倍标准剂量 PPIs, 疗程至少 8 周^[91-92]。

9. 慢性非萎缩性或慢性萎缩性胃炎伴糜烂(简称慢性糜烂性胃炎)^[93]: 应用标准剂量 PPIs, 疗程 4~6 周; 应检测并根除 Hp。

10. 功能性消化不良^[94-96]: 抑酸要求: 胃内 pH>3 的时间超过 12 h/d。PPI 常用于非进餐相关的消化不良, 即上腹痛综合征, 也可用于餐后不适综合征。应用标准剂量或半量 PPIs, 疗程 4~6 周, 此后可停药或按需服用。

各适应证的详细治疗方案可参阅国内外有关共识、规范或指南。

执笔: 郑松柏 姚健凤

专家组成员(按汉语拼音排序): 陈新宇(浙江医院), 戴宁(浙江大学医学院附属邵逸夫医院), 甘华田(四川大学华西医院), 郭永红(中南大学湘雅二医院), 江华(同济大学附属东方医院), 刘世雄(兰州大学第一医院), 阮继刚(宁夏医科大学总医院), 史丽萍(陕西省人民医院), 孙忠实(解放军海军总医院), 万军(中国人民

解放军总医院),王瑞玲(解放军第二炮兵总医院),王小众(福建医科大学附属协和医院),吴本俨(中国人民解放军总医院),吴静(首都医科大学附属北京世纪坛医院),谢建洪(浙江省人民医院),许乐(卫生部北京医院),严祥(兰州大学第一医院),杨云梅(浙江省第一医院),姚健风(复旦大学附属华东医院),姚萍(新疆医科大学第一附属医院),于普林(北京医院),袁耀宗(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张玉(复旦大学附属华山医院),张志广(天津医科大学第二医院),郑松柏(复旦大学附属华东医院),钟碧慧(中山大学附属第一医院),周永宁(兰州大学第一医院)

学术秘书:李小雯(复旦大学附属华东医院消化科老年医学科)

参 考 文 献

- [1] Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care[J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83:66-68.
- [2] Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2010, 5:288-297.
- [3] Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ, et al. A Benefit-Risk Assessment of the Use of Proton Pump Inhibitors in the Elderly[J]. *Drugs Aging*, 2014, 31:263-682.
- [4] Cerrera F, Eichler HG, Rasi G, et al. Drug policy for an aging population-the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367:1972-1974.
- [5] Chen MM, Zheng SB. The pharmacokinetic characteristics in the elderly[J]. *Geriatr Health Care*, 2011, 17:189-191. (in Chinese)陈敏敏,郑松柏. 老年人药代动力学的特点[J]. *老年医学与保健*, 2011,17:189-191.
- [6] Liu F, Zheng SB. Focus on safety of proton pump inhibitors[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2012, 31:493-498. (in Chinese)刘菲,郑松柏. 重视质子泵抑制剂的安全性[J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31:493-498.
- [7] Li XW, Zheng SB. Advances in CYP2C19 genetic polymorphism and its impact on efficacy of PPI[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2013, 32:775-779. (in Chinese)李小雯,郑松柏. CYP2C19 基因多态性及其与 PPI 疗效影响研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32:775-779.
- [8] Hasselgren G, Hassan-Alin M, Andersson T, et al. Pharmacokinetic study of esomeprazole in the elderly[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2001, 40:145-150.
- [9] Yao GB. The new member of PPI-esomeprazole[J]. *Chin J Dig*, 2002, 22:233-235. (in Chinese)姚光弼. 质子泵抑制剂的新成员-埃索美拉唑[J]. *中华消化杂志*, 2002, 22:233-235.
- [10] Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC, et al. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults[J]. *Consult Pharm*, 2012, 27:114-120.
- [11] Ferron GM, Preston RA, Noveck RJ, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with moderate and severe hepatic dysfunction[J]. *Clin Ther*, 2001, 23:1180-1192.
- [12] Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14:963-978.
- [13] Ray S, Delaney M, Muller AF, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis[J]. *BMJ*, 2010, 341:c4412.
- [14] Toms-Whittle LM, John LH, Buckley DA, et al. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with omeprazole[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36:281-283.
- [15] Tröger U, Reiche I, Jepsen MS, et al. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36:1278-1279.
- [16] Targownik LE, IAx LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138:896-904.
- [17] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28:951-959.
- [18] Philip O, Katz, MD, Lauren B, et al. Guidelines for the Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108:308-328.
- [19] Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2014, 12:414-423.
- [20] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture[J]. *JAMA*, 2006, 296:2947-2953.
- [21] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures[J]. *CMAJ*, 2008, 179:319-326.
- [22] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L, et al. Has mortality after a hip fracture increased [J]? *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55:1720-1726.
- [23] Li HB, Zhao RS. Evidence-based evaluation of fracture risk in clinical therapy with proton pump inhibitor[J]. *Clinical Medication Journal*, 2014, 12:1-8. (in Chinese)李慧博,赵荣生. 质子泵抑制剂临床治疗与骨折风险的循证评价[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014,12:1-8.
- [24] China Food and Drug Administration(CFDA). Alert the risk for fractures, hypomagnesaemia and the interactionwith clopidogrelof proton pump inhibitors. Newsletter of Adverse Drug Reactions, 2013. (in Chinese)国家食品药品监督管理局(CFDA). 警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用. 药品不良反应信息通报, 2013. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0078/80914.html>.
- [25] Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? [J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78:39-49.
- [26] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs[J]. *JAMA*, 2004, 292:1955-1960.
- [27] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of

- proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167:950-955.
- [28] Hermos JA, Young MM, Fonda JR, et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed [J]. *Clin Infect Di*, 2012, 54:33-42.
- [29] Roughhead EE, Ramsay EN, Pratt NL, et al. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia[J]. *Med J Aust*, 2009, 190:114-116.
- [30] Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. *CMAJ*, 2011, 183:310-319.
- [31] Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M, et al. Meta-analysis; proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31:1165-1177.
- [32] Giuliano C, Wilhelm SM, PB Kale-Pradhan, et al. re proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2012, 5:337-344.
- [33] Kristian B Filion, Dan Chateau, Laura E Targownik, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis[J]. *Gut*, 2014, 63:552-558.
- [34] Williams C, McColl, KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23:3-10.
- [35] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P, et al. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102:2047-56.
- [36] McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection[J]. *JAMA*, 2015, 175:784-791.
- [37] Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170:772-778.
- [38] Kim JW, Lee KL, Jeong JB, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea [J]. *World JGastroenterol*, 2010, 16:3573-3577.
- [39] Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, et al. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2007, 64:2359-2363.
- [40] Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies[J]. *CMAJ*, 2004, 171:33-38.
- [41] Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7:e50836.
- [42] Edward sheen, George, Triadafilopoulos. Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56:931-950.
- [43] Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study[J]. *Dig Dis Sci*, 2011, 56:2349-2353.
- [44] McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 Suppl 2:S5-9.
- [45] Allen RH, Seetharam B, Podell E, et al. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. In vitro evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency[J]. *J Clin Invest*, 1978, 61:47-54.
- [46] Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J, et al. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27:1110-1121.
- [47] Den Elzen WP, Groeneveld Y, De Rujiter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27:491-497.
- [48] Toh JW, Ong E, Wilson R, et al. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors[J]. *Gastroenterology Report (Oxf)*, 2015, 3:245-253.
- [49] Liu GF. Long-term use of proton pump inhibitor and hypomagnesemia[J]. *Chin J Dig*, 2013, 33:497-499. (in Chinese)刘改芳. 长期应用质子泵抑制剂与低镁血症[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33:497-499.
- [50] Lemon TL. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia monitoring [J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6:675.
- [51] Stolte M. Fundic gland polyps: a rare, innocuous, and reversible disturbance [J]. *Gastroenterology*, 1993, 105:1590-1591.
- [52] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update[J]. *Drug Saf*, 2014, 37:201-211.
- [53] Labenz J, Petersen KU, Rösch W, et al. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17:1015-1019.
- [54] Luis Moreira Dias. Pantoprazole A Proton Pump Inhibitor[J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29 Suppl 2: S3-12.
- [55] Goirand F, Le Ray I, Bardou M, et al. Pharmacokinetic evaluation of esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin*[J]. *Drug Metab Toxicol*, 2014, 10:1301-1311.
- [56] 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: 937-944.
- [57] Banerjee S, Weideman RA, Weideman MW, et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary

- intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107:871-878.
- [58] Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF, et al. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel; what are the latest FDA recommendations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105:1211.
- [59] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1909-1917.
- [60] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials [J]. *Lancet*, 2009, 374:989-997.
- [61] Wang R, Li YJ. The effect of proton pump inhibitors on the patients with dual antiplatelet therapy after Percutaneous Coronary Interventions [J]. *China Medicine*, 2013, 8:10-11. (in Chinese)王悦, 李雅君. 质子泵抑制剂对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后双重抗血小板治疗的影响[J]. *中国医药*, 2013, 8:10-11.
- [62] Gerson LB, McMahon D, Olkin I, et al. Lack of Significant Interactions Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitor Therapy: Meta-Analysis of Existing Literature [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57: 1304-1313.
- [63] Sharvari M, Bhurke B, Pharm MS, et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32:809-818.
- [64] Chinese Society of Gastroenterology. The Chinese Expert Consensus on Gastroesophageal reflux disease [J]. *Chin J Dig*, 2014, 34:649-661. (in Chinese)中华医学会消化病学分会. 2014 年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34:649-661.
- [65] Katelaris PH, Seow F, Lin BP, et al. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men[J]. *Gut*, 1993, 34:1032-1037.
- [66] Goldschmidt M, Barnett CC, Schwarz BE, et al. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women[J]. *Gastroenterology*, 1991, 101:977-990.
- [67] Wu BY, Wang MW, Li Y. The features of 24-hour intragastric pH in the aged[J]. *Chin J Geriatr*, 1999, 18:147-150. (in Chinese)吴本俨, 王孟薇, 李园. 老年人 24 小时胃内 pH 节律变化特点[J]. *中华老年医学杂志*, 1999, 18:147-150.
- [68] Zheng SB, Xiang P, Xu FX, et al. The change of fasting gastric fluid and intragastric acidity with the age increasing[J]. *Chin J Geriatr*, 2008, 27:283. (in Chinese)郑松柏, 项平, 徐富星, 等. 空腹胃液量及胃内酸度的增龄变化[J]. *中华老年医学杂志*, 2008, 27:283.
- [69] Zhang W, Zheng SB, Zhuang Y, et al. H⁺/K⁺ ATPase expression in human parietal cells and gastric acid secretion in elderly individuals[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14:366-372.
- [70] Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, et al. Gastric acidity in older adults [J]. *JAMA*, 1997, 278: 659-662.
- [71] Zhang Y, Zheng SB. The modern understanding of gastric acid in the elderly[J]. *Geriatr Health Care*, 2012, 18:186-189. (in Chinese)庄艳, 郑松柏. 老年人胃酸的现代认识[J]. *老年医学与保健*, 2012, 18: 186-189.
- [72] Thjodleifsson B. Treatment of Acid-Related Diseases in the Elderly with Emphasis on the Use of Proton Pump Inhibitors [J]. *Drugs Aging*, 2002, 19: 911-927.
- [73] Baldi F. Lansoprazole Oro-Dispersible tablet pharmacokinetics and therapeutic use in acid-related disorders[J]. *Drugs*, 2005, 65:1419-1426.
- [74] Zheng SB. The characteristics of gastroesophageal reflux disease in the elderly[J]. *Chin J Geriatr*, 2009, 28:265-266. (in Chinese)郑松柏. 老年人胃食管反流病的特点[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28: 265-266.
- [75] Chinese Journal of Digestion Editorial Board. Recommend of diagnosis and treatment for peptic ulcer disease (2013, Shen Zhen) [J]. *Chin J Dig*, 2014, 34:73-76. (in Chinese)中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范建议(2013 年, 深圳). *中华消化杂志*, 2014, 34:73-76.
- [76] National Medical Journal of China Editorial Board. Recommend of prevention and treatment for Stress Ulcer [J]. *Chin J Dig*, 2002, 82:1000-1001. (in Chinese)中华医学杂志编辑委员会. 应激性溃疡防治建议[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82:1000-1001.
- [77] The Editorial Board of Chinese Journal of Internal Medicine, the Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Diseases, the Editorial Board of Chinese Journal of Digestive Endoscopy. Diagnosis and treatment guidelines for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (2009, Hang Zhou) [J]. *Chin J Intern Med*, 2009, 48:891-894. (in Chinese)《中华内科杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会,《中华消化内镜杂志》编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州)[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48:891-894.
- [78] Yuan ZY, Yang YS, Wu KC. Understanding of Management of Patients With Ulcer Bleeding in 2012 and Clinical application for proton pump inhibitors [J]. *Chin J Dig*, 2012, 2:487-489. (in Chinese)袁耀宗, 杨云生, 吴开春. 2012 年《溃疡出血患者处理指南》的解读与质子泵抑制剂的临床应用[J]. *中华消化杂志*, 2012, 2:487-489.
- [79] Chinese *Helicobacter pylori* Research Group, Chinese Society Of Gastroenterology. The fourth national consensus report about treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chin J Med*, 2012, 51:832-837. (in Chinese)中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51: 832-837.
- [80] Wu KC, Liu ZX. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease[J]. *Chin J Dig*, 2008, 28:439-441. (in Chinese)吴开春, 刘震雄. 非甾体类抗炎药与消化性溃疡[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28: 439-441.
- [81] Zhu Q, Xiong HF, Wu W, et al. Survey on the

- clinical use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in China [J]. Chin J Dig, 2008, 28: 842-846. (in Chinese) 诸琦, 熊慧芳, 吴巍. 非甾体类抗炎药临床应用调查[J]. 中华消化杂志, 2008, 28:842-846.
- [82] Iwamoto J, Saito Y, Honda A, et al. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19:1673-1682.
- [83] Chinese expert consensus group of prevention and treatment for antiplatelet drug related digestive tract damage. Chinese expert consensus on prevention and treatment for antiplatelet drug related digestive tract damage(update in 2012) [J]. Chin J intern Med, 2013, 52:264-270. (in Chinese) 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识(2012 更新版) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52:264-270.
- [84] Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL, et al. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine; a randomized clinical trial [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106:272-277.
- [85] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104:728-738.
- [86] Rostom A, Moayyedi P, Hunt R, et al. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection; benefits versus risks [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29:81-96.
- [87] Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, :CD002296.
- [88] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363:1909-1917.
- [89] Christensen S, Riis A, Nørgaard M, et al. Perforated peptic ulcer; use of pre-admission oral glucocorticoids and 30-day mortality [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23:45-52.
- [90] Lee HC, Cho DY, Lee WY, et al. Pitfalls in treatment of acute cervical spinal cord injury using high-dose methylprednisolone; a retrospect audit of 111 patients [J]. Surg Neurol, 2007, 68 Suppl: S37-42.
- [91] Park CH, Lee SK. Preventing and controlling bleeding in gastric endoscopic submucosal dissection [J]. Clin Endosc, 2013, 46:456-462.
- [92] Zhao F, Yang JM. Treatment for the ulcer after endoscopic submucosal dissection [J]. Chin J Clinicians(Electronic Edition), 2013, 7:9014-9016. (in Chinese) 赵飞, 杨建民. 内镜黏膜下剥离术后溃疡的治疗 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7:9014-9016.
- [93] Chinese Society Of Gastroenterology. Chinese expert consensus on Chronic Gastritis(2012, Shang Hai) [J]. Chin J Dig, 2013, 33:5-16. (in Chinese) 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2012 年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2013, 33:5-16.
- [94] Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27:626-641.
- [95] Miwa H, Kusano M, Arisawa T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia [J]. J Gastroenterol, 2015, 50:125-139.
- [96] Chinese Society Of Geriatrics, Chinese Journal of Geriatrics Editorial Board. Expert consensus on diagnosis and treatment for functional dyspepsia in the elderly [J]. Chin J Geriatr, 2015, 34:698-705. (in Chinese) 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编委会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34:698-705.

(收稿日期:2014-12-22)

(本文编辑:阳俊琴)

· 征文通知 ·

第八届全国老年人常见疾病防治专题研讨会征文通知

为应对人口老龄化对医疗卫生行业提出的挑战,中华医学会老年医学分会拟定于 2015 年 12 月 18-20 日在南京召开第八届全国老年人常见疾病防治研讨会,届时会议将邀请国内外老年医学专家共同探讨老年人常见疾病的防治工作。本次会议将围绕老年人心血管、呼吸、消化和内分泌系统疾病及老年痴呆、帕金森病等防治进行探讨,并对人口老龄化的评价、老年医学多学科合作、衰老因素等内容进行讨论,可获国家级继续医学教育学分。

征文内容:(1)疾病(心脑血管疾病、呼吸、内分泌、老年痴呆、帕金森病等)的防治;(2)老年人生活质量的探讨;(3)老年人心理社会问题;(4)老年患者的特殊护理;(5)老年社区健康服务、老年人跌倒、姑息医学和老年人泌尿系统疾病等。

征文要求:论文摘要 1000 字,包括目的、方法、结果、结论 4 部分。请按照文题、单位(科室)及通讯地址、邮政编码、作者姓名、邮箱、联系电话、正文的顺序编排,来稿请务必写明作者姓名、工作单位及联系电话,并以 word 格式排版通过 Email 发送至 cgeriatrics@sina.com,文件主题为“老年医学会议征文”。

截稿日期:2015 年 11 月 20 日

联系人:周白瑜 石婧

电话:(010)64012981 转 8108 或 8109,(010)85111151。