

预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见

(广东省药学会 2019 年 7 月 1 日发布)



质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 通过抑制胃壁细胞上的 H^+/K^+-ATP 酶, 强而持久地抑制胃酸分泌, 目前 PPI 广泛用于治疗胃食管反流病、消化性溃疡、幽门螺杆菌感染、上消化道出血、卓-艾综合征等酸相关性疾病。

然而, 随着 PPI 的广泛使用, 其潜在风险和不合理应用问题逐渐凸显。IMS 数据显示, 2008 年我国 PPI 总销售金额约为 54.1 亿元 (其中口服 16.8 亿元, 针剂 37.3 亿元), 2017 年为 235.6 亿元 (其中口服占 67.9 亿元, 针剂为 167.7 亿元), 仅次于抗生素。一项国内研究显示从 2004 年到 2013 年 10 年间 PPI 处方量增长 10.4 倍, PPI 支出增长 10.1 倍^[1]。PPI 不合理使用是一个全球性问题, 一项对欧美国家 PPI 使用的文献分析显示, 平均 PPI 不合理使用率高达 57%^[2]。国内相关报道显示, 77% 以上使用 PPI 的住院患者属于预防性用药^[3], 门诊处方中符合 PPI 适应证者亦不足 40%^[4]。国内一项针对住院患者进行的研究结果显示, 在 759 例接受 PPI 药物治疗的患者中, 预防性使用的比例高达 67.98%; 其中, 296 例未合理使用 PPI 药物的患者中, 无适应证用药最为常见, 占 67.23%; 其次为用法用量不适宜、溶剂选择不当、存在药物相互作用、用药疗程过长等^[3]。

目前 PPI 的不合理使用主要表现在预防性用药指征不明确和预防疗程过长。为此, 广东省药学会组织药学及临床专家特制定本指导意见, 为规范临床预防性使用 PPI 提供参考。

1 临床预防性使用 PPI 的目的

正常的胃黏膜屏障能够保护胃黏膜结构和功能的完整性。胃黏膜屏障的保护机制包括黏膜表面富含碳酸氢钠的黏液保护层、黏膜上皮的不断更新、跨黏膜的酸碱交换, 以及正常的黏膜微循环。胃黏膜结构和功能的完整性依赖于正常的黏膜保护机制和胃酸分泌之间的平衡。胃黏膜防御功能减弱 (如胃黏膜缺血、缺氧等) 和胃黏膜损伤因素的相对增强是急性胃黏膜病变的主要机制。临床上最常见的引起胃黏膜病变的原因包括: 急性应激反应、药物、创伤以及物理因素等。临床预防性使用 PPI, 可迅速控制并减少胃酸的分泌, 明显降低胃酸对黏膜的进一步损害作用。

近期发表于《Lancet Gastroenterology Hepatology》的荟萃分析, 纳入了 580 项预防溃疡病的临床研究, 整体受试者超过 11 万人, 其结果证实预防性使用 PPI 可减少 5 倍内镜下溃疡发生风险, 也显著减少上消化道出血的发生 (OR 0-40, 0.32-0.50; $P < 0.0001$)^[5]。在预防效果上, PPI 优于前列腺素或 H_2 受体拮抗剂 (H_2RA)。一项针对重症患者的网状荟萃分析, 纳入 57 项试验共 7 293 例患者, 相比硫糖铝、 H_2RA , PPI 预防应激性溃疡更有效^[6]。

预防性使用 PPI 应严格掌握使用指征, 一次只需使用一种 PPI。根据患者病情变化, 可由静脉用药序贯调整为口服用药。不同 PPI 批准的适应证有所差异, 适应证掌握不当与 PPI 过度处方密切相关^[3]。

不同 PPI 的说明书推荐剂量不同，表 1 汇总了目前国内常用 PPI 的每日常规剂量。

表 1 口服/注射用 PPI 常规剂量

PPI	常规剂量（口服）/d	常规剂量（注射用）/d
奥美拉唑	40 mg ⁺	40 mg
兰索拉唑	30 mg	30 mg [*]
泮托拉唑	40 mg	40 mg
雷贝拉唑	20 mg	20 mg [#]
艾司奥美拉唑	40 mg ⁺	40 mg
艾普拉唑	10 mg	10 mg（首剂加倍）

注：⁺为有 MUPS 剂型，可溶于水服用（或胃管入）；^{*}为未在中国上市原研注射剂型；[#]为无进口原研针剂。

2 预防性使用 PPI 的范围

2.1 应激性黏膜病变（SRMD）

从 1842 年 Curling 首次报道严重烧伤后的急性十二指肠溃疡^[7]，到 1932 年 Cushing 报道了颅内肿瘤、创伤或其他占位病变引起的颅内高压导致的胃十二指肠溃疡^[8]，人们发现胃粘膜对危重疾病中的血液动力学变化和炎症信号都极其敏感，当个体遭受异常增加的生理需求会诱导急性胃粘膜损害，发生糜烂，溃疡，出血等病变，严重者可导致消化道穿孔，危及患者生命。

SRMD 常见于急诊，重症监护病房（ICU），神经外科，普通外科等。我国一项多中心回顾研究显示，神经外科重症患者 14 d 内消化道出血发生率高达 12.9%，出现应激性上消化道出血的平均时间为 2.9 d^[9]。

预防性用药指征：临床应根据疾病情况结合危险因素判断患者是否需要使用 PPI 预防 SRMD。危险因素汇总见表 2^[10-13]。

用药建议：预防目标是控制胃内 pH \geq 4，可选择 H₂RA 和 PPI^[14]。PPI 静脉滴注，常规剂量，用药疗程一般 3~7 d，当患者病情稳定，可逐渐停药^[15-16]。

表 2 SRMD 的危险因素

危险因素	证据级别	预防建议
-呼吸衰竭，机械通气超过 48 h -凝血机制障碍：国际标准化比值（INR）>1.5，血小板<50×10 ⁹ /L 或部分凝血酶原时间（PTT）>正常值 2 倍	A	独立危险因素 （具有一项即可使用 常规剂量 PPI 预防 SRMD）

<ul style="list-style-type: none"> -严重颅脑、颈脊髓损伤 (Glasgow 昏迷指数≤ 10) -严重烧伤 (烧伤面积$> 30\%$) -严重创伤、多发伤 (创伤程度评分> 16) -急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭 -多器官功能不全或衰竭 -休克或持续低血压 -急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) -全身感染、脓毒症、败血症 -心脑血管意外 (Glasgow 昏迷指数≤ 10) -颅内感染 (Glasgow 昏迷指数≤ 10) -严重心理应激, 如精神创伤、过度紧张等 	B	严重危险因素 (具有一项即可使用 常规剂量 PPI 预防 SRMD)
<ul style="list-style-type: none"> -ICU 住院时间> 1 周 -粪便隐血持续时间> 3 d -大剂量使用糖皮质激素 (剂量$>$ 氢化可的松 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量的其它糖皮质激素) -合并使用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) -长期大剂量使用免疫抑制剂 -长期禁食或行胃肠外营养 -男性 -年龄> 65 岁 - (1 年内) 有消化道出血病史 - (1 年内) 有消化性溃疡史 -使用抗凝剂 	C	潜在危险因素 (符合两项者可使用 常规剂量 PPI 预防 SRMD)
复杂手术, 如复杂肝脏手术、器官移植、手术时间较长 (> 3 h) 等	C	择期外科手术 (结合疾病本身选择 使用 PPI 预防 SRMD)

注: A 为多项随机对照试验或 Meta 分析; B 为单项随机对照试验或大型非随机对照试验; C 为专家意见或回顾性研究。

2.2 药物相关性胃肠消化道黏膜损害

2.2.1 预防 NSAIDs 相关的消化道黏膜损伤

非甾体抗炎药 (non steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一大类具有抗炎、镇痛、解热作用的药物。消化道黏膜损伤是使用 NSAIDs 最常见的不良反应。在长期口服 NSAIDs 的患者中, 约 40% 的患者发生内镜下消化性溃疡^[17]。PPI 可有效降低 NSAIDs 引起的上消化道黏膜损伤^[18]。

幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染是 NSAIDs 相关消化道溃疡的独立风险因素, 增加服用 NSAIDs 患者发生上消化道并发症的风险。一项随机研究显示, 开始

长期 NSAIDs 治疗前筛查和根除 Hp 显著降低溃疡并发症风险。因此，针对高危患者，在接受长期 NSAIDs 和阿司匹林治疗前应检查并根除 Hp^[19]。

预防性用药指征：临床应综合评估患者发生 NSAID 相关的消化道黏膜损伤的危险因素和风险等级，判断是否需要预防性使用 PPI，见表 3。

用药建议：（1）PPI 是预防 NSAIDs 相关上消化道损伤的首选药物。（2）说明书推荐剂量的 H₂RA 可预防十二指肠溃疡发生，但不能预防胃溃疡发生，双倍剂量的 H₂RA 能有效降低 NSAIDs 诱导的内镜下胃溃疡的发生^[21-23]。

表 3 NSAIDs 溃疡并发症的风险等级及预防建议^[20]

风险等级	危险因素	预防建议
高风险	1. 曾有特别是近期发生溃疡并发症 2. 存在 2 个以上危险因素	停用 NSAIDs 和阿司匹林，如不能停用，则选用选择性 COX-2 抑制剂+PPI
中风险 (1~2 个危险因素)	1. 年龄>65 岁 2. 采用高剂量 NSAID 和阿司匹林治疗，或联用两种以上的 NSAID 3. 有溃疡病史但无并发症 4. 合并应用 NSAID 和阿司匹林、糖皮质激素或抗凝剂	单独选用选择性 COX-2 抑制剂，或非选择性 NSAIDs+PPI
低风险	无危险因素	可以应用非选择性 NSAIDs

2.2.2 预防抗血小板药物消化道损伤 心脑血管疾病是致死致残的最常见原因，抗血小板治疗能够显著减少心脑血管事件，尤其对于急性冠脉综合征（ACS）和支架植入术后患者。但抗血小板药物同时也会显著增加消化道出血发生率，尤其双联抗血小板治疗（DAPT）和联合抗凝治疗时^[24-25]。消化道出血会增加心血管不良事件和死亡率^[26]，预防消化道损伤及出血对长期应用抗血小板药物患者至关重要。高质量 RCTs 研究证实^[27-28]PPI 能显著降低抗血小板药物致上消化道出血的发生率，临床应基于患者出血风险给予预防。

预防性用药指征：抗血小板药物消化道损伤风险及具体预防建议见表 4。

用药建议：服用抗血小板药物 12 个月内为消化道损伤的多发阶段，3 个月时达高峰^[37-38]。具有消化道损伤危险因素的患者在初始抗血小板药物治疗的前 6 个月应联合使用常规剂量 PPI，6 个月后可改为隔天服用 PPI 或 H₂RA^[39]。

表 4 抗血小板药物消化道损伤风险及预防建议^[29-36]

危险因素	预防建议
有消化道出血或溃疡病史 双联抗血小板 合用抗凝药物 合用 NSAIDs 合用大剂量糖皮质激素	具有 1 项即可使用常规剂量 PPI 预防消化道损伤

年龄>65岁 Hp 感染 有消化不良或有胃食管反流症状 长期饮酒	具有 2 项即可使用常规剂量 PPI 预防消化道损伤
---	-------------------------------

2.3 医源性上消化道黏膜损伤

随着我国内镜技术的快速发展，胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection, ESD），已成为早期胃癌等胃黏膜病变内镜下微创治疗的标准方法。ESD 术中因直接剥离深度超过黏膜层，符合“溃疡”的定义，又称为人工溃疡或医源性溃疡^[40]。人工溃疡部位的血管可在各种理化因素作用下破裂出血，促进溃疡尽快愈合可降低迟发性出血风险。

预防用药指征：（1）我国 2017 年 ESD 指南建议术后使用 PPI，降低迟发性出血和促进溃疡愈合^[41]。（2）胃内 ESD 术后应常规使用抑酸剂，术后用药剂量及疗程，需考虑两方面问题：是否存在再出血发生风险；是否存在延迟愈合风险^[42-46]。

用药建议：（1）常规剂量，1 日 2 次，3~5 d。若发生术后迟发性出血，高危患者推荐大剂量方案：如艾司奥美拉唑 80 mg 静注，8 mg · h⁻¹ 维持 72 h。（2）当考虑出血停止后，继续口服维持 4~8 周。

表 5 ESD 所致人工溃疡出血预防建议

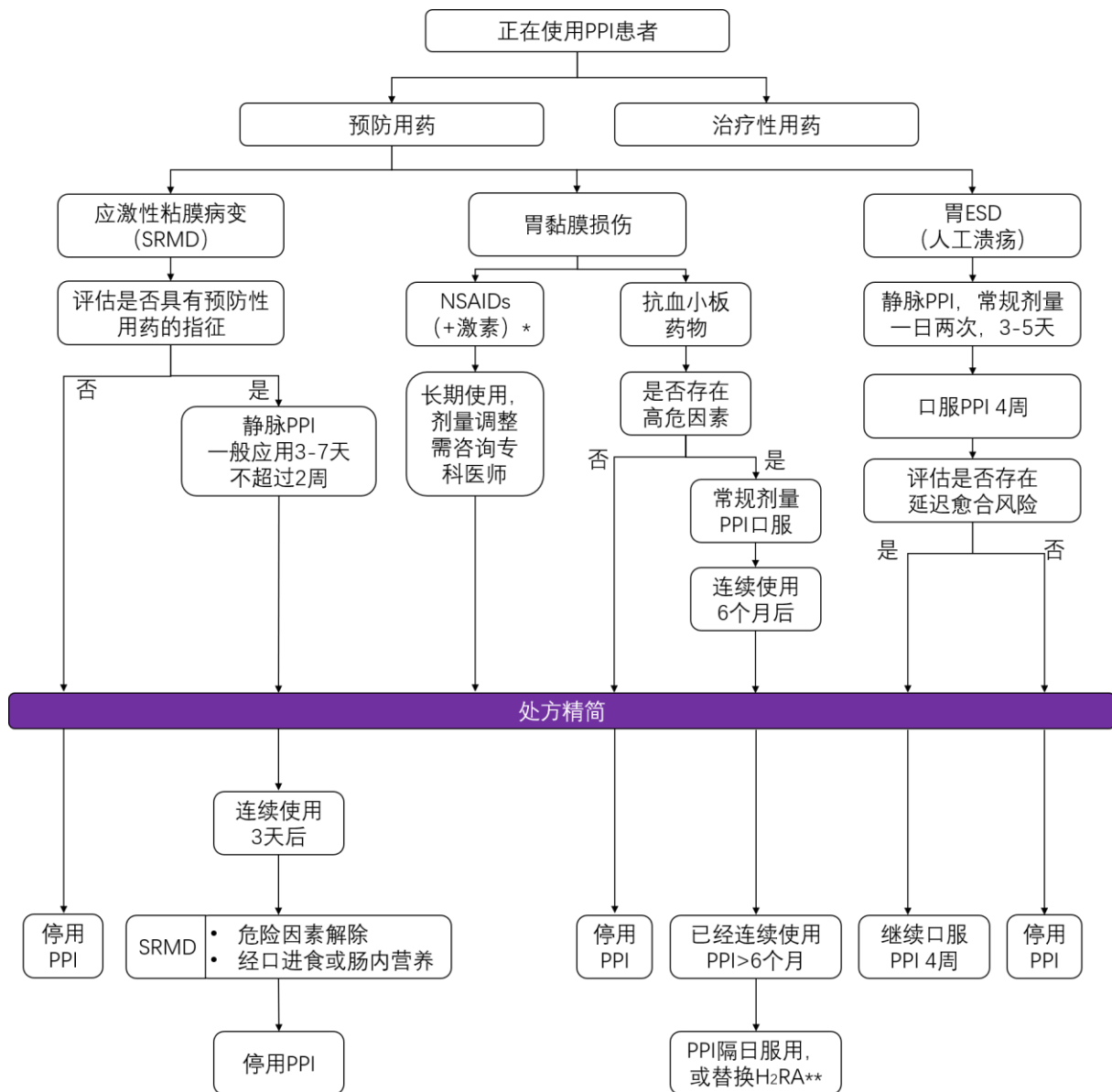
考虑维度	危险因素	预防建议
迟发性出血/再出血风险	切除标本直径>40 mm 肿瘤直径>20 mm 服用抗栓药物(尤其是≥2 种抗 栓药物) 平坦/凹陷型病变 组织类型为癌 病变位于小弯侧 伴有溃疡 合并心脏病/肝硬化/慢性肾病/ 血液透析 操作时间长(>60 min)	常规剂量，1 日 2 次， 3~5 d
人工溃疡延迟愈合	切除标本直径>40 mm 术中反复电凝止血 凝血功能异常 合并糖尿病	存在一个以上危险因素 序贯口服 PPI>4 周

3 PPI 处方精简

多重用药及无适应证用药不仅增加药物不良反应风险，还会增加患者的医疗负担。研究显示，约 60% 从 ICU 转出的患者，以及约 35% 出院的患者，均无适应证使用抑酸剂^[47]。随着 PPI 的全球性广泛使用，长期安全性备受学术界关注，大量非随机对照研究得出的异质性结论让临床医师倍感困惑。

2017 美国胃肠病学会（AGA）组织专家综述了长期使用 PPI 的风险和获益，需长期使用 PPI 治疗的疾病主要有胃食管反流病（GERD）、Barrett’s 食管炎和预防非甾体类抗炎药（NSAIDs）引起的溃疡相关出血等。目前可以减轻长期 PPI 使用潜在风险的最佳方案仍是严格掌握用药指征，确需用药时最好能减到最小效应剂量。临床上需权衡长期使用 PPI 的利弊，合理使用 PPI^[48]。

处方精简（Deprescribing），是指对可能导致患者损害或患者不再获益的用药，减少该药剂量或停用该药的计划和管理过程；其目标是减少用药负担和损害，同时维持或提高生活质量。处方精简是良好处方行为的一个组成部分，减少过高的用药剂量，或停用不再需要的药物。处方精简的主要方式包括停药、换药和减少用药剂量^[49]。2017 年加拿大多个学会联合发布了 1 项 PPI 处方精简指南，为临床治疗性使用 PPI 提供精简流程和指导，用于帮助临床医师何时、如何对 PPI 进行减量或停药^[50]。本指导意见根据前文所述预防性使用 PPI 给予处方精简流程推荐，以帮助临床医师对预防性使用 PPI 进行评估，最大限度减少不必要用药，见图 1。



用药原则: 1. PPI类药物的药理作用机制相似, 不应联合使用; 2. 可耐受口服, 尽量不用静脉
 *NSAIDs联合或不联合使用激素, 不建议常规预防
 **H₂RA容易耐受, 不建议长期使用

图 1 预防性使用 PPI 处方精简流程

4 PPI 临床应用注意事项

4.1 不同 PPI 的 PK/PD 略有差异

PPI 主要通过特异性作用于胃壁细胞分泌膜上的胃酸分泌的最终环节 H-K-ATP 酶 (即质子泵), 不可逆地与其结合, 使其失去活性, 从而抑制胃酸分泌。

从药理学角度, 可把 PPI 分为两大类: 第一代 PPI 包括奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑, 第二代(新一代)PPI 如雷贝拉唑、艾司奥美拉唑。相比第一代, 第二代 PPI 起效更快, 抑酸效果更好, 能 24 h 持续抑酸, 个体差异少^[51]。常用 PPI 的药代动力学特点比较, 见表 6。

表 6 PPI 的药理学特点比较

常用 PPI	奥美拉唑	艾司奥美拉唑	兰索拉唑	雷贝拉唑	泮托拉唑
半衰期 $T_{1/2}/h$	0.5~1	1.2 (20 mg) 1.5 (40 mg)	1.3-1.7	1.1~1.7	0.9~1.9
生物利用度/%	30~40 (多次给药后升高)	68 (20 mg) 89 (40 mg)	80~85	52	77
AUC	1.11	11.21	5.01	2.12	9.93
T_{max}/h	0.5~3.5	1.6	1.7	3.5	2.5
$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	1.07	2.1~4.7	2.21	1.07	5.55
蛋白结合率/%	95	97	97	96.3	98
主要代谢途径	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	非酶	CYP2C19
次要代谢途径	CYP3A4	CYP3A4 (多于 奥美拉唑)	CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4
主要消除途径	尿 (77%)	尿 (80%)	尿 (80%)	尿 (90%)	尿 (80%)

4.2 PPI 对其他药物的影响

PPI 抑酸作用强大而持久，故用药期间不宜再使用其他抗酸剂或抑酸剂。抗酸剂（硫酸铝、氢氧化铝、氧化镁、碳酸氢钠）需要在酸性条件下发挥作用，与 PPI 具有药效拮抗作用。

PPI 与其他药物合用时，可能对药物代谢产生影响。主要包括两个方面：（1）抑酸影响药物的吸收：抑酸可减少左旋甲状腺素、酮康唑、伊曲康唑、阿扎那韦等吸收，也可增加硝苯地平、地高辛、阿仑膦酸钠等吸收。（2）影响经 CYP450 酶代谢的药物：例如苯妥英钠、华法林、卡马西平、他汀类、氯吡格雷等。

PPI 与氯吡格雷联用的相互作用存在争议，确需与氯吡格雷联用时，建议使用争议较小的 PPI^[38]。

4.3 PPI 的稳定性

质子泵抑制剂水溶液不稳定，在酸性溶液中可快速分解而出现聚合、变色，故要避免与酸性药物同用。静脉滴注适宜选用 0.9% 氯化钠注射液，避免使用 5% 葡萄糖注射液等偏酸性溶媒。PPI 对 pH 值的依赖性很强，因此药品必须按照说明书指导应用。禁止与其他溶剂或药物溶解和稀释，配置的溶液不能与其他药物混合或在同一注射器中合用。

口服制剂一般为肠溶制剂，服用时应以整片(粒)吞服，不得咀嚼、压碎和溶解。原研的奥美拉唑和艾司奥美拉唑拥有 MUPS 剂型（多单位微囊系统），鼻饲管患者可以将药品溶于水后经鼻饲管注入。

常见 PPI 注射剂型的配置方法略有差异，奥美拉唑、艾司奥美拉唑和泮托拉唑既可静脉注射也可用于静脉滴注。其中奥美拉唑冻干制剂存在静脉滴注和静脉推注两种配方，前者为避免与大量氯化钠注射液或葡萄糖注射液稀释时发生氧化变质而加入了 EDTA(1.5 mg/支)；而供静脉推注用的制剂因稀释剂用量小，推注时间短而不必加入 EDTA，但配有助溶剂聚乙二醇 400 和 pH 调节剂枸橼酸的专用溶剂。临床使用中不可互相混用。

表 7 常见 PPI 注射剂型使用方法

种类	配制		是否需要 滤器
	静脉推注	静脉滴注	
奥美拉唑	溶于 10 mL 专用溶媒 4 h 内使用	溶于 100 mL 0.9%氯化钠溶液，12 h 内使用 或溶于 100 mL 5% 葡萄糖溶液，6 h 内使用	否
艾司奥美拉唑	溶于 5 mL 0.9%氯化钠溶液，12 h 内使用	溶于 100 mL 0.9%氯化钠溶液，12 h 内使用	否
泮托拉唑	溶于 10 mL 0.9%氯化钠溶液，12 h 内使用	溶于 100 mL 0.9%氯化钠溶液或 5% 葡萄糖溶液，12 h 内使用	否
兰索拉唑	不可推注	溶于 100 mL 0.9%氯化钠溶液，应尽快使用，勿保存	是
雷贝拉唑	不可推注	以 0.9%氯化钠注射液 5 mL 溶解，溶解后的药液加入 100 mL 0.9%氯化钠溶液，2 h 内使用	否

4.4 PPI 的安全性

PPI 常见的不良反应包括：头痛、胃肠道症状（腹泻、恶心、胃肠胀气、腹痛、便秘）、口干、关节痛、肌痛、肌无力、间质性肾炎、视力模糊、过敏症、全血细胞减少、血小板减少、粒细胞缺乏症、肝功能障碍等。

长期使用 PPI（通常定义为 6 个月以上），应警惕 PPI 可能相关的潜在不良影响，包括肾脏疾病、痴呆、骨折、心肌梗死、小肠细菌过度生长、自发性细菌性腹膜炎、萎缩性胃炎、低镁血症、艰难梭状芽孢杆菌感染、肺炎、维生素 B₁₂ 和铁吸收不良、肿瘤等。长期使用 PPI，应采取处方精简原则，使用最低有效剂量，确保用药安全、有效、经济。

4.5 特殊人群用药

4.5.1 肝、肾功能减退患者 PPI 在人体内主要经肝脏代谢，经肾脏排泄。在肝、肾功能减退时，PPI 的选用及剂量调整需要考虑肝、肾功能减退时对药物在体内代谢、排泄的影响程度，按照说明书选择合适的 PPI。

4.5.2 老年患者 老年人胃内酸度与青年人类似，酸相关性疾病可以用 PPI 治疗。一般情况下，老年人肾功能不全和轻中度肝功能不全者的 PPI 药代动力学与青年人相似，无需调整剂量。但由于老年患者的用药特点，应在处方时候尽量考虑低剂量，短疗程的治疗方式。

4.5.3 儿童患者 目前 PPI 在中国均未获得儿童适应证。FDA 已批准奥美拉唑和艾司奥美拉唑用于 1 月以上婴幼儿，兰索拉唑用于 1 岁以上儿童，泮托拉唑可用于 5 岁以上儿童，但适应证仅限于小儿胃食管反流病和幽门螺杆菌感染的治疗，需根据体重计算儿童用药剂量。

4.5.4 妊娠期和哺乳期患者 PPI 用于妊娠妇女的临床资料有限，应充分评估患者的风险和获益。PPI 可少量通过血乳屏障，在哺乳期不建议使用。

表 8 PPI 在特殊人群中的应用

特殊人群	奥美拉唑		艾司奥美拉唑		兰索拉唑		泮托拉唑		雷贝拉唑		艾普拉唑	
	口服	针剂	口服	针剂	口服	针剂	口服	针剂	口服	针剂	口服	针剂
肝功能异常	严重者不超过 20 mg · d ⁻¹	无需调整	严重者不超过 20 mg · d ⁻¹		15 mg · d ⁻¹	严重者减少剂量	重度不超过 20 mg · d ⁻¹		无需调整	慎用		慎用
肾功能异常	无需调整		无需调整		15 mg · d ⁻¹	无需调整	无需调整		——			慎用
老人	无需调整		无需调整			慎用		不应超过 40 mg		慎用		无需调整

儿童	FDA 适应证 1 月以上		FDA 适 应证 1 月以上	FDA 适应证 1 岁以上	FDA 适应证 5 岁以上	不推荐 使用	婴幼儿 禁用
妊娠期	利大于 弊时使 用	可以 使用	慎用	利大于弊时使 用	利大于弊时使 用	利大于 弊时使 用	不建议 用
哺乳 期	暂停哺 乳	对婴 儿影 响较 小	暂停哺 乳	暂停哺乳	暂停哺乳	暂停哺 乳	暂停哺 乳

4.6 其它

国内外多个肿瘤化疗止吐指南共识提及 PPI 可用于化疗呕吐的防治^[57-59]，但基于目前的证据，不建议在常规化疗中使用 PPI 进行预防呕吐或可能发生的上消化道症状。若患者并发消化道症状可予短期 PPI 对症处理，且应尽量给予口服剂型；若继发消化道出血应在专科医生指导下作治疗性用药。

参考文献：

- [1] Zeng W. A price and use comparison of generic versus originator cardiovascular medicines: a hospital study in Chongqing, China[J]. BMC Health Services Research, 2013,13(1):390.
- [2] Ajumobi A B, Vuong R, Ahaneku H. Analysis of nonformulary use of PPI and excess drug cost in a Veterans Affairs population[J]. J Manag Care Pharm. 2012,18(1):63-67.
- [3] 张拥军,郭曙光,方健等.住院患者质子泵抑制剂使用合理性分析[J].中国药业, 2017,26(21):82-84.
- [4] 张石革. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护[J].中国执业药师,2015,12(7): 31-37.
- [5] Scally B, Emberson J R, Spata E, *et al.* Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(4):231-241.
- [6] Alhazzani W, Alshamsi F. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(1): 1-11.
- [7] Kanchan T, Geriani D. Curling's ulcer-Have these stress ulcers gone extinct?[J].Burns, 2015, 41(1): 198-199.
- [8] Kemp W J, Bashir A, Dababneh H, *et al.* Cushing's ulcer: Further reflections[J].Asian JNeurosurg, 2015,10(2):87-94.
- [9] Wei J, Jiang R C, Li L H, *et al.* Stress-related upper gastrointestinal bleeding in adult neurocritical care patients: a Chinese multicenter, retrospective study[J]. Current Medical Research and Opinion, 2018,34(8):1-7.
- [10] Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis[J].World J Crit Care Med,2016,5(1):57-64.

- [11] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急性胃黏膜病变急诊专家共识[J].中国急救医学,2015 (9):769-775.
- [12] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2015 版)[J].中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.
- [13] 中国医学会外科分会. 应激性黏膜病变预防与治疗-中国普通外科专家共识 (2015) [J].中国实用外科杂志,2015,35(7):728-730.
- [14] Barletta J F, Jeffrey F, Bruno J J, *et al.* Stress Ulcer Prophylaxis[J]. Critical Care Medicine,2016,44(7):1395-1405.
- [15] Sung J J, Barkun A, Kuipers E J, *et al.* Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding[J].Ann Intern Med,2009,150(7):455-464.
- [16] Bai Y, Chen D F, Wang R Q, *et al.* Intravenous Esomeprazole for Prevention of Peptic Ulcer Rebleeding: A Randomized Trial in Chinese Patients[J].Adv Ther ,2015,32(11):1160-1176.
- [17] Rostom A, Dube C, Wells G, *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002 (4):CD002296.
- [18] Vonkeman H E, Fernandes R W, van der Palen J, *et al.* Proton pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study[J]. Arthritis Res Ther,2007,9(3):R52.
- [19] Chan F K, To K F, Wu J C, *et al.* Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial[J]. Lancet, 2002, 359(9300):9-13.
- [20] Lanza K L, Chan F K, Quigley E M, *et al.* ACG Clinical Guideline: Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications[J].Am J Gastroenterol, 2009, 104:728-738.
- [21] Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015[J]. J Gastroenterol,2016,51(3):177-194.
- [22] Rostom A, Wells G, Tugwell P, *et al.* The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration meta analysis of randomized controlled trials[J]. J Rheumatol,2000,27(9):2203-2214.
- [23] Rostom A, Dube C, Wells G, *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev,2002,4 (4):CD002296.
- [24] Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, *et al.* The MAGIC Study Group. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study[J]. J Gastroenterol, 2014,49:814-824.
- [25] Lanas A, GarciaRodriguez L A, Arroyo M T, *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors.traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations[J]. Gut, 2006,55:1731-1738.
- [26] Nikolsky E, Stone G W, Kirtane A J, *et al.* Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009,54(14): 1293-1302.
- [27] Bhatt D L, Cryer B L, Contant C F, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010,363:1909-1917.
- [28] Hsu P I, Lai K H, Liu C P, *et al.* Esomeprazole With Clopidogrel Reduces Peptic Ulcer Recurrence, Compared With Clopidogrel Alone, in Patients With Atherosclerosis[J]. Gastroenterology, 2011,140(3):791-798.

- [29] Shalev A, Zahger D, Novack V, *et al.* Incidence, predictors and outcome of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(3):386-390.
- [30] Hallas J, Dall M, Andries A, *et al.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2006, 333(7571):726.
- [31] Lanás A, GarcíaRodríguez L A, Arroyo M T, *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations[J]. *Gut*, 2006, 55:1731-1738.
- [32] García R L A, Lin K J, Hernández-Díaz S, *et al.* Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications [J]. *Circulation*, 2011, 123:1108-1115.
- [33] Taha A S, Angerson W J, Prasad R, *et al.* Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(7):878-885.
- [34] Yeomans N D, Lanás A I, Talley N J, *et al.* Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(9):795-801.
- [35] Jensen B E, Hansen J M, Junker A B, *et al.* High prevalence of ulcer bleeding risk factors in dual antiplatelet-treated patients after percutaneous coronary intervention[J]. *Dan Med J*, 2015, 62(6): A5092.
- [36] Devi D P, Sushma M, Guido S, *et al.* Drug-induced upper gastrointestinal disorders requiring hospitalization: a five-year study in a South Indian hospital[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(12):859-862.
- [37] 抗栓治疗消化道损伤防治专家组. 抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(7):564-567.
- [38] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(10):813-824.
- [39] Bhatt D L, Cryer B L, Contant C F, *et al.* Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1909-1917.
- [40] 陈磊, 朱海航, 王璐, 等. 术前使用质子泵抑制剂对胃部内镜黏膜下剥离术相关性出血作用的初步研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(10):1839-1842.
- [41] Jung D H, Youn Y H, Kim J H, *et al.* Factors influencing development of pain after gastric endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(12):1119-1123.
- [42] Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, *et al.* Effect of a proton pump inhibitor or an H₂-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8):1610-1616.
- [43] 内镜黏膜下剥离术专家协作组. 消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(10): 1083-1086.
- [44] 中华医学会消化内镜学分会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年, 长沙)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7): 361-377.
- [45] 中华医学会消化内镜学分会. 胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术围手术期用药专家建议[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(10): 905-908.
- [46] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(12): 837-844.

- [47] Kaufman D W, Kelly J P, Rosenberg L, *et al.* Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey[J]. JAMA, 2002, 287(3): 337-344.
- [48] Freedberg D E, Kim L S, Yang Y X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4):706-715.
- [49] 曾英彤, 杨敏, 伍俊妍, 等. 药学服务新模式-处方精简(Deprescribing)[J]. 今日药学, 2017,27(6):390-393.
- [50] Farrell B, Pottie K, Thompson W,*et al.* Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline[J]. Can Fam Physician,2017,63(5):354-364.
- [51] 孙培红, 鲁云兰. 质子泵抑制剂的药理作用及临床应用[J].中国医院用药评价与分析, 2003, 3(3):180-184.
- [52] Miner P J, Katz P O, Chen Y, *et al.* Reanalysis of intragastric pH results based on updated correction factors for Slimline and Zinetics 24 single-use pH catheters[J]. Am J Gastroenterol, 2006,101(2):404-405.
- [53] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, *et al.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases-A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression[J].BMC Med, 2016,14(1):179.
- [54] Sung J J, Chiu P C, Chan F K L, *et al.* Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J].Gut,2018,67(10):1757-1768.
- [55] Freedberg D E, Kim L S, Yang Y X, *et al.* The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association[J].Gastroenterology,2017,152(4):706-715.
- [56] Johnson D A, Katz P O, Armstrong D, *et al.* The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus[J].Drugs, 2017, 77(5):547-561.
- [57] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC),中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会(ASMC). 肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014版)[J]. 临床肿瘤学杂志,2014,19(3):263-273.
- [58] Takeuchi H, Saeki T, Aiba K, *et al.* Japanese Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines 2010 for antiemesis in oncology: executive summary[J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(1):1-12.
- [59] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Antiemesis (Version 2) [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, [2018-04-30]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

附:参考说明书版本

口服:

奥美拉唑镁肠溶片(商品名:洛赛克 MUPS), 修改日期:2018年05月21日。

兰索拉唑肠溶胶囊(商品名:达克普隆), 修改日期:2016年07月11日。

泮托拉唑钠肠溶片(商品名:潘妥洛克), 修改日期:2016年11月28日。

雷贝拉唑钠肠溶片(商品名:波利特), 修改日期:2016年04月22日。

艾司奥美拉唑镁肠溶片(商品名:耐信), 修改日期:2018年03月27日。

艾普拉唑钠肠溶片(商品名:壹丽安), 修改日期:2014年01月15日。

针剂:

注射用奥美拉唑钠(供静脉滴注,商品名:洛赛克), 修改日期:2015年12月01日。

注射用兰索拉唑（企业：山东罗欣），修改日期：2015年12月11日。
 注射用泮托拉唑钠（商品名：潘妥洛克），修改日期：2015年09月06日。
 注射用雷贝拉唑钠（企业：山东罗欣），修改日期：2015年06月08日。
 注射用艾司奥美拉唑钠（商品名：耐信），修改日期：2018年05月25日。
 注射用艾普拉唑钠（商品名：壹丽安）。

起草专家组

顾问

杨敏	广东省人民医院	主任药师
葛卫红	南京鼓楼医院	主任药师

执笔

曾英彤	广东省人民医院	主任药师
沙卫红	广东省人民医院	主任医师
郑志华	广东省药学会	主任药师

成员（按姓氏笔划排列）

王若伦	广州医科大学附属第二医院	主任药师
王勇	广东省药学会	学术部主任
王燕	广州市第一人民医院	主任医师
布小玲	广东省人民医院	副主任医师
伍俊妍	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
刘世霆	南方医科大学南方医院	主任药师
劳海燕	广东省人民医院	主任药师
李健	中国人民解放军南部战区总医院	副主任医师
杨威	中山大学附属第一医院	副主任药师
吴晓松	暨南大学附属第一医院	主任药师
吴晓玲	广东省中西医结合医院	主任药师
吴新荣	中国人民解放军南部战区总医院	主任药师
邱凯锋	中山大学孙逸仙纪念医院	主任药师
何艳玲	广州市妇女儿童医疗中心	主任药师
陈吉生	广东药科大学附属第一医院	主任药师
陈杰	中山大学附属第一医院	副主任药师
林华	广东省中医院	主任中药师
郑锦坤	粤北人民医院	主任药师
唐洪梅	广州中医药大学第一附属医院	主任中药师
黄红兵	中山大学肿瘤防治中心	主任药师
黄际薇	中山大学附属第三医院	副主任药师
谢守霞	深圳市人民医院	主任药师
蔡庆群	广州中医药大学第一附属医院	主任中药师
熊艳	中山大学附属第一医院	主任医师
黎小妍	中山大学附属第六医院	主任药师
魏理	广州医科大学附属第一医院	主任药师

秘书

伦玉宁	广东省人民医院	主管药师
-----	---------	------