

湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则 (试行)

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是目前医院应用最为广泛的药物之一, 我国有研究报道, PPI 在医院消化系统用药约占 75.5% 的份额, PPI 的用药频度呈快速上升趋势, 尤其在外科领域使用量增长迅速。

伴随着 PPI 的长期、大量应用, 以及应用人群的不断扩大, 一些新的严重的不良反应逐步被发现。目前有关 PPI 的不良反应用报道包括胃肠道症状、肝肾毒性、神经系统症状、内分泌紊乱、皮肤过敏、视觉障碍等, 近年 PPI 相关的新的不良反应报道甚多, 如氯吡格雷抵抗, 镁含量低导致腿部痉挛、心律失常、癫痫发作的风险增大, 骨质疏松性骨折的风险增大, 可能会导致新生儿心脏缺陷等, 特别美国 FDA 所发布 PPI 的使用可能会增加难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻风险的预警, 同时许多相关的国内外医学文献也表明 PPI 的使用与难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻存在一定的相关性, 无疑给 PPI 临床用药带来了新的问题与挑战。

众多专家认为 PPI 治疗的风险源起用药不规范, 其中主要表现在超适应证给药和超疗程用药, 有研究报道全球接受 PPI 治疗的患者中有 25% -70% 并不具备 PPI 的适应证, 同时预计 PPI 超疗程比例在 30%-50% 之间。基于以上几方面, 在湖南省卫生和计划生育委员会的组织下, 由湖南省临床用药质量控制中心召集临床和药学领域的专家, 编写了《湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则》, 在广泛征求各领域专家意见后最终完稿并将予以颁布。其目的是进一步强化和规范 PPI 的合理, 同时也作为 PPI 合理应用考核评价的参考依据。

由于 PPI 在临床使用中部分内容仍然存在一些学术争议, 希望在本指导原则 (试行) 实施期间提出意见, 以便进一步完善。

袁 洪

2016 年 5 月 28 日

第一章质子泵抑制剂概述

一、质子泵抑制剂的作用机制

近年来随着质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）种类的不断增多以及其在临床运用的快速发展，PPI 常用于急、慢性消化系统疾病的治疗，包括上消化道出血、消化性溃疡、慢性胃炎、胃食管反流病等，且胃食管反流病尚缺乏有效的根治手段，目前一般推荐症状严重的患者根据疾病的反复情况进行按需维持治疗或长期维持治疗。PPI 亦被广泛用于应激性溃疡的预防，临床上极易造成 PPI 的长期大量使用。因此，规范和合理使用 PPI 成为临床需要普遍关注的重点话题。

PPI 均为弱碱性苯并咪唑衍生物，PPI 原药活性极小，在肠道吸收入血后能迅速转运至胃黏膜壁细胞，最后到达分泌小管和泡腔，该处强酸性（ $\text{pH}<1$ ），与 H^+ 结合质子化后带有正电荷，不能再反弥散进入细胞膜而局部聚集，在酸作用下进一步形成活性产物次磺酸和次磺酰胺，后者可与 H^+/K^+ -ATP 酶 α 亚基中的半胱氨酸残基上的巯基形成共价结合的二硫键，由此不可逆地使 H^+/K^+ -ATP 酶失活，从而抑制胃酸分泌，直到新的质子泵产生，壁细胞才恢复泌酸功能，因此 PPI 的药效比血浆药物半衰期长，通常每天用药 1 次，药效可持续 24 h。PPI 可抑制中枢或外周介导的胃酸分泌，无论对基础胃酸分泌还是各种形式的应激性胃酸分泌，都可产生有效的抑制作用，抑酸完全、作用强、抑酸时间长，抑酸能力大大超过 H_2 受体拮抗剂（ H_2 -RA）等所有传统抑酸药，从而使消化性溃疡病的治愈率也提高了近 20% 左右，同时解决了耐受性等诸多问题。

二、常用质子泵抑制剂的作用特点

自 1988 年第一个 PPI 奥美拉唑上市以来，全球已有 8 个 PPI 产品上市，我国有 6 个 PPI 产品上市。质子泵抑制剂已成为胃酸相关性疾病治疗的主要药物。

（一）第一代质子泵抑制剂的作用特点

优点：第一代 PPI 因为经济，花费少，目前已广泛应用于临床。

不足：药动学及药效学方面的局限性，包括起效缓慢、生物利用度低、半衰期短、效果不持久，夜间酸突破、不稳定性，抑酸效果受给药时间及食物的影响、依赖 CYP450 酶代谢、药物的相互作用及疗效的个体差异等。第一代 PPI 因为可以引起胃排空延迟、壁细胞肿胀和明显的停药后胃酸分泌反弹，所以临床应用有局限性。

1、个体差异及药物相互作用

①第一代PPI主要在肝脏通过细胞色素P450的同工酶系统CYP2C19和CYP3A4代谢。兰索拉唑与奥美拉唑的代谢机制基本相同，故能延长地西洋、苯妥英等药物的代谢与排泄。

②CYP2C19基因在人群中存在多态性，可分为两种表型：正常代谢型或快速代谢(extensive metabolite, EM)型和慢代谢(poor metabolite, PM)型。亚洲人群中12%~22%属PM型，而白种人仅有3%属PM型。PM患者对经CYP2C19代谢的药物清除率低，延迟了对奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑的清除，所以其血浆中药物浓度较高。在PM人群中，奥美拉唑的最大血药浓度与EM者相比约高7倍。PPI血药浓度的这种差异可能导致不同患者间抑酸效果的差异。

2、早晨餐前服药，抑酸作用最强

第一代PPI给药时间的不同对其24h抑酸作用有显著的影响。服药和进食时间均可以影响其药动学和抑制胃酸分泌的效果。晨起服用奥美拉唑(20mg)，胃内pH>3的时间约为14h，而在夜间服用同样剂量的奥美拉唑，胃内pH达到同样水平的的时间只有9h。因此传统的给药建议是在早餐（每天第1次进餐）前15~60min服用，此时胃内产酸的能力最强，PPI抑酸作用最强。

3、PPI治疗的失败：常常是由于违背了上述给药建议，特别是每晚一次的给药方案。PPI不能有效抑酸与服药时间不当有一定关系。

4、停用PPI 3天后，质子泵活性恢复正常，不至于引起胃酸持续下降。

5、多次给药，夜间酸突破现象(Nocturnal acid breakthrough, NAB)

①第一代PPI起效时间慢，需要多次给药方能取得最大抑酸效果，如使用3天才能达到最大的抑酸效果。由于起效慢，导致胃食管反流病(GERD)症状缓解较慢，从而限制了这些药物在按需治疗中的应用。

②不能 24h 抑制胃酸，夜间对胃内 PH 控制比较差，而胃食管反流病的症状多在夜间发生。即使每日两次给药亦可出现夜间 NAB，即在应用 PPI 标准剂量，每日 2 次情况下夜间胃内 pH 值 <4 的时间超过 60 min)。加大 PPI 剂量和使用新一代 PPI 均不能完全克服 NAB，往往要加用 H₂-RA，以减少 NAB 发生。

第一代质子泵抑制剂各品种的作用特点

1. 奥美拉唑 (omeprazole) 钠 (镁)

第一个用于临床的苯并咪唑类PPI, 与质子泵有两个结合部位, 具有脂溶性。其特点如下:

①服药0.5~3.5h后血浆浓度达高峰, 半衰期约0.5~1h。单剂量的生物利用度为35%, 多剂量生物利用度增至60%。口服后, 2小时内排泄约42%, 96h从尿中排出总量的83%。

②对基础及刺激后的胃酸分泌都有作用, 而与刺激物类型无关。对组胺、五肽胃泌素及刺激迷走神经引起的胃酸分泌有明显的抑制作用, 对H₂-RA不能抑制的由二丁基环腺苷酸引起的胃酸分泌也有强而持久的抑制作用。

③可口服或静脉给药。治疗消化性溃疡: 20mg/次, 1~2次/d, 十二指肠溃疡的疗程4周, 胃溃疡的疗程6~8周。治疗卓-艾综合征, 初始剂量为60mg/次, 1次/d。90%以上患者用20~120mg/d即可控制症状。如剂量大于80mg/d, 则应分2次给药。治疗反流性食管炎剂量为20~60mg/次, 1~2次/d; 晨起吞服或早晚各一次, 疗程通常为4~8周。治疗消化性溃疡出血, 静脉注射, 40mg/次, 每12小时1次, 连用3天。奥美拉唑作为高效抑酸剂, 近期疗效十分显著, 用药后几乎100%的症状得到控制, 溃疡愈合, 然而远期疗效不佳, 复发率高, 临床实践证明, 治疗一个疗程, 1年内复发率在40%~80%。

④奥美拉唑的不良反应报道最多的为头痛、耳鸣等中枢神经不良反应, 发生率在5%, 其次为消化系统不良反应, 平均发生率为3%。其他有血液系统不良反应的报道。对肝脏的毒性有血清氨基转移酶及碱性磷酸酶一过性升高的报告。据国外报道, 服用该药后, 人P 450 1A2 免疫活性蛋白及P 4501A1 酶的活性显著增高, 出现严重暴发性肝衰竭。因此, 肝脏严重受损者更不宜长期用药。奥美拉唑另一异乎寻常的现象是, 长期用药的患者发生了萎缩性胃炎, 他们的胃似乎有“加速衰老”的表现。长期使用可能引起高胃泌素血症, 也可能导致维生素B₁₂缺乏。为合理应用奥美拉唑, 减少或避免不良反应, 美国学者们推荐的“小剂量、短疗程”的疗法值得推广应用。

⑤因为本品可使胃内酸度下降, 有些药物的吸收可能会有所改变。因此在使用奥美拉唑或其它抑酸剂或抗酸剂治疗时, 酮康唑和伊曲康唑的吸收会下降。

2. 兰索拉唑 (lansoprazole) 钠

兰索拉唑在吡啶环4位上有含氟（F3）的烷氧基。其特点如下：

①亲脂性较强，因而在酸性条件下，可迅速透过壁细胞膜转变为次磺酸和次磺酰衍生物而发挥作用，可作用于质子泵的三个部位，结合位点比奥美拉唑多1个，生物利用度较奥美拉唑提高了30%。单剂给药后，平均半衰期为1.3~1.7h。本品半衰期虽短，但作用时间却很长，这可能是本品选择性进入壁细胞并在此长时间滞留所致。本品服药24小时后尿排泄率为13~14%。

②抑酸、细胞保护和促进溃疡愈合效果优于奥美拉唑，在抑酸分泌剂量时，有显著的预防黏膜损伤发生的作用，对醋酸所诱发的胃溃疡模型有明显的促进作用，效果优于奥美拉唑。

兰索拉唑的不良反应与奥美拉唑类似。

3、泮托拉唑（pantoprazole）

泮托拉唑为合成的二烷氧基吡啶化合物，具有选择性高、疗效好、低毒性的特点，被认为是一个很有前途的 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂。其特点如下：

①在中性、弱酸性和酸性条件下比奥美拉唑更稳定。

②在壁细胞小管中转化为嗜硫的环状次磺酰胺，与膜表面的 H^+/K^+ -ATP酶第5、6节段的半胱氨酸作用，形成复合物使酶失活。泮托拉唑只与两个位于质子泵的质子通道上的半胱氨酸序列结合，而奥美拉唑和兰索拉唑还分别与质子通道外与抑制作用无关的半胱氨酸序列结合，因此，泮托拉唑对壁细胞的选择性作用比奥美拉唑更专一，与质子泵结合具有更高的选择性，在分子水平上比奥美拉唑、兰索拉唑作用更为准确，生物利用度比奥美拉唑提高7倍，达75%以上，血浆半衰期为1.18h。

③与细胞色素P450酶的结合力较弱，并且能够通过硫酸基转移酶的II相代谢进行旁路代谢，因此在与其它药物联用时安全性和有效性均高于奥美拉唑或兰索拉唑。在代谢过程中有一个转硫基作用且对细胞色素P450依赖性酶的亲和力低，故抑制作用较弱，当与其它通过P450酶系代谢的药物伍用时，它的代谢途径可以通过第II酶系统进行，从而不易发生药物代谢酶系的竞争性作用，它与其它通过该酶系代谢的药物间的相互影响较小。（目前已对卡马西平、咖啡因、地西洋、双氯芬酸、地高辛、乙醇、格列苯脲、美托洛尔、硝苯地平、苯丙香豆素、苯妥英、茶碱、华法林和口服避孕药等，均未发现与泮托拉唑有明显临床意义的相互

作用)。

④泮托拉唑的线性动力学在肾功能不全、肝硬化患者或者老年患者中不变。有严重肾功能损害的患者服用泮托拉唑后，药物动力学效应无明显变化，因而无需调整剂量，甚至到肾功能衰竭的晚期亦如此。肝功能受损者剂量应酌减，严重肝功能障碍者一日剂量不应超过20mg。

⑤多剂量研究结果表明，40mg泮托拉唑是治疗胃十二指肠溃疡和胃-食管反流性疾病的最佳剂量。如果需要使用大于40mg的剂量，本品则显示出明显优于奥美拉唑的药物动力学特点。本品无论单次、多次口服或静脉给药，均呈剂量依赖性的线性关系，因此每当调整药物剂量时，其药物动力学与药效学效应具有可预见性，而奥美拉唑则缺乏这种剂量依赖性线性关系。

泮托拉唑的不良反应常为轻度，发生率较奥美拉唑低。

(二) 第二代质子泵抑制剂的作用特点

新一代PPI已在不同程度上克服了原有同类产品的某些缺陷，同时能增强对GERD及其他酸相关性疾病的疗效，在治疗GERD及其他酸相关性疾病时具有明显优势。其主要特点包括：①临床抑酸效果好；②抑酸作用起效快；③半衰期相对较长，24小时持续抑酸，昼夜均可维持较高的抑酸水平，夜间酸突破短；④疗效确切，个体差异小；药物代谢对CYP2C19酶的依赖性小，不受其基因多态性的影响；⑤与其他药物之间无相互影响；⑥不良反应少。

1. 雷贝拉唑 (rabeprazole) 钠

雷贝拉唑是一个部分可逆的 H^+/K^+ -ATP酶强抑制剂，较其他药物作用更快(对质子泵的抑制速度快于其他同类产品)、更持久、抑酸强度更强。

①可作用于 H^+/K^+ -ATP酶的4个部位，结合靶点增多；

②解离常数(pKa)值较高，较第一代PPI大，活化的pH范围明显增大，因此在壁细胞中能更快聚积，更快和更好地发挥作用，起效以及解除症状的速度均较第一代PPI快。

③主要代谢途径是在肝脏通过非酶途径代谢成为雷贝拉唑硫醚和碱基。只有极少部分经CYP2C19代谢形成去甲基雷贝拉唑，因此受CYP2C19多态性影响较小，无论在EM或PM人群中，胃内pH达到 >4.0 时无明显差别。与华法林、

地西洋、苯妥英、茶碱等合用时不会发生相互作用，是较安全的质子泵抑制剂。

④体外研究证实，PPI还具有杀灭幽门螺杆菌(HP)的作用，且以雷贝拉唑为最强。

雷贝拉唑对HP具有体外抗菌活性，最小抑菌浓度为1.57~3.13mg/ml，低于奥美拉唑和兰索拉唑，其可能与雷贝拉唑对HP有较强的亲和作用有关，雷贝拉唑除了抑制细菌尿素酶外还能与HP的许多其他分子结构结合。除此之外，雷贝拉唑的硫醚衍生物能够抑制对克拉霉素耐药的HP的生长与活性。

雷贝拉唑的不良反应及耐受性与奥美拉唑相似。

2. 埃索美拉唑 (esomeprazole) 镁

奥美拉唑是R型和S型两种光学异构体1:1的混合物，埃索美拉唑是奥美拉唑中作用强的单一S异构体，把药效差的R异构体剔除后，其抑酸作用大大增强，药效比奥美拉唑强而持久，作用较奥美拉唑强60%，对胃酸的持续控制和维持胃内酸度大于4的时间更长。临床试验表明，其对胃酸分泌的抵制作用明显高于奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑钠以及雷贝拉唑，是迄今控制胃酸的最强的质子泵抑制剂药物。

①首过效应较低，血浆清除率低，生物利用度和血浓度较奥美拉唑和R型异构体高。

②埃索美拉唑S型和奥美拉唑R异构体主要由肝细胞色素CYP2C19和CYP3A4介导，但对细胞色素P450的抑制能力弱于奥美拉唑和其他的R型异构体，且两种酶的代谢比例不同。R型异构体主要由CYP2C19代谢，其代谢为非活性物质的速率快，S型异构体更多地由CYP3A4代谢，对CYP2C19依赖性小，且代谢速率很慢，故药物之间相互影响小。生物利用度和血浆浓度较奥美拉唑或R型异构体为高，单次口服血药浓度达峰时间为1~2h，血浓度峰值随剂量而相应增高，半衰期延长2h以上。苯妥英治疗期间，当合用或停用埃索美拉唑时，建议监测苯妥英的血药浓度；上市后有报道，埃索美拉唑和华法林合用时，个别病例有临床显著性的国际标准化比率（INR）上升；因此埃索美拉唑与苯妥英或华法林合用时，需要监测。

③埃索美拉唑夜间酸抑制能力强，药效呈现时间剂量依赖性。

④蛋白结合率 97%。老年人、肾功能不全和轻中度肝功能不全患者的血浆浓

度，时间曲线下面积与正常人相似，所以不需调整剂量。严重肝功能不全的患者需相应减量。

⑤小肠内吸收，口服后吸收比较一致，个体差异少，对疗效的预测性好，也是优于奥美拉唑之处。

3. 艾普拉唑（Esomeprazole）

艾普拉唑属不可逆型质子泵抑制剂，其结构属于苯并咪唑类。艾普拉唑经口服后选择性地进入胃壁细胞，转化为次磺酰胺活性代谢物，与 H^+/K^+ -ATP酶上的巯基作用，形成二硫键的共价结合，不可逆抑制 H^+/K^+ -ATP酶，产生抑制胃酸分泌的作用。

药代动力学试验显示，连续用药与单次用药相比，艾普拉唑的药动学参数无明显改变，在体内无蓄积。连续口服4天以上后，血浆中艾普拉唑的浓度可达稳态。与空腹比较，进食可延迟血药浓度的达峰时间，但对其它药代动力学参数影响不大。

由于艾普拉唑抑制胃酸分泌，可影响依赖于胃内pH值吸收的药物（如伊曲康唑等）的生物利用度，合用时应注意调整剂量或避免合用。体外试验和代谢研究的结果提示肝脏CYP3A4酶参与本品的代谢，但目前尚不能确定CYP3A4酶为本品的主要代谢酶。

二、质子泵抑制剂给药方式

PPI的给药方式主要有：口服给药、静脉用药及通过胃管胃内给药。

① PPI在酸性液体环境中均不稳定，口服遇胃酸也易降解，故制药时将其制成肠溶制剂，至小肠中才溶解吸收。

②在昏迷的患者或不能口服药物的情况下的使用

选择PPI种类应考虑到PPI为弱碱性制剂，对酸不稳定。目前市面上常用的PPI中，进口或合资的埃索美拉唑镁肠溶片以及奥美拉唑镁肠溶片能在不含碳酸盐的水中溶解，通过胃管给药。

③静脉用药：静脉应用PPI提高胃内pH有确切疗效。

三、质子泵抑制剂的不良反应

随着PPI在临床上广泛应用，除了常见的不良反应外，其导致的以下不良反

应也逐渐受到关注：（1）骨折的风险及对钙吸收的影响，长期服用 PPI 会增加骨折及骨质疏松的风险。（2）感染的风险，有研究表明，长期使用 PPI 是腹膜炎、肺炎以及耐万古霉素肠球菌定植的危险因素。长期使用 PPI 的人群，胃内 pH 升高，失去胃酸屏障而导致胃肠道微生物群的特定细菌群的改变从而有利于艰难梭菌的感染。（3）胃泌素升高及相关改变，长期使用 PPI 至胃内酸度降低可以促进胃窦 G 细胞产生胃泌素，一方面直接刺激壁细胞分泌胃酸，另一方面刺激分布于胃肠道黏膜中的肠嗜铬样细胞释放组胺，组胺再通过组胺受体刺激壁细胞分泌胃酸。高胃泌素血症是否会导致肠嗜铬样细胞、壁细胞以及胰腺、结肠内一些类型的上皮细胞突变、增生、癌变等问题引起了临床的关注。因此规范 PPI 的临床使用具有重要的意义。

第二章质子泵抑制剂在消化系统疾病中的临床应用

PPI 是治疗胃和十二指肠溃疡、胃食管反流病、手术吻合口溃疡和卓-艾综合征等酸相关性疾病以及非甾体类抗炎药相关胃肠病变的首选药物。胃泌素瘤即卓-艾综合征，是以难治性或非寻常性消化性溃疡、高胃酸分泌、非 β 胰岛细胞瘤为特征的临床综合征，消化性溃疡见于 90%~95% 的胃泌素瘤病人，其临床症状常与普通消化性溃疡病人类似。

目前临床常用的 PPI 包括注射用奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑，口服药物有泮托拉唑、雷贝拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑及艾普拉唑。

【消化性溃疡】

抑酸治疗是缓解消化性溃疡症状的最主要措施，PPI 是首选的药物。胃内酸度降低与溃疡愈合存在直接关系。如果用药物抑制胃酸分泌，使胃内 pH 值升高 ≥ 3 ，每天维持 18~20h，则可使几乎所有十二指肠溃疡在 4 周内愈合。消化性溃疡的治疗通常采用标准剂量的 PPI（见表 1），每日 1 次，早餐前半小时服药，胃溃疡服药疗程为 6~8 周，十二指肠溃疡为 4 周，通常内镜下溃疡愈合率均在 90% 以上。对于存在高危因素及巨大溃疡的患者建议适当延长疗程。PPI 的应用可减少上消化道出血等并发症的发生率。对于 HP 阳性的消化性溃疡应常规行 HP 根除治疗，在抗 HP 治疗结束后，仍应继续使用 PPI 至疗程结束。消化性溃疡合并出血时，可使用大剂量的 PPI，采用静脉给药。

PPI 应用于抗 HP 治疗时，通常采用双倍标准剂量，分每日 2 次给药，疗程 10~14 天。

表 1 标准剂量 PPI 治疗消化性溃疡的使用

Table 1 Standard Dose of PPI for the Treatment of Peptic Ulcer

	药物名称 Drug Names	单次剂量 Dosage	频次 Frequency
注射用药	注射用奥美拉唑	40mg/60mg*	Qd
	注射用泮托拉唑	40 mg/80 mg*	Qd

	注射用兰索拉唑	30 mg	Qd
	注射用埃索美拉唑	40 mg	Qd
口服用药	泮托拉唑肠溶胶囊/片	40 mg	Qd
	雷贝拉唑肠溶片	10 mg	Qd
	雷贝拉唑肠溶胶囊	10 mg	Qd
	奥美拉唑肠溶片/胶囊	10 mg/20 mg	Qd
	兰索拉唑片/肠溶片	30mg	Qd
	兰索拉唑胶囊/肠溶胶囊	30 mg	Qd
	埃索美拉唑肠溶片	20 mg	Qd
	艾普拉唑肠溶片	10 mg	Qd

*：前者为十二指肠溃疡、胃溃疡和反流性食管炎的患者剂量，后者为卓-艾综合征患者的推荐剂量。

【慢性胃炎】

有胃黏膜糜烂和（或）以反酸、上腹痛等症状为主的慢性胃炎，可根据病情或症状严重程度选用抗酸剂、H₂-RA 或 PPI。胃酸和胃蛋白酶在胃黏膜糜烂（尤其是平坦糜烂）、反酸和上腹痛等症状的发生中起着重要作用，抗酸或抑酸治疗对愈合糜烂和消除上述症状有效。抗酸剂作用短暂，而 PPI 抑酸作用强而持久，可根据患者病情或症状严重程度选用。

【胃食管反流病】

2014 年中国胃食管反流病专家共识意见的相关内容如下：

1. PPI 是胃食管反流病治疗的首选药物，单剂量 PPI 治疗无效可改用双倍剂量，一种 PPI 无效可尝试用另一种 PPI；在食管炎愈合率、愈合速度和反流症状缓解率方面，PPI 均优于 H₂-RA，是治疗 GERD 的首选药物。对于单剂量 PPI 治疗未完全缓解的患者，有研究显示换用另一种 PPI 治疗或将原有 PPI 剂量加倍两种方法均可改善症状，无显著差异。在使用双倍剂量 PPI 时，应分两次分别在早餐前和晚餐前服用。研究显示，这样的给药方式与早餐前 1 次服用双倍剂量 PPI 相比，能更好地控制胃内 pH 值。

2. 为了达到更理想的症状控制和食管炎愈合状态，PPI 治疗的疗程至少应为

8 周。

3. 对于合并食管裂孔疝的胃食管反流病患者以及重度食管炎患者，PPI 剂量通常需要加倍；食管裂孔疝是 PPI 治疗失败的危险因素之一。食管裂孔疝是 GERD 患者单倍剂量 PPI 治疗失败的主要危险因素之一，使用双倍剂量 PPI 可能有效，但这一结果仍需大样本随机对照研究来验证。

4. 胃食管反流病患者维持治疗包括按需治疗和长期治疗，其中非糜烂性反流病和轻度食管炎患者可采用按需治疗，PPI 仍为首选药物；非糜烂性反流病（NERD）及无严重并发症的 GERD 患者通过按需或间歇治疗能很好地控制症状。减量及按需维持治疗均是 GERD 患者长期治疗的有效策略，可促使患者生活质量的持续改善及黏膜愈合，就依从性而言，按需治疗更有优势。

5. PPI 停药后症状复发、重度食管炎患者通常需要 PPI 长期维持治疗；现有研究显示，停用 PPI 后仍然存在症状的 GERD 患者，以及存在重度食管炎和 Barrett 食管的患者需要 PPI 长期维持治疗。

6. 胃食管反流病合并食管狭窄的患者经扩张后需 PPI 维持治疗，以改善吞咽困难的症状及减少再次扩张的需要，口服 PPI 可降低食管狭窄扩张术后的复发率。

【卓-艾综合征】

5. 胃泌素瘤是一种胃肠胰神经内分泌肿瘤，以难治性、反复发作或不典型部位的消化性溃疡、高胃酸分泌为特征，也称卓-艾综合征。PPI 治疗胃泌素瘤或 G 细胞增生等致胃泌素分泌增多而引起的消化性溃疡病效果优于 H₂-RA。对胃泌素瘤的治疗，通常应用双倍标准剂量的 PPI，分每日 2 次用药，若胃基础胃酸分泌量（BAO）>10mmol/h，则还需增加剂量，以达到理想的抑酸效果为止。对胃泌素瘤根治性手术的患者，由于术前患者长期处于高胃泌素血症状态，术后仍需继续采用抑酸治疗，维持一段时间。

第三章 质子泵抑制剂在预防应激性溃疡时的临床应用

第一节 应激性溃疡的概述

一、定义

应激性溃疡(stress ulcer, SU 又称应激性黏膜病变 stress related mucosal disease, SRMD)是指机体在各类严重创伤、危重疾病或严重心理疾病等应激状态下,发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变,严重者可并发消化道出血、甚至穿孔,可使原有疾病的程度加重及恶化,增加病死率。因而,预防 SU 是救治危重症患者不可忽视的环节。SU 在内镜下可表现为急性胃黏膜病变,如急性糜烂性胃炎、急性出血性胃炎、消化道溃疡等。

SU 的病灶有 4 大特点:①急性病变,在应激情况下产生;②多发性的;③病变散布在胃体及胃底含壁细胞的泌酸部位,胃窦部甚为少见,仅在病情发展或恶化时才偶尔累及胃窦部;④一般不伴高胃酸分泌。通常由严重脑外伤或颅内外科手术后所导致的 SU,称 cushing 溃疡,常在外伤或术后 3~10 天内发生,可能由于颅内压增高直接刺激了迷走神经或通过丘脑垂体肾上腺轴使胃酸分泌显著增加,造成溃疡;或者由烧伤引起的,常在烧伤后 1 周内发生。

二、发病率及预后

重症监护病房(ICU)中的危重症患者在发病后的 24 h 内即可发生应激相关的胃肠道黏膜损伤,发病后的 1~3 d 内胃镜检查发现 75%~100%的危重症患者出现胃黏膜损伤, SU 并发出血的发生率为 1%~17%,平均为 8%, SU 并发穿孔的发生率约为 1%,但出血、穿孔一旦发生,病死率将明显升高,可达 50%~80%,为 ICU 患者常见死亡原因之一。最近一项研究发现急性胃黏膜病变已经是我国上消化道出血的第二常见原因。

三、应激源和危险因素

1. 诱发 SU 的基础疾病称为应激源,根据 2015 版应激性溃疡防治专家建议提到常见的应激源如下:(1)严重颅脑、颈脊髓外伤(又称 Cushing 溃疡);(2)严重烧伤,烧伤面积>30%(又称 Curling 溃疡);(3)严重创伤、多发伤;(4)各种困难、复杂的手术;(5)脓毒症;(6)多脏器功能障碍综合征(MODS);(7)休克,心、肺、脑复苏后;(8)严重心理应激,如精神创伤、过度紧张等;(9)心脑血管意外等。

2. 在上述应激源存在的情况下，以下危险因素会增加 SU 并发出血的风险：
- (1) 机械通气超过 48 h；
 - (2) 凝血机制障碍；
 - (3) 原有消化道溃疡或出血病史；
 - (4) 大剂量使用糖皮质激素或合并使用非甾体类抗炎药；
 - (5) 急性肾功能衰竭；
 - (6) 急性肝功能衰竭；
 - (7) 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)；
 - (8) 器官移植等。

四、SU 的发病机制

在原发病早期发生的 SU，常位于胃的近端（胃底、胃体部），而在原发病的后期，SU 常位于胃的远端和十二指肠。尚不清楚两者的病理生理机制是否有区别，但目前认为胃黏膜防御机能降低与胃黏膜损伤因子作用相对增强是 SU 发病的主要机制。

1. 胃黏膜防御机能减低：在应激状态下黏膜局部发生的微循环障碍可导致胃肠道黏膜缺血，危重症患者常合并胆汁及其他毒素反流，使得黏膜屏障（碳酸氢盐）及上皮屏障功能降低。

2. 胃黏膜损伤因子增强：在各种损伤因素中，胃酸的作用最为重要。在发病早期胃酸分泌增加，其他损伤因子如胃蛋白酶原等分泌增多，以及在缺血情况下可产生各类炎症介质。

3. 神经内分泌失调：下丘脑、室旁核和边缘系统是对应激的整合中枢，促甲状腺素释放激素(TRH)、5-羟色胺 (5-HT)、儿苯酚胺等中枢介质可能参与并介导了 SU 的发生。

第二节 ICU 患者和非 ICU 患者预防应激性溃疡

使用质子泵抑制剂的规范

一、ICU 危重患者使用药物预防应激性溃疡

(一) ICU 患者发生应激性溃疡的危险因素

加拿大急诊护理团队对 SU 进行了一个多中心前瞻性队列研究，该研究对 2252 例消化道出血危重患者的出血危险因素单因素回归分析显示，导致消化道出血风险从高到低依次为机械通气 (OR=25.5)、凝血障碍(OR=9.5)、脓毒血症(OR=7.3)、肝功能衰竭(OR=6.5)、低血压(OR=5.0)、肾功能衰竭(OR=4.6)、肠内营养(OR=3.8)、糖皮质激素给药 (OR=3.7)、器官移植(OR=3.6)、抗凝治疗(OR=3.3)。经多因素分析回归分析显示，机械通气 (OR=15.6)、凝血障碍(OR=4.3) 独立危险因素。其后，国际上所有 SU 预防指南均引用该研究成果。

(二) ICU 危重患者使用药物预防 SU 的指征：

1、具有以下 1 项高危因素的患者应使用预防药物：

- (1) 机械通气超过 48 h；
- (2) 凝血机制障碍[国际标准化比值 (INR) > 1.5，血小板 < $50 \times 10^9/L$ 或部分凝血酶原时间 > 正常值 2 倍]；
- (3) 1 年内有消化道溃疡或出血病史；
- (4) 严重颅脑、颈脊髓外伤 (颅脑损伤格拉斯哥昏迷评分 ≤ 10 分)；
- (5) 严重烧伤 (烧伤面积 > 30%)；
- (6) 严重创伤、多发伤 (创伤程度评分 ≥ 16)；
- (7) 各种困难、复杂的手术，如复杂肝脏手术、器官移植、手术时间较长 (> 3 h) 等；
- (8) 急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭；
- (9) 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)；
- (10) 休克或持续低血压 (持续低血压 > 30 min 指收缩压 < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或较基础血压降低 > 40 mm Hg)；
- (11) 脓毒症；
- (12) 心脑血管意外；
- (13) 严重心理应激，如精神创伤、过度紧张等。

(1)

2、同时具有以下任意两项危险因素的患者也应考虑使用预防药物：

- (1) ICU 住院时间>1 周；
- (2) 粪便隐血持续时间> 3 d；
- (3) 大剂量使用糖皮质激素（剂量>氢化可的松 250mg/d）
- (4) 合并使用非甾体类抗炎药

二、非 ICU 患者预防使用质子泵抑制剂的规范

非 ICU 患者预防 SU 的指征：对于非重症病人应综合评估 SU 的风险，必要时加以预防。

美国学者Herzig等在2013年进行了一项纳入75723 例非重症病人的大型队列研究，将众多危险因素进行归类评分，发现合并独立危险因素越多，发生应激性消化道出血的风险越高。并建立SU致消化道出血的临床风险评分系统。其中对于中高危病人，如果不采取预防措施，出血发生率可达1.16%，高危病人甚至可达3.24%以上，如果采取预防措施，出血发生率至少可降低一半。具体评分可参考表2。

表2 应激性胃溃疡致消化道出血的临床风险评分系统

Table 2 Clinical Risk Scoring System of Gastrointestinal Bleeding Caused by Stress Ulcer

危险因素	评分
Risk Factors	Scores
年龄>60 岁	2
男性	2
急性肾功能不全	2
肝脏疾病 ^a	2
脓毒症 ^b	2
预防性抗凝药物 ^c	2
凝血障碍（基于实验室检查指标或用药） ^d	3
合并内科疾病 ^e	3

注：低危<7 分，低中危 8~9 分，中高危 10~11 分，高危>12 分。

注：a. 任何肝脏相关疾病，包括急性和慢性肝炎（感染或非感染）；急性、亚急性和慢性肝功能不全；慢性肝病，包括肝昏迷、门静脉高压、肝肾综合征和（或）其他后遗症；肝坏死或梗死；肝移植病史。

b. 包括识别或未识别病原菌的脓毒血症或菌血症。

c. 皮下注射普通肝素和剂量 ≤ 60 mg/d 的依诺肝素。

d. 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ，或 INR > 1.5 或 APTT > 2 倍正常值上限，或使用依诺肝素剂量 > 60 mg/d。

e. 需要相关内科药物治疗（除了普外科、外科亚专科、妇产科、神经病科和精神科疾病以外）。

三、预防SU的措施

1. 积极处理基础疾病和危险因素，消除应激源：抗感染、抗休克，纠正低蛋白血症、电解质和酸碱平衡紊乱，防治颅内高压，保护心、脑、肾等重要器官功能。对原有溃疡病史者，在重大手术前可进行胃镜检查，以明确是否合并溃疡。

2. 加强胃肠道监护：可插入胃管，定期定时监测胃液pH值，必要时进行24 h胃内pH监测，并定期监测血红蛋白水平及粪便隐血试验。

3. 应尽早肠内营养：数项观察性临床研究发现，早期肠内营养对于危重症患者不仅具有营养支持作用，持续的食物刺激有助于维持胃肠黏膜的完整性、增强黏膜屏障功能；可能对预防SU有重要作用。

4. 高度重视围手术期处理，尽量去除SU的危险因素，并采用快速康复措施减轻手术应激；对于需要急诊手术的严重创伤、严重感染或感染性休克病人，应遵循损伤控制外科理念，避免在危重症基础上增加过重的手术应激，争取以最小的创伤控制病情，待病情稳定后再择期进行确定性手术。

5. 药物预防的目标是控制胃内pH ≥ 4 。研究证实质子泵抑制剂（PPI）能够迅速改变胃内酸性环境（pH ≥ 6 ）。

四、药物选择

临床常用的预防SU的药物包括：抗酸药、胃黏膜保护剂、H₂-RA、PPI等。抗酸药和胃黏膜保护剂降低SU相关出血风险的效果不及PPI或H₂-RA针剂。PPI

是预防 SU 的首选药物，其次是 H₂-RA。2014 年发表的 meta 分析文章指出，纳入了已经发表的对比静脉注射给药质子泵抑制剂和 H₂-RA 的随机对照实验，静脉使用泮托拉唑和奥美拉唑是等效的。

(1) 具备应激源但不具备高危因素的低风险人群：

H₂-RA 类：法莫替丁 20mg，雷尼替丁 150mg，西咪替丁 400mg，均 1 次/d（药效可持续 12h）。并依据药物经济学原则选择药物。

(2) 具备应激源同时具备单个高危因素的高风险人群：

①H₂-RA 类：法莫替丁 20mg，雷尼替丁 150mg，西咪替丁 400mg，均 2 次/d。

②PPI 类：奥美拉唑 20~40mg，qd；泮托拉唑 40mg，qd；兰索拉唑 30mg，qd；雷贝拉唑 10~20mg，qd；埃索美拉唑 20~40mg，qd。首选口服，不能口服者才考虑静脉给予。并依据药物经济学原则选择药物。

(3) 具备应激源同时具备多个（两个及以上）高危因素的高风险人群：

静脉给予奥美拉唑 40mg，q12h；泮托拉唑 80mg，qd 或 40mg，q12h；兰索拉唑 30mg，q12h；埃索美拉唑 40mg，q12h。并依据药物经济学原则选择药物。

(4) 对于非 ICU 的中高危人群，应在危险因素出现后，按照上述（2）的方法给药。

(5) 对于非 ICU 的高危人群，应在危险因素出现后静脉注射或滴注 PPI，使胃内 pH 迅速上升至 4 以上，药物的用法同上述（3）。

(6) 一旦发生 SU 出血，应积极治疗原发病，同时立即采取各种措施控制出血：

推荐使用 PPI 针剂如奥美拉唑或埃索美拉唑，首剂 80 mg 静脉推注，以后 8 mg/h 维持。视情况可联合应用生长抑素类药物、止血药物。

五、停药指征

目前尚无明确的预防 SU 停药指征，建议以患者临床出血的风险降低，可耐受肠道营养、临床症状开始好转或转入普通病房为预防 SU 停药时机。但对于存在高酸分泌情况（如头颅手术、严重烧伤）的患者，建议至能经口进食满足所需营养时停药。

参考文献:

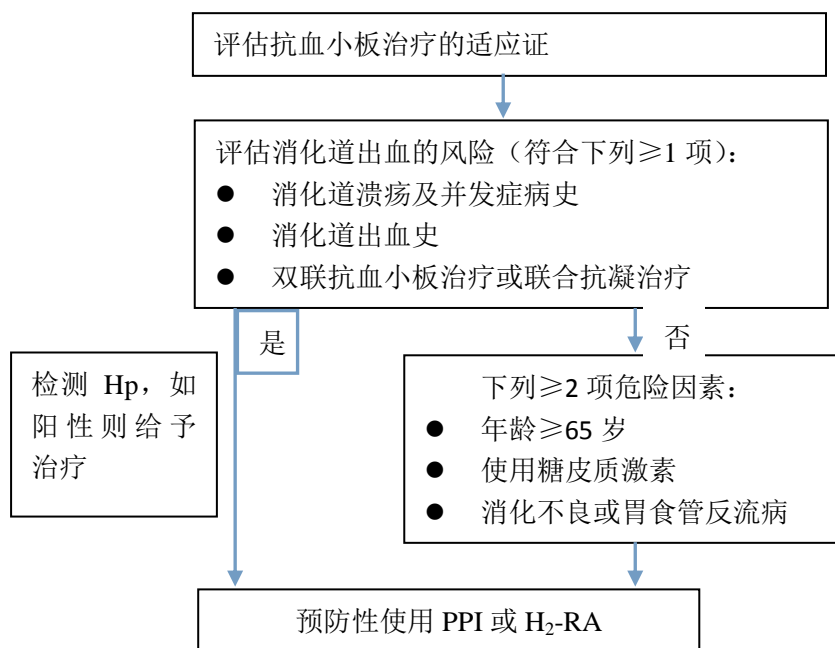
- [1]中华医学会外科学分会.应激性粘膜病变预防与治疗——中国普外科专家共识(2015).中国实用外科杂志 2015, 35(7): 728-730.
- [2]应激性溃疡防治专家组.应激性溃疡防治专家建议(2015版).中华医学杂志 2015, 95(20): 1555-1557.
- [3] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group[J]. N Engl J Med, 1994, 330(6): 377-381.
- [4]Herziq SJ, Roehberg MB, Feinbloom DB, Howell MD, Ho KK, Nqo LH, Marcantonio ER. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. J Gen Intern Med, 2013, 28(5): 683-90.
- [5]GrubeRR, MayDB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. Am J Health Syst Pharm, 2007, 64(13): 1396-1400.
- [6]Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Crit Care Nurse. 2006, 26(1): 18-20, 22-28.
- [7]EAST practice management guidelines committee. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis[EB/OL].www.east.org /Content/documents /practice management guidelines /stress-ulcer-prophylaxis.
- [8] Messori A, Fadda V, Maratea D, Gatto R, Trippoli S, De Rosa M, Marinai C. Intravenous proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: determining statistical equivalence according to evidence-based methods. Int J Clin Pharmacol Ther. 2014 Oct;52(10):825-829.

第三节抗血小板药物相关的应激性溃疡的防治

一、用药指征

长期抗血小板药物治疗患者消化道损伤的筛查与预防

为了最大程度地减少抗血小板治疗的消化道损伤，建议临床医生采用标准化的流程进行风险评估和筛查（图 1）。



Hp: 幽门螺杆菌; PPI: 质子泵抑制剂; H₂RA: H₂受体拮抗剂

图 1 减少抗血小板治疗患者消化道损伤的处理流程

Figure 1 Processing Flow of Reducing Gastrointestinal Injury in Patients with Antiplatelet Therapy

二、抗血小板药物消化道损伤的处理

1. 停用抗血小板药物：发生消化道损伤时是否停用抗血小板药物，需根据消化道损伤的危险和心血管病的危险个体化评价。如果患者仅表现为消化不良症状，可不停用抗血小板药物而给予抑酸药；如患者发生活动性出血，常需停用抗血小板药物直到出血情况稳定。但某些患者因停用抗血小板药物会增加血栓事件风险，尤其是 ACS、植入裸金属支架 1 个月内、药物涂层支架 6 个月内的患者，建议尽量避免完全停用抗血小板药物。患者联合使用多种抗血小板和抗凝药物时，如果发生出血，应考虑减少药物种类和剂量。当严重消化道出血威胁生命时，可能需要停用所有的抗凝和抗血小板药物，停药 3~5d 后，如出血情况稳定，可重

新开始使用阿司匹林或氯吡格雷，尤其是心血管病高危风险的患者。

阿司匹林导致的消化道出血在经过 PPI 治疗和(或)内镜下止血后，在严密监测下至少观察 24 h，如没有发生再出血，可重新开始抗血小板治疗，但需与 PPI 联合用药，同时密切监测患者出血复发的可能。

2. 关于替代治疗：对于溃疡出血复发危险较高的患者，不建议用氯吡格雷替代阿司匹林，而应该给予阿司匹林和 PPI 联合治疗。目前没有证据显示其他抗血小板药物能够安全、有效替代阿司匹林，尤其是作为心血管病一级预防。

3. 消化道损伤的治疗：应选择 PPI、H₂-RA 和黏膜保护剂，其中 PPI 是预防和治疗阿司匹林相关消化道损伤的首选药物。急性消化道出血总的治疗原则是：多学科合作共同商讨，平衡获益和风险以决定是否停用抗血小板药物；大剂量静脉应用 PPI；必要时输血或内镜下止血。急性、严重出血的患者需暂时停用抗血小板药物，并严格掌握输血适应证，对血液动力学稳定、血细胞比容>25%或 Hb>80g/L 的患者可暂不输血。经过积极治疗严重出血仍然不能控制，必要时可输血小板。对于上消化道出血风险较低者，不建议常规预防性应用 PPI、H₂-RA。

4. Hp 根除治疗：所有需长期服用抗血小板药物的患者建议检测并根除 Hp。目前推荐 PPI、克拉霉素、阿莫西林加铋剂的四联疗法，疗程 10~14 d。其他可选方案包括三联疗法、序贯疗法及个体化治疗等。

三、药物选择

①H₂-RA 类：法莫替丁 20mg，雷尼替丁 150mg，西咪替丁 400mg，均 2 次/d。

②PPI 类：奥美拉唑 20~40mg，qd；泮托拉唑 40mg，qd；兰索拉唑 30mg，qd；雷贝拉唑 10~20mg，qd；埃索美拉唑 20~40mg，qd。首选口服，不能口服者才考虑静脉给予。并依据药物经济学原则选择药物。建议根据患者具体情况，决定 PPI 联合应用的时间，高危患者可在抗血小板药物治疗的前 6 个月联合使用 PPI，6 个月后改为 H₂-RA 或间断服用 PPI。

【参考文献】

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），中华内科杂志，2013，52（3）：264-268

第四节 非甾体抗炎药相关的应激性溃疡的防治

一、用药指征

大约 15%~30%应用非甾体抗炎药（NSAID）和阿司匹林的患者会发生消化性溃疡，其中 2%~4%的患者可能发生溃疡出血或穿孔。NSAID 溃疡并发症的预防可根据不同的风险程度采用不同方案。

根据 2009 年美国胃肠病学院 NSAID 溃疡并发症预防指南，将 NSAID 溃疡并发症的风险等级分为高风险、中风险和低风险，给予相应的预防建议，详见表 3。

表 3 NSAID-溃疡并发症预防建议

Preventive suggestion for the NSAID-related complications		
风险等级	危险因素	预防建议
Risk Levels	Risk Factors	Preventive suggestion
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 NSAID 和阿司匹林，如不能停用，则选用选择性 COX-2 抑制剂加高剂量 PPI
中风险（1~2 个危险因素）	1. 年龄 >65 岁 2. 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、抗凝剂或糖皮质激素	单独选用选择性 COX-2 抑制剂或非选择性 NSAID 加 PPI
低风险（无危险因素）	无危险因素	可以应用非选择性 NSAID

注：NSAID 为非甾体抗炎药；COX-2 为环氧合酶-2

二、药物选择

1. PPI 是治疗 NSAID 溃疡的首选药物，其能高效抑制胃酸分泌，显著改善患者的胃肠道症状，预防消化道出血，并能促进溃疡面愈合。

2. 胃粘膜保护剂可增加 PG 合成、清除并抑制自由基、增加胃粘膜血流等作用，对 NSAID 溃疡有一定的治疗作用。

3. 药物选择：

①H₂-RA 类：法莫替丁 20mg，雷尼替丁 150mg，西咪替丁 400mg，均 2 次/d。

②奥美拉唑 20~40mg, qd; 泮托拉唑 40mg, qd; 兰索拉唑 30mg, qd; 雷贝拉唑 10~20mg, qd; 埃索美拉唑 20~40mg, qd。首选口服, 不能口服者才考虑静脉给予。并依据药物经济学原则选择药物。

三、用药疗程或停药指征

长期服用 NSAID 和阿司匹林是导致消化性溃疡病复发的另一重要因素, 如因原发病需要不能停药者可更换为选择性 COX-2 抑制剂, 并同时服用 PPI。

对合并 HP 感染者, 应行根除治疗。对不能停用 NSAID 和阿司匹林药物者, 使用 PPI 预防溃疡复发的效果显著优于 H₂RA。从药理机制上讲, 选择性 COX-2 抑制剂可避免 NSAID 和阿司匹林对 COX 非选择性抑制, 减少消化道黏膜损伤的发生, 但研究表明, 仍有 1%~3% 高危人群使用选择性 COX-2 抑制剂发生溃疡, 因此对此类患者仍建议同时使用 PPI 维持治疗。

多项临床研究采用 PPI 4~8 周为一个疗程, 预防和治疗需长期服用 NSAID 的患者的胃肠黏膜损伤; 根据患者胃肠黏膜损伤的情况减停 PPI, 但尚无明确的疗程推荐。不推荐上消化道出现风险较低的患者常规预防性使用 PPI 或 H₂RA, 其从预防性用药中的获益并不多。

参考文献:

- [1] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范 (2013 年深圳). 中华消化杂志, 2014, 34 (2): 73-76
- [2] 中国医院协会药事管理专业委员会. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

第五节 糖皮质激素相关的应激性溃疡的防治

一、用药指征

目前对于使用糖皮质激素的人群是否要应用 PPI 预防胃粘膜损伤,相关指南并没有直接证据。但依据外源性糖皮质激素致溃疡作用的危险因素,建议:

对于使用糖皮质激素联用非选择性 NSAID 的人群,无论何种剂量,都应予以 PPI 预防胃黏膜损伤;对于给药剂量(以泼尼松为例)大于 0.5mg/(kg.d)人群,或长期服用维持剂量: 2.5~15.0mg/d 人群,应密切关注其胃肠道出血症状,必要时予以 PPI。根据患者胃肠粘膜损伤的情况减停 PPI,暂没找到明确的有关疗程的指导性意见。

二、药物选择

①H₂-RA 类: 法莫替丁 20mg, 雷尼替丁 150mg, 西咪替丁 400mg, 均 2 次/d。

②PPI 类: 奥美拉唑 20~40mg, qd; 泮托拉唑 40mg, qd; 兰索拉唑 30mg, qd; 雷贝拉唑 10~20mg, qd; 埃索美拉唑 20~40mg, qd。首选口服,不能口服者才考虑静脉给予。并依据药物经济学原则选择药物。

参考文献:

[11] 中国医药协会药事管理专业委员会编写.质子泵抑制剂临床应用的药学监护.人民卫生出版社.2013 年 5 月第 1 版

第六节胰腺炎预防使用质子泵抑制剂的规范

一、用药指征

1、重症胰腺炎

对于次全或全胰腺坏死的患者，应每日给予质子泵抑制剂，因为胰腺分泌的碳酸氢盐明显下降而易于罹患十二指肠溃疡。

2、急胰腺炎伴或不伴随并发症

急性胰腺炎伴上消化道出血和急性胰腺炎伴胃粘膜损伤可以预防用药。也有文献报告，在不伴有并发症的急性胰腺炎的治疗中，应用制酸剂是重要措施之一，它能显著减少胃酸分泌，从而减少胰液分泌，急性胰腺炎患者应用奥美拉唑后能迅速缓解临床症状、体征，缩短疗程，是治疗急性胰腺炎较为理想的药物。

3、慢性胰腺炎：胰腺外分泌功能不全

慢性胰腺炎后期，由于胰腺外分泌功能障碍可引起食欲减退、餐后上腹饱胀，消瘦，营养不良，水肿及维生素 A、D、E、K 缺乏等症状，部分患者由于胰腺外分泌功能明显不足而出现腹泻，大便每日 3~4 次，色淡、量多、有气泡、恶臭，大便内脂肪增多并不消化的肌肉纤维，因此可以预防用药。

二、药物选择

对于重症胰腺炎患者，可使用奥美拉唑大剂量 80mg 或 40mg，q12h；泮托拉唑 80mg qd 或 40mg q12h；埃索美拉唑 40mg q12h。

急性胰腺炎伴或不伴随并发症、慢性胰腺炎，按照常规使用奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑等药物治疗，药物剂量参考说明书：奥美拉唑 40mg/次，1~2 次/d；泮托拉唑 40~80mg/次，1~2 次/d；埃索美拉唑 20~40mg/次，qd。

三、疗程

疗程需根据患者具体情况，临床上如患者无腹痛，血常规、淀粉酶正常，即可停用。

参考文献：

- [1] 廖家智.美国急性胰腺炎临床指南.中国消化内镜, 2007, 1(10): 37-48.
- [2] 李鸿,羊伟峰.奥美拉唑治疗急性胰腺炎的疗效观察.海峡药学, 2010, 22(12):

186-187.

- [3] 中华医学会消化病学会分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南（2013年，上海）中华消化杂志，2013，33（4）：217-222.
- [4] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南（2014）.中国实用外科杂志，2015，35(1)：4-7.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.慢性胰腺炎诊治指南（2014）.指南与共识，2015，35(3)：277-282.
- [6] 高申，邹多武.质子泵抑制剂临床应用的药学监护[M].北京：人民卫生出版社，2013.88-93.
- [7] 丁国平.大剂量奥美拉唑治疗 20 例重症胰腺炎的疗效观察.医学综述，2013，19（20）：3826-3827.
- [8] 田笑笑，杜浩，白艳丽，等.埃索美拉唑联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床研究.实用医学杂志，2015，31（10）：1695-1698.
- [9] 缪建国.两种质子泵抑制剂联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床比较.现代诊断与治疗，2014，15（25）：3495-3496.
- [10] Youssef SS,Iskandar SB,Scruggs J,et al. Acute pancreatitis associated with omeprazole [J]. Int J Clin Pharmacol Ther,2005,43(12):558-561.
- [11] Das,Ganguly,Ghosh,et al. Oral pantoprazole-induced acute pancreatitis in an 11-Year-Old Child [J]. Therapeutic Drug Monitoring,2012,34(3):242-244.
- [12] Concept-SÖ,MK,AEY;Design-SÖ,E.A.;Supervision-H.S,R.A,et al. Lansoprazole-induced acute pancreatitis[J]. Turk J Gastroenterol,2014,25(5):582-583.

第七节围手术期预防使用质子泵抑制剂的规范

一、预防手术患者 SU 使用质子泵抑制剂注射剂的原则

1、一般手术术后（无术后禁食），不是预防 SU 的高危因素，不建议术后预防性使用注射用质子泵抑制剂。

只有具有 SU 的高危人群（参见第三章第二节部分）的患者才建议预防性使用注射用质子泵抑制剂

2、重大手术术前预防术后 SU 时，不建议使用注射用质子泵抑制剂。对拟做重大手术的病人，估计术后有并发 SU 者，可在手术前一周内口服抑酸药或抗酸药，以提高胃内 pH 值。

3、在术后禁食患者肠内和肠外营养医嘱停止，经口进食能满足所需营养的情况下，不建议继续使用注射用质子泵抑制剂。SU 的发生大多集中在原发病产生的 3~5 天内，少数可延至 2 周。预防 SU，鼓励早期进食，以中和胃酸，增强胃粘膜屏障功能。

4、一般肝病患者（无重度黄疸、无合并凝血机制障碍、无肝肾功能衰竭等），不是预防 SU 的高危因素，不建议术后预防性使用注射用质子泵抑制剂。

二、心脏手术

1、研究较多的为心脏手术患者（特指心脏搭桥、瓣膜置换以及大的血管手术），文献表明，使用质子泵抑制剂能更有效地保证胃 pH 值 24 小时持续大于 3，能更好的预防 SU 的发生，优于胃黏膜保护剂和 H₂-RA。

2、但是静脉给予 PPI 并没有显示出比口服 PPI 预防更多的优势，因此推荐口服给药。

3、心脏手术患者采用质子泵抑制剂预防 SU 手术后肺炎的发生率（5.0%）高于采用 H₂-RA 进行预防的患者（4.3%）。

三、髌骨骨折及髌关节置换

1、髌骨骨折的老年病人(>60岁)急性胃出血的发生率为3.9%，死亡率18.8%。本研究得出的明确危险因素包括：已经存在的消化道溃疡、吸烟、术后应用非甾体抗炎药和 O 型血患者。

2、对具有危险因素的患者预防使用质子泵抑制剂（口服泮托拉唑 40mg/d，或奥美拉唑 20mg/d，或埃索美拉唑 20mg/d）能显著降低急性胃出血的发生率。

3、研究证明，全髌关节置换术患者术后两周内上消化道出血风险增加 6 倍，并在术后 12 周的风险持续增长；全膝关节置换术会增加 2~3 倍的上消化道出血的风险，术后 6 周内持续增长。PPI 能有效的降低全髌关节置换术所导致的出血风险，但不能降低全膝关节置换术术后上消化道出血的风险。

四、胃肠道手术

1、胃部肿瘤患者行内窥镜下胃黏膜下层切开术，如果进行抗栓治疗的患者术后出血风险远高于未进行抗栓治疗组。华法林联合低剂量的阿司匹林，过长的手术过程均是术后胃出血重要的危险因素。PPI 能够降低进行抗栓治疗的患者在行内窥镜下胃肿瘤黏膜切开术后的胃出血风险。

2、年龄、饮酒史、手术期间的出血量、严重不良反应发生率、手术后使用糖皮质激素、手术前使用非甾体抗炎药均是直肠癌患者手术后 SU 出血发生的高危因素。术后预防使用抗酸药是 SU 出血的保护因素。

五、有文献支持需要预防使用 PPI 的手术

1、咽皮肤瘻在喉头切除术的平均发生率为 17.4%。研究结果显示，围手术期给予 20mg/d 的奥美拉唑连续 14 天能明显减少喉头切除术后咽皮肤瘻的发生率。

2、正颌手术患者术后消化道出血的发生率非常低，仅为 0.4%。但正颌手术并伴有机械通气或接受非甾体类抗炎药治疗的患者会增加术后消化道出血的风险，建议预防使用 PPI。

六、药物选择

1、H₂-RA 类：法莫替丁 20mg，雷尼替丁 150mg，西咪替丁 400mg，均 2 次/d。

2、PPI 类：奥美拉唑 20~40mg，qd；泮托拉唑 40mg，qd；兰索拉唑 30mg，qd；雷贝拉唑 10~20mg，qd；埃索美拉唑 20~40mg，qd。首选口服，不能口服者才考虑静脉给予。并依据药物经济学原则选择药物。

七、使用 PPI 预防围手术期患者 SU 的疗程：

建议患者临床出血的风险降低，术后可耐受肠道营养、临床症状开始好转或转入普通病房为预防 SU 停药时机。但对于存在高酸分泌情况（如头颅手术，严

重烧伤)的患者,则建议至能经口进食满足所需营养时停药。当预防应激性粘膜病变的发生时,要预防胃内 pH 大于等于 4。

参考文献

- [1] Hata M, Shiono M, Sekino H, et al. Prospective randomized trial for optimal prophylactic treatment of the upper gastrointestinal complications after open heart surgery. *Circ J*, 2005, 69: 331-334.
- [2] Fujita K, Hata M, Sezai A, et al. Is prophylactic intravenous administration of a proton pump inhibitor necessary for perioperative management of cardiac surgery?. *Heart Surg Forum*, 2012, 15: E277-279
- [3] Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ*, 2013, 347: f5416
- [4] Fisher L, Fisher A, Pavli P, et al. Perioperative acute upper gastrointestinal haemorrhage in older patients with hip fracture: incidence, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 297-308
- [5] Lalmohamed A, Vestergaard P, Javaid MK, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients undergoing total hip or knee replacement compared with matched controls: a nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1277-1285
- [6] Takeuchi T, Ota K, Harada S, et al. The postoperative bleeding rate and its risk factors in patients on antithrombotic therapy who undergo gastric endoscopic submucosal dissection. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 136
- [7] Chen C, Shi Y, Zhang XP, et al. Risk factors associated with stress ulcer bleeding in postoperative rectal cancer patients]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2012, 15: 1277-1281
- [8] Stephenson KA, Fagan JJ. Effect of perioperative proton pump inhibitors on the incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a prospective randomized controlled trial. *Head Neck*, 2015, 37: 255-259
- [9] Han JB, Keller EE, Grothe RM. Postoperative gastrointestinal bleeding in orthognathic surgery patients: its estimated prevalence and possible association to known risk factors. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72: 2043-2051
- [10] Guillaumondegui OD, Gunter OL, Bonaides JA, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. *Eastern Association for the surgery of Trauma*, 2008:1-24.
- [11] Daley RJ, Rebeck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med*, 2004, 32(10):2008-2013.

[12]Hurt R T, Frazier T H, McClave S A, et al. Stress prophylaxis in intensive care unit patients and the role of enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(6): 721-731.

[13]Pisegna JR, Sostek MB, Monyak JT, et al. Intravenous esomeprazole 40 mg vs. intravenous lansoprazole 30 mg for controlling intragastric acidity in healthy adults. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(6):483-490.

[14]Wilder-Smith CH1, Röhss K, Bondarov P, et al. Esomeprazole 40 mg i.v. provides faster and more effective intragastric acid control than pantoprazole 40 mg i.v.: results of a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(10):1099-1104.