

质子泵抑制剂优化应用专家共识



扫一扫下载指南原文

中国药学会医院药学专业委员会

中华医学会临床药学分会

《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组

张玉,华中科技大学同济医学院附属协和医院

赵杰,郑州大学第一附属医院

童荣生,四川省医学科学院·四川省人民医院

缪丽燕,苏州大学附属第一医院

武新安,兰州大学第一附属医院

刘皋林,上海市第一人民医院

张幸国,浙江大学医学院附属第一医院

陈孝,中山大学附属第一医院

张毕奎,中南大学湘雅二医院

赵荣生,北京大学第三医院

张抒扬,北京协和医院

龚志成,中南大学湘雅医院

董亚琳,西安交通大学医学院第一附属医院

郭瑞臣,山东大学齐鲁医院

孙洲亮,厦门大学附属第一医院

文爱东,空军军医大学西京医院

翟所迪,北京大学第三医院

胡欣,卫计委北京医院

李焕德,中南大学湘雅二医院

姜玲,安徽省立医院

杜光,华中科技大学同济医学院附属同济医院

吕迁洲,复旦大学附属中山医院

葛卫红,南京大学医学院附属鼓楼医院

卢海儒,青海省人民医院

史琛,华中科技大学同济医学院附属协和医院

杨婉花,上海交通大学医学院附属瑞金医院

邱峰,重庆医科大学附属第一医院

张健,上海交通大学医学院附属新华医院

张鉴,山东省立医院

张抗怀,西安交通大学第二附属医院西北医院

吕永宁,华中科技大学同济医学院附属协和医院

郑志昌,贵阳医学院附属医院

陈英,广西壮族自治区人民医院

刘小玲,内蒙古自治区人民医院

文友民,宁夏医科大学总医院

师少军,华中科技大学同济医学院附属协和医院

邓艾平,武汉市中心医院

曾维政,西部战区总医院

网络首发时间: 2020-05-06 08:51:53

网络首发地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.r.20200430.1503.002.html>

郭伟,北京友谊医院

蔺蓉,华中科技大学同济医学院附属协和医院

杨玲,华中科技大学同济医学院附属协和医院

关玉霞,北京协和医院

李慧博,北京大学第三医院

曾芳,华中科技大学同济医学院附属协和医院

刘金梅,华中科技大学同济医学院附属协和医院

张聪,华中科技大学同济医学院附属协和医院

关键词 质子泵抑制剂; 优化应用; 合理用药; 专家共识

质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitors, PPIs)作用于 H^+K^+ATP 酶,能抑制基础的以及各种原因刺激导致的胃酸分泌^[1]。这类药物起效快,抑酸作用强大而持久,且安全性、耐受性良好,是目前临床治疗和预防酸相关性疾病的首选药物。研究显示,2013年PPIs在我国909家三甲医院消化系统用药金额中占25.3%的份额,仅6种PPIs的销售总金额达到67.8亿元^[2],PPIs的使用率与消费总金额呈快速上升趋势,已成为目前应用最为广泛的药物之一。

伴随着PPIs的长期、大量应用,以及应用人群的不断扩大,PPIs过度使用(超适应证、超剂量、超疗程)的问题日益突出。全球接受PPIs治疗的患者中有25%~70%处方适应证掌握不当,每年因PPIs过度使用而产生的不必要费用高达20亿英镑^[3],严重增加了患者和医保部门的经济负担。

目前,国内外临床诊疗指南、专家共识或指导原则多从疾病治疗角度阐述PPIs的应用,涉及PPIs合理使用、优化建议、药学规范的内容较为缺乏。为此,指南制订工作组针对PPIs临床使用中的适应证、用药方案、给药途径、给药方式、给药频率和时间、配制与保存、特殊人群用药、药物相互作用及安全性等药学监护点查阅大量权威文献,结合多专科医师、药师、护士和药物经济学家的经验,参考患者的意愿,为临床医师、药师和护士提供一个全面的PPIs药学合理性应用规范,以期在临床工作中为促进临床合理用药,减轻患者经济负担,保障医疗质量和提高医疗安全发挥积极作用。

本专家共识基于循证医学证据,根据GRADE系统对证据质量和推荐强度进行分级, $\geq 80\%$ 的专家意见一致定义为达成共识。推荐强度分为强推荐和弱推荐;证据质量根据以下标准,分为A(高)、B(中)、C(低)和D(极低)四级。

A: 进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度;

B: 进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度;

C: 进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变;

D: 任何疗效评估结果都很不明确。

1 质子泵抑制剂概述

质子泵的实质是 H^+K^+ATP 酶,为胃分泌 H^+ 的最终途径,它是一种存在于胃壁伸入到细胞分泌细管膜的微绒毛内的跨膜蛋白,借助ATP降解供能进行 H^+K^+ 交换,特异性地将 H^+ 泵入胃腔,形成胃内高酸状态^[4,5]。 H^+K^+ATP 酶抑制剂PPIs属于弱碱性的苯并咪唑类化合物,其激活需要酸性环境。在酸性的壁细胞分泌小管内,转化为次磺酸和亚磺酰胺,后者与 H^+K^+ATP 酶共价结合,使酶失活,减少胃酸分泌^[6]。其与质子泵的结合牢固不可逆,因此,PPIs抑制胃酸分泌的作用强大而持久。

PPIs核心结构是吡啶甲基磺酰胺苯并咪唑衍生物,不同的PPIs在吡啶环和苯并咪唑上的取代基团不同,与 H^+K^+ATP 酶结合部位不同,从而导致药物的水溶性以及其他性质发生改变。目前国内常用的PPIs有奥美拉唑、兰索拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和艾普拉唑。

2 质子泵抑制剂临床优化使用

2.1 不同质子泵抑制剂的适应证差异

我国已上市的质子泵抑制剂药品适应证见表1、表2。

表1口服用PPIs的适应证差异
Tab 1 Indications of oral PPIs

药物名称	消化性溃疡	吻合口溃疡	与适当的抗菌药物联合根除 <i>H. pylori</i> ^a	反流性食管炎	GERD ^a 症状控制	NSAIDs ^a 引起的胃黏膜损伤	预防 NSAIDs 引起的胃黏膜损伤	酸性消化不良	卓-艾综合征
奥美拉唑	+	-	+	+	+	+	+	+	+
兰索拉唑	+	+	-	+	-	-	-	-	+
艾司奥美拉唑	+ ^b	-	+	+	+	+	-	-	-
泮托拉唑	+	-	+	+	-	-	-	-	-
雷贝拉唑	+	+	+	+	-	-	-	-	+
艾普拉唑	+ ^c	-	-	+	-	-	-	-	-

注：适应证均参考原研制剂说明书；

^a *H. pylori*：幽门螺杆菌；GERD：胃食管反流病；NSAIDs：非甾体抗炎药；

^b 仅限于 *H. pylori* 感染相关的十二指肠溃疡的愈合治疗及预防 *H. pylori* 相关的消化性溃疡复发治疗；

^c 艾普拉唑说明书适应证仅含十二指肠溃疡。

表2注射用PPIs的适应证差异
Tab 2 Indications of PPIs for injection

药物名称	消化性溃疡	急性胃黏膜损伤	GERD ^a	NSAIDs ^a 引起的胃黏膜损伤	上消化道出血	预防应激性胃黏膜损伤	卓-艾综合征
奥美拉唑	+	+	+	+	+	+	+
兰索拉唑	-	-	-	-	+	-	-
艾司奥美拉唑	-	-	+	-	+	-	-
泮托拉唑	+	-	+	-	+	-	-
雷贝拉唑	-	-	-	-	+	-	-
艾普拉唑	-	-	-	-	+	-	-

注：适应证均参考原研制剂说明书。兰索拉唑原研的注射剂型已退市，表中参考国内仿制品种说明书；雷贝拉唑原研注射液剂型未在中国上市，表中参考国内仿制品种说明书；

^a GERD：胃食管反流病；NSAIDs：非甾体抗炎药

2.2 各类疾病 PPIs 用药方案

目前国内常用 PPIs 的常规剂量和维持剂量^[7]如表 3 所示。

表3 PPIs常规剂量与维持剂量 (mg)
Tab 3 Regular doses and maintenance doses of PPIs(mg)

药物名称	口服		注射
	常规剂量	维持剂量	常规剂量/次
奥美拉唑	20	10	40
兰索拉唑	30	15	30
泮托拉唑	40	20	40
雷贝拉唑	20	10	20
艾司奥美拉唑	20 或 40 ^a	20	40
艾普拉唑	5-10	5	10 (首剂加倍)

注：^a 40mg 用于反流性食管炎

2.2.1 质子泵抑制剂在消化系统疾病中的治疗应用及建议

2.2.1.1 消化性溃疡

【优化建议】通常口服常规剂量 PPIs，每日 1 次，胃溃疡用药疗程 6~8 周，十二指肠溃疡疗程 4~6 周^[8]。对于存在高危因素和巨大溃疡的患者，建议适当延长疗程^[9-10]。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：均为指南推荐，不适用证据质量分级

2.2.1.2 胃食管反流病 (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)

【优化建议】

一、常规治疗

(1) 诊断性试验 (PPI test)：推荐使用常规剂量的 PPIs，一日 2 次，疗程 1~2 周^[11-13]。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：A

(2) 初始治疗：推荐使用常规剂量 PPIs，疗程 8 周^{[14]-[16]}。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：A

(3) 维持治疗：推荐原剂量或剂量减半维持治疗，每日 1 次，长期使用。非糜烂性胃食管反流病 (Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease, NERD) 及轻度糜烂性反流性食管炎 (LA-A 和 LA-B 级) 患者可采用按需治疗，根据随访结果，调整治疗方案^[16-20]。

推荐强度：强推荐

同意率：96.30%

证据质量：B

二、难治性 GERD 的治疗

对于常规剂量 PPIs 治疗效果不佳的难治性 GERD 患者，可增加 PPIs 的剂量 (将用药频次增至每日 2 次)，或换用另一种 PPI，同时短期睡前联合使用 H₂ 受体阻断药 (H₂ Receptor Antagonist, H₂RA) 以提高疗效^{[21]-[23]}。

推荐强度：强推荐

同意率：81.48%

证据质量：B

2.2.1.3 非静脉曲张性上消化道出血

【优化建议】

一、内镜检查前：对于等待做内镜检查或治疗的患者，尽可能早期应用 PPIs，建议在内镜诊疗前静脉注射大剂量 PPIs，如奥美拉唑 80mg，再持续静脉输注 (8mg/h) 至内镜检查开始^{[24]-[29]}。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

二、内镜止血治疗后

(1) 对于内镜止血治疗后的高危 (Forrest 分级 I a ~ II b 的溃疡、内镜止血困难或内镜止血效果不确定者、合并服用抗血小板药物或 NSAIDs) 患者：

内镜诊疗后应用大剂量 PPIs 可以降低高危患者再出血的发生率，并降低病死率^[30]。国内外随机对照研究证实了高危溃疡止血后应用大剂量静脉应用艾司奥美拉唑 (80mg 静脉注射 + 8mg/h 持续输注，共持续 72 h) 可显著降低再出血发生率、再次内镜治疗率、手术率及病死率^[31-32]；有研究证实静脉大剂量静脉应用艾司奥美拉唑和后续口服治疗具有良好的安全性^[33]。

(a) 推荐大剂量静脉注射 PPIs 方案，并可适当延长大剂量 PPIs 疗程，然后改为常规剂量 PPIs 静脉输注，每日 2 次，3-5 天，此后口服常规剂量 PPIs 至溃疡愈合^{[34]-[37]}。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：A

(b) 对于病情允许且能耐受口服药物的患者，推荐大剂量口服 PPIs 方案：如艾司奥美拉唑 40mg/次，每日 2 次（或换算成其他 PPIs 的等效剂量），至少 3 天，待病情稳定后改成常规剂量^{[38]-[44]}。

推荐强度：弱推荐

同意率：92.59%

证据质量：B

(2) 对于内镜止血治疗后的低危(Forrest 分级 II c ~ II I)患者：建议常规剂量 PPIs 治疗，并根据随访调整用药^{[35]-[45]}。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：指南推荐，不适用证据质量分级

2.2.1.4 卓-艾综合征 (Zollinger-Ellison Syndrome, ZES)

【优化建议】PPIs 是控制 ZES 患者胃酸分泌过多症状的首选药物，建议使用高剂量 PPIs，如奥美拉唑 60mg/d；一般每日给药 1 次；LA-C 或 LA-D 级食管炎，Billroth II 式胃大部切除或具有未治疗的甲状旁腺功能亢进的 MEN-1 等的 ZES 患者需要增加给药剂量和给药频率，每日 2 次甚至 3 次^{[46]-[50]}。

推荐强度：强推荐

同意率：92.59%

证据质量：B

2.2.1.5 与抗菌药物等联合应用根除幽门螺杆菌 (*H. pylori*)

【优化建议】在根除 *H.pylori* 的一线治疗方案中，其中 PPIs 使用常规剂量，每日给药 2 次，疗程 14 d；如果能够证实当地铋四联疗法 10 d 疗程的根除率接近或达到 90% ，则可选择铋四联疗法 10 d 疗程。PPIs 早晚餐前服用，抗菌药物餐后服用。^{[51]-[56]}

推荐强度：强推荐

同意率：96.15%

证据质量：B

2.2.1.6 慢性胃炎

【优化建议】有黏膜糜烂和（或）酸相关症状者，可根据病情酌情选用 PPIs，推荐常规剂量 PPIs，每日给药 1 次，疗程 4-6 周^{[57]-[59]}。

推荐强度：强推荐

同意率：92.59%

证据质量：B

2.2.2 质子泵抑制剂的预防性应用及建议

2.2.2.1 应激性溃疡的预防

PPIs 预防危重患者应激性溃疡 (Stress Ulcer, SU) 仅适用于高危人群^{[60]-[61]}，危险因素汇总见表 4。

表 4 应激性溃疡的危险因素及预防用药建议

Tab 4 Risk factors for SU and recommendations for preventive use of PPIs

危险因素	预防建议	
(1) 呼吸衰竭：机械通气超过 48h ^a (2) 凝血功能障碍：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 (APTT) > 正常值 2 倍或服用抗凝或抗血小板药物 ^a (3) 严重创伤：如头部损伤伴随 Glasgo 昏迷指数≤10 或无法服从简单的指示、全身烧伤面积>35%、多处创伤伴随创伤严重程度评分≥16、脊髓损伤、创伤性休克 (4) 器官功能不全：如多器官功能不全 综合征、肝功能不全、急性肾功能不全等 (5) 复杂手术：如复杂肝脏手术、器官移植、手术时间较长(>3 h)等 (6) 消化道出血史 (8) 男性，高龄，入院前 1 年内曾有消化性溃疡病史 (9) ARDS (10) 休克或持续低血压 (11) 脓毒症 (12) 心脑血管意外 (13) 严重心理应激，如精神创伤等	具有一项高危情况者应使用 PPIs 预防应激性溃疡	
(1) ICU 住院时间 >1 周 (2) 粪便隐血持续时间 >3d (3) 大剂量使用糖皮质激素 (氢化可的松 >250 mg/d) (4) 合并使用非甾体类抗炎药 (5) 长期禁食及肠外营养		同时具有任意两项危险因素时也应考虑使用 PPIs 预防应激性溃疡

注：^a 多中心研究结果显示呼吸衰竭和凝血功能障碍为 SU 的独立危险因素。

此外，对于非重症患者也应综合评估 SU 的风险，必要时加以预防^[61-62]，评分标准详见表 5。

表 5 非重症患者SU致消化道出血的临床风险评分系统

Tab 5 Clinical risk scoring system for nosocomial gastrointestinal bleeding in hospitalized patients outside of the intensive care unit

危险因素	评分
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。

^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症或菌血症；^c 皮下注射普通肝素和剂量 ≤ 60 mg·d⁻¹ 的依诺肝素；^d 血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹，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⁻¹；^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)

【优化建议】对于应激性溃疡高危人群，应在危险因素出现后静脉注射或滴注常规剂量 PPIs，当患者病情稳定可耐受足够的肠内营养或已进食、临床症状开始好转或转入普通病房后可改为口服或逐渐停药。^{[63]-[65]}

推荐强度：强推荐

同意率：85.19%

证据质量：C

2.2.2.2 药物相关性胃肠黏膜损伤及溃疡的预防

一、预防非甾体抗炎药 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) 引起的胃肠黏膜损伤及溃疡

NSAIDs 引起胃黏膜损伤的危险分级如表 6 所示，对于 NSAIDs 致胃肠道损伤的高风险患者，要避免使用 NSAIDs，如果必须使用，可以选择环氧酶-2 (COX-2) 抑制剂，并合用 PPIs；中等风险患者可选用 COX-2 抑制剂，或者传统非选择性 NSAIDs 合用 PPIs；没有危险因素的低风险患者，不需要预防性用药^[66]。

表 6 服用NSAIDs患者发生胃肠道副反应的危险分级
Tab 6 Patients at increased risk for NSAIDs GI toxicity

危险分级	危险因素
低风险	没有危险因素
中风险（1-2个危险因素）	1. 年龄>65岁 2. 高剂量 NSAID 治疗 3. 有溃疡病史但无并发症 4. 合用阿司匹林（包括小剂量阿司匹林）、皮质类固醇或抗凝药
高风险	1. 溃疡并发症史，特别是最近发生的溃疡 2. 存在两个以上的危险因素

注：*H. pylori* 感染是 NSAIDs 相关消化道黏膜损伤的独立危险因素。

二、预防抗血小板药物引起的胃黏膜损伤及溃疡

对于需要使用抗血小板的患者，需要权衡其心血管获益和胃肠道损伤的风险。在临床使用时应按照标准流程来评估，以减少胃肠道出血的风险（见图 1）。^[67-68]

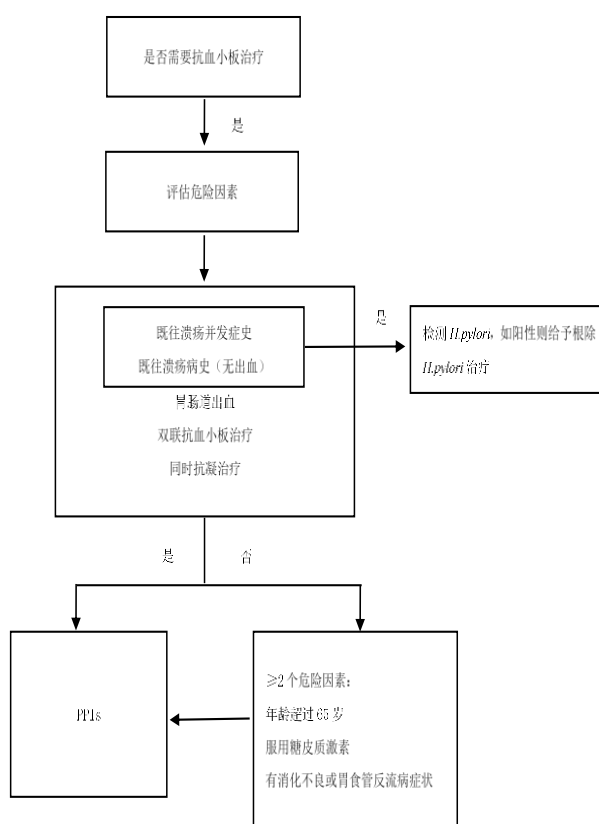


图 1 减少抗血小板治疗消化道损伤的处理流程
Fig 1 Steps for minimizing the gastrointestinal bleeding of antiplatelet therapy

PPIs 是预防抗血小板药物相关消化道损伤的首选药物，优于 H₂RA，包括高剂量 H₂RA^[69]。建议根据患者具体情况，决定 PPIs 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 PPIs，6 个月后改为 H₂RA 或间断服用 PPIs^[68]。

【优化建议】对于预防 NSAIDs 和抗血小板药物引起的胃肠黏膜损伤及溃疡，推荐可按常规剂量的 PPIs 给药，每日给药 1 次。^[69-75]

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

2.2.2.3 内镜黏膜下剥离术/内镜下黏膜切除术（ESD/EMR）后迟发出血的预防

【优化建议】预防 ESD/EMR 后迟发出血和促进人工溃疡愈合：建议从手术当天起静脉应用常规剂量 PPIs，每天 2 次，2-3 d 后改为口服常规剂量 PPIs，每天 1 次，疗程 4-8 周。对于 ESD/EMR 术后的高危患者，也可使用 80 mg 静脉注射+8 mg/h 持续输注共 72 h 的方案，伴有术后迟发出血风险及人工溃疡延迟愈合高危因素(切除标本长径>40 mm、术中反复电凝止血、凝血功能异常、糖尿病等)的患者，可酌情增加 PPIs 用量、延长疗程或加用胃黏膜保护剂，并定期随访，调整用药。^[30,77-78]

推荐强度：强推荐

同意率：85.19%

证据质量：B

2.2.2.4 肿瘤化疗致胃黏膜损伤的预防

【优化建议】不推荐在化疗期间常规使用 PPIs 预防胃黏膜损伤；肿瘤患者使用存在致吐风险的化疗药物时，如果伴有胃部不适，可在止吐方案中短程应用 PPIs 对症处理至化疗结束^{[78]-[80]}。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：指南推荐，不适用证据质量分级

3 质子泵抑制剂的药学优化使用

3.1 质子泵抑制剂的给药途径选择及给药方式

3.1.1 给药途径选择

【药学特性】PPIs 的给药途径主要包括：口服给药(含鼻胃管给药)及静脉给药。目前，静脉给药途径的 PPIs 被 FDA 批准用于治疗由复杂的糜烂性食管炎而无法耐受口服药物的患者，以及具有病理性酸分泌过多状态的 ZES。实际应用过程中，是否使用静脉途径的 PPIs 取决于很多因素，例如患者吞咽能力、胃肠道状态等^[81]。

【优化建议】PPIs 首选口服给药，口服疗法不适用时考虑静脉给予。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.1.2 质子泵抑制剂的给药方式

3.1.2.1 PPIs 口服给药

【药学特性】口服剂型的 PPIs 多以肠溶片剂、肠溶胶囊、口腔崩解片和多单位微囊系统应用于临床。口腔崩解剂型可在口腔内迅速崩解成细小颗粒，但在口腔黏膜中无吸收^[82]，对其药代动力学和安全性没有重要影响^[83-84] 可用于鼻胃管或有吞咽困难的患者；多单位微囊系统口服后可迅速崩解成 1 000 多个直径仅为 0.6 mm 的肠溶微囊，不黏附于食管，局部刺激小，且在水或果汁(不含碳酸，不应与牛奶混合)中分散后，稳定性可达 30 min^[85]，生物等效性与完整片剂相当。其他类型肠溶、缓释制剂，因为没有条件确保有效浓度的活性成分的转运，不可用于鼻胃管途径^[86]。

【优化建议】口腔崩解剂型和多单位微囊系统可用于吞咽困难或鼻胃管患者^[86-87]，而普通肠溶、缓释片剂或胶囊不可咀嚼或压碎，只可整片（粒）吞服。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.1.2.2 PPIs 静脉途径给药

【药学特性】PPIs 静脉给药途径包括静脉注射和静脉滴注，静脉注射可以迅速提升胃内 pH^[88]，虽然静脉滴注也可达到此效果，但需一定时间，不适合紧急应用，然而一旦达到理想的胃内 pH 值，静

脉滴注可作为维持剂量使用^[89-91]。目前已知艾司奥美拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑包含静脉注射和静脉滴注途径，其他 PPIs 只有静脉滴注途径。供静脉滴注的剂型会加入适当辅料，以降低药物对血管的刺激性，并确保药物滴注过程中的稳定性^[92]。若静脉滴注剂型用于静脉注射，由于稀释剂量少，配制后 pH 过高，容易造成局部刺激；而静脉注射剂型由于其稀释剂量小，注射时间短，往往配有保证对静脉刺激性低且不含稳定剂的专用溶剂，如果静脉注射剂型用于静脉滴注时，由于配制后 pH 偏低，制剂中又不含稳定剂，在配制和使用过程中容易出现变质和产生沉淀。

【优化建议】静脉用 PPIs 给药时应严格参照说明书，严格甄别静脉滴注和静脉注射制剂，不得混用。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.2 PPIs 给药频率及时间

3.2.1 口服给药

【药学特性】PPIs 对壁细胞胞浆中的“静息质子泵”无作用，其抑酸作用的强弱取决于作用底物——活性泵的数量。餐前 0.5~1 h 服用 PPIs，其血浆浓度高，同时进餐刺激泵活化，使血浆药物峰浓度与活性泵峰量的时间平行，有利于更长时间的降低胃酸分泌。但若需大剂量时，应分两次分别在早餐前和晚餐前服用^[93]，这样的给药方式与早餐前服用双倍剂量 PPIs 相比，可更好地控制胃内 pH 值。

【优化建议】一日 1 次的给药方案时，一般建议在早餐（每日第 1 次进餐）前 0.5-1 h 服用^[94-96]；一日 2 次给药时，分别在早餐前和晚餐前 0.5-1 h 服用。

推荐强度：强推荐

同意率：100%。

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.2.2 静脉给药

静脉使用 PPIs 涉及多种适应证，给药频率及时间的相关内容详见“第二部分 质子泵抑制剂临床优化使用”。

3.3 注射用质子泵抑制剂的配制及保存

3.3.1 PPIs 配制的溶媒选择

【药学特性】PPIs 水溶液容易受 pH 值影响，不同溶媒的 pH 值范围不同，0.9%氯化钠注射液 pH 值为 4.5~7.0，5%葡萄糖注射液 pH 值为 3.2~6.5^[97]。有研究表明 0.4 mg/mL 的奥美拉唑在氯化钠溶液中稳定 12 h^[98]。但在葡萄糖注射液中的稳定性较差。

【优化建议】推荐 PPIs 使用 0.9%氯化钠注射液作为溶媒。各制剂应严格参照说明书使用，不推荐使用 0.9%氯化钠和 5%葡萄糖以外的其他溶剂作为溶媒，具体配制详见表 7。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.3.2 PPIs 配制后成品输液的质量控制

【药学特性】目前临床使用的 PPIs 理化性质有众多的共性^[99]，如其水溶液不稳定，对强酸也不稳定，容易受溶液 pH 值、光照、温度等因素影响。在使用 PPIs 时要注意输注时间，否则溶液可能会变色^[100]。

【优化建议】PPIs 配制后不宜保存过长时间，注意输注时间，详见表 7；不能和酸性药物同时或序贯使用，注射器应单独使用，不宜接触其他药液；必须联合用药时需冲洗管路；若出现变色、浑浊、沉淀等现象时需立即停止输注。

推荐强度：强推荐

同意率：100%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

3.3.3 部分 PPIs 静滴时过滤器的使用

【药学特性】有些 PPIs 稳定性不佳，例如兰索拉唑水溶液，随时间推移溶液 pH 下降容易析出沉淀，微粒增加引起静脉炎和其他不良反应的机会增大，同时，这些沉淀物有可能引起小血管栓塞而产生严重后果^[101]。要完全消除药液中的微粒是有难度的，而药液过滤器则可以作为一种补救性的措施和手段。具有颗粒截留的过滤器的使用，可以预防来自颗粒引起的潜在损害^[102]。

【优化建议】兰索拉唑和艾普拉唑在静滴时必须使用带过滤器装置的输液器。兰索拉唑静滴使用时应配有孔径为 1.2 μm 的过滤器。

推荐强度：强推荐

同意率：85.19%

证据质量：根据药学特性推荐，不适用证据质量分级

表 7 不同 PPIs 静脉配制方法^a
Tab 7 Preparation of different PPIs for injection

药品名称	给药途径	溶媒选择	输注时间	配制后保存	注意事项
奥美拉唑	静脉滴注	100 mL 0.9%氯化钠注射液或 100 mL 5%葡萄糖注射液 ^b	20~30 min 或更长时间，当每日剂量超过 60 mg 时应分两次给予	溶于 5%葡萄糖注射液后应在 6 h 内使用 溶于 0.9%氯化钠注射液后可在 12 h 内使用 ^c	1. 注射器应单独使用，不宜接触其他药液 2. 与其他药品序贯滴注时，应更换输液器或者用 0.9%氯化钠溶液冲管
	静脉注射	10 mL 专用溶媒（助溶剂聚乙二醇 400 和 pH 调节剂枸橼酸）	缓慢注射至少 2.5 mL，最大速率每分钟 4 mL	4 h	
兰索拉唑	静脉滴注	100 mL 0.9%氯化钠注射液	推荐静脉滴注时间不少于 30 min	本品溶解后应尽快使用，勿保存	静脉滴注使用时应配有孔径为 1.2 μm 的过滤器，以便去除输液过程中可能产生的沉淀物
泮托拉唑	静脉滴注与静脉注射均可	静脉滴注：100-250 mL 0.9%氯化钠注射液 ^d 静脉注射：10 mL 0.9%氯化钠注射液	1. 静脉滴注时：15-60 min 内滴完 2. 静脉注射时：超过 2 min 分钟	3 h	不能和酸性药物同时或序贯使用，必须联合用药时需冲洗管路
	仅可静脉滴注	100-250 mL 0.9%氯化钠注射液	15-60 min 内滴完	3 h	
雷贝拉唑	静脉滴注	100 mL 0.9%氯化钠注射液	15-30 min 内滴完	2 h	最好单独使用，包括一次性注射器及输液器。输液不宜在高温下配制、放置，宜现配现用
艾司奥美拉唑	静脉滴注与静脉注射均可	静脉滴注：100 mL 0.9%氯化钠注射液 静脉注射：5 mL 0.9%氯化钠注射液	1. 静脉滴注：10-30 min 内滴完 2. 静脉注射：超过 3 min	12 h	
艾普拉唑	静脉滴注	10 mg 溶于 100 mL 0.9%氯化钠注射液； 20 mg 溶于 200 mL 0.9%氯化钠注射液	30 min 滴完	3 h	必须使用带过滤装置的输液器静脉滴注

注：^a表格内容参考各注射用 PPIs 说明书；^b推荐使用 0.9%氯化钠注射液；^c部分产品说明书示稀释后 4 h 内滴完；^d部分产品说明书示可用 5%葡萄糖注射液稀释

3.4 特殊人群用药注意事项

3.4.1 妊娠及哺乳期妇女

【药学特性】在目前已上市的所有 PPIs 制剂中，除艾普拉唑妊娠安全等级尚不明确，奥美拉唑妊娠安全等级为 C 级，其他 PPIs 均为 B 级。现有循证医学证据表明这类药物在妊娠（包括早期妊娠）及哺乳期妇女中未发现明显致畸作用^{[103]-[105]}，但仅原研注射用奥美拉唑说明书中明确表示妊娠期可使用

奥美拉唑。PPIs 可少量透过血乳屏障，因而存在乳汁排泄。

【优化建议】建议妊娠期妇女权衡利弊后再使用，哺乳期妇女如需使用应暂停哺乳^[106]。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：C

3.4.2 老年患者

【药学特性】65 岁以上老年人的 PPIs 药代动力学与青年人相似，胃酸分泌量未随年龄增长而减退^[107]，且安全性良好^{[108],[109]}，故临床使用时一般无需调整剂量。

【优化建议】对于老年患者，应尽早明确诊断，严格掌握适应证和疗程，推荐从低剂量开始使用，密切监测不良反应，宜考虑短疗程方案。

推荐强度：强推荐

同意率：96.30%

证据质量：C

3.4.3 儿童患者

【药学特性】PPIs 的国内说明书均未规定可用于儿童患者，PPIs 用于儿童患者属于超说明书用药。研究显示，PPIs 在用于改善一岁以下婴儿的 GERD 相关症状时疗效有限，且存在不良反应风险^[110-103]；而在治疗一岁以上儿童酸消化相关疾病时药效学与成人类似^[114]。FDA 药品标签中提示不同 PPIs 在不同年龄段的儿童中其适用性不同。根据 FDA 药品标签说明，艾司奥美拉唑和奥美拉唑可用于 1 个月~17 岁的儿童，兰索拉唑和雷贝拉唑可用于 1 岁以上的儿童，而泮托拉唑仅用于 5 岁以上儿童，右兰索拉唑仅推荐用于 12 岁以上的儿童。

【优化建议】儿童使用 PPIs 应严格控制适应证，根据体重确定给药剂量，密切关注不良反应。

推荐强度：弱推荐

同意率：100%

证据质量：C

3.4.4 肝肾功能不全患者

【药学特性】不同 PPIs 在肝脏代谢过程不尽相同，是导致抑酸作用呈现个体差异，甚至影响临床疗效的重要原因。当肝功能不同程度受损时，有些 PPIs 剂量可能需要不同程度的调整。另有研究显示^[115]，PPIs 可增加肝硬化及晚期肝病患者的肝性脑病发病风险，此类患者使用 PPIs 时应尽量避免使用或严格遵照适应证。由于 PPIs 代谢产物均无活性，尿液中仅能检测出微量原型药物，故肾功能不全时一般无需调整剂量。部分研究显示^[116-119]，PPI 与间质性肾炎和慢性肾病有关，长期使用 PPIs 需评估患者临床获益及风险。

【优化建议】肝肾功能不全患者使用 PPIs 应严格掌握适应证和疗程，剂量调整方案详见表 8。

推荐强度：弱推荐

同意率：92.59%

证据质量：C

表 8 肝肾功能不全患者PPIs剂量调整
Tab 8 Dosage adjustment of PPIs in patients with hepatic and renal dysfunction

药品名称	肝功能异常	肾功能异常
奥美拉唑钠	(a) 严重肝功能不全时给药日剂量不超过 20mg; (b) 用于糜烂性食管炎的治愈后维持时, 肝功能损害者的应考虑减量。	无需调整剂量
兰索拉唑	重度肝功能损害 (Child Pugh C 级) 者应考虑减量, 推荐口服剂量为 15 mg/d	针剂无需调整剂量, 口服剂型减量至 15 mg/d ^a
泮托拉唑钠	在肝功能受损患者中未有超过 40 mg/d 的研究, 严重肝病时每日剂量不超过 20 mg	剂量一般不应超过 40 mg
雷贝拉唑钠	轻、中度肝功能不全者无需调整剂量, 重度肝功能损害者应避免使用本药, 必须使用时应监测不良反应	无需调整剂量
艾司奥美拉唑	(a) 用于胃或十二指肠溃疡急性出血者内镜止血后, 肝功能受损者 80 mg 静脉注射剂量不需调整, 轻至中度肝功能损害者持续滴注速度不超过 6 mg/h, 重度肝功能损害者 (Child Pugh C 级) 持续滴注速度不超过 4 mg/h; (b) 其他适应证: 轻中度肝功能损害者无需调整剂量, 重度肝功能损害 (Child Pugh C 级) 的最大日剂量为 20 mg	无需调整剂量
艾普拉唑	慎用	慎用

注: ^a除原研兰索拉唑胶囊提示肾功能不全时应减量至 15 mg/d, 其他兰索拉唑口服制剂未提示减量

3.5 PPIs 与其他药物的药代动力学相互作用

一方面, PPIs 抑酸作用长效、持久, 导致胃内 pH 升高; 另一方面, PPIs 在体内主要经过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢 (雷贝拉唑除外), 且对 CYP2C19、CYP3A4、p-糖蛋白等转运体存在不同程度的抑制作用^[120]。因此, PPIs 可能会通过影响其他药物的吸收、代谢或排泄^[121], 而产生相互作用。

3.5.1 PPIs 与酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs) 的相互作用

【作用机制】部分 TKIs 的溶解呈 pH 依赖性, 与 PPIs 合用可能导致吸收减少, 生物利用度降低达 35%~47%^[122-123]。

【优化建议】建议吉非替尼^[124]、达沙替尼^[125]、厄洛替尼^[126-127]尽量避免与 PPIs 合用。

推荐强度: 强推荐

同意率: 96.15%

证据质量: 不适用

3.5.2 PPIs 与华法林的相互作用

【作用机制】不同的 PPIs 对 CYP2C19 有不同程度的抑制作用, 且 CYP2C19 同时参与 PPIs (艾普拉唑除外) 和华法林的代谢, 因此 PPIs 可能会干扰华法林的代谢, 增强其抗凝效果和出血风险^[128-130], 但也有回顾性研究不支持该结论^[131]。

【优化建议】PPIs 与华法林合用时注意监测 INR 和凝血酶原时间。

推荐强度: 弱推荐

同意率: 88.89%

证据质量: C

3.5.3 PPIs 与西洛他唑的相互作用

【作用机制】奥美拉唑抑制 CYP2C19 活性, 导致西洛他唑及其活性代谢产物 (3,4-2 氢-西洛他唑) AUC 分别增加 26% 和 69%^[132]。

【优化建议】西洛他唑与奥美拉唑合用时, 西洛他唑的剂量应降为一次 50 mg, 一日 2 次。

推荐强度: 强推荐

同意率: 88.89%

证据质量: 不适用

3.5.4 PPIs 与西酞普兰或艾司西酞普兰的相互作用

【作用机制】奥美拉唑和艾司奥美拉唑均可抑制 CYP2C19 活性, 导致西酞普兰血药浓度分别增加 35.3% 和 32.8%, 艾司西酞普兰血药浓度分别增加 93.9% 和 81.8%^[133-134]。

【优化建议】与奥美拉唑或艾司奥美拉唑合用时, 西酞普兰的最大剂量为一日 20 mg, 艾司西酞普兰应减量 50%。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：D

3.5.5 PPIs 与吗替麦考酚酯的相互作用

【作用机制】PPIs 增加胃内 pH 值，降低吗替麦考酚酯的吸收和生物利用度，可能导致急性排斥反应的发生。^[135-137]

【优化建议】PPIs 与吗替麦考酚酯合用时应谨慎，可使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯，以减少 PPIs 对其吸收的影响。

推荐强度：弱推荐

同意率：85.19%

证据质量：不适用

3.5.6 PPIs 与甲氨喋呤的相互作用

【作用机制】PPIs 可能通过抑制肾小管上皮细胞有机阴离子转运体(OAT-3)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)等转运体的活性，阻碍甲氨喋呤的外排^[138-140]，致使大剂量甲氨喋呤治疗时，其清除延缓，毒性增加^[141]，并有系列相关病例报道^[142]，但有回顾性研究表明此相互作用临床意义可能有限^[143]。

【优化建议】使用高剂量甲氨喋呤的患者应考虑暂时停用 PPIs，或使用 H₂RA 替代治疗。

推荐强度：弱推荐

同意率：81.48%

证据质量：D

表 9 其他可能与PPIs发生相互作用的药物及用药建议
Tab 9 Other drugs that may interact with PPIs and medication adjustment suggestions

作用机制	合并用药	奥美拉唑 ^[144]	兰索拉唑 ^[145]	泮托拉唑 ^[146]	雷贝拉唑 ^[147]	艾司奥美拉唑 ^[148]	艾普拉唑
PPIs 抑制胃酸分泌，药物吸收增加	地高辛	注意监测地高辛浓度	注意监测地高辛浓度	NA	NA	注意监测地高辛浓度	NA
	硝苯地平	有相互作用，但无临床意义	NA	--	注意监测是否需调整硝苯地平剂量	NA	NA
PPIs 抑制胃酸分泌，药物吸收降低	酮康唑/伊曲康唑/伏立康唑	避免合用，注意监测，必要时调整酮康唑/伊曲康唑剂量，或使用酸性饮料（如，可乐）送服，增加药物吸收 ^{[149]-[151]}					
	阿扎那韦	避免合用	禁止合用	不建议合用	不建议合用	不建议合用	NA
PPIs 抑制胃酸分泌，药物吸收降低，同时 PPIs 抑制 CYP2C19，影响其他药物代谢	奈非那韦	禁止合用	避免合用	不建议合用	避免合用	不建议合用	NA
PPIs 抑制 CYP2C19，影响其他药物代谢	地西洋	相互作用可能不具临床意义 ^[152]	-- ^[153]	-- ^[154]	--	注意监测是否需调整地西洋剂量	无明显影响
	苯妥英	监测苯妥英血药浓度	监测苯妥英血药浓度	--	--	监测苯妥英血药浓度	无明显影响
PPIs 通过 CYP3A4 代谢，竞争性抑制他克莫司代谢	他克莫司	监测他克莫司血药浓度	监测他克莫司血药浓度	-- ^{[155][156]}	-- ^[157]	监测他克莫司血药浓度	无明显影响
CYP3A4/2C19 抑制药，影响 PPIs 的代谢	克拉霉素/伏立康唑	卓艾综合征、重度肝功能不全或长期治疗时可能需调整奥美拉唑剂量	NA	NA	NA	卓艾综合征、重度肝功能不全或长期治疗时可能需调整艾司奥美拉唑剂量	NA
CYP3A/2C19 诱导药，影响 PPIs 的代谢	利福平/圣约翰草	避免合用	避免合用	NA	NA	避免合用	NA
作用机制不明	沙奎那韦	沙奎那韦需减量	NA	NA	NA	沙奎那韦需减量	NA
	利匹韦林	禁止合用	禁止合用	NA	禁止合用	NA	NA

注：NA，未有相关研究；"--"，无相互作用

3.6 长期使用 PPIs 的安全性

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，近年来 PPIs 长期应用的安全性备受关注，主要包括以下几方面：

3.6.1 维生素 B₁₂ 缺乏

【发生机制】胃酸是将维生素 B₁₂ 从饮食中的维生素 B₁₂-蛋白结合状态释放出来，最终被回肠末端吸收入血的重要条件。PPIs 使用时间超过 2 年的患者、老年人和营养不良的患者出现维生素 B₁₂ 缺乏的风险较高。^[158-164]

【优化建议】

(1) 不推荐对维生素 B₁₂ 进行常规筛查^[158-164]。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

(2) 对于全身营养情况较差及老年患者，建议监测血清维生素 B₁₂ 水平，如缺乏应及时补充^[158-164]。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

3.6.2 铁缺乏

【发生机制】胃酸可以促进铁盐从食物中分离出来，并将三价铁还原为二价铁，从而增加铁的吸收。PPIs 抑制胃酸可能影响铁的吸收，但目前还缺少足够的证据证明长期使用 PPIs 会导致有临床意义的缺铁。^[158-165]

【优化建议】

(1) 不建议常规筛查血红蛋白或血清铁水平等，但对老年患者或者营养不良患者应谨慎开具 PPIs 的长期处方^[158-165]。

推荐强度：弱推荐

同意率：96.30%

证据质量：B

(2) 建议对使用 PPIs 超过一年并有疑似贫血症状的患者进行血红蛋白水平的检测，确诊铁缺乏的患者应评估其继续使用 PPIs 的获益和风险，因为补充铁剂在停用 PPIs 后才会显效^[158-165]。

推荐强度：弱推荐

同意率：100%

证据质量：B

3.6.3 低镁血症

【发生机制】低镁血症是 PPIs 的一种罕见而严重的不良反应，PPIs 导致低镁血症的机制尚无定论，可能因抑酸导致镁转运相关基因和蛋白的表达降低、PPIs 改变肠道通透性而影响镁的细胞旁路吸收途径、或者 PPIs 降低可被机体利用的镁离子量并增加了镁从粪便的排泄。目前没有高质量研究表明低镁血症与 PPIs 剂量、使用时间之间有明确关联。^[158-160,166-170]

【优化建议】

(1) 建议开具 PPIs 长期处方时应定期监测患者体内的血镁浓度，且不应与其他可能引起低镁血症的药物联用^[158-160, 166-170]。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

(2) 对确诊低镁血症的患者可补充镁制剂，必要时停用 PPIs^[158-160,166-170]。

推荐强度：强推荐

同意率：88.89%

证据质量：B

3.6.4 肠道感染

【发生机制】长期应用 PPIs 使胃环境碱化、胃酸屏障功能降低，导致胃内细菌定植和肠道菌群过度生长，增加艰难梭菌和其他多种病原体引起的肠道感染的风险^[158-162,171-177]。

【优化建议】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，而无紧急抑酸治疗的适应证时，应中断 PPIs 治疗^[158-162,171-177]。

推荐强度：弱推荐

同意率：85.19%

证据质量：C

3.6.5 骨质疏松与骨折

【发生机制】胃泌素的增加和胃酸的减少是影响骨重塑、矿物质吸收和肌肉强度的两种主要机制。PPIs 导致胃环境的碱化可损害钙的吸收和骨密度，此外 PPIs 还能抑制破骨细胞介导的骨吸收。^{[158]-[162],[178]-[185]}

【优化建议】

(1) 不建议进行常规药物预防或骨密度筛查^[158-162,178-185]。

推荐强度：弱推荐

同意率：92.59%

证据质量：B

(2) 对于同期使用类固醇药物的患者、老年人及儿童等对钙需求量较多、骨折风险高的人群，建议在使用 PPIs 时关注血钙、甲状旁腺激素、骨密度等指标并严格控制 PPIs 的使用疗程^[158-162,178-185]。

推荐强度：弱推荐

同意率：100%

证据质量：B

3.6.6 急性慢性肾病

【发生机制】PPIs 与慢性肾脏疾病（Chronic Kidney Disease, CKD）和急性肾损伤（Acute Kidney Injury, AKI）之间的关联机制尚未阐明，可能为亚临床急性间质性肾炎导致的肾损伤。PPIs 还能通过引起免疫损伤、肾小管细胞再生减少、氧化应激增加和基因表达改变而导致肾功能障碍。^[158-162,186-192]

【优化建议】目前对于接受长期 PPIs 治疗的患者，无论剂量大小，均不建议常规监测肾功能^[158-162,186-192]。

推荐强度：弱推荐

同意率：81.48%

证据质量：C

3.6.7 痴呆

【发生机制】有研究显示，长期应用 PPIs 可致认知障碍，增加痴呆风险，其机制可能与 PPIs 引起 β 淀粉样蛋白异常、维生素 B₁₂ 缺乏等相关。由于受到研究方法和结果不一致的限制，PPIs 和痴呆症之间的联系仍未明确。^[158-162,195-201]

【优化建议】不建议对痴呆进行常规药物预防或筛查。

推荐强度：弱推荐

同意率：96.30%

证据质量：C

3.6.8 肺炎

【发生机制】PPIs 导致肺部感染与 3 个因素有关：①通过抑酸使胃内 pH 升高，原本不利于细菌寄居的强酸性环境被破坏，细菌在胃内定植和过度繁殖，进而通过反流或误吸导致肺部感染。②H⁺-K⁺-ATP 酶不仅存在于胃壁细胞，也存在于呼吸道的腺体细胞，PPIs 通过改变这些腺体所分泌的黏蛋白的 pH，有利于呼吸道细菌的定植，增加肺部感染的风险。③PPIs 降低中性粒细胞及自然杀伤细胞的活性，降低人体免疫功能，增加感染风险。^[158-162,202-205]

【优化建议】

(1) 如果必须使用 PPIs 治疗的患者发生了肺炎，没有证据支持应该停用 PPIs^[158-162,202-205]。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：C

(2) 老年人是肺炎、胃食管反流病的高发人群，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^[158-162,202-205]。

推荐强度：弱推荐

同意率：88.89%

证据质量：C

3.6.9 胃肠道肿瘤

【发生机制】PPIs 可降低胃酸度，导致血浆中胃泌素水平升高。由于胃泌素是胃内分泌功能的一项重要指标，且 PPIs 可能会促进 *H. pylori* 的胃内定植，因此理论上认为长期使用 PPIs 可能会增加胃息肉、胃癌、胃类癌、结直肠癌的风险，但尚未在临床试验中得到证实。同时有研究表明即使在根除 *H. pylori* 后，长期使用 PPIs 也可能增加胃癌的风险，特别是非贲门癌，PPI 使用时间越长，其风险越大。^[159,161,206-209]

【优化建议】对于有 *H. pylori* 感染史的人群，应谨慎长期使用 PPIs^[159,206,209]。

推荐强度：弱推荐

同意率：96.30%

证据质量：C

4 被否决的优化建议

4.1 PPIs 与氯吡格雷的相互作用

【作用机制】PPIs 尤其是奥美拉唑、艾司奥美拉唑可能通过抑制 CYP2C19 活性，使氯吡格雷活性代谢产物生成减少，但这种基于药代动力学/药效学的相互作用在主要心血管事件等临床结局方面的影响，目前研究结果并不一致，其对临床事件的影响尚无定论。

【优化建议】基于目前证据暂时认为 PPIs 可以与氯吡格雷合用。

否决——同意率：55.56%

【修改后优化建议】基于目前的循证证据，PPIs 与氯吡格雷合用并无有临床意义的相互作用发生，与氯吡格雷合用时，不推荐因为潜在的相互作用特殊选择某种 PPI^[210-218]。

否决——同意率：66.67%

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。

兰索拉唑口崩片（商品名：普托平），修改日期：2012 年 08 月 24 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。

艾普拉唑肠溶片（商品名：壹丽安），核准日期：2017年08月24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：2016年10月08日。

注射用泮托拉唑钠（商品名：潘妥洛克），修改日期：2018年05月15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），核准日期：2017年12月28日。

参考文献：

- [1] Savarino V, Mela GS, Zentilin P, *et al.* Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(12):1241-1247.
- [2] Yin G, Zhang S. Analysis on application trend and related problems of proton pump inhibitors in the national hospital system during 2010-2013[J]. *Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China (中国医院用药评价与分析)*, 2016, 16(6): 817-820.
- [3] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors[J]. *BMJ*, 2008, 336(7634):2-3.
- [4] Sachs G, Shin JM, Briving C, *et al.* The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35:277-305.
- [5] Huber R, Kohl B, Sachs G, *et al.* Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9(4):363-378.
- [6] Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, *et al.* Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(6):873-888.
- [7] 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.
- [8] Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015[J]. *J Gastroenterology*, 2016, 51(3):177-194.
- [9] Soll AH, Achord JL, Bozyski G, *et al.* Practice guidelines for treatment of peptic ulcer disease[J]. *JAMA*, 1996, 276(14):1136-1137.
- [10] Editorial board of *Chin J Dig*. Practice for diagnosis and treatment of peptic ulcer (2016, Xi'an) [J]. *Chin J Dig (中华消化杂志)*, 2016, 36(8): 508-513.
- [11] Johnsson F, Weywadt L, Solh JH, *et al.* One-Week Omeprazole Treatment in the Diagnosis of Gastro-oesophageal Reflux Disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(1):15-20.
- [12] Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, *et al.* Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(11):1997-2000.
- [13] Numans ME, Lau J, de Wit NJ, *et al.* Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for, gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(7):518-527.
- [14] Meineche-Schmidt V, Juhl HH, Ostergaard JE, *et al.* Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(8): 907-915.
- [15] Talwar V, Wurm P, Bankart MJ, *et al.* Clinical trial: chest pain caused by presumed gastro-oesophageal reflux in coronary artery disease-controlled study of lansoprazole vs placebo[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(2):191-199.
- [16] Caos A1, Breiter J, Perdomo C, *et al.* Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States[J]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005, 22(3):193-202.
- [17] Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. *Journal Gastroenterol*, 2016, 51(8):751-767.
- [18] Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, *et al.* WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 17(2).
- [19] Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, *et al.* The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety[J]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001, 15(7):927-935.
- [20] Tytgat G. Long-term GERD management: the individualized approach[J]. *Drugs Today (Barc)*. 2006, 42(Suppl B):23-29.
- [21] Fock KM, Talley N, Goh KL, *et al.* Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus[J]. *Gut*, 2016, 65(9):1402-1415.
- [22] Fass R, Murthy U, Hayden CW, *et al.* Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GORD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1595-1603.
- [23] Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, *et al.* The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncompASS -a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2341-6.
- [24] Daneshmend TK, Hawkey CJ, Langman MJ, *et al.* Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomised double blind controlled trial[J]. *BMJ*, 1992, 304(6820):143-147.
- [25] Hawkey, MG. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points[J]. *Gut*, 2001, 49(3):372-379.
- [26] Tsoi KK, Lau JY, Sung JJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(7):1056-1063.

- [27] Rác I, Szalai M, Dancs N, *et al.* Pantoprazole before Endoscopy in Patients with Gastroduodenal Ulcer Bleeding: Does the duration of Infusion and Ulcer Location Influence the Effects? [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012:561207.
- [28] Lau JY, Leung WK, Wu JCY, *et al.* Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(16):1631-1640.
- [29] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, *et al.* Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 7(7).
- [30] Li ZS, Zhang ST, Chen MH, *et al.* Guideline for prevention and treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (2018, Hangzhou) [J]. *Natl Med J China (中国医学杂志)*, 2019, 99(8): 571-578.
- [31] Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, *et al.* Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(7): 455-464.
- [32] Bai Y, Chen DF, Wang RQ, *et al.* Intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized trial in Chinese patients [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(11):1160-1176.
- [33] Kuipers EJ, Sung JJ, Barkun A, *et al.* Safety and tolerability of high-dose intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding [J]. *Adv Ther*, 2011, 28(2):150-159.
- [34] Laine L, Mcquaid KR. Endoscopic Therapy for Bleeding Ulcers: An Evidence-Based Approach Based on Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(1):33-47.
- [35] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, *et al.* Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. *Endoscopy*, 2015,47(10):a1-46.
- [36] Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, *et al.* Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. *Gut*, 2018, 67(10):1757-68.
- [37] Cheng HC, Wu CT, Chang WL, *et al.* Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomised controlled study[J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1864- 1872.
- [38] Javid G, Masoodi I, Zargar SA, *et al.* Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer[J]. *Am J Med*, 2001, 111(4):280-284.
- [39] Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, *et al.* Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(2):211-216.
- [40] Sung JJ, Suen BY, Wu JC, *et al.* Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):1005-1010.
- [41] Yen HH, Yang CW, Su WW, *et al.* Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12:66.
- [42] Kim HK, Kim JS, Kim TH, *et al.* Effect of high-dose oral rabeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterol Res Pract*[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012:1-8.
- [43] Sung JJY, Chan FKL, Chen M, *et al.* Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Gut*, 2011, 60(9):1170-1177.
- [44] Sung JJ, Chiu PC, Chan FKL, *et al.* Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. *Gut*, 2018, 67:1757-1768.
- [45] Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *BMJ*, 2019;364: 1536.
- [46] 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.
- [47] Ito T, Igarashi H, Uehara H, *et al.* Pharmacotherapy of Zollinger–Ellison syndrome[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(3):307-321.
- [48] Metz DC, Strader DB, Orbuch M, *et al.* Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7(6):597-610.
- [49] Lew EA, Pisegna JR, Starr JA, *et al.* Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger–Ellison syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4):696-704.
- [50] Metz DC, Forsmark C, Lew EA, *et al.* Replacement of oral proton pump inhibitors with intravenous pantoprazole to effectively control gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(12):3274-3280.
- [51] De Francesco V, Ridola L, Hassan C, *et al.* Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. pylori* Eradication[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2016, 25(2):147-150.
- [52] Arama SS, Tiliscan C, Negoita C, *et al.* Efficacy of 7-Day and 14-Day Triple Therapy Regimens for the Eradication of *Helicobacter pylori*: A Comparative Study in a Cohort of Romanian Patients[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 5061640.
- [53] Liou JM, Fang YJ, Chen CC, *et al.* Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10058):2356-2365.
- [54] Kekilli M, Onal IK, Ocal S, *et al.* Inefficacy of triple therapy and comparison of two different bismuth-containing quadruple regimens as a first-line treatment option for *Helicobacter pylori*[J]. *Saudi J Gastroenterol*. 2016, 22(5):366-369.
- [55] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, *et al.* ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2):212-239.
- [56] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2016, 66(1):6-30.
- [57] Wakiri R, Tominaga K, Furuta K, *et al.* Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(7):729-740.
- [58] Van Zanten SV, Wahlqvist P, Talley NJ, *et al.* Randomised clinical trial: the burden of illness of uninvestigated dyspepsia before and after treatment with esomeprazole-results from the STARS II study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(7):714-723.
- [59] Digestive disease association of Chinese medical association. Guideline for Chronic Gastritis of China (2017, Shanghai) [J]. *Chin J Gastroenter (胃肠病学)*, 2017, 22(11): 670-687.
- [60] Bo Y, Li YQ, Ren X, *et al.* Expert advice for prevention and treatment of stress ulcer (2018) [J]. *Natl Med J China (中华医学杂志)*, 2018, 98(42): 3392-3395.
- [61] Society of Surgery, Chinese Medical Association. Prevention and treatment of stress-related mucosal disease-Expert consensus of Chinese general surgery (2015) [J]. *Chin J Practical Surgery (中国实用外科杂志)*, 2015(7): 728-730.
- [62] Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, *et al.* Risk Factors for Nosocomial Gastrointestinal Bleeding and Use of Acid-Suppressive

- Medication in Non-Critically Ill Patients[J]. *J Gen Intern Med*, 2013, 28(5):683-690.
- [63] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, *et al*. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):120.
- [64] Krag M, Perner A, Wetterslev J, *et al*. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(5):576-585
- [65] Nasser SC, Nassif JG, Dimassi HI. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(8):982-986.
- [66] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3):728-738.
- [67] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, *et al*. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*, 2008, 118(18):1894-1909.
- [68] Chinese consensus panel for prevention and treating of gastrointestinal injury induced by antiplatelet agents. Chinese expert consensus Document for prevention and treating of gastrointestinal injury induced by antiplatelet agents (2012 update) [J]. *Chin J Intern Med (中华内科杂志)*, 2013, 52(3):264-270.
- [69] Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1):71-79.
- [70] Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, *et al*. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(4):701-710.
- [71] Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, *et al*. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(11):727-734.
- [72] Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, *et al*. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(19):169-175.
- [73] Khan MY, Siddiqui WJ, Alvarez C, *et al*. Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(8):847-853.
- [74] Scheiman JM, Lanasa A, Veldhuyzen van Zanten S, *et al*. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: A post-hoc analysis of the OBERON trial[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182:500-502.
- [75] Goldstein JL, Whellan DJ, Scheiman JM, *et al*. Long-Term Safety of a Coordinated Delivery Tablet of Enteric-Coated Aspirin 325 mg and Immediate-Release Omeprazole 40 mg for Secondary Cardiovascular Disease Prevention in Patients at GI Risk[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(2):59-66.
- [76] Yang Z, Wu Q, Liu Z, *et al*. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for the management of iatrogenic gastric ulcer after endoscopic mucosal resection or endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Digestion*, 2011, 84(4):315-320.
- [77] Tomita T, Kim Y, Yamasaki T, *et al*. Prospective randomized controlled trial to compare the effects of omeprazole and famotidine in preventing delayed bleeding and promoting ulcer healing after endoscopic submucosal dissection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(9):1441-1446.
- [78] Ettinger DS, Berger MJ, Aston J, *et al*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. version 1. 2019. (2019-02-28)
- [79] CRPC, ASMC. Guideline for prevention and treatment of oncotherapy induced antiemesis (2014) [J]. *Chin Clin Oncol (临床肿瘤学杂志)*, 2014, 19(3):263-273.
- [80] Numico G, Fusco V, Franco P, *et al*. Proton Pump Inhibitors in cancer patients: How useful they are? A review of the most common indications for their use[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 111:144-151.
- [81] Pang SH, Graham DY. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(1):11-22.
- [82] Baldi F, Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor[J]. *Digestion*. 2003, 67(1-2):1-5.
- [83] Baldi F. Lansoprazole Oro-Dispersible Tablet: Pharmacokinetics and Therapeutic Use in Acid-Related Disorders[J]. *Drugs*, 2005, 65(10):1419-1426.
- [84] Freston J W, Kulkulka M J, Lloyd E, *et al*. A novel option in proton pump inhibitor dosing: lansoprazole orally disintegrating tablet dispersed in water and administered via nasogastric tube[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(4):407-411.
- [85] Johnson DA, Roach AC, Carlsson AS, *et al*. Stability of esomeprazole capsule contents after in vitro suspension in common soft foods and beverages[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(6):731-734.
- [86] Ponrouch MP, Sautou-Miranda V, Boyer A, *et al*. Proton pump inhibitor administration via nasogastric tube in pediatric practice: comparative analysis with protocol optimization[J]. *Int J Pharm*, 2010, 390(2):160-164.
- [87] Hoover A, Sun D, Wen H, *et al*. In Vitro Evaluation of Nasogastric (NG) Tube Delivery Performance of Esomeprazole Magnesium Delayed-Release Capsules[J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(7):1859-1864.
- [88] Laine L, Shah A, Bemanian S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(7):1836-1841.
- [89] Brunner G, Luna P, Hartmann M, *et al*. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding[J]. *Yale J Biol Med*, 1996, 69(3):225-231.
- [90] Yang H, Li J, Zhao Q, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of esomeprazole injection/infusion in healthy Chinese volunteers: A five-way crossover study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(12):1823-1828.
- [91] Niazi M, Ahlbom H, Bondarov P, *et al*. Pharmacokinetics of esomeprazole following varying intravenous administration rates[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 97(6):351-354.
- [92] Changsheng Z, Xiangdong W, Pharmacy DO. Rational preparation and usage of omeprazole for intravenous Drip[J]. *China Pharmaceuticals (中国药业)*, 2017, 26(19):85-87.

- [93] Hatlebakk JG, Katz PD, *et al.* Nocturnal gastric acidity and acid breakthrough on different regimens of omeprazole 40 mg daily[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(12):1235-1240.
- [94] Müssig S, Witzel L, Schneider A. Morning and evening administration of pantoprazole: a study to compare the effect on 24-hour intragastric pH[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9(6):599-602.
- [95] Ayoub F, Khullar V, Banerjee D, *et al.* Once Versus Twice Daily Oral Proton Pump Inhibitor Therapy for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding: A Propensity Score Matched Analysis[J]. *Gastroenterology Res*, 2018, 11(3):200-206.
- [96] Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(7):453-458.
- [97] Ch. P (2015) Vol II (中国药典 2015年版. 二部) [S]. 2015: 1270-1373.
- [98] Morris, Stephen. A STABILITY STUDY OF OMEPRAZOLE DILUTED IN SODIUM CHLORIDE FOR INTRAVENOUS INFUSION AND DISCUSSION REGARDING CURRENT PRACTICE IN UK PAEDIATRIC INTENSIVE CARE UNITS[J]. *Arch Dis Child*, 2016;101(9):e2.
- [99] Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(25):7800-7811.
- [100] Gao S, Zou DW, Wang Z, *et al.* Pharmaceutical Care for clinical application of PPIs (质子泵抑制剂临床应用的药学监护) [M]. Vol 1. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013. : 23.
- [101] Peng S, Zhang J, *et al.* A Review of Hazards of Insoluble Particles in Infusion [J]. *Chinese Pharmaceutical Affairs (中国药事)*, 2018, 32 (08) : 1058-1063.
- [102] Gorski LA. The 2016 Infusion Therapy Standards of Practice[J]. *Home Healthcare Now*, 2017, 35(1):10-18.
- [103] Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2010, 363(22):2114-2123.
- [104] Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, *et al.* The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2009, 104(6):1541-1545.
- [105] Dagli U, Kalkan IH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017 (1): S53-S56.
- [106] Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date[J]. *Drugs*, 2012;72(2):171-179.
- [107] 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. *Gut*. 1993, 34(8):1032-1037.
- [108] Yeomans N, Lanas A, Labenz J, *et al.* Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2008, 103(10):2465-2473.
- [109] Dore MP, Maragkoudakis E, Pironti A, *et al.* Twice-a-day quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in the elderly. *Helicobacter*. 2006, 11(1):52-55.
- [110] Higginbotham, TW. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(3):572-576.
- [111] Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy S H, *et al.* Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 50 (6):609-618.
- [112] Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(4):514-520.
- [113] Romano C, Chiaro A, Comito D, *et al.* Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(1):41-47.
- [114] Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics[J]. *Pediatric Drugs*, 2013, 15(2):119-131.
- [115] Tsai CF, Chen MH, Wang YP, *et al.* Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1):134-141.
- [116] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2):238-246.
- [117] Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease[J]. *J Bras Nefrol*, 2018, 40(3):301-306.
- [118] Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD[J]. *J Nephrol*, 2016, 29(5):611-616.
- [119] Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, *et al.* Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(3):702-710.
- [120] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, *et al.* Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(8): 821-827.
- [121] Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(4):201-211.
- [122] Budha N R, Frymoyer A, Smelick G S, *et al.* Drug Absorption Interactions Between Oral Targeted Anticancer Agents and PPIs: Is pH-Dependent Solubility the Achilles Heel of Targeted Therapy?[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 92(2): 203-213.
- [123] Willemsen A E, Lubberman F J, Tol J, *et al.* Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors[J]. *Drug discovery today*, 2016, 21(6): 962-976.
- [124] Yokota H, Sato K, Okuda Y, *et al.* Effects of Histamine 2-receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors on the Pharmacokinetics of Gefitinib in Patients With Non-small-cell Lung Cancer[J]. *Clinical Lung Cancer*, 2017, 18(6): e433-e439.
- [125] Takahashi N, Miura M, Niioka T, *et al.* Influence of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients[J]. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, 2012, 69(4): 999-1004.
- [126] Ohgami M, Kaburagi T, Kurosawa A, *et al.* Effects of Proton Pump Inhibitor Coadministration on the Plasma Concentration of Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2018, 40(6): 699-704.
- [127] Kletzl H, Giraudon M, Ducray PS, *et al.* Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(5): 565-572.
- [128] Bertram V, Yeo K, Anoopkumar-Dukie S, *et al.* Proton pump inhibitors co-prescribed with warfarin reduce warfarin control as measured by time in therapeutic range[J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2019, 28: e13382.
- [129] Chandelia S, Dubey NK. Warfarin-induced raised international normalized ratio is further prolonged by pantoprazole[J]. *Indian Journal of*

- Critical Care Medicine, 2016, 20(2): 127-128.
- [130] Hata M, Shiono M, Akiyama K, *et al.* Incidence of Drug Interaction When Using Proton Pump Inhibitor and Warfarin According to Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) Genotype in Japanese[J]. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 2015, 63(1): 45-50.
- [131] Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, *et al.* The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin[J]. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2015, 24(12): 1337-1340.
- [132] Suri A, Bramer SL. Effect of Omeprazole on the Metabolism of Cilostazol[J]. Clinical Pharmacokinetics, 1999, 37(2 Supplement): 53-59.
- [133] Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, *et al.* Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline[J]. Therapeutic Drug Monitoring, 2015, 37(1): 90-97.
- [134] Lozano R, Bibian C, Quilez R M, *et al.* Clinical relevance of the (S)-citalopram-omeprazole interaction in geriatric patients[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 77(6): 1086-1087.
- [135] Knorr JP, Sjeime M, Braitman L E, *et al.* Concomitant Proton Pump Inhibitors With Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients[J]. Transplantation, 2014, 97(5): 518-524.
- [136] Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of Potential Interactions Between Mycophenolic Acid Derivatives and Proton Pump Inhibitors[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2012, 46(7-8): 1054-1064.
- [137] Xu L, Cai M, Shi B Y, *et al.* A Prospective Analysis of the Effects of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil Co-medicated With a Proton Pump Inhibitor in Kidney Transplant Recipients at a Single Institute in China[J]. Transplantation Proceedings, 2014, 46(5): 1362-1365.
- [138] Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, *et al.* Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3[J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2017, 38(9):501-508.
- [139] Chioukh R, Noel-Hudson MS, Ribes S, *et al.* PP181-Evaluation of the Interaction Between Methotrexate and Proton Pump Inhibitors Using Human OAT1 And OAT3 Hek Transfected Cells[J]. Clinical Therapeutics, 2013, 35(8):e74-e75.
- [140] Levêque D, Santucci R, Gourieux B, *et al.* Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology[J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2011, 4(6):743-750.
- [141] Boerrigter E, Crul M. A non-interventional retrospective cohort study of the interaction between methotrexate and proton pump inhibitors or aspirin[J]. Ann Pharm Fr, 2017, 75(5):344-348.
- [142] Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, *et al.* Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors[J]. Oncologist, 2012, 17(4):550-554.
- [143] Reeves DJ, Moore ES, Bascom D, *et al.* Retrospective evaluation of methotrexate elimination when co-administered with proton pump inhibitors[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3):565-571.
- [144] FDA Lable (2018-06) PRILOSEC (omeprazole magnesium For Delayed-Release Oral Suspension) (Teva Pharmaceuticals USA, Inc.).
- [145] FDA Lable (2019-07) LANSOPRAZOLE (lansoprazole tablet, orally disintegrating, delayed release) (Teva Pharmaceuticals USA, Inc.).
- [146] FDA Lable (2018-12) Proficient Rx LP (PANTOPRAZOLE delayed-release tablets), (Camber Pharmaceuticals Inc.)
- [147] FDA Lable (2019-03) (RABEPRAZOLE SODIUM- rabeprazole tablet, delayed release) (Preferred Pharmaceuticals Inc.).
- [148] FDA Lable (2019-04) NEXIUM (esomeprazole magnesium capsule, delayed release), (AstraZeneca Pharmaceuticals LP).
- [149] Lahner E, Annibale B, Fave G D. Systematic review: Impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 29(12):1219-1229.
- [150] Chin TW, Loeb M, Fong IW. Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(8):1671-1675.
- [151] Lange D, Pavao JH, Wu J, *et al.* Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers[J]. J Clin Pharmacol, 1997, 37(6):535-540.
- [152] Andersson T, Andrén K, Cederberg C, *et al.* Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1990, 39(1):51-54.
- [153] Lefebvre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, *et al.* Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations[J]. Clin Pharmacol Ther, 1992, 52(5):458-463.
- [154] Gugler R, Hartmann M, Rudi J, *et al.* Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man[J]. Br J Clin Pharmacol, 1996, 42(2):249-252.
- [155] Schwrer H, Lorf T, Ringe B, *et al.* Pantoprazole and cyclosporine or tacrolimus[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(4):561-562.
- [156] Bremer SCB, Reinhardt L, Sobotta M, *et al.* Pantoprazole Does not Affect Serum Trough Levels of Tacrolimus and Everolimus in Liver Transplant Recipients[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 19(5):320.
- [157] Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, *et al.* The proton pump inhibitor lansoprazole, but not rabeprazole, the increased blood concentrations of calcineurin inhibitors in Japanese patients with connective tissue diseases[J]. Intern Med, 2014, 53(13):1413-1418.
- [158] Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, *et al.* Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(2):240-246.
- [159] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(4):931-950.
- [160] Johnson DA, Katz PO, 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.
- [161] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. 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.
- [162] Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review[J]. Ther Adv Drug Saf, 2019, Vol.10: 1-13.
- [163] Lam JR, Schneider JL, Zhao W, *et al.* Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency[J]. JAMA. 2013, 310(22):2435-2442.
- [164] Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, *et al.* Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months[J]. Macedonian Journal of Medical Sciences, 2018, 6(3):442-446.
- [165] Tran - Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, *et al.* Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population - based case-control study[J]. J Intern Med. 2019, 285(2):205-214.
- [166] Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27(2):180-185.
- [167] FDA Drug Safety Communication.Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump inhibitor drugs(PPIs)[EB/OL].(2011-03-02)[2019-08-09].<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>.
- [168] Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006, 355(17):1834-1836.

- [169] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, *et al.* Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015,37(7):1237-1241.
- [170] Van den Berg S, Scheer mLJ, Holman ND. Severe hypomagnesaemia due to proton pump inhibitor use[J]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2018, 3:162.
- [171] Lo WK, Chan WW. Proton Pump Inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013, 11(5):483-490.
- [172] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, *et al.* Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol.* 2012, 107(7):1001-1010.
- [173] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, *et al.* Corrigendum: Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol.* 2014, 109(1):144.
- [174] 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(12):e50836.
- [175] Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, *et al.* Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial[J]. *Gastroenterology.* 2015, 149(4): 883-885.e9.
- [176] Tariq R, Singh S, Gupta A, *et al.* Association of gastric acid suppression with recurrent Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med.* 2017, 177(6):784-791.
- [177] Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, *et al.* Gastric acid suppression and outcomes in Clostridium difficile infection: a population-based study[J]. *Mayo Clin Proc.* 2012, 87(7):636-642.
- [178] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol.* 2013, 108(3):308-328.
- [179] Leontiadis GI, Moayyedi P. Proton pump inhibitors and risk of bone fractures[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2014, 12(4): 414-423.
- [180] Targownik LE, Leslie, WD, Davison KS, *et al.* The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)[J]. *Am J Gastroenterol.* 2012, 107(9):1361-1369.
- [181] Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, *et al.* Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure[J]. *Am J Gastroenterol.* 2017, 112(1):95-101.
- [182] Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, *et al.* Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study[J]. *BMJ.* 2012, 344:e372.
- [183] Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved[J]. *Int J Environ Res Public Health.* 2019, 16(9).pii:E1571.
- [184] Fedida B, Schermann H, Ankory R, *et al.* Fracture risk of young adults receiving proton-pump inhibitors and H2-receptor antagonists[J]. *Int J Clin Pract.* 2019, 73(5):e13339.
- [185] Liu J, Li X, Fan L, *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis[J]. *Life Sci.* 2019, 218:213-223.
- [186] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, *et al.* Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med.* 2016, 176(2):238-246.
- [187] Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol.* 2016, 27(10):3153-3163.
- [188] Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, *et al.* Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study[J]. *CMAJ Open.* 2015, 3(2): E166-E171.
- [189] Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, *et al.* Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease[J]. *Gastroenterology.* 2017, 153(3):702-710.
- [190] Li T, Xie Y, Al-Aly Z. The association of proton pump inhibitors and chronic kidney disease: cause or confounding?[J]. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension.* 2018, 27(3):182-187.
- [191] Wijarnpreecha K, Thongprayoon, Charat, Chesdachai, Supavit, *et al.* Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis[J]. *Dig Dis Sci.* 2017, 62(10):2821-2827.
- [192] Ejaz Cheema. Investigating the association of proton pump inhibitors with chronic kidney disease and its impact on clinical practice and future research: a review[J]. *J Pharm Policy Pract.* 2019, 12:6.
- [193] Yan Xie, Benjamin Bowe, Tingting Li, *et al.* Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol.* 2016, 27(10): 3153-3163.
- [194] Karn Wijarnpreecha, Charat Thongprayoon, Supavit Chesdachai, *et al.* Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis[J]. *Dig Dis Sci.* 2017, 62(10): 2821-2827.
- [195] Akter S, Hassan M R, Shahriar M, *et al.* Cognitive impact after short-term exposure to different proton pump inhibitors: assessment using CANTAB software[J]. *Alzheimer Research & Therapy.* 2015, 7(1):79.
- [196] Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, *et al.* Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women[J]. *Gastroenterology.* 2017, 153(4):971-979. e4.
- [197] Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, *et al.* No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease[J]. *American Journal of Gastroenterology.* 2017, 112(12): 1802-1808.
- [198] Batchelor R, Gilmartin FM, Kemp W, *et al.* Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: a systematic review[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017, 32(8): 1426-1435.
- [199] Haenisch B, von Holt K, Wiese B, *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015,265(5):419-428.
- [200] Gomm W, von Holt K, Thomé F, *et al.* Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis[J]. *JAMA Neurol.* 2016, 73(4):410-416.
- [201] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, *et al.* The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production[J]. *PLoS One.* 2013, 8(3): e58837.
- [202] Filion KB, Chateau D, Targownik LE, *et al.* Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis[J]. *Gut.* 2014,63(4):552-558.
- [203] Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans[J]. *BMJ Open.* 2017,7(6): e015735.

- [204] Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. Canadian Medical Association Journal, 2011, 183(3):310-319.
- [205] Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2018, 66(7):1332-1338.
- [206] Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence[J]. Ther Adv Gastroenterol, 2019, 12:1-11.
- [207] Shiotani A, Katsumata R, Gouda K, et al. Hypergastrinemia in Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors[J]. Digestion, 2018:154-162.
- [208] Jiang K, Jiang X, Wen Y, et al. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 17:1-8.
- [209] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut, 2007;56(6):772-781.
- [210] Hu W, Tong J, Kuang X, et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(3): e9638.
- [211] Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis[J]. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, 2016, 22(8): 939-947.
- [212] Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, et al. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty? : a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012-2016)[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2017, 17(1): 3.
- [213] Przespolewski ER, Westphal ES, Rainka M, et al. Evaluating the Effect of Six Proton Pump Inhibitors on the Antiplatelet Effects of Clopidogrel[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018, 27(6): 1582-1589.
- [214] Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes With Clopidogrel and Ticagrelor: Insights From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial[J]. Circulation, 2012, 125(8): 978-986.
- [215] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 363(20): 1909-1917.
- [216] Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole With Clopidogrel Reduces Peptic Ulcer Recurrence, Compared With Clopidogrel Alone, in Patients With Atherosclerosis[J]. Gastroenterology, 2011, 140(3):791-798.
- [217] Chitose T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor[J]. Circ J, 2012, 76(1): 71-78.
- [218] Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(8): 780-796.

审核专家 (排名不分先后)

张毕奎	中南大学湘雅二医院
赵荣生	北京大学第三医院
张抒扬	北京协和医院
崔一民	北京大学第一医院
张伶俐	四川大学华西第二医院
张晓坚	郑州大学第一附属医院
李国辉	中国医学科学院肿瘤医院
赵志刚	北京天坛医院
肇丽梅	中国医科大学附属盛京医院
敖海莲	和睦家医疗集团
陈剑鸿	中国人民解放军陆军特色医学中心
陈世财	首都医科大学附属北京潞河医院
陈维红	山西白求恩医院
董得时	大连医科大学第一附属医院
冯欣	首都医科大学附属北京妇产医院
郭澄	上海交通大学附属第六人民医院
韩方璇	海南省人民医院
侯锐钢	山西医科大学第二医院
胡建新	江西省人民医院
黄品芳	福建医科大学附属第一医院
黄振光	广西医科大学第一附属医院
贾乐川	宁夏医科大学总医院
李朋梅	中日友好医院

李正翔	天津医科大学总医院
李智平	复旦大学附属儿科医院
刘高峰	哈尔滨医科大学附属第二医院
刘向红	山东大学齐鲁医院
卢晓阳	浙江大学医学院附属第一医院
马满玲	哈尔滨医科大学附属第一医院
马瑞莲	内蒙古医科大学附属医院
沈爱宗	中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
宋燕青	吉林大学第一医院
隋忠国	青岛大学附属医院
索朗欧珠	西藏自治区第二人民医院
王家伟	首都医科大学附属北京同仁医院
王建华	新疆医科大学第一附属医院
吴东方	武汉大学中南医院
夏培元	陆军军医大学第一附属医院
谢娟	贵州省人民医院
徐贵丽	中国人民解放军联勤保障部队第 920 医院
徐珽	四川大学华西医院
许杜娟	安徽医科大学第一附属医院
颜小峰	浙江大学医学院附属第二医院
杨敏	广东省人民医院
姚毅	江苏省中医院
尹东锋	新疆军区总医院
于倩	吉林大学中日联谊医院
泽碧	西藏自治区人民医院
周玉生	南华大学附属第二医院
张波	北京协和医院
张惠娟	天津市人民医院
张兰	首都医科大学宣武医院
张艳华	北京大学肿瘤医院
张志清	河北医科大学第二医院
左笑从	中南大学湘雅三医院

顾问团成员（排名不分先后）

吴开春	空军军医大学西京医院
侯晓华	华中科技大学同济医学院附属协和医院
陈其奎	中山大学孙逸仙纪念医院
郝建宇	首都医科大学附属北京朝阳医院
柏愚	上海长海医院