

# 质子泵抑制剂预防药物性消化道损伤的临床指南/共识、系统评价/Meta分析再评价<sup>Δ</sup>

魏 婷<sup>1\*</sup>, 都赛飞<sup>1</sup>, 刘 斌<sup>1#</sup>, 张 俐<sup>1</sup>, 杨 宁<sup>1</sup>, 尉耘翠<sup>2</sup>, 王晓玲<sup>2</sup>(1. 哈尔滨市儿童医院药剂科, 哈尔滨 150010; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院药学部, 北京 100045)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2122-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.13



**摘要** 目的:对质子泵抑制剂(PPIs)预防药物性消化道损伤的临床指南/共识、系统评价/Meta分析进行再评价,为该类药物临床应用提供循证参考。方法:系统梳理国内外相关临床指南/共识、系统评价/Meta分析文献,从有效性、安全性、经济性等维度开展再评价,分析PPIs预防成人及儿童药物性消化道损伤的临床应用现状。结果:经检索及筛选,共得到国内外PPIs预防药物相关性消化道损伤的临床指南/共识14篇、系统评价/Meta分析10篇。在有效性方面,PPIs可以预防各种药物相关性的胃黏膜损伤、消化道出血等消化道损伤,但该类药物在我国还未获得儿童适应证,其在儿童消化道疾病治疗中的广泛应用目前仍属于超说明书用药。在安全性方面,PPIs常见的不良反应有头痛、胃肠道症状等,长期应用时可能存在引发肾脏疾病、骨折等风险。在经济性方面,对于存在消化道和心血管疾病风险的部分患者,非甾体抗炎药(NSAIDs)联合PPIs的成本-效益较高;每日服用20 mg与40 mg的埃索美拉唑预防NSAIDs所致溃疡复发的疗效相当,增加剂量并不能提高预防效果。结论:PPIs对药物性消化道损伤的预防作用在有效性方面有循证证据支持,在成人中的安全性良好,具有一定的经济效益;但其在我国用于儿童属于超说明书用药,安全性和经济性仍需部分参考成人研究结果。未来仍需开展多项基于中国儿童的多中心、前瞻性临床研究,为PPIs用于儿童药物性消化道损伤的防治提供更多证据支持。

**关键词** 质子泵抑制剂;预防;药物性消化道损伤;成人;儿童;指南;共识;系统评价;Meta分析;再评价

## Guidelines/Consensus and Systematic Review/Meta-analysis Reevaluation of Proton Pump Inhibitors in the Prevention of Drug-induced Gastrointestinal Injury

WEI Ting<sup>1</sup>, DU Saifei<sup>1</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>1</sup>, YANG Ning<sup>1</sup>, YU Yuncui<sup>2</sup>, WANG Xiaoling<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital of Capital Medical University, Beijing 100045, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To reevaluate the guidelines/consensus, systematic review/Meta-analysis of proton pump inhibitors (PPIs) in the prevention of drug-induced gastrointestinal injury, and to provide evidence-based reference for its clinical use. METHODS: The relevant guidelines/consensus and systematic review/Meta-analysis literatures at home and abroad were systematically reviewed, and the reevaluation was carried out from the effectiveness, safety and economy dimensions to analyze the current situation of clinical use of PPIs in the prevention of drug-induced gastrointestinal injury in adults and children. RESULTS: A total of 14 clinical guidelines/consensus and 10 systematic review/Meta-analysis literatures of PPIs for the prevention of drug-related gastrointestinal injury at home and abroad were sorted out and included. In terms of effectiveness, PPIs could prevent various drug-related gastric mucosal damage, gastrointestinal bleeding and other damage to the digestive tract, but PPIs had not yet obtained the indication for children in China; PPIs were widely used in the treatment of children's digestive tract diseases, which belonged to off-label medication. In terms of safety, the common adverse reactions of PPIs included headache, gastrointestinal symptoms, etc. There may be risks of kidney disease and fracture during long-term application. In terms of economy, for some patients with digestive tract and cardiovascular disease risk, the economic benefit of NSAIDs combined with PPIs were higher; esomeprazole 20 mg and 40 mg daily were equally effective in preventing ulcer recurrence caused by NSAIDs, but increasing the dose could not improve the preventive effect. CONCLUSIONS: The preventive effect of PPIs on drug-induced gastrointestinal injury is supported by evidence-based evidence. It has good safety in adults and has certain economic benefits; but it belongs to off-label drug use in children in China, and the safety and economy still need to refer to the results of adult studies. In the future, a number of multicenter prospective clinical studies based on Chinese pediatric population are still needed to provide more support for

<sup>Δ</sup> 基金项目:黑龙江省卫生健康委科研课题(No.2020-041); 国家科技重大专项课题(No.2018ZX09721-003)

\* 主管药师, 硕士。研究方向: 儿科临床药学。电话: 0451-84880139。E-mail: 151468933@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 儿科药事管理。电话: 0451-84880139。E-mail: 1368229172@qq.com

the prevention and treatment of drug-induced gastrointestinal injury by PPIs in children.

**KEYWORDS** Proton pump inhibitors; Prevention; Drug-induced gastrointestinal injury; Adult; Child; Guideline; Consensus; Systematic review; Meta-analysis; Reevaluation

药物性消化道损伤是伴随药物使用而发生的无法用其他原因解释的消化道损伤,常见的症状表现为腹泻、便秘、恶心、呕吐等,也包括较严重的消化系统事件,例如胃十二指肠溃疡、胃肠道出血和/或穿孔、克罗恩病等<sup>[1]</sup>。近年来,随着多种非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗血小板药物及恶性肿瘤治疗药物等在我国临床上的广泛使用,药物性消化道损伤的发生率开始呈现逐步上升趋势,不仅会给患者及其家庭带来巨大的经济损失,还可能引起患者营养不良、免疫力低下等<sup>[2]</sup>。而在一些特殊人群中,例如儿童,药物性消化道损伤带来的不良影响往往更为严重,甚至可能使患者并发失血性休克、胃肠道穿孔等<sup>[3]</sup>。因此,预防药物性消化道损伤的发生至关重要。近年来,应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)治疗药物性消化道损伤已在国内外达成共识<sup>[4]</sup>。然而,目前在临床上应用PPIs预防药物性消化道损伤的发生尚未得到广泛认可。本研究通过系统地梳理国内外相关指南/共识、系统评价/Meta分析文献,从有效性、安全性、经济性等多维度开展再评价,为PPIs预防药物性消化道损伤提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 评价维度与证据来源

本研究的评价维度包括安全性、有效性、经济性。证据来源为临床指南/共识、系统评价/Meta分析文献。

### 1.2 文献分析法

1.2.1 检索数据库 本课题研究检索的数据库包括中文、英文数据库两部分。中文资源的数据库包括中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库(CBM)、万方数字化期刊全文库;英文资源的数据库包括Cochrane Library、Embase、PubMed。检索时限均为建库至2020年7月31日。

1.2.2 检索策略 文献检索策略如表1所示。

1.2.3 纳入与排除标准 指南/共识的纳入标准包括:①国内外公开发表的、内容包含PPIs预防药物相关性消化

道损伤的临床实践指南及共识;②主要研究的对象为成人及儿童;③其他干预性措施不限。

指南/共识的排除标准包括:①PPIs治疗药物相关性消化道损伤的临床指南及专家共识;②指南推荐意见的汇总总结、指南解读、国外指南翻译等;③非中、英文文献;④重复收录的临床指南及专家共识。

Meta分析的纳入标准参考PICOS原则,具体包括:①相关证据资料来源为临床指南/专家共识、系统评价/Meta分析文献;②药物干预措施为PPIs(种类、剂量、剂型不限)与易引起药物性消化道损伤的药物(NSAIDs、抗血小板药物、大剂量激素等)联合使用;③对照措施为安慰剂或空白对照或H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>Ras)(剂量与剂型不限)与易引起药物性消化道损伤的药物(NSAIDs、抗血小板药物、大剂量激素等)联合使用;④结局指标中,有效性指标包括药物性消化道损伤的发生率、平均消化道出血的持续时间、平均住院时间等,安全性指标包括药物不良反应的发生情况等,经济性指标包括成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析等;⑤研究设计的主要内容包括系统评价/Meta分析、临床指南/专家共识、卫生技术评估、药物经济学评价。

Meta分析的排除标准包括:①PPIs用于治疗药物性消化道损伤的系统评价/Meta分析;②重复发表的文献。

1.2.4 数据提取与质量评价 由2名综合评价研究人员独立进行数据提取与质量评价,然后进行交叉质量审查和数据核对;如果出现分歧,则交给由第三人核对并共同商讨解决。提取的主要内容包括基本信息、研究方法、研究对象、对照/干预措施等。

采用AMSTAR-2声明对纳入的Meta分析文献进行质量评价。AMSTAR-2是在AMSTAR的原有技术优势基础上最新设计开发的一种系统评价方法学质量评价工具,包括16条项目清单,具有很好的效度、信度和反应度,能够客观真实地反映评估报告文献的相关方法学质量,证实证据的可信度<sup>[5]</sup>。

表1 文献检索策略示例

Tab 1 Example for literature search strategy

数据库	检索策略
英文数据库	#1: "proton pump inhibitor" OR "PPIs" OR "PPI" OR "acid-inhibitory drug" OR "antacid" OR "omeprazole" OR "esomeprazole" OR "pantoprazole" OR "rabeprazole" OR "lansoprazole" OR "eplazole" #2: "adult" OR "infant" OR "adolescent" OR "child" OR "minors" OR "puberty" OR "pediatrics" OR "infant*" OR "newborn*" OR "neonat*" OR "bab*" OR "prematu*" OR "preterm*" OR "toddler*" OR "kid*" OR "child*" OR "adolescen*" OR "teen*" OR "youth*" OR "boy*" OR "girl*" OR "minor" OR "pubert*" OR "pubescen*" OR "prepubescen*" OR "peadiatric*" OR "paediatric*" OR "pediatric*" #3: "drug" OR "NSAIDs" OR "non-steroid anti-inflammatory drug" OR "glucocorticoid" OR "immunosuppressor" OR "antiplatelet drugs" #4: "gastric mucosal injury" OR "gastric mucosal lesion" OR "digestive tract injury" OR "stress ulcer" OR "SU" OR "stress related musocal disease" OR "SRMD" OR "digestive ulcer" OR "gastrointestinal hemorrhage" OR "gastrointestinal bleeding" #5: "systematic review" OR "Meta-analysis" OR "evaluation of system" OR "system assessment" OR "system evaluation" OR "systematic assessment" OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "pharmacoeconomics" OR "saving" OR "cost" 以PubMed为例:#1and#2and#3and#4and#5
中文数据库	#1: "质子泵抑制剂" OR "质子泵抑制药" OR "抑酸剂" OR "抑酸药" OR "奥美拉唑" OR "埃索美拉唑" OR "泮托拉唑" OR "雷贝拉唑" OR "兰索拉唑" OR "艾普拉唑" #2: "成人" OR "儿童" OR "小儿" OR "婴儿" OR "幼儿" OR "婴幼儿" OR "青少年" OR "新生儿" #3: "药物" OR "非甾体抗炎药" OR "糖皮质激素" OR "免疫抑制剂" OR "抗血小板药" #4: "胃黏膜损伤" OR "胃黏膜病变" OR "消化道损伤" OR "应激性溃疡" OR "应激性黏膜病变" OR "消化道溃疡" OR "消化道出血" OR "胃肠道出血" #5: "系统评价" OR "Meta分析" OR "经济学评价" OR "成本效果分析" OR "成本" 以中国知网为例:#1and#2and#3and#4and#5

1.2.5 统计学方法 采用描述性分析方法进行文献汇总分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索与质量评价结果

2.1.1 临床指南/共识检索结果 共检索到国内外 PPIs 预防药物相关性消化道损伤的临床指南/共识 14 篇<sup>[6-19]</sup>, 全部纳入研究。

2.1.2 系统评价/Meta 分析检索与质量评价结果 共检索到 PPIs 预防药物相关性消化道损伤的 Meta 分析相关文献 117 篇, 去重筛选后排除 31 篇, 剩余 86 篇; 阅读题目和摘要进行筛选后排除 12 篇, 剩余 74 篇; 阅读全文再次筛选后, 排除会议摘要、无数据文献、疾病类型不符文献及综述等 64 篇, 最终纳入 Meta 分析文献 10 篇<sup>[20-29]</sup>。

按照 AMSTAR-2 声明中的项目报告清单评价所纳入的 10 篇 Meta 分析文献的报告质量。结果, 3 篇英文 Meta 分析文献为高质量<sup>[27-29]</sup>, 5 篇中文 Meta 分析文献为中等质量<sup>[22-26]</sup>, 另有低质量<sup>[21]</sup>、极低质量<sup>[20]</sup>中文文献各 1 篇。

## 2.2 有效性评估结果

2.2.1 临床指南/共识中的有效性评估结果 在有效性方面, 共有 11 篇国内外临床指南/共识指出可以应用 PPIs 预防药物性胃黏膜损伤<sup>[6,8-9,11-18]</sup>, 其中 4 篇国内的临床指南/共识指出对于有消化道出血危险因素的患者可以在应用抗血小板药物的同时预防性应用 PPIs<sup>[6,9,11-12]</sup>; 10 篇临床指南/共识指出 PPIs 是预防 NSAIDs 相关消化道损伤的首选药物<sup>[8-9,11-18]</sup>, 其中 5 篇临床指南/共识指出对于有消化道出血风险的患者可以预防性使用 PPIs、无危险因素的患者可以单独应用 NSAIDs<sup>[9,12,14-15,17]</sup>, 1 篇国外指南指出应用不同 PPIs 预防 NSAIDs 相关消化道损伤的疗效差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。虽然上述指南中已经指出可以使用 PPIs 来预防药物相关性的消化道损伤, 但均未单独提及该药适合儿童应用; 且中国有 2 篇临床指南/专家共识表明, 目前 PPIs 在我国都没有获得儿童的适应证, 将 PPIs 广泛用于儿童疾病的治疗和预防属于超说明书用药<sup>[11-12]</sup>。纳入临床指南/共识中 PPIs 预防药物性消化道损伤的有效性评价结果如表 2 所示。

表 2 纳入临床指南/共识中的有效性评价结果

Tab 2 Results of effectiveness evaluation in the included clinical guidelines/consensus

序号	指南名称	发布机构/发布人	发布时间	国家	人群	有效性相关内容
1	抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识 <sup>[6]</sup>	抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组	2013年	中国	成人儿童	预防抗血小板药物引起的消化道损伤, PPIs 可作为首选。应结合患者具体情况, 确定 PPIs 联合使用的时间; 存在高危因素的患者在应用抗血小板药物治疗时, 建议前 6 个月联合应用 PPIs, 6 个月后可改为间断口服 PPIs 或 H <sub>2</sub> Ras
2	中国急性胃黏膜病变急诊专家共识 <sup>[7]</sup>	中国医师协会急诊医师分会	2015年	中国	成人儿童	无使用 PPIs 预防药物相关性胃黏膜损伤的推荐
3	非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议 <sup>[8]</sup>	国家风湿病数据中心	2017年	中国	成人儿童	胃黏膜损伤等消化道损伤是 NSAIDs 常见的不良反应之一; 防治 NSAIDs 相关的消化道损伤, PPIs 可作为首选
4	质子泵抑制剂预防性应用专家共识 <sup>[9]</sup>	质子泵抑制剂预防性应用专家共识写作组	2018年	中国	成人儿童	应用抗血小板药物并具备高危因素者可使用 PPIs; 具有胃黏膜损伤风险者在使用 NSAIDs 期间可应用 PPIs; 对于 NSAIDs 和全身使用糖皮质激素联合应用的患者, 无论糖皮质激素剂量大小, 均建议应该预防性应用 PPIs; 对于长期口服糖皮质激素的患者, 评估其胃黏膜损伤、出血等危险因素, 在必要时也应该预防性使用 PPIs; 对于有胃黏膜损伤高危因素的患者, 在使用抗血小板药物期间, 建议前 6 个月可联合应用 PPIs, 6 个月后可间断服用 PPIs; 对于双联抗血小板或三联抗栓治疗的患者, 以及抗血小板药物联用抗抑郁药、NSAIDs、糖皮质激素、抗凝药物等的患者, 建议预防性应用 PPIs
5	儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识 <sup>[10]</sup>	中华医学会儿科学分会临床药理学组等	2019年	中国	儿童	无应用 PPIs 预防药物相关性胃黏膜损伤的推荐
6	预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见 <sup>[11]</sup>	广东省药学会	2019年	中国	成人儿童	PPIs 可作为首选药物预防 NSAIDs 引起的上消化道损伤; 对于有消化道损伤高危因素的患者, 在应用抗血小板药物治疗时, 建议前 6 个月联合应用 PPIs, 6 个月后可改为口服 H <sub>2</sub> Ras 或隔日口服 PPIs (注: 目前 PPIs 在我国没有获得儿童适应证。美国 FDA 已经批准 1 岁以上儿童可使用兰索拉唑, 5 岁以上儿童可使用泮托拉唑, 1 个月以上婴幼儿可使用奥美拉唑和艾司奥美拉唑, 但适应证仅限于幽门螺杆菌感染及食管反流病的药物治疗, 且需要根据体重质量计算儿童给药剂量)

注: 证据等级及推荐强度中, “A”为多个已经发表、控制良好的随机对照试验或者设计良好的系统评价分析提供了有力的证据; “B”为进一步的研究很有可能会影响该疗效评估结果的可信度; “C”为进一步的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; “B\*”为至少有 1 项高质量发表的随机对照试验或已经发表、设计良好的队列或病例对照研究提供了有力的证据; “C\*”为基于临床证据或者是设计良好但不可控制的随机临床试验或非随机临床试验的专家共识

Note: in the level of evidence and recommendation strength, “A” means multiple published and well-controlled randomized controlled trials or well-designed systematic evaluation and analysis provide strong evidence; “B” means further research is likely to affect the reliability of the efficacy evaluation results; “C” means further research is probable to affect the reliability of the efficacy evaluation results, and the evaluation results are likely to change; “B\*” means at least one high-quality published randomized controlled trial or published well-designed cohort or case-control study provides strong evidence; “C\*” means expert consensus based on clinical evidence or well-designed but uncontrollable randomized clinical trials or non-randomized clinical trials

续表2

Continued tab 2

序号	指南名称	发布机构/发布人	发布时间	国家	人群	有效性相关内容
7	质子泵抑制剂优化应用专家共识 <sup>[12]</sup>	中国药学会	2020年	中国	成人 儿童	有NSAIDs导致消化道损伤高风险患者,应避免使用NSAIDs;如果必须使用,建议选择环氧化酶-2(COX-2)抑制剂和PPIs联合使用。有中等风险的患者,建议选择传统非选择性NSAIDs或COX-2抑制剂与PPIs联用。无危险因素的低风险患者,不需要预防用药(强推荐,B级)。PPIs可以作为首选药物预防抗血小板药物引起的消化道损伤,效果优于H <sub>2</sub> Ras,包括高剂量H <sub>2</sub> Ras。建议结合患者具体情况,确定PPIs联合使用的时间;对于有消化道损伤高危因素的患者,在使用抗血小板药物时,建议前6个月可联合应用PPIs,6个月后可改为口服H <sub>2</sub> Ras或间断口服PPIs(强推荐,B级)[注:目前PPIs在我国没有获得儿童适应证,PPIs用于儿童属于超说明书用药。根据美国FDA药品标签内容,不同的PPIs在不同年龄段的儿童中的适应证不同:1岁以上儿童可使用兰索拉唑,5岁以上儿童可使用泮托拉唑,1个月以上婴幼儿可使用奥美拉唑和艾司奥美拉唑。儿童使用PPIs应严格控制适应证(弱推荐,C级)]
8	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 <sup>[13]</sup>	美国心脏病学会基金会(ACCF)	2008年	美国	成人 儿童	PPIs可作为NSAIDs相关性胃肠道损伤预防和治疗的首选药物
9	Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications <sup>[14]</sup>	美国胃肠病学会	2009年	美国	成人 儿童	需要NSAIDs治疗的高危患者(如既往有溃疡出血或多种胃肠道危险因素)应接受替代治疗;在必须使用NSAIDs治疗的时候,建议选择使用COX-2抑制剂,并与米索前列醇或高剂量PPIs联合治疗(强推荐,B*级)。中等风险的患者可单独使用COX-2抑制剂或传统的非选择性NSAIDs配伍米索前列醇或PPIs治疗(强推荐,B*级)。没有危险因素的低风险患者,建议使用非选择性NSAIDs治疗(强推荐,A级)。对于有心血管疾病的患者,在使用小剂量阿司匹林治疗时,如果同时需要服用抗炎镇痛药,可使用萘普生加米索前列醇或PPIs治疗(推荐,C级)。同时存在胃肠道中等风险及心血管高风险的患者,应该用萘普生配伍米索前列醇或PPIs治疗。存在心血管和胃肠道高风险的患者应选择替代疗法,避免使用NSAIDs(推荐,A级)
10	Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks <sup>[15]</sup>	加拿大胃肠病学协会	2010年	加拿大	成人 儿童	PPIs可降低传统NSAIDs相关性内窥镜溃疡的风险,但减少出血事件的证据较少。对于有溃疡性出血病史的患者,COX-2抑制剂或传统的NSAIDs与PPIs联合治疗对于预防溃疡出血复发有重要的临床意义。在有消化道出血病史的患者中,PPIs与COX-2抑制剂联合使用可降低单纯COX-2抑制剂引发上消化道出血的风险。PPIs能够减少与COX-2抑制剂和传统NSAIDs相关的上消化道症状。对于高胃肠风险和低心血管风险的患者,COX-2抑制剂联合PPIs可能是最佳的保证胃肠道安全的治疗方案。当胃肠道和心血管都为高风险的患者,在必须接受NSAIDs治疗时,风险应优先考虑;如果主要考虑胃肠道风险,建议使用COX-2抑制剂联合PPIs;如果主要考虑心血管风险,则首选萘普生500 mg,bid联合PPIs
11	Statements of the Malaysian Society of Gastroenterology & Hepatology and the National Heart Association of Malaysia task force 2012 working party on the use of antiplatelet therapy and proton pump inhibitors in the prevention of gastrointestinal bleeding <sup>[16]</sup>	马来西亚胃肠病、肝病学会(MSGH)和心脏学会(NHAM)	2013年	马来西亚	成人 儿童	在阿司匹林所致溃疡的一级、二级预防中,PPIs优于H <sub>2</sub> Ras
12	The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the american gastroenterological association <sup>[17]</sup>	美国胃肠病学会	2017年	美国	成人 儿童	对于NSAIDs溃疡导致出血的高风险患者,如果口服NSAIDs,建议应用PPIs(证据等级:高)
13	International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G <sup>[18]</sup>	Hunt等	2018年	国际	成人 儿童	联合应用PPIs是预防NSAIDs致胃病的首选方法;不同的PPIs(埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑)疗效无差异;所有可用的推荐剂量的PPIs在降低NSAIDs引起的胃病风险方面具有相似的效果

2.2.2 Meta分析文献中的有效性评估结果 在有效性方面,共纳入国内外Meta分析文献10篇<sup>[20-29]</sup>。其中,8篇文献指出PPIs可预防药物相关性胃黏膜损伤<sup>[21-26,28-29]</sup>,其中2篇文献指出埃索美拉唑和兰索拉唑可能是比较好的选择<sup>[20,22]</sup>,3篇文献指出PPIs在预防药物相关性胃黏膜损伤方面优于H<sub>2</sub>Ras<sup>[24,28-29]</sup>。另有1篇文献指出,联合应用PPIs预防药物相关性胃黏膜损伤的利弊尚不确定<sup>[27]</sup>;1篇文献指出PPIs可能不是预防药物相关性胃黏膜损伤的最佳选择<sup>[26]</sup>。纳入Meta分析文献的有效性评估结果

如表3所示。

## 2.3 安全性评估结果

2.3.1 临床指南/共识中的安全性评估结果 在安全性方面,6篇临床指南/专家共识提及PPIs的安全性,包括常见的例如头痛、胃肠道不适症状等不良反应,以及长期应用时可能出现的肾脏疾病、骨折等风险<sup>[9-12,17,19]</sup>,其中1篇国内的专家共识提到儿童应用PPIs的安全性证据不充分,可部分参考成人研究结果<sup>[10]</sup>。纳入临床指南/共识中安全性评估结果如表4所示。

2.3.2 Meta分析文献中的安全性评估结果 在安全性方面,本研究共纳入Meta分析文献4篇<sup>[20-21,23,25]</sup>,文献质量评价结果参见有效性评估部分。结果显示,PPIs常见不良反应主要包括腹泻、消化不良、腹痛、恶心、高血压等,但不良反应的症状较为轻微,大多数患者停药后可恢复;应用PPIs不会提高心血管不良事件的发生率,但联合抗血小板药物可能增加腹泻的发生风险。纳入Me-

ta分析文献中安全性评估结果见表5。

## 2.4 经济性评估结果

2.4.1 临床指南/共识中的经济性评估结果 在经济性方面,仅有1篇国外的临床指南提及NSAIDs联合PPIs的经济性<sup>[15]</sup>。总体来说,对于存在消化道和心血管风险的患者,NSAIDs联合PPIs的成本-效益较高。纳入临床指南/共识中的经济性评估结果如表6所示。

表3 纳入Meta分析文献中的有效性评估结果

Tab 3 Results of effectiveness evaluation in the included Meta-analysis literatures

序号	第一作者及发表年份	纳入研究数(患者数)	人群	PPIs	有效性相关内容
1	张颖 2009 <sup>[20]</sup>	10(3 361)	18岁以上的成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	患者应用兰索拉唑和埃索美拉唑预防后,溃疡的复发率显著降低,而奥美拉唑组与对照组相比没有明显优势。经分层分析发现,对于非选择性NSAIDs引起的溃疡,PPIs可以有效地预防;但对于选择性COX-2抑制剂引起的溃疡,PPIs没有明显优势
2	谢宛霞 2014 <sup>[21]</sup>	6(4 275)	成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑	对于长期服用小剂量阿司匹林的患者,PPIs可以有效地降低发生阿司匹林相关性消化道溃疡的风险,且耐受性良好;同时可能降低幽门螺杆菌感染的风险
3	陈月 2015 <sup>[23]</sup>	7(3 121)	16~80周岁的人群	埃索美拉唑	与单用小剂量阿司匹林比较,联合使用埃索美拉唑后,消化道方面的不良反应(如上腹痛、烧灼、反酸、消化道出血、黑便、消化道溃疡等)发生率明显降低
4	吴振婷 2016 <sup>[23]</sup>	16(11 083)	成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	PPIs预防抗血小板药物引起的消化性溃疡,消化道出血的疗效明显优于安慰剂;对于单用阿司匹林和阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板药物治疗的患者,PPIs可有效地降低相关的上消化道出血及溃疡的发生风险
5	瞿兵 2017 <sup>[24]</sup>	15(2 093)	成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、艾普拉唑	与H <sub>2</sub> Ras相比,PPIs可以减少低剂量阿司匹林导致的上消化道出血不良反应,且更能降低应用低剂量阿司匹林患者的上消化道溃疡的风险。因此,与H <sub>2</sub> Ras相比,PPIs可以更加有效地预防低剂量阿司匹林引起的上消化道损伤
6	莫晨 2017 <sup>[25]</sup>	21(9 427)	成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	对于低剂量阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗的患者,PPIs可以有效预防上消化道出血的发生,并且没有增加主要的心血管不良事件发生风险
7	万宁 2019 <sup>[26]</sup>	9(3 067)	≥18岁的成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	PPIs在预防消化性溃疡的复发方面与H <sub>2</sub> Ras和伏诺拉生疗效相似,而沃诺拉生预防溃疡出血方面效果要优于PPIs。因此,PPIs可能并不是预防有溃疡史且口服低剂量阿司匹林致消化道损伤的最佳选择
8	Tran-Duy 2015 <sup>[27]</sup>	13(14 038)	成人	无具体品种	应用小剂量阿司匹林的患者同时口服PPIs得到了一些研究数据的支持,但证据等级较低。目前尚不清楚在低剂量阿司匹林使用者中,联合使用PPIs的好处是否大于其潜在的危害
9	Mo 2015 <sup>[28]</sup>	9(1 047)	≥18岁的成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	在预防小剂量阿司匹林相关的胃肠道糜烂/溃疡和出血方面,PPIs优于H <sub>2</sub> Ras。需要更高质量的、大型的、多中心的随机对照试验来证明这2种酸抑制药物的预防作用
10	Szabó 2017 <sup>[29]</sup>	17(1 879)	≥18岁的成人	奥美拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑	与PPIs相比,H <sub>2</sub> Ras对低剂量阿司匹林相关性消化道出血和溃疡形成的预防效果较差。建议在患者能耐受的情况下,尽量选用PPIs

表4 纳入临床指南/共识中的安全性评估结果

Tab 4 Results of safety evaluation in the included guidelines/consensus

序号	指南名称	安全性相关内容
1	质子泵抑制剂预防性应用专家共识 <sup>[9]</sup>	较高剂量和长期应用PPIs有引起低镁血症和骨折的风险。另外,奥美拉唑有轻度的抗雄激素作用,女性患者长期应用PPIs可能出现溢乳,男性患者长期应用PPIs可能出现性欲减退、乳房发育等症状,停药后可恢复
2	儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识 <sup>[10]</sup>	PPIs较为常见的不良反应有:口干、肌痛、头痛、关节痛、间质性肾炎、胃肠道症状、视力模糊、肝功能障碍、过敏症、粒细胞缺乏症、全血细胞减少等。长期使用PPIs(定义为6个月以上)应关注可能发生相关的不良影响,包括自发性细菌性腹膜炎、萎缩性胃炎、低镁血症、肾脏疾病、骨折、心肌梗死、肿瘤、维生素B <sub>12</sub> 和铁吸收不良、肺炎等。因儿童使用PPIs的安全性的直接证据不充分,需要儿科临床进一步研究评估,完善相关资料数据。若相关用药安全的临床问题所涉及的药物作用机制与年龄关系不大,可部分参考成人的间接证据供儿科临床参考
3	预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见 <sup>[11]</sup>	PPIs常见的不良反应有:口干、肌痛、头痛、关节痛、间质性肾炎、胃肠道症状、视力模糊、肝功能障碍、过敏症、粒细胞缺乏症、全血细胞减少等。长期使用PPIs(通常定义为6个月以上),应关注可能发生相关的不良影响,包括自发性细菌性腹膜炎、萎缩性胃炎、低镁血症、肾脏疾病、骨折、心肌梗死、肿瘤、维生素B <sub>12</sub> 和铁吸收不良、肺炎等
4	质子泵抑制剂优化应用专家共识 <sup>[12]</sup>	长期使用PPIs可能引起低镁血症、骨质疏松、铁缺乏、维生素B <sub>12</sub> 缺乏、胃肠道肿瘤、肠道感染、肺炎、慢性肾病、痴呆等
5	The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors; expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association <sup>[17]</sup>	PPIs相关不良反应(发生率)包括:肾脏疾病(极低)、痴呆(极低)、骨折(低或极低)、心肌梗死(极低)、小肠细菌过度生长(低)、自发的细菌性腹膜炎(极低)、艰难梭菌感染(低)、肺炎(极低)、微量元素缺乏(低或极低)、胃肠道恶性肿瘤(极低)
6	The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors; an evidence-based review and delphi consensus <sup>[18]</sup>	应用PPIs可能会引起罕见的特异质反应,比如急性过敏性间质性肾炎(AIN)或亚急性皮肤型红斑狼疮(SCLE)(强推荐,证据等级:低);肝硬化继发性腹水的患者应用PPIs可能会增加自发性腹膜炎的风险(强推荐,证据等级:极低);应用PPIs可能会增加感染性腹泻的风险(强推荐,证据等级:中等)

注:证据等级及推荐强度中,“中等”为真实效应可能接近预估效应;“低”为真实效应可能与预估效应明显不同;“极低”为真实效应很可能与预估效应明显不同;“强推荐”为≥80%的小组成员强烈同意或同意但有保留意见

Note: in the level of evidence and recommendation strength, “medium” means the real effect may be close to the predicted effect; “low” means real effect may be significantly different from the predicted effect; “very low” means real effect is likely to be significantly different from the predicted effect; “strong recommendation” means ≥80% of team members strongly agree or agree but have reservations

表5 纳入Meta分析文献中的安全性评估结果

Tab 5 Results of safety evaluation in the included Meta-analysis literatures

序号	第一作者及发表年份	纳入研究数(患者数)	人群	安全性相关内容
1	张颖 2009 <sup>[20]</sup>	10(3 361)	18岁以上的成人	PPIs比较常见的不良反应有消化不良、不稳定型心绞痛、高血压、过敏反应、外周水肿等。不良反应较为较轻,一般无需特别处理,患者停药后可恢复
2	谢宛霞 2014 <sup>[21]</sup>	6(4 275)	成人	PPIs组与对照组心血管不良事件的发生率相似
3	吴振婷 2016 <sup>[22]</sup>	16(11 083)	成人	PPIs未增加单用阿司匹林以及阿司匹林联合氯吡格雷的患者的心血管不良事件发生风险。报道的消化道常见不良反应有腹泻、恶心、腹痛、便秘等,其中腹泻的报道最多;PPIs与抗血小板药物联合使用可能增加发生腹泻的风险
4	莫晨 2017 <sup>[23]</sup>	21(9 427)	成人	PPIs与低剂量阿司匹林及氯吡格雷联用未增加心血管不良事件发生风险

表6 纳入临床指南/共识中的经济性评估结果

Tab 6 Results of economy evaluation in the included guidelines/consensus

序号	指南名称	经济性相关内容
1	Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection; benefit/benefits versus risks <sup>[24]</sup>	1项加拿大的分析考虑了胃肠道和心血管不良事件的处置费用,发现COX-2抑制剂比传统NSAIDs联合PPIs在胃肠道不良事件高风险患者中的成本-效益更高。另1项分析发现,对于胃肠道中等风险的患者,COX-2抑制剂是成本-效益最高的治疗策略,紧随其后的是传统NSAIDs联合PPIs,这两个治疗策略均比单独应用传统NSAIDs、传统NSAIDs联合米索前列醇以及包括根除幽门螺旋杆菌感染的治疗策略的成本-效益高。而1项美国的分析考虑了胃肠道和心血管不良事件的处置费用,发现对于低风险患者成本-效益最高的治疗策略是传统NSAIDs,对于高风险患者成本-效益最高的治疗策略是传统NSAIDs联合PPIs;萘普生500 mg, bid联合PPIs是对胃肠道和心血管不良事件风险较高患者而言成本-效益最高的治疗策略

2.4.2 Meta分析文献中的经济性评估结果 在经济性方面,仅检索筛选到1篇Meta分析文献<sup>[20]</sup>。该文献提及,从经济学的角度来考虑,每日口服20 mg埃索美拉唑就能有效地预防NSAIDs引起的溃疡复发。纳入Meta分析文献中的经济性评估结果见表7。

### 3 讨论

近年来,随着NSAIDs、抗血小板药物、抗恶性肿瘤药物、激素类药物等在临床上的广泛使用,药物性消化道损伤在临床中已较为常见。本研究通过对国内外临床指南/共识、系统评价/Meta分析文献的数据系统地进行梳理及再评价,发现在有效性方面,临床上应用PPIs可以一定程度上预防药物相关性胃黏膜损伤、消化道出血等的发生;PPIs是预防NSAIDs相关性消化道损伤的首选药物,但目前在我国儿童群体中应用属于超说明书用药,安全性方面证据不够充分;在经济性方面,对于存在消化道和心血管风险的患者来说,NSAIDs联合PPIs的成本-效益较高,但针对NSAIDs所致溃疡的复发,增加PPIs的剂量并不能提高预防效果。

需要注意的是,虽然PPIs能在一定程度上预防药物性消化道损伤的发生,但临床合理用药仍需要高度重视。减少NSAIDs、抗血小板药、抗肿瘤药、大剂量激素

表7 纳入Meta分析文献中的经济性评估结果

Tab 7 Results of economy evaluation in the included Meta-analysis literatures

序号	第一作者及发表年份	纳入研究数(患者数)	人群	经济性相关内容
1	张颖 2009 <sup>[20]</sup>	10(3 361)	18岁以上的成人	每日服用埃索美拉唑40 mg或20 mg,对预防NSAIDs引起的溃疡复发的疗效相当。因此,从经济学方面来考虑,20 mg埃索美拉唑的日剂量即可有效预防NSAIDs所导致的溃疡复发

等易导致消化道损伤药物的不合理使用,才是从源头减少药物性消化道损伤发生的有效策略<sup>[30]</sup>。

本研究的局限性主要体现在:由于国内外相关文献不足,本文仅对整体PPIs或单一品种的PPIs预防药物性消化道损伤进行研究,未开展不同品种PPIs之间的比较研究。后续可以进一步开展不同品种PPIs预防药物性消化道损伤的对比研究。

综上,应用PPIs预防药物性消化道损伤在有效性方面的作用有循证证据支持,在成人中的安全性良好,具有一定的经济效益;但在儿童群体中的研究数据仍然缺乏,且在我国用于儿童仍属于超说明书用药,对于有严重潜在健康问题的儿童更缺乏使用经验,其规范合理的使用也应引起临床足够重视。未来,仍需进一步开展基于中国儿童的多中心、前瞻性研究,完善药品说明书中的儿童用药信息,为儿童药物性消化道损伤的防治以及PPIs的合理使用提供更多证据支持。

### 参考文献

- [1] ZAYYANI N R, MALATY H M, GRAHAM D Y. Increasing incidence of Crohn's disease with familial clustering in the Kingdom of Bahrain: a 25-year population-based study[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2017, 23 (2) : 304-309.
- [2] RAMESH C, GUP T A. Biomarkers in toxicology[M]. 2nd edition. Boston: Academic Press, 2019: 274-279.
- [3] REDFERN W S, EWART L, HAMMOND T G, et al. Impact and frequency of different toxicities throughout the pharmaceutical life cycle[C]. Salt Lake City, UT: The Society of Toxicology Conference, 2010.
- [4] 张翔云, 贾合磊, 杜蕾, 等. 三种质子泵抑制剂治疗应激性溃疡出血的网状Meta分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(11): 1355-1358, 1364.
- [5] 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具AMSTAR-2解读[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14-18.
- [6] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(3): 264-270.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急性胃黏膜病变急症

- 专家共识[J].中国急救医学,2015,35(9):769-775.
- [8] 国家风湿病数据中心.非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议[J].中华内科杂志,2017,56(1):81-85.
- [9] 质子泵抑制剂预防性应用专家共识写作组.质子泵抑制剂预防性应用专家共识:2018[J].中国医师杂志,2018,20(12):1775-1781.
- [10] 中华医学会儿科学分会临床药理学组,中华医学会儿科学分会消化学组,中国医药教育协会儿童用药临床评价分会,等.儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识:2019年版[J].中国实用儿科杂志,2019,34(12):977-981.
- [11] 广东省药学会.预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见[J].今日药学,2019,29(8):505-514.
- [12] 中国药学会.质子泵抑制剂优化应用专家共识[J].中国医院药学杂志,2020,40(21):7-25.
- [13] BHATT D L, SCHEIMAN J, ABRAHAM N S, 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: 1894-1909.
- [14] LANZA F L, CHAN F K L, QUIGLEY E M M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3): 728-738.
- [15] ROSTOM A, MOAYYEDI P, HUNT R, et al. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks[J]. Aliment Pharm Ther, 2010, 29(5): 481-496.
- [16] TAN H, MAHADEVA S, MENON J, et al. Statements of the Malaysian Society of Gastroenterology & Hepatology and the National Heart Association of Malaysia task force 2012 working party on the use of antiplatelet therapy and proton pump inhibitors in the prevention of gastrointestinal bleeding[J]. J Digest Dis, 2013, 14(1): 1-10.
- [17] FREEDBERG D E, KIM L S, YANG Y X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 706-715.
- [18] HUNT R, LAZEBNIK L B, MARAKHOUSKI Y C, et al. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G[J]. Euro J Hepatol Gastroenterol, 2018, 8(2): 148-160.
- [19] JOHNSON D A, KATZ P O, ARMSTRONG D, et al. The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: an evidence-based review and Delphi consensus[J]. Drugs, 2017, 77(5): 1-15.
- [20] 张颖,陈世耀,姚健凤,等.质子泵抑制剂预防非甾体类抗炎药相关性溃疡复发的荟萃分析[J].中华消化杂志,2009,29(7):471-475.
- [21] 谢宛霞.质子泵抑制剂预防长期服用小剂量阿司匹林相关消化性溃疡的Meta分析[D].兰州:兰州大学,2014.
- [22] 陈月,连立超,黄婧,等.埃索美拉唑预防小剂量阿司匹林引起的胃肠道反应的系统评价[J].中国药物与临床,2015,15(2):217-219.
- [23] 吴振婷.PPI预防抗血小板药物相关上消化道黏膜损伤的系统综述及Meta分析[D].长春:吉林大学,2016.
- [24] 瞿兵.质子泵抑制剂和H<sub>2</sub>受体拮抗剂预防低剂量阿司匹林引起上消化道损伤的Meta分析[J].实用药物与临床,2017,20(8):899-903.
- [25] 莫晨,吴小娥,黄燕苹,等.质子泵抑制剂预防双联抗血小板治疗相关上消化道出血的系统评价[J].临床消化病杂志,2017,29(5):275-282.
- [26] 万宁,张田甜,董艳敏,等.消化性溃疡史患者中小剂量阿司匹林相关的胃肠损伤预防性治疗的系统评价与Meta分析[J].中国医药导报,2019,16(3):109-114,135.
- [27] TRAN-DUY A, VANMOLKOT F H, JOORE M A, et al. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis[J]. In J Clin Prac, 2015, 69(10): 1088-1111.
- [28] MO C, SUN G, WANG Y Z, et al. PPI versus histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists for prevention of upper gastrointestinal injury associated with low-dose aspirin: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0131558.
- [29] SZABÓ I L, MÁTICS R, HEGYI P, et al. PPIs prevent aspirin-induced gastrointestinal bleeding better than H<sub>2</sub>Ras: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastrointest Liver, 2017, 26(4): 395-402.
- [30] 朱佩,袁晋青.抗血小板药物与消化道损伤的研究进展[J].中国循环杂志,2015,30(12):1237-1239.

(收稿日期:2021-04-13 修回日期:2021-07-09)

(编辑:刘明伟)