

质子泵抑制剂与酸反跳

陈维娜, 张小晋

陈维娜, 张小晋, 北京积水潭医院消化科 北京大学医学部第四临床医学院 北京市 100035

张小晋, 主任医师, 主要从事消化内科, 专于胃肠疾病、肝病及内镜诊治。

作者贡献分布: 本文由陈维娜与张小晋共同撰写; 张小晋审校。

通讯作者: 张小晋, 主任医师, 100035, 北京市西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院消化科, 北京大学医学部第四临床医学院。zhangxiaojin1030@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-08-21 修回日期: 2010-09-28

接受日期: 2010-09-30 在线出版日期: 2010-10-08

Proton pump inhibitors and rebound acid hypersecretion

Wei-Na Chen, Xiao-Jin Zhang

Wei-Na Chen, Xiao-Jin Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital & the Fourth Medical College of Peking University, Beijing 100035, China

Correspondence to: Xiao-Jin Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Jishuitan Hospital & the Fourth Medical College of Peking University, 31 East Xijiekou Street, Xicheng District, Beijing 100035, China. zhangxiaojin1030@yahoo.com.cn

Received: 2010-08-21 Revised: 2010-09-28

Accepted: 2010-09-30 Published online: 2010-10-08

Abstract

Rebound acid hypersecretion is defined as an increase in gastric acid secretion above pre-treatment levels after cessation of antisecretory therapy. Proton pump inhibitors (PPIs) have been proved to be more effective than histamine-2 receptor antagonists in suppressing intragastric acidity and have therefore become the main choice for management of acid-related complaints. Recent studies have shown that PPI therapy-elicited rebound acid hypersecretion could in turn induce acid-related symptoms. This makes it difficult for patients to cease PPI therapy. Hypergastrinemia is an important mechanism that leads to rebound acid hypersecretion. To reduce the occurrence of rebound acid hypersecretion, efforts should be made to restrict indications for using PPIs.

Key Words: Proton pump inhibitors; Rebound acid hypersecretion; Treatment

Chen WN, Zhang XJ. Proton pump inhibitors and rebound acid hypersecretion. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2010; 18(28): 2951-2955

摘要

酸反跳(rebound acid hypersecretion)指停用抑酸药物后胃酸分泌增加超过治疗前水平。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为一代抑酸药物, 比H₂受体阻滞剂(histamine-2 receptor antagonists, H₂RA)具有更强的抑酸效果, 是治疗酸相关疾病的主要药物。目前研究已经证实, PPIs可致酸反跳发生。PPIs的酸反跳可以再次诱发酸相关症状出现, 不仅增加医疗预算, 也给PPIs治疗的终止带来问题。高胃泌素血症是导致酸反跳现象的重要机制。正确使用PPIs, 严格掌握适应证, 探讨在有效治疗酸相关疾病的同时减少酸反跳发生的措施。

关键词: 质子泵抑制剂; 酸反跳; 治疗

陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 2951-2955

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2951.asp>

0 引言

酸反跳(rebound acid hypersecretion)指停用抑酸药物后胃酸分泌增加超过治疗前水平^[1]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为一代抑酸药物, 比H₂受体阻滞剂(H₂ receptor antagonists, H₂RA)具有更强的抑酸效果, 是目前治疗酸相关疾病的主要药物。近年来, 随着PPIs的广泛应用, PPIs在有效抑酸的同时所致的酸反跳越来越引起重视。PPIs酸反跳可以再次诱发酸相关症状出现, 不仅增加医疗费用, 也给PPIs治疗的终止带来问题。如何有效防治PPIs酸反跳关系到抑酸治疗的成败。目前世界范围内的PPIs超适应证用药问题严重。我们应正确使用PPIs, 严格掌握适应证, 有效减少酸反跳发生。本文阐述了目前PPIs的应用情况及所致酸反跳的研究进展。

1 PPIs

1.1 PPIs的药理作用 质子泵是指壁细胞内的H⁺-K⁺-ATP酶, 质子泵把壁细胞内H⁺泵到胃腔内, 是

■背景资料

PPIs可有效抑制胃酸分泌, 他是治疗酸相关疾病的主要药物, 但PPIs停药后出现的酸反跳现象可以再次诱发酸相关症状出现, 如何有效防治PPIs酸反跳关系到抑酸治疗的成败。

■同行评议者

程斌, 教授, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科

■研发前沿

如何有效预防和治疗PPIs酸反跳是目前酸相关疾病研究的一个重要方向。

壁细胞泌酸的最后一步。目前所应用的PPIs多为苯并咪唑类衍生物,他们在壁细胞泌酸间隙聚集,通过酸化反应转化为次磺酰胺活化型,与 H^+-K^+-ATP 酶半胱氨酸巯基结合成二硫化合物,使 H^+-K^+-ATP 酶不可逆性失活,从而使基础和刺激后胃酸分泌明显抑制^[2]。由于PPIs只和活化的质子泵结合,因此只有活化状态的壁细胞受抑,而静息状态的壁细胞则逃脱抑制^[3]。当新生质子泵由在管状囊泡中的非活化状态变为位于泌酸小管表面的活化状态时,壁细胞可恢复泌酸能力。

PPIs多为弱碱性药物,对酸不稳定,对餐后壁细胞泌酸的抑制最有效,因此餐前服用效果更好^[4,5]。PPIs的药物峰浓度出现在服药后2-4 h^[6],抑酸作用与剂量相关^[7-9],单次用药不能有效抑酸,重复多次用药可增加生物利用度,使药物吸收增加,最大药物浓度增加,显著降低基础胃酸分泌及高峰胃酸分泌,从而达到最大抑酸效果。PPIs和质子泵不可逆结合,他们作用时间更主要受新泵再生能力的影响,而不是药物本身的药代动力学。

PPIs通过细胞色素P450酶系代谢,多数PPIs通过S-美芬妥英羟化酶(CYP2C19)代谢,CYP2C19有3种基因型:纯合型强代谢者(homozygous extensive metabolizers, homEMs)、杂合型强代谢者(heterozygous extensive metabolizers, heteroEMs)、寡代谢者(poor metabolizers, PMs)。PPIs治疗时,胃内pH值和胃泌素水平受CYP2C19基因多态性的影响, heteroEMs和PMs胃内pH和胃泌素水平比homEMs更高^[10]。因此,评估PPIs药物治疗时,必须注意不同人群中存在的不同CYP2C19基因型,可导致胃泌素和胃酸分泌水平差异。

1.2 PPIs的适应证 PPIs作用于酸分泌的最后环节,比 H_2RA 在抑制胃酸分泌,愈合胃十二指肠溃疡及食管炎症,减轻酸相关症状方面更有效。目前PPIs广泛应用于治疗酸相关疾病如消化性溃疡,胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)^[3,11],也用于非甾体类消炎药(non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性溃疡的预防。

目前大量PPIs处方用于预防类固醇激素引起的溃疡,但研究发现类固醇激素的应用和消化性溃疡的发生无关^[12,13],只有同时应用NSAIDs,溃疡发生的风险性才会增加,需要预防性应用PPIs。PPIs还可用于治疗消化不良,尤其是非功能性消化不良,例如PPIs可有效缓解内镜

阴性的非糜烂性反流病的酸反流症状。但对于功能性消化不良, PPIs的治疗效果并不优于促动力药或 H_2RA 。因此,对于消化不良患者, PPIs的选择需谨慎。

2 酸反跳

2.1 定义 酸反跳(rebound acid hypersecretion)指停用抑酸药物后胃酸分泌增加超过治疗前水平^[1]。酸反跳最初报道于长期应用 H_2RA 后。1996年, Wal-dum等^[14]研究发现应用奥美拉唑40 mg/d治疗3 mo,而后中断治疗14 d,胃酸分泌可增加50%,首次提出了PPIs的酸反跳现象。近年来,随着PPIs的广泛应用, PPIs所致酸反跳越来越引起重视。

2.2 PPIs的酸反跳现象 目前大量研究证实, PPIs的酸反跳现象在长期应用PPIs的患者中普遍存在,并可以再次诱发病相关症状的出现^[15-17],给PPIs治疗的终止带来困难。在Björnsson等的一项研究中,长期应用PPIs治疗的患者,在中断PPIs治疗1年后,只有27%可成功停药^[15],基础胃泌素水平高的人更难停药,提示这些患者停药后胃酸分泌高,酸相关症状更易于复发^[15]。2009年Re-imer等^[16]进行一项随机双盲安慰剂对照研究发现,8 wk的PPIs强效治疗(埃索美拉唑40 mg/d)可使44%的健康受试者在停药后出现酸相关症状,而安慰剂组酸相关症状发生率为15%($P<0.001$),PPIs组用药8 wk时血清胃泌素水平和反酸、烧心、消化不良症状积分相关,这更加明确了PPIs酸反跳现象的发生,引发了人们对酸反跳的关注。2010年Niklasson等^[17]对幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)阴性的健康人进行4 wk的潘妥拉唑和安慰剂对照研究发现,停药第1周及第2周,潘妥拉唑组的消化不良症状显著高于安慰剂组($P<0.01$),停药后1 wk,消化不良症状积分与基础和餐后胃泌素水平明显相关($P<0.01$),又再次提示PPIs停药后可产生酸相关症状,症状的产生和胃泌素水平升高引起的酸分泌增加有关。

2.3 PPIs酸反跳持续时间 PPIs不可逆的阻断质子泵,而新泵的形成尚需要一段时间,因此酸反跳在PPIs停药一段时间后才会出现,由于高胃泌素血症可引起肠嗜铬样(enterochromaffin-like, ECL)细胞增生,使组胺释放增加引起胃酸分泌增加,因此酸反跳可能会一直持续到胃泌素水平和ECL细胞恢复正常即停用PPIs后的2-3 mo^[18,19]。PPIs用药时间越长,酸反跳的持续时间可能越长。Niklasson等的研究中,应用潘妥拉唑

■相关报道

2009年Reimer等采用随机双盲安慰剂对照研究发现埃索美拉唑停药后出现酸相关症状。

治疗4 wk, 停药6 wk后, 嗜铬蛋白A(chromogranin A, CgA)和胃泌素水平恢复正常, 而Fossmark等研究发现PPIs治疗4-12 mo, 酸反跳最少可持续8 wk时间, 但一般不超过26 wk^[18,20-21]。

2.4 PPIs酸反跳现象与*H.pylori*的关系 研究发现, 在服用PPIs的患者中, *H.pylori*阴性的患者更倾向于发生酸反跳现象^[14,19,21]。长期应用PPIs的*H.pylori*阴性的患者只要泌酸区的黏膜正常, 停药后所导致的高胃泌素血症即可刺激泌酸区黏膜分泌大量胃酸, 使胃内酸度升高超过治疗前水平, 发生酸反跳现象^[14]。而对于应用PPIs的*H.pylori*阳性患者, *H.pylori*不仅可导致胃窦部的炎症, 还可导致胃体泌酸区黏膜的炎症, 从而削弱胃酸分泌能力, 酸反跳现象至少可被持续存在的胃体泌酸区炎症掩盖2 wk时间^[22,23]。Gillen一项研究即指出, 应用奥美拉唑40 mg每日1次治疗后, *H.pylori*阴性患者胃酸分泌增加, 而*H.pylori*阳性患者胃酸分泌没有增加。

3 PPIs酸反跳的机制

高胃泌素血症是PPIs发生酸反跳的一个重要机制。酸反跳程度和PPIs治疗中血浆胃泌素升高程度相关^[21]。PPIs作用于 H^+-K^+-ATP 酶, 抑制胃酸分泌, 使胃内pH值下降, 减弱了酸对胃窦部G细胞的抑制作用, 可刺激G细胞大量分泌胃泌素, 导致高胃泌素血症^[24]。ECL细胞上存在胃泌素的受体, 高胃泌素血症一方面可激活ECL细胞上的胆囊收缩素-2受体, 刺激ECL细胞释放更多组胺; 另一方面, 高胃泌素血症还同时具有营养ECL细胞及泌酸区黏膜的作用, 使ECL细胞增生, 也使ECL细胞释放组胺增加, 血中CgA增加^[14,25-27]。组胺进一步和壁细胞的基侧膜上的 H_2 受体结合, 从而刺激胃酸分泌。只要泌酸区黏膜正常则可导致胃酸分泌增加^[14]。研究发现CgA可评价ECL细胞的增生^[14,28-30], 胃泌素水平可用来评估反跳性胃酸分泌^[1,21,31]。Niklasson等^[17]对*H.pylori*阴性的健康人进行4 wk的潘妥拉唑和安慰剂对照研究发现, 潘妥拉唑用药最后1 wk, 测得潘妥拉唑组空腹和餐后胃泌素水平, 平均CgA水平均显著高于安慰剂组($P<0.01$), 提示了停药后可出现酸反跳现象。长期应用PPIs所导致的胃内长期的低酸状态还可使壁细胞数量增加, 上调壁细胞 H_2 受体, 使壁细胞对组胺敏感性增加, 一旦停用抑酸药后, 壁细胞分泌胃酸增加, 出现酸反跳。

4 酸反跳的处理

4.1 正确使用PPIs, 严格掌握适应证 目前PPIs

在世界范围内过度应用较为普遍, 在一级和二级保健中均存在PPIs过度应用现象。研究发现25%-70%的患者没有明确适应证而应用PPIs^[32,33]。在住院患者中, 澳大利亚、爱尔兰、英国各有63%、33%和67%的患者没有达到他们各自国家的用药指征而服用PPIs^[34-36]。PPIs的超适应证用药可使患者出现酸反跳现象, 导致以前并不需要PPIs治疗的患者反而需要接受PPIs间歇或长期治疗, 或使仅有轻度反流症状的患者接受PPIs治疗后疾病加重, 从而需要PPIs长期治疗。因此应严格掌握PPIs适应证, 对没有明显酸相关症状且未经内镜检查的消化不良患者不采用PPIs治疗。为降低酸反跳的风险, PPIs诊断性治疗的疗程宜短, 一般为1-2 wk。对病情平稳的患者, 英国国家卫生与临床研究院(the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)推荐可降低PPIs剂量直至采用最小有效剂量抑酸治疗。

4.2 间断用药和按需服药 研究证实, 在控制症状及改善生活质量方面, 间断给药或按需服药与长期持续用药相比, 无统计学差异^[37], 因此目前推荐对内镜阴性的非糜烂性反流病, 内镜阳性的轻-中度的GERD患者, 可以由医师间断给药或患者根据自己的病情按需服药。

4.3 个体化治疗 GERD患者, 往往存在着抗反流屏障功能障碍^[38], 如一律接受长期PPIs抑酸治疗, 其反跳性的高酸分泌就更易造成食管黏膜损伤, 使患者需要再次应用PPIs抑酸治疗, PPIs的停药更加困难。因此, 对GERD患者, 应从致病机制入手, 对抗反流屏障功能障碍而酸分泌正常者, 以纠正抗反流屏障为治疗重点。

4.4 降阶梯治疗 PPIs停药后的酸反跳可使原有疾病复发甚至加重, 升阶梯治疗虽然有助于症状的再次缓解, 但也有可能导致长期依赖PPIs治疗, 难以停药。目前研究应考虑降阶梯治疗是否合理。 H_2RA 虽然也可导致高胃泌素血症, 但 H_2RA 同时可出现耐受性^[39], 其酸反跳较PPIs的酸反跳持续时间短, 程度轻^[40,41]。降阶梯治疗是否合理还需进一步研究探讨。

4.5 PPIs联合胃泌素受体拮抗剂治疗 高胃泌素血症是PPIs酸反跳的一个重要机制, 胃泌素受体拮抗剂可通过阻断胃泌素对壁细胞的营养作用而降低胃黏膜的泌酸能力。因此, PPIs联合胃泌素受体拮抗剂治疗有可能在抑酸治疗的同时改善高胃泌素血症所导致的反跳性高酸分泌。动物研究已证实, 联合应用PPIs和胃泌素受体拮

■创新盘点

本文阐述了目前PPIs的应用情况及其所致酸反跳的研究进展, 探讨在有效治疗酸相关疾病的同时减少酸反跳发生的措施。

■应用要点

PPIs酸反跳可以再次诱发酸相关症状出现, 不仅增加医疗预算, 也给PPIs治疗的终止带来问题. 该文总结了酸反跳现象的发生, 提出正确使用PPIs, 有效减少酸反跳发生的治疗策略, 对临床有一定的指导价值.

抗剂可有效预防停药后的反跳性酸分泌过多^[42], PPIs与胃泌素拮抗剂联合应用有可能有效的治疗酸相关疾病.

5 结论

长期应用PPIs抑酸治疗可发生酸反跳现象, 再次诱发酸相关症状, 给PPIs的停药带来困难. 高胃泌素血症是导致酸反跳现象的重要机制. 为了有效减少酸反跳的发生, 我们应正确使用PPIs, 严格掌握适应证, 根据病情及时调整治疗方案. 目前尚需进一步研究探讨降阶梯治疗和PPIs与胃泌素受体拮抗剂联合治疗是否能在有效控制酸相关症状的同时减少酸反跳的发生.

6 参考文献

- Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 39-46
- Fellenius E, Berglindh T, Sachs G, Olbe L, Elander B, Sjöstrand SE, Wallmark B. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺ + K⁺)ATPase. *Nature* 1981; 290: 159-161
- Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 22-37
- Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1267-1272
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9-S31
- Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-978
- Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 91-132
- Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500
- Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-482
- Sagar M, Tybring G, Dahl ML, Bertilsson L, Seensalu R. Effects of omeprazole on intragastric pH and plasma gastrin are dependent on the CYP2C19 polymorphism. *Gastroenterology* 2000; 119: 670-676
- Jones R, Bytzer P. Review article: acid suppression in the management of gastro-oesophageal reflux disease--an appraisal of treatment options in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 765-772
- Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294: 473-479
- Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740
- Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996; 39: 649-653
- Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, Kilander A. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 945-954
- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80-87, 87.e1
- Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1531-1537
- Fossmark R, Johnsen G, Johannessén E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 149-154
- Gillen D, Wirz AA, McColl KE. Helicobacter pylori eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 980-988
- Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole--a gastric proton pump inhibitor--on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 1983; 24: 270-276
- Gillen D, Wirz AA, Ardliff JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and Helicobacter pylori status. *Gastroenterology* 1999; 116: 239-247
- Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997; 112: 707-717
- Kuipers EJ, Uytendinck AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401-1406
- Lind T, Cederberg C, Forssell H, Olausson M, Olbe L. Relationship between reduction of gastric acid secretion and plasma gastrin concentration during omeprazole treatment. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1259-1266
- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, Lamers CB, Jansen JB, Dalenback J, Snel P, Nelis GF, Meuwissen SG. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-1022
- Larsson H, Carlsson E, Mattsson H, Lundell L, Sundler F, Sundell G, Wallmark B, Watanabe T, Håkanson R. Plasma gastrin and gastric enterochromaffinlike cell activation and proliferation. Studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology* 1986; 90: 391-399
- Carlsson E, Larsson H, Mattsson H, Ryberg B, Sundell G. Pharmacology and toxicology of omeprazole--with special reference to the effects on the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;

- 118: 31-38
- 28 Kleveland O, Syversen U, Slørdahl K, Waldum HL. Hypergastrinemia as a cause of chromogranin A increase in blood in patients suspected to have neuroendocrine tumor. *Digestion* 2001; 64: 71-74
- 29 Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 802-811
- 30 Waldum HL, Syversen U. Serum chromogranin A in the control of patients on long-term treatment with inhibitors of acid secretion. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 741-743
- 31 Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 1: 55-63
- 32 Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 2-3
- 33 McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009; 137: 20-22
- 34 Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 333-340
- 35 Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 31-34
- 36 Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23: 116-117
- 37 Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 805-812
- 38 Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 681-699
- 39 Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, Hudson M, Lim S, Pounder RE. Tolerance during 5 months of dosing with ranitidine, 150 mg nightly: a placebo-controlled, double-blind study. *Gastroenterology* 1991; 101: 948-953
- 40 Frislid K, Aadland E, Berstad A. Augmented postprandial gastric acid secretion due to exposure to ranitidine in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 119-122
- 41 Nwokolo CU, Smith JT, Sawyerr AM, Pounder RE. Rebound intragastric hyperacidity after abrupt withdrawal of histamine H₂ receptor blockade. *Gut* 1991; 32: 1455-1460
- 42 Nishida A, Kobayashi-Uchida A, Akuzawa S, Takinami Y, Shishido T, Kamato T, Ito H, Yamano M, Yuki H, Nagakura Y. Gastrin receptor antagonist YM022 prevents hypersecretion after long-term acid suppression. *Am J Physiol* 1995; 269: G699-G705

■同行评价
本文选题实用, 对
临床医生有很好的
指导价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。