

质子泵抑制剂的应用与发展

周洁浩, 刘冰熔

周洁浩, 刘冰熔, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

周洁浩, 主要从事消化系统疾病的内科治疗及内镜下诊疗.

作者贡献分布: 本文综述由周洁浩完成; 刘冰熔负责审校.

通讯作者: 刘冰熔, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路248号, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. snowyecho@sina.com

电话: 024-86408688

收稿日期: 2013-06-27 修回日期: 2013-08-25

接受日期: 2013-08-29 在线出版日期: 2013-10-18

Proton pump inhibitors

Jie-Hao Zhou, Bing-Rong Liu

Jie-Hao Zhou, Bing-Rong Liu, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Bing-Rong Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 248 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150000, Heilongjiang Province, China. snowyecho@sina.com

Received: 2013-06-27 Revised: 2013-08-25

Accepted: 2013-08-29 Published online: 2013-10-18

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) can bind to the proton pump and inhibit it to secrete hydrogen ions. Since currently used PPIs have a short plasma half-life and can interact with other drugs, there is still an urgent need to develop new and interesting PPIs that can overcome these problems. This review summarizes the latest progress in research of PPIs with regard to the mechanism of action, side effects, and interactions with other drugs and provides an update of the status of acid-suppression therapy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Intragastric pH; Mechanism of action

Zhou JH, Liu BR. Proton pump inhibitors. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(29): 3083-3088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3083.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3083>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)可与质子泵相互作用, 从而发挥抑酸作用. 但其药物半衰期较短, 并影响其他药物的作用. 目前该类药物的研究还在继续中, 未来将会不断开发新型的. 本综述参考当前有关PPIs药物的最新研究结果的相关文献. 系统分析PPIs药物的作用机制、可能存在的不良反应及对其他药物的影响, 为今后新型药物开发指明方向.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 质子泵抑制剂; 胃内pH值; 作用机制

核心提示: 本文注重从优点及缺点方面全面介绍此类药物, 又分析了几年来关于此药的全面研发及进展, 展望未来发展方向及趋势. 目的是全面优化PPI类药物与临床上的应用, 减少并发症的发生, 提高患者生活质量.

周洁浩, 刘冰熔. 质子泵抑制剂的应用与发展. 世界华人消化杂志 2013; 21(29): 3083-3088 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3083.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3083>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs), 是目前临床中应用较为广泛的一种药物. 现已有大量临床数据证明, 对于胃食管反流疾病^[1]、胃肠道溃疡性疾病、上消化道出血^[2]等疾病控制与治疗均有不可替代的作用. 虽然同样作为临床常用药物的H₂受体阻滞剂(histamine 2 receptor antagonists)的发现与应用虽均早于PPI类药物, 但是PPIs直接作用于质子泵, 抑酸作用更为明确与直接, 临床应用更为广泛. 但是大量实验及临床数据表明PPI类药物在疗效上更胜一筹^[3].

1 PPIs的作用机制

胃酸的分泌由质子泵(胃壁上的质子泵, 指的是H⁺-K⁺ ATPase)来完成, 质子泵有活化的与未活

■背景资料

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)于临床上的应用, 已有多年的历史. 目前关于胃食管反流疾病、消化系溃疡及消化系出血等疾病, 在治疗过程中, 此种药物仍是首选. 但是临床上关于此类药物的不足及不良反应也逐渐显现出来. 比如因该类药物半衰期较短, 长期应用此药可能造成营养不良, 而发生贫血及骨质疏松等情况.

■同行评议者

唐世刚, 教授, 湖南省人民医院; 刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

■研发前沿

如何减少并发症的发生, 解决服药困难, 缩短服药周期就成了国内外学者全心解决的问题及困难. 目前已有多种新型药物被研发出来, 逐渐解决了上述问题.

化的两种, 可以称之为: 活性泵与静息泵: 活性泵位于胃壁细胞的表面, 静息泵则位于胃壁细胞内, 二者可互相转化. 在进食之前, 仅有少量的活性泵可进行胃酸分泌; 进食后, 迷走神经释放的乙酰胆碱, 胃黏膜G细胞释放的胃泌素以及肥大细胞释放的组胺均可作用于胃壁细胞的相应受体上, 引起质子泵的由静息泵转为活性泵的转化, 并开始释放胃酸^[4].

大量研究发现, H^+-K^+ ATPase的抑制剂需要必须具有以下几个结构式: 吡啶环、SO基以及苯并咪唑环^[5]. 目前市面上PPIs正是苯并咪唑的衍生物. 他们可以不可逆地与质子泵结合(雷贝拉唑除外), 从而抑制胃酸分泌. PPIs为弱碱性的, 在较低pH时可以被质子化, 故可以聚集在胃壁细胞小管腔中的强酸环境中, 并转换为次磺酰胺, 此时的PPIs才是有活性的^[6]. 活化了的PPIs可以与 H^+-K^+ ATPase上的半胱氨酸的残端结合, 形成一个二硫键, 以达到抑制质子泵的效果. 从以上介绍可以看出, PPIs只可以与活化了的质子泵相结合. 由于PPIs药物的半衰期较短(奥美拉唑半衰期为1 h, 其余均在1-2 h), 为了在达到最大血药浓度的同时, 也正处于质子泵活化数量最大, 故建议患者在进食前30-60 min应用此类药物^[7].

2 PPIs的代谢途径

细胞色素P450(cytochrome P450 proteins, CYP)是一类存在于人体肝脏及肠道的单加氧酶, 多用于代谢药物等其他外源性物质, 使其变为亲水性, 故更易排出体外. CYP450分为多个基因家族和亚家族, 包括CYP3A4、CYP3A5、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19等. 其中与PPIs代谢有关的是CYP3A4与CYP2C19, 其中以后者为主^[8]. 而CYP2C19基因的多态性又较为明显, 可以分为弱代谢型及强代谢型, 这种基因上的微小突变即可改变PPIs的药代动力学特点, 故而影响药效. 在一次有关CYP2C19的基因多态性的研究中, 发现口服PPIs后, 与弱代谢型相比, 强代谢型的胃内pH值要明显降低. 同时不同药物对CYP2C19基因的多样性的敏感度也不同: 奥美拉唑的抑酸效应影响, 雷贝拉唑和埃索美拉唑的抑酸效应则受基因多态性影响极小^[9]. 总之, 了解PPIs的代谢特点, 不仅对用药个性化提供了指导, 更有意义的是可以避免对与PPIs具有相同代谢途径的各类药物药效的影响.

3 目前PPIs应用中可能存在的问题

关于临床应用此类药物的安全性及潜在的不良反应逐渐被重视. 经过大量实验及基础研究, 我们发现PPIs存在着如下待解决的问题.

3.1 增加感染的可能 胃酸一项主要的功能就是可以杀死细菌中的潜在病原体, 特别是对沙门氏菌属等, 更是一道重要的抗感染防线. 当胃酸减少时, 当然就会削弱这种杀菌功能, 增加患有肠道感染的可能, 患者可能出现腹泻腹胀等相关症状. 有大量临床数据表明, 艰难梭菌的感染可能与PPIs等应用有关. 艰难梭菌是一种存在于胃肠道中的共生体, 正常时不会引起疾病, 但在宿主肠道内的微生物环境因疾病或者抗生素等发生改变时, 就可能发生艰难梭菌相关性腹泻(clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)^[10]. Kwok等^[11]曾对313000例患者进行流行病学调查, 发现应用PPI可使患有CDAD的概率增加1.74($P<0.001$). 对于胃食管反流疾病的患者而言, 往往需要长期的口服PPI类药物, 特别是儿童、老年人, 现发现这类患者患有下呼吸道感染的风 险更大^[12]. 在近年的研究及调查中发现应用PPIs类药物, 即便是常规计量短期应用也会增加肺炎发生的危险^[13]. 但其发生的机制尚未明确, 还有待研究.

3.2 营养不良 食物进入胃内后, 先与胃酸发生反应, 发生质子化或发生解离, 进入小肠后, 营养物质被吸收入血. 应用了PPIs后, 胃内pH值升高, 影响了营养物质的吸收, 其中包括: 维生素B₁₂、铁^[14]、镁^[15]等. 大量临床数据表明, 长期应用质子泵抑制剂后, 会增加患者患有缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、低镁血症等疾病的可能.

3.3 胃壁黏膜的改变 目前临床应用PPIs的持续时间为4-8 wk. 其中一个原因就是为了避免长期应用此类药物后可能导致的胃壁黏膜的肥厚性增生甚至恶变^[16]. 日本学者Hagiwara等^[17]做过这样的实验, 他们给蒙古沙鼠口服奥美拉唑(100 mg/kg)长达6 mo. 6 mo之后进行胃壁的组织学检查, 后发现口服奥美拉唑同时感染幽门螺杆菌的实验鼠胃壁腺体的萎缩程度最为严重, 且这些鼠中有60%发现腺癌, 而只是感染了幽门螺旋杆菌未口服奥美拉唑的实验对象里只有7%发现有腺癌. 另一项研究中发现长期应用抑酸药物导致的高胃泌素血症可刺激肠嗜铬细胞增殖, 甚至发生神经内分泌肿瘤. 此种类癌5年生存率较高, 且个别患者出现了停药后肿瘤减小及消

失的情况^[18].

3.4 与其他疾病的关系

3.4.1 泮托拉唑钠与急性肾间质性肾炎: 2004年由泮托拉唑引起的急性肾间质性肾炎第一次被报道出来^[19]. 从那时开始至2012年经WHO(World Health Organization)统计共发生了87例由泮托拉唑引起的急性肾衰^[20]. Jacobs-Kosmin等^[21]做了与此相关的回顾性研究, 发现在过去的14年里在一家机构中共发生过90例, 说明这种由泮托拉唑引起的并发症只是未能引起注意, 但并非少见.

3.4.2 骨代谢与骨折: 实验证明即使是短期应用PPI类药物即可影响骨代谢, 造成低钙血症, 间接致使甲状旁腺激素分泌增加, 进而发生溶骨^[22]. 长期应用的结果就是可能造成骨折发病率的增加, 且多发生于髌骨及髌骨^[23]. 当然发生骨折的可能与年龄, 用药剂量等都具相关性, 多数实验的结果也不尽相同. 但经多中心综合分析, 可以断定相关性已明确^[24]. 但不得不提及的是, 同为酸抑制药物, 但是应用H2RB并未增加骨折的危险性^[25].

3.5 与其他药物的相互作用 关于PPIs与药物的相互作用其机制主要有如下几种可能: (1)有些药物的溶解度受到胃内PH值得影响; (2)有机分子与多价金属离子的螯合作用; (3)PPIs可能会影响胃肠道的动力; (4)抑酸药物的应用可能会是尿液碱化, 故而影响药物经尿排出^[26]. 综合以上几点我们可以看出, PPIs可与多种药物能否正常发挥功能及正常代谢有关. 其中包括多种抗生素、抗真菌药物、 β 受体阻断剂等. 在服用PPIs药物时可降低胃内的酸性, 使地高辛快速穿过胃壁细胞, 而未进行活化, 影响其疗效, 故会发生血药浓度过高^[27]. 值得一提的是氯吡格雷(clopidogrel), 该药系一种血小板聚集抑制剂, 近年来常与阿司匹林合用, 用于治疗冠心病及急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[28]. 但大量临床试验证明, 应用以上两种药物作为抗血小板治疗时, 可能造成消化道溃疡甚至消化系出血等症状, 为了改善症状, 临床上常与PPIs合用^[29,30]. 但近年研究发现PPIs会影响氯吡格雷发挥疗效. 正如上文所提到的, 参与PPIs代谢的是CYP3A4与CYP2C19两种酶, 但CYP2C19又正是将氯吡格雷转化为生物活性的主要代谢酶, 这就解释了为什么PPIs会影响氯吡格雷的疗效^[31-33]. 临床工作中也应注意避免上述药物相互作用的问题.

4 药物改进与研发

为了解决药物仍存在的半衰期短等不足之处, 有关PPIs药物设计的改进方案一直都没停止过. 共有以下几种解决方案: (1)同分异构体: 以奥美拉唑为例, 目前市面上销售的奥美拉唑多为S-奥美拉唑及L-奥美拉唑的一种外消旋混合物, 换言之即两种异构体为等摩尔数混合物. 而埃索美拉唑也就是S-奥美拉唑的药物^[34]. 虽然两种同分异构体在抑酸机制及效用并无明显异常, 但是已有大量临床数据表明对比应用以上两种药物发现, 埃索美拉唑的抑酸效果要强于奥美拉唑^[35]. 其可能的原因是: S-奥美拉唑于人体内更为稳定, 这样就延长了有效血药浓度的持续时间, 延长了胃酸抑制的时间. 从奥美拉唑到埃索美拉唑的改变, 正是说明了应用同分异构体可以解决抑酸药物作用时间较短的不足^[36]; (2)新型质子泵抑制剂: 近几年已研究出几种新型PPIs药物, 其中部分已经进入市场或临床试验阶段. 艾普拉唑(Elaprazole)是目前已在韩国上市, 也很快将进入美国的临床应用试验. 这种药物同样也是苯并咪唑的化合物, 与 H^+-K^+ ATPase可以不可逆的结合. 在一些临床实验中发现较少计量的艾普拉唑(5-10 mg)与奥美拉唑相比(20 mg)可是溃疡面积变小且加快溃疡愈合, 相关症状也缓解明显且迅速^[37]. 且这种药物的代谢与CYP2C19基因的多样性关系不密切^[38]. 但是该药的半衰期可达3.6 h, 正是这种药代动力学的改变, 致使其药效学的改进, 在活体实验中证明其抑酸的能力是奥美拉唑的2-3倍^[39]. 另一种新型的PPIs-泰普拉唑(Tenatoprazole), 与其他药物不同, 他通过一个亚磺酰基-甲基连与吡啶环相连形成一个咪唑并吡啶环. 其在血浆内半衰期可达8-10 h, 是目前市面上PPIs药物的5-7倍. 在一项Hunt等^[40]进行的比较泰普拉唑及埃索美拉唑的抑酸作用的实验中, 得出以下结论: 在应用药物5 d后, 监测实验对象24 h胃酸浓度, 发现平均pH值泰普拉唑明显高于埃索美拉唑, 且在夜间发生酸突破方面也明显优于埃索美拉唑. 更值得一提的是, 胃酸pH>4的时间可接近16 h. 目前该药已在日本上市, 这种药物的出现预示着一一种新型的藥物結構也可以抑制胃酸分泌^[41]. 由Hunt等^[42]联合研发的AGN201904-Z是一种具有酸稳定性的奥美拉唑钠盐, 在血液中水解成奥美拉唑, 为了延长血浆存留时间, 这种药物被设计成持续计量吸收, 也就延长了质子泵在药物中暴露的时间. 健康人应用该药物5 d后, 进行流

■ 相关报道

此类药物于临床上已应用多年, 近年来的研究及报道大多与其不良反应及新药的研发有关. 本文总结了50余篇相关报道, 全面分析了上述问题.

■创新盘点

本文主要总结的是近年来关于其不良反应及新药研究的报道,分析如何能达到最佳的治疗效果,并减少不良反应的发生,对于PPI类药物在临床上的应用起到指导作用。

式胃内pH值检测,我们发现夜间pH>2的时长超过5 h,这种药物对于那些需要夜间酸抑制的患者来说尤为适合;(3)钾离子竞争性酸抑制剂(potassium competitive acid B blocker, P-CAB):最初的P-ACB药物按化学结构分为咪唑并吡啶类、咪唑并萘啶类、嘧啶类和喹啉类,以及近期出现的吡啶类。P-ACB与 H^+-K^+ ATPase的结合方式与PPIs不同:此类药物与 K^+ 竞争 H^+-K^+ ATPase上的 K^+ 结合位点,以阻止 K^+ 与 H^+ 进行交换,从而达到抑酸的效果。不仅如此,此类药物在血清内不必进行活化,且首次给药即可达到最大药效。关于此类药物的研究已经经历了三十余年,瑞伐拉赞等药物已经经历了三期试验,即将应用于临床中以治疗胃十二指肠溃疡、胃炎及反流性疾病。但是P-CAB的长期临床效果及不良反应尚未有定论^[43-46];(4) PPIs药物的新设计:为了延长PPIs的抑酸作用时间,一种方法就是可以应用改进了的药物溶衣,可以使药物缓慢释放,其中包括在药物外层包裹胶体壳,肠溶衣或者应用多层的包裹,使得药物间断地释放出来^[47]。AGI-010就是一种应用了延迟释放设计的奥美拉唑的。这种药物可以于晚饭时应用,并保留在胃里长达4-6 h,之后即可释放药物,使其于凌晨2-3时开始起效^[48]。另一种以兰索拉唑二次释放的新药来说,将一定比例的药物颗粒包裹在一种在较高的pH值才能被溶解掉的胶囊内,而且胶囊外部仍有一部分的药物。这样就可使药物释放可以达到两次峰值,延长了质子泵暴露于PPIs的时间,也就加强了其抑酸效果^[49]。甚至有人想出在药物核心外面包裹上一层碳酸氢钠的缓冲剂,既可以快速高效地降低胃内pH值,又可以利用其内PPIs继续发挥抑酸的作用^[50]。对于上消化道出血等疾病而言,快速地升高胃内pH值,即有助于止血,又可保证血液凝块的稳定性,故而缓冲剂的应用也是有重要意义的^[51]。

5 结论

目前的抑酸治疗仍然存在着很多不足之处,然而研究还在继续,不久的将来肯定还会有更多的新型药物出现,以继续应用于治疗胃酸相关疾病以及胃食管反流病、消化系出血^[52]等疾病中。但是,如何才能更好地克服现有问题,研制出更为有效安全的PPIs制剂,我们还有很长的一段路要走。

6 参考文献

- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of

- patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354 [PMID: 22684483 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301897]
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013; 381: 2033-2043 [PMID: 23746903 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6]
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 693-705 [PMID: 23318494 DOI: 10.1097/ccm.0b013e3182758734]
- Hershcovici T, Fass R. Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 258-264 [PMID: 21429600 DOI: 10.1016/j.tips.2011.02.007]
- Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+,K^+ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305 [PMID: 7598495]
- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- 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 [PMID: 11012470]
- Taubert D, Bouman HJ, van Werkum JW. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 2249-2250; author reply 2251 [PMID: 19458375 DOI: 10.1056/nejmc090391]
- Chunyan N, Jinyan L, Nila M, Xueqin W. Relationship between the acid-suppression efficacy of proton pump inhibitors and the CYP2C19 genetic polymorphism in patients with peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15: 2151-2155 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.19.015]
- Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-1010 [PMID: 22710578 DOI: 10.1038/ajg.2012.179]
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-1019 [PMID: 222525304 DOI: 10.1038/ajg.2012.108]
- Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684-e1695 [PMID: 23629618 DOI: 10.1542/peds.2013-0421]
- Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon DR, Fiore LD, Lawler EV. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 33-42 [PMID: 22100573 DOI: 10.1093/cid/cir767]
- 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

- [PMID: 19362552 DOI: 10.105/jgastro.2009.03.098]
- 15 Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009; 151: 755-756 [PMID: 19920278 DOI: 10.1059/1003-4819-151-10-200911170-00016]
- 16 Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørdal O, Mårvik R, Waldum HL. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 644-649 [PMID: 22861200 DOI: 10.1111/apt.12012]
- 17 Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut* 2011; 60: 624-630 [PMID: 21097844 DOI: 10.1136/gut.2010.207662]
- 18 Hassall E, Owen D, Kerr W, Sturby T, Richardson P, El-Serag H. Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 829-836 [PMID: 21320136 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04592.x]
- 19 Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 41-45 [PMID: 14742791]
- 20 Klassen S, Krepinsky JC, Prebtani AP. Pantoprazole-induced acute interstitial nephritis. *CMAJ* 2013; 185: 56-59 [PMID: 23109611 DOI: 10.1503/cmaj.120954]
- 21 Jacobs-Kosmin D, Derk CT, Sandorfi N. Pantoprazole and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 629-632 [PMID: 16482642]
- 22 Zhou J, Zhang M. Association of proton pump inhibitor use with altered calcium metabolism and bone fractures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17: 2922-2926
- 23 Roblin X, Philip JM. Biological plausibility between proton pump inhibitory therapy and hip fracture: hyperhomocysteinemia can be the link. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1052 [PMID: 19240711 DOI: 10.1038/ajg.2008.175]
- 24 Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-1218; quiz 1219 [PMID: 21483462 DOI: 10.1038/ajg.2011.113]
- 25 Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011; 9: 257-267 [PMID: 21555754 DOI: 10.1370/afm.1243]
- 26 Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, Holden SN, Benet LZ, Ware JA. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 203-213 [PMID: 22739140 DOI: 10.1038/clpt.2012.13]
- 27 Gustafsson E, Jacobsson G, Nilsson P, Enroth H, Beronius MK, Andersson R, Arvidson S. Invasive *Staphylococcus aureus* strains are highly variable in PFGE patterns, agr group and exoprotein production. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 577-583 [PMID: 19513937 DOI: 10.1007/s10620-009-0818]
- 28 Pinault D. Antidromic firing occurs spontaneously on thalamic relay neurons: triggering of ectopic action potentials by somatic intrinsic burst discharges. *Neuroscience* 1990; 34: 281-292 [PMID: 2333143 DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.040]
- 29 Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, Halkin A, Kletzel H, Abramowitz Y, Berliner S, Deutsch V, Herz I, Keren G, Banai S. Platelet inhibitory effect of clopidogrel in patients treated with omeprazole, pantoprazole, and famotidine: a prospective, randomized, crossover study. *Clin Cardiol* 2013; 36: 342-346 [PMID: 23630016 DOI: 10.1002/clc.22117]
- 30 Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125: 978-986 [PMID: 22261200 DOI: 10.1161/circulationAHA.111.03292]
- 31 Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-719 [PMID: 19350116]
- 32 US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Accessed February 10, 2012
- 33 Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 93-114 [PMID: 22227731 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182333820]
- 34 Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006; 24: 11-46 [PMID: 16699262 DOI: 10.1159/000091298]
- 35 Zhang HM, Miao YL. Advances in the clinical applications of esomeprazole. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17: 2064-2069
- 36 Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders in the US. *Drugs* 2002; 62: 1091-1118 [PMID: 11985491]
- 37 Zhou G, Tan ZR, Zhang W, Ou-Yang DS, Chen Y, Guo D, Liu YZ, Fan L, Deng HW. An improved LC-MS/MS method for quantitative determination of ilaprazole and its metabolites in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 1330-1336 [PMID: 19701234 DOI: 10.1038/aps.2009.120]
- 38 Cho H, Choi MK, Cho DY, Yeo CW, Jeong HE, Shon JH, Lee JY, Shin JS, Cho M, Kim DY, Shin JG. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new proton pump inhibitor, ilaprazole. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 976-984 [PMID: 21593280 DOI: 10.1177/0091270011408611]
- 39 Periclou AP, Goldwater R, Lee SM, Park DW, Kim DY, Cho KD, Boileau F, Jung WT. A comparative pharmacodynamic study of IY-81149 versus omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 304-311 [PMID: 11014412]
- 40 Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-te-

■应用要点

本文旨在介绍此类药物在临床应用中可能出现的问题,分析各种不良反应发生的原因,总结近年来新药的开发及应用,指导临床上此类药物的应用方法。对于不同疾病的临床治疗方案有指导作用。

■同行评价

本文较为全面的综述PPIs的作用机制和可能的相关影响所导致的不良反应。不失为在目前PPIs广泛应用的反思,且提出自己的看法和展望。文章参考文献较为全面,观点准确,引论合理适当。对临床用药具有一定指导意义。

- 41 natoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg vs. esomeprazole 40 mg in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 648-657 [PMID: 20015104 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04219.x]
- 42 Hunt RH, Armstrong D, James C, Chowdhury SK, Yuan Y, Fiorentini P, Taccon A, Cohen P. Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1949-1956 [PMID: 16128938]
- 43 Hunt RH, Armstrong D, Yaghooobi M, James C, Chen Y, Leonard J, Shin JM, Lee E, Tang-Liu D, Sachs G. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 187-199 [PMID: 184451141 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03125.x]
- 44 Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005; 108: 294-307 [PMID: 16000224]
- 45 Sachs G, Shin JM, Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 437-447 [PMID: 20924727 DOI: 10.1007/s11894-010-0149-5]
- 46 Kennedy BF, Loitsch S, McLaughlin RA, Scolaro L, Rigby P, Sampson DD. Fibrin phantom for use in optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2010; 15: 030507 [PMID: 20614992 DOI: 10.1124/jpet.110.170274]
- 47 Matsukawa J, Hori Y, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 1145-1151 [PMID: 21371447 DOI: 10.1016/j.bcp.2011.02.009]
- 48 Peura DA, Metz DC, Dabholkar AH, Paris MM, Yu P, Atkinson SN. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1010-1021 [PMID: 19735233 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04137.x]
- 49 AGI Therapeutics: Product AG-010. Available from: URL: <http://www.agitherapeutics.com/agi010.html>
- 50 Vakily M, Lee RD, Wu J, Gunawardhana L, Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 35-50 [PMID: 19067473 DOI: 10.2165/0044011-200929010-00004]
- 51 Banerjee R, Reddy DN, Guda NM, Kalpala R, Mahurkar S, Darisetty S, Rao GV. Oral buffered esomeprazole is superior to i.v. pantoprazole for rapid rise of intragastric pH: a wireless pH metry analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 43-47 [PMID: 19874444 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05994.x]
- 52 Ozkan S, Durukan P, Senol V, Vardar A, Torun E, Ikizceli I. Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 706-710 [PMID: 22372337]
- 53 Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 71-79 [PMID: 21458456]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

