

质子泵抑制药与组胺 H₂ 受体阻断药 联合防治夜酸突破进展

刘晓伟¹, 曾繁典², 谭诗云³

(1.延安大学附属医院药剂科,延安 716000;2.华中科技大学同济医学院,武汉 430030;3.武汉大学人民医院消化科,武汉 430060)

摘要 质子泵抑制药(PPIs)虽广泛应用,仍难以控制部分患者夜间胃酸分泌高峰,易发生夜酸突破(NAB)现象,致使消化性溃疡(PU)、反流性食管病(GERD)等酸相关疾病病情反复。PPI存在日间抑酸强而夜间弱的现象,而H₂受体阻断药(H₂RA)夜间抑酸效果好,二者合用优势互补。研究表明,使用PPI并睡前加服H₂RA较单独应用PPI或H₂RA能更好地控制夜间胃酸分泌,减少或控制NAB发生。但联用效果易受多重因素影响,如个体CYP2C19的活性和*H.pylori*感染,抑酸药物的效应强度、给药剂量和时机等。鉴于临床合理用药需要,该文综述PPI与H₂RA联合应用防治NAB的现状及其机制,逐一分析其影响因素并提出解决对策。防治NAB目前倾向于PPI(标准剂量,bid,早餐前30 min和16:00时)加H₂RA(标准剂量,临睡前)为最有效方案。针对NAB患者,应根据CYP2C19基因活性和*H.pylori*检测结果,选用合适的PPI+H₂RA组合方案。H₂RA可考虑兼具抑酸和消化道黏膜保护作用的新一代药物拉贝替丁。

关键词 质子泵抑制药;H₂受体阻断药;夜酸突破

中图分类号 R975;R573

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2016)11-1208-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.013

夜酸突破(nocturnal acid breakthrough, NAB)于1998年由PEGHINI^[1]首次提出,指在应用质子泵抑制药(proton pump inhibitor, PPI)的情况下,夜间(当晚22:00时至次日早晨8:00时)胃内pH值<4.0的时间持续超过1 h。NAB常发生于返流性食管疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、消化性溃疡(peptic ulcer, PU)等酸相关性疾病,影响黏膜损伤修复和溃疡愈合,是GERD和PU难治和复发的重要原因。越来越多的临床研究提倡PPI和组胺H₂受体阻断药(histamine H₂-receptor blocking agent, H₂RA)联合用药以减少或控制NAB发生。鉴于联合用药易受多重因素影响且PPIs和H₂RAs上市品种众多,笔者综述PPI+H₂RA联合防治NAB的现状和存在的问题,为NAB的合理用药提供参考。

1 PPI+H₂RA防治NAB现状及机制

研究表明,PPI按1次·d⁻¹甚至2次·d⁻¹给药难以控制部分患者夜间胃酸分泌,而夜间睡前加服H₂RA却能更好地控制夜间胃酸分泌,减少NAB发生,缓解夜间症状。

王红等^[2]将40例十二指肠溃疡(doudenal ulcer, DU)患者按抽签法随机分成5组。A组晨起时口服奥

美拉唑20 mg;B组晨起及下午16:00口服奥美拉唑各20 mg;C组晨起及下午16:00静脉注射奥美拉唑各40 mg;D组晨起口服奥美拉唑20 mg,并睡前加服雷尼替丁150 mg;E组晨起及下午16:00口服奥美拉唑各20 mg并睡前加服雷尼替丁150 mg。治疗第5天监测入组患者24 h胃内pH值。根据5组患者平均胃内pH值、夜间平均胃内pH值、pH值<4.0的时间占所有监测时间的百分比、夜间pH值<4.0的时间占夜间监测时间的百分比,按抑酸程度比较,C组>E组>B组>D组>A组,C组与A组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);NAB发生情况,A组(5例)较B组(1例)、C组(0例)、D组(2例)、E组(0例)明显增多($P<0.05$)。

樊力红等^[3]将120例DU活动期患者按随机数字表法分为4组。A组口服奥美拉唑20 mg,qd;B组口服奥美拉唑20 mg,bid;C组静脉注射奥美拉唑20 mg,bid;D组口服奥美拉唑20 mg,bid,并睡前加服雷尼替丁150 mg。治疗第5天监测入组患者24 h胃内及食管下段pH值。结果显示,4组患者胃内24 h和夜间pH值<4.0的时间百分比,A组(24 h,70.85%,夜间71.35%)高于其他3组(B组24 h 43.22%,夜间47.59%;C组24 h 29.53%,夜间27.53%;D组24 h 35.17%,夜间27.69%)($P<0.01$);B组高于C、D组($P<0.05$);CD组差异无统计学意义($P>0.05$)。4组NAB多发生在凌晨,分别为23,7,5,4例,A组发生率较其他3组高($P<0.01$),而B、C、D组差异无统计学

收稿日期 2015-10-12 **修回日期** 2015-11-22

作者简介 刘晓伟(1978-),女,陕西延安人,主管药师,学士,主要从事临床药学工作。电话:0911-2881108, E-mail: 409957053@qq.com。

意义 ($P>0.05$)。

宋军等^[4]将 20 例幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 阴性活动性 DU 患者按随机数字表法分为 2 组, 每组 10 例, 2 组患者在早餐前 15 min 均口服奥美拉唑 20 mg, 睡前(晚上 22:00), 一组加服奥美拉唑 20 mg, 另一组加服法莫替丁 40 mg, 疗程 1 周。治疗前后行 24 h 胃内 pH 值监测。两组各取 5 例复查胃镜取活检, 电子显微镜观察胃壁细胞的泌酸状态。结果显示: 夜间 pH 值 <4 的中位时间百分比, 睡前加服奥美拉唑的患者(治疗前 94.80%, 治疗后 32.40%) 高于加服法莫替丁的患者(治疗前 95.17%, 治疗后 11.22%) ($P<0.05$); NAB 的发生频度, 睡前加服奥美拉唑组(7/10) 明显高于加服法莫替丁组(3/10) ($P<0.01$); 壁细胞超微形态的观察证明, 法莫替丁组壁细胞由刺激型转化为静止型比例明显多于奥美拉唑组, 说明睡前服用 H_2 RA 比服用 PPI 能更好地抑制壁细胞胃酸分泌。宋军等^[5]采用同样的病例及数量, 同样的分组给药方法。结果显示, 治疗后夜间 pH 值 <4 的中位时间百分比, 法莫替丁组减少 83.95%, 高于奥美拉唑组的 62.4% ($P<0.05$); 法莫替丁组 NAB 发生率 30%, 低于奥美拉唑组的 70% ($P<0.001$)。但两组日间 pH 值 <4 的中位时间百分比、日间酸突破(DAB) 发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

李聰等^[6]以 DU 患者为研究对象, 董雪梅等^[7]和王炘等^[8]以反流性食管炎(reflux esophagitis, RE) 患者为研究对象, 赵宏军等^[9]以急性脑梗死患者为研究对象, 采用相似的随机分组对照研究方法, 得出与以上研究相似的结论。上述研究均证明, PPI+ H_2 RA 控制患者夜间胃酸分泌较 PPI 单独使用更有效 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), NAB 发生更少 ($P<0.05$), 尤其是 PPI(bid)+ H_2 RA(临睡前) 给药方式最有效。

国外研究亦证明, 睡前加服 H_2 RA 控制夜间胃酸分泌和 NAB 效果更好。MAINIE 等^[10]采用多通道腔内阻抗 pH 值技术监测 100 例 GERD 患者胃内 pH 值和 NAB 的发生情况。58 例服用 PPI(bid), 42 例服用 PPI(bid) 睡前加服 H_2 RA, 用药至少 1 个月。结果 PPI 组 64% 患者出现 NAB, PPI+ H_2 RA 组仅 17% 患者出现 NAB ($P<0.05$)。PPI 组患者胃内 pH 值 <4 的时间百分比(直立位或横卧位) 均显著高于 PPI+ H_2 RA 组 ($P<0.05$)。

PPIs 抑酸白昼强夜间弱的机制: PPI 仅抑制胃壁细胞激活的质子泵, 对未激活的质子泵则无抑制作用, 而夜间质子泵处更新阶段, 且夜间缺少食物刺激, 因此, 激活的质子泵数量较少, 致 PPI 夜间抑酸作用下

降^[11]。夜间胃酸分泌高峰主要与夜间迷走神经兴奋性增高和组胺主导的夜间基础胃酸分泌有关, H_2 RAs 竞争性阻断组胺与 H_2 受体结合、拮抗乙酰胆碱促胃酸分泌作用, 故其夜间抑酸效果较强^[12]。因此, PPI+ H_2 RA 联合应用, 作用互补, 可更好地控制夜间胃酸分泌。最新临床研究^[13]再次证明, H_2 RA 与 PPI 联合应用显示抑酸增效, 胃内动态 pH 值监测结果证实 pH 值 >4 的总时间均值、pH 均值和时间百分比, 联用组均显著长于或高于 PPI 单独应用组。

2 PPI+ H_2 RA 防治 NAB 的问题及对策

尽管 PPI+ H_2 RA 可有效控制夜间胃酸分泌, 减少 NAB 发生, 但其效果受多重因素影响, 如不同个体 CYP2C19 的活性和 Hp 感染, 药物的耐药性、抑酸水平的差异、剂量和给药时机等。

2.1 CYP2C19 基因多态性对结果的影响和对策 细胞色素 P₄₅₀ 2C19 (cytochrome P₄₅₀ 2C19, CYP2C19) 是 PPIs 的主要代谢酶, 在不同种族、不同人群中的活性高低不同。白种人中以强代谢型(EM) 为主, 亚洲人以弱代谢型(PM) 为主。在 CYP2C19EM 型个体中, 由于 PPI 被快速代谢, 血药浓度下降快, 导致胃酸分泌迅速恢复, 因此, NAB 更易发生在这类人群中^[14]。

奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑均通过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢。其中奥美拉唑主要通过 CYP2C19 代谢, 埃索美拉唑主要通过 CYP3A4 代谢。CYP2C19 基因多态性明显影响奥美拉唑的代谢。与其他 PPIs 比较, 泮托拉唑似乎很少临床药物相互作用。雷贝拉唑主要经非酶途径消除, 受 CYP2C19 或 CYP3A4 基因多态性影响较小^[15]。除西米替丁外, 其余 H_2 RAs 基本不通过 CYP2C19 代谢, 因此, CYP2C19 基因多态性对 H_2 RAs 几无影响^[16]。

确定患者是 EM 型还是 PM 型, 可开展 CYP2C19 基因型检测, 根据其活性强度选择适合的 PPI。强代谢型者需增加 PPI 的剂量, 弱代谢型者则需适当减少 PPI 的剂量。在无法判断 CYP2C19 活性强度的情况下, 可选择受 CYP2C19 基因型影响较小的 PPI 或使用 H_2 RAs。

2.2 Hp 感染对结果的影响和对策 我国一般人群 Hp 感染率超过 50%^[17], 而上消化道疾病患者 Hp 感染率近 50%^[18]。研究显示, Hp 影响 PPI 的抑酸效果和 NAB 的发生, Hp 阴性者更易发生 NAB, 而 Hp 感染可增强 PPI 的抑酸效果^[19-20]。因此, 对于 NAB 患者, 建议检测 Hp 感染情况。对于 Hp 阴性者, 需考虑选择抑酸作用更强更持久的 PPI 和 H_2 RA 组合。 H_2 RAs 中, 新一代的拉呋替丁抑酸作用强而持久, 受 Hp 的影

响较小^[21]。

2.3 H₂RA 的耐受性对结果的影响和对策 H₂RA 连续使用>2 周可能产生抑酸耐受现象, Hp 感染可防止 H₂RA 耐药, H₂RA 隔日给药可防止抑酸耐受。TAKAHASHI 等^[22]的研究证实: Hp 阴性者连续服用 H₂RA 可见抑酸减弱, 耐受产生, 但间歇给药则未观察到抑酸耐受现象。Hp 阴性者服用拉贝替丁 10 mg, 早餐和晚餐后 30 min 各 1 次, 连续 21 d, 至少停药 21 d 后, 间歇服用拉贝替丁 10 mg, 早餐和晚餐后 30 min 各 1 次, 隔日服用 21 d。结果发现, 间歇服用和连续服用拉贝替丁的第 1 d 24 h 胃内 pH 值均值和 pH 值>4.0 的时间百分比较用药前显著增高 ($P<0.01$), 连续服用的第 21 天, 两指标与第 1 天比较显著下降 ($P<0.05$), 而间歇服用的第 21 天和第 1 天, 两指标则差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 PPI 和 H₂RA 的抑酸效果、用法用量对结果的影响和对策 不同 PPIs 之间的抑酸效果存在差异。目前临床常用的 5 种 PPIs 中, 埃索美拉唑和雷贝拉唑的抑酸效果强于第一代奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑。对 CYP2C19 强代谢型者尤然, 但远期临床效果相差不大^[23-26]。有文献^[27-28]报道, 34 例 Hp 阴性、年龄 18~60 岁的胃反流性食管病患者服用不同 PPI 5 d (服用另一种 PPI 前洗脱期至少 10 d)。胃内 pH 值>4 的持续时间显示: 埃索美拉唑 (40 mg, qd, 14.0 h)>雷贝拉唑 (20 mg, qd, 12.1 h)>奥美拉唑 (20 mg, qd, 11.8 h)>兰索拉唑 (30 mg, qd, 11.3 h)>艾普拉唑 (11.0 h)>泮托拉唑 (40 mg, qd, 10.1 h)。H₂RA 的抑酸效果, 法莫替丁>雷尼替丁>西米替丁。新一代 H₂RA 拉贝替丁因具有强而持久的胃酸分泌抑制作用和独特的消化道黏膜保护机制而受到关注^[21,29]。

PPI 用法用量不同, 疗效存在差异。研究证实, PPI (早晨和下午各 1 次)+H₂RA (晚睡前 1 次)>PPI (早晚各 1 次)>PPI (早晨 1 次)^[2-3,5,7]。因此, 应视患者的病情和 NAB 的严重程度合理选用 PPI+H₂RA 组合。PPI (标准日剂量, 晨起及 16:00 各 1 次)+H₂RA (标准日剂量, 晚睡前 1 次) 被证实为最有效给药方案, 如仍不能控制夜间胃酸分泌, 可将口服用药改为静脉注射用药。

3 结束语

NAB 发生机制复杂, 影响因素众多, 治疗上存在一定困难。随着 NAB 发生机制进一步阐明, 认识不断加深, 不同 PPI+H₂RA 组合治疗方案的研究开展, 新型药物的发现, 针对 NAB 的治疗策略将不断完善, 难治性 GRED 和 PU 等酸相关疾病有望得到彻底治疗。

在现有认识水平和治疗水平的基础上, 应根据患者的具体情况和 NAB 的严重程度, 合理选用 PPI+H₂RA 组合, 并进一步探索 NAB 发病机制及更有效的临床治疗方案。

参考文献

- [1] PEGHINI P L, KATZ P O, BRAEY N A, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twicedaily dosing of proton pump inhibitors [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93 (5): 763-767.
- [2] 王红, 李瑜元, 聂玉强, 等. 夜间酸突破现象及治疗的研究 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23 (8): 480-483.
- [3] 樊力红, 戴寿军, 王红, 等. 质子泵抑制药的应用与夜间酸突破发生的规律 [J]. *广东医学*, 2011, 32 (19): 2573-2574.
- [4] 宋军, 谢小平, 熊汉华, 等. 法莫替丁可抑制夜间胃酸分泌和酸突破 [J]. *中华消化杂志*, 2003, 23 (11): 692-693.
- [5] 宋军, 谢小平, 熊汉华, 等. 睡前服用法莫替丁和奥美拉唑对十二指肠溃疡患者日间和夜间酸突破影响的对照研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2005, 17 (5): 212-213.
- [6] 李骢, 姜铀, 李茹馨, 等. 十二指肠溃疡患者夜间酸突破现象临床研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2004, 24 (12): 725-727.
- [7] 董雪梅, 夏时海, 周秀, 等. 埃索美拉唑干预胃食管反流患者夜间酸突破的临床研究 [J]. *武警医学*, 2006, 17 (5): 351-353.
- [8] 王炘, 詹志刚, 郑林, 等. 胃食管反流病夜间酸突破与食管酸暴露的关系探讨 [J]. *临床消化病杂志*, 2012, 24 (3): 151-166.
- [9] 赵宏军, 张晓苹, 孙新芳, 等. 急性脑梗死患者应激性溃疡夜间酸突破现象研究 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (33): 3718-3720.
- [10] MAINIE I, TUTUIAN R, CASTELL D O. Addition of a H₂ receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42 (6): 676-679.
- [11] 李孝东, 陈洪忠. 质子泵抑制药的夜间酸突破及治疗对策 [J]. *药学研究*, 2013, 32 (8): 487-489.
- [12] 周鸿, 吕宾. 夜间酸突破的临床意义和治理措施 [J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30 (5): 263-266.
- [13] ABDUL-HUSSEIN M, FREEMAN J, CASTELL D. Concomitant administration of a histamine 2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35 (12): 1124-1129.
- [14] LI X Q, ANDERSSON T B, AHLSTRIJM 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,2004,32:821-827.
- [15] 苏长海,王星.质子泵抑制药药动学的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2010,29(3):165-168.
- [16] 李家泰.临床药理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2007:1820-1828.
- [17] 中国幽门螺杆菌科研协作组.中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(5):265-270.
- [18] 丁金囡,项利娟,余利荣,等.上消化道疾病患者幽门螺杆菌感染调查分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(19):4356-4357,4364.
- [19] 尚品杰,柳静.幽门螺杆菌感染与胃食管反流病的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(18):4531-4533.
- [20] 李孝东,陈洪忠.质子泵抑制药的夜间酸突破及治疗对策[J].药学研究,2013,32(8):487-489.
- [21] 金玉,曾繁典,谭诗云.具抑酸和消化道黏膜保护作用的H₂受体拮抗药拉贝替丁[J].医药导报,2014,33(7):891-893.
- [22] TAKAHASHI M,KATAYAMA Y.Reversal of the tolerance phenomenon by the intermittent administration of a histamine H₂-receptor antagonist[J].J Gastro Hep,2010,25(9):1493-1497.
- [23] 李浩,施芳红,刘菲,等.质子泵抑制药与酸相关性疾病[J].世界华人消化杂志,2014,22(15):2073-2080.
- [24] 刘波,姚鸿萍.临床常用质子泵抑制药的研究进展[J].西北药学杂志,2014,29(3):328-332.
- [25] KATZ P,KAHRILAS P J,JOHNSON D A,et al.Daytimeintra-gastric acid control:post hoc analyses of esomeprazole 20 mg and over-the-counter protonpump-pinhibitors[J].Therap Adv Gastroenterol,2015,8(6):322-330.
- [26] MCNICHOLL A G,LINARES P M,NYSSEN O P,et al.Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J].Aliment Pharmacol Ther,2012,36(5):414-425.
- [27] 徐涛.国内常见质子泵抑制药的简单对比分析[J].中国现代药物应用,2015,9(12):257-258.
- [28] MINER P J R,KATZ P O,CHEN Y,et al.Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole; a five-way crossover study[J].Am J Gastroenterol,2003,98(12):2616-2620.
- [29] 金玉,周海波,曾繁典,等.拉贝替丁刺激辣椒素敏感传入神经介导的消化道黏膜保护的研究进展[J].世界临床药物,2015,36(6):432.

布拉氏酵母菌预防 儿童抗菌药物相关性腹泻的 Meta 分析*

杨春松^{1,2,3},张伶俐^{1,2},张思思^{1,2},杨亚亚^{1,2},朱彩蓉³

(1.四川大学华西第二医院药理学循证药学中心,成都 610041;2.出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,成都 610041;3.四川大学华西公共卫生学院,成都 610041)

摘要 目的 系统评价布拉氏酵母菌预防儿童抗菌药物相关性腹泻(AAD)的疗效和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Cochrane 对照试验数据库、EMBASE 中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊数据库(CNKI)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,全面收集布拉氏酵母菌预防儿童AAD的随机对照试验(RCT),根据Cochrane协作网系统评价的方法进行评价。结果 共纳入23项研究(患者3939例),其中22项研究为空白对照,1项为安慰药。21项研究(患者3534例)采用腹泻发生率作为结局指标进行评价,Meta分析结果显示,布拉氏酵母菌预防AAD发生率的疗效优于空白对照[RR=0.47,95%CI(0.42,0.53),I²=0%]。7项研究(患者523例)采用有效率作为结局指标进行评价,Meta分析结果显示,布拉氏酵母菌预防AAD有效率优于空白对照[RR=1.34,95%CI(1.22,1.47),I²=0%]。共12项研究报道了不良反应(ADR),其中9项研究报道无ADR,3项报道了具体ADR,最常见的ADR为皮疹、口干、胃肠道不适和抗菌药物迟发型过敏。结论 现有临床研究证据提示,布拉氏酵母菌能有效预防儿童AAD,且不良反应少。但因研究质量及研究样本的局限,其长期疗效和安全性尚需远期高质量的研究证实。

关键词 布拉氏酵母菌;腹泻;抗菌药物相关性/儿童;Meta分析

中图分类号 R978.1;R975.3

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2016)11-1121-09

DOI 10.3807/j.issn.1004-0781.2016.11.014