

- lung cancer is correlated with survival [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7):1850-1855.
- [10] Socinski M A. Antibodies to the epidermal growth factor receptor in non small cell lung cancer: current status of matuzumab and panitumumab[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 2):s4597-s4601.
- [11] 倪军, 斯晓燕, 王汉萍, 等. 尼妥珠单抗治疗 15 例非小细胞肺癌临床疗效及不良反应的回顾性分析 [J]. 癌症进展, 2014, 12(6):584-588.
- [12] 陈静, 冯林春. 尼妥珠单抗放疗增敏作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(8):895-898.
- [13] Perez R, Moreno E. EGFR-targeting therapy as an evolving concept: learning from nimotuzumab clinical development [J]. Chin Clin Oncol, 2014, 3(1):5.
- [14] 马进元, 于鹏, 祝毓琳, 等. 晚期或转移性非小细胞肺癌全身治疗进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(S1):164-166.
- [15] 邢荣春, 郑军, 刘伟, 等. E-cadherin 在 EGFR 分子靶向治疗中作用的研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2013, 25(2):175-177.
- [16] Wei H, Su M, Lin R, et al. Prognostic factors analysis in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer with brain metastases treated with whole brain-radiotherapy and EGFR-tyrosine kinase inhibitors [J]. Oncol Lett, 2016, 11(3):2249-2254.
- [17] Xu N, Fang W, Mu L, et al. Overexpression of wildtype EGFR is tumorigenic and denotes a therapeutic target in non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(4):3884-3896.
- [18] Takeda M, Kamotoi O, Nishimura Y, et al. Nimotuzumab, a novel monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer: Targets Ther, 2011, 2: 59-67.
- [19] Maki R G, Wathen J K, Patel S R, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected] [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(19):2755-2763.
- [20] Boland W K, Bebb G. Nimotuzumab: a novel anti-EGFR monoclonal antibody that retains anti-EGFR activity while minimizing skin toxicity [J]. Expert Opin Biol Ther, 2009, 9(9):1199-1206.
- [21] 袁智勇, 刘晓斌, 庄洪卿, 等. 尼妥珠单抗不同给药时序对人肺癌细胞系的放射增敏作用 [J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(17):1019-1023.
- [22] Wang H Q, Ren Y G, Qian Z Z, Nimotuzumab combined with gemcitabine and cisplatinas second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2012, 3(1): 72-78.
- [23] 齐大亮, 王华庆, 李燕, 等. 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的近期疗效与毒副反应 [J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 3(2):152-155.
- [24] 侯晓茹, 魏明琴, 郭勇. 尼妥珠单抗联合紫杉醇脂质体和卡铂方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(5):539-541.
- [25] Babu K G, Prabhaskar K, Vaid A K, et al. Nimotuzumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomized, open-label Phase II study[J]. Onco Targets Ther, 2014, 7(2): 1051-1060 71051-1060.
- [26] 李兰芳, 王华庆, 刘贤明, 等. 尼妥珠单抗联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 3(8):626-628.

## 质子泵抑制剂标示外使用的循证评价

李慧博<sup>a</sup>, 张昭<sup>a</sup>, 丁士刚<sup>b</sup>, 赵荣生<sup>a\*</sup>

(北京大学第三医院, a. 药剂科, b. 消化科, 北京 100191)

**【摘要】** 质子泵抑制剂因其强大的抑酸效果, 现已成为全球十大用量最多的药物之一, 并存在很多超说明书外的用法。由于超说明书外使用没有统一用法用量的规定, 且没有法律的约束和保护, 临床使用需要循证医学的评价和指导。笔者通过查阅国内外指南、文献、DRUGDEX® system, 总结质子泵抑制剂 (PPIs) 临床适应证以及标示外使用的情况, 采用 GRADE 卫生保健的系统对现有证据给出评价及推荐意见。

**【关键词】** 质子泵抑制剂; 循证评价; 标示外使用; 合理用药

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)03-0015-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.03.004

[收稿日期] 2016-04-18

[作者简介] 李慧博, 女, 临床药师; 研究方向: 循证医学、药物治疗学; Tel: (010)82265740; E-mail: liyehuibao@foxmail.com

[通讯作者] \* 赵荣生, 男, 主任药师; 副教授; 研究方向: 临床药理学, 药物基因组学; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao\_rongsheng@163.com

Evidence-based evaluation of proton pump inhibitors off-label use

LI Hui-bo<sup>a</sup>, ZHANG Chao<sup>a</sup>, DING Shi-gang<sup>b</sup>, ZHAO Rong-sheng<sup>a\*</sup>  
(*a. Pharmacy Department, b. Gastroenterology Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China*)

**【Abstract】** As its strong acid suppression effect, proton pump inhibitors (PPIs) are among the top 10 most widely used drugs in the world, and part of the indications are off-label use. There are no unified usage and dosage of PPIs off-label use protected by laws in china, therefor the evidence-based evaluation and guidance of clinical use of PPIs are needed. This article searched the guidelines, literatures, DRUGDEX<sup>®</sup> system, and summarized the clinical indications and off-label use of PPIs. All the existing evidences and recommendations presented are assessed by the GRADE health care system.

**【Key words】** proton pump inhibitors; evidence-based evaluation; off-label use; rational drug use

药品标示外使用 (off-label uses) 是指药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径未包括在药品说明书内容中<sup>[1]</sup>, 也称为“超说明书使用”。临床往往需要药品标示外使用, 是对目前药品说明书滞后最新科研进展的补充, 有利于为患者提供更好的治疗方案。药品标示外使用本身没有统一规定用法用量, 除了考虑到增加患者的经济性负担之外, 最为主要的是标示外使用的安全性和有效性, 在没有收到法律的约束和保护下, 需要循证医学的评价和指导。质子泵抑制剂 (PPIs) 常见的不良反应有胃肠道反应、肝功能异常、三系减低、皮肤过敏、神经系统损害、视物模糊、增加感染风险、减少微量元素吸收等, 长期使用会增加骨折风险<sup>[2]</sup>。通过临床工作观察及结合已报道的 PPIs 应用现状调查, 查阅国内外指南、文献、DRUGDEX<sup>®</sup> system, 总结 PPIs 临床适应证以及标示外使用的情况, 采用证据推荐分级的评估、制订与评价 (GRADE) 卫生保健的系统<sup>[3]</sup>对现有证据给出评价及推荐意见。

1 PPIs 临床适应证

PPIs 的适应证为胃、十二指肠溃疡及上消化道出血, 反流性食管炎 (GERD), 卓艾氏综合征, 预防 NSAID 相关溃疡以及根除 *Helicobacter pylori*。胃内 pH>4 的维持时间是衡量 PPIs 治疗酸相关疾病药效学和临床疗效的指标<sup>[4-7]</sup>, 胃内 pH>4 的时长与糜烂性食管炎治愈率密切相关<sup>[8]</sup>; 根除幽门螺杆菌 *H. pylori* 的应维持胃内 pH > 5~20 h; 对于非食管静脉曲张所致的各种上消化道出血, 胃内 pH>6, 血小板才有凝集作用, 若 pH<5.4 不能使活动性出血凝集止血。根据不同疾病治疗对胃内 pH 和维持时间的要求, 国内已有的 5 种 PPIs 适应证

及用法用量见表 1。

2 PPIs 标示外使用情况及循证依据

以下适应证均属于临床常用的超说明书用法, 对不同用法的合理性进行循证评价如下:

2.1 预防应激性溃疡 (stress slcer, SU)

查询 DRUGDEX<sup>®</sup> system, FDA 只批准奥美拉唑用于重症患者、器官移植患者预防 SU (DRUGDEX<sup>®</sup> system 证据级别: 证据强度 B, 推荐强度 II a), 其他几种 PPI 都属于标示外使用。根据《ASHP 应激性溃疡诊疗指南》<sup>[11]</sup>, 药物预防应考虑其存在的危险因素, 高危患者可使用 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂 (H<sub>2</sub> receptor antagonists, H<sub>2</sub>RAs)、硫糖铝 (强推荐, 高质量证据), 奥美拉唑 40 mg 负荷剂量, 之后每天 20~40 mg (弱推荐, 高质量证据)。加拿大人员进行的一项 meta 分析在有 SREB 风险的危重患者中, 与 H<sub>2</sub>RAs 相比, 预防性使用 PPIs 可明显降低其临床显著出血率 ( $n=1587$ ,  $OR=0.30$ ; 95%  $CI$ : 0.17~0.54), 而

表 1 PPIs 适应证及用法用量

药品	十二指肠 溃疡	胃溃疡	胃食管 反流	卓艾 综合征	NSAIDs <sup>1)</sup>	<i>H. pylori</i> 根除 <sup>[9-10]</sup>
艾司奥美 拉唑		-	40 mg qd 20 mg qd	-	20 mg qd	20 mg bid
奥美拉唑	20 mg qd、bid 40 mg qd	20 mg qd、bid 40 mg qd、bid	20 mg qd 10 mg qd	60 mg qd	20 mg qd	20 mg bid 40 mg qd
兰索拉唑	30 mg qd、bid	30 mg qd	30 mg qd 15 mg qd	30 mg qd	-	30 mg bid
泮托拉唑	40 mg qd、bid	40 mg qd、bid	40 mg qd、bid	-	-	40 mg bid
雷贝拉唑	10~20 mg qd	10~20 mg qd	20 mg qd 10 mg qd	10~20 mg qd	-	10 mg bid

注: <sup>1)</sup>NSAIDs- 非甾体抗炎药

对医院获得性肺炎 ( $n=1017$ ,  $OR=1.05$ ; 95%  $CI$ : 0.69~1.62) 或死亡率 ( $n=1260$ ,  $OR=1.19$ ; 95%  $CI$ : 0.84~1.68) 的发生无影响<sup>[12]</sup>。在降低危重病人胃、十二指肠应激性粘膜出血方面, PPIs 比  $H_2$ RAs 更有效。

中国《应激性溃疡防治建议》<sup>[13]</sup>也推荐根据疾病严重程度分级进行药物预防: 对于拟做重大手术估计术后有可能并发 SU 的患者, 可在围手术期前一周口服奥美拉唑 20 mg qd; 对于严重创伤、高危人群的预防, 在疾病发生前静脉滴注奥美拉唑 40 mg bid; 对于 SU 并发消化道出血的治疗, 迅速提高胃内  $pH \geq 6$ , 推荐使用奥美拉唑首剂量 80 mg 之后 40 mg q8h 静脉滴注。在出血停止后, 应继续使用抗溃疡药物, 直至溃疡愈合, 疗程为 4~6 周。

## 2.2 上消化道出血治疗

**2.2.1 内镜检查前 PPIs 治疗** 《2012 美国胃肠病学学院溃疡出血患者指南》<sup>[14]</sup>中指出, 内镜检查前静脉使用 PPIs (大剂量静脉推注 80 mg 后 8  $mg \cdot h^{-1}$  输注) 可降低内镜检查时出血征象高危患者和接受内镜治疗患者的比例, 但不能改善临床转归, 如进一步出血、外科手术或死亡 (弱推荐, 高质量证据)。一项 meta 分析纳入 6 个 RCT ( $n=2\ 223$ ), 结果发现内镜检查前使用 PPIs 可显著降低行内镜检查 (37.2 vs 46.5%;  $OR=0.67$ , 95%  $CI$ : 0.54~0.84) 和内镜下治疗 (8.6 vs 11.7%;  $OR=0.68$ , 95%  $CI$ : 0.50~0.93) 出血征象高危患者的比例, 两组在死亡率 (6.1 vs 5.5%;  $OR=1.12$ , 95%  $CI$ : 0.72~1.73), 再出血发生率 (13.9 vs 16.6%;  $OR=0.81$ , 95%  $CI$ : 0.61~1.09) 和外科手术率 (9.9 vs 10.2%;  $OR=0.96$ , 95%  $CI$ : 0.68~1.35) 无显著性差异<sup>[15]</sup>。在一篇更高质量证据的研究, 也是唯一 1 篇内镜检查前 1 d 给予高剂量静脉推注奥美拉唑 80 mg 之后 8  $mg \cdot h^{-1}$  静脉滴入的研究中, 也得出相类似的结论<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 内镜检查后 PPIs 治疗** 对于上消化出血的患者, 持续静脉 PPIs 能显著降低有活动性出血、裸露血管或粘附血凝块高风险患者的比例。在内镜下治疗成功后应给予静脉 PPIs, 建议首剂大剂量静脉推注 80 mg 后之后 8  $mg \cdot h^{-1}$  持续静脉输注 72 h; 有扁平黑斑或清洁基底的溃疡患者可接受标准口服 PPIs 疗法<sup>[14]</sup> (强推荐, 高质量证据)。5 个随机对照试验的 meta 分析比较了静脉推注后持续 PPIs 输注和间歇输注对于内镜下治疗后再出血的风险, 结果显示持续输注相对于间断输注, 远期出血绝对风

险降低了 1% (3%~5%)<sup>[17-21]</sup>。但是这些试验样本量较小, 再出血发生率都很低 (3%~14%), 方法学上需要更大的样本量。因此, 很难定论这两种治疗方式临床疗效等同。

目前国内制定指南、共识意见时多参考国外的资料和经验, 对于上消化道出血, 常用剂量为奥美拉唑或埃索美拉唑 80 mg 静脉注射后再以 8  $mg \cdot h^{-1}$  剂量维持。中国人 *H. pylori* 感染率较高, 且中国人 PPIs 慢代谢比例较高, 这些均提示中国患者可能无需大剂量 PPIs 即可获满意的抑酸效果。中国埃索美拉唑治疗消化性溃疡伴出血的注册临床研究显示, 埃索美拉唑每日 2 次每次 40 mg 静脉滴注 5 d 即可有效治疗急性非静脉曲张性上消化道出血<sup>[22]</sup>。因此, 对于上消化道出血的患者, 内镜检查后临床上常用埃索美拉唑 40 mg bid 使胃内  $pH$  维持在  $\geq 6$  水平。

## 2.3 溃疡再出血的长期预防<sup>[14]</sup>

一项香港的随机对照试验研究 PPIs 预防 NSAIDs 相关溃疡再出血, 溃疡治愈后, PPIs 维持治疗与单独 *H. pylori* 根除治疗相比, 显著降低溃疡再出血发生率 (4.4% vs 18.8%)<sup>[23]</sup>。因此对于必须再次使用 NSAIDs 者, 建议使用最小有效剂量的 COX-2 (如塞来昔布) 抑制剂加每日 1 次 PPIs<sup>[24]</sup> (强推荐, 高质量证据)。消化道溃疡再出血的长期预防见图 1。如果是一级预防, 大多数患者不应恢复使用抗血小板疗法 (弱推荐, 中质量证据)。针对非 *H. pylori*、非 NSAIDs 特发性溃疡患者, 推荐长期每日 PPIs 抗溃疡治疗 (弱推荐, 低质量证据)。然而并不是所有的 PPIs 都被允许长期的预防 NSAIDs 相关的溃疡, 只有奥美拉唑和埃索美拉唑口服有适应证。

## 2.4 预防 EMR/ESD 术后溃疡

内镜下黏膜切除术 / 剥离术 (EMR/ESD) 治疗后遗留的医源性溃疡形成速度快, 炎性渗出较少、纤维组织增生较少, 迟发性出血多发生在 ESD 术后 24 h 内。多个研究提示 PPIs 治疗 8 周是减少迟发性出血的独立因素<sup>[25]</sup>。1 篇 meta 分析纳入 6 个

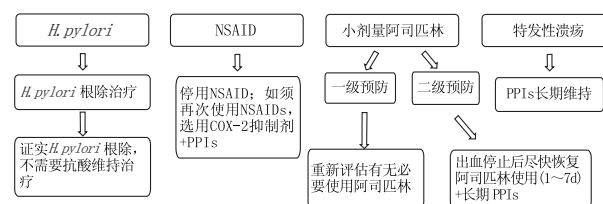


图 1 消化道溃疡再出血的长期预防



RCT ( $n=616$ ), 结果显示 PPIs 预防 ESD 后溃疡出血的作用优于  $H_2$ RAs ( $P=0.02$ ;  $OR=0.51$ , 95%  $CI:0.29\sim0.89$ ), 而且疗程为 8 周时, 与  $H_2$ RAs 相比, PPIs 预防 ESD 后溃疡出血的作用也更明显 ( $P=0.01$ ;  $OR=0.43$ , 95%  $CI:0.22\sim0.82$ ); 然而合并组、疗程为 4 周和 8 周组中,  $H_2$ RAs 和 PPIs 在促进 ESD 后溃疡愈合作用上均无明显差异。尽管 PPIs 第一次给药只是激活了  $H^+/K^+-ATP$  酶, 抑酸作用起效在第 3 次给药开始, 第 5 天达到最大抑酸效果<sup>[26-27]</sup>, 而  $H_2$ RAs 几小时内就起效, 但是 Uedo 等<sup>[28]</sup>人证实在 ESD 前 1 d 使用 PPIs (静脉 20 mg, bid) 和  $H_2$ RAs, 即使在 CYP2C19 快代谢人群, 第 2 天患者胃内 pH 使用 PPIs 组比使用  $H_2$ RAs 显著升高。对于预防 ESD/EMR 术后溃疡, PPIs 优于  $H_2$ RAs, 可提前 1 d 使用, 疗程 4~8 周较为适宜 (强推荐, 高质量证据)。2015 年我国《胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术围手术期用药专家建议》<sup>[29]</sup>中也指出, PPIs 为胃 ESD 术后预防出血和促进人工溃疡愈合的首选药物。目前研究大多建议从手术当天起静脉应用 PPIs, 2~3 d 后改为口服标准剂量 PPIs (如泮托拉唑 40 mg, qd), 疗程 4~8 周。

## 2.5 化疗止吐

化疗诱导的恶心、呕吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) 是抗肿瘤药物最常见的不良反应之一。2016 版《NCCN 肿瘤学临床实践指南》<sup>[30]</sup>推荐, 对高危致吐药物化疗前可以应用 PPIs, 对中危、低危致吐药物化疗当天可考虑应用 PPIs。但是指南中并没有将抑酸药作为常规止吐用药, 其止吐的机制尚不明确, 可能考虑到 PPIs 对化疗过程中所引起的化学性胃炎有预防及抑制作用, 以及患者很难区分烧心和呕吐, 因此患者如有恶心症状, 可考虑使用 PPIs 或是  $H_2$ RAs (强推荐, 低质量证据)。另一方面化疗预处理的大剂量激素使用或应用激素止吐, 给予 PPIs 可以减少由于大剂量激素导致的胃部相关损伤。但这些缺乏循证医学证据, 长期使用可能造成患者经济负担及可能带来一些副作用。

## 2.6 急性胰腺炎

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 治疗上主要以纠正水、电解质紊乱, 营养支持、外科手术治疗, 防止局部及全身并发症为主。2015 年《中国急性胰腺炎多学科 (MDT) 诊治共识意见 (草案)》<sup>[31]</sup>中指出,  $H_2$ RAs 和 PPIs 可通过抑制胃酸分泌而间

接起到抑制胰腺分泌的作用, 还可以预防应激性溃疡的发生。然而《2013 年美国胃肠病学会急性胰腺炎处理指南》<sup>[32]</sup>中并没有提到使用抑酸剂间接抑制胰腺分泌, 以及使用生长抑素直接抑制胰腺外分泌。2010 日本指南<sup>[33]</sup>中指出, 使用  $H_2$ RAs 是无效的治疗, 相反可能引发并发症或是延长疼痛时间<sup>[34-40]</sup> (低质量证据, 弱推荐), 同时并没有基础实验和临床研究证实 PPIs 为治疗 AP 的有效药物。在中国静脉使用 PPIs 间接抑制胰酶分泌是 AP 的常规治疗, 这与国际上治疗方案有很大差异。呼吁大规模的多中心临床试验证实 PPIs 用于 AP 的有效性。

## 3 总结

笔者是在现有指南、文献和 DRUGDEX<sup>®</sup> 数据库基础上做出的 PPIs 标示外使用的循证评价, 临床使用的情况与循证评价给出的证据还有一定的差距。在循证医学的年代, 当说明书遇上指南, 药师应当利用好循证医学, 与医生一起制定药品标示外使用共识, 发挥促进合理用药、保障医患双方权益的作用, 另一方面也起到警示临床、避免滥用药物的作用。

## 【参考文献】

- [1] ASHP statement on the use of medications for unlabeled uses[J]. Am J hospit pharm, 1992, 49(8): 2006-2008.
- [2] 李慧博, 赵荣生. 质子泵抑制剂临床治疗与骨折风险的循证评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(3): 1-8.
- [3] Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2008, 336(7650): 924-926.
- [4] Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(5): 954-958.
- [5] Franco M T, Salvia G, Terrin G, et al. Lansoprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in childhood[J]. Dig Liver Dis, 2000, 32(8): 660-666.
- [6] Katz P O, Hatlebakk J G, Castell D O. Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(6): 709-714.
- [7] Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. Efficacy of omeprazole one year after cure of Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer patients[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(4): 576-581.
- [8] Bell N J, Burget D, Howden C W, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease[J]. Digestion, 1992, 51(Suppl): S59-S67.

- [9] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组 / 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [10] Sugano K, Tack J, Kuipers E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [11] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998[J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(4): 347-379.
- [12] Barkun A N, Bardou M, Pham C Q, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4): 507-20.
- [13] 许国铭, 萧树东, 李兆申, 等. 应激性溃疡防治建议[J]. 中华医学杂志, 2002(14): 67-68.
- [14] Laine L, Jensen D M. Management of patients with ulcer bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(3): 345-360.
- [15] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis G I, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): CD005415.
- [16] Lau J Y, Leung W K, Wu J C, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med Overseas Ed, 2007, 356(16): 1631-1640.
- [17] Hung W K, Li V K, Chung C K, et al. Randomized trial comparing pantoprazole infusion, bolus and no treatment on gastric pH and recurrent bleeding in peptic ulcers[J]. ANZ J Surg, 2007, 77(8): 677-681.
- [18] Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al. High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(12): 3011-3018.
- [19] Yuksel I, Ataseven H, Koklu S, et al. Intermittent versus continuous pantoprazole infusion in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study[J]. Digestion, 2008, 78(1): 39-43.
- [20] Choi K D, Kim N, Jang I J, et al. Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(10): 1617-1624.
- [21] Javid G, Zargar S A, U-Saif R, et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(7): 1236-1243.
- [22] 邹多武, 袁耀宗. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治与质子泵抑制剂合理应用研讨会纪要[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(12): 902-903.
- [23] Chan F K, Chung S C, Suen B Y, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen[J]. N Engl J Med Overseas Ed, 2001, 344(13): 967-973.
- [24] Chan F K, Wong V W, Suen B Y, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial[J]. Lancet, 2007, 369(9573): 1621-1626.
- [25] Sugimoto M, Jang J S, Yoshizawa Y, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy before and after Endoscopic Submucosal Dissection: A Review[J]. Diagn Ther Endosc, 2012, 791-873.
- [26] Howden C W, Forrest J A, Reid J L. Effects of single and repeated doses of omeprazole on gastric acid and pepsin secretion in man[J]. Gut, 1984, 25(7): 707-710.
- [27] Jansen J B, Lundborg P, Baak L C, et al. Effect of single and repeated intravenous doses of omeprazole on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man[J]. Gut, 1988, 29(1): 75-80.
- [28] Uedo N, Takeuchi Y, Yamada T, et al. Effect of a proton pump inhibitor or an H2-receptor antagonist on prevention of bleeding from ulcer after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer: a prospective randomized controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(8): 1610-1616.
- [29] Miner P Jr, 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.
- [30] Coit D G, Thompson J A, Algazi A, et al. Antiemesis, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [EB/OL. (2016-03-12) (2016-04-15)]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).
- [31] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)[J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15(4): 217-224.
- [32] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9): 1400-1416.
- [33] Wada K, Takada T, Hirata K, et al. Treatment strategy for acute pancreatitis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010, 17(1): 79-86.
- [34] Goff J S, Feinberg L E, Brugge W R. A randomized trial comparing cimetidine to nasogastric suction in acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 1982, 27(12): 1085-1088.
- [35] Loiudice T A, Lang J, Mehta H, et al. Treatment of acute alcoholic pancreatitis: the roles of cimetidine and nasogastric suction[J]. Am J Gastroenterol, 1984, 79(7): 553-558.
- [36] Navarro S, Ros E, Aused R, et al. Comparison of fasting, nasogastric suction and cimetidine in the treatment of acute pancreatitis[J]. Digestion, 1984, 30(4): 224-230.
- [37] Broe P J, Zinner M J, Cameron J L. A clinical trial of cimetidine in acute pancreatitis[J]. Surgery, gynecology & obstetrics, 1982, 154(1): 13-16.
- [38] Meshkinpour H, Molinari M D, Gardner L, et al. Cimetidine in the treatment of acute alcoholic pancreatitis. A randomized, double-blind study[J]. Gastroenterology, 1979, 77(4 Pt 1): 687-690.
- [39] Morimoto T, Noguchi Y, Sakai T, et al. Acute pancreatitis and the role of histamine-2 receptor antagonists: a meta-analysis of randomized controlled trials of cimetidine[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(6): 679-686.
- [40] Sillero C, Perez-Mateo M, Vazquez N, et al. Controlled trial of cimetidine in acute pancreatitis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1981, 21(1): 17-21.