

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0006-06

长期服用质子泵抑制剂需要关注的临床问题

【作者】 王小蕾 王蔚虹*

北京大学第一医院消化科 (北京 100034)

【摘要】 质子泵抑制剂作为强效抑酸药被广泛应用于酸相关疾病的治疗, 为较好地控制症状部分患者需要长期服用, 其长期服用的安全性问题受到临床关注。一些临床及流行病学研究评价了长期服用质子泵抑制剂对机体钙、铁及维生素 B₁₂ 吸收的影响, 以及感染和肿瘤性疾病发生的风险。本文就目前的资料进行综述, 以期引起临床医生对长期服用质子泵抑制剂不良反应的关注。

【关键词】 质子泵抑制剂; 不良反应

【中图分类号】 R969.3; R975.2

【文献标识码】 A

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是一类作用于 H⁺ - K⁺ - ATP 酶的强效抑酸药, 临床药物有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑和雷贝拉唑。此类药物广泛应用于消化性溃疡、胃食管反流病等与酸相关疾病的治疗。为控制胃食管反流病和卓 - 艾综合征的临床症状, 有些患者需要长期服用 PPI 维持治疗。随着 PPI 的广泛和长期应用, 人们开始关注此类药物长期使用的安全性, 并积累了一些临床数据。本文就长期服用 PPI 应关注的问题做一综述, 以期为临床用药提供参考。

1 对营养物质吸收的影响

PPI 作为强效抑酸药, 可以降低氢离子浓度, 显著升高胃内 pH 值, 造成胃内环境的明显改变。这一改变可能对营养物质的吸收产生影响, 并造成一定的临床后果。

1.1 骨折的风险及对钙吸收的影响

骨折, 尤其是髌骨骨折所造成的卧床对老年人的健康和寿命构成很大威胁。有 3 项大规模回顾性病例对照研究表明, 长期服用 PPI 增加髌骨及其他部位骨折发生的风险^[1-3]。Yang 等^[1] 的研究显示, 服用 PPI 1、2、3、4 年的患者, 其发生髌骨骨折的相对危险度分别为 1.22、1.41、1.54、

1.59; 与小剂量相比, 大剂量 PPI 进一步增加髌骨骨折的风险。Targownik 等^[2] 的研究也显示, 服用 PPI 1~7 年, 患者骨折的相对危险度从 0.99 逐年上升到 1.92。这些研究结果表明, PPI 增加骨折的风险具有时间 - 效应和剂量 - 效应相关性。

这一现象被认为是由于钙离子吸收障碍引起的^[4]。钙以离子状态被小肠吸收。正常情况下, 含钙食糜到达小肠之前, 酸性胃液和十二指肠近端的微酸性环境使其中的钙游离出来, 成为可以吸收的离子钙。PPI 的强力抑酸作用破坏了胃和十二指肠上段的酸性环境, 使钙不能离子化而留存在食糜中, 影响其吸收。钙长期吸收不足将引起血钙浓度降低, 刺激甲状旁腺素释放, 继而促进破骨细胞所介导的骨质吸收, 导致骨质疏松, 从而增加骨折的发生率。这一机制得到了一些短期临床试验的支持。Graziani 等^[5] 对 8 名健康人进行了 3d 的观察, 服用 PPI 者进食含 1g 钙的试验餐后, 血清钙上升幅度和尿钙排出量均显著低于安慰剂组。O'Connell 等^[6] 用⁴⁵Ca 示踪方法对 13 名健康女性进行了 17d 的观察, 发现空腹服用⁴⁵Ca 标记的碳酸钙 1g 后, 服用 PPI 组的钙吸收率较安慰剂组降低了 41%。至于长期服用 PPI 是否会造成患者血钙浓度降低尚不清楚, Subbiah 等^[7]

* 通讯作者: E-mail: wangweihong@medmail.com.cn

报道了长期服用 PPI 者出现低钙血症、手足搐搦的病例,但尚未见到大规模研究的结果。

1.2 对非血红素铁吸收的影响

人体对铁的吸收分为血红素铁和非血红素铁两种形式,胃酸在后者的吸收过程中起了很重要的作用。与钙相似,铁盐必须在胃酸的作用下解离成可溶性的铁离子后才能吸收。体外实验表明,只有在 pH < 2.5 的条件下,掺入面包中的放射性核素标记的铁离子才能游离出来,而且游离铁离子的浓度与酸度呈线性相关^[8]。同时,在酸性环境中,三价铁更容易还原为可吸收的二价铁,并更多地与活性维生素 C、糖类、胺类形成复合物,有利于其在十二指肠的吸收。Hutchison 等^[9]的研究间接证明了 PPI 对铁离子吸收的干扰。他们将 PPI 用于血色病的治疗,显著减少了患者非血红素铁的吸收,且接受治疗的患者平均所需的放血量每年从 2.5 L 减少为 0.5 L。但是,目前并无研究发现长期使用 PPI 导致缺铁性贫血,其代偿机制亦不明确。

1.3 对维生素 B₁₂吸收的影响

食物中的维生素 B₁₂是与蛋白质相结合而存在的,胃酸及胃蛋白酶的蛋白水解作用使之与食物蛋白分离,游离出来后与 R 蛋白及内因子结合,到达回肠末端被吸收,因此,理论上,抑酸治疗会影响食物中维生素 B₁₂的吸收,但实验数据差异较大。Termanini 等^[10]观察了 111 名 Zollinger - Ellison 综合征患者,在服用奥美拉唑平均 4.5 年后出现了血清维生素 B₁₂浓度的显著下降;Koop 等^[11-12]发现,在使用奥美拉唑的前 3 年中,受试者血清维生素 B₁₂水平保持在正常范围内,而继续延长观察时间则出现了一个小而明显的下降趋势。Hirschowitz 等^[13]报告,在接受平均 18 个月的抑酸治疗后,29% 的患者出现了维生素 B₁₂的缺乏。但也有研究^[14]在服用 PPI 18 ~ 56 个月的观察中未发现血清维生素 B₁₂浓度的下降。有学者^[15]认为,在某些特定条件下,如奥美拉唑慢代谢者、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 阳性胃炎伴萎缩者以及长期大剂量服用者, PPI 才会对维

生素 B₁₂吸收产生影响。

2 感染的风险

人体免疫系统分特异性免疫和非特异性免疫两个方面。胃酸的存在使得胃内环境不适合绝大多数病原微生物生存,从而为整个消化道提供了重要的非特异性保护。PPI 的抑酸作用破坏这一保护机制,可能增加感染的风险。目前对感染的关注主要集中在胃肠道和呼吸道两个方面,有研究表明长期服用 PPI 是肺炎、腹膜炎、耐万古霉素肠球菌定植、念珠菌血症的危险因素。

2.1 胃肠道感染

消化道是与外界相通的开放系统,每天与大量病原物质接触。胃肠道黏膜本身及其拥有的正常菌群可通过复杂的机制防止局部和全身感染的发生。PPI 对这一保护机制可能造成如下影响:首先,正常情况下胃内 pH 为 1 ~ 2,足以灭活大部分随食物进入胃内的细菌,阻止它们进入肠道;而长期使用 PPI 的人群,其胃内 pH 可达到 6 ~ 7,失去胃酸屏障将导致胃内细菌定植^[16]和肠道菌群过度生长^[17]。其次,胃酸及胃蛋白酶在食物消化方面起着重要作用。有研究表明,在低胃酸情况下,肠道中未被吸收的营养物质,尤其是蛋白质类将增加,这些物质进入肠道,将促进某些细菌的生长,从而改变肠道菌群结构^[18]。此外, PPI 还具有延长胃排空时间^[19]、降低胃内黏液黏度^[20]等作用。这些因素均可削弱胃肠道的自我保护能力,增加胃肠道感染的可能性。

PPI 所致胃肠道感染的主要表现是腹泻。有研究发现长期服用 PPI 患者腹泻的发生率增加。Maton 等^[21]对 807 位服用奥美拉唑 12 个月的患者进行追踪,其中 9.4% 的服用者出现腹泻。Bardhan 等^[22]观察了 150 名服用泮托拉唑 1 ~ 4 年的患者,其中 14% 出现了腹泻。难辨梭状芽孢杆菌 (*Clostridium difficile*, *C. difficile*) 是导致医院获得性感染性腹泻的主要病原菌。近年来, PPI 与 *C. difficile* 感染的关系得到较多关注。Dubberke 等^[23]一项基于 36 086 名住院患者的回顾性研究报

告,住院期间使用抑酸药的患者,其感染 *C. difficile* 的相对危险度 ($OR = 6.7$) 显著高于抗生素组 ($OR = 1.6$)。但是由于住院患者受住院时间、用药、病情轻重、医院 *C. difficile* 流行情况等混杂因素的影响较大,多数研究无法准确评估这些因素的影响,因此 PPI 与 *C. difficile* 感染的因果关系是否成立还存在争议。

2.2 肺部感染

PPI 引起肺部感染的机制包括两个方面。一方面,抑酸作用引起的胃内 pH 升高不仅造成胃内细菌过度生长,带菌胃液的反流还会继发性地造成咽部细菌定植^[24]。当咽部的分泌物或反流到咽部的胃液发生误吸时,这些细菌就有可能进入下呼吸道繁殖,引起肺炎。另一方面,除壁细胞以外, $H^+ - K^+ - ATP$ 酶在呼吸道也有表达,如喉部^[25]和肺内^[26]的腺体, PPI 对这些腺体的抑制可能也会降低呼吸道局部的非特异性免疫力。Laherij 等^[27]发表的一项大规模病例对照研究表明,长期使用 PPI 确实增加社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的发病风险。他们对 364 683 名接受抑酸治疗 1 年以上的患者进行了回顾性分析,其中使用抑酸药者 CAP 发病率百人每年 2.45,而对照组则为 0.6。正在使用 PPI 者危险性高于已停用者 ($OR = 1.89$, 95% CI 1.36 ~ 2.62), 而且在正在使用者中存在剂量-效应关系。Gulmez 等^[28]也得出了相似的结论;但有意思的是,他们发现随着用药时间的延长, PPI 组 CAP 的发病率在逐年下降。Sarkar 等^[29]甚至发现长时间使用 PPI 并不会增加社区获得性肺炎的发病率,而在开始 PPI 治疗的第 2, 7 和 14 天,患者罹患 CAP 的危险度分别为 6.5, 3.8 和 3.2。这一现象提示,长期使用 PPI 的人群中胃食管反流病患者占很大比例, CAP 发病率的增高是否是反流导致的后果,而 PPI 的使用只是一个标志,这一设想尚需要进一步的临床研究证实。

3 胃泌素升高及相关改变

胃酸与胃泌素存在明显的负反馈关系。胃内酸

度降低可以促进胃窦 G 细胞产生胃泌素,胃泌素一方面直接刺激壁细胞分泌胃酸,另一方面刺激分布于胃肠道黏膜中的肠嗜铬样细胞 (enterochromaffin-like cells, ECL) 释放组胺,组胺再通过组胺受体刺激壁细胞分泌胃酸^[30]。任何抑酸药或疾病导致的低或无胃酸状态均会引起血清胃泌素浓度的反应性升高^[31], 长期应用 PPI 的患者也不例外,其胃泌素水平可见到 2 ~ 6 倍的上升,一般在 $250 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以下,很少超过 $500 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 这大致与迷走神经切断术后的水平相当,远小于恶性贫血患者的水平^[32]。胃泌素控制胃肠道干细胞的分化,还对 ECL 细胞、壁细胞以及胰腺、结肠内一些类型的上皮细胞具有促生长作用,因此,高胃泌素血症是否会导致这些细胞突变、增生、癌变的问题引起了临床的关注。

3.1 ECL 细胞增生

如上所述,高胃泌素血症不仅刺激 ECL 细胞的功能,而且也刺激其增生。Solcia 等^[33]随访了 202 名服用奥美拉唑数月至 4 年的患者,用药前其中 2.5% 的患者存在胃黏膜神经内分泌细胞增生,而用药后这一比例上升到 10.4%。Kuipers 等^[34]对 109 名长期服用 PPI 的患者进行了观察,发现服用奥美拉唑 5 年后, *H. pylori* 阳性患者 ECL 细胞增生的比例从用药前的 15% 上升到 31%, 而 *H. pylori* 阴性者该比例在用药前后保持不变 (9%)。因此,有学者认为长期使用 PPI 导致的 ECL 细胞增生主要发生在 *H. pylori* 感染者,尤其是伴有胃黏膜萎缩和重度炎症的患者中^[30]。ECL 细胞增生的临床意义至今不明,没有证据表明这种增生会进一步发展为良性肿瘤或癌。嗜铬蛋白 A (chromogranin A, CgA) 是神经内分泌细胞的标志分子之一,其血清浓度与 ECL 细胞增生程度有关^[35], 可以作为 ECL 细胞增生的进行监测的血清标志物。

3.2 胃息肉的风险

除 ECL 细胞增生之外, PPI 还被认为可能增加胃息肉的发生率。Choudhry 等^[36]的一项回顾性研究发现,在长期应用 PPI 达 32 个月的 231 名患者中, 7.3% 发现了胃体息肉。这一现象被认为是

胃黏膜在长期高胃泌素的刺激下发生的一种囊性改变。动物实验发现^[37], 胃泌素对壁细胞具有促生长作用, 可以使其体积增大、高度增加, 当位于腺体颈部的壁细胞肿大时, 就有可能阻塞腺体开口, 造成腺体内部压力增高, 发生囊性改变。这种状况持续下去, 腺囊将进一步增大, 并最终发展成为息肉。但是胃息肉的发生率并不高, 并且似乎没有癌变倾向^[38]。目前没有证据表明高胃泌素血症会增加胃腺癌的发生率^[30]。

3.3 结直肠癌的风险

胃泌素对结肠上皮有促生长作用, 因此, 生物学上有理由怀疑长期使用 PPI 导致的高胃泌素血症将刺激结肠上皮或其干细胞发生点突变、增生或癌变。这一怀疑得到了动物实验的支持。Watson 等^[39]发现, 高胃泌素血症增加 APC 基因突变大鼠结直肠腺瘤的发生率、缩短其生存时间, 但如果在幼年时期诱导此种大鼠产生胃泌素抗体, 则可以完全避免上述效应, 但在人类, 该效应并不明显。20 世纪 90 年代有一些实验对这一问题进行了研究, 其结果互相矛盾。近期, Yang 等^[40]报告了一项包含 8 135 129 例病人、随访时间长达 15 年的研究, 结果表明, 常规剂量的 PPI 应用 5 年以上并不会引起结直肠癌发病率的显著升高。van Soest 等^[41]的一项大规模回顾性研究也报道, 使用 PPI 一年以上的患者, 结直肠癌的发病率较对照组并无升高。虽然目前的研究结果不完全一致, 但研究结果倾向于长期使用 PPI 不会造成结直肠癌发病率的增加。

其他

4.1 萎缩性胃炎的风险

几乎所有的慢性胃炎都与 *H. pylori* 有关。当 PPI 用于治疗 *H. pylori* 阳性的慢性胃炎时, 其抑酸作用使得胃体部和胃小凹附近的 pH 上升, 造成更适合 *H. pylori* 生存的局部微环境, 导致 *H. pylori* 从胃窦向胃体迁移并更进一步侵入胃小凹深处。*H. pylori* 的深入侵袭使得它与更多胃黏膜细胞进行接触, 加重炎症反应, 从而加快萎缩性胃炎发展的进程^[42]。Kuipers 等^[34]的一项研究为这一观点

提供了支持。他们对 177 名胃食管反流病患者进行了 5 年的随访, 跟踪其萎缩性胃炎的发生情况。结果显示, 在接受胃底折叠术治疗的 72 人和 *H. pylori* 阴性并长期服用 PPI 治疗的 46 人中, 萎缩性胃炎发生率都维持在低水平 (<2%), 而在 *H. pylori* 阳性并长期接受 PPI 治疗的 59 人中, 萎缩性胃炎的发生率明显升高, 达到 6.1%。Eissele 等^[43]的研究也显示, 只有当 *H. pylori* 存在时, 长期使用 PPI 才会引起慢性炎症和萎缩的加剧, 而 *H. pylori* 阴性患者中未观察到此效应。

4.2 心脏安全性

两个大规模的、旨在评价胃食管反流病的两种治疗方法——长期 PPI 维持和抗反流手术有效性的临床研究 (SOPRAN 和 LOTUS) 发现, PPI 组心脏事件发生率明显高于手术组, 从而引起了临床上长期服用 PPI 的心脏安全性的关注。但美国食品药品监督管理局 (FDA) 认为这些数据并不足以提示奥美拉唑或埃索美拉唑增加患者的心脏风险。对 WHO 自发药品不良反应报告数据库的分析也得出了相似的结果^[44]。因此, 目前认为长期服用 PPI 并不增加心脏事件的风险。

5 结语

综上所述, 虽然长期使用 PPI 存在一些不良后果, 但都相对比较少见, 也较少引起严重后果, 因此, 在有明确适应证的情况下, 服用常规剂量 PPI 是安全、必要的。有些潜在的不良反应尚存在争议, 有待于进一步临床研究的观察和评估。

【参考文献】

- [1] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA, 2006, 296: 2947-2953
- [2] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ, 2008, 179: 319-326
- [3] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? J Am Geriatr Soc, 2007, 55: 1720-1726

- [4] Karl LI. Review: The effect of proton pump - inhibiting drugs on mineral metabolism. *J Am Gastroenterol*, 2009, 104: S2-S4
- [5] Graziani G, Como G, Badalamenti S, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10: 1376-1380
- [6] O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med*, 2005, 118: 778-781
- [7] Subbiah V, Tayek JA. Tetany secondary to the use of a proton - pump inhibitor. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 219
- [8] Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, et al. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Clin Gastroenterol*, 2000, 30: 29-33
- [9] Hutchison C, Geissler CA, Powell JJ, et al. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non - haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*, 2007, 56: 1291-5
- [10] Termanini B, Gibril F, Sutliff VE. Effect of long - term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B₁₂ levels in patients with Zollinger - Ellison syndrome. *Am J Med*, 1998, 104: 422-430
- [11] Koop H. Review: Metabolic consequences of long - term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992, 6: 399-406
- [12] Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B₁₂ during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol*, 1992, 14: 288-292
- [13] Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B₁₂ deficiency in hypersecretors during long - term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27: 1110-1121
- [14] Festen H, Klinkenberg - Knol E, Kuipers E, et al. Cobalamin absorption during omeprazole treatment: short and long - term studies. *Gastroenterology*, 1993, 104: A77 (Abstract)
- [15] Kenneth EL. Review: Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J of Gastroenterology*, 2009, 104: S5-S9
- [16] Williams C, McColl K. Review: Proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 3-10
- [17] Husebye E. Review: The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy*, 2005, 51: S1-S22
- [18] Evenepoel P, Claus D, Geypens B, et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12: 1011-1019
- [19] Parkman HP, Urbain JL, Knight LC, et al. Effect of gastric acid suppressants on human gastric motility. *Gut*, 1998, 42: 243-250
- [20] Goddard AF, Spiller RC. The effect of omeprazole on gastric juice viscosity, pH and bacterial counts. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 10: 105-109
- [21] Maton PN, Vakil NB, Levine JG, et al. Safety and efficacy of long - term esomeprazole therapy in patients with healed erosive oesophagitis. *Drug Saf*, 2001, 24: 625-635
- [22] Bardhan KD, Bishop AE, Polak JM, et al. Pantoprazole in severe acid - peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment. *Dig Liver Dis*, 2005, 37: 10-22
- [23] Dubberke E, Reske K, Yan Y, et al. Clostridium difficile - associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 1543-1549
- [24] Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. *N Engl J Med*, 1987, 317: 1376-1382
- [25] Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, et al. Proton pump (H⁺/K⁺ - ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133: 718-724
- [26] Altman KW, Waltonen JD, Tarjan G, et al. Human lung mucous glands manifest evidence of the H⁺/K⁺ - ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2007, 116: 229-234
- [27] Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community - acquired pneumonia and use of gastric acid - suppressive drugs. *JAMA*, 2004, 292: 1955-1960
- [28] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community - acquired pneumonia: a population - based case - control study. *Arch intern Med*, 2007, 167: 950-955
- [29] Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton - pump inhibitor use and the risk of community - acquired pneumonia. *Ann intern Med*, 2008, 149: 391-8
- [30] Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review: Potential gastrointestinal effects of long - term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14: 651-658
- [31] Pounder R, Smith J. Drug - induced changes of plasma gastrin concentration. *Gastroenterol Clin North Am*, 1990, 19: 141-153
- [32] Freston JW. Review: Long - term acid control and proton pump inhibitors: interactions and safety issues in perspective. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 51S-57S
- [33] Solcia E, Fiocca R, Havu N, et al. Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long - term omeprazole treatment.

- Digestion, 1992, 51: S82-S92
- [34] Kuipers Ej, Lundell L, Klinkenberg - Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med, 1996, 334: 1018-1022
- [35] Sanduleanu S, de Bruine A, Stridsberg M, et al. 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
- [36] Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. Am J Clin Pathol, 1998, 110: 615-621
- [37] Synnerstad I, Holm L. Omeprazole induces high intraglandular pressure in the rat gastric mucosa. Gastroenterology, 1997, 112: 1221-1230
- [38] Yeomans ND, Dent J. Review: Alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid suppression? Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14: 267-271
- [39] Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC-/+ mouse model of familial adenomatous polyposis. Cancer Res, 2001, 61: 625-631
- [40] Yang YX, Hennessy S, Probert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. Gastroenterology, 2007, 133: 748-754
- [41] van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 966-973
- [42] Meuwissen SCM, Craanen ME, Kuipers EJ. Review: Gastric mucosal morphological consequences of acid suppression: a balanced view. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15: 497-510
- [43] Eissele R, Brunner G, Simon B, et al. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for a argyrophil-cell hyperplasia. Gastroenterology, 1997, 112: 707-717
- [44] Vincenzo S, Francesco DM, Carmelo S. Review: Proton pump inhibitors in GORD, an overview of their pharmacology, efficacy and safety. Pharmacological Research, 2009, 59: 135-153

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0011-04

有机硝酸酯类药物在冠心病治疗领域中的地位和应用

【作者】 蒋立新

中国医学科学院阜外心血管病医院心内科 (北京 100037)

【摘要】 有机硝酸酯类药物在临床使用已有上百年的历史, 本文对此类药物的临床药理学特性以及在冠心病治疗中的地位和应用进行了概述, 并对临床应用常见的耐药性和头痛提出了应对措施。

【关键词】 有机硝酸酯; 冠心病; 耐药性

【中图分类号】 R972.3; R541.4

【文献标识码】 A

硝酸甘油 (NTG) 从发现到用于临床的历史, 恰似人类历史进程的折射, 充满了文明与野蛮的交织。1846年, 意大利的化学家 Ascanio Sobrero 在研究炸药的过程中首先合成了液态硝酸甘油。1867年, 瑞典化学家和实业家阿尔弗雷德·诺贝尔 (Alfred Nobel) 用硅藻土将其改良为更加稳定和性能更强的固态和凝胶态炸药, 并由此建立自己的化工厂, 进行大批量生产, 在战争中获取了丰厚的利润。也许在其灵魂深处对产品造成的生

灵涂炭所产生深深负罪感, 促使诺贝尔本人在逝世 (1896年12月10日) 的前一年立下遗嘱, 用硝酸甘油炸药获得的利润设立诺贝尔奖, 在全世界范围内, 奖励为人类文明进程做出杰出贡献的个人或组织, 该奖成为全球最著名和最具影响力的奖项。1879年, 年仅26岁的英国伦敦医生 William Murrell 首次在临床中用 NTG 治疗心绞痛, 从此揭开了有机硝酸酯类药物抗心绞痛治疗的新篇章, 亦使 NTG 在医学领域成为挽救生命的文明使