

# 质子泵抑制剂的临床应用相关研究进展

曲守伟 张福成 董晓莉 ( 中国人民解放军空军总医院 北京 100036 )

中图分类号:R975.2      文献标识码:B      文章编号:1672-3384(2203)-04-0010-04

自 1988 年奥美拉唑 (Omeprazole) 上市以来, 质子泵抑制剂 (Proton pump inhibitors, PPIs) 的研发工作不断取得进展, 先后又有兰索拉唑 (Lansoprazole)、泮托拉唑 (Pantoprazole)、雷贝拉唑 (Rabeprazole)、埃索美拉唑 (Esomeprazole)、来米诺拉唑 (Lemnorazole) 等新药上市, 该类药物对基础、夜间胃酸和五肽胃泌素、试餐等刺激的胃酸分泌有极明显的抑制作用, 是目前已发现的作用最强的一类胃酸分泌抑制剂。PPIs 的研发成功, 成为 20 世纪胃肠病学研究的重要进展之一。可以说 PPIs 是临床治疗酸相关性疾病的有力武器。本文就该类药物的临床应用相关进展作一综述。

## 1 PPIs 的药效学对比

PPIs 治疗酸相关性疾病的主要机制有两个方面: 抑制质子泵的泌酸和杀灭幽门螺杆菌。

PPIs 均为弱碱性的苯并咪唑类化合物, 是一类无活性的前体药物, 小肠吸收后进入血液循环, 由于其为弱碱性, 所以很快就被吸收到壁细胞分泌小管、小管泡腔的高酸环境中, 在与 H<sup>+</sup> 结合后, 失去膜通透性, 造成局部的浓集, 与 H<sup>+</sup> 结合的 PPIs 在酸的作用下, 形成活性产物——次磺酰胺化合物, 然后与质子泵 (H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATP 酶) 的半胱氨酸残基上的巯基作用, 形成不可逆结合, 使质子泵失活, 从而抑制质子泵的泌酸功能。直到新的质子泵产生, 壁细胞才能恢复泌酸功能。在这一药效过程中, 由于不同药物活化速度不同、结合靶点数不同, 表现出不同的起效时间和持效时间, 相关数据见表 1。

表 1 不同 PPIs 的药效学实验比较

药品名称	药物活化 50% 的时间 (h)	给药 5min 酶活性抑制率 (%)	结合靶点数	胃 pH 升高 1 单位的时间 (h)	抑制 Hp 的 MIC (mg/L)
奥美拉唑	0.3	57	2	1.5	0.5 ~ 16
兰索拉唑	0.3	61	3	1	0.25 ~ 2
泮托拉唑	1.2	4	2	1.75	- - -
雷贝拉唑	0.01	82	4	0.8	0.063 ~ 1

体内外实验已证实, PPIs 具有杀灭幽门螺杆菌

(Hp) 的作用, 以雷贝拉唑为最强 (见表 1)。但是 PPIs 杀菌机制尚未阐明, 有人认为其作用表现在两个方面。首先, PPIs 可抑制 Hp 的 ATP 酶活性, 从而发挥直接的抗 Hp 作用; 其次, PPIs 可与抗生素发挥协同作用, 许多抗生素在体外有很强的抗 Hp 能力, 但不耐酸, 在胃酸中易被降解, 不能充分发挥作用, 用 PPIs 后, 胃内 pH 升高, 为抗生素发挥抗 Hp 作用提供了较好的 pH 环境, 使不耐酸的抗生素能发挥最大的杀菌效应。

## 2 PPIs 的药动学对比

PPIs 有共同的母核——苯并咪唑, 但是取代基团差异较大, 进入体内后药动学也有较大差异, 相关药动学参数见表 2。

表 2 不同 PPIs 的药动学参数

药品名称	生物利用度 (%)	达峰时间 (h)	血浆半衰期 (h)	尿液排泄量 (%)
奥美拉唑	54 ~ 70	0.5 ~ 3.5	0.5 ~ 1	72 ~ 80
兰索拉唑	85	2.2 ~ 3.5	1.3 ~ 1.7	72 ~ 90
泮托拉唑	77	1 ~ 2.5	0.9 ~ 1.9	80
雷贝拉唑	52 ~ 80	2 ~ 4	1 ~ 3	90
埃索美拉唑	64 ~ 90	1 ~ 2	1.5	80
来米诺拉唑	50 ~ 89	1 ~ 2	2.5	40

## 3 临床应用评介

### 3.1 治疗消化性溃疡

临床研究表明, 常规剂量下 (奥美拉唑 20mg/d、兰索拉唑 30mg/d、泮托拉唑 40mg/d、雷贝拉唑 20mg/d) 治疗胃溃疡 (GU)、十二指肠溃疡 (DU), 均能取得满意的效果, 明显优于 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 (H<sub>2</sub>RA), 并且 4 种 PPIs 的疗效基本相当。国外报道治疗 DU 两周溃疡愈合率约 70%, 4 周达 90% ~ 96%; 国内奥美拉唑治疗 4 周愈合率为 97.8%, 兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑为 91.7% ~ 98.1%; 治疗 GU, 国外 4 周愈合率为 77% ~ 88%, 8 周愈合率 96% ~ 97%, 国内 PPIs 6 周愈合率为 90.0% ~ 100%<sup>[1,2]</sup>。奥美拉唑预防、治疗非甾

体抗炎药 (Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAID) 相关性溃疡疗效明显优于雷尼替丁、米索前列醇及硫糖铝。

埃索美拉唑是奥美拉唑的光学异构体,口服吸收比较一致,个体差异少,生物利用度明显高于奥美拉唑,故其抑酸效果亦较高。对埃索美拉唑与奥美拉唑三联疗法进行比较研究,结果 4 周溃疡愈合率均接近 95%,差异无显著性,均能迅速缓解上腹痛<sup>[3]</sup>。

### 3.2 治疗幽门螺杆菌(Hp)感染

根除 Hp 不仅能有效地促进溃疡愈合,还可以减少其复发。目前最有效的根除 Hp 的方法是 1 种 PPIs 加两种抗生素组成的三联疗法,而且临床研究表明 PPIs 是保证治疗效果的关键成分。PPIs 与阿莫西林、甲硝唑、替硝唑、克拉霉素、呋喃唑酮中的两种联合治疗 1 周,奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑三联疗法的 Hp 根除率分别为 82%~94%、74%~91%、80%~89%。雷贝拉唑方案的根除率达 90%~100%。均优于传统铋剂三联疗法 2 周 Hp 根除率。含克拉霉素的方案 Hp 根除率大多较高,个别疗效较低。PPIs 三联加铋剂组成四联疗法有较高 Hp 根除率,1 周根除率达 80%~90%,但是因用药过多,病人的依从性低,仅作为三联疗法 Hp 治疗失败的替补治疗方案。新型化合物雷尼替丁铋枸橼酸组成的三联疗法,1 周 Hp 根除率达 92%。

最近国内采用多中心、随机、双盲、平行对照研究方法对雷贝拉唑与奥美拉唑三联疗法进行了比较,观察三联疗法 Hp 根除率和治疗十二指肠溃疡的疗效。结果:101 例患者完成全部治疗方案,Hp 根除率雷贝拉唑组为 86.0%,奥美拉唑组为 76.5%,两组间差异无显著性( $P > 0.05$ )。溃疡愈合率雷贝拉唑组为 92.0%,奥美拉唑组为 76.5%,两组间差异有显著性( $P < 0.05$ )<sup>[4]</sup>。

### 3.3 治疗反流性食管炎(RE)

奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑治疗 RE,4 周总愈合率为 70%~80%,8 周达 85%~90%,各药疗效相似<sup>[5]</sup>。泮托拉唑与埃索美拉唑对食管 pH 值的影响相同。H<sub>2</sub>RA、硫糖铝、安慰剂治疗 RE 的愈合率分别为 42%~71%、41%、18%。PPIs 联合促动力药并无更佳疗效。奥美拉唑、H<sub>2</sub>RA 维持治疗已治愈的 RE,1 年无溃疡率分别为 60%~89%和 10%~25%,后者大剂量时疗效为 38%。内镜检查阴性的 RE 行“按需疗法(on-demand therapy)”,即出现症状时服药,症状消失则停药。

埃索美拉唑 20mg/d 治疗 170 例为期 6 个月观

察,多数患者服药 1~3d 能有效控制症状。两个大样本的随机对照试验(分别为 1 960 例和 2 425 例)比较了埃索美拉唑 40mg/d 和奥美拉唑 20 mg/d,治疗食管炎的愈合率分别为 93% 和 86% ( $P < 0.01$ )。对食管炎程度严重的病人效果更佳。

### 3.4 治疗 Barrett 食管

PPIs 能明显缓解 Barrett 食管反流症状,但症状消失后仍存在持续病理性反流和异常酸暴露。PPIs 治疗 6~24 个月,Barrett 食管节段长度明显缩短,柱状上皮明显变矮,部分肠上皮发生消退,见有岛状鳞状上皮。也有报道,肉眼观察为岛状鳞状上皮在显微镜下仍见有 39% 为肠上皮。PPIs 能否逆转 Barrett 食管仍有待于长期观察。PPIs 单独或联合 COX-2 抑制剂可减少细胞增生及不典型增生的危险。

### 3.5 治疗消化道出血

消化性溃疡合并出血时,迅速有效地提高胃内 pH 值是治疗的关键。PPIs 可抑制胃酸分泌,提高胃内 pH 值,有助于上消化道出血的预防和治疗。研究表明,pH 为 7.0 时,止血效果最佳,血小板在低 pH 值时不能聚集,而其他的凝血机制在低 pH 时也受损。因此,为了达到止血目的,希望胃内 pH 维持在 7.0。另外,低 pH 时,血凝块经胃蛋白酶作用可溶解,而 pH 高于 7.0 时却不能。

大量文献表明,短期大剂量奥美拉唑治疗可显著减少溃疡病出血、失血、输血及手术<sup>[6]</sup>。国内奥美拉唑治疗溃疡病出血疗效优于 H<sub>2</sub>RA。奥美拉唑静脉注射治疗 160 例脑损伤所致胃粘膜出血,7d、14d 治愈率分别为 76.8% 和 93.9%;H<sub>2</sub>RA 加止血剂 7d、14d 治愈率分别为 45% 和 68.6%。奥美拉唑预防脑出血致使胃出血的发生率为 2.7%,用 H<sub>2</sub>RA 和无抗酸药时发生率分别为 17.07% 和 23.26%。奥美拉唑与降低门静脉压药物联合治疗门脉高压性出血止血率为 94.4%,单用后者止血率为 64.7%。奥美拉唑维持治疗 2 个月出血复发率为 5.6%,未治疗者复发率为 35.4%。奥美拉唑治疗肝源性溃疡出血止血时间为 3.5d,消化性溃疡出血止血时间为 3.1d。

### 3.6 PPIs 的其他应用

3.6.1 治疗消化不良 对主要症状为腹痛、烧心、反酸患者,PPIs 的疗效优于安慰剂,完全缓解率达 30%,奥美拉唑常需 2 倍或更大剂量。治疗 4 周无效应停药。对动力障碍型,PPIs 治疗几乎无效,促动力药如多潘立酮、西沙必利更适合于此型的治疗。以上两种药物治疗无效,可选用抗抑郁药物或心理治疗。

3.6.2 治疗胃泌素瘤 奥美拉唑 10~180mg/d 治

疗 210 例,随访 0.5 ~ 54 个月,均能有效控制胃酸分泌,多数患者 1 次/d 服药即可收到满意疗效。泮托拉唑 40mg 静脉注射治疗胃泌素瘤,15min 内胃酸分泌减少,60min 降至正常,可维持 10.9h。但是应用 PPIs 使该病误诊率增加 2.6 倍。

3.6.3 治疗胃结石 进食过量山楂、柿子、椰子等可致胃结石。胃内高酸状态可致结石形成。应用碳酸氢钠、 $\alpha$ -糜蛋白酶、 $H_2$ RA 及中药等治疗有效。奥美拉唑治疗 2 周结石消失率为 50%,4 周达 100%<sup>[7]</sup>。

#### 4 药物不良反应

PPIs 的不良事件发生率和类型与  $H_2$  受体抑制剂相似,PPIs 发生的不良反应也相似。大宗病例不良反应发生率约 5%。腹痛、腹泻、恶心、头痛、眩晕较常见。少见的有发热、皮疹、关节痛、过敏性休克、心悸或心动过缓、咳嗽、咯血、乳腺增生、阳痿或性冲动、月经紊乱、口腔溃疡、视力损害、肌病,肝肾功能损害、血细胞减少及嗜酸粒细胞增多等。停药后可消失,继续服药可再现。罕见 PPIs 引起食道狭窄。

奥美拉唑是临床上应用最多的一种 PPIs。一般认为剂量在 200mg/d 和 3d 之内累积剂量达 520mg 时,未发现副作用。但有引起严重口干、白细胞计数减少、共济失调、男性乳腺增生和阳痿等报道。在一项大规模治疗侵蚀性反流性食管炎的试验中,对比研究了兰索拉唑、奥美拉唑、安慰剂有关的药物相关性不良事件,常见的反应有头痛、腹泻、恶心,各组间无任何差异,两种 PPIs 出现腹泻、恶心的发生率低于 4% 和 1%。

一项比较兰索拉唑 30mg ( $n=2\ 729$ ) 和雷尼替丁 300mg ( $n=632$ ) 的试验,结果显示兰索拉唑出现不良事件的发生率低于雷尼替丁,头痛最常见,分别为 3.8% 和 7.3%,腹泻为 2.9% 和 3.6%。

有报道泮托拉唑所致腹泻与头痛的发生率低于 2%,使用雷贝拉唑出现恶心、腹泻、头痛、眩晕者约 0.7% ~ 2.2%<sup>[8]</sup>。

埃索美拉唑短期或连续应用不良反应发生率均低,连续应用 12 个月未见不良反应增加。常见的不良反应为头痛、腹泻、呼吸道感染、腹胀、恶心、腹痛和便秘,其发生率与奥美拉唑相似,病人一般能耐受,仅少数病人需停药。

#### 5 药物相互作用

PPIs 与其他药物的相互作用主要表现在两个方面,其一是由于 PPIs 显著抑制胃酸分泌,改变胃内 pH 值,从而可能改变药物吸收速率或吸收量,特别影响酸性药物。如奥美拉唑和泮托拉唑可使地高辛吸收

增加 10%,使硝苯地平的吸收增加 26% 和 7%。其二是 PPIs 主要是经细胞色素 P450 酶系统代谢(主要经 CYP2C19 和 CYP3A4),因此 CYP2C19 和 CYP3A4 的诱导剂和抑制剂均可与奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑发生明显的相互作用,如利福平类抗生素可诱导 CYP2C19 或 CYP3A4,两者并用时,易使 PPIs 的疗效降低;反之,CYP2C19 抑制剂如苯环丙胺、地西泮、胺碘酮和 CYP3A4 抑制剂如大环内酯类抗生素、咪唑类抗真菌药等均可增加 PPIs 的血药浓度和不良反应发生率。此外,奥美拉唑与兰索拉唑还是 CYP1A2 诱导剂,故能使主要被 CYP1A2 代谢的药物,如咖啡因、茶碱、萘普生、对乙酰氨基酚、维拉帕米、普罗帕酮、华法林、地西泮、苯妥英、卡马西平等作用减弱。

雷贝拉唑的代谢主要经非酶途径,即通过与葡萄糖醛酸结合和形成硫醚羧酸后由尿排泄,仅有少量经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢为去甲基雷贝拉唑和砒类代谢物排出体外,因此与上述药物无临床意义的相互作用,仅影响少数依赖于胃 pH 值吸收的药物,如使酮康唑的 AUC 和  $C_{max}$  降低,使地高辛的 AUC、 $C_{max}$  及半衰期明显增加。此外,雷贝拉唑对多种药酶包括 CYP1A2 无诱导作用,仅在高浓度时(50  $\mu$ mol/L)方引起中等程度诱导 CYP3A4,但是服 20mg 时,达不到此浓度,因此极少发生相互作用。

由于埃索美拉唑的抑酸作用,可能对某些药物的吸收有影响,与酮康唑、依曲康唑合用时,可减少后两者的吸收。本品作为光学异构体在肝内代谢以 CYP3A4 为主,较少通过 CYP2C19,因而发生药物相互作用没有奥美拉唑明显。与克拉霉素合用可增加本品的 AUC,但不需调整剂量。本品可增加苯妥英钠的血浓度值,增加西沙必利的 AUC 和清除半衰期,可减少地西泮的消除率。

#### 6 临床用药应注意的问题

##### 6.1 最佳服药时间

壁细胞内的质子泵根据其活性状态可以分为“活性泵”和“静息泵”并相互转化,PPIs 只对“活性泵”起作用。兴奋期壁细胞内有大量“活性泵”,此时 PPIs 的抑酸作用最强。有研究显示:餐前 15 ~ 30min 为最佳给药时间,因为食物刺激使储备的质子泵进入分泌膜激活,这一过程若与 PPIs 的吸收峰相平行,则抑酸作用最佳;PPIs 均为短半衰期(<2 h)药物,消除快。服药过早则质子泵激活时药物已大部分消除;服药过晚则质子泵激活时药物未充分吸收,均影响药效的发挥。此外空腹时用药吸收好,生物利用度高。因此病人服用 PPIs 应在餐前 15 ~ 30min 为好。

6.2 PPIs 与 H<sub>2</sub>RA 比较

二者同是酸分泌抑制药物,后者的作用机制是阻断组胺受体,而前者系阻断酸分泌的最终阶段,故有更强的抑酸作用。另外,组胺的基础分泌系以夜间为主,白天的酸分泌又与乙酰胆碱和胃泌素相关,因此 H<sub>2</sub>RA 主要抑制夜间的酸分泌而对白天的抑酸效应较弱;而 PPIs 却对白天的酸分泌可发挥强力的抑制作用。从药物特性和作用机制考虑和评价,可见 PPIs 显然比 H<sub>2</sub>RA 效力为强,但是 H<sub>2</sub>RA 具有比 PPIs 显效快的优点。因此治疗酸相关性疾病多首选 PPIs。而从经济角度应考虑可以采用“降档(step-down)”疗法。即治疗初期先用 PPIs,愈后维持治疗时改用 H<sub>2</sub>RA。治疗胃食管反流疾病 PPIs 方案通常为 8 周一疗程,然后转为改用 H<sub>2</sub>RA 或其他药物,但对不易控制的病例亦当酌情延长 PPIs 疗程,或依症状消长及内镜检视结果调整剂量,此间亦可交替应用 H<sub>2</sub>RA,也就是采取所谓“新的升降调档(new step-up-down)疗法”<sup>[9]</sup>。

6.3 用药个体差异

PPIs 在体内主要经过两种肝细胞 P450 酶 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢。前者分为慢代谢型(PMs)、杂合子快代谢型(hetEMs)和纯合子快代谢型(homEMs)。奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑以 CYP2C19 代谢为主,剂量相同时 PMs 个体血药浓度更高,抑酸作用更强<sup>[10]</sup>。埃索美拉唑以 CYP3A4 代谢为主。雷贝拉唑主要依靠非酶途径还原成硫醚雷贝拉唑,部分经 CYP2C19 代谢成去甲基雷贝拉唑,疗效受 CYP2C19 影响不大。homEMs 个体 PPIs 夜间抑酸作用不及 H<sub>2</sub>RA,白天两者相当。而 PMs 及 hetEMs 个体 PPIs 的夜间抑酸作用与 H<sub>2</sub>RA 相当,白天则优于后者。

在 PPIs 治疗失败的病人中有 75% 存在“夜间酸突破”(nocturnal acid break through, NAB),即晚上 10 时至次日 5 时胃内 pH < 4 持续 60min 以上。奥美拉唑、兰索拉唑 2 次/d,夜间胃内 pH > 4 的时间占 51%,而睡前加服 H<sub>2</sub>RA 可提高到 96%。EMs 尤其是 homEMs 更易发生 NAB,检测 PPIs 代谢类型或 NAB 有助于治疗个体化,提高治愈率。

6.4 药物质量

不同厂家奥美拉唑胶囊在人体生物利用度、起效时间、强度、持续时间和对胃 pH 值的影响存在明显差异。比较两种奥美拉唑胶囊治疗急性上消化道出血,疗效有显著差异。

6.5 特殊人群用药

老年患者、肾功能障碍者及轻、中度肝损害患者无需调整用药剂量。质子泵抑制剂对孕妇及儿童的安全性尚未明确,故对孕妇、哺乳妇女及儿童禁用。严重肝损害者,1d 剂量应予限制。

6.6 其他

本类药物不推荐用于长期维持治疗。对怀疑患有恶性肿瘤伴发胃溃疡患者,必须排除恶性病变后再应用本品,以免误诊。有药物过敏史者、肝功能障碍患者及高龄者慎用。

参考文献

[1] 王兴鹏,刘厚钰,王吉曜,等. 泮托拉唑与兰索拉唑治疗十二指肠溃疡的随机对照研究. 中国新药杂志,2000,9(2):120~122

[2] Bardhan K D. Pantoprazole;a new proton pump inhibitor in the treatment of upper gastrointestinal disease. Drugs of Today,1999,35:773~775

[3] Thitiphuree S,Talley N J. Esomeprazole,a new proton pump inhibitor: pharmacological characteristics and clinical efficacy. Int J Clin Pract, 2000,54:537~541

[4] 郑青,吴叔明,柯美云,等. 雷贝拉唑与奥美拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌多中心、随机、双盲、平行对照研究. Clin J Gastroenterol, 2002,7(5):272~276

[5] Caro J J,et al. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton inhibitors lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole compared with omeprazole ranitidine and placebo:evidence from randomized clinical trials. Clin Ther,2001,23:998~1002

[6] Erstad B I. Proton-pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. Ann Pharmacol Ther,2001,35:730~735

[7] 段学萍. 奥美拉唑治疗胃结石 12 例临床分析. 中华消化杂志,1999,19(增刊):75~76

[8] Prakash A,Faulds D. Rabeprazole. Drugs,1998,55:261~267

[9] 住友靖彦. 质子泵抑制剂(PPI)的适应症. 日本医学介绍,2002,23(1):25~26

[10] Sakai T,et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. Pharm Res,2001,18:721~727

(上接 17 页)

[3] Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 2002,14(3):281~286

[4] Terkeltaub R. Gout; epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Georgia: Arthritis Foundation, 2001:307~312

[5] Edwards NL. Gout; clinical and laboratory features. In: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Georgia: Arthritis Foundation, 2001:313~319

[6] Bridges SL. Gout; treatment. In: Klippel JH, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Georgia: Arthritis Foundation, 2001:320~324