

# 抑酸药物的种类及研究进展

丁晨露<sup>1\*</sup>, 史丽萍<sup>2</sup>, 张 健<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月29日

## 摘 要

近年来, 随着饮食结构的多样化和生活方式的明显改变, 酸相关性疾病如胃食管反流病、胃溃疡、十二指肠溃疡等疾病的发病率逐年升高, 其治疗药物多种多样, 疗效及其副作用各异, 现将各种抑酸药物的作用机制、治疗效果、优缺点、研究现状等进行归类总结, 意在为临床医生提供更优的抑酸药物选择方案, 从而更有效地治疗酸相关疾病。

## 关键词

抑酸剂, 酸相关疾病, 组胺H<sub>2</sub>受体拮抗剂, 质子泵抑制剂, 钾离子竞争性酸阻滞剂

# The Kinds of Acid Suppression Drugs and Research Progress

Chenlu Ding<sup>1\*</sup>, Liping Shi<sup>2</sup>, Jian Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 26<sup>th</sup>, 2022; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

In recent years, with the diversification of diet and lifestyle changes obviously, the incidence of acid related diseases such as gastroesophageal reflux disease, gastric ulcer, duodenal ulcer increased year by year. The drugs varied, curative effect and side effects vary. Now the mechanism of action of various acid suppression drugs, treatment effects, advantages and disadvantages, current research status and so on are classified and summarized, to provide better acid suppression drugs for clinical doctors options, thus more effective in the treatment of acid related diseases.

\*通讯作者。

## Keywords

Acid Inhibitors, Acid Related Diseases, H2 Receptor Antagonists (H2RAs), Proton Pump Inhibitors, Potassium-Competitive Acid Blockers

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 胃酸的分泌机制及影响因素

### 1.1. 胃酸分泌机制

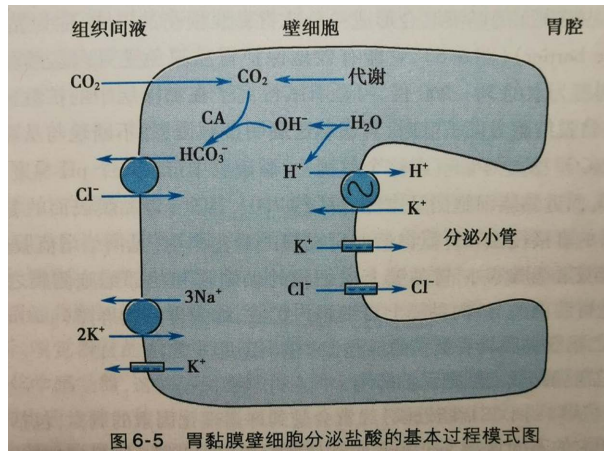
盐酸也称胃酸,由分布在胃底和胃体部的壁细胞介导分泌。胃酸分泌是一个复杂且连续的过程,主要由进食后食物刺激引发幽门腺 G 细胞(位于胃窦及幽门部)分泌促胃液素,促胃液素作用于肠嗜铬细胞使其分泌组胺,组胺及促胃液素再通过壁细胞膜上的 H<sub>2</sub> 受体、缩胆囊素受体刺激壁细胞分泌盐酸。其次分布在消化道的副交感神经(迷走神经)受刺激后可产生大量乙酰胆碱,其可以直接作用于壁细胞膜上的 M<sub>3</sub> 受体,进而促进胃酸的分泌;还有少量的副交感神经节后纤维能产生某些肽类物质(如血管活性肠肽、生长抑素等)也可作用于壁细胞,影响胃酸的分泌。还有一种是肠内的体液因素(如肠泌酸素)可通过血液循环对胃酸的分泌产生影响。这一系列神经-体液因素互相作用,相互影响,以保证胃酸分泌处于动态平衡中,机制如下[1]:

(一) 组胺与 H<sub>2</sub> 受体结合后,通过激活“受体-Gs-AC-cAMP-PKA”信号转导通路,首先激活 G 蛋白,激活态的 G<sub>s</sub> 能激活 AC(腺苷酸环化酶),AC 催化胞内 ATP 分解产生 cAMP(环-磷酸腺苷),cAMP 作为第二信使可通过 PKA(cAMP 依赖的蛋白激酶)有效地刺激 H-K-atpase(H/K)活性,从而导致壁细胞分泌胃酸。

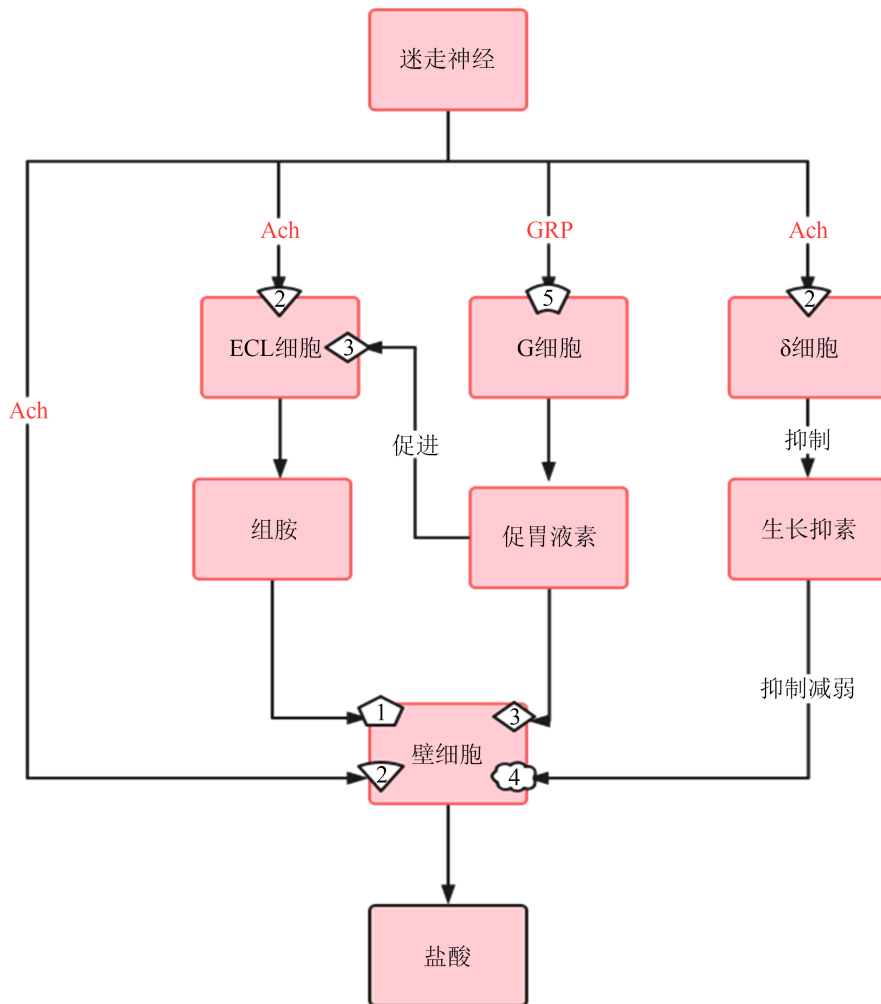
(二) 促胃液素结合缩胆囊素(CCKb)受体,乙酰胆碱(ACh)结合 M<sub>3</sub> 受体后均通过“受体-Gq-PLC-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup>和 DG-PKC”信号转导通路,与 Gq 耦联激活 PLC(磷脂酶 C),PLC 可使 PIP<sub>2</sub>(磷脂酰肌醇二磷酸)分解为 IP<sub>3</sub>(三磷酸肌醇)和 DG(二酰甘油),作用分别为 IP<sub>3</sub> 促使 Ca<sup>2+</sup>内流,DG 激活 PKC(Ca<sup>2+</sup>依赖性蛋白激酶),从而刺激 H-K-atpase(H/K)活性使胃酸分泌增加。

(三) 还有一部分作用属于负面调节,如生长抑素可通过活化 SSTR<sub>2</sub>(生长抑素 2 型受体),经过“受体-Gi-AC-cAMP”通路降低胞内 cAMP 浓度,以抑制胃酸分泌等等。

泌氢主要是通过壁细胞顶端分泌小管膜上的质子泵(H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶)耗能完成的[2],它具有转运 H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>和催化 ATP 水解释放能量的功能。由于 H<sup>+</sup>与 Cl<sup>-</sup>分布在细胞内外的浓度不同,所产生的浓度梯度差就决定了壁细胞分泌 H<sup>+</sup>是一种逆浓度的主动转运过程,其中胃内 H<sup>+</sup>浓度(150~170 mmol/L)为血浆中的 3 × 10<sup>6</sup> 倍,胃内 Cl<sup>-</sup>浓度(170 mmol/L)为血浆中的 1.7 倍。细胞内 H<sub>2</sub>O 的解离所产生的 H<sup>+</sup>是壁细胞泌氢的主要来源,质子泵每催化水解 1 分子 ATP 所释放的能量可驱动一个 H<sup>+</sup>从细胞内进入分泌小管腔中,同时驱动一个 K<sup>+</sup>从分泌小管腔中进入细胞内,实现 1:1 电中性交换。与之同时,顶端膜中的钾离子通道和氯离子通道也随之开放,进入细胞内的 K<sup>+</sup>又可经过钾离子通道进入分泌小管中,细胞内的 Cl<sup>-</sup>可经过氯离子通道进入分泌小管中,与 H<sup>+</sup>结合形成盐酸(HCl)。细胞内 H<sub>2</sub>O 解离产生的 OH<sup>-</sup>则在碳酸酐酶(CA)的作用下与 CO<sub>2</sub> 结合形成 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>,HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再通过壁细胞基底膜侧的 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 交换体转运出细胞,而被转运进细胞的 Cl<sup>-</sup>刚好可以补充从顶端膜上分泌出的 Cl<sup>-</sup>,以达到动态平衡。此外,基底膜上的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 交换体以 3:2 的比率泵出 Na<sup>+</sup>泵入 K<sup>+</sup>,用来补充由顶端膜丢失的部分 K<sup>+</sup>,如下图 1 所示。



**Figure 1.** Source: journal of physiology, eighth edition, people's medical publishing house  
**图 1.** 源: 《生理学》, 第八版, 人民卫生出版社



注: Ach: 乙酰胆碱; GRP: 促胃液素释放肽(铃蟾素); ECL: 肠嗜铬样细胞; 1: H<sub>2</sub>受体; 2: M<sub>3</sub>受体; 3: 缩胆囊素受体; 4: 生长抑素受体; 5: 铃蟾素受体。

**Figure 2.** Influencing the neural and humoral factors of gastric acid secretion  
**图 2.** 影响胃酸分泌的神经及体液因素

## 1.2. 调节胃酸分泌的神经及体液因素

胃酸的分泌受多种因素影响,包括神经(迷走神经)的刺激,体液(促胃液素、组胺、ACh、生长抑素、缩胆囊素、促胰液素、血管活性肠肽、抑胃肽、肠泌酸素等)的调节,食物的刺激等等。主要影响因素如上图2所示。

ACh可抑制 $\delta$ 细胞释放生长抑素,从而减少生长抑素对壁细胞释放盐酸的抑制作用(即可促进盐酸分泌);此外,还可减少生长抑素对ECL细胞和G细胞的抑制作用(即可促进盐酸分泌)。

胃酸的PH值约为0.9~1.5,正常成年人分泌量约为1.5~2.5 L/d。胃酸的分泌直接影响食物的消化与吸收,也可作用于胃体本身,过量的盐酸分泌可导致消化道粘膜损伤引发酸相关性疾病的发生。故临床医生致力于采取药物或手术等方式干预胃酸分泌过程,以确保胃酸分泌的适当性,在保证食物合理消化的同时防止其对胃和十二指肠黏膜的损伤,以维持机体的健康和高效的生活质量。

## 2. 抑酸药物的分类及其作用机制、优缺点、研究现状

### 2.1. 组胺 H2 受体拮抗剂

组胺H2受体途径是促进胃酸分泌最重要的调节途径。组胺受体拮抗剂(H2RAs)与组胺结构形态相似,竞争性结合壁细胞基底膜上的H2受体位点,通过抑制腺苷酸环化酶(AC)的活化,降低细胞内环-磷酸腺苷(cAMP)浓度,cAMP激活蛋白激酶A(PKA)的水平下调,PKA磷酸化作用减弱从而抑制 $H^+/K^+$ atp酶转运体泌 $H^+$ 的作用,导致壁细胞分泌胃酸减少[3]。

临床上较常使用的H2受体拮抗剂有:西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁等,因它们具有相似的受体亲和性和临床适应症,并且耐受性良好,所以多被用于治疗胃食管反流病、消化道溃疡,或用于溃疡急性出血的治疗[4];H2受体拮抗剂抑制酸分泌的作用并不是最强的,但其对24小时持续性胃酸分泌的抑制作用可达70%,Brett MF等人做的一项研究发现[5],H2受体拮抗剂的作用主要是抑制基础和夜间的胃酸分泌,这在治疗消化性溃疡中是至关重要的。

赵斌,解学超等人研究统计表明[6],H2受体拮抗剂的不良反应及占比,主要有皮肤及其附件损害(皮肤瘙痒、皮疹、皮炎、荨麻疹、面色潮红等)约占20.73%,全身性损害(药物热、过敏性休克)约占15.24%,心血管系统损害(胸闷、心动过速、心悸)约占14.33%,呼吸系统损害(呼吸急促、困难、剧烈干咳、呼吸道梗阻)约占12.81%,神经系统损害(神经精神障碍、高血压、锥体外系症状、霍纳综合征、抽搐)约占10.67%,内分泌紊乱(泌乳、性功能障碍、男性乳房增大、乳腺增生)约占7.01%。因其具有较多的临床副作用[7],故现临床上已较少选择使用,并且随着质子泵抑制剂的逐渐兴起,抑酸药物的选择范围也更为广泛。H2受体拮抗剂大多数是在肝脏中代谢,依靠细胞色素P450系统,肝微粒体细胞色素P450同工酶的酶生物转化性能,对多种药物的疗效和毒性反应起主要决定作用,其中,西咪替丁、雷尼替丁对P450系统(CYP1A2和2D6)的抑制作用最为显著,其可导致明显的药物相互作用,这也是H2受体拮抗剂应用逐渐减少的原因之一[8]。

以往使用的H2受体拮抗剂,只能通过阻断组胺受体途径来抑制胃酸分泌,而无法阻断由乙酰胆碱、胃泌素、食物等刺激引起的胃酸分泌,因此不能持久稳定地发挥抑酸作用。随之,新一代抑酸药物PPIs,如泮托拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑等等被研发上市,其起效更快,抑酸效果更好,代谢过程中对CYP2C19的依赖性也更小,受酶基因多态性的影响较小等一系列优势被受临床医生青睐[9]。因此,抑酸药物PPIs的临床应用前景越来越广泛。

### 2.2. 质子泵抑制剂(PPIs)

质子泵抑制剂是一种苯并咪唑类衍生物,经吸收后进入到壁细胞的分泌小管腔内,与 $H^+$ 结合后生成

具有生物活性的次磺酰胺类化合物, 该类产品与  $H^+K^+-ATP$  酶  $\alpha$  亚单位上的半胱氨酸(Cys)残基中的巯基(-SH)共价结合形成二硫键, 不可逆地使  $H^+K^+-ATP$  酶失去活性, 丧失泌氢功能, 从而发挥抑酸作用[10]。该类物质与质子泵结合牢固、作用时间长、且不可逆, 保证了整体的抑酸强度和作用持续时间, 从而达到高效抑酸的作用。

PPIs 阻断了胃酸分泌的最后通道, 相较于  $H_2$  受体拮抗剂, PPIs 的起效作用更快、抑酸作用效果强且时间更久, 还可在夜间发挥抑酸作用, 不仅能抑制基础胃酸的分泌以及由组胺刺激引起的胃酸分泌, 还可抑制由乙酰胆碱、胃泌素和食物等刺激引起的胃酸分泌。 $H^+K^+-ATP$  酶作为胃酸分泌过程中最关键的一步, 从一定程度上表明了质子泵抑制剂将比传统  $H_2$  受体拮抗剂更有效地抑制胃酸分泌[11]。

目前临床上常用的 PPIs 主要有奥美拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑等。其常用于治疗胃食管反流病、胃和十二指肠溃疡、吻合口溃疡、卓-艾氏综合征以及根除 HP 感染等, 并常常作为首选药物使用。几项荟萃分析结果显示[12][13][14], 在治疗消化道溃疡、反流性食管炎、上消化道出血方面, PPIs 比  $H_2RA$ s 更加有效。PPIs 也被当作基础药物用于根除幽门螺旋杆菌感染, 大量临床研究证实[15][16], PPIs 与抗生素、铋剂等多药联用治疗方案中(即二联、三联、或是四联疗法)均表现出较高的有效性和安全性。

大部分 PPIs 代谢都要经过肝细胞色素 P450 酶系[17], 经过一系列化学反应后形成无活性的水溶性代谢产物, 再经尿和粪便途径排泄至体外, 参与 PPIs 代谢过程的主要同工酶是 CYP2C19, 其次为 CYP3A4。其中, 奥美拉唑和泮托拉唑主要经由同工酶 CYP2C19 代谢; 兰索拉唑首先经同工酶 CYP3A4 代谢, 然后经同工酶 CYP2C19 介导的途径代谢; 而雷贝拉唑少部分经同工酶 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢, 大部分经非酶系统代谢后转化为硫醚代谢物, 即它持续的抑酸作用独立于细胞色素 P450 酶系, 所以雷贝拉唑受酶的影响较小[18]。我们将缺乏 CYP2C19 酶活性者称为慢代谢型者(PM), 具有 CYP2C19 酶活性者称为快代谢型者(EM), EM 清除奥美拉唑、兰索拉唑能力强于 PM, 而 PM 对 PPIs 的代谢速度慢于 EM, 因而在相同剂量下, 慢代谢型者(PM)的血药浓度更高, 药物滞留时间更长, 血药浓度-时间曲线下面积(AUC)也更大, 抑酸作用也就更强[18]。又因不同个体及种族间存在同工酶的基因多态性表现, 故上述 PPIs 类药物的抑酸效果存在明显的个体差异, 从而在一定程度上影响 PPIs 的代谢和临床疗效。由此可以得知, 一种 PPIs 对 CYP2C19 酶系代谢途径依赖性越低, 则其抑酸作用就越强越持久, 其临床药物代谢性相互作用的发生率也就越小。

由于受 CYP2C19 酶代谢时所产生的药物相互作用的影响, PPIs 与氯吡格雷同时服用时, 会降低后者的疗效, 还会增加不良心血管事件发生的风险(其中奥美拉唑 > 兰索拉唑 > 泮托拉唑), 故在同时服用氯吡格雷的患者中使用 PPIs 治疗时推荐首选泮托拉唑[19]。

PPIs 类药物长期应用所产生的一般不良反应有头痛、头晕、恶心、胃肠道胀气、腹痛、腹泻、便秘、发热、心动过速等等, 其发生率约在 1%~5% 之间, 老年人群发生率略高, 通常较为轻微, 一般不需处理, 停药后可缓解; 特殊不良反应有骨质疏松与骨折、感染、高胃泌素血症、胃黏膜病变、肝肾功能损害、糖尿病等等[20]。

Bavishi C, Dupont H L 经研究发现[21], 使用 PPIs 会产生严重的低氯酸血症, 后者会导致细菌移位, 并且增加肠道对细菌的易感性。胃液的  $pH < 4$  时具有较强的杀菌作用, 一般能够在 15 min 内杀死进入胃的外源性酸敏感性细菌; 而当  $pH > 4$  时则会导致低氯酸血症, 该状态下可能使至少 50% 的外来细菌在胃内存活。现有证据表明长期使用 PPIs 可增强沙门氏菌、弯曲杆菌和艰难梭菌对肠道的易感性, McDonald E G, Milligan J 等人研究发现[22], 长期使用 PPIs 的患者发生艰难梭菌感染(CDI)的风险很高, 并建议在 CDI 诊断明确时停止不必要的 PPIs 使用。临床实践中, 为预防住院患者在治疗应激性溃疡和功能性消化

不良过程中过度使用 PPIs, 引发肠道感染等不良事件的发生, 提倡此类情况应尽可能地避免使用质子泵抑制剂, 以防造成不必要的肠道感染性疾病。

Yang Y X, Lewis J D 等人研究发现[23], 长期使用 PPIs 还可能会干扰钙的吸收, 亦或是通过抑制破骨活动来减少骨的吸收, 从而增加髌部骨折的风险。

在过去的几十年里, PPIs 被认为是治疗各种酸相关疾病疗效较好的药物, 然而, 随着人们对其在使用过程中安全性研究的增加, 大量有关长期使用 PPIs 的不良反应和相关危险因素的数据也正在不断出现, 结果均提示应停止非必要的、长期的 PPIs 治疗, 或着在可能的情况下尽量限制使用抗酸剂、H<sub>2</sub> 受体阻滞剂等替代药物。在 PPIs 治疗期间, 应定期监测血清电解质、矿物质和维生素水平, 以及时发现急性缺乏症。使用 PPIs 还存在一定的罹患感染性疾病风险。因此, 临床医生应规范化、精准化指导患者用药以防范潜在风险的发生。

尽管 PPIs 总体有效, 但它们还存在一些缺点, 在药理上也有较为明显的局限性, 比如延迟作用、抑酸不完全、需要餐前摄入以达到最大疗效等等。故为了更好的达到抑酸效果, 减少不良反应, 新一代抑酸药物钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)研发上市, 较 PPIs 而言, 其表现出了更明显的抑酸优势。

### 2.3. 钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs)

钾离子竞争性酸阻滞剂(以伏诺拉生为代表)是一类亲脂性的弱碱性化合物, 其酸性解离常数(pKa)为 9.3 [24], 可在酸性环境中稳定存在, 因此, 其在胃黏膜分泌小管中能更快地发生质子化并浓集, 质子化的 P-CABs 可竞争性结合质子泵上的 K<sup>+</sup>结合部位, 从而抑制 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性, 阻断胃酸分泌, 致使胃内 pH 值迅速升高[25]。

Sakurai Y, Nishimura A 等人通过研究表明[26], 伏诺拉生在所有剂量水平下均表现出快速(中位 T<sub>max</sub> 可达 2 小时)、高效、持久(平均消除半衰期可达 9 小时)的抑酸作用, 并且耐受性良好; 另外, P-CABs 主要经由同工酶 CYP3A4 途径代谢, 故其抑酸作用较少受 CYP2C19 基因多态性的影响, 因而具有较小的变异性, 个体间差异性也较小。

P-CABs 具有在酸性环境中稳定、无需酸活化、竞争性可逆性结合 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶、起效快(首剂全效)、抑酸作用完全且持久、不依赖于食物刺激, 抑酸作用个体差异小等优势[27], 现已逐渐被应用于反流性食管炎, 胃、十二指肠溃疡和根除幽门螺杆菌的治疗中。多项研究发现[28] [29] [30], P-CABs 在酸相关性疾病和根除 HP 的治疗中均表现出优于 PPIs 的疗效, 且具有较高的安全性和耐受性。

调查研究发现[31] [32], 随着抗生素使用率的增加, 各地区的耐药率也逐步上升, 其中一项在高耐药率地区中的研究显示, P-CABs 一线三联疗法对 HP 的根除率高于传统质子泵抑制剂(PPIs), 即使在克拉霉素耐药率高的地区, 伏诺拉生的经验性三联疗法也更为有效。Miftahussurur M, Putra B P, Yamaoka Y 发表研究显示[33], 在以质子泵抑制剂为基础的治疗方案根除 HP 失败后, P-CABs 作为根除 HP 的二线治疗仍然有效且具有统计学意义。

P-CABs 的抑酸效果优于 PPIs, 但也有少部分患者在接受 P-CABs 治疗时血清胃泌素的升高水平大于接受 PPIs 治疗的患者, 同时也具有一定的由肠道细菌移位导致感染性疾病发生的风险, 以及过度的胃酸抑制导致的吸收不良、便秘、腹泻等等不良反应的发生。Kambara H, Hosohata K 等人进行的一项回顾性研究显示[34]伏诺拉生与肝功能异常、药疹、多形性红斑、全血细胞减少和中毒性表皮坏死松解症显著相关, 临床长期应用时应采取相应的预防措施, 以预防相关不良事件的发生。

在未来, 酸相关性疾病以及幽门螺旋杆菌感染的发生会持续存在, 除了健康的饮食及合理的生活规律来增强机体自身免疫, 还需要更为有效的、安全性更高的抑酸药物来辅助, 促使胃酸的双重作用达到一种动态平衡从而保障人体健康。

### 3. 总结

在酸相关性疾病的治疗中, 从 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂到质子泵抑制剂, 再到新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 每一代药物都有它独特的化学结构和药理特性, 在更新换代中提高优化疗效、减少不良反应发生率。结合近几年关于钾离子竞争性酸阻滞剂的临床研究得出, P-CABs 在酸相关性疾病的治疗中, 其疗效优于传统 PPIs、优于 H<sub>2</sub>RA, 安全性更高, 依从性更好, 且对耐药菌株的根除具有一定优势, 所以 P-CABs 是一个非常具有前景的新型抑酸药物, 具有临床推广使用价值。但因国内临床上应用的时间并不长, 远期疗效和长期安全性、耐受性仍有待进一步研究观察。

### 参考文献

- [1] Engevik, A.C., Kaji, I. and Goldenring, J.R. (2020) The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*, **100**, 573-602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2019>
- [2] Shin, J.M., Munson, K. and Sachs, G. (2011) Gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. *Comprehensive Physiology*, **1**, 2141-2153. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110010>
- [3] Nugent, C.C., Falkson, S.R. and Terrell, J.M. (2022) H<sub>2</sub> Blockers. StatPearls. Treasure Island.
- [4] 张石革, 宗怡. 组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的进展与合理应用[J]. 中国全科医学, 2002, 5(11): 913-916.
- [5] Brett, M.F. (2018) Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Adults: A Pharmacist's Perspective. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, **7**, 41-52. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S142932>
- [6] 赵斌, 解学超, 王振华, 魏开惠. 组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂不良反应的流行病学特点研究[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(8): 675-678.
- [7] Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H<sub>2</sub> Blockers). In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda.
- [8] Martínez, C., Albet, C., Agúndez, J.A., Herrero, E., Carrillo, J.A., Márquez, M., Benítez, J. and Ortiz, J.A. (1999) Comparative in Vitro and in Vivo Inhibition of Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **65**, 369-376. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(99\)70129-3](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(99)70129-3)
- [9] El Rouby, N., Lima, J.J. and Johnson, J.A. (2018) Proton Pump Inhibitors: from CYP2C19 Pharmacogenetics to Precision Medicine. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **14**, 447-460. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>
- [10] 张培培, 王永庆, 龚晓健. 质子泵抑制剂研究新进展[J]. 药学进展, 2011, 35(11): 487-495.
- [11] Shin, J.M., Munson, K., Vagin, O. and Sachs, G. (2011) Erratum: The Gastric H<sup>+</sup>-ATPase: Structure, Function, and Inhibition. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **461**, 399-399. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0907-0>
- [12] Salas, M., Ward, A. and Caro, J. (2002) Are Proton Pump Inhibitors the First Choice for Acute Treatment of Gastric Ulcers? A Meta Analysis of Randomized Clinical Trials. *BMC Gastroenterology*, **2**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-2-17>
- [13] van Pinxteren, B., Numans, M.E., Bonis, P.A. and Lau, J. (2003) Short-Term Treatment with Proton Pump Inhibitors, H<sub>2</sub>-Receptor Antagonists and Prokinetics for Gastro-Oesophageal Reflux Disease-Like Symptoms and Endoscopy Negative Reflux Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, Article ID: CD002095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002095.pub2>
- [14] Zhang, Y.-S., Li, Q., He, B.-S., Liu, R. and Li, Z.-J. (2015) Proton Pump Inhibitors Therapy vs H<sub>2</sub> Receptor Antagonists Therapy for Upper Gastrointestinal Bleeding after Endoscopy: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 6341-6351. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6341>
- [15] 袁培杰, 李夏平, 李乐谦, 刘伟, 黄梅芳, 熊婧. 高剂量二联疗法与经典四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效对比[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(6): 681-684.
- [16] 张丽君, 吕栋. 雷贝拉唑三联及四联疗法根除 Hp 感染消化性溃疡[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(28): 139-141.
- [17] Shin, J.M. and Sachs, G. (2008) Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, **10**, Article No. 528. <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0098-4>
- [18] 王世鑫. 抑酸剂的现状与展望[J]. 中国消化内镜, 2008, 2(4): 41-46.
- [19] 单清, 孙安修. 质子泵抑制剂预防性应用专家共识(2018)[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1775-1781.

- [20] 王焱, 刘英, 李芳, 张国领. 质子泵抑制剂的临床应用研究进展[J]. 中华保健医学杂志, 2021, 23(4): 415-416, 419. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3245.2021.04.031>
- [21] Bavishi, C. and DuPont, H.L. (2011) Systematic Review: The Use of Proton Pump Inhibitors and Increased Susceptibility to Enteric Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **34**, 1269-1281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x>
- [22] McDonald, E.G., Milligan, J., Frenette, C. and Lee, T.C. (2015) Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 784-791. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.42>
- [23] Yang, Y.X, Lewis, J.D., Epstein, S. and Metz, D.C. (2006) Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **296**, 2947-2953. <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2947>
- [24] Echizen, H. (2016) The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **55**, 409-418. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0326-7>
- [25] Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y. and Otake, K. (2016) Potassium-Competitive Acid Blockers: Advanced Therapeutic Option for Acid-Related Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **168**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.08.001>
- [26] Sakurai, Y., Nishimura, A., Kennedy, G., et al. (2015) Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Rising TAK-438 (Vonoprazan) Doses in Healthy Male Japanese/Non-Japanese Subjects. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **6**, e94. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.18>
- [27] Herszényi, L., Bakucz, T., Barabás, L. and Tulassay, Z. (2019) Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Digestive Diseases*, **38**, 104-111. <https://doi.org/10.1159/000505204>
- [28] Ashida, K., Sakurai, Y., Hori, T., et al. (2016) Randomised Clinical Trial: Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, vs. Lansoprazole for the Healing of Erosive Oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 240-251. <https://doi.org/10.1111/apt.13461>
- [29] Kawai, T., Ashida, K., Mizokami, Y., et al. (2014) Tu1055 TAK-438 versus Lansoprazole 15 mg for Secondary Prevention of Peptic Ulcers Associated with Low-Dose Aspirin Therapy: Results of a Phase 3 Trial. *Gastroenterology*, **14**, S-739. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)62678-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)62678-0)
- [30] Murakami, K., Sakurai, Y., Shiino, M., et al. (2016) Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, as a Component of First-Line and Second-Line Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Phase III, Randomised, Double-Blind Study. *Gut*, **65**, 1439-1446. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311304>
- [31] Kiyotoki, S., Nishikawa, J. and Sakaida, I. (2020) Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication. *Internal Medicine*, **59**, 153-161. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2521-18>
- [32] Tanabe, H., Yoshino, K., Ando, K., et al. (2018) Vonoprazan-Based Triple Therapy Is Non-Inferior to Susceptibility-Guided Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **17**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12941-018-0281-x>
- [33] Miftahussurur, M., Putra, B.P. and Yamaoka, Y. (2020) The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals*, **13**, Article No. 276. <https://doi.org/10.3390/ph13100276>
- [34] Kambara, H., Hosohata, K., Nakatsuji, T., et al. (2020) Safety Profile of Vonoprazan Compared with Proton Pump Inhibitors: Insight from a Pharmacovigilance Study. *Die Pharmazie—An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **75**, 527-530.