·医药热点·

质子泵抑制剂审方规则专家共识

重庆市医院协会药事管理专业委员会

中图分类号 R952;R975 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408(2022)08-0897-14
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.08.01

摘 要 为进一步规范质子泵抑制剂的临床应用,为处方适宜性审核提供参考,重庆市医院协会药事管理专业委员根据国家卫生健康委办公厅颁布的《质子泵抑制剂临床使用指导原则》,发起"质子泵抑制剂审方规则制订项目"。该项目由陆军军医大学第一附属医院牵头,联合国内多家医疗机构的临床专家、药学专家和循证专家等,针对质子泵抑制剂的适应证、用法用量、特殊人群用药及药物相互作用等重点审核内容进行了研讨,最终形成了本共识。共识的主要内容包括奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑和艾普拉唑(均包括注射剂和口服制剂,按通用名计)的基础审方规则,并在此基础上针对基础审方规则未涵盖的部分临床应用情形形成了12条审方推荐意见,以期为各级医疗机构提供参考。

关键词 质子泵抑制剂;处方适宜性;审方规则;临床应用;专家共识

Expert consensus on prescription review rules of proton pump inhibitors

Pharmaceutical Administration Committee of Chongqing Hospital Association

ABSTRACT In order to further standardize the clinical application of proton pump inhibitors and provide reference for prescription suitability review, under the guidance of *Guiding Principles for Clinical Use of Proton Pump Inhibitor* which was promulgated by the General Office of National Health Commission of the People's Republic of China, Pharmaceutical Administration Committee of Chongqing Hospital Association initiates "the formulation Project on Prescription Review Rules for Proton Pump Inhibitors". The First Affiliated Hospital of the Army Medical University takes the lead and cooperates with clinical experts, pharmaceutical experts and evidence-based experts from many domestic medical institutions to discuss the indications, usage and dosage, medication for special groups and drug interactions of proton pump inhibitors, and finally forms this consensus. The main contents of the consensus include the basic prescription review rules of omeprazole, esmeprazole, pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole and iprazole (including injection and oral preparations, calculated by common name), and 12 prescription review recommendations for some clinical applications not covered on the basic prescription review rules, in order to provide reference for medical institutions at all levels.

KEYWORDS proton pump inhibitor; prescription suitability; prescription review rules; clinical application; expert consensus

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs),又称胃氢-钾泵(氢-钾腺苷三磷酸酶)抑制剂,可通过抑制胃壁细胞上的氢-钾腺苷三磷酸酶来阻断由各种原因所致胃壁细胞泌酸的共同及最终环节,进而强效而持久地抑制胃酸分泌。PPIs是目前抑酸作用最强的药物之一,被广泛用于消化性溃疡、胃食管反流病、上消化道出血和卓-艾综合征(又称"胃泌素瘤")等酸相关性疾病及应激性溃疡的临床治疗和预防[1]。

近年来,PPIs的全球使用量不断增长,超适应证、超剂量、超疗程以及不当联合使用的情况越来越多,大大增加了患者的用药风险和经济负担[2-4]。为进一步规范PPIs的临床应用和促进合理用药,国家卫生健康委办公厅于2020年12月发布了《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》(以下简称"《指导原则》")[5],就PPIs的合理应用提出了规范性、原则性意见,为医疗机构形成统一明确的审方规则指明了方向。

为更好地执行《指导原则》、使医疗机构PPIs处方的人工和/或信息化审核更具可操作性,重庆市医院协会药事管理专业委员会于2021年6月发起了"质子泵抑制剂审方规则制订项目"。该项目由陆军军医大学第一附属医院牵头,联合国内多家医疗机构的临床专家、药学专家和循证专家等,针对PPIs的适应证、用法用量、特殊人群用药及药物相互作用等重点审核内容进行了研讨,最终形成如下共识:(1)基于药品说明书和《指导原则》建立了奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑和艾普拉唑(均包括注射剂和口服制剂,按通用名计)的基础审方规则,并对超出审方规则的临床应用情况约定了"禁用""不推荐""慎用""关注"4个警示级别及对应干预措施。(2)针对基础审方规则中未涵盖的部分临床应用情况,基于循证医学证据,形成了12条审方推荐意见。推荐意见的证据质量和推荐强度分级标准采用GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation)法,其中证据质量分为"高""中""低""极低"4个等级,分别用A、B、C、D表示(表1);

推荐强度根据证据质量、利弊平衡、患者价值观和意愿，以及资源消耗等因素综合确定，分为“强推荐”“弱推荐”2个级别，分别用“1”“2”表示。

表1　推荐意见的证据质量分级标准

等级	证据质量	具体描述
A	高	非常有把握：观察值接近真实值
B	中	对观察值有中等程度把握：观察值有可能接近真实值，但也可能差别很大
C	低	对观察值的把握程度有限：观察值可能与真实值有很大差别
D	极低	对观察值几乎没有把握：观察值与真实值很可能有极大差别

1　PPIs基础审方规则、超出审方规则的警示级别及干预措施

本部分具体内容包括基础审方规则、超出审方规则的警示级别及干预措施3部分。建立基础审方规则的PPIs包括奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑和艾普拉唑的注射剂和口服制剂，审方规则内容包括适应证、用法用量、特殊人群及特殊病理状态用药、禁忌、药物相互作用等。对于超出“PPIs基础审方规则”项下内容的临床应用情况，本共识约定了4个警示级别，从高到低分别为“禁用”“不推荐”“慎用”“关注”，详见表2。医师开具处方后，由药师或信息化审方系统审核处方。超出审方规则不同警示级别的处方对应不同的干预措施，详见表3。各PPIs的基础审方规则和超出审方规则的警示级别详见表4～表15。

表2　超出审方规则的警示级别

警示级别	定义
禁用	禁止使用。如果使用，会出现严重后果，甚至危及生命
不推荐	包括超说明书用药（超适应证、超用法用量、超疗程等）、违反国家对合理用药管控相关规定的用药、特殊人群无相关研究数据的用药、联用会造成严重后果的用药等。如果使用，会存在较大用药风险
慎用	使用需谨慎。如有必要使用，应密切观察有无不良反应出现，一旦出现不良反应，应立即停药，以免造成严重后果；如没有出现不良反应，可继续使用
关注	可以使用。但使用过程中可能存在风险，需关注

表3　超出审方规则不同警示级别的处方对应的干预措施

警示级别	干预措施
禁用	审方系统强制审核不通过，医师不能开具处方
不推荐	审方系统审核不通过，提交审方药师审核。对药师审核不通过的处方，医师可放弃开具处方或强制开具处方。对医师强制开具的处方，需进行事后沟通或纳入合理用药考评
慎用	审方系统审核通过，但需弹出窗口提醒医师用药可能存在的风险
关注	审方系统自动审核通过，但药师会密切关注此类用药情况

表4　奥美拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃食管反流病；(2)消化性溃疡；(3)非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）相关性溃疡；(4)卓-艾综合征；(5)上消化道出血；(6)预防应激性黏膜损伤	不推荐
用法用量	患者	(1)胃食管反流病：40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天1次。改为口服治疗之前，通常应使用2～3 d (2)消化性溃疡（胃溃疡、十二指肠溃疡）：40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天1次。改为口服治疗之前，通常应使用2～3 d (3)NSAIDs相关性溃疡：40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天1次。改为口服治疗之前，通常应使用2～3 d (4)卓-艾综合征：60 mg，静脉滴注或静脉注射，每天1次。卓-艾综合征患者的单日剂量可能更高，且其剂量应个体化；当单日剂量超过60 mg时，分2次给予 (5)上消化道出血： ①对于上消化道出血高危患者[a]，给予大剂量PPIs（如艾司奥美拉唑80 mg，静脉注射30 min+8 mg/h持续输注71.5 h），可适当延长大剂量使用疗程；之后采用标准剂量40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次，疗程3～5 d ②对于上消化道出血低危（Forrest分级Ⅱc～Ⅲ）患者，静脉滴注或静脉注射40 mg，每天2次 ③对于胃内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）、内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）患者术后预防出血和促进人工溃疡愈合[b]，静脉滴注或静脉注射40 mg，每天2次，疗程2～3 d ④对于胃ESD、EMR术后迟发性出血患者[c]，80 mg，静脉注射30 min+8 mg/h持续输注71.5 h，或者标准剂量40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次 (6)预防应激性黏膜损伤： ①对于严重创伤、重症患者，应在危险因素出现后给予PPIs治疗（奥美拉唑40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次，至少连用3 d）；当患者病情稳定、可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转时，可逐渐停药 ②对于拟行重大手术或兼具危险因素的择期手术患者，如存在应激性黏膜病变（stress related mucosal disease，SRMD）的危险因素，可在术前静脉应用PPIs（奥美拉唑40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次）；当患者病情稳定、可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转时，可逐渐停药	不推荐
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	给药途径	静脉滴注或静脉注射	禁用
	溶媒	静脉滴注：0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液 静脉注射：10 mL专用溶媒（助溶剂聚乙二醇400和pH调节剂枸橼酸）	禁用
	溶媒配制	静脉滴注：溶于100 mL的0.9%氯化钠注射液或100 mL的5%葡萄糖注射液中 静脉注射：将10 mL专用溶媒注入本品小瓶内	不推荐
	输注时间	静脉滴注：20～30 min或更长时间，当单日剂量超过60 mg时应分2次给予 静脉注射：缓慢注射至少2.5 min，最大速率为4 mL/min	不推荐
	配制后存放时间	静脉滴注：由0.9%氯化钠注射液配制的，12 h内使用；由5%葡萄糖注射液配制的，6 h内使用 静脉注射：4 h	不推荐

a：上消化道出血高危患者（包括内镜止血治疗后的高危患者，如Forrest分级Ⅰa～Ⅱb级、内镜止血困难或内镜止血效果不确定者、合并服用抗血小板药物或NSAIDs者）；b：合并有胃ESD人工溃疡延迟愈合危险因素的患者（如人工溃疡范围大、术中反复电凝止血、凝血功能异常、合并糖尿病等），可酌情增加PPIs用量、延长疗程或加用胃黏膜保护剂；c：合并有胃ESD术后迟发性出血危险因素的患者（如操作时间长、剥离范围大、病变位于胃中下2/3处、使用与胃损伤/出血潜在相关的药物等），建议使用PPIs 8周

续表4

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	可以使用	关注
	妊娠期妇女	可以使用	关注
	哺乳期妇女	可以使用,但应暂停哺乳	关注
特殊病理状态	肾功能异常	无需调整剂量	关注
	肝功能异常	严重肝功能不全时给药日剂量≤20 mg	慎用
禁忌		(1)已知对奥美拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任一成分过敏者;(2)禁与奈非那韦、利匹韦林合用	禁用
相互作用	奥美拉唑对其他药物的影响	(1)奥美拉唑抑制胃酸分泌,联用使药物吸收增加:地高辛(合用浓度增加,应监测地高辛血药浓度)	慎用
		(2)奥美拉唑抑制胃酸分泌,联用使药物吸收减少:	
		①达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、阿扎那韦、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑	不推荐
		②吗替麦考酚酯(慎用,或使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯)	慎用
		(3)奥美拉唑与甲氨蝶呤联用会降低甲氨蝶呤的清除率,导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有毒性反应。使用大剂量甲氨蝶呤(>500 mg/m^2)的患者应暂停使用奥美拉唑,或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐
		(4)奥美拉唑抑制细胞色素P_{450}(cytochrome P_{450},CYP)2C19酶,影响其他药物代谢:	
		①苯妥英(监测血药浓度),西洛他唑(剂量降为50 mg,每天2次),华法林[监测国际标准化比值(international normalized ratio,INR)和凝血酶原时间],西酞普兰(最大日剂量为20 mg),艾司西酞普兰(减量50%)	慎用
		②氯吡格雷(避免联用;当使用奥美拉唑时,应考虑使用其他药物进行抗血小板治疗)	不推荐
		(5)奥美拉唑通过CYP3A4酶代谢,竞争性抑制其他药物代谢:他克莫司、伏立康唑(监测血药浓度)	慎用
		(6)作用机制不明:沙奎那韦(减量)	不推荐
	其他药物对奥美拉唑的影响	(1)CYP3A4/CYP2C19酶抑制剂,影响奥美拉唑代谢:克拉霉素、伏立康唑(卓-艾综合征、重度肝功能不全或长期治疗时可能需要调整奥美拉唑剂量)	慎用
		(2)CYP3A4/CYP2C19酶诱导药,影响奥美拉唑代谢:利福平(避免联用)	不推荐

表5　奥美拉唑(口服制剂)的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃食管反流病;(2)消化性溃疡;(3)NSAIDs相关性溃疡;(4)卓-艾综合征;(5)幽门螺杆菌感染根除	不推荐
用法用量	成人	(1)胃食管反流病:	不推荐
		①对于诊断性治疗者,20 mg,口服,每天2次,疗程1～2周;如服药后症状明显改善,则支持治疗与酸相关的胃食管反流病	
		②对于初始治疗者,20 mg,口服,每天1～2次,疗程至少8周;当用于合并食管裂孔疝的胃食管反流病以及重度(LA-C和LA-D级)食管炎[a]患者时,40 mg,口服,每天2次,疗程至少8周	
		③对于维持治疗者,其中非糜烂性反流病及轻度(LA-A和LA-B级)[a]食管炎患者,可按需治疗或隔日治疗(2 d给药1次);症状复发或仍存在胃食管反流病的患者以及重度糜烂性食管炎或Barreet食管患者,按原剂量(20 mg)或减半剂量(10 mg)治疗,每天1次,需长期维持治疗	
		(2)消化性溃疡:20 mg,口服,每天1～2次,胃溃疡患者疗程6～8周,十二指肠溃疡患者疗程4～6周,存在高危因素和巨大溃疡者,建议适当延长疗程至12周	
		(3)NSAIDs相关性溃疡:	
		①用于NSAIDs相关性溃疡的预防时,对于曾有、特别是近期发生溃疡并发症或存在1个及以上危险因素[a]的患者,应给予奥美拉唑20 mg,口服,每天1次;使用双联抗血小板治疗存在上消化道出血高风险的患者,联合使用奥美拉唑3～6个月,6个月后改为H_2受体阻滞剂或间断服用	
		②用于NSAIDs相关性溃疡的治疗时,20 mg,口服,每天1次,疗程4～8周	
		(4)卓-艾综合征:60 mg,口服,每天1次;以后单日总剂量可根据病情调整为20～120 mg,当单日总剂量超过80 mg时需分2次服用,最大日剂量为120 mg	
		(5)幽门螺杆菌感染根除治疗:20 mg,口服,每天2次,疗程14 d	
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	口服分剂量(儿童)	对于无法整粒(胶囊或肠溶片剂)吞服的低年龄段儿童,可选择采用微囊或多单元微囊系统制剂工艺所制的PPIs肠溶颗粒、肠溶片或肠溶胶囊,去壳后准确分取所需剂量的内容物伴水或果汁吞服,分取的微囊颗粒不得粉碎、咀嚼或溶解后服用	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	可以使用	关注
	妊娠期妇女	可以使用	关注
	哺乳期妇女	可以使用,但应暂停哺乳	关注
特殊病理状态	肾功能异常	无需调整剂量	关注
	肝功能异常	严重者日剂量≤20 mg	慎用
禁忌		(1)已知对奥美拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任一成分过敏者;(2)禁与奈非那韦、阿扎那韦、利匹韦林联用	禁用
相互作用		同奥美拉唑注射剂(表4)	

a:内镜下胃食管反流病分级(洛杉矶分级法)——(1)正常(食管黏膜无破损);(2)LA-A级(1处或1处以上黏膜破损,破损处长径<5 mm);(3)LA-B级(2处或2处以上黏膜破损,破损处长径>5 mm,但没有融合性病变);(4)LA-C级(黏膜破损有融合,但<75%的食管周径);(5)LA-D级(黏膜破损有融合,至少达到75%的食管周径)

表6　艾司奥美拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃食管反流病；(2)急性胃或十二指肠溃疡出血的低危（Forrest分级Ⅱc～Ⅲ级）患者；(3)降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再出血风险；(4)预防重症患者应激性溃疡出血	不推荐
用法用量	成人	(1)胃食管反流病：20～40 mg，静脉注射或静脉滴注，每天1次；反流性食管炎：40 mg，静脉注射或静脉滴注，每天1次；胃食管反流病的症状治疗：20 mg，静脉注射或静脉滴注，每天1次。本品通常应短期用药（不超过7 d），一旦可能，应转为口服给药 (2)急性胃或十二指肠溃疡出血低危（Forrest分级Ⅱc～Ⅱ）患者：40 mg，每12 h给药1次，静脉注射或静脉滴注，疗程5 d (3)降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后72 h内再出血风险：80 mg，持续静脉注射30 min，随后以8 mg/h持续静脉滴注71.5 h，静脉治疗期结束后应进行口服抑酸治疗 (4)预防重症患者应激性溃疡出血： ①对于严重创伤、重症患者，应在危险因素出现后给予PPIs（艾司奥美拉唑40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次）治疗；当患者病情稳定、可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转时，可逐渐停药 ②对拟行重大手术或兼具危险因素的择期手术患者，若存在SRMD的危险因素，可在术前应用PPIs（艾司奥美拉唑40 mg，静脉滴注或静脉注射，每天2次）。当患者病情稳定、可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转时，可逐渐停药	不推荐
	给药途径	静脉注射或静脉滴注	禁用
	溶媒	0.9%氯化钠注射液	禁用
	溶媒配制及输注时间	加5 mL的0.9%氯化钠注射液至本品小瓶内，作为配置溶液 (1)静脉注射： ①40 mg，用5 mL配置溶液（8 mg/mL），静脉注射时间至少3 min ②20 mg，用2.5 mL（即一半）配置溶液（8 mg/mL），静脉注射时间至少3 min，剩余溶液应丢弃 (2)静脉滴注： ①40 mg，将5 mL配置溶液稀释至100 mL的0.9%氯化钠注射液中，静脉滴注时间应为10～30 min ②20 mg：将5 mL配置溶液稀释至100 mL的0.9%氯化钠注射液中，静脉滴注50 mL（即一半），滴注时间应为10～30 min，剩余溶液应丢弃 (3)80 mg推注剂量：将2份5 mL配置溶液稀释在100 mL的0.9%氯化钠注射液中，静脉注射给药30 min (4)8 mg/h：将上述配置溶液按8 mg/h持续静脉滴注71.5 h	不推荐
	配制后存放时间	30 ℃以下保存，12 h内使用	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	说明书指出没有相关研究数据	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限，应慎重	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究。因此，在哺乳期间不应使用本品，如需使用，应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能损害的患者无需调整剂量。对于严重肾功能不全的患者，由于该药的临床经验有限，治疗时应慎重	慎用
	肝功能异常	(1)消化性溃疡出血内镜止血后应用高剂量艾司奥美拉唑时，肝功能受损患者80 mg静脉推注剂量不需调整；伴有轻至中度（Child-Pugh A级和B级）肝功能损害患者的最大持续滴注速度不超过6 mg/h，伴有重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者的最大持续滴注速度不超过4 mg/h (2)其他适应证：轻、中度肝功能损害患者无需调整剂量；重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者的最大日剂量为20 mg	慎用
禁忌		(1)已知对艾司奥美拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任何其他成分过敏者禁用；(2)禁与奈非那韦联用，不推荐与阿扎那韦、沙奎那韦联用	禁用
相互作用	艾司奥美拉唑对其他药物的影响	(1)艾司奥美拉唑抑制胃酸分泌，联用使药物吸收增加：地高辛（注意监测地高辛血药浓度）	慎用
		(2)艾司奥美拉唑抑制胃酸分泌，联用使药物吸收减少： ①厄洛替尼、达沙替尼、吉非替尼、阿扎那韦、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、多西环素 ②吗替麦考酚酯（慎用，或使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯）	 不推荐 慎用
		(3)艾司奥美拉唑与甲氨蝶呤联用：艾司奥美拉唑可抑制肾小管上皮细胞有机离子转运体、乳腺癌耐药蛋白等转运体的活性，阻碍甲氨蝶呤外排，与大剂量甲氨蝶呤联用时，后者的清除延缓，毒性增加。使用甲氨蝶呤的患者应暂停使用艾司奥美拉唑，或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐
		(4)艾司奥美拉唑抑制CYP2C19酶，影响其他药物代谢： ①苯妥英（监测血药浓度），西酞普兰（最大日剂量为20 mg），艾司西酞普兰（减量50%），华法林（注意监测INR和凝血酶原时间） ②氯吡格雷（不鼓励与氯吡格雷同时使用）	 慎用 不推荐
		(5)艾司奥美拉唑通过CYP3A4酶代谢，竞争性抑制他克莫司代谢（注意监测他克莫司血药浓度）	慎用
	其他药物对艾司奥美拉唑的影响	(1)CYP3A4/CYP2C19酶抑制剂，影响艾司奥美拉唑的代谢：克拉霉素/伏立康唑（卓-艾综合征、重度肝功能不全或长期治疗时可能需调整艾司奥美拉唑剂量）	慎用
		(2)CYP3A4/CYP2C19酶诱导药，影响艾司奥美拉唑的代谢：利福平（避免联用）	不推荐

表7　艾司奥美拉唑（口服制剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃食管反流病：①反流性食管炎的治疗；②已经治愈的食管炎患者预防复发的长期治疗；③胃食管反流病的症状控制 (2)与适当的抗菌疗法联合用于根除幽门螺杆菌：①愈合与幽门螺杆菌感染相关的十二指肠溃疡；②防止与幽门螺杆菌相关的消化性溃疡复发 (3)需要持续NSAIDs治疗的患者：与NSAIDs相关的胃溃疡治疗	不推荐
用法用量	成人	(1)胃食管反流病： ①对于反流性食管炎患者的治疗，40 mg，口服，每天1次，连服4周；对于食管炎未治愈或持续有症状的患者，建议再服药治疗4周 ②对于已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗，20 mg，口服，每天1次 ③对于胃食管反流病的症状控制，其中没有食管炎的患者20 mg，口服，每天1次；如果用药4周症状未获控制，应作进一步的检查；一旦症状消除，随后的症状控制可采用按需治疗（20 mg，口服，每天1次）。对于使用NSAIDs治疗伴有发生胃及十二指肠溃疡危险的患者，随后的症状控制不推荐采用按需治疗 (2)与适当的抗菌疗法联合用于根除幽门螺杆菌：20 mg，口服，每天2次，共14 d (3)需持续使用NSAIDs治疗的患者，与NSAIDs相关的胃溃疡治疗：20 mg，口服，每天1次，疗程4～8周	不推荐
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	服用方法	(1)药片应和液体一起并整片吞服，而不应当咀嚼或压碎 (2)对于存在吞咽困难的患者，可将片剂溶于半杯不含碳酸盐的水中（不应使用其他液体，因肠溶包衣可能被溶解），搅拌，直至片剂完全崩解，立即或在30 min内服用，再加入半杯水漂洗后饮用。微丸绝不应被嚼碎或压破。对于不能吞咽的患者，可将片剂溶于不含碳酸盐的水中，并通过胃管给药	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	说明书指出无相关研究数据，参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限，应慎重	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究，因此在哺乳期间不应使用本品，如需使用，应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能损害的患者无需调整剂量，但对于严重肾功能不全的患者，由于该药的临床经验有限，治疗时应慎重	慎用
	肝功能异常	轻、中度肝功能损害患者无需调整剂量，重度（Child-Pugh C级）肝功能损害患者的最大日剂量为20 mg	慎用
禁忌		(1)已知对艾司奥美拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任何其他成分过敏者禁用；(2)禁与奈非那韦联用，不推荐与阿扎那韦、沙奎那韦联用	禁用
相互作用		同艾司奥美拉唑注射剂（表6）	

表8　泮托拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)十二指肠溃疡；(2)胃溃疡；(3)中、重度反流性食管炎；(4)十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合型胃溃疡等引起的急性上消化道出血	不推荐
用法用量	成人	(1)十二指肠溃疡、胃溃疡及中、重度反流性食管炎：40 mg，静脉注射或静脉滴注，每天1次。短期（不超过7～10 d）用于不宜使用口服药物的患者；一旦患者可以口服药物，则不可继续使用注射用泮托拉唑 (2)十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合型胃溃疡等引起的急性上消化道出血：40～80 mg，静脉注射或静脉滴注，每天1～2次。短期（不超过7～10 d）用于不宜口服药物的患者；一旦患者可以口服药物，则不可继续使用注射用泮托拉唑	不推荐
	给药途径	静脉注射或静脉滴注	禁用
	溶媒	0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液	禁用
	溶媒配制及输注时间	静脉注射：40 mg溶于10 mL的0.9%氯化钠注射液中，注射时间＞2 min 静脉滴注：40 mg溶于100～250 mL的0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液中，15～60 min内滴完	不推荐
	配制后存放时间	配制后3 h内使用	不推荐
特殊人群	老人	推荐从低剂量开始使用，考虑短疗程方案	慎用
	儿童	说明书指出无相关临床资料	不推荐
	妊娠期妇女	权衡利弊后使用	不推荐
	哺乳期妇女	暂停哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	剂量一般不应超过40 mg	慎用
	肝功能异常	肝功能Child-Pugh C级患者的日剂量≤20 mg	慎用
禁忌		对本品或苯并咪唑类化合物过敏者禁用	禁用
相互作用	泮托拉唑对其他药物的影响	(1)泮托拉唑抑制胃酸分泌，联用使药物吸收减少：	
		①吉非替尼、达沙替尼、厄洛替尼、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑	不推荐
		②吗替麦考酚酯（慎用，或使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯）	慎用
		(2)泮托拉唑抑制CYP2C19酶，影响其他药物代谢：	
		①华法林（监测INR和凝血酶原时间）	慎用
		②氯吡格雷（当使用允许剂量的泮托拉唑时，不必调整氯吡格雷的剂量）	关注
		(3)泮托拉唑与甲氨蝶呤联用会降低甲氨蝶呤的清除率，导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有毒性反应。使用大剂量甲氨蝶呤（＞500 mg/m^2）的患者应暂停使用泮托拉唑，或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐
		(4)泮托拉唑通过CYP3A4酶代谢，竞争性抑制其他药物代谢：他克莫司、伏立康唑（监测血药浓度）	慎用
		(5)泮托拉唑与奈非那韦合用：不推荐联用	不推荐

表9　泮托拉唑（口服制剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)十二指肠溃疡;(2)胃溃疡;(3)中、重度反流性食管炎;(4)与其他药物配伍能够根除幽门螺杆菌感染,以减少该微生物感染所致的十二指肠溃疡和胃溃疡的复发	不推荐
用法用量	成人	(1)十二指肠溃疡:40 mg,口服,每天1次。个别病例在其他治疗方法无效的情况下,可每天80 mg。疗程2周,如不够,可再延长治疗2周 (2)胃溃疡:40 mg,口服,每天1次。个别病例在其他治疗方法无效的情况下,可每天80 mg。疗程4周,如不够,可再延长治疗4周 (3)中、重度反流性食管炎:40 mg,口服,每天1次。个别病例在其他治疗方法无效的情况下,可每天80 mg。疗程4周,如不够,可再延长治疗4周 (4)与其他药物配伍用于根除幽门螺杆菌感染:40 mg,口服,每天2次,疗程14 d	不推荐
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
特殊人群	老人	推荐从低剂量开始使用,密切监测不良反应,考虑短疗程方案	慎用
	儿童	说明书指出无相关临床资料。本共识推荐可用于儿童胃食管反流病/反流性食管炎治疗,参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	妊娠期妇女	权衡利弊后使用	不推荐
	哺乳期妇女	如需使用,应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	不超过40 mg	慎用
	肝功能异常	严重肝功能损害患者的日剂量不超过20 mg	慎用
禁忌		(1)已知对本品中任何成分过敏者禁用;(2)在根除幽门螺杆菌感染的联合治疗中,伴有中、重度肝肾功能损害的患者禁用	禁用
相互作用		同泮托拉唑注射剂(表8)	

表10　兰索拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		用于口服疗法不适用且伴有出血的胃溃疡、十二指肠溃疡、急性应激性溃疡、急性胃黏膜损伤	不推荐
用法用量	成人	30 mg,静脉滴注,每天2次,疗程不超过7 d。一旦患者可以口服药物,应换为口服剂型	不推荐
	给药途径	静脉滴注(使用时应配有孔径为1.2 μm的过滤器,以便去除输液过程中可能产生的沉淀物)	禁用
	溶媒	0.9%氯化钠注射液	禁用
	溶媒配制及输注时间	30 mg用100 mL的0.9%氯化钠注射液稀释,静脉滴注时间不少于30 min	不推荐
	配制后存放时间	尽快使用,勿保存	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	说明书指出儿童使用该药的临床资料有限	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限,应在利大于弊时使用	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究,因此在哺乳期间不应使用本品,如需使用,应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能低下者:15 mg,静脉滴注,每天1次	慎用
	肝功能异常	重度肝损伤者:15 mg,静脉滴注,每天1次	慎用
禁忌		(1)对兰索拉唑及本品中任一成分过敏的患者禁用;(2)正在使用阿扎那韦、利匹韦林的患者禁用	禁用
相互作用	兰索拉唑对其他药物的影响	(1)兰索拉唑抑制胃酸分泌,联用使药物吸收增加:地高辛(监测地高辛血药浓度)	慎用
		(2)兰索拉唑抑制胃酸分泌,联用使药物吸收减少: ①吉非替尼、达沙替尼、厄洛替尼、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑 ②吗替麦考酚酯(慎用,或使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯)	 不推荐 慎用
		(3)兰索拉唑与甲氨蝶呤联用会降低甲氨蝶呤的清除率,导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有毒性反应。使用大剂量甲氨蝶呤(>500 mg/m^2)的患者应暂停使用兰索拉唑,或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐
		(4)兰索拉唑抑制CYP2C19酶,影响其他药物代谢:华法林(监测INR和凝血酶原时间),苯妥英(监测苯妥英血药浓度),氯吡格雷(与允许剂量的兰索拉唑联用时,无需调整氯吡格雷的剂量)	慎用
		(5)兰索拉唑通过CYP3A4酶代谢,竞争性抑制其他药物代谢:他克莫司、伏立康唑(监测血药浓度)	慎用
	其他药物对兰索拉唑的影响	CYP3A4/CYP2C19酶诱导剂,影响兰索拉唑的代谢:利福平(避免联用)	不推荐

表11　兰索拉唑（口服制剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃溃疡;(2)十二指肠溃疡;(3)吻合口溃疡;(4)卓-艾综合征;(5)反流性食管炎;(6)幽门螺杆菌感染根除	不推荐
用法用量	成人	(1)胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡、卓-艾综合征:30 mg,口服,每天1次。胃溃疡、吻合口溃疡患者连续服用8周;十二指肠溃疡患者连续服用6周 (2)反流性食管炎:30 mg,口服,每天1次,连续服用8周;反复发作和复发性反流性食管炎的维持治疗:15 mg,口服,每天1次,若症状缓解不明显可加量至30 mg (3)幽门螺杆菌感染根除:30 mg,口服,每天2次,疗程10 d或14 d	不推荐
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
特殊人群	老人	15 mg,口服,每天1次	不推荐
	儿童	说明书指出儿童使用该药的临床资料有限。本共识推荐可用于儿童胃食管反流病/反流性食管炎治疗,参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限,应在利大于弊时使用	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究,因此在哺乳期间不应使用本品,如需使用,应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能低下者:15 mg,口服,每天1次	慎用
	肝功能异常	重度肝损伤者:15 mg,口服,每天1次	慎用
禁忌		(1)对兰索拉唑过敏者禁用;(2)禁与人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制药(如阿扎那韦、奈非那韦)同时服用	禁用
相互作用		同兰索拉唑注射剂(表10)	

表12　雷贝拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		口服疗法不适用的胃、十二指肠溃疡出血	不推荐
用法用量	成人	20 mg，静脉滴注，每天1～2次，疗程不超过5 d。一旦患者可以口服药物，应换为口服剂型	不推荐
	给药途径	静脉滴注	禁用
	溶媒	0.9%氯化钠注射液	禁用
	溶媒配制及输注时间	以5 mL的0.9%氯化钠注射液溶解，再将溶解后的药液加至100 mL的0.9%氯化钠注射液中，15～30 min内滴注完毕	不推荐
	配制后存放时间	2 h内使用	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	说明书指出儿童用药的安全性、有效性尚未建立	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限，应在利大于弊时使用	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究，因此在哺乳期间不应使用本品，如需使用，应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	无需调整剂量	关注
	肝功能异常	严重肝功能损害的患者慎用	慎用
禁忌		(1)已知对雷贝拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任一成分过敏者禁用；(2)禁止与阿扎那韦、利匹韦林合用	禁用
相互作用	雷贝拉唑对其他药物的影响	(1)雷贝拉唑抑制胃酸分泌，联用使药物吸收增加：地高辛（注意监测血药浓度）	关注
		(2)雷贝拉唑抑制胃酸分泌，联用使药物吸收减少： ①吉非替尼、达沙替尼、厄洛替尼、酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑 ②吗替麦考酚酯（慎用，或使用肠溶剂型的吗替麦考酚酯），阿扎那韦（禁止合用）	 不推荐 慎用
		(3)雷贝拉唑与甲氨蝶呤联用会降低甲氨蝶呤的清除率，导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有毒性反应。使用大剂量甲氨蝶呤（>500 mg/m^2）的患者应暂停使用雷贝拉唑，或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐
		(4)雷贝拉唑抑制CYP2C19酶，影响其他药物代谢：华法林（监测INR和凝血酶原时间），氯吡格雷（当使用允许剂量的雷贝拉唑时，不必调整氯吡格雷剂量）	关注
		(5)雷贝拉唑通过CYP3A4酶代谢，竞争性抑制其他药物代谢：他克莫司、伏立康唑（监测血药浓度）	慎用

表13　雷贝拉唑（口服制剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)胃溃疡；(2)十二指肠溃疡；(3)吻合口溃疡；(4)反流性食管炎；(5)卓-艾综合征；(6)胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺杆菌	不推荐
用法用量	成人	(1)胃溃疡、十二指肠溃疡、吻合口溃疡：10 mg，口服，每天1次；根据病情可增加至20 mg，口服，每天1次。疗程：胃溃疡6～8周，十二指肠溃疡4～6周，吻合口溃疡8周，存在高危因素和巨大溃疡者12周 (2)反流性食管炎：10 mg，每天1次；根据病情可增加至20 mg，口服，每天1次；一般情况下疗程不超过8周。持续发作和复发性反流性食管炎的维持治疗：10 mg，每天1次 (3)胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺杆菌：10 mg，口服，每天2次，疗程10 d或14 d (4)卓-艾综合征：每天1次，开始剂量60 mg，然后根据患者需要进行调整	不推荐
	儿童	参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	
特殊人群	老人	无需调整剂量，慎重使用	关注
	儿童	说明书指出缺乏儿童临床用药经验和安全性研究资料。本共识推荐可用于儿童胃食管反流病/反流性食管炎的治疗，参见“2 PPIs审方推荐意见”部分	不推荐
	妊娠期妇女	利大于弊时可以使用	不推荐
	哺乳期妇女	避免使用	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	无需调整剂量	关注
	肝功能异常	轻、中度肝功能损害者无需调整剂量；重度肝功能损害者应避免使用本品，必须使用时应监测不良反应	慎用
禁忌		(1)已知对雷贝拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任一成分过敏者禁用；(2)禁止与阿扎那韦、利匹韦林合用	禁用
相互作用		同雷贝拉唑注射剂（表12）	

表14　艾普拉唑（注射剂）的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		消化性溃疡出血	不推荐
用法用量	成人	起始剂量20 mg，后续每次10 mg，每天1次，连用3 d。疗程结束后，可根据患者情况改为口服制剂	不推荐
	给药途径	静脉滴注	禁用
	溶媒	0.9%氯化钠注射液	禁用
	溶媒配制及输注时间	本品10 mg完全溶解于100 mL的0.9%氯化钠注射液中，用带有过滤装置的输液器静脉滴注。当起始剂量为20 mg时，用200 mL的0.9%氯化钠注射液溶解，30 min内滴注完毕	禁用
	配制后存放时间	配制好的溶液需在3 h内用完	不推荐

续表14

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	临床资料有限	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限,应在利大于弊时使用	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究,因此在哺乳期间不应使用本品,如需使用,应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能不全者慎用	慎用
	肝功能异常	肝功能不全者慎用	慎用
禁忌	禁忌	对艾普拉唑、其他苯并咪唑类化合物或本品中任何其他成分过敏者禁用	禁用
相互作用	艾普拉唑对其他药物的影响	(1)由于艾普拉唑可抑制胃酸分泌,影响依赖于胃内pH吸收的药物(如酮康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、厄洛替尼、吉非替尼等)的生物利用度,联用时应注意调整剂量或避免合用	不推荐
		(2)艾普拉唑属于CYP3A4酶的弱抑制剂,可影响其他药物代谢:可升高咪达唑仑的血药浓度	慎用
		(3)不建议将艾普拉唑和阿扎那韦或奈非那韦联用,可能将大幅降低阿扎那韦或奈非那韦的血药浓度,使其疗效降低,产生耐药性	不推荐
		(4)艾普拉唑与甲氨蝶呤联用会降低甲氨蝶呤的清除率,导致甲氨蝶呤血浆水平升高并伴有毒性反应。使用大剂量甲氨蝶呤(>500 mg/m^2)的患者应暂停使用艾普拉唑,或使用H_2受体阻滞剂替代治疗	不推荐

表15　艾普拉唑(口服制剂)的审方规则

审核指标	审核类型	审核内容	超出规则的警示级别
适应证		(1)十二指肠溃疡;(2)反流性食管炎;(3)幽门螺杆菌感染根除	不推荐
用法用量	成人	(1)十二指肠溃疡:5~10 mg,口服,每天1次,疗程4周;或遵医嘱 (2)反流性食管炎:10 mg,口服,每天1次,连服4周。对于未治愈的患者建议再服药4周;对于已经治愈但持续有症状的患者,可每天5 mg,再服药4周;或遵医嘱 (3)幽门螺杆菌感染根除:5 mg,口服,每天2次,疗程10 d或14 d	不推荐
	儿童	参见"2 PPIs审方推荐意见"部分	不推荐
特殊人群	老人	无需调整剂量	关注
	儿童	说明书指出儿童无资料,婴幼儿禁用。本共识推荐可用于儿童胃食管反流病/反流性食管炎的治疗,参见"2 PPIs审方推荐意见"部分	不推荐
	妊娠期妇女	临床资料有限,应在利大于弊时使用	不推荐
	哺乳期妇女	未在哺乳期妇女中进行过相关研究,因此在哺乳期间不应使用本品,如需使用,应停止哺乳	不推荐
特殊病理状态	肾功能异常	肾功能不全者慎用	慎用
	肝功能异常	肝功能不全者慎用	慎用
禁忌	禁忌	对艾普拉唑、其他苯并咪唑类化合物或对本品中任何其他成分过敏者禁用	禁用
相互作用		同艾普拉唑注射剂(表14)	

2　PPIs审方推荐意见

本部分针对"1"项下PPIs基础审方规则中未涵盖的部分临床应用情形,在参考已有相关指南及专家共识的基础上,以问题为导向,采用GRADE评价方法,联合国内多家医疗机构的临床专家、药学专家和循证专家等召开项目启动会、问题研讨会及专家研讨会等,并进行了两轮专家意见征询和修改,最终形成了12条审方推荐意见,详见表16。

表16　PPIs在部分临床应用中的审方推荐意见

序号	临床应用	推荐意见	推荐强度/证据质量
1	用于慢性胃炎或功能性消化不良	用药指征:慢性胃炎或功能性消化不良患者只有在下列情况下可口服PPIs治疗——(1)以胃黏膜糜烂和/或以上腹痛、反酸、烧灼感等为主要症状的慢性胃炎患者;(2)以上腹痛、灼烧感为主要症状的功能性消化不良患者[6-9]	1/B
		药物选择及用法用量:所有PPIs口服制剂均可使用(常规用量,口服,每天1次),具体用法用量详见表17[5,10-11]	指南推荐,不适用证据质量分级
2	用于急性胰腺炎	用药指征:急性胰腺炎患者可使用PPIs[12-17]	2/D
		药物选择及用法用量:所有PPIs注射剂均可使用(常规用量,静脉滴注,每天2次),具体用法用量详见表18[18]	指南推荐,不适用证据质量分级
3	用于伴有咽喉症状的胃食管反流病	用药指征:可用于伴有咽喉症状的胃食管反流病患者,特别是酸反流患者[19-21]	1/B
		药物选择及用法用量:所有PPIs口服制剂均可使用(常规用量,口服,每天2次),疗程8~12周[19-21]	1/B
4	采用PPIs为基础的高剂量二联疗法用于根除幽门螺杆菌的补救治疗	用药指征:高剂量二联疗法治疗方案可用于幽门螺杆菌根除的补救治疗。高剂量二联疗法治疗方案是指PPIs(常规用量,口服,每天4次)+阿莫西林(0.75 g,口服,每天4次),疗程14 d[22-27]	2/B
		药物选择及用法用量:高剂量二联疗法中的PPIs现多选用受肝药酶基因多态性影响较小的艾司奥美拉唑和雷贝拉唑。推荐艾司奥美拉唑(20 mg,口服,每天4次),或雷贝拉唑(10或20 mg,口服,每天4次)[24,28-33]	参考相关综述,不适用证据质量分级

a:《指导原则》指出,发生应激性溃疡的潜在危险因素包括——(1)加强护理病房(intensive care unit,ICU)住院时间>1周;(2)粪便隐血持续时间>3 d;(3)大剂量使用糖皮质激素(剂量>氢化可的松250 mg/d或其他剂量相当的药物);(4)联合使用NSAIDs

续表16

序号	临床应用	推荐意见	推荐强度/证据质量
5	用于肿瘤患者	(1)用药指征:治疗由化疗药或使用糖皮质激素进行化疗预处理等所致的胃黏膜损伤及出血[34-35]	1/A
		药物选择及用法用量:所有PPIs注射剂都可使用,具体用法用量详见表19[36]	说明书和指南推荐,不适用证据质量分级
		(2)用药指征:改善因化疗呕吐所致的贲门撕裂、反流性食管炎等[37]	1/B
		药物选择及用法用量:所有PPIs口服制剂及奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑注射剂均可使用,具体用法用量详见表20。治疗反流性食管炎时,单用PPIs治疗无效可改用双倍剂量,一种PPIs无效可尝试换用另一种[38]	说明书和指南推荐,不适用证据质量分级
		(3)用药指征:改善肿瘤患者化疗后出现的因胃酸增多所致的胃灼热等症状[39]	2/C
		药物选择及用法用量:奥美拉唑20 mg,口服,每天1次[39]	说明书和指南推荐,不适用证据质量分级
		(4)用药指征:预防有应激性溃疡高危因素的肿瘤患者出现黏膜损伤、应激性溃疡和出血[40]	1/C
		药物选择及用法用量:注射用奥美拉唑钠40 mg,静脉滴注,每天2次;或注射用艾司奥美拉唑钠40 mg,静脉滴注,每天2次[40]	说明书和指南推荐,不适用证据质量分级
6	用于儿童酸相关疾病	(1)用药指征:用于儿童胃食管反流病及反流性食管炎治疗或症状缓解[41-42]	1/C
		药物选择及用法用量详见表21[43-44]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(2)用药指征:用于儿童幽门螺杆菌根除治疗[44,46-47]	1/A
		药物选择及用法用量:奥美拉唑0.6～1.0 mg/(kg·d),口服,每天2次,早晚餐前0.5～1 h服用,疗程10～14 d。低龄儿童可增加剂量至1.5～2.5 mg/(kg·d)[44]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(3)用药指征:用于以上腹痛综合征为主要表现的4岁以上儿童功能性消化不良[44,48-50]	指南推荐,不适用证据质量分级
		药物选择及用法用量:奥美拉唑0.6～1.0 mg/(kg·d),餐前0.5～1 h口服,每天1次,疗程10～14 d[44,48-50]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(4)用药指征:用于儿童消化性溃疡、慢性胃炎的治疗[44-45,49,51]	指南推荐,不适用证据质量分级
		药物选择及用法用量:奥美拉唑0.6～0.8 mg/(kg·d),早餐前0.5～1 h口服,每天1次,疗程2～4周(十二指肠溃疡疗程4～6周,胃溃疡疗程6～8周,对于存在高危因素和巨大溃疡者建议适当延长疗程)。慢性胃炎患儿应在胃黏膜存在糜烂表现时,使用PPIs常规剂量治疗[44-45,49,51]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(5)用药指征:用于儿童消化道出血的治疗[44-45,49,51]	指南推荐,不适用证据质量分级
		药物选择及用法用量:奥美拉唑1～4 mg/(kg·d),静脉滴注,每12 h给药1次,最大剂量不超过40 mg/d,连用3～5 d[44-45,49,51]	指南推荐,不适用证据质量分级
7	针对《指导原则》提出的单纯具备1项潜在危险因素的患者[a],预防应激性溃疡	用药指征:针对单纯具备1项潜在危险因素的患者,可口服PPIs预防应激性溃疡[52-54]	1/B
		药物选择及用法用量:所有PPIs口服制剂均可使用(常规剂量,每天1～2次)[53-55]	指南推荐,不适用证据质量分级
8	预防NSAIDs相关性溃疡	用药指征:当NSAIDs溃疡并发症的风险等级为中、高风险时,可使用PPIs预防。NSAIDs溃疡并发症的风险等级及预防建议详见表22[56-61]	1/A
		药物选择及用法用量:奥美拉唑20 mg,口服,每天1次;危险因素消除为停药指征[59-61]	指南推荐,不适用证据质量分级
9	急性非静脉曲张性上消化道出血停止后的序贯治疗	药物选择:使用口服PPIs序贯治疗时,所有PPIs口服制剂均可使用[11,36,62]	1/D
		用法用量:常规剂量,每天1次,疗程4～8周至溃疡愈合[11,36,62-63]	指南推荐,不适用证据质量分级
10	与抗酸药或H_2受体阻滞剂联合使用	(1)与抗酸药联用指征:PPIs不推荐与单纯具有中和胃酸作用的抗酸药联用,推荐与除中和胃酸外还具有保护胃黏膜、抑制胆汁反流等作用的抗酸药联用[64]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(2)与H_2受体阻滞剂联用指征:仅在患者出现夜间酸突破现象时,可与H_2受体阻滞剂联用[64-70]	2/C
11	用于肝肾功能异常患者	(1)肝功能异常患者:当Child-Pugh分级为A、B级时,不需调整PPIs剂量;当Child-Pugh分级为C级时,应调整奥美拉唑、泮托拉唑、艾司奥美拉唑剂量至≤20 mg/d,兰索拉唑剂量至≤15 mg/d,雷贝拉唑和艾普拉唑应慎用[11,71]	2/D
		(2)肾功能异常患者:当肾功能分期为2期(肾小球滤过率为60～89 mL/min)时,患者存在肾功能异常,兰索拉唑剂量需调整为15 mg/d,其他PPIs剂量不需调整[11,63,72-73]	2/D
12	针对《指导原则》提出近贲门食管部位、胃部疾病的内镜下常见手术或操作	(1)患者行近贲门食管部位、胃部疾病的内镜下常见手术或操作时,若存在人工溃疡延迟愈合的危险因素或术后迟发出血的危险因素,可使用PPIs以预防人工溃疡迟发性出血[11,62,75-79]。近贲门食管部位、胃部疾病的内镜下常见手术或操作包括ESD、EMR、早期胃癌内镜下切除术、内镜下胃壁全层切除术、合并应激性黏膜病变危险因素的择期复杂手术[11,62,64,75]	1/B
		(2)上述手术术后迟发性出血的危险因素包括:操作时间长(>60 min),剥离范围大(切除标本直径>40 mm或面积>10 mm^2或肿瘤直径>20 mm),病变位于胃中下2/3处,使用与胃损伤/出血潜在相关的药物,服用抗栓药物(尤其是≥2种抗血栓药),病变呈平坦或凹陷型,组织类型为癌,病变位于胃小弯侧,合并心脏病、肝硬化、慢性肾病、血液透析、溃疡等[11,63,78]	指南推荐,不适用证据质量分级
		(3)上述手术术后人工溃疡延迟愈合的危险因素包括:切除标本直径>40 mm(或面积>10 mm^2),术中反复电凝止血,凝血功能异常,合并糖尿病等[74]	指南推荐,不适用证据质量分级

表17　PPIs口服制剂用于慢性胃炎或功能性消化不良的用法用量

药物	常规剂量/(mg/d)	维持剂量/(mg/d)	用于慢性胃炎的疗程	用于功能性消化不良的疗程
奥美拉唑	20	10	无相关推荐	4～8周
兰索拉唑	30	15		
泮托拉唑	40	20		
雷贝拉唑	20	10		
艾司奥美拉唑	20	20		
艾普拉唑	5	5		

表18　PPIs注射剂用于急性胰腺炎的用法用量

药物	单次剂量	给药途径	给药频次
奥美拉唑	40 mg	静脉滴注	每天1～2次
兰索拉唑	30 mg		
艾司奥美拉唑	40 mg		
雷贝拉唑	20 mg		
泮托拉唑	40 mg		
艾普拉唑	起始剂量20 mg,后续每次10 mg		

表19　PPIs注射剂用于由化疗药或使用糖皮质激素进行化疗预处理等所致胃黏膜损伤及出血时的用法用量

药物	单次剂量	给药途径	给药频次
奥美拉唑	40 mg	静脉滴注	每天1～2次
兰索拉唑	30 mg		
艾司奥美拉唑	40 mg		
雷贝拉唑	20 mg		
泮托拉唑	40～80 mg		
艾普拉唑	起始剂量20 mg,后续每次10 mg		

表20　PPIs用于改善因化疗呕吐所致贲门撕裂或反流性食管炎等的用法用量

药物	单次剂量/mg	给药途径	给药频次
注射用奥美拉唑钠	40	静脉滴注	每天1～2次
奥美拉唑肠溶胶囊	20	口服	
注射用艾司奥美拉唑钠	20～40	静脉滴注	
艾司奥美拉唑肠溶片	40	口服	
雷贝拉唑钠肠溶片	10～20	口服	
注射用泮托拉唑钠	40	静脉滴注	
泮托拉唑钠肠溶片	40	口服	
艾普拉唑肠溶片	10	口服	
兰索拉唑肠溶胶囊	30	口服	

表21　PPIs口服制剂用于儿童胃食管反流病及反流性食管炎治疗或症状缓解的推荐剂量

药物	适用年龄[a]	剂量/[mg/(kg·d)]	最大日剂量/mg
奥美拉唑	1月龄～1岁	0.5～1.0	40
	>1～16岁	1.0～4.0	
兰索拉唑	1月龄～1岁	0.5～1.0	30
	>1～11岁	2.0	
泮托拉唑	≥5岁	1.0～2.0	40
雷贝拉唑	1～11岁	0.14～1.0	20
艾司奥美拉唑	1月龄～1岁	0.5～1.5	40
	>1～17岁	0.5～2.0	
艾普拉唑	1～11岁	0.2～1.5	20

a:1月龄～1岁的婴儿患者仅限用于治疗明确或可疑胃食管反流病的酸性相关食管损伤(糜烂性食管炎)或缓解症状

表22　NSAIDs溃疡并发症的风险等级及预防建议

风险等级	危险因素[a]	预防建议
高风险	曾有、特别是近期发生过溃疡并发症,或存在≥2个危险因素	停用NSAIDs和阿司匹林;如不能停用,则需优先使用选择性环氧化酶2(cyclooxygenase-2,COX-2)抑制剂+PPIs
中风险	存在1～2个危险因素	单独选用选择性COX-2抑制剂/非选择性NSAIDs+PPIs
低风险	无危险因素	可以使用非选择性NSAIDs

a:危险因素包括——(1)年龄>65岁;(2)高剂量NSAIDs和阿司匹林治疗,或联用2种以上的NSAIDs;(3)有溃疡病史但无并发症;(4)合并使用NSAIDs和阿司匹林、抗凝剂或糖皮质激素

3　结语

本共识是由重庆市医院协会药事管理专委会发起、邀请国内临床和药学专家共同参与制订的指导医疗机构合理使用PPIs的专家共识,是国家卫生健康委办公厅发布《指导原则》后,由协会牵头发布、让《指导原则》落地、让审方更具可操作性的专家共识,希望能为医疗机构开展PPIs人工处方审核和前置审方规则设置与审核提供重要参考,为后续持续开展抗凝药、抗肿瘤药和内分泌药等的审方规则建设提供有价值的参考。

参考文献

[1] ALHAZZANI W,ALSHAMSI F,BELLEY-COTE E,et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients:a net-work meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med,2018,44(1):1-11.

[2] KANTOR E D,REHM C D,HAAS J S,et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012[J]. JAMA,2015,314(17):1818-1831.

[3] SAVARINO V,DULBECCO P,DE BORTOLI N,et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs):need for a reappraisal[J]. Eur J Intern Med,2017,37:19-24.

[4] YING J,LI L C,WU C Y,et al. The status of proton pump inhibitor use:a prescription survey of 45 hospitals in China[J]. Rev Esp Enferm Dig,2019,111(10):738-743.

[5] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于印发质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)的通知:国卫医发〔2020〕973号[EB/OL].(2020-12-09)[2022-02-01]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/9aac2b191c8-44082aac2df73b820948f.shtml.

[6] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见:2017年,上海[J].中华消化杂志,2017,37(11):721-738.

[7] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组.中国功能性消化不良专家共识意见:2015年,上海[J].中国消化杂志,2016,36(4):217-229.

[8] PINTO-SANCHEZM I,YUAN Y H,HASSAN A,et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia[J]. Cochrane Database Syst Rev,2017,11:CD011194.

[9] MOAYYEDI P,LACY B E,ANDREWS C N,et al. ACG and CAG clinical guideline:management of dyspepsia[J].

Am J Gastroenterol,2017,112(7):988-1013.

[10] 安徽省慢性胃炎分级诊疗指南:2016版[J].安徽医学,2017,38(7):813-822.

[11] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人功能性消化不良诊治专家共识[J].中华老年医学杂志,2015,34(7):698-705.

[12] DEMCSÁK A,SOÓS A,KINCSES L,et al. Acid suppression therapy, gastrointestinal bleeding and infection in acute pancreatitis: an international cohort study[J]. Pancreatology,2020,20(7):1323-1331.

[13] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南:2019年,沈阳[J].中华胰腺病杂志,2019,19(5):321-331.

[14] 中华医学会急诊分会,京津冀急诊急救联盟,北京医学会急诊分会,等.急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J].中华急诊医学杂志,2021,30(2):161-172.

[15] YOKOE M, TAKADA T, MAYUMI T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2015,22(6):405-432.

[16] Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), PEZZILLI R,ZERBI A,et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis,2015, 47(7):532-543.

[17] CROCKETT S D,WANI S,GARDNER T B,et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. Gastroenterology,2018,154(4):1096-1101.

[18] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.急性胰腺炎基层诊疗指南:2019年[J].中华全科医师杂志,2019,18(9):819-826.

[19] LECHIEN J R,MOUAWAD F,BARILLARI M R,et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux disease:a systematic review[J]. World J Clin Cases,2019,7(19):2995-3011.

[20] LECHIEN J R,AKST L M,HAMDAN A L,et al. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2019,160(5):762-782.

[21] 汪忠镐,吴继敏,胡志伟,等.中国胃食管反流病多学科诊疗共识[J/OL].中华胃食管反流病电子杂志,2020,7(1):1-28[2022-01-05]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2021&filename=SDFL202001002&uniplatform=NZKPT&v=Uz53ysyhsgnCrFOdhw6ckw3xxx2DpI-vaGhnbqo20nZZAcrAxtKvCr5EmuMIUTt4. DOI:10.3877/ cma.j.issn.2095-8765.2020.01.001.

[22] ZHU Y J, ZHANG Y, WANGT Y, et al. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 17562-84820937115.

[23] GAOC P, ZHANG D, ZHANG T, et al. PPI-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* infection: an update based on a systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter,2020,25(4):e12692.

[24] YANG J,ZHANG Y,FAN L,et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. Am J Gastroenterol,2019,114(3):437-445.

[25] FALLONE C A,CHIBA N,VAN ZANTEN S V,et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. Gastroenterology, 2016, 151 (1):51-69.

[26] World Gastroenterology Organisation. World gastroenterology organisation global guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries[J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45 (5):383-388.

[27] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol,2017,112(2):212-239.

[28] LIMA J J,THOMAS C D,BARBARINO J,et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J]. Clin Pharmacol Ther,2021,109(6):1417-1423.

[29] SHIRAI N, SUGIMOTO M, KODAIRA C, et al. Dual therapy with high doses of rabeprazole and amoxicillin versus triple therapy with rabeprazole, amoxicillin, and metronidazole as a rescue regimen for *Helicobacter pylori* infection after the standard triple therapy[J]. Eur J Clin Pharmacol,2007,63(8):743-749.

[30] YANG J C,LIN C J,WANG H L,et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2015,13(5):895-905.

[31] YANG X,WANG J X,HAN S X,et al. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (7):e14396.

[32] HWONG-RUEY LEOW A, CHANG J V, GOH K L. Searching for an optimal therapy for *H. pylori* eradication:

high-dose proton-pump inhibitor dual therapy with amoxicillin vs. standard triple therapy for 14 days[J]. Helicobacter,2020,25(5):e12723.

[33] SONG Z Q, ZHOU L Y, XUE Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial[J]. Helicobacter,2020,25(6):e12762.

[34] BARKUN A N, ALMADI M, KUIPERS E J, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group[J]. Ann Intern Med,2019,171(11):805-822.

[35] LAINE L, BARKUN A N, SALTZMAN J R, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding[J]. Am J Gastroenterol,2021,116(5):899-917.

[36] 《中华内科杂志》编辑部,《中华医学杂志》编辑部,《中华消化杂志》编辑部,等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南:2018年,杭州[J].中华消化杂志,2019,39(2):80-87.

[37] DEVAULT K R, CASTELL D O, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(1):190-200.

[38] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识[J].中华消化杂志,2020,40(10):649-663.

[39] SARTORI S, TREVISANI L, NIELSEN I, et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury[J]. J Clin Oncol,2000,18(3):463-467.

[40] BRUNO J J, CANADA T W, WAKEFIELD C D, et al. Stress-related mucosal bleeding in critically ill oncology patients[J]. J Oncol Pharm Pract,2009,15(1):9-16.

[41] ROSEN R, VANDENPLAS Y, SINGENDONK M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines:joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2018,66(3):516-554.

[42] 中华医学会儿科学分会消化学组.小儿胃食管反流病诊断治疗方案:试行[J].中华儿科杂志,2006,44(2):96.

[43] 方浩然,李中跃. 2018年北美及欧洲小儿胃肠病、肝病和营养协会儿童胃食管反流及胃食管反流病临床指南解读[J].中华儿科杂志,2019,57(3):181-186.

[44] 王刚,李在玲,谢晓丽,等.儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识:2019年版[J].中国实用儿科杂志,2019,34(12):977-981.

[45] BENNINGA M A, NURKO S, FAURE C , et al.儿童功能性胃肠病罗马Ⅳ标准[J].中华儿科杂志,2017,55(1):4-14.

[46] JONES N L, KOLETZKO S, GOODMAN K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* in children and adolescents: update 2016[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 991-1003.

[47] U.S. Food and Drug Administration. Instructions for usep omeprazole delayed-release capsules omeprazole magnesium for delayed-release oral suspension[EB/OL].(2016-10-12)[2022-03-01]. http://www.astrazeneca-us.com.

[48] 刘文忠.日本《消化性溃疡循证临床实践指南(2015年)》解读[J].胃肠病学,2016,21(3):129-137.

[49] 中华医学会儿科学分会感染消化学组.小儿慢性胃炎、消化性溃疡诊断治疗推荐方案[J].现代实用医学,2004,16(4):249-250.

[50] 许春娣.小儿功能性消化不良的诊断及治疗[J].中国实用儿科杂志,2000,15(7):402-404.

[51] 中华医学会消化病学分会.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南[J].中华内科杂志,2019,58(3):173-180.

[52] WANG Y, YE Z K, GE L, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis[J]. BMJ, 2020,368:16744.

[53] ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis[J]. Am J Health Syst Pharm,1999,56(4):347-379.

[54] EAST Practice Management Guidelines Committee. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis [EB/OL]. [2022-03-01]. https://www.east.org/education/practice-management-guidelines/stress-ulcer-prophylaxis.

[55] WOLFE M M, SACHS G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome[J]. Gastroenterology,2000,118(2 Suppl 1):S9-S31.

[56] YEOMANS N D, TULASSAY Z, JUHÁSZ L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. N Engl J Med,1998,338(11):719-726.

[57] HAWKEY C J, KARRASCH J A, SZCZEPAÑSKI L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflamatory drugs[J]. N Engl J Med,1998,338(11):727-734 .

[58] LANZA F L, CHAN F K L, QUIGLEY E M M, et al.

Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications[J]. Am J Gastroenterol,2009,104(3):728-738.

[59] FREEDBERG D E,KIM L S,YANG Y X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology,2017,152(4):706-715.

[60] HUNT R,LAZEBNIK L B,MARAKHOUSKI Y C,et al. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced gastropathy-ICON-G[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol,2018,8(2):148-160.

[61] JOO M K,PARK C H,KIM J S,et al. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer,2020 revised edition[J]. Gut Liver,2020,14(6):707-726.

[62] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会急诊医学分会,全军急救医学专业委员会,等.急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识:2020版[J].中华急诊医学杂志,2021,30(1):15-24.

[63] 中国药学会医院药学专业委员会,中华医学会临床药学分会,《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组.质子泵抑制剂优化应用专家共识[J].中国医院药学杂志,2020,40(21):2195-2213.

[64] HUNT R,ARMSTRONG D,KATELARIS P,et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: GERD global perspective on gastroesophageal reflux disease[J]. J Clin Gastroenterol,2017,51(6):467-478.

[65] PAN T,WANG Y P,GUO Z,et al. Additional bedtime H_2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough[J]. Cochrane Database Syst Rev,2004(4):CD004275.

[66] MAINIE I,TUTUIAN R,CASTELL D O. Addition of a H_2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough[J]. J Clin Gastroenterol,2008,42(6):676-679.

[67] FACKLER W K,OURS T M,VAEZI M F,et al. Long-term effect of H_2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough[J]. Gastroenterology,2002,122(3):625-632.

[68] KATZ P O,GERSON L B,VELA M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. Am J Gastroenterol,2013,108(3):308-328.

[69] FUCHS K H,BABIC B,BREITHAUPT W,et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc,2014,28(6):1753-1773.

[70] IWAKIRI K,KINOSHITA Y,HABU Y,et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. J Gastroenterol,2016,51(8):751-767.

[71] WEERSINK R A,BOUMA M,BURGER D M,et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis[J]. Br J Clin Pharmacol,2018,84(8):1806-1820.

[72] KAROL M D,MACHINIST J M,CAVANAUGH J M. Pharmacokinetics of lansoprazole in hemodialysis patients[J]. J Clin Pharmacol,1995,35(8):815-820.

[73] KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int,2021,100(4S):S1-S276.

[74] 北京市科委重大项目《早期胃癌治疗规范研究》专家组,柴宁莉,翟亚奇,等.早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见:2018,北京[J].中华胃肠内镜杂志,2019,36(6):381-392.

[75] OH T H,JUNG H Y,CHOI K D,et al. Degree of healing and healing-associated factors of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers after pantoprazole therapy for 4 weeks[J]. Dig Dis Sci,2009,54(7):1494-1499.

[76] NIIMI K,FUJISHIRO M,GOTO O,et al. Prospective single-arm trial of two-week rabeprazole treatment for ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection[J]. Dig Endosc,2012,24(2):110-116.

[77] TOMITA T,KIM Y,YAMASAKI T,et al. Prospective randomized controlled trial to compare the effects of omeprazole and famotidine in preventing delayed bleeding and promoting ulcer healing after endoscopic submucosal dissection[J]. J Gastroenterol Hepatol,2012,27(9):1441-1446.

[78] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中国医师协会消化医师分会.胃内镜黏膜下剥离术围术期指南[J].中国医刊,2017,52(12):12-24.

参考药品说明书版本

注射剂：

注射用奥美拉唑钠（供静脉滴注，商品名：洛赛克），修改日期为2020年11月3日
注射用奥美拉唑钠（供静脉注射，商品名：洛赛克），修改日期为2020年8月31日
注射用艾司奥美拉唑钠（商品名：耐信），修改日期为2021年1月8日
注射用雷贝拉唑钠（生产企业：山东罗欣药业），修改日期为2015年8月13日
注射用泮托拉唑钠（商品名：潘妥洛克），修改日期为2020年9月9日
注射用兰索拉唑（商品名：奥维加），修改日期为2020年12月9日
注射用艾普拉唑钠（商品名：壹丽安），修改日期为2020年12月1日

口服制剂：

奥美拉唑镁肠溶片（商品名：洛赛克 MUPS），修改日期为2020年8月31日
艾司奥美拉唑镁肠溶片（商品名：耐信），修改日期为2020年11月3日
雷贝拉唑肠溶片（商品名：波利特），修改日期为2020年11月4日
泮托拉唑钠肠溶片（商品名：潘妥洛克），修改日期为2020年9月3日
兰索拉唑肠溶胶囊（商品名：达克普隆），修改日期为2020年12月30日
艾普拉唑肠溶片（商品名：壹丽安），修改日期为2017年8月24日

共识专家组（按姓氏汉语拼音排序）

陈东风　中国人民解放军陆军特色医学中心
方　伟　重庆大学附属三峡医院
高　申　海军军医大学第一附属医院
贾运涛　重庆医科大学附属儿童医院
李慧博　北京大学第三医院
李　鹏　首都医科大学附属北京友谊医院
廖　林　重庆市綦江区人民医院
刘　耀　中国人民解放军陆军特色医学中心
钱　妍　重庆医科大学附属第二医院
沈承武　山东省立医院
枉　前[#a]　陆军军医大学第一附属医院
王　石　重庆医科大学附属永川医院
许东航　浙江大学医学院附属第二医院
张秉强　重庆医科大学附属第一医院
张伦碧　重庆市第六人民医院
陈万一　重庆大学附属肿瘤医院
高　建　重庆医科大学附属第二医院
侯晓华　华中科技大学同济医学院附属协和医院
李光灿　重庆市开州区人民医院
李景南　中国医学科学院北京协和医院
李应霞　重庆市第九人民医院
刘世霆　南方医科大学附属南方医院
彭志红　陆军军医大学第一附属医院
邱　峰　重庆医科大学附属第一医院
史　琛　华中科技大学同济医学院附属协和医院
王　强　陆军军医大学第二附属医院
夏培元[#b]　陆军军医大学第一附属医院
徐海燕　重庆市垫江县人民医院
张伶俐　四川大学华西第二医院
郑　斌　重庆市荣昌区中医院

共识编写组（按姓氏汉语拼音排序）

陈　添　重庆医科大学附属儿童医院
杜青青　重庆医科大学附属第二医院
傅　川　重庆医科大学附属永川医院
朗晓琴　陆军军医大学第一附属医院
刘　宇　重庆医科大学附属第一医院
汤怡然　陆军军医大学第一附属医院
幸海燕　中国人民解放军陆军特色医学中心
张　欣　陆军军医大学第一附属医院
邓礼娟　重庆大学附属三峡医院
樊　莉　陆军军医大学第二附属医院
谷文睿　陆军军医大学第一附属医院
刘　丹　陆军军医大学第二附属医院
彭贵琴　重庆大学附属肿瘤医院
王　渝　陆军军医大学第一附属医院
杨　雅　陆军军医大学第一附属医院
詹世鹏　陆军军医大学第一附属医院

#a 通信作者：副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药物治疗学。E-mail：xqwq411@126.com
#b 通信作者：主任药师，博士生导师，博士。研究方向：细菌耐药与感染防治。E-mail：py_xia2013@163.com

基于CiteSpace的我国药品综合评价研究现状分析Δ

肖秘苏*,张剑萍,杨全军,郭　澄#(上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科,上海　200233)

中图分类号　R95　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2022)08-0911-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.08.02

摘　要　目的 分析我国药品综合评价研究的现状。**方法** 运用文献计量学的方法,借助CiteSpace 5.8.R3分析工具,对中国知网中有关药品安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性6个维度文献的研究现状和研究热点进行汇总。**结果与结论** 目前,有关药品安全性和有效性的研究较多,经济性评价研究逐渐增加,而综合6个维度进行药品综合评价的相关研究仍不多见。研究者较为集中,而研究者之间和研究机构之间的合作较少。研究方法以系统综述、Meta分析、临床观察性研究和回顾性研究较为多见;研究药物以抗菌药物、抗肿瘤药和心血管系统疾病药物较为热门。建议建立药品临床综合评价的统一方法和标准,明确药品临床综合评价工作的协调机制,充分运用真实世界数据丰富6个维度内容,对评价各环节实施质量控制,形成证据充分、结果确定的综合性评价报告,推动结果的临床应用。

关键词　药品临床综合评价;CiteSpace;研究现状;研究热点;安全性;有效性;经济性

Analysis of current situation of researches on comprehensive evaluation of drugs in China based on CiteSpace

XIAO Misu, ZHANG Jianping, YANG Quanjun, GUO Cheng (Dept. of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the situation of comprehensive drug evaluation research in China. **METHODS** Using the method of bibliometrics, CiteSpace 5.8.R3 analysis tool was used to summarize the research situation and hotspots from 6 dimensions, such as safety, effectiveness, economy, innovation, suitability and accessibility. **RESULTS & CONCLUSIONS** At present, there were many types of researches on safety and effectiveness. The economic evaluation was increasing. There were still not much researches on the comprehensive evaluation of drugs from 6 dimensions. Researchers were concentrated, and there was less collaboration between researchers or research institutions. In terms of methods, systematic review, meta-analysis, clinical observational research and retrospective research were more common. The topic selection of antibacterial drugs, anti-tumor drugs, and cardiovascular drugs were more popular. It is recommended to establish a unified method and standard for clinical comprehensive evaluation of drugs, clarify the coordination medianism of the comprehensive drug evaluation, make full use of real-world data to enrich the contents of 6 dimensions, implement quality control for all segments of the evaluation, and form a comprehensive evaluation report with sufficient evidence and definite results, so as to promote the clinical application of the results.

KEYWORDS　comprehensive drug evaluation; CiteSpace; research situation; research hotspot; safety; effectiveness; economy

继2019年国家卫生健康委发布《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》[1]之后,国家卫生健康委于2021年发布了《药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)》(以下简称"2021年版指南")[2],以持续推动药品临床综合评价工作标准化、规范化、科学化、同质化,提升药学服务质量,保障临床基本药物的供应与合理使用[3]。2021年版指南虽然介绍了药品临床综合评价的流程、维度及内容,但具体的评价标准、操作方法和实施路径仍处于起步和摸索阶段。基于此,本研究通过对中国知网收录的关于药品临床综合评价的文献进行可视化分析,并对开展评价的主要研究者、研究机构和研究方向进行汇总,以期为国内医疗卫生机构、科研院校和行业协(学)会开展相关药品临床综合评价工作提供可行性建议。

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81873042);上海市临床药学重点专科项目;中国药学会科技开发中心科普项目(No.CMEI2021KPYJ00409);上海交通大学附属第六人民医院院级回顾性临床研究课题(No.沪六院内科字〔2020〕第1号);上海交通大学医学院青年科技创新工作室

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:021-24058789。E-mail:xiaomisu@sjtu.edu.cn

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:gboss@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

以中国知网的中文核心数据库、中文社会科学引文索引数据库和中国科学引文数据库为数据来源，检索主题包括评价、有效性、疗效观察、安全性、不良反应、经济性、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析、最小成本分析、可及性、可获得性、可负担性、创新性、适宜性等，合并中图分类号“R9”进行模糊查询。检索建库起至2021年10月1日的所有相关文献。由2名研究人员独立检索、核对、筛选、确认，以保证文献数据的准确性。前期检索发现，由于不良反应相关研究的文献检索结果已超4万篇，为不影响图形分析结果，本研究在安全性评价维度仅纳入文题中明确标注“安全性评价”的相关研究。由2名研究人员手动剔除资讯、通知、新闻报道、政策解读、征稿启事、无作者/无关键词的文献和重复文献；剩余文献以“RefWork”格式导出，在CiteSpace 5.8.R3软件中进行数据转化后，进行二次除重操作，以最终获得的文献作为本研究的样本文献。

1.2 研究工具及数据清洗

CiteSpace是基于Java语言开发的一款可视化软件，可以对某一学术领域的组织、布局、规律、发展等内容进行可视化呈现[4]。本研究使用5.8.R3版本对检索获得的文献进行可视化分析。在对研究机构进行分析时发现，因导出数据中作者单位之间缺少分隔符，导致部分机构数据重复，故又用Python 3.10软件对数据进行了微调。

2 结果与分析

2.1 文献现状基础分析

最终获得6 092篇文献，涉及有效性评价的有3 676篇，涉及安全性评价的有1 417篇，涉及经济性评价的有1 722篇；涉及创新性、适宜性和可及性维度的相关研究较少，且多在其他研究中被提及，故笔者未对上述3个维度的文献数量进行精确统计。

部分文献同时对多个维度进行了评价，其中同时按照2021年版指南推荐的6个维度（安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性和可及性）进行具体品种药品临床综合评价的文献数量虽在逐年上升，但相关研究总体仍然较少。较新且有代表性的为金春林团队的含钆对比剂的临床综合评价，该研究通过系统文献综述、Meta分析、专家调研和专家论证等方法以打分的方式从上述6个维度对含钆对比剂进行了综合评价[5]。

纳入文献标题以“某药治疗某病的有效性及安全性评价/研究”居多，可见药品的有效性和安全性仍然是药品相关研究的关注重点。对有效性进行评价的文献大多采用观察性研究或回顾性研究方法，且以单中心研究居多；也有不少学者采用系统评价/Meta分析的方法。1 417篇标题为“安全性评价”的相关文献大多是有关某一病种或某一种药物的地区性不良反应数据汇总或相关综述（369篇）。有关经济性评价的文献逐渐增加，主要运用药物经济学或快速卫生技术评估等方法对治疗方案的经济性进行研究，近几年发展较快。例如，上海交通大学的一项研究运用快速卫生技术评估方法评价了3种促排卵药物用于体外受精-胚胎移植的安全性、有效性和经济性，该研究同时使用Meta分析和真实世界数据构建了药物经济学模型进行了成本-效果分析，并对结果开展了敏感性分析[6]。目前，单独针对创新性、适宜性和可及性维度开展的药品综合评价研究较少，典型的有卢杉杉等[7]关于抗肿瘤药的创新性评价研究，王伟等[8]关于我国基本药物可及性研究的Meta分析，还有廖彬池等[9]有关基本药物可及性评价指标体系研究的相关介绍等。

2.2 作者与机构分析

利用CiteSpace 5.8.R3软件，以每1年进行切片，得到作者合作与机构合作网络，分别见图1、图2（图中，每个节点代表1个作者/机构，节点之间的连线表示作者/机构的合作关系；字号越大、颜色越深，表示作者/机构的发文量越大；后图同）。图1密度（density）为0.001 8，图2为0.000 4，可见作者之间以及研究机构之间的联系、合作并不密切。

从发文量前10位的作者来源分析可知，目前有关药品临床综合评价发文量较大的团队主要为高校和卫生研究机构的师生团队，如马爱霞、付莉和余叶蓉等教授的研究团队，且研究内容多是药物有效性、安全性循证评价以及药物经济学评价，发文较为频繁，引文半衰期较长（表1）。从机构来看，目前有关药品临床综合评价主要在高校（如中国药科大学、北京大学、四川大学、复旦大学等）及其附属医院开展。

2.3 研究热点及趋势分析

2.3.1 关键词共现图谱及聚类分析 关键词聚类分析图见图3。由图3可以看出，安全性/不良反应和有效性/疗效/临床疗效等相关研究的发文量较大，表明这类内容更受学者关注。各类抗菌药物、抗肿瘤药、心血管系统疾病药物等关键词的出现频率也较高，且其相关研究更关注临床应用、临床疗效和不良反应的发生情况，这可能与这些药物临床使用频繁、品种多、迭代更新快的特点有关，也与目前出台的《抗肿瘤药品临床综合评价技术指南》《心血管病药品临床综合评价技术指南》等推进药品综合评价相关政策文件的要求相契合[10]。其他出

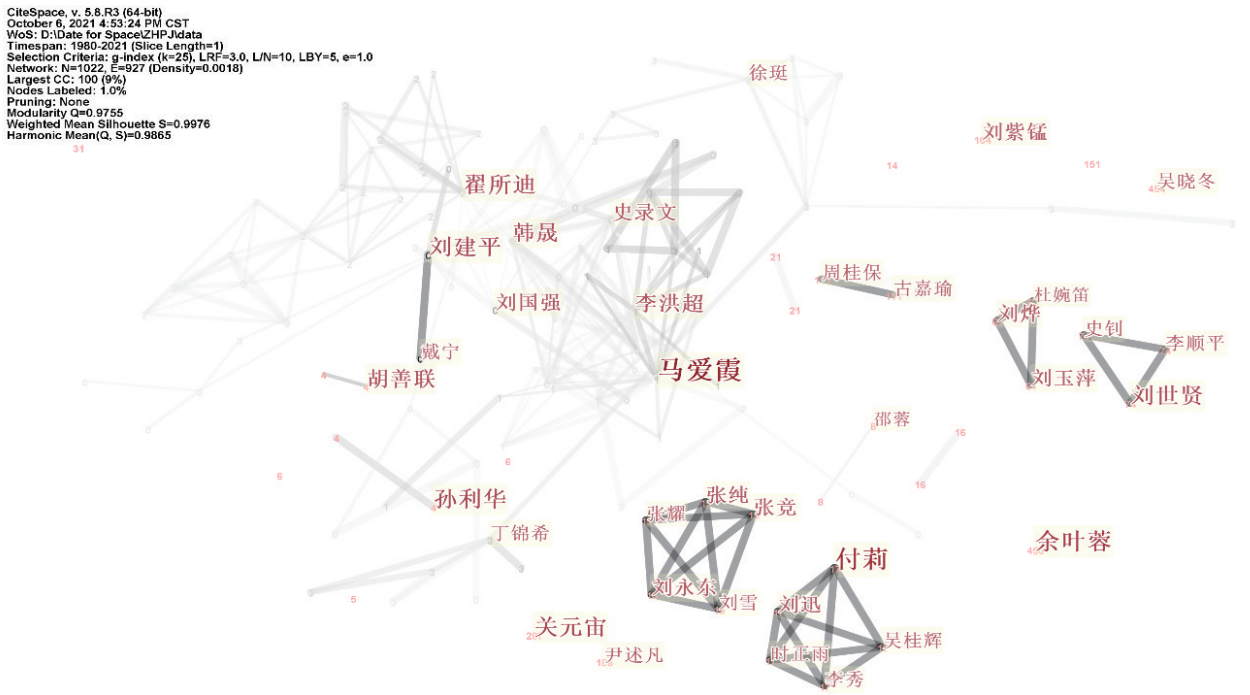

图1　药品临床综合评价相关文献的作者合作网络

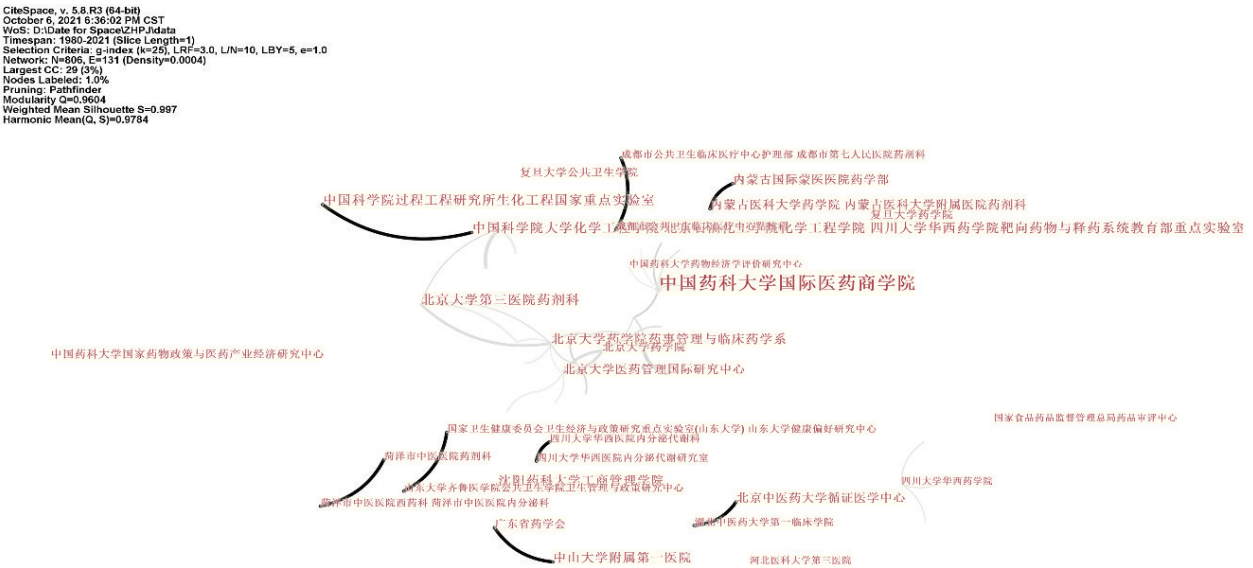

图2　药品临床综合评价相关文献的机构合作网络

表1　药品临床综合评价相关文献发文量前10位作者的发文情况

序号	核心作者	发文量/篇	发文强度	引文半衰期
1	马爱霞	49	8.39	9.5
2	付莉	34	5.71	16.5
3	余叶蓉	29	7.28	13.5
4	关元宙	27	6.94	12.5
5	刘建平	24	6.46	11.5
6	孙利华	24	8.63	3.5
7	翟所迪	23	8.2	1.5
8	刘世贤	23	6.97	10.5
9	李洪超	21	4.08	9.5
10	韩晟	21	5.69	3.5

现频率较高的研究药物还包括有儿童用药、质子泵抑制剂和代谢性疾病用药，以及聚类分析图中因为散点而没有突出显示的中成药。“合理用药”这一关键词也随着“临床药学”和“临床药师”这两个关键词高频出现。

2.3.2　安全性和有效性评价的研究热点与趋势　由于时间跨度过长可能会给时区图分析带来偏向性影响，故本研究选择2010年后发表的安全性和有效性评价的研究文献共计1 074篇，每2年切片1次，进行时区图分析，结果见图4。由图4可见，在安全性评价研究方面，目前研究者更关注新上市药物、儿科用药、抗微生物药等的

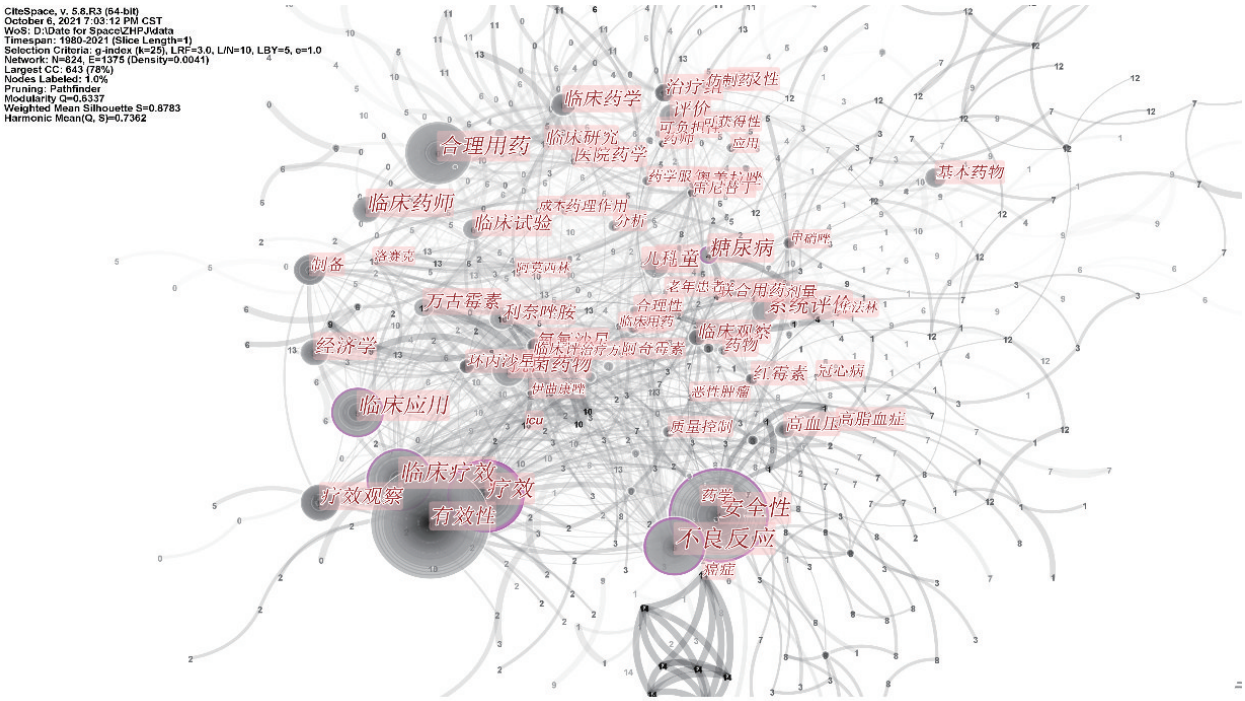

图3　关键词聚类分析图

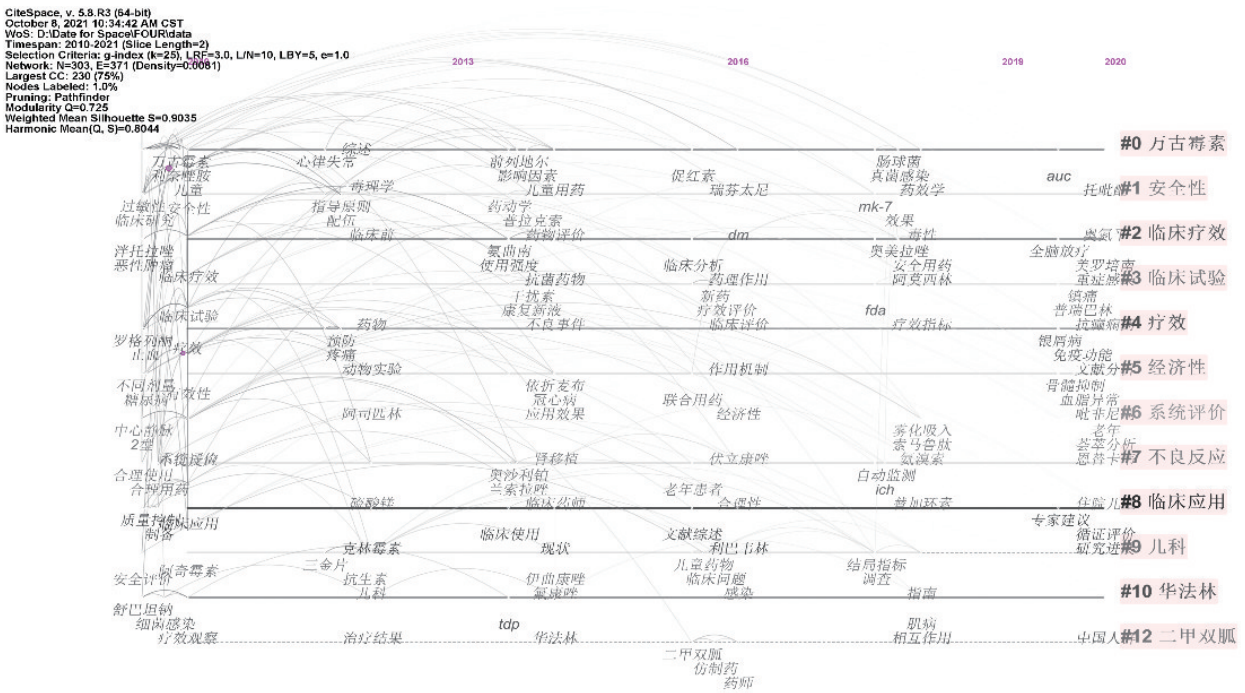

图4　安全性和有效性评价文献的时区图

安全性情况。临床疗效多通过临床试验和临床应用进行评价，主要关注点为不同药物在相同适应证中的使用情况以及不同剂量下的治疗结局，研究目的多是为指南、共识和临床治疗提供循证依据。在2021年版指南中，有效性评价的定义为“通过定量分析，对拟评价药品及参比药品的临床效果进行人群测量，判断是否获得重要的健康收益”[2]。这与以往开展的许多临床药物试验相似，但又有所不同：为科学评价药物的临床应用价值，药品临床综合评价中的有效性数据应来源于可获得的且质量较优的相关研究证据和真实世界数据，必要时可分析亚组患者的效果数据。但从本研究收集到的文献来看，目前有效性研究仍是以某几种药物治疗某一适应证的效果评价居多，而仿制药与原研药之间的效果比较则较少。另外，在开展临床综合评价时，中成药具有较大优势，其可以通过上市后的大量使用来对某适应证临床指标的改善情况和使用后的不良反应情况直接进行

评价，故近年来有关中成药的真实世界研究和循证研究较多。但由于中成药种类较多、成分复杂，加之研究内容较为分散，故未能在图4中形成明显的聚类效果。

2.3.3　经济性评价的研究热点与趋势　按“2.3.2”项下方法对1 391篇药物经济性评价文献进行时区图分析，结果见图5。由图5可见，药物经济性评价研究更关注抗肿瘤药与心血管系统疾病药物，以及临床不同治疗方案的经济性评价，这可能与近年来药品市场准入、医保定价和临床用药决策的现实需求较高有关。药物经济学研究主要基于安全性和有效性研究结果，通过构建治疗模式模型、运用药物经济学方法对方案用于某种疾病的经济性作出评价。近几年来，药物经济性评价研究依托于药物经济学学科的快速发展，表现出快速、散点式的多学科交叉现象，越来越靠近临床应用实际，已被广泛用于解决合理用药、医保控费等实际问题。目前，研究内容多为药物经济学方法和模型的建立与论证，尤其是来自高校研究团队的药物经济学理论研究与国外模型验证，与表1的情况较为类似；最常用的分析方法为成本-效果分析和最小成本分析，与斯颖航等[11]的研究结果相同。结合机构分析可以看出，越来越多的医院药学工作人员参与了这项工作，如近几年涌现的一些进口药与国产药、原研药与仿制药的综合性评价研究等[12]。

3　讨论

3.1　药品临床综合评价的方法与标准还未统一

目前，药品综合评价的相关研究聚焦于患病率高、治疗周期长的疾病用药物（如心血管系统疾病药物、抗肿瘤药等），社会公众、卫生部门或临床决策部门关注度较高的药物（如抗菌药物），以及药品价格、治疗费用排名靠前的药物及新上市的药物。从本研究收集到的文献可见，在方法上，有研究采用了一手资料（真实世界数据研究、专家咨询、模型建立），也有研究采用了二手资料（文献研究、模型分析）。笔者在筛选文献时发现，有些研究者先开展几种药物疗效对比的单中心研究，再将其不良反应发生情况进行对比或与药品说明书进行对比，进而作出安全性和有效性的评价。由于上述单中心研究的样本量过小或统计学方法存在问题，使得所得结论缺乏科学性和说服力。2021年版指南中多次提到，应利用真实世界数据和药品供应保障各环节信息来开展综合性分析，故建议临床研究者还需多开展基于一手资料的临床研究。笔者还发现，多位研究者采用不同的方法或统计学模型对同一种药物进行评价，得出了不同甚至截然相反的结论。虽然，这可能受不同时期、不同临床情境的影响，但如何确保研究方法与评价标准的一致性也是亟待解决的问题；而根据2021年版指南，药品临床综合评价研究还应重视研究数据的完整性、适用性和质量控制，评价结果需具备科学性、权威性和规范性。可见，药品临床综合评价的方法与标准需尽快统一。

3.2　药品临床综合评价的工作协调机制尚不明确

随着2021年版指南的发布，政策导向、需求导向下的药品临床综合评价工作模式已逐渐形成。虽然，目前针对安全性、有效性和经济性评价的研究数量较多，研究质量也大幅提高，但研究者与研究机构之间仍未形成

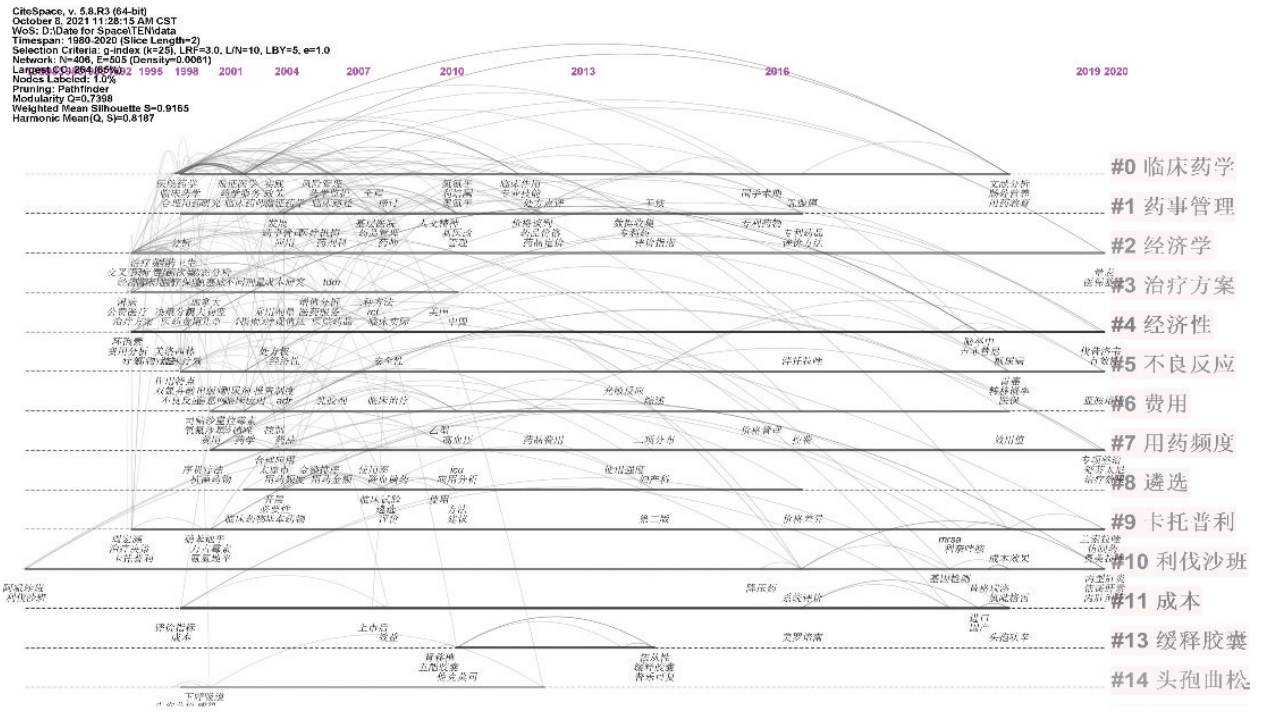

图5　药物经济性评价文献的时区图

合力，其合作并不密切，更多的只是探索性尝试。医疗机构侧重于真实世界的数据研究，少部分采用文献综述法；而高校或卫生研究机构则侧重于文献综述和理论研究，所以其所得结论难以推广。在组织管理上，信息沟通、技术交流、工作统筹和结果应用尚未形成闭环，相应的经费和政策配置也尚处于起步阶段。在人员上，医疗机构药学部门迫切需要培养或引进熟悉临床药物研究和经济性评价的复合型人才，其相关研究也需要医院信息部门、科研部门，尤其是临床医师团队的参与。在数据获取上，各大高校也需要医疗机构提供一线真实数据并获得临床医务人员的支持，从而开展基于我国实际医疗环境的循证评价和相关研究。

3.3 需求导向下的药品临床综合评价需回归临床，并应注重评价结果的应用

2021年版指南建议，区域和医疗机构药品临床综合评价结果主要用于医疗机构药品采购与供应保障等，以推动医疗机构用药目录遴选和上下级医疗机构用药目录衔接，提升药学服务和安全合理用药水平，控制不合理药品费用支出，提高卫生健康资源配置效率，优化药品使用结构，为完善国家药物政策提供参考[2]。临床药学研究解决临床用药问题，这是毋庸置疑的；开展药品综合评价的目的，也主要是服务于药品遴选和合理使用。目前，同时基于6个维度的药品综合评价研究少见，而将评价结果应用于临床和药事管理的研究更少。本研究统计发现，有关创新性、适宜性及可及性评价的研究较少，但这3个维度是药品临床综合评价中不可或缺的内容，故作出最终评价结果时，各维度所占权重也应得到更充分的考虑。药品临床综合评价是应用多种评价方法和工具开展的多维度多层次综合评判，重点围绕药品使用与供应保障中的关键要素，运用科学规范的定性/定量数据方法对药品的临床价值进行综合评价，进而形成政策性建议，并将评价结果和建议转化应用于药品遴选和合理使用这“一头一尾”中。建议今后学者应重视“一头一尾”相关研究结果的应用，即将药品临床综合评价结果应用于药品遴选和临床使用，并通过加强结果应用来推进药品临床综合评价工作的深入开展。

总之，开展药品临床综合评价，是挑战也是机遇，更是未来一段时间内医院药学工作的重要一环。但限于不同时期不同学者对药品临床综合评价的理解不完全统一，也限于本研究的方法仍存在诸多瑕疵（如纳入与排除标准不够严谨等），本文仅简单回顾分析了我国药品临床综合评价的研究现状，结论仅供同行参考。

参考文献

[1] 国家卫生健康委.国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知：国卫药政函〔2019〕80号[EB/OL].（2019-04-03）[2021-12-03]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d-69c2c9.shtml.

[2] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于规范开展药品临床综合评价工作的通知：国卫办药政发〔2021〕16号[EB/OL].（2021-07-21）[2021-12-03]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s2908/202107/532e20800a47415d-84adf3797b0f4869.shtml.

[3] 王海银，符雨嫣，覃肖潇，等.药品临床综合评价：保障临床基本用药合理使用[J].中国卫生，2021(8)：72-73.

[4] CHEN C M，SONG M. Visualizing a field of research：a methodology of systematic scientometric reviews[J]. PLoS One，2019，14(10)：e0223994.

[5] 覃肖潇，金春林，王美凤，等.含钆对比剂的临床综合评价[J].临床药物治疗杂志，2021，19(9)：34-40.

[6] 张若梅.三种促排卵药物在IVF/ICSI-ET中的药品临床综合评价[D].上海：上海交通大学，2020.

[7] 卢杉杉，程希，程希，等.抗肿瘤药物的创新性评价研究[J].中国药物评价，2020，37(4)：298-301.

[8] 王伟，任亚男，包晗，等.我国基本药物可及性研究的Meta分析[J].中国药房，2018，29(15)：2131-2134.

[9] 廖彬池，胡明，周乃彤，等.基本药物可及性评价指标体系研究[J].中国药房，2016，27(18)：2449-2451.

[10] 国家药物和卫生技术综合评估中心.关于心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南公开征求意见的公告[EB/OL].（2021-12-31）[2022-01-12]. http://www.cnhdrc.cn/nhei/znfb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0.shtml.

[11] 斯颖航，殷婷，何光秀，等.国内外药物经济学研究热点与趋势比较研究：基于CiteSpace可视化分析[J].中国研究型医院，2020，7(3)：69-77.

[12] 吕淑贤，梁笑笑，杨蕊，等.阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性系统评价[J].中国药房，2022，33(3)：358-365.

（收稿日期：2021-10-08　修回日期：2022-02-18）

（编辑：孙　冰）