

质子泵抑制剂与肝硬化不良反应的研究进展

田春燕¹ 综述 穆茂² 审校

1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550001;

2. 贵州医科大学附属医院感染科, 贵州 贵阳 550001

【摘要】 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)作为临床最常用抑酸药物,常被肝硬化患者用于缓解各种腹部不适、预防食管胃底静脉曲张出血等。但是近年来,随着人们对PPI不良反应的深入研究,肝硬化患者如何安全、有效地使用PPI也引发了讨论。本文对近年来研究者对肝硬化患者使用PPI而诱发或加重的不良反应进行复习总结,为临床上肝硬化患者更安全、有效地应用PPI提供一定的指导意见。

【关键词】 肝硬化;质子泵抑制剂;自发性细菌性腹膜炎;肝性脑病;肝癌;感染;出血

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)09-1357-04

Research progress of proton pump inhibitors and adverse reactions of liver cirrhosis. TIAN Chun-yan¹, MU Mao².

1. School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, CHINA; 2. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Proton pump inhibitors (PPIs), as the most commonly used acid-suppressing drugs in clinical practice, are often used by patients with liver cirrhosis to relieve various abdominal discomfort and prevent esophageal and gastric variceal bleeding. However, in recent years, with the in-depth study of the adverse effects of PPI, how to use PPI safely and effectively in patients with liver cirrhosis has also sparked discussions. This article reviews and summarizes the adverse reactions induced or aggravated by the use of PPI in patients with liver cirrhosis in recent years, so as to provide some guidance for the safer and more effective use of PPI in patients with liver cirrhosis in clinical practice.

【Key words】 Cirrhosis; Proton pump inhibitors; Spontaneous bacterial peritonitis; Hepatic encephalopathy; Liver cancer; Infection; Hemorrhage

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征,患者常因并发腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征和癌变等导致多脏器功能衰竭而死亡^[1]。质子泵抑制剂作为临床最常应用的抑酸药物,通过抑制壁细胞中的胃H⁺/K⁺-ATP酶发挥其强大的抑酸作用,被广泛应用于缓解肝硬化患者因门脉高压导致的胃部不适、预防及治疗食管胃底静脉曲张破裂出血等。有研究认为PPIs与其他药物联合应用时可改善肝硬化患者血液流变学,增加止血作用,减少住院时间^[2]。但目前指南仅推荐PPIs作为肝硬化合并胃黏膜病变或内镜治疗后的辅助治疗^[3],对其止血疗效仍有争议。2018年欧洲肝病协会在《失代偿期肝硬化患者管理的临床实践指南》^[4]中指出,目前尚没有明确的证据表明PPIs对预防食管胃底静脉曲张或门脉高压性胃病引起的出血有益处。

根据既往研究,PPIs不仅有抑制酸分泌、抗幽门螺旋杆菌的作用,还通过清除羟基自由基、抗氧化、保护细胞膜、抑制炎症因子产生、抑制炎症细胞功能等方式发挥直接抗炎作用^[5],还能在一定程度上改善肝

功能、促进肝细胞再生及肝脏重建^[6],这些作用是通过促进生长因子增加、刺激内源性胃泌素释放、促进前列腺素E合成增加等方式完成^[5]。另一方面,有研究则认为PPIs的使用与部分不良反应发生率增加有关,其机制大多与肠道菌群易位及高胃泌素血症相关。本文将对PPIs应用于肝硬化患者的常见不良反应进行综述,为临床上肝硬化患者更安全、有效地应用PPIs提供一定的指导意见。

1 PPIs与自发性细菌性腹膜(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)

SBP是肝硬化腹水患者最常见和严重的并发症,占住院患者细菌感染的30%~70%,多达50%的患者在首次发生SBP期间死于医院,首次发生SBP后1年的病死率为31%~93%^[7]。2022年美国一项大型回顾性队列研究纳入了76 251例肝硬化患者,在进行Cox回归及敏感性分析后认为PPIs暴露与SBP的风险增加有关^[8]。同时,韩国一项Meta分析纳入23项研究调查SBP的总体相对风险(OR)为1.31,建议当肝硬化腹水患者使用PPIs的获益超过风险时,应考虑使用适当的适应证^[9]。我国一项分析了不同地区肝硬化患者使用PPIs后发生SBP风险的Meta分析,认为肝硬化患者

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合支撑[2021]一般094)。

第一作者:田春燕(1997—),女,硕士研究生在读,主要研究方向为肝纤维化的防治。

通讯作者:穆茂(1979—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要研究方向为慢性肝病及肝纤维化的防治,E-mail:mbully@163.com。

PPIs 使用时间 ≥ 7 d 比未使用 PPIs 或使用时间 < 7 d 发生 SBP 的风险高 (OR=2.17), 但该结论在南美洲亚组中无统计学意义^[10]。针对 PPI 导致 SBP 风险增加的机制目前普遍认为与小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 及病理性细菌易位 (bacterial translocation, BT) 有关^[11-12]。在失代偿期肝硬化中, 白蛋白能力下降及脾功能亢进导致免疫力降低^[13]、抗菌肽的分泌减少导致 SIBO 加速, 肠道通透性进一步增加^[14], 均促进了 SBP 的发生。2016 年, 俞婷等^[15]进行了一项涉及 10 项病例对照研究及 6 项队列研究的 Meta 分析, 其中多项研究认为 PPIs 的使用与 SIBO 无明显相关性, 仍无法确定 PPIs 与 SBP 的关系。因此, 该研究结论仍存在争议。造成研究结论存在差异的原因可能是不同研究的研究方法、纳入及排除标准, 甚至地域、人种的差异。由于失代偿期肝硬化患者在临床中常常合并有其他严重并发症, 导致药物的使用广泛且杂乱, 临床医师需要尽可能地减少不必要的药物使用, 减轻患者的负担, 避免更多并发症的发生。关于 PPIs 与 SBP 发病之间的关系, 仍需要大量高质量、前瞻性研究来进一步证实讨论。

2 PPIs 与肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE)

研究认为, PPIs 的使用导致肠道微生态改变会增加肠道含氮物质的产生和吸收, 以及肠道细菌易位导致的内毒素血症和全身炎症对中枢神经系统产生毒性作用, 导致 HE 的发生风险增加^[16-17]。Dam 等^[18]在对 865 例肝硬化腹水患者进行随访 1 年后发现, 使用 PPIs 与未使用 PPIs 的 HE 混杂因素调整风险比 (HR) 为 1.36, 认为肝硬化患者使用 PPIs 是发生 HE 的危险因素。一项台湾的病例对照研究结果认为除雷贝拉唑外, 所有类别的 PPIs 都会增加肝硬化患者 HE 的风险, 并且风险随 PPIs 剂量增加而增加^[19]。有 Meta 分析也认为肝硬化或肝衰竭患者使用 PPI 会导致其发生 HE 的风险增加, 即使在对不同研究设计、不同 PPIs 使用方法、不同肝病类型进行了亚组分析后, PPIs 组发生 HE 的风险仍明显高于非 PPIs 组^[16]。因此, 肝硬化患者在有相关适应证时使用 PPIs 应严格掌控其剂量及疗程, 特别是针对合并消化道出血、感染、TIPS 术后等并发症的患者, 过量或长期疗程 (> 1 年) 可能导致 HE 的风险增加。

3 PPIs 与肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

作为慢性肝病“三部曲”的最后一部, 肝癌患者 5 年生存率仅 12.1% (2015 年), 而肝硬化是我国 HCC 的首要病因^[20], 因此, 延缓慢性肝炎和肝硬化进展为肝癌是延长肝硬化患者生存期的主要目标之一。有小鼠实验描述了胃酸抑制通过增加粪肠球菌的浓度和易位, 促进了不同病因的小鼠酒精性肝病、非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎的进展^[21]。有研究认

为, PPIs 的使用与肝细胞癌的风险增加有关^[22-23], 其中泮托拉唑增加肝癌的风险较其他 PPIs 可能有所增加^[24]。动物实验认为细胞色素 P450 (CYP)1A1/2 诱导剂奥美拉唑是大鼠肝肿瘤启动子, 证明 PPIs 的使用可促进肝脏肿瘤的发生, 但该研究小鼠使用的 PPIs 剂量 (276 mg/kg) 远大于美国食品和药物管理局推荐的临床剂量 (对人体的治疗剂量为 20 mg/d, 相当于 0.33 mg/kg 体质量/d), 因此可以认为患者接受奥美拉唑治疗促进人类肝肿瘤发生的风险极低^[25]。因此, 也有研究认为无论剂量如何, 肝硬化相关 HCC 和非肝硬化相关 HCC 的风险与 PPIs 的使用均无显著相关性^[26]。综上所述, PPIs 的使用与 HCC 的发生发展之间的关系虽然存在争议, 但是仍建议肝硬化患者尽量避免长期高剂量使用 PPIs, 在患者症状好转后及时停用 PPIs。未来仍需要大量多中心、前瞻性的研究来证明 PPIs 与 HCC 之间的关系, 也需要更多动物及人体实验证明长期使用 PPIs 与 HCC 的联系。

4 PPIs 与感染

PPIs 的使用与不同的感染发生有关, 如艰难梭菌感染^[27]、呼吸道感染^[28]、SBP 及 2019 年冠状病毒病感染^[29], 但是该结论因研究类型、方法、人群等的不同而引发争议。有人认为 PPIs 可通过直接抗炎作用减少肝硬化患者感染的发生^[5], 但是更多的研究证据支持 PPIs 与肝硬化患者感染风险增加有关^[30]。有前瞻性研究确定了使用 PPIs 是肝硬化患者发生多重耐药微生物 (MDRO) 的危险因素, 表明 PPIs 的使用增加了 MDROs 感染的风险^[31], 加速了肝硬化失代偿的发生。北美一项多中心前瞻性研究显示: 出院后继续使用 PPIs 是肝硬化患者反复发生感染的独立预测因素 (OR 为 2.94)^[32], 这样的风险随着 PPIs 剂量和持续时间的增加而增加。PPIs 导致感染增加的机制与胃酸杀菌作用减弱有关, 同时, PPIs 可能通过抑制中性粒细胞功能及自然杀伤细胞和减少细胞氧化爆发来促进一定程度的免疫抑制^[33], 但目前尚缺乏严谨的动物实验研究来明确其机制。由此可见, 肝硬化患者因肝脏功能严重受损导致机体免疫力低下, 而 PPIs 的使用进一步了弱化机体抵御外界细菌感染的的能力, 导致感染增加。临床医师在应用 PPIs 时应结合患者的年龄、基础疾病、并发症、机体免疫情况等多方面综合考虑, 避免诱发感染或感染加重, 进一步威胁患者的生命。明确 PPIs 在肝硬化患者中引发感染加重的明确机制, 尽早进行干预, 提高肝硬化患者的生存质量及适当延长生存期是肝硬化患者的治疗目标。

5 PPIs 与死亡率

有人认为, PPIs 可通过增加胃泌素的释放减轻肝细胞损害, 保护残存肝细胞, 促进肝细胞再生的作用, 从而降低患者 Child-Pugh 分级, 使患者受益^[5]。但是,

肠道细菌过度生长和菌群失调是导致肝硬化患者肝细胞死亡及肝功能恶化的中心事件^[34],也将直接导致肝硬化患者死亡率增加,而PPIs引起肠道菌群失调已被RT-qPCR的结果证明^[35]。根据药理学,质子泵抑制剂主要通过肝脏细胞色素CYP450代谢,因此大部分研究者认为质子泵抑制剂会增加肝脏负担,影响肝硬化患者的总体生存率^[8]。De Roza等^[36]的研究认为日剂量(cDDD)>90的PPIs暴露时间越长,失代偿期肝硬化患者死亡风险就越高。Gaspar等^[37]基于回归分析建立的预测模型还显示质子泵抑制剂的使用与失代偿期肝硬化患者再入院需求独立相关。Meta分析显示PPIs的使用虽然与肝硬化患者的短期死亡率没有显著相关性,但长期死亡率(HR为1.32)、失代偿(HR为1.65)、HE(HR为1.968)、SBP(HR为1.75)和感染(HR为1.37)与PPIs使用显著相关^[38],同时前瞻性研究的敏感性分析也得出了类似的结果。综上,PPIs可能通过增加感染、失代偿、HE、HCC等风险影响肝硬化患者的死亡率,但是适应证范围内PPIs的应用可能在一定程度上促进代偿期肝硬化患者的肝功能恢复,这需要进一步的临床研究来发现这个界定值,力求PPIs的使用安全、有效。此外,胃泌素的反射性释放增多明确与PPIs使用有关,未来可以通过明确胃泌素与肝脏再生的关系来进一步研究降低肝硬化患者长期死亡率的可能。

6 总结

2020年国家卫健委发布的质子泵抑制剂临床应用指南,轻、中度肝功能不全者无需调整用药剂量,但严重肝功能不全者,最大曲线下面积(AUC_{max})值为肝功能正常者的2~3倍,血浆半衰期明显延长,应用质子泵抑制剂应相应减量^[38]。2017年在荷兰等国家药物数据库中实施的PPIs指南的建议是艾司奥美拉唑、奥美拉唑(最大20 mg/d)和雷贝拉唑可应用于CTP A或B级肝硬化患者,CTP C级肝硬化患者仅推荐使用艾司奥美拉唑(最大20 mg/d),泮托拉唑和兰索拉唑都被认为是不安全的^[39]。目前仍没有明确的指南对肝硬化患者PPIs的使用做出合适的建议,未来仍需要高质量、前瞻性的研究来证明上述观点,对不同肝功能水平的肝硬化患者使用PPIs做出指导性的意见或建议。

参考文献

- Chinese Society of Liver Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver cirrhosis [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2020, 36(2): 1-18, 320.
中华医学会肝病分会. 肝硬化诊治指南[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(2): 1-18, 320.
- Meng QZ, Zhang YH, Wang HJ, et al. Effect of norepinephrine and hemocoagulase combined with proton pump inhibitor therapy on hemorheology and peripheral blood NO and ET in patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion, 2022, 30(2): 122-127.
- Xu XY, Ding HG, Ling HEQ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of esophagogastric variceal bleeding in liver cirrhosis, portal hypertension [J]. Journal of Clinical Hepatol, 2023, 39(3): 527-538.
徐小元, 丁惠国, 令狐恩强, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 527-538.
- EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.
- Chen CL, Mao H, Tang YL, et al. Evaluation of the efficacy of proton pump inhibitors in patients with liver cirrhosis [J]. Chin J Gastroenter Hepatol, 2012, 21(3): 250-252.
陈春林, 毛华, 唐银丽, 等. 质子泵抑制剂用于肝硬化患者的疗效评估[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(3): 250-252.
- Wang YQ, Sun MH. Effect of proton pump inhibitors on the prognosis of patients with post-hepatitis B cirrhosis [J]. Guide of China Medicine, 2015, 13(26): 51-52.
王珏琼, 孙明晖. 质子泵抑制剂对乙型肝炎后肝硬化患者预后的影响分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(26): 51-52.
- Geng WJ, Ding HG. Concerns about the use of proton pump inhibitors in patients with end-stage liver disease [J]. Liver Doctor, 2017, 16(6): 46-46.
耿文静, 丁惠国. 终末期肝病应用质子泵抑制剂的忧虑[J]. 肝博士, 2017, 16(6): 46.
- Mahmud N, Serper M, Taddei TH, et al. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: a veterans affairs cohort study [J]. Gastroenterology, 2022, 163(1): 257-269.e6.
- Hwang SJ, Lee DH, Koh SJ, et al. Correlation between proton pump inhibitors and the complications of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Turk J Gastroenterol, 2022, 33(1): 44-52.
- Nong Q. Meta-analysis of the association between proton pump inhibitors and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis [D]. 2023, Nanning: Guangxi Medical University.
农强. 肝硬化患者应用质子泵抑制剂与自发性细菌性腹膜炎发生风险关系的Meta分析[D]. 2023, 南宁: 广西医科大学.
- Wang JY, Chen JY. Research progress on the increase of the risk of spontaneous bacterial peritonitis with proton pump inhibitors [J]. Int J Digest Dis, 2020, 40(4): 239-242.
王金勇, 陈建勇. 质子泵抑制剂增加自发性细菌性腹膜炎发生风险的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(4): 239-242.
- Sturm L, Hirose M, Stolz L, et al. Proton pump inhibitor treatment aggravates bacterial translocation in patients with advanced cirrhosis and portal hypertension [J]. mBio, 2023, 14(5): e0049223.
- Liang XH, Tan XG, Mi YG, et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk of spontaneous peritonitis in liver cirrhosis [J]. J Prev Med Chin Peopl Liber Army, 2019, 37(12): 101-102.
梁晓华, 檀心广, 米永刚, 等. 质子泵抑制剂对肝硬化自发性腹膜炎发病风险影响的研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(12): 101-102.
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2014, 60(1): 197-209.
- Yu T, Tang Y, Jiang L, et al. Proton pump inhibitor therapy and its as-

- sociation with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(4): 353-359.
- [16] Chen X, Li JT, Zhou ZG, et al. Meta-analysis of the association between proton pump inhibitors and the risk of hepatic encephalopathy in patients with advanced liver disease [J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2020, 25(7): 871-876, 882.
陈旭, 李京涛, 周振国, 等. 质子泵抑制剂与晚期肝病患者发生肝性脑病风险相关性的 Meta 分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(7): 871-876, 882.
- [17] Bian J, Wang A, Lin J, et al. Association between proton pump inhibitors and hepatic encephalopathy: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(17): e6723.
- [18] Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites [J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1265-72.
- [19] Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 134-141.
- [20] He J, Chen WQ, Shen HB, et al. Guidelines for screening liver cancer in the Chinese population (2022, Beijing) [J]. *Journal of Clinical Hepatol*, 2022, 38(8): 1739-1758.
赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1739-1758.
- [21] Llorente C, Jepsen P, Inamine T, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus* [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 837.
- [22] Li DK, Yan P, Abou-Samra AB, et al. Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(2): 246-258.
- [23] Tran KT, McMenamin ÚC, Hicks B, et al. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and risk of liver cancer in two population-based studies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(1): 55-64.
- [24] Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(1): 73-82.
- [25] Hayashi H, Shimamoto K, Taniai E, et al. Liver tumor promoting effect of omeprazole in rats and its possible mechanism of action [J]. *J Toxicol Sci*, 2012, 37(3): 491-501.
- [26] Kim S, Jeong S, Park SJ, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: a Korean nationally representative cohort study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2865.
- [27] Cao F, Chen CX, Wang M, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection [J]. *J Hosp Infect*, 2018, 98(1): 4-13.
- [28] De Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(10): 941-949.
- [29] Jimenez L, Campos Codo A, Sampaio VS, et al. Acid pH increases SARS-CoV-2 infection and the risk of death by COVID-19 [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 637885.
- [30] Wong ZY, Koh JH, Muthiah M, et al. Proton pump inhibitors increases longitudinal risk of mortality, decompensation, and infection in cirrhosis: a meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(1): 289-297.
- [31] Figueiredo LM, Rafael MA, Alexandrino G, et al. Risk factors for the emergence of multidrug-resistant organisms in liver cirrhosis [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 45(3): 186-191.
- [32] O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(4): 753-9.e1-2.
- [33] Dahabra L, Kreidieh M, Abureesh M, et al. Proton pump inhibitors use and increased risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a retrospective cohort analysis [J]. *Gastroenterology Res*, 2022, 15(4): 180-187.
- [34] Jonel T. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation [J]. *Journal of hepatology*, 2021, 75 Suppl 1: S67-S81.
- [35] Hojo M, Asahara T, Nagahara A, et al. Gut microbiota composition before and after use of proton pump inhibitors [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(11): 2940-2949.
- [36] De Roza MA, Kai L, Kam JW, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(33): 4933-4944.
- [37] Gaspar R, Rodrigues S, Silva M, et al. Predictive models of mortality and hospital readmission of patients with decompensated liver cirrhosis [J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(10): 1423-1429.
- [38] Office of the National Health Commission. Guidelines for the clinical application of proton pump inhibitors (2020 edition) [J]. *Chinese Practical Journal of Rural Doctor*, 2021, 28(1): 1-9.
国家卫生健康委办公厅. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2021, 28(1): 1-9.
- [39] Weersink RA, Bouma M, Burger DM, et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(8): 1806-1820.

(收稿日期:2024-01-25)