

· 论著 · 一次研究 ·

基于JADER的3种质子泵抑制剂不良事件信号挖掘与分析



王子怡¹, 余彬彬²

1. 张家港市第一人民医院科教科 (江苏苏州 215600)

2. 张家港市第一人民医院药学部 (江苏苏州 215600)

【摘要】目的 挖掘质子泵抑制剂 (PPIs) 相关不良事件 (ADE) 的风险信号, 为该类药物临床安全使用提供参考。**方法** 从日本药品不良事件报告 (JADER) 数据库收集 2004 年第一季度—2025 年第一季度奥美拉唑、兰索拉唑、艾司奥美拉唑的 ADE 报告。采用报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健产品管理局 (MHRA) 的综合标准法、贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法和多项伽马-泊松分布缩减 (MGPS) 法对 ADE 信号进行挖掘并对比分析。**结果** 奥美拉唑共挖掘到 43 个 ADE 信号, 涉及 18 个系统 / 器官分类 (SOC); 兰索拉唑共挖掘到 75 个 ADE 信号, 涉及 14 个 SOC; 艾司奥美拉唑共挖掘到 ADE 信号 42 个, 涉及 12 个 SOC。3 种 PPIs 的 ADE 均主要累及皮肤及皮下组织类疾病。奥美拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑的 ADE 信号中分别有 8 个、7 个和 6 个首选术语 (PT) 未被药品说明书记载。**结论** 3 种 PPIs 的 ADE 信号具有一定的共性, 临床需警惕其引发皮肤及皮下组织类疾病的 ADE 风险。同时应关注新的 ADE 信号, 对长期使用 PPIs 可能引发的感染和肿瘤风险进行密切监测, 以保障患者用药安全。

【关键词】 质子泵抑制剂; 药品不良事件; 皮肤及皮下组织类疾病; JADER 数据库

【中图分类号】 R975+.2 **【文献标识码】** A

Signals mining and analysis of adverse drug events of three proton pump inhibitors based on JADER database

WANG Ziyi¹, YU Binbin²

1. Department of Science and Education, The First People's Hospital of Zhangjiagang, Suzhou 215600, Jiangsu Province, China

2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Zhangjiagang, Suzhou 215600, Jiangsu Province, China

Corresponding author: YU Binbin, Email: yubinbin1109@126.com

【Abstract】Objective To mine the risk signals of adverse drug events (ADEs) associated with proton pump inhibitors (PPIs), and to provide a reference for the safe clinical use of such drugs. **Methods** The ADE reports of omeprazole, lansoprazole, and esomeprazole from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2025 were obtained from the Japan Adverse Drug Event Report (JADER) database. The report odds ratio (ROR) method, UK Medicines and Healthcare Products

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507052

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康项目 (A202321); 苏州市科技局项目 (SKYD2023166); 张家港市第一人民医院临床研究攀登计划项目 (ZJGSY002)

通信作者: 余彬彬, 硕士, 副主任药师, Email: yubinbin1109@126.com

Regulatory Agency (MHRA) comprehensive standards method, Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, and multi-item gamma Poisson shrinkage (MGPS) method were employed to mine ADE signals and positive signals were screened for comparative analysis. **Results** A total of 43 ADE signals were identified for omeprazole, involving 18 system organ classes (SOCs). A total of 75 ADE signals were mined by lansoprazole, involving 14 SOC, and 42 ADE signals were mined by esomeprazole, involving 12 SOC. All three ADEs mainly involved skin and subcutaneous tissue disorders. In the ADEs signals, omeprazole, lansoprazole and esomeprazole had 8, 7 and 6 preferred terms (PTs) that were not mentioned in the instructions, respectively. **Conclusion** The ADE signals of the three PPIs have certain commonalities. Clinicians should be alert to the risk of skin and subcutaneous tissue disorders caused by PPIs. Meanwhile, attention should be paid to new ADE signals, and close monitoring of the risks of infection and tumor potentially caused by long-term use of PPIs should be carried out to ensure the safety of medication in patients.

【Keywords】 Proton pump inhibitors; Adverse drug events; Skin and subcutaneous tissue disorders; JADER database

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是一类强效抑制胃酸分泌的药物, 其通过抑制胃壁细胞表面的质子泵 ($H^+ - K^+ - ATP$ 酶) 活性, 减少氢离子向胃腔的分泌, 进而实现抑酸作用, 目前已成为临床应用最为广泛的药物类别之一^[1-2]。自 20 世纪 80 年代上市以来, PPIs 的临床适应证已涵盖多种急慢性消化系统相关性疾病, 包括胃食管反流病、卓-艾综合征、消化性溃疡、上消化道出血及相关疾病, 以及幽门螺杆菌感染的根除治疗和应激性胃黏膜病变的防治等^[3-4]。然而, 随着 PPIs 临床应用的长期化、大剂量化及适用人群的持续扩大, 其药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告逐渐增多。此外, 临床中 PPIs 还存在超适应证、超剂量、超疗程用药及不合理联合用药等问题, 进一步增加了患者的用药安全风险。因此, PPIs 的临床安全性已成为医药领域广泛关注的焦点^[5-6]。

目前, 关于 PPIs 相关 ADE 的研究^[7]多基于美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库, 为该类药物的临床安全使用提供了重要参考。然而, FAERS 数据库的信息主要来源于欧美国家人群, 与我国人群特征存在较大差异。日本药品不良事件报告 (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER) 数据库是国际上另一常用的 ADE 报告系统, 其收录的 ADE 信息主要来自日本患者群体, 相关数据可能对包括我国在内的东亚人群更具参考价值。基于此, 本研究聚焦

JADER 数据库, 系统挖掘奥美拉唑、兰索拉唑、艾司奥美拉唑 3 种常用 PPIs 的 ADE 信号, 旨在补充亚洲人群 PPIs 安全性相关数据, 为临床优化该类药物的用药方案、提升用药安全性提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据资料来源于 JADER 数据库, 从 JADER 数据库收集 2004 年第一季度—2025 年第一季度奥美拉唑、兰索拉唑、艾司奥美拉唑的 ADE 数据。JADER 数据库包含 4 个数据表: ①人口统计信息表, 记载患者基本情况、报告人等相关信息; ②药物信息表, 记录药品名称、给药途径及剂量等内容; ③ ADE 信息表, 记录 ADE 及其转归结果; ④原发疾病表, 记录患者的原发疾病等信息。4 个表中均包含主键字段“标识号”, 并通过该字段进行关联。由于数据来源具有公开性, 本研究无需经过伦理审批。

1.2 数据处理

以奥美拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑为分析对象, 通过其药品通用名和商品名在 JADER 数据库中进行检索, 具体检索词为奥美拉唑 (“オメプラゾール” “オメプラール”)、兰索拉唑 (“ランソプラゾール” “タケプロン”)、艾司奥美拉唑 (“エソメプラゾール” “ネクシウム”), 分析了数据库中“药物参与度”为“可疑”的报告。

JADER 数据库采用《监管活动医学词典》 (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*,

MedDRA) 28.0 版中的首选术语 (preferred term, PT) 编码 ADE。根据 MedDRA 对各 ADE 进行中日文映射。对于系统 / 器官分类 (system organ class, SOC), 严格遵循 MedDRA 的术语层级结构, 每个 PT 均按其在该版本 MedDRA 中被指定的主 SOC 进行归类^[8]。

1.3 信号挖掘方法

采用报告比值比 (report odds ratio, ROR) 法、英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Method, MHRA) 的综合标准法 (以下简称“MHRA 法”)、贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence interval progressive neural network, BCPNN) 法和多项伽马-泊松分布缩减 (multi-item gamma Poisson shrinkage, MGPS) 法进行 ADE 信号挖掘。其中 ROR 法 ADE 信号的判定标准为目标 ADE 报告数 (a) ≥ 3 且 ROR 值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 ($ROR_{0.025}$) > 1 ; MHRA 法 ADE 信号的判定标准为 $a \geq 3$ 、比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) ≥ 2 、 $\chi^2 \geq 4$ 且 PRR 值的 95%CI 下限 ($PRR_{0.025}$) > 1 ; BCPNN 法 ADE 信号的判定标准为 $a \geq 3$ 且信息成分 (information component, IC) 值的 95%CI 下限 ($IC_{0.025}$) > 0 ; MGPS 法 ADE 信号的判定标准为 $a \geq 3$ 且贝叶斯几何平均数 (empirical Bayesian geometric mean,

EBCM) 的 95%CI 下限 ($EBCM_{0.05}$) > 2 ^[9-10]。信号强度以 ROR 值为依据排序, 该值越大, 表明目标 PPIs 与相关 ADE 之间的关联性越强^[11]。统计分析均采用 SAS 9.4 软件完成。

为对比 ADE 信号在药品说明书中的记载情况, 同时收集本院当前使用的 3 种 PPIs 注射剂的说明书 [注射用奥美拉唑钠药品说明书 (修订日期: 2022 年 8 月 18 日, 哈尔滨三联药业股份有限公司)、注射用兰索拉唑药品说明书 (修订日期: 2024 年 2 月 22 日, 江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂)、注射用艾司奥美拉唑钠药品说明书 (修订日期: 2022 年 11 月 16 日, 阿斯利康制药有限公司)]。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本信息

共获得 3 种 PPIs 相关 ADE 报告 8 130 份。其中, 奥美拉唑的 ADE 报告 1 178 份 (14.49%), 兰索拉唑的 ADE 报告 5 132 份 (63.12%), 艾司奥美拉唑的 ADE 报告 1 820 份 (22.39%)。患者基本特征显示, 3 种 PPIs 报告的性别分布基本均衡 (男女比例接近 1:1), 且均以 70~ < 80 岁年龄段的患者居多。报告来源主要为自发性报告 (87.91%); 报告人员构成方面, 医生、药师以及其他医务人员占比高达 93.62%。相关 ADE 报告的基本信息见表 1。

表1 3种PPIs的ADE报告基本情况[n (%)]
Table 1. Basic information of ADE of three PPIs [n (%)]

| 基本信息 | 奥美拉唑 (n=1 178) | 兰索拉唑 (n=5 132) | 艾司奥美拉唑 (n=1 820) | 合计 (n=8 130) |
|--------|----------------|----------------|------------------|---------------|
| 性别 | | | | |
| 女 | 580 (49.24) | 2 525 (49.20) | 939 (51.59) | 4 044 (49.74) |
| 男 | 588 (49.92) | 2 529 (49.28) | 860 (47.25) | 3 977 (48.92) |
| 未知 | 10 (0.85) | 78 (1.52) | 21 (1.15) | 109 (1.34) |
| 年龄 (岁) | | | | |
| 0~ | 0 (0.00) | 13 (0.25) | 2 (0.11) | 15 (0.18) |
| 10~ | 9 (0.76) | 46 (0.90) | 16 (0.88) | 71 (0.87) |
| 20~ | 26 (2.21) | 98 (1.91) | 32 (1.76) | 156 (1.92) |
| 30~ | 58 (4.92) | 198 (3.86) | 76 (4.18) | 332 (4.08) |
| 40~ | 106 (9.00) | 332 (6.47) | 132 (7.25) | 570 (7.01) |
| 50~ | 138 (11.71) | 630 (12.28) | 193 (10.60) | 961 (11.82) |
| 60~ | 262 (22.24) | 1 114 (21.71) | 357 (19.62) | 1 733 (21.32) |
| 70~ | 337 (28.61) | 1 386 (27.01) | 556 (30.55) | 2 279 (28.03) |
| 80~ | 183 (15.53) | 924 (18.00) | 318 (17.47) | 1 425 (17.53) |
| 90~ | 27 (2.29) | 170 (3.31) | 66 (3.63) | 263 (3.23) |
| 100~ | 0 (0.00) | 2 (0.04) | 1 (0.05) | 3 (0.04) |
| 未知 | 32 (2.72) | 219 (4.27) | 71 (3.90) | 322 (3.96) |

续表1

| 基本信息 | 奥美拉唑 (n= 1 178) | 兰索拉唑 (n=5 132) | 艾司奥美拉唑 (n=1 820) | 合计 (n=8 130) |
|--------|-----------------|----------------|------------------|---------------|
| 报告类型 | | | | |
| 自发性报告 | 1 037 (88.03) | 4 532 (88.31) | 1 578 (86.70) | 7 147 (87.91) |
| 研究报告 | 90 (7.64) | 365 (7.11) | 142 (7.80) | 597 (7.34) |
| 其他 | 51 (4.33) | 235 (4.58) | 99 (5.44) | 385 (4.74) |
| 未知 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.05) | 1 (0.01) |
| 报告者资质 | | | | |
| 医生 | 863 (77.19) | 3 108 (62.65) | 1 057 (59.05) | 5 028 (61.84) |
| 药师 | 101 (9.03) | 865 (17.44) | 361 (20.17) | 1 327 (16.32) |
| 消费者 | 23 (2.06) | 73 (1.47) | 52 (2.91) | 148 (1.82) |
| 其他医务人员 | 129 (11.55) | 810 (15.78) | 318 (17.17) | 1 257 (15.46) |
| 未知 | 2 (0.18) | 6 (0.12) | 2 (0.11) | 10 (0.12) |

艾司奥美拉唑于 2011 年 9 月在日本获批上市，故 2011 年才收集到其 ADE 报告。兰索拉唑报告数在多数年份高于其他两种药物，2015 年达到峰值，之后呈波动下降趋势；艾司奥美拉唑报告数于 2015 年达到峰值，此后也有波动；奥美拉唑报告数整体相对较少且呈下降态势，见图 1。

2.2 ADE累及SOC分布

共挖掘到 160 个 ADE 信号，累及 21 个 SOC。兰索拉唑是 ADE 信号数最多的 PPIs，共挖掘到 75 个 ADE 信号，累及 14 个 SOC，ADE 主要集中于胃肠系统疾病 (17.40%)、皮肤及皮下组织类疾病 (14.43%) 和血液及淋巴系统疾病 (11.20%)；奥美拉唑共挖掘到 43 个 ADE 信号，涉及 18 个 SOC，ADE 主要集中于皮肤及皮下组织类疾病 (13.81%) 和血液及淋巴系统疾病 (10.70%)；艾司奥美拉唑共挖掘到 42 个 ADE 信号，累及 12 个 SOC，ADE 主要集中于皮肤及皮下组织类疾病 (12.47%)、胃肠系统疾病 (10.02%)。见表 2。

2.3 ADE报告数及信号强度排名前10位的PT

3 种 PPIs 的 ADE 报告数排名前 10 位的 PT 中存在 5 个重叠的 PT，分别为中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)、药疹、全血细胞减少症、多形性红斑、粒细胞缺乏症。重叠 PT 的 ADE 累及皮肤及皮下组织类疾病、血液及淋巴系统疾病 2 个 SOC 层级，见表 3。

3 种 PPIs 的 ADE 信号强度排名前 10 位的 PT 见表 4。结果显示，奥美拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑的 ADE 信号强度排名第一的分别是高张性膀胱、显微镜下结肠炎和 Wernicke-Korsakoff 综合征。

2.4 药品说明书中未记载的ADE信号

奥美拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑的 ADE 信号中，分别有 8 个、7 个和 6 个 PT 未被药品说明书记载。其中，奥美拉唑关联的基底细胞癌 (ROR=44.90, ROR₀₂₅=22.17)、兰索拉唑关联的胃神经内分泌癌 (ROR=209.05, ROR₀₂₅=58.98) 及艾司奥美拉唑关联的口腔疱疹 (ROR=13.62, ROR₀₂₅=5.07) 信号强度较高，见表 5。

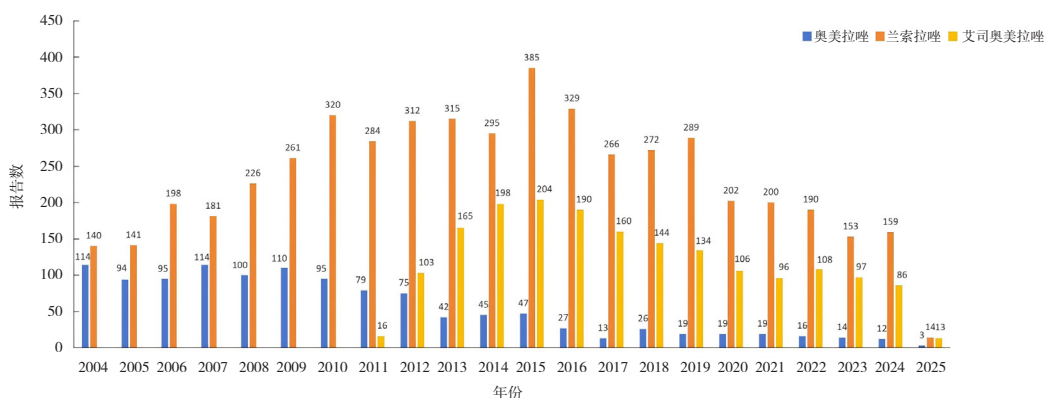


图1 3种PPIs的ADE报告年度分布
Figure 1. ADE report annual distribution of three PPIs

表2 3种PPIs的ADE累及SOC分布
Table 2. SOC distribution of ADE of three PPIs

| SOC | 奥美拉唑 | | 兰索拉唑 | | 艾司奥美拉唑 | |
|-----------------------------|------|----------------|------|----------------|--------|----------------|
| | 信号数 | 报告数 (构成比%) | 信号数 | 报告数 (构成比%) | 信号数 | 报告数 (构成比%) |
| 胃肠系统疾病 | 6 | 136 (7.06) | 18 | 1 425 (17.40) | 8 | 307 (10.02) |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 6 | 266 (13.81) | 9 | 1 182 (14.43) | 4 | 382 (12.47) |
| 血液及淋巴系统疾病 | 4 | 206 (10.70) | 8 | 917 (11.20) | 5 | 291 (9.50) |
| 肝胆系统疾病 | 3 | 184 (9.55) | 5 | 698 (8.52) | 3 | 298 (9.73) |
| 各类检查 | 2 | 212 (11.01) | 3 | 735 (8.97) | 2 | 296 (9.66) |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病 | 2 | 130 (6.75) | 0 | 493 (6.02) | 3 | 218 (7.12) |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 5 | 126 (6.54) | 3 | 310 (3.79) | 3 | 165 (5.39) |
| 代谢及营养类疾病 | 3 | 105 (5.45) | 5 | 369 (4.51) | 4 | 220 (7.18) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 1 | 78 (4.05) | 1 | 154 (1.88) | 2 | 85 (2.78) |
| 各类神经系统疾病 | 1 | 97 (5.04) | 3 | 313 (3.82) | 4 | 148 (4.83) |
| 感染及侵袭类疾病 | 1 | 83 (4.31) | 10 | 440 (5.37) | 3 | 173 (5.65) |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 0 | 82 (4.26) | 3 | 349 (4.26) | 0 | 151 (4.93) |
| 心脏器官疾病 | 1 | 54 (2.80) | 0 | 155 (1.89) | 0 | 77 (2.51) |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状) | 1 | 31 (1.61) | 5 | 126 (1.54) | 0 | 60 (1.96) |
| 精神病类 | 2 | 38 (1.97) | 0 | 60 (0.73) | 0 | 28 (0.91) |
| 免疫系统疾病 | 0 | 16 (0.83) | 0 | 110 (1.34) | 0 | 23 (0.75) |
| 内分泌系统疾病 | 1 | 17 (0.88) | 0 | 47 (0.57) | 0 | 25 (0.82) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 1 | 19 (0.99) | 0 | 96 (1.17) | 1 | 38 (1.24) |
| 眼器官疾病 | 2 | 16 (0.83) | 0 | 44 (0.54) | 0 | 24 (0.78) |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 0 | 16 (0.83) | 1 | 115 (1.40) | 0 | 41 (1.34) |
| 耳及迷路类疾病 | 0 | 7 (0.36) | 0 | 11 (0.13) | 0 | 0 (0.00) |
| 各种手术及医疗操作 | 0 | 1 (0.05) | 0 | 10 (0.12) | 0 | 3 (0.10) |
| 生殖系统及乳腺疾病 | 0 | 2 (0.10) | 0 | 12 (0.15) | 0 | 5 (0.16) |
| 产品问题 | 0 | 0 (0.00) | 0 | 1 (0.01) | 0 | 0 (0.00) |
| 各种先天性家族性遗传性疾病 | 0 | 1 (0.05) | 1 | 11 (0.13) | 0 | 3 (0.10) |
| 妊娠期、产褥期及围产期状况 | 0 | 0 (0.00) | 0 | 7 (0.09) | 0 | 2 (0.07) |
| 社会环境 | 1 | 3 (0.16) | 0 | 0 (0.00) | 0 | 0 (0.00) |
| 合计 | 43 | 1 926 (100.00) | 75 | 8 190 (100.00) | 42 | 3 063 (100.00) |

表3 3种PPIs的ADE报告数前10位的PT (按报告数排序)

Table 3. Top 10 PTs in terms of ADE reports number of three PPIs (sorted by reports number)

| 药物 | PT | 报告数 | ROR (ROR ₀₂₅) | PRR (PRR ₀₂₅) | χ^2 | IC (IC ₀₂₅) | EBGM (EBGM ₀₅) |
|------|--------------------|-----|---------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------|----------------------------|
| 奥美拉唑 | 横纹肌溶解 | 53 | 5.15 (3.92) | 5.04 (3.86) | 171.93 | 2.33 (1.83) | 5.02 (3.82) |
| | TEN | 53 | 7.52 (5.72) | 7.34 (5.63) | 289.95 | 2.87 (2.31) | 7.31 (5.56) |
| | 药疹 | 43 | 3.16 (2.33) | 3.11 (2.31) | 61.91 | 1.64 (1.13) | 3.11 (2.30) |
| | 肾小管间质性肾炎 | 42 | 9.11 (6.70) | 8.93 (6.62) | 294.63 | 3.15 (2.46) | 8.88 (6.53) |
| | 全血细胞减少症 | 34 | 3.19 (2.27) | 3.15 (2.25) | 49.98 | 1.65 (1.07) | 3.14 (2.24) |
| | 粒细胞缺乏症 | 32 | 5.40 (3.80) | 5.32 (3.77) | 112.23 | 2.41 (1.72) | 5.31 (3.74) |
| | 多形性红斑 | 30 | 3.09 (2.15) | 3.06 (2.14) | 41.61 | 1.61 (0.99) | 3.05 (2.13) |
| | 低钠血症 | 25 | 4.77 (3.21) | 4.72 (3.19) | 73.20 | 2.23 (1.47) | 4.71 (3.17) |
| | 抗利尿激素分泌失调 | 15 | 5.43 (3.26) | 5.40 (3.26) | 53.58 | 2.43 (1.35) | 5.38 (3.23) |
| | 中毒性皮疹 | 13 | 4.45 (2.57) | 4.42 (2.57) | 34.38 | 2.14 (1.05) | 4.41 (2.55) |
| 兰索拉唑 | 显微镜下结肠炎 | 493 | 257.24 (228.24) | 241.82 (215.45) | 66 769.60 | 7.10 (6.59) | 136.94 (121.50) |
| | 粒细胞缺乏症 | 221 | 9.05 (7.90) | 8.83 (7.74) | 1 497.25 | 3.11 (2.86) | 8.62 (7.52) |
| | TEN | 191 | 6.43 (5.56) | 6.30 (5.47) | 837.80 | 2.63 (2.38) | 6.19 (5.36) |
| | 药疹 | 178 | 3.09 (2.66) | 3.04 (2.63) | 243.66 | 1.60 (1.36) | 3.02 (2.60) |
| | 腹泻 | 177 | 2.42 (2.09) | 2.39 (2.07) | 143.38 | 1.25 (1.02) | 2.38 (2.05) |
| | 多形性红斑 | 168 | 4.12 (3.53) | 4.06 (3.49) | 384.05 | 2.01 (1.76) | 4.02 (3.45) |
| | 全血细胞减少症 | 156 | 3.46 (2.95) | 3.42 (2.92) | 265.26 | 1.76 (1.51) | 3.39 (2.89) |
| | Stevens-Johnson综合征 | 156 | 3.55 (3.02) | 3.50 (2.99) | 276.59 | 1.79 (1.54) | 3.47 (2.96) |

续表3

| 药物 | PT | 报告数 | ROR (ROR _{0.25}) | PRR (PRR _{0.25}) | χ^2 | IC (IC _{0.25}) | EGBM (EGBM _{0.5}) |
|--------|---------------------|-----|----------------------------|----------------------------|----------|--------------------------|-----------------------------|
| 艾司奥美拉唑 | 药物诱导的肝损伤 | 105 | 2.73 (2.25) | 2.71 (2.24) | 112.98 | 1.43 (1.12) | 2.70 (2.22) |
| | 药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状 | 71 | 2.58 (2.04) | 2.57 (2.04) | 67.82 | 1.36 (0.98) | 2.56 (2.02) |
| | 肝功能异常 | 114 | 2.51 (2.08) | 2.45 (2.05) | 99.39 | 1.29 (1.00) | 2.45 (2.03) |
| | 药物诱导的肝损伤 | 88 | 6.23 (5.04) | 6.08 (4.94) | 372.56 | 2.60 (2.20) | 6.04 (4.88) |
| | 多形性红斑 | 78 | 5.12 (4.08) | 5.01 (4.02) | 250.31 | 2.32 (1.92) | 4.99 (3.98) |
| | 全血细胞减少症 | 60 | 3.55 (2.75) | 3.50 (2.72) | 107.15 | 1.80 (1.37) | 3.49 (2.70) |
| | 药疹 | 59 | 2.72 (2.10) | 2.69 (2.08) | 62.66 | 1.42 (1.01) | 2.68 (2.07) |
| | 低镁血症 | 52 | 34.96 (26.43) | 34.38 (26.12) | 1 619.96 | 5.05 (3.96) | 33.07 (25.00) |
| | 横纹肌溶解 | 48 | 2.90 (2.18) | 2.87 (2.16) | 58.52 | 1.52 (1.05) | 2.86 (2.15) |
| | TEN | 47 | 4.14 (3.10) | 4.09 (3.08) | 109.64 | 2.03 (1.52) | 4.08 (3.05) |
| | 粒细胞缺乏症 | 45 | 4.77 (3.55) | 4.71 (3.52) | 131.26 | 2.23 (1.69) | 4.69 (3.49) |
| | 低钠血症 | 40 | 4.80 (3.51) | 4.76 (3.49) | 118.27 | 2.24 (1.66) | 4.73 (3.46) |

表4 3种PPIs的ADE信号强度排名前10位的PT (按ROR值排序)
Table 4. Top 10 PTs in terms of ADE signal intensity of three PPIs (ranked by ROR)

| 药物 | PT | 报告数 | ROR (ROR _{0.25}) | PRR (PRR _{0.25}) | χ^2 | IC (IC _{0.25}) | EGBM (EGBM _{0.5}) |
|--------|------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|-----------------------------|
| 奥美拉唑 | 高张性膀胱 | 3 | 64.75 (20.31) | 64.65 (20.31) | 179.32 | 5.95 (0.44) | 61.71 (19.35) |
| | 胰腺疾病 | 3 | 62.72 (19.69) | 62.63 (19.69) | 173.79 | 5.90 (0.44) | 59.87 (18.79) |
| | 肾小管间质性肾炎和葡萄膜炎综合征 | 7 | 51.86 (24.34) | 51.67 (24.32) | 334.90 | 5.64 (1.77) | 49.78 (23.37) |
| | 惊恐反应 | 3 | 51.47 (16.23) | 51.39 (16.23) | 142.73 | 5.63 (0.44) | 49.52 (15.62) |
| | 胃息肉 | 8 | 46.87 (23.12) | 46.67 (23.10) | 345.53 | 5.50 (1.95) | 45.13 (22.27) |
| | 神经紧张不安 | 3 | 45.10 (14.26) | 45.04 (14.26) | 124.97 | 5.45 (0.43) | 43.60 (13.79) |
| | 基底细胞癌 | 8 | 44.90 (22.17) | 44.72 (22.14) | 330.91 | 5.44 (1.94) | 43.31 (21.38) |
| | 失禁 | 5 | 28.38 (11.69) | 28.31 (11.69) | 128.99 | 4.79 (1.15) | 27.74 (11.43) |
| | 肾小管酸中毒 | 4 | 27.18 (10.09) | 27.13 (10.09) | 98.66 | 4.73 (0.81) | 26.61 (9.88) |
| | 尿糖检出 | 3 | 25.57 (8.15) | 25.53 (8.15) | 69.39 | 4.65 (0.37) | 25.07 (7.99) |
| 兰索拉唑 | 显微镜下结肠炎 | 493 | 257.24 (228.24) | 241.82 (215.45) | 66 769.60 | 7.10 (6.59) | 136.94 (121.50) |
| | 胃细胞化生不良 | 4 | 209.05 (58.98) | 208.95 (58.98) | 496.70 | 6.97 (0.72) | 125.77 (35.48) |
| | 胃神经内分泌瘤 | 4 | 209.05 (58.98) | 208.95 (58.98) | 496.70 | 6.97 (0.72) | 125.77 (35.48) |
| | 食管黏膜撕裂 | 3 | 188.13 (44.95) | 188.06 (44.95) | 348.87 | 6.88 (0.23) | 117.91 (28.17) |
| | 高胃泌素血症 | 23 | 97.69 (61.15) | 97.42 (61.04) | 1 674.47 | 6.22 (3.54) | 74.56 (46.67) |
| | Wernicke-Korsakoff 综合征 | 3 | 85.51 (23.85) | 85.48 (23.85) | 196.80 | 6.07 (0.31) | 67.38 (18.79) |
| | 胃息肉 | 41 | 65.89 (47.02) | 65.56 (46.86) | 2 156.00 | 5.77 (4.10) | 54.39 (38.82) |
| | 脊柱后凸 | 4 | 48.24 (16.83) | 48.22 (16.83) | 160.30 | 5.39 (0.80) | 41.92 (14.63) |
| | 肠系膜脓肿 | 3 | 40.90 (12.28) | 40.88 (12.28) | 103.25 | 5.18 (0.33) | 36.28 (10.89) |
| | 椎体性脊髓病 | 3 | 39.19 (11.80) | 39.18 (11.80) | 99.21 | 5.13 (0.33) | 34.94 (10.52) |
| 艾司奥美拉唑 | Wernicke-Korsakoff 综合征 | 3 | 229.24 (63.92) | 229.02 (63.92) | 535.13 | 7.49 (0.35) | 180.16 (50.24) |
| | 高胃泌素血症 | 15 | 154.36 (88.92) | 153.61 (88.69) | 1 922.64 | 7.02 (3.06) | 130.01 (74.89) |
| | 胃息肉 | 20 | 77.90 (49.20) | 77.40 (49.02) | 1 381.02 | 6.15 (3.37) | 70.95 (44.82) |
| | 维生素缺乏症 | 3 | 38.21 (12.01) | 38.17 (12.01) | 103.87 | 5.19 (0.40) | 36.55 (11.49) |
| | 亚急性肝功能衰竭 | 3 | 36.02 (11.34) | 35.99 (11.34) | 97.86 | 5.11 (0.40) | 34.55 (10.87) |
| | 低镁血症 | 52 | 34.96 (26.43) | 34.38 (26.12) | 1 619.96 | 5.05 (3.96) | 33.07 (25.00) |
| | 颈动脉血栓形成 | 4 | 28.75 (10.60) | 28.71 (10.60) | 103.44 | 4.80 (0.81) | 27.79 (10.25) |
| | 韦尼克脑病 | 9 | 21.29 (10.98) | 21.23 (10.97) | 169.23 | 4.37 (1.87) | 20.73 (10.69) |
| | 直肠肛门疾病 | 4 | 18.79 (6.97) | 18.77 (6.97) | 65.81 | 4.20 (0.73) | 18.38 (6.82) |
| | 胃肠息肉出血 | 5 | 16.36 (6.75) | 16.34 (6.75) | 70.63 | 4.00 (1.00) | 16.04 (6.62) |

表5 3种PPIs在说明书中未记载的ADE信号
Table 5. ADE signals not identified in the instructions of three PPIs

| 药物 | PT | 报告数 | ROR (ROR _{0.025}) | PRR (PRR _{0.025}) | χ^2 | IC (IC _{0.025}) | EBCM (EBCM _{0.05}) |
|------|------------|------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| 奥美拉唑 | 基底细胞癌 | 8 | 44.90 (22.17) | 44.72 (22.14) | 330.91 | 5.44 (1.94) | 43.31 (21.38) |
| | 尿糖检出 | 3 | 25.57 (8.15) | 25.53 (8.15) | 69.39 | 4.65 (0.37) | 25.07 (7.99) |
| | 血小板计数升高 | 4 | 16.43 (6.12) | 16.39 (6.12) | 57.12 | 4.02 (0.70) | 16.21 (6.04) |
| | 播散型隐球菌病 | 3 | 11.60 (3.72) | 11.58 (3.72) | 28.77 | 3.52 (0.21) | 11.49 (3.69) |
| | 日常活动自理能力丧失 | 3 | 11.40 (3.66) | 11.39 (3.66) | 28.19 | 3.50 (0.21) | 11.30 (3.62) |
| | 长QT综合征 | 6 | 10.10 (4.52) | 10.07 (4.52) | 48.67 | 3.32 (1.03) | 10.00 (4.47) |
| | 潮热 | 3 | 7.84 (2.52) | 7.83 (2.52) | 17.77 | 2.96 (0.08) | 7.79 (2.50) |
| | 抗利尿激素分泌失调 | 15 | 5.43 (3.26) | 5.40 (3.26) | 53.58 | 2.43 (1.35) | 5.38 (3.23) |
| 兰索拉唑 | 胃神经内分泌癌 | 4 | 209.05 (58.98) | 208.95 (58.98) | 496.70 | 6.97 (0.72) | 125.77 (35.48) |
| | 复发性食管癌 | 3 | 29.39 (9.00) | 29.38 (9.00) | 75.20 | 4.75 (0.32) | 26.95 (8.25) |
| | 瘢痕 | 3 | 18.44 (5.76) | 18.44 (5.76) | 46.73 | 4.13 (0.27) | 17.47 (5.45) |
| | 神经内分泌肿瘤 | 6 | 17.26 (7.59) | 17.25 (7.59) | 87.08 | 4.04 (1.23) | 16.41 (7.21) |
| | 胃腺癌 | 6 | 14.94 (6.58) | 14.93 (6.58) | 74.41 | 3.84 (1.18) | 14.29 (6.30) |
| | 小肠癌 | 6 | 10.69 (4.74) | 10.69 (4.74) | 50.94 | 3.37 (1.03) | 10.37 (4.59) |
| | 气管食管瘘 | 3 | 8.32 (2.64) | 8.32 (2.64) | 18.83 | 3.02 (0.08) | 8.13 (2.58) |
| | 艾司奥美拉唑 | 口腔疱疹 | 4 | 13.62 (5.07) | 13.60 (5.07) | 45.95 | 3.74 (0.64) |
| 拉唑 | 血压波动 | 3 | 9.89 (3.17) | 9.88 (3.17) | 23.67 | 3.29 (0.16) | 9.78 (3.13) |
| | 中耳炎 | 3 | 8.97 (2.87) | 8.97 (2.88) | 21.01 | 3.15 (0.13) | 8.88 (2.85) |
| | 食管念珠菌病 | 5 | 7.30 (3.02) | 7.29 (3.02) | 26.91 | 2.86 (0.64) | 7.24 (3.00) |
| | 肝酶升高 | 13 | 5.07 (2.93) | 5.05 (2.93) | 42.00 | 2.33 (1.19) | 5.03 (2.91) |
| | 肝功能检查异常 | 6 | 4.84 (2.17) | 4.84 (2.17) | 18.16 | 2.27 (0.54) | 4.81 (2.16) |

3 讨论

PPIs 作为全球广泛使用的抑酸药物,其安全性问题日益受到关注。本研究基于JADER数据库,对奥美拉唑、兰索拉唑及艾司奥美拉唑的 ADE 信号进行挖掘与分析,旨在为临床合理用药提供依据。结果显示,3种PPIs的ADE报告涉及患者中,男女比例均相当;20岁以下患者占比均不足1.5%,与PPIs说明书不推荐儿童使用一致;70~<80岁的患者占比均为最高,与老年人基础疾病多,常多重用药,可能存在较多药物相互作用有一定的相关性^[12]。兰索拉唑的ADE报告数远高于其他2种药物,其原因包括:①兰索拉唑是由日本武田制药研发,1992年在日本上市,是日本市场早期主要的PPIs^[13];②日本批准其用于预防非甾体抗炎药相关胃溃疡和十二指肠溃疡复发,是当时日本市场唯一获批此适应证的PPI。基于日本医院系统推广兰索拉唑的最新研究^[14]结果显示,处方集系统将其列为首选PPI;③与其他PPIs主要通过CYP3A4蛋白酶代谢不同,兰索拉唑的主要代谢酶为CYP2C19^[14]。

与FAERS数据库相比,本研究基于JADER

数据库的挖掘结果对亚洲人群更有参考价值。FAERS数据库数据主要来源于美国,白种人的ADE报告居多,相关研究^[15]显示PPIs的ADE信号主要累及肾脏/泌尿系统疾病和胃肠系统疾病,且报告者以消费者为主,存在院外长期服药的可能性。JADER数据库报告者资质医务人员占比约94%,意味着多数ADE在患者住院期间的短期内发生。这种差异可能源于代谢酶CYP2C19的遗传多态性的不同,CYP2C19基因可分为EM和PM2种表型。亚洲人群中12%~22%属PM型,而白种人仅有3%属PM型。导致亚洲人群对经CYP2C19代谢的药物清除率低,延迟了对PPIs的清除,所以其血浆中药物浓度较高,易导致ADE^[15]。信号挖掘结果显示,3种PPIs的ADE信号主要集中在皮肤及皮下组织类疾病、胃肠系统疾病和血液及淋巴系统疾病3个SOC层级,且在皮肤及皮下组织类疾病层级中ADE的报告数最多。皮疹是PPIs最常见的皮肤ADE,多由药物过敏反应引发,表现为局部或全身性红斑、丘疹、荨麻疹等,伴瘙痒感^[16]。Bavbek等^[17]研究显示,PPIs最常见的皮肤反应是斑丘疹,占43.8%,且

主要由奥美拉唑引起。Pirson 等^[18]研究指出, PPIs 引起的固定性药疹和光敏性皮炎, 特别是艾司奥美拉唑可能引起光过敏反应, 表现为红斑、水疱等, 可能与 PPIs 代谢产物在皮肤蓄积有关。Deng 等^[19]提到丘疹样皮炎, 其发病可能与 PPIs 的迟发超敏有关。

本研究结果显示, 3 种 PPIs 的 ADE 报告数前 10 位的 PT 中有 5 个重叠项, 其中 3 项为皮肤及皮下组织类疾病相关 ADE 对应的 PT, 即 TEN、药疹、多形性红斑。需特别关注 TEN, 作为罕见但有致死性的严重 ADE, 表现为广泛表皮松解、黏膜糜烂, 需紧急住院治疗。有过敏史、免疫异常或长期高剂量用药者更易发生, 机制可能与人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, *HLA*) 基因多态性或药物特异性 T 细胞活化相关^[20-22]。此外, 不同 PPIs 间存在交叉过敏风险, 可能与苯并咪唑核心结构相关^[23]。5 个重叠的 PT 中, 2 项对应血液及淋巴系统疾病, 分别为全血细胞减少症、粒细胞缺乏症。PPIs 相关的血液及淋巴系统 ADE 多属于免疫介导的罕见事件^[24-25]。但因 PPIs 广泛应用, 临床需警惕血小板减少、全血细胞减少及药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身性症状 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 中的血液异常。对于高风险患者 (如免疫异常或联用骨髓抑制药物者), 建议监测血常规并及时调整治疗方案。

本研究结果显示, 奥美拉唑、兰索拉唑和艾司奥美拉唑的 ADE 信号中, 分别有 8 个、7 个和 6 个未在说明书中记载的 PT。2 种 PPIs 共有的新 SOC 需重点关注。一是感染及侵袭类疾病 (奥美拉唑和艾司奥美拉唑共有), PPIs 通过抑制胃酸分泌导致胃肠道酸碱度升高, 破坏肠道微生物稳态, 增加机会性病原体定植风险。Schumacher 等^[26]证实此风险源于酸碱度改变而非药物对菌群的直接作用。此外, PPIs 可能促进口腔微生物向肠道迁移, 改变肠道菌群组成, 进一步损害局部免疫防御^[27]。另有基础研究^[28]显示, 奥美拉唑在药理浓度下可显著抑制人 CD4⁺ T 细胞的增殖能力, 并降低其活化标志物 CD25 的表达, 直接影响适应性免疫功能。Choden 等^[29]研究结果也显示, PPIs 引起的菌群失调与炎症性肠病、1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎等自身免疫性疾病的发生或进展相关。因

此, 临床需权衡 PPIs 治疗的获益与感染风险, 尤其对高危人群 (长期或高剂量 PPI 使用者、联用抗菌药物者、免疫功能低下者等) 应加强监测。二是良性/恶性及性质不明的肿瘤 (奥美拉唑和兰索拉唑共有), Piovani 等^[30]系统分析显示, 使用 PPIs 与胃癌风险存在正相关, 尤其在使用超过 1 年或剂量较高时风险更显著。Gong 等^[31]研究也表明, 针对幽门螺杆菌根除后的高危人群长期使用 PPIs 发生异时性胃癌的风险增加, 且风险随用药时间延长而上升。在韩国人群中也观察到类似关联, PPIs 使用者的胃癌风险高于非使用者^[32]。临床建议严格按适应证使用 PPIs, 长期使用者需定期进行癌症筛查。

PPIs 的不合理使用是目前临床上面临的主要问题。为确保 PPIs 的合理用药, 临床需优化管理, 具体包括: ①用药评估与剂量优化, 定期评估使用 PPIs 治疗的必要性, 仅在明确指征时用药; ②特殊人群用药调整, 严重肝功能障碍者需酌情减量使用, *CYP2C19* PM 型患者优先选择非 *CYP2C19* 主要代谢的 PPIs (如奥美拉唑、泮托拉唑等); ③重视 PPIs 安全性监测, PPIs 的严重 ADE 及长期应用的潜在 ADE 虽然少见, 但对有感染疾病、免疫系统疾病、肿瘤等患者仍应重视 ADE 监测。重视临床表现观察, 及时识别和处理各种并发症。发现异常及时处理, 必要时停药。

本研究也存在一定的局限性: ①研究采用的信号挖掘方法未进行多重检验校正, 可能会引入一定的假阳性风险; ②JADER 数据库的数据来源于日本, 对亚洲人群有一定的参考价值, 但数据挖掘结果仍可能与我国的实际临床情况存在差异, 需要与我国药物警戒系统 ADE 报告数据对照验证。未来需结合真实世界数据进一步验证 PPIs 与相应 ADE 信号的因果关联。此外, 观察性研究可能存在混杂因素, 需更多前瞻性研究验证。

综上所述, 本研究检出的 3 种 PPIs 的 ADE 信号具有一定共性, 需警惕其引发皮肤及皮下组织类疾病的 ADE 风险, 临床医生在使用 PPIs 时应更谨慎, 权衡治疗效果和潜在风险。在临床应用过程中, 应严格遵循适应证, 避免无指征长期使用, 依据患者个体情况优化 PPIs 选择, 并加强用药监测以降低 ADE 发生率。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2021.01.001.
- 2 Dharmarajan TS. The use and misuse of proton pump inhibitors: an opportunity for deprescribing[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(1): 15-22. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.09.046.
- 3 Young PJ, Bagshaw SM, Forbes AB, et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(7): 616-626. DOI: 10.1001/jama.2019.22190.
- 4 Wang Y, Parpia S, Ge L, et al. Proton-pump inhibitors to prevent gastrointestinal bleeding—an updated Meta-analysis[J]. NEJM Evid, 2024, 3(7): EVIDoa2400134. DOI: 10.1056/EVIDoa2400134.
- 5 Palmowski L, von Busch A, Unterberg M, et al. Timely cessation of proton pump inhibitors in critically ill patients impacts morbidity and mortality: a propensity score-matched cohort study[J]. Crit Care Med, 2024, 52(2): 190-199. DOI: 10.1097/CCM.00000000000006104.
- 6 Chen G, Ning L, Qin Y, et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 156-162. DOI: 10.1111/jgh.15151.
- 7 刘丽阳, 高楚蒙, 王效影, 等. 基于FAERS数据库泮托拉唑在胃肠疾病中应用的安全性评价[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(6): 846-851. [Liu LY, Gao CM, Wang XY, et al. Evaluation of safety of pantoprazole in gastroenterology based on FAERS database[J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2024, 21(6): 846-851.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2024.06.037.
- 8 潘伟萍, 颜少伟, 李炳煌, 等. 基于JADER数据库的恩美曲妥珠单抗和德曲妥珠单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(8): 841-850. [Pan WP, Yan SW, Li BH, et al. Signal mining and analysis of adverse drug events related to trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan based on JADER database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(8): 841-850.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202405070.
- 9 朱志朋, 吕强, 叶小飞, 等. 基于美国FAERS数据库的KRAS G12C抑制剂不良事件不相称测定分析[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(3): 297-304. [Zhu ZP, Lyu Q, Ye XF, et al. Disproportionality of adverse events to KRAS G12C inhibitors based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2025, 22(3): 297-304.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20240841.
- 10 钟玲, 曾慧妍, 袁鑫, 等. 基于美国FAERS数据库的利拉鲁肽和司美格鲁肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(3): 305-312. [Zhong L, Zeng HY, Yuan X, et al. Adverse event signals of liraglutide and semaglutide based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2025, 22(3): 305-312.] DOI: 10.19803/j.1672-8629.20240753.
- 11 董家潇, 王轶雷, 李修政, 等. 基于FAERS数据库的未成年人使用重组人生长激素不良事件信号挖掘与分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(2): 157-165. [Dong JX, Wang YL, Li XZ, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events in minors using recombinant human growth hormone based on the FAERS database[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 157-165.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202407021.
- 12 中华医学会老年医学分会, 《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2015, 2(4): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.10.001.
- 13 王新桃, 高萍, 向道春. 兰索拉唑药动学和药物相互作用的研究进展[J]. 医药导报, 2011, 30(7): 922-925. DOI: 10.3870/yydb.2011.07.030.
- 14 Ishida R, Yamada N, Sato K, et al. Effectiveness of a formulary system on prophylactic oral proton pump inhibitors for drug-induced peptic ulcer in a Japanese tertiary hospital: an interrupted time series analysis[J]. J Pharm Health Care Sci, 2025, 11(1): 51. DOI: 10.1186/s40780-025-00459-w.
- 15 袁洪. 湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则(试行)[J]. 中南药学, 2016, 14(7): 673-683. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2016.07.001.
- 16 Grice S, Hammond S, Hampson L, et al. Omeprazole-associated atypical drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in a patient with positive in vitro diagnostic testing to multiple proton pump inhibitors[J]. Chem Res Toxicol, 2024, 37(9): 1484-1487. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00225.
- 17 Bavbek S, Kepil Özdemir S, Bonadonna P, et al. Hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors. An EAACI position paper[J]. Allergy, 2024, 79(3): 552-564. DOI: 10.1111/all.15961.
- 18 Pirson F, Geubel A, Marot L. Late hypersensitivity to omeprazole and other proton pump inhibitors[J]. Acta Clin Belg, 2012, 67(4): 301-303. DOI: 10.2143/ACB.67.4.2062678.
- 19 Deng Z, Guo A, Wu C, et al. Proton pump inhibitors-related subacute cutaneous lupus erythematosus: clinical characteristics, management, and outcome[J]. J Cosmet Dermatol, 2022, 21(12): 7202-7208. DOI: 10.1111/jocd.15450.
- 20 Lin CY, Wang CW, Hui CR, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: a clinical and in vitro T-cell reactivity study[J]. Allergy, 2018, 73(1): 221-229. DOI: 10.1111/all.13235.
- 21 Daldoul M, Charfi O, Bouattour E, et al. Pantoprazole-induced Stevens-Johnson syndrome: a case-report[J]. Curr Drug Saf, 2024, 19(1): 148-150. DOI: 10.2174/1574886318666230224092818.
- 22 Fracaroli TS, Miranda LQ, Sodré JL, et al. Toxic epidermal necrolysis induced by lansoprazole[J]. An Bras Dermatol, 2013, 88(1): 117-120. DOI: 10.1590/s0365-05962013000100018.

- 23 Chularojanamontri L, Jiamton S, Manapajon A, et al. Cutaneous reactions to proton pump inhibitors: a case-control study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2012, 11(10): e43-e47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134998/>.
- 24 Kepil Özdemir S, Yılmaz I, Aydın Ö, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity[J]. *Allergy*, 2013, 68(8): 1008-1014. DOI: [10.1111/all.12189](https://doi.org/10.1111/all.12189).
- 25 Evrard J, Farnier E, Carcel C, et al. Proton pump inhibitor and high-dose methotrexate: two cases reports[J]. *Therapie*, 2015, 70(6): 527-535. DOI: [10.2515/therapie/2015047](https://doi.org/10.2515/therapie/2015047).
- 26 Schumacher J, Muller P, Sulzer J, et al. Proton-pump inhibitors increase *C. difficile* infection risk by altering pH rather than by affecting the gut microbiome based on a bioreactor model[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2519697. DOI: [10.1080/19490976.2025.2519697](https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2519697).
- 27 Xiao X, Zhang X, Wang J, et al. Proton pump inhibitors alter gut microbiota by promoting oral microbiota translocation: a prospective interventional study[J]. *Gut*, 2024, 73(7): 1098-1109. DOI: [10.1136/gutjnl-2023-330883](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330883).
- 28 Pissas G, Tziastoudi M, Poulianiti C, et al. In human CD4⁺ T-Cells, omeprazole suppresses proliferation, downregulates V-ATPase, and promotes differentiation toward an autoimmunity-favoring phenotype[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113728. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.113728](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113728).
- 29 Choden T, Zhang H, Sakuraba A. Influence of proton pump inhibitor use on clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease[J]. *Ann Med*, 2023, 55(1): 2198775. DOI: [10.1080/07853890.2023.2198775](https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2198775).
- 30 Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, et al. Meta-analysis: use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 57(6): 653-665. DOI: [10.1111/apt.17360](https://doi.org/10.1111/apt.17360).
- 31 Gong EJ, Jung H, Lee B, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of metachronous gastric cancer after *H. pylori* eradication in patients who underwent endoscopic resection for gastric neoplasms: a population-based cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(7): 668-677. DOI: [10.1111/apt.17676](https://doi.org/10.1111/apt.17676).
- 32 Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2066-2075. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-323845](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323845).

收稿日期: 2025 年 07 月 10 日 修回日期: 2025 年 12 月 16 日
本文编辑: 杨燕 洗静怡