**抗溃疡药物的药理学**

**[Authors](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)**  
[Andrew H Soll, MD](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)  
[Nimish B Vakil, MD, AGAF, FACP, FACG, FASGE](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)

[**Section Editor**](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)  
[Mark Feldman, MD, MACP, AGAF, FACG](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)

[**Deputy Editor**](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)  
[Shilpa Grover, MD, MPH](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications/contributors)

***Disclosures:*** **Andrew H Soll, MD**Nothing to disclose. **Nimish B Vakil, MD, AGAF, FACP, FACG, FASGE**Consultant/Advisory Boards: AstraZeneca [GERD (esomeprazole)]; Otsuka [GERD]; Takeda [GERD (dexlansoprazole)]; Respiratory Technologies [GERD]; Ironwood [Dyspepsia, IBS (linaclotide)]. **Mark Feldman, MD, MACP, AGAF, FACG**Nothing to disclose. **Shilpa Grover, MD, MPH**Employee of UpToDate, Inc.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。 所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

[**利益矛盾的解决方案**](http://www.uptodatechina.com/%E5%88%A9%E7%9B%8A%E5%86%B2%E7%AA%81%E5%8E%9F%E5%88%99)

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](http://www.uptodatechina.com/%E7%BC%96%E8%BE%91%E5%8E%9F%E5%88%99)而更新。

**文献评审有效期至：**2015-01 . | **专题最后更新日期：**2013-05-11.

**引言** — 消化性溃疡的治疗在过去20年中发生了引人瞩目的变化，这反映出对消化性溃疡病因理解的变革。治疗的原则包括：

* 与幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染有关的溃疡性疾病需要抗生素治疗。
* 抗分泌药物[H2受体拮抗剂(H2 receptor antagonist, H2RA)和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)]是用于溃疡愈合的主要治疗药物。
* 维持治疗曾经是消化性溃疡疾病的主要治疗方法，但现在成功根除幽门螺杆菌后不再需要进行维持治疗[[1](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/1)]。
* 在意识到幽门螺杆菌作用之前，证实抗酸药、铋剂和保护剂(如[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link))可使消化性溃疡愈合，并且回顾过去，研究主要在幽门螺杆菌阳性的消化性溃疡患者中进行。尚不确定这些药物对非甾体类抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID)引起的溃疡或非NSAID、非幽门螺杆菌引起的溃疡的有效性，因此，它们在目前的消化性溃疡治疗中没有作用。唯一的例外是将铋剂作为抗生素治疗方案的一部分来治疗幽门螺杆菌感染。
* 前列腺素类似物(如[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link))可有效预防NSAID引起的溃疡，但其无愈合溃疡的确切作用。

抗溃疡药物(不包括用于治疗幽门螺杆菌的抗生素)的药理学将总结在此。幽门螺杆菌的治疗，以及消化性溃疡病的自然病程和治疗的概述将在别处讨论。 (参见[“幽门螺杆菌的治疗方案”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori?source=see_link)和[“消化性溃疡病的自然病史和治疗概述”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/overview-of-the-natural-history-and-treatment-of-peptic-ulcer-disease?source=see_link))

**H2受体拮抗剂** — H2RA通过阻断胃壁细胞上的组胺H2受体来抑制胃酸分泌([图形 1](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/image?imageKey=GAST%2F57131&topicKey=GAST%2F32&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29))。H2RA(如[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)、[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)、[法莫替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94050?source=see_link)和[尼扎替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94049?source=see_link))仍然用于消化性溃疡病的治疗和维持治疗、胃食管反流病的治疗，以及消化不良的治疗。但这类药物的酸抑制能力比PPI弱。

H2RA能有效抑制酸分泌、预防NSAID引起溃疡，当使用适当剂量时还可治愈消化性溃疡[[2](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/2)]。但已经证明PPI对十二指肠溃疡和胃溃疡有更高的治愈率[[3](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/3)]。对于NSAID诱发溃疡、因溃疡接受治疗的同时仍需继续使用NSAID的患者，PPI也优于H2RA[[4](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/4)]。

H2RA的副作用包括罕见、严重的不良事件，例如肾毒性和肝毒性。然而，H2RA因为其成本低和安全性良好，对于部分患者仍然有用。此外，酸抑制较弱可能是一个优势，这避免了出现严重酸抑制的后果。

**吸收和分布** — H2RA在口服给药后吸收良好；血清峰浓度出现于1-3小时内。同时给予抗酸药时，吸收将减少10%-20%，但其吸收不会受到食物的影响。

这4种药物均可透过血脑屏障和胎盘屏障，也会随乳汁排泄[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。肝衰竭似乎会使[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)在脑脊液中的分布增加，提示这些患者发生中枢神经系统(central nervous system, CNS)副作用的风险增加[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。 (参见下文[‘CNS症状’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H8))

**肝脏和肾脏代谢** — 所有4种药物都通过肝脏代谢联合肾脏代谢清除[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。由于肝脏代谢的首过效应，[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)、[法莫替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94050?source=see_link)和[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)的生物利用度降低30%-60%[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。相比之下，[尼扎替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94049?source=see_link)经过肝脏代谢的程度很小；口服给药后的生物利用度为100%。同样，所有H2RA经过静脉给药的生物利用度都接近100%，提示静脉给药时需要依据治疗目的而减少剂量。肝功能衰竭时西咪替丁的半衰期会延长，但是很可能只有肾衰竭伴严重的肝脏疾病时才需要减少剂量[[5,6](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5,6)]。

这4种药物的肾清除通常超过肾小球滤过，这反映了肾小管分泌的重要性[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)和[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)(程度低很多)会与肌酐竞争肾小管分泌，导致血清肌酐轻微上升。[尼扎替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94049?source=see_link)和[法莫替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94050?source=see_link)对肾清除的依赖性最大；肾衰竭时其半衰期更长。

建议对肾衰竭患者进行剂量调整[[7](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/7)]。对于中度至重度肾衰竭患者，所有H2RA的剂量通常减少50%[[5,8](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5,8)]。减少剂量似乎可减少不良反应[[7](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/7)]。

通过腹膜透析和血液透析清除H2RA的量很少；不需要给予补充剂量。新生儿和老年人的清除会降低，建议对超过75岁的患者应减小剂量，尤其是[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。

**不良反应** — H2RA是非常安全的药物；在随机试验中，发生不良反应的频率通常与安慰剂组相近[[9](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/9)]。已报道了一些不常见的副作用，主要为单独的病例或者在回顾性非对照病例系列研究中。然而还不能根据药物使用与不良反应间的时间关系确定其因果关系，特别是在临床情况因严重躯体疾病和使用多种药物而变得复杂的情况下[[10](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/10)]。此外，关于因果关系的结论只能由药物再激发来推断，而很少进行药物再激发。因此，在没有对照比较的情况下，关于H2RA的不常见副作用的相对发生率，只能得出有限的结论。

**男性乳房发育和阳痿** — 使用[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)会发生剂量依赖性和时间依赖性男性乳房发育和阳痿。如果将治疗限制在使用正常剂量持续8周或以下，男性乳房发育罕见；在一篇报道中，男性乳房发育仅发生于0.2%的接受26周治疗的男性[[11](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/11)]。在另一项研究中，长期、大剂量使用西咪替丁治疗的高分泌性疾病的男性中，有一半出现男性乳房发育或阳痿；用[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)代替西咪替丁后，这些问题逐渐解决[[12](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/12)]。使用其他H2RA的罕见此类报道，提示这种副作用对于西咪替丁具有相对特异性。

**对免疫和造血系统的影响** — H2RA与骨髓抑制、血小板减小、中性粒细胞减少、贫血和全血细胞减少的特异质病例有关联[[13-16](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/13-16)]。已有溶血性贫血的报道，尽管通过再激发并未发现抗药物抗体或者溶血[[17](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/17)]。对于H2RA可能偶尔会增强移植排斥和自身免疫性或过敏性疾病，仍有持续的担心。

其他不常见反应可能由免疫机制介导。这些反应包括[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)引起的多肌炎和间质性肾炎[[10,18](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/10,18)]、[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)引起的免疫复合物皮疹，以及西咪替丁与雷尼替丁都可引起的发热[[13](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/13)]。

一些免疫调节作用可能反映了[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)咪唑环的独特作用，而不是对H2受体的作用[[18](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/18)]。与其他H2RA相比较的数据有限且不一致。

[维生素B12](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94312?source=see_link)的吸收依赖于胃酸。因此，长期使用H2RA和PPI会导致血清维生素B12缺乏并不意外[[19](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/19)]。尽管需要更多数据，但应记住，任何接受长期抑酸治疗的患者都可能出现维生素B12缺乏。

**CNS症状** — 已怀疑H2RA可引起意识模糊、躁动、嗜睡、激越状态、头痛和头晕，并且长期治疗还会引起幻觉、局部肌束颤动、癫痫发作、无反应性和呼吸暂停[[10,20](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/10,20)]。尽管这些症状在停药后通常可逆转，但是已有CNS症状持续时间更长的病例报道[[21](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/21)]。

精神状态改变似乎最常见于重症监护病房中有肾功能障碍或肝功能障碍共病的老年患者[[20](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/20)]。已表明[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)为这些CNS症状的最常见原因，但[雷尼替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92507?source=see_link)和[法莫替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94050?source=see_link)也有类似的副作用报道[[10,20](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/10,20)]。CNS毒性在门诊治疗期间罕见。一项有关H2RA对居住在社区的老年人认知功能影响的研究，结果显示出具有临界统计学意义的轻度影响[[22](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/22)]。雷尼替丁也可能引起头痛[[17,20](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/17,20)]。

**肝功能障碍** — H2RA可以引起血清氨基转移酶出现暂时、小幅升高，特别是通过静脉给予高剂量时；这些变化会在持续治疗期间消退。4种H2RA都没有直接肝毒性；然而，可发生罕见的特异质性或明显的超敏反应性肝炎，其特征为皮疹、发热和/或嗜酸性粒细胞增多[[6,23](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/6,23)]。停药后，急性肝炎会迅速逆转。病理特征包括胆汁淤积性、肝细胞性和混合性反应[[24](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/24)]。已经对足够数量的病例通过再激发而出现肝毒性复发，确立了这种罕见但是重要的联系[[24](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/24)]。

**不**需要进行连续的肝脏化学监测，因为这些事件并不常见且因果关系不明。然而，可能需要在静脉高剂量给药约5日时检查肝酶。如果使用H2RA的患者确实出现肝炎，应当立刻停药。

**对心脏的影响** — H2受体存在于心脏。快速输注一剂H2RA可引起窦性心动过缓、低血压、房室传导阻滞、QT间期延长、窦性停搏和心搏骤停[[5,25,26](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5,25,26)]。也有口服治疗引起心脏毒性的报道，但罕见对窦性节律或传导的有临床意义的影响。可能的心脏事件危险因素包括快速静脉输注、高剂量、延迟药物清除的情况(如肾或肝功能障碍)，以及基础心脏疾病[[5](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)]。

**对肾脏的影响** — 已观察到[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)导致血清肌酐小幅增加。然而，有临床意义的肾脏病似乎仅限于免疫介导的间质性肾炎。一篇发表于2001年的研究[[24](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/24)]确定了25篇使用H2RA时出现急性间质性肾炎的已发表报道，还另有16例来自澳大利亚药物不良反应咨询委员会(Adverse Drug Reaction Advisory Committee, ADRAC)数据库的病例[[24](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/24)]。肾活检和再激发已确认了足够数量的病例来证实这一罕见的关联。发作时间范围从开始治疗后1日至11个月。临床表现为非特异性，包括无菌性脓尿、蛋白尿、白细胞增多、红细胞沉降率升高和乏力。

**药物相互作用** — 已有一些H2RA出现药物相互作用的描述，尤其是[西咪替丁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92508?source=see_link)。因此，当开具H2RA处方时或者给已经使用该类药物的患者增加药物时，考虑潜在的相互作用是很重要的。

**致畸性** — 尽管数据仍然有限，但目前尚无H2RA有严重致畸作用的证据[[27](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/27)]。

**质子泵抑制剂** — PPI(如[奥美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92512?source=see_link)、[兰索拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92509?source=see_link)、[右兰索拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92510?source=see_link)、[雷贝拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92514?source=see_link)、[泮托拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92513?source=see_link)和[埃索美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92511?source=see_link))可通过不可逆地结合并抑制氢-钾ATP酶泵(位于胃壁细胞膜的顶端凹陷表面)，以有效抑制胃酸分泌([图形 1](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/image?imageKey=GAST%2F57131&topicKey=GAST%2F32&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29))。以下是其作用的3个阶段：

* PPI是浓集于胃壁细胞酸性隔室中的弱碱
* 一旦药物到达该区域，酸性环境会激活没有活性的前体药物
* 随后具有反应性的巯基与氢-钾ATP酶泵上的[半胱氨酸](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/91989?source=see_link)残基结合并形成二硫键，从而使酶失去活性

受到刺激的胃壁细胞内的酸性隔室对于激活PPI至关重要；换言之，胃壁细胞必须具有活性才能被PPI抑制。因此，对于禁食患者或同时使用其他抗分泌药物(H2RA、抗胆碱能药、[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)或生长抑素)的患者，PPI的作用很弱。如果在PPI给药后6小时内胃壁细胞受到抑制，则PPI的效果会受到影响。在进餐前30-60分钟服用PPI最有效，使餐后数小时胃壁细胞受到刺激时药物存在于血流中。

所有PPI抑制酸分泌的水平相似，尽管已经证实在给予标准临床剂量情况下，比较不同药物的有效性时有微小的差异。例如，[埃索美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92511?source=see_link)治愈食管炎的有效性略优于其他迟释型PPI。也已经证实速释型[奥美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92512?source=see_link)的治愈作用略优于[兰索拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92509?source=see_link)或[泮托拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92513?source=see_link)[[28](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/28)]。对于较大型的胃溃疡，推荐一日给药2次，但对于十二指肠溃疡不需如此(参见[“质子泵抑制剂治疗酸相关疾病的概述和比较”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=see_link))。已经研发出PPI埃索美拉唑与[布洛芬](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94080?source=see_link)的固定剂量复方制剂，用于预防NSAID引起的胃十二指肠损伤[[29](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/29)]。

另一方面，在关于食管炎的临床试验中观察到的各种PPI的治愈率差异，尚未在消化性溃疡病的治疗中得到证实。因此，我们的方法取决于临床经验及这些药物的药理学。如果标准的PPI治疗未能治愈溃疡，继续给予一日2次的给药方案，若这种治疗也失败，换用另一种PPI。[埃索美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92511?source=see_link)或速释型[奥美拉唑](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92512?source=see_link)可能比其他PPI更有效。睡前服用速释型奥美拉唑似乎优于在晚餐前服用迟释型PPI[[30](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/30)]；这个方案可能对难治性溃疡有一定优势。有关PPI药理学、临床有效性和安全性的全面讨论参见其他专题。 (参见[“质子泵抑制剂治疗酸相关疾病的概述和比较”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=see_link))

**抗分泌药物的有效性比较** — 与H2RA相比，PPI更有效且为长效酸抑制剂。因此，PPI治愈胃溃疡和十二指肠溃疡占有优势，尽管对胃溃疡仅有微弱优势[[31,32](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/31,32)]。虽然H2RA抑制胃酸分泌的强度较弱，治疗时间更长，但对于无并发症溃疡的治愈率似乎与PPI相当。PPI与H2RA相比，前者最明显的优势是作为幽门螺杆菌抗生素治疗方案的一部分，并且可用于高分泌状态的治疗，如胃泌素瘤和可能难治的溃疡。

治疗需要适合于个体患者。H2RA介导的酸抑制受限于耐受性，受试者的耐受性存在差异且很可能导致有效性不佳。(参见[“Physiology of gastric acid secretion”](http://www.uptodate.com/contents/physiology-of-gastric-acid-secretion?source=see_link))PPI没有耐受性问题，但代谢不同确实可导致一些有效性差异。 (参见[“质子泵抑制剂治疗酸相关疾病的概述和比较”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/overview-and-comparison-of-the-proton-pump-inhibitors-for-the-treatment-of-acid-related-disorders?source=see_link))

**抗酸药** — 在大多数溃疡患者为幽门螺杆菌阳性的时代，确定了含氢氧化铝和[氢氧化镁](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/93028?source=see_link)的抗酸药治愈溃疡的能力。使用的抗酸药的缓冲能力对溃疡是否会愈合的预测很差，提示治愈不仅与中和胃酸有关，还与其他作用有关。此外，在动物模型中，抗酸药保护胃黏膜免受急性化学损伤的作用，并不依赖于其缓冲胃酸的作用。

以下是抗酸药不依赖酸作用的假设机制[[33,34](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/33,34)]：

* 氢氧化铝与生长因子结合并加强其与实验性溃疡的结合，可能有助于将生长因子运输至受损的黏膜。
* 抗酸药促进受损黏膜内的血管生成[[35](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/35)]。
* 抗酸药与胆汁酸结合且也能抑制胃蛋白酶活性[[36](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/36)]。
* 众所周知，重金属可抑制但通常不能根除幽门螺杆菌。

目前尚不清楚这些作用(如果有的话)中的哪一种能促进消化性溃疡愈合。

**不良反应** — 抗酸药的副作用取决于使用剂量和治疗持续时间。含镁的抗酸药可引起腹泻和高镁血症；后者只对肾功能不全患者重要。抗酸药也可能含大量的钠，易感患者可能发生容量负荷过度。

摄入大量的钙和可吸收的碱(特别是[碳酸钙](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94053?source=see_link))，可导致高钙血症、碱中毒和肾损害，这一系列表现称为乳-碱综合征[[37](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/37)]。 (参见[“The milk-alkali syndrome”](http://www.uptodate.com/contents/the-milk-alkali-syndrome?source=see_link))

与吸收过量铝有关的可能不良反应将在下文讨论。 (参见下文[‘铝中毒’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H20))

**硫糖铝** — [硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)(Carafate)是一种与氢氧化铝结合的硫酸酯多糖(蔗糖八硫酸酯)。它可防止急性化学物质引起黏膜损伤，并且可治愈慢性溃疡而不会改变胃酸或胃蛋白酶分泌，也不会明显缓冲胃酸[[33,38](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/33,38)]。与含铝抗酸药类似，硫糖铝会刺激血管生成和肉芽组织生成，其原因可能是与生长因子结合[[33](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/33)]。硫糖铝也会与受损组织结合，从而运输生长因子并减少与胃蛋白酶和胃酸的接触。

虽然氢氧化铝可介导[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)的一些作用，但是硫糖铝中的蔗糖八硫酸酯部分也可能通过提供巯基以减少氧化剂对上皮细胞的损伤而发挥作用。pH值低于3.5时，可加强该药与溃疡基底部的结合，因此推荐在餐前30-60分钟用药。

据报道，对于有幽门螺杆菌感染的十二指肠溃疡患者，[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)可抑制幽门螺杆菌并抑制胃酸分泌[[39](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/39)]。目前尚无数据检验这种作用的相关性(通过比较幽门螺杆菌阳性与阴性的十二指肠溃疡患者的溃疡治愈率)。

**不良反应** — [硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)除了可能导致铝中毒外，不良反应轻微[[38](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/38)]。它可以与同时服用的其他药物相结合，但是临床后果轻微。

**铝中毒** — 使用几种抗酸药剂型和[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)可出现显著的铝吸收[[40](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/40)]。每日使用含120mmol铝的抗酸药片剂，持续4周，会增加血清和尿液中的铝水平[[41](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/41)]。硫糖铝的治疗剂量含有约0.8g铝，铝的吸收与使用抗酸药时相当[[42](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/42)]。

铝通过正常肾脏很容易排泄；停止治疗后尿液中的铝水平升高会维持1-3周[[43-45](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/43-45)]。相比之下，肾衰竭患者可发生显著的铝潴留，接受抗酸药或[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)治疗后，铝潴留可能导致神经毒性和贫血[[8,44,46](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/8,44,46)]。因此，[碳酸钙](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/94053?source=see_link)或[醋酸钙](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96089?source=see_link)(而非氢氧化铝)是目前用于结合饮食中磷酸盐的主要药物。 (参见[“Aluminum toxicity in chronic kidney disease”](http://www.uptodate.com/contents/aluminum-toxicity-in-chronic-kidney-disease?source=see_link)和[“Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease”](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease?source=see_link))

肾功能正常的患者同时使用枸橼酸会使铝的吸收增加至50倍，导致血清铝浓度大幅度增加[[41,47](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/41,47)]。为了避免铝吸收增加(特别是在肾衰竭的情况下)，避免将抗酸药和[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)(可能)与含有枸橼酸的食物或其他药物合用是明智的。如果有必要纠正代谢性酸中毒，应该以[碳酸氢钠](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92612?source=see_link)的形式给予碱，而不是枸橼酸钠。

尚未明确持续使用任何一类药物导致铝在组织中沉积的程度和后果；在肾功能正常情况下，出现明显铝潴留的可能性很小。已有铝沉积于阿尔茨海默病患者脑组织中的报道，但是证据反对脑中有明显的铝沉积或铝这种金属在该疾病的发病机制中的作用[[48-50](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/48-50)]。然而，在得到明确结论之前，需要对人类组织中的铝进行更严格的调查研究。

氢氧化铝会阻碍肠道对磷酸盐的吸收；中等剂量氢氧化铝治疗2周可导致明显的低磷血症，特别是当患者处于低磷酸盐饮食或其他原因引起磷酸盐消耗的情况下[[51](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/51)]。[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)也可和磷酸盐结合而导致相似的理论后果；将硫糖铝与抗酸药联用可能增强这种作用[[45](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/45)]。 (参见[“低磷血症的病因”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/causes-of-hypophosphatemia?source=see_link))

**铋剂** — 在认识到幽门螺杆菌的作用之前的很长时间，有数种形式的铋剂用于治疗溃疡。枸橼酸铋钾(colloidal bismuth subcitrate, CBS)[也称为三钾二枸橼酸铋]和次[水杨酸](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92634?source=see_link)铋(bismuth subsalicylate, BSS)用于治疗幽门螺杆菌感染[[52](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/52)]。 (参见[“幽门螺杆菌的治疗方案”](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori?source=see_link))

这些铋盐最引人注目的作用是抑制幽门螺杆菌[[53](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/53)]。铋剂对于幽门螺杆菌阴性溃疡无效，提示铋剂的治愈有效性主要反映了该药会抑制感染。然而，在“前幽门螺杆菌时代”的大量研究提示，铋剂还存在可促进溃疡愈合的其他作用，包括以下：

* 抑制胃蛋白酶活性但不抑制胃蛋白酶分泌[[54](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/54)]。
* 枸橼酸铋钾中的铋可能与溃疡龛结合[[55,56](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/55,56)]。
* 对于接受枸橼酸铋钾治疗的大鼠，将巨噬细胞募集至溃疡龛边缘，巨噬细胞可能促进愈合[[55](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/55)]。
* 枸橼酸铋钾可能增加黏膜前列腺素的生成，并增加黏液和碳酸氢盐的分泌。

铋剂不会抑制或中和胃酸。

对次[水杨酸](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92634?source=see_link)铋的研究进行得太少以致不能确定其抗溃疡特性[[53,57](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/53,57)]。在结肠内，铋盐与硫化氢反应生成硫化铋，使粪便变黑[[53](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/53)]。

**不良反应** — 对于铋类化合物的主要担忧为铋中毒；这主要在长时间大剂量使用次没食子酸铋剂时是一个问题。铋的吸收随铋剂的具体形式不同而异；枸橼酸铋钾的吸收比次[水杨酸](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92634?source=see_link)铋或碱式硝酸铋的吸收强得多[[58,59](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/58,59)]。同时使用H2RA会增加对枸橼酸铋钾中铋的吸收，但是不会增加对次水杨酸铋和碱式硝酸铋中铋的吸收[[60](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/60)]。然而，使用枸橼酸铋钾或次水杨酸铋的临床试验中，尚无显著临床毒性的报道[[53,61](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/53,61)]。对于肾衰竭患者，应避免使用铋剂或者应进行血清铋浓度监测[[8](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/8)]。

次[水杨酸](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92634?source=see_link)铋中的次水杨酸部分转变为水杨酸并被吸收；然而在无乙酰基的情况下水杨酸盐不会抑制血小板功能，似乎也没有类似于[阿司匹林](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92143?source=see_link)引起胃肠道出血的高风险[[62-65](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/62-65)]。然而，来自次水杨酸铋的水杨酸盐会促进血清水杨酸盐水平升高，并引起水杨酸盐中毒，因此应该避免将其与其他水杨酸盐产品合用。

**前列腺素** — 胃壁细胞在组胺的作用下生成环磷酸[腺苷](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92167?source=see_link)，前列腺素(特别是E和I组)通过选择性降低胃壁细胞的这种能力以抑制酸分泌[[66](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/66)]。前列腺素也可增强黏膜防御机制。

虽然几种前列腺素已被试验用于治愈消化性溃疡，但是只有[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)(Cytotec)被批准在美国使用，并且不是用于治愈溃疡，而是用于预防NSAID引起胃溃疡。米索前列醇是前列腺素E1的一种15-脱氧-15-羟基-16-甲基类似物。局部作用显示对前列腺素的作用很关键；米索前列醇口服给药的抗分泌作用比其他全身给药更强，副作用更少[[67](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/67)]。

**不良反应** — E型前列腺素的最常见副作用是剂量依赖性痉挛性腹痛和腹泻[[68,69](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/68,69)]。这些副作用会影响许多患者的依从性。[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)引起的腹泻问题可通过以下几种方法解决：

* 教授患者如何预测和处理轻微、通常短暂的痉挛和腹泻，但是对于持续时间更长或更棘手的问题应停药
* 应该指导患者不要将其与通便药合用，停用软便剂(除非绝对必要)，然后在治疗数周后再评估是否需要使用这些药物
* [米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)的起始剂量应该是一次100μg，一日3-4次，然后在可耐受的情况下增加至800μg的最大每日剂量

较低剂量的[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)在用于预防溃疡方面已经获得了一定成功，且副作用发生率较低[[70](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/70)]。 (参见[“NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity”](http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?source=see_link))

E组前列腺素可作用于子宫。[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)单用或与[米非司酮](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92556?source=see_link)合用可引起流产[[68,71](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/68,71)]。因此，**对于没有采取避孕措施的育龄妇女，禁用该药**。应该告知所有患者这种风险，以尽量减小该药被患者不经意给予妊娠女性使用的可能性。

**总结与推荐**

* 溃疡治疗的主体是治愈幽门螺杆菌(*H.pylori*)和停用非甾体类抗炎药(NSAID)。
* 对于与幽门螺杆菌感染或非甾体类抗炎药(NASID)使用无关的复发性溃疡疾病患者，或需要继续使用非甾体类抗炎药(NASID)的患者，可能需要维持治疗。
* H2受体拮抗剂(H2RA)通过阻滞胃壁细胞上的组胺H2受体来抑制胃酸分泌([图形 1](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/image?imageKey=GAST%2F57131&topicKey=GAST%2F32&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29))。 (参见上文[‘H2受体拮抗剂’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H2))
* 质子泵抑制剂(PPI)通过不可逆地结合并抑制氢-钾ATP酶泵(位于胃壁细胞膜的顶端凹陷表面)以有效地阻滞胃酸分泌([图形 1](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/image?imageKey=GAST%2F57131&topicKey=GAST%2F32&rank=1%7E150&source=see_link&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29))。 (参见上文[‘质子泵抑制剂’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H14))
* 尽管抗酸药和[硫糖铝](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/96083?source=see_link)可诱导溃疡愈合，但是目前尚无其用于溃疡治疗的明确作用。 (参见上文[‘硫糖铝’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H18))
* 胶体铋制剂也可诱导溃疡愈合，但是其目前对溃疡治疗的唯一作用是作为治疗幽门螺杆菌的抗生素治疗方案中的一部分。 (参见上文[‘铋剂’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H21))
* 几种前列腺素类似物可促进消化性溃疡愈合；在美国仅有[米索前列醇](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/92535?source=see_link)被批准用于预防(而非治疗)NSAID引起胃溃疡。 (参见上文[‘前列腺素’](http://www.uptodate.com/contents/zh-Hans/pharmacology-of-antiulcer-medications?source=search_result&search=%E6%9E%B8%E6%A9%BC%E9%85%B8%E9%93%8B%E9%92%BE%E8%83%B6%E5%9B%8A%28%E4%B8%B4%29&selectedTitle=1%7E150#H23))

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

**参考文献**

1. [Liu CC, Lee CL, Chan CC, et al. Maintenance treatment is not necessary after Helicobacter pylori eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. Arch Intern Med 2003; 163:2020.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/1)
2. [Laine L, Kivitz AJ, Bello AE, et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. Am J Gastroenterol 2012; 107:379.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/2)
3. [Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Engl J Med 1989; 320:69.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/3)
4. [Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. Arch Intern Med 2000; 160:1455.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/4)
5. [Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. 1. N Engl J Med 1990; 323:1672.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/5)
6. [Lewis JH. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1987; 82:987.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/6)
7. [Manlucu J, Tonelli M, Ray JG, et al. Dose-reducing H2 receptor antagonists in the presence of low glomerular filtration rate: a systematic review of the evidence. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:2376.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/7)
8. [Gladziwa U, Koltz U. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of peptic ulcer in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet 1994; 27:393.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/8)
9. [Reynolds JC. The clinical importance of drug interactions with antiulcer therapy. J Clin Gastroenterol 1990; 12 Suppl 2:S54.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/9)
10. [Smallwood RA, Berlin RG, Castagnoli N, et al. Safety of acid-suppressing drugs. Dig Dis Sci 1995; 40:63S.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/10)
11. [McCarthy DM. Ranitidine or cimetidine. Ann Intern Med 1983; 99:551.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/11)
12. [Jensen RT, Collen MJ, Pandol SJ, et al. Cimetidine-induced impotence and breast changes in patients with gastric hypersecretory states. N Engl J Med 1983; 308:883.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/12)
13. [Potter HP Jr, Byrne EB, Lebovitz S. Fever after cimetidine and ranitidine. J Clin Gastroenterol 1986; 8:275.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/13)
14. [Nakano T, Kuroiwa T, Tsumita Y, et al. Aplastic anemia associated with initiation of nizatidine therapy in a hemodialysis patient. Clin Exp Nephrol 2004; 8:160.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/14)
15. [Takami N, Yamamoto Y, Matsuo H, et al. Agranulocytosis possibly caused by ranitidine in a patient with renal failure. Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40:520.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/15)
16. [Ecker RD, Wijdicks EF, Wix K, McClelland R. Does famotidine induce thrombocytopenia in neurosurgical patients? J Neurosurg Anesthesiol 2004; 16:291.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/16)
17. [Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (2). N Engl J Med 1990; 323:1749.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/17)
18. [Kumar A. Cimetidine: an immunomodulator. DICP 1990; 24:289.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/18)
19. [Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004; 57:422.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/19)
20. [Cantú TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. Ann Intern Med 1991; 114:1027.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/20)
21. [von Einsiedel RW, Roesch-Ely D, Diebold K, et al. H(2)-histamine antagonist (famotidine) induced adverse CNS reactions with long-standing secondary mania and epileptic seizures. Pharmacopsychiatry 2002; 35:152.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/21)
22. [Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, et al. Histamine2 receptor antagonist use and decline in cognitive function among community dwelling elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13:781.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/22)
23. [Black M. Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H2)-receptor antagonists. Am J Med 1987; 83:68.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/23)
24. [Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H2 receptor antagonists. Drug Saf 2001; 24:39.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/24)
25. [Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Clinical aspects of cardiovascular effects of H2-receptor antagonists. Eur J Clin Invest 1995; 25 Suppl 1:47.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/25)
26. [Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, et al. Famotidine and long QT syndrome. Am J Cardiol 2004; 93:1325.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/26)
27. [Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H2-blockers. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services. Reprod Toxicol 2005; 19:453.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/27)
28. [Howden CW, Ballard ED, Koch FK, et al. Control of 24-hour intragastric acidity with morning dosing of immediate-release and delayed-release proton pump inhibitors in patients with GERD. J Clin Gastroenterol 2009; 43:323.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/28)
29. [Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:401.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/29)
30. [Katz PO, Koch FK, Ballard ED, et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:197.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/30)
31. [Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. Gastroenterology 1990; 99:345.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/31)
32. [Howden CW, Hunt RH. The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4:25.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/32)
33. [Tarnawski A, Tanoue K, Santos AM, Sarfeh IJ. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 210:9.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/33)
34. [Konturek SJ. New aspects of clinical pharmacology of antacids. J Physiol Pharmacol 1993; 44:5.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/34)
35. [Tarnawski A, Hollander D, Gergely H. Antacids: new perspectives in cytoprotection. Scand J Gastroenterol Suppl 1990; 174:9.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/35)
36. [Weberg R, Berstad K, Berstad A. Acute effects of antacids on gastric juice components in duodenal ulcer patients. Eur J Clin Invest 1990; 20:511.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/36)
37. [Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: current concepts. Ann Intern Med 1982; 97:242.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/37)
38. [Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. Ann Intern Med 1991; 114:307.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/38)
39. [Banerjee S, El-Omar E, Mowat A, et al. Sucralfate suppresses Helicobacter pylori infection and reduces gastric acid secretion by 50% in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 1996; 110:717.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/39)
40. [Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N Engl J Med 1977; 296:1389.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/40)
41. [Berstad A, Weberg R. Antacids for peptic ulcer: Do we have anything better. Scand J Gastroenterol 1986; 21(Suppl 125):32.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/41)
42. [Haram EM, Weberg R, Berstad A. Urinary excretion of aluminium after ingestion of sucralfate and an aluminium-containing antacid in man. Scand J Gastroenterol 1987; 22:615.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/42)
43. [Allain P, Mauras Y, Krari N, et al. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of sucralfate. Br J Clin Pharmacol 1990; 29:391.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/43)
44. [Robertson JA, Salusky IB, Goodman WG, et al. Sucralfate, intestinal aluminum absorption, and aluminum toxicity in a patient on dialysis. Ann Intern Med 1989; 111:179.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/44)
45. [Chines A, Pacifici R. Antacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: a case report and review of the literature. Calcif Tissue Int 1990; 47:291.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/45)
46. [Arieff AI, Cooper JD, Armstrong D, Lazarowitz VC. Dementia, renal failure, and brain aluminum. Ann Intern Med 1979; 90:741.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/46)
47. [Walker JA, Sherman RA, Cody RP. The effect of oral bases on enteral aluminum absorption. Arch Intern Med 1990; 150:2037.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/47)
48. [Katzman R. Alzheimer's disease. N Engl J Med 1986; 314:964.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/48)
49. [Sherrard DJ. Aluminum--much ado about something. N Engl J Med 1991; 324:558.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/49)
50. [Flaten TP, Glattre E, Viste A, Søoreide O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. J Epidemiol Community Health 1991; 45:203.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/50)
51. [Shields HM. Rapid fall of serum phosphorus secondary to antacid therapy. Gastroenterology 1978; 75:1137.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/51)
52. [Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet 2011; 377:905.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/52)
53. [Gorbach SL. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 1990; 99:863.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/53)
54. [Baron JH, Barr J, Batten J, et al. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). Gut 1986; 27:486.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/54)
55. [Koo J, Ho J, Lam SK, et al. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat. Gastroenterology 1982; 82:864.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/55)
56. [Elder JB. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol Suppl 1986; 122:14.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/56)
57. [Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterology 1992; 102:493.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/57)
58. [Nwokolo CU, Gavey CJ, Smith JT, Pounder RE. The absorption of bismuth from oral doses of tripotassium dicitrato bismuthate. Aliment Pharmacol Ther 1989; 3:29.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/58)
59. [Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyer AM, et al. Lack of bismuth absorption from bismuth subnitrate (Roter) tablets. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990; 2:433.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/59)
60. [Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM, et al. The effect of histamine H2-receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds. Gastroenterology 1991; 101:889.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/60)
61. [Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. Drugs 1988; 36:132.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/61)
62. [Sweeney JD, Hoernig LA. Hemostatic effects of salsalate in normal subjects and patients with hemophilia A. Thromb Res 1991; 61:23.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/62)
63. [Danesh BJ, McLaren M, Russell RI, et al. Comparison of the effect of aspirin and choline magnesium trisalicylate on thromboxane biosynthesis in human platelets: role of the acetyl moiety. Haemostasis 1989; 19:169.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/63)
64. [Cohen A. Fecal blood loss and plasma salicylate study of salicylsalicylic acid and aspirin. J Clin Pharmacol 1979; 19:242.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/64)
65. [Torgyán S, Ady E, Wagner L, et al. Reduction of indomethacin-induced gastrointestinal blood loss by sodium salicylate in man. Int J Clin Pharmacol Biopharm 1978; 16:610.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/65)
66. [Chen MC, Amirian DA, Toomey M, et al. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase. Gastroenterology 1988; 94:1121.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/66)
67. [Feldman M. Prostaglandins and gastric ulcers: from seminal vesicle to misoprostol (Cytotec). Am J Med Sci 1990; 300:116.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/67)
68. [Bianchi Porro G, Parente F. Side effects of anti-ulcer prostaglandins: an overview of the worldwide clinical experience. Scand J Gastroenterol Suppl 1989; 164:224.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/68)
69. [Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 1988; 2:1277.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/69)
70. [Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med 1995; 123:344.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/70)
71. [Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, et al. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD002855.](http://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-antiulcer-medications/abstract/71)

专题 32 版本 9.0.zh-Hans.1.0