

【循证研究】

兰索拉唑药物不良反应的Meta分析

李岩峰¹, 王楠¹, 李广鉴¹, 闫宇青², 李闻新^{2*}

1. 开滦总医院, 河北 唐山 063000

2. 唐山市第二医院, 河北 唐山 063000

摘要: 目的 系统评价兰索拉唑临床应用中的药物不良反应(ADR)。方法 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM), 检索时限均为建库起至2022年9月1日, 收集兰索拉唑在临床应用中ADR的随机对照试验(RCT), 采用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析。结果 共纳入23项RCTs, 共计10 980例患者。Meta分析结果显示, 在ADR总体发生情况[OR=0.79, 95%CI (0.69, 0.90), $P=0.000\ 4$]和胃肠道系统损害[OR=0.44, 95%CI (0.32, 0.62), $P<0.000\ 01$]中, 试验组ADR发生率低于对照组, 差异有统计学意义。在中枢及外周神经系统损害[OR=0.80, 95%CI (0.54, 1.18), $P=0.27$]、呼吸系统损害[OR=1.67, 95%CI (0.67, 4.15), $P=0.27$]、皮肤及其附件损害[OR=1.24, 95%CI (0.33, 4.69), $P=0.75$]中, 试验组ADR发生率与对照组的差异无统计学意义。15 mg·d⁻¹亚组的ADR发生率低于对照组[OR=0.66, 95%CI (0.44, 0.99), $P=0.04$], 30 mg·d⁻¹亚组[OR=0.89, 95%CI (0.76, 1.05), $P=0.16$]和60 mg·d⁻¹亚组[OR=0.76, 95%CI (0.37, 1.56), $P=0.46$]的ADR发生率与对照组差异无统计学意义; 疗程≤30 d亚组[OR=0.60, 95%CI (0.46, 0.77), $P<0.000\ 1$] ADR发生率低于对照组, 疗程>30 d亚组[OR=0.87, 95%CI (0.75, 1.01), $P=0.07$] ADR发生率与对照组差异无统计学意义; 消化性溃疡亚组[OR=0.71, 95%CI (0.56, 0.92), $P=0.008$] ADR发生率低于对照组, 胃食管返流病亚组[OR=0.93, 95%CI (0.78, 1.10), $P=0.39$] ADR发生率与对照组差异无统计学意义。结论 兰索拉唑安全性良好, 患者的给药剂量为30 mg·d⁻¹和60 mg·d⁻¹、疗程>30 d、临床诊断为胃食管返流病, 其ADR发生率明显增加。

关键词: 兰索拉唑; 不良反应; 随机对照试验; Meta分析; 胃食管返流病

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0866-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.023

Meta-analysis of adverse drug reactions induced by lansoprazole

LI Yanfeng¹, WANG Nan¹, LI Guangjian¹, YAN Yuqing², LI Wenxin²

1. Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

2. The Second Hospital of Tangshan, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the adverse drug reactions (ADR) of lansoprazole in clinical application. **Methods** Databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and CBM were searched by computer from foundation to September 1, 2022. Collect randomized controlled trials of ADR of lansoprazole in clinical application. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.4 software. **Results** A total of 23 RCTs were included, involving 10 980 patients. Results of Meta-analysis showed that in the overall incidence of ADR [OR = 0.79, 95%CI (0.69, 0.90), $P = 0.000\ 04$] and gastrointestinal system damage [OR = 0.44, 95%CI (0.32, 0.62), $P < 0.000\ 01$], the incidence of ADR in the test group was lower than that in the control group, with a statistically significant difference. In the central and peripheral nervous system damage [OR = 0.80, 95%CI (0.54, 1.18), $P = 0.27$], respiratory system damage [OR = 1.67, 95%CI (0.67, 4.15), $P = 0.27$], skin and its accessories damage [OR = 1.24, 95%CI (0.33, 4.69), $P = 0.75$], the incidence of ADR in the test group was not significantly different from that in the control group. The subgroup analysis was carried out according to different dosage. The results showed that the incidence of ADR in the test group

收稿日期: 2022-12-05

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(20211115)

第一作者: 李岩峰(1969—),男,副主任药师,研究方向为医院药学。E-mail: y2058463@126.com

*通信作者: 李闻新,硕士,副主任药师,研究方向为药物经济学与循证药学。E-mail: 371902257@qq.com

was lower than that in the control group in the 15 mg·d⁻¹ subgroup, with a statistically significant difference [OR = 0.66, 95%CI (0.44, 0.99), $P = 0.04$]; In the 30 mg·d⁻¹ subgroup [OR = 0.89, 95%CI (0.76, 1.05), $P = 0.16$] and the 60 mg·d⁻¹ subgroup [OR = 0.76, 95%CI (0.37, 1.56), $P = 0.46$], there was no significant difference in the incidence of ADR between the test group and the control group. The subgroup analysis was carried out according to different courses of treatment. The results showed that the incidence of ADR in the test group was lower than that in the control group in the subgroup of treatment ≤ 30 days [OR = 0.60, 95%CI (0.46, 0.77), $P < 0.000 1$], and the difference was statistically significant; There was no significant difference in the incidence of ADR between the experimental group and the control group in the subgroup of treatment course > 30 days [OR = 0.87, 95%CI (0.75, 1.01), $P = 0.07$]. The subgroup analysis was carried out according to different clinical diagnoses. The results showed that the incidence of ADR in the experimental group was lower than that in the control group in the peptic ulcer subgroup [OR = 0.71, 95%CI (0.56, 0.92), $P = 0.008$], and the difference was statistically significant; There was no significant difference in the incidence of ADR between the experimental group and the control group in the gastroesophageal reflux disease subgroup [OR = 0.93, 95%CI (0.78, 1.10), $P = 0.39$]. **Conclusions** Lansoprazole is safe. When the dosage was 30 mg·d⁻¹ and 60 mg·d⁻¹, the course of treatment was > 30 days, and the clinical diagnosis was gastroesophageal reflux disease, its ADR was significantly increased.

Key words: lansoprazole; adverse drug reaction (ADR); randomized controlled trials; Meta-analysis; gastroesophageal reflux disease

兰索拉唑为第2代质子泵抑制剂(PPIs),作用于胃壁细胞分泌小管顶部的H⁺-K⁺-ATP酶,阻断胃酸分泌的最后阶段,可抑制基础状态以及各种刺激后的胃酸分泌;其吡啶环4位侧链上引入了氟原子,生物利用度比奥美拉唑高出30%^[1]。兰索拉唑因疗效好、经济性高,临床应用越来越广泛,主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、胃食管返流病、卓-艾综合征等^[2-3]。但是,也存在不合理使用的现象,其不合理使用主要表现在适应证不适宜、疗程过长、用法用量不适宜^[4-5]。近年来,关于兰索拉唑药物不良反应(ADR)的报道逐渐增加,但缺乏系统评价。蔚坤妍^[6]对兰索拉唑ADR的评价仅涉及消化和神经系统,且纳入的研究较少。白雪霏等^[7]基于美国食品药品监督管理局(FDA)的不良事件报告系统(FAERS)对4种PPIs不良事件信号进行挖掘研究,但涉及兰索拉唑的内容较少。本研究采用Meta分析方法对兰索拉唑的ADR进行系统评价,并通过亚组分析探讨影响兰索拉唑ADR的主要因素,以期临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 使用兰索拉唑的患者,患者的性别、年龄和疾病类型均不限制。

1.1.3 干预措施 试验组单独使用兰索拉唑,对照组给予安慰剂或其他治疗药物。

1.1.4 结局指标 兰索拉唑引起的ADR,涉及:(1)中枢及外周神经系统损害,包括头晕、头痛、感觉异常;(2)胃肠道系统损害,包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、胃炎、胀气;(3)呼吸系统损害,包括鼻炎、

上呼吸道感染、间质性肺疾病、肺动脉高压;(4)皮肤及其附件损害,包括皮疹;(5)神经紊乱,包括抑郁;(6)泌尿系统损害,包括尿频;(7)全身性损害,包括疲劳、胸痛;(8)肌肉骨骼系统损害,包括骨骼肌肉疼痛;(9)肝胆系统损害,包括转氨酶升高。

1.2 文献排除标准

(1)重复发表的文献;(2)研究类型非RCT;(3)无法获取全文或有效数据的文献;(4)结局指标未发生ADR;(5)试验组未单独使用兰索拉唑。

1.3 检索策略

检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限均为各数据库建库至2022年9月1日。采用主题词和自由词相结合的方式检索,以“兰索拉唑”“不良反应”“副作用”“不良事件”“药物毒性”为中文检索词,以“lansoprazole”“adverse drug reaction”“side effects of drugs”“adverse drug event”“drug toxicities”为英文检索词。

1.4 文献筛选和资料提取

由2名评价人员独立阅读全文,按照文献纳入与排除标准进行筛选并交叉核对,意见不一致时通过讨论或由第3方裁决。提取数据主要包括第一作者、发表时间、患者年龄、临床诊断、样本量、干预措施、疗程、结局指标和ADR表现等内容。

1.5 纳入文献的质量评价

采用Cochrane系统评价员手册^[8]提供的偏倚评价量表对纳入文献进行质量评价,评价内容包括7个条目:(1)随机分配方法;(2)分配隐藏;(3)研究者和受试者的盲法;(4)研究结局评价者盲法;(5)

结局数据的完整性;(6)选择性报告结果;(7)其他偏倚来源。每项纳入的研究均需对上述7项指标做出“高风险”“不清楚”“低风险”的质量评价。

1.6 统计学分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.4软件进行Meta分析。效应指标采用比值比(OR)为统计量,并给出95%置信区间(95%CI)。用 Q 检验结合 I^2 对纳入研究进行异质性检验,如果 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,认为异质性较低,采用固定效应模型进行Meta分析;如果 $P\leq 0.1$ 且 $I^2\geq 50\%$,认为异质性较高,则采用随机效应模型进行Meta分析。采用倒漏斗图对发表偏倚进行评价。进行亚组分析时,若各个亚组的异质性检验均为 $I^2<50\%$,采用固定效应模型进行Meta分析;若其中1个亚组 $I^2\geq 50\%$,则采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索出5 037篇相关文献,其中PubMed 45篇、Cochrane Library 456篇、Embase 1 277篇、CNKI 971篇、万方数据库 1 117篇、CBM 1 171篇,EndNote剔除重复文献2 053篇后获得文献2 984篇。阅读题目和摘要后剔除不相关文献2 266篇、动物实验10篇、病例报告133篇、系统评价113篇、基础研究97篇后,剩余365篇文献。阅读全文后剔除无法获取有效数据的文献237篇,剔除非RCT 42

篇,剔除未发生ADR 63篇,最终纳入分析的文献23篇^[9-31],均为RCT,共包括10 980例患者,其中试验组5 512例、对照组5 468例。10项研究^[9,12-13,15,17,21-22,25-26,29]临床诊断为胃食管返流病,包括患者8 212例,7项研究^[10,18-20,23,27-28]临床诊断为十二指肠溃疡,患者1 100例,5项研究^[11,14,24,30-31]临床诊断为胃溃疡,患者1 106例,1项研究^[16]临床诊断为酸相关性消化不良,患者562例。21项研究^[9-17,19-23,25-31]为治疗用药,2项研究^[18,24]为预防用药。9项研究^[9,11-12,15-16,19,22,27-28]为兰索拉唑与奥美拉唑比较,4项研究^[10,13,18,21]为兰索拉唑与雷尼替丁比较,3项研究^[29-31]为兰索拉唑与伏诺拉生比较,2项研究^[20,23]为兰索拉唑与泮托拉唑比较,2项研究^[25-26]为兰索拉唑与埃索美拉唑比较,2项研究^[14,17]为兰索拉唑与安慰剂比较。21项研究^[9-26,29-31]给药方式为口服,2项研究^[27-28]给药方式为静脉滴注。纳入研究基本特征见表1。

2.2 文献的质量评价

23项RCTs^[9-31]中,9项研究^[12-16,22,25-26,30]使用随机数字表进行随机分配,其余14项研究均提及随机,但未描述具体的随机方法;3项研究^[13,25,30]使用分配隐藏;20项研究^[9-19,21-22,24-26,28-31]使用了双盲;3项研究^[10-11,28]未提及是否存在失访情况;23项研究^[9-31]均完整报告了预期观察指标;所有研究均未提及及其他偏倚。文献的质量偏倚风险评估结果见图1、2。

表1 纳入研究基本信息

Table1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
		男	女				
Hatlebakk ^[9]	对照	75	38	55.4	奥美拉唑 20 mg	56	①②⑪⑬
1992	试验	77	39	54.3	兰索拉唑每天 30 mg		
Hawkey ^[10]	对照	68	30	48±13	雷尼替丁 300 mg	28	①②④⑥⑦⑧⑫⑯
1993	试验	71	24	43±14	兰索拉唑每天 30 mg		
Florent ^[11]	对照	41	25	56±15	奥美拉唑 20 mg	56	③⑦⑱
1994	试验	40	20	56±14	兰索拉唑每天 30 mg		
Mulder ^[12]	对照	75	30	55.5±15.1	奥美拉唑 40 mg	28	①②④⑥⑪⑬⑯⑳
1996	试验	73	33	54.4±14.3	兰索拉唑每天 30 mg		
Sontag ^[13]	对照	36	0	64.2	雷尼替丁 300 mg	56	②③④⑦
1997	试验	68	1	62.8	兰索拉唑每天 30 mg		
Kovacs ^[14]	对照	13	2	58.3±13.8	兰索拉唑安慰剂每天 30 mg	56	⑦⑧
1998	试验	13	2	57.5±11.7	兰索拉唑每天 30 mg		
Carling ^[15]	对照	81	66	56.0±12.5	奥美拉唑 20 mg	336	未记录
1998	试验	72	57	55.4±12.3	兰索拉唑每天 30 mg		
Jones ^[16]	对照	136	143	46	奥美拉唑 10 mg	28	㉑
1998	试验	140	143	47	兰索拉唑每天 15 mg		

续表1

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	干预措施	疗程/d	结局指标
		男	女				
Richter ^[17]	对照	25	18	46.4±12.5	兰索拉唑安慰剂每天15 mg	56	未记录
1999	试验	41	39	44.9±14.9	兰索拉唑每天15 mg		
Bardhan ^[18]	对照	90	26	47	雷尼替丁150 mg	365	②⑤⑥⑦⑨
1999	试验	96	25	48	兰索拉唑每天15 mg		
Dobrilla ^[19]	对照	84		44.9	奥美拉唑40 mg	28	未记录
1999	试验	71		43.5	兰索拉唑每天30 mg		
王兴鹏 ^[20]	对照	36	14	42±20	泮托拉唑40 mg	28	②⑧⑩
2000	试验	39	11	43±18	兰索拉唑每天30 mg		
Richter ^[21]	对照	108	170	45.2±13.2	雷尼替丁300 mg	56	未记录
2000	试验	122	155	45.1±12.7	兰索拉唑每天30 mg		
Fass ^[22]	对照	44	2	57.8±14.7	奥美拉唑40 mg	42	①②④⑤⑦⑩
2000	试验	40	4	57.8±12.1	兰索拉唑每天60 mg		
管静华 ^[23]	对照	26	9	35.4	泮托拉唑40 mg	28	⑩⑪
2001	试验	24	11	34.7	兰索拉唑每天30 mg		
Graham ^[24]	对照	91	43	59.4±12.0	米索前列醇800 μg	84	④⑥⑦
2002	试验	84	48	60.2±11.8	兰索拉唑每天30 mg		
Castell ^[25]	对照	1 504	1 120	47.0±13.0	埃索美拉唑40 mg	56	①②
2002	试验	1 501	1 116	47.4±13.1	兰索拉唑每天30 mg		
Devault ^[26]	对照	297	204	47.5	埃索美拉唑40 mg	180	②
2006	试验	293	207	47.9	兰索拉唑每天15 mg		
奥维加临床协作组 ^[27]	对照	77	29	39.03±12.93	奥美拉唑80 mg	5	⑩⑪
2009	试验	97	13	35.73±12.41	兰索拉唑每天60 mg		
刁依娜	对照	64		18~65	奥美拉唑80 mg	14	②⑬
2014 ^[28]	试验	65			兰索拉唑每天60 mg		
Ashida ^[29]	对照	137	70	58.3±13.8	伏诺拉生20 mg	56	未记录
2015	试验	154	48	57.4±13.2	兰索拉唑每天30 mg		
Miwa ^[30]	对照	163	81	58.2±13.2	伏诺拉生20 mg	56	⑭⑮
2017	试验	170	68	58.6±13.5	兰索拉唑每天30 mg		
Choe ^[31]	对照	102		未记录	伏诺拉生20 mg	56	未记录
2020	试验	100		未记录	兰索拉唑每天30 mg		

①-头晕;②-头痛;③-感觉异常;④-恶心;⑤-呕吐;⑥-腹痛;⑦-腹泻;⑧-便秘;⑨-胃炎;⑩-胀气;⑪-呼吸系统损害;⑫-鼻炎;⑬-上呼吸道感染;⑭-间质性肺疾病;⑮-肺动脉高压;⑯-皮疹;⑰-抑郁;⑱-尿频;⑲-疲劳;⑳-骨骼肌肉疼痛;㉑-胸痛;㉒-转氨酶升高

①-dizzy; ②-headache; ③-abnormal sensation; ④-nausea; ⑤-vomiting; ⑥-abdominal pain; ⑦-diarrhea; ⑧-constipation; ⑨-gastritis; ⑩-flatus; ⑪-respiratory system damage; ⑫-rhinitis; ⑬-upper respiratory tract infection; ⑭-interstitial lung disease; ⑮-pulmonary hypertension; ⑯-rash; ⑰-depression; ⑱-frequency of urination; ⑲-fatigue; ⑲-skeletal muscle pain; ㉑-chest pain; ㉒-elevated transaminase

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ADR总体情况 23项RCTs^[9-31]中报道的ADR主要包括头晕、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、疲劳、间质性肺疾病、皮疹、骨骼肌肉疼痛、尿频等。试验组ADR患者570例、对照组667例。异质性检验结果显示,各研究间不存在异质性($P=27\%$, $P=0.12$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示试验组患者ADR总发生率低于对照组[OR=0.79, 95%CI(0.69, 0.90), $P=0.0004$],

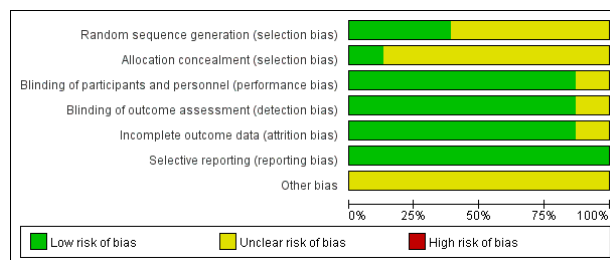


图1 纳入研究偏倚风险评估结果
Fig. 1 Risk of bias graph of included studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ashida 2015	?	?	+	+	+	+	?
Bardhan 1999	?	?	+	+	+	+	?
Carling 1998	+	?	+	+	+	+	?
Castell 2002	+	+	+	+	+	+	?
Choe 2020	?	?	+	+	+	+	?
Devault 2006	+	?	+	+	+	+	?
Dobrilla 1999	?	?	+	+	+	+	?
Fass 2000	+	?	+	+	+	+	?
Florent 1994	?	?	+	+	?	+	?
Graham 2002	?	?	+	+	+	+	?
Hatlebakk 1992	?	?	+	+	+	+	?
Hawkey 1993	?	?	+	+	?	+	?
Jones 1998	+	?	+	+	+	+	?
Kovacs 1998	+	?	+	+	+	+	?
Miwa 2017	+	+	+	+	+	+	?
Mulder 1996	+	?	+	+	+	+	?
Richter 1999	?	?	+	+	+	+	?
Richter 2000	?	?	+	+	+	+	?
Sontag 1997	+	+	+	+	+	+	?
刁依娜 2014	?	?	+	+	?	+	?
奥维加临床协作组 2009	?	?	?	?	+	+	?
王兴鹏 2000	?	?	?	?	+	+	?
管静华 2001	?	?	?	?	+	+	?

图2 纳入文献的偏倚风险汇总

Fig. 2 Risk of bias summary of included literature

差异有统计学意义。

2.3.2 中枢及外周神经系统损害 11项研究^[9-13, 18, 20, 22, 25-26, 28]报道了中枢及外周神经系统损害,共包括7 662例患者,其中试验组3 843例、对照组3 819例。异质性检验结果显示各研究间不存在异质性($I^2=1\%$ 、 $P=0.43$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图4。结果显示试验组患者中枢及外周神经系统损害ADR发生率与对照组的差异无统计学意义[OR=0.80, 95%CI(0.54, 1.18), $P=0.27$]。

2.3.3 胃肠道系统损害 10项研究^[10-14, 18, 20, 22-24]报道了胃肠道系统损害,共包括1 428例患者,其中试

验组727例、对照组701例。异质性检验结果显示各研究间不存在异质性($I^2=37\%$ 、 $P=0.11$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图5。结果显示试验组患者胃肠道系统损害ADR发生率低于对照组[OR=0.44, 95%CI(0.32, 0.62), $P<0.000\ 01$],差异有统计学意义。

2.3.4 呼吸系统损害 5项研究^[9-10, 12, 28, 30]报道了呼吸系统损害,共包括1 244例患者,其中试验组620例、对照组624例。异质性检验结果显示各研究间不存在异质性($I^2=33\%$ 、 $P=0.20$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图6。结果显示试验组患者呼吸系统损害ADR发生率与对照组的差异无统计学意义[OR=1.67, 95%CI(0.67, 4.15), $P=0.27$]。

2.3.5 皮肤及其附件损害 4项研究^[12, 20, 23, 27]报道了皮肤及其附件损害,共包括597例患者,其中试验组301例、对照组296例。异质性检验结果显示各研究间不存在异质性($I^2=0$ 、 $P=0.97$),故采用固定效应模型进行Meta分析,见图7。结果显示试验组患者皮肤及其附件损害ADR发生率与对照组的差异无统计学意义[OR=1.24, 95%CI(0.33, 4.69), $P=0.75$]。

2.3.6 不同剂量的亚组分析 根据兰索拉唑给药剂量,将纳入研究分为15、30、60 mg·d⁻¹ 3个亚组进行分析。15 mg·d⁻¹亚组^[16-18, 26]纳入4项RCTs,包括1 923例患者,其中试验组984例、对照组939例;30 mg·d⁻¹亚组纳入16项RCTs^[9-15, 19-25, 29-31],包含8 622例患者,其中试验组4 309例、对照组4 313例;60 mg·d⁻¹亚组纳入3项RCT^[22, 27-28],包括435例患者,其中试验组219例、对照组216例。异质性检验显示15 mg·d⁻¹亚组存在异质性($I^2=55\%$ 、 $P=0.08$),30 mg·d⁻¹和60 mg·d⁻¹亚组不存在异质性($I^2=2\%$ 、 $P=0.43$, $I^2=0$ 、 $P=0.59$),故采用随机效应模型进行Meta分析,见图8。结果显示15 mg·d⁻¹亚组ADR发生率低于对照组[OR=0.66, 95%CI(0.44, 0.99), $P=0.04$],差异有统计学意义;30 mg·d⁻¹和60 mg·d⁻¹亚组ADR发生率与对照组比较,差异无统计学意义[OR=0.89, 95%CI(0.76, 1.05), $P=0.16$] [OR=0.76, 95%CI(0.37, 1.56), $P=0.46$]。

2.3.7 不同疗程的亚组分析 根据用药疗程,将纳入研究分为疗程≤30 d、>30 d两个亚组进行分析。疗程≤30 d亚组纳入8项RCTs^[10, 12, 16, 19-20, 23, 27-28],包括1 636例患者,试验组815例、对照组821例;疗程>30 d亚组纳入15项RCTs^[9, 11, 13-15, 17-18, 21-22, 24-26, 29-31],包括9 344例患者,试验组4 697例、对照组4 647例。异质性检验结果显示,2个亚组中各研究间不存在

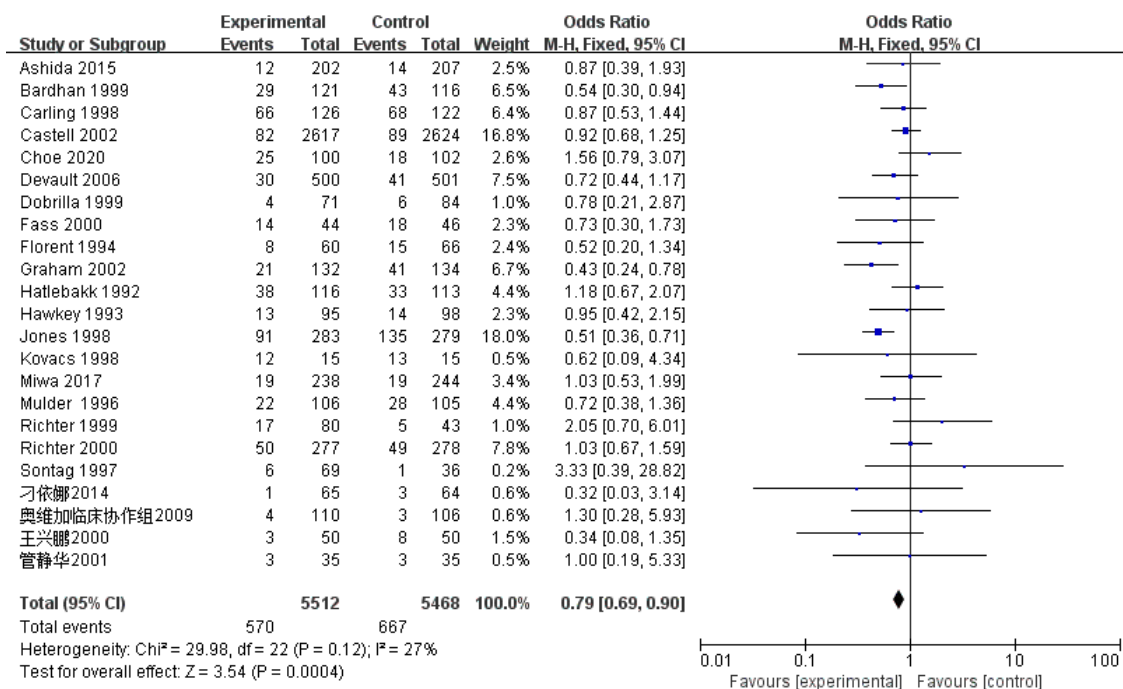


图3 两组ADR总体发生情况的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in overall occurrence of ADR between two groups

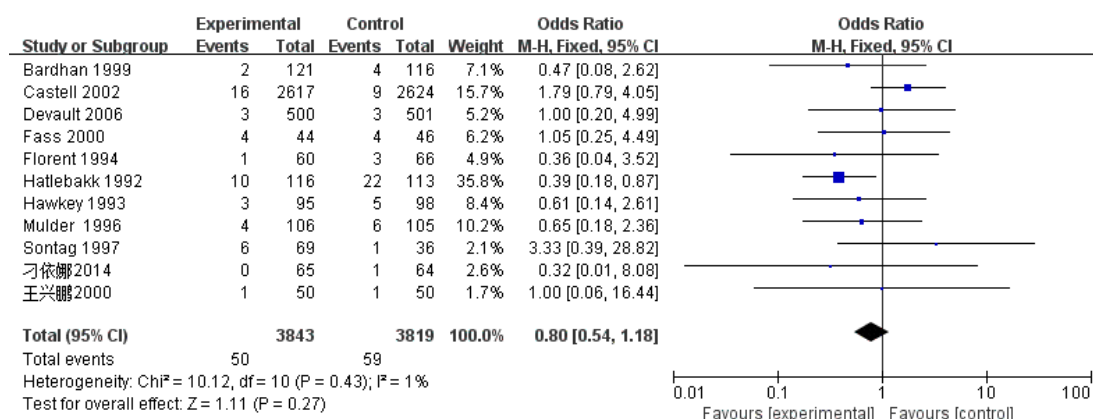


图4 两组中枢及外周神经系统损害的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in central and peripheral nervous system damage between two groups

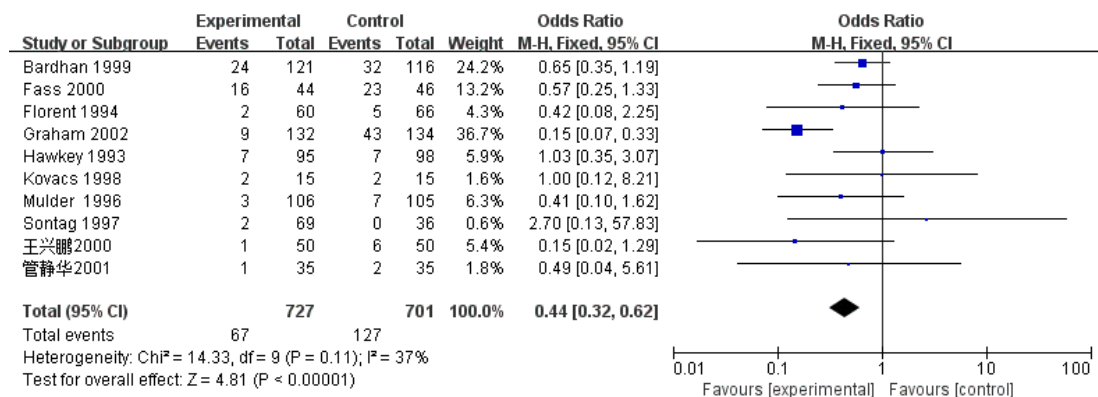


图5 两组胃肠道系统损害的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in gastrointestinal system damage between two groups

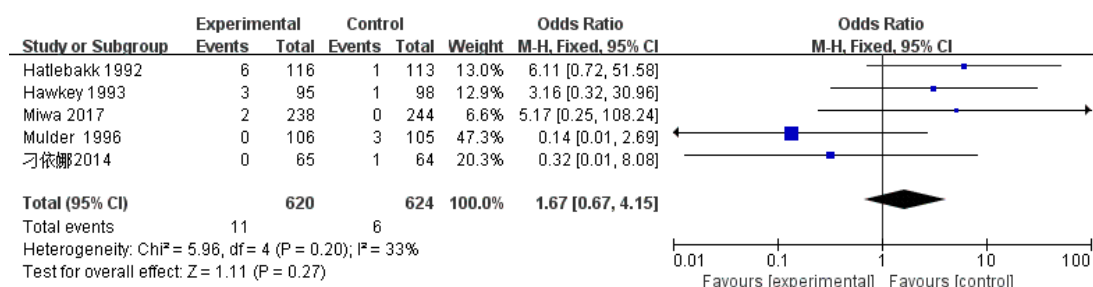


图6 两组呼吸系统损害的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in respiratory system damage between two groups

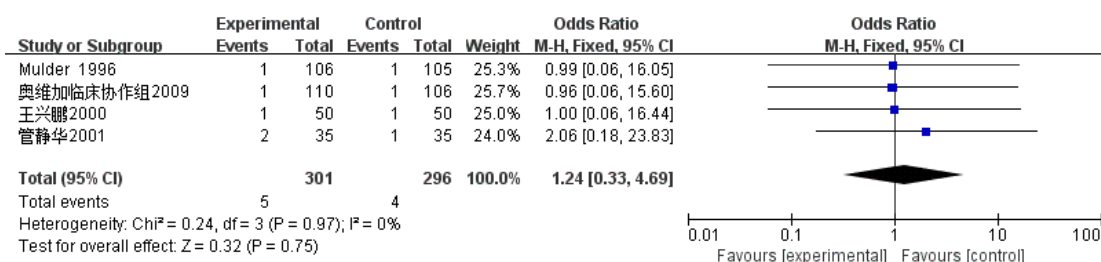


图7 两组皮肤及其附件损害的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in skin and its accessories damage between two groups

异质性 ($I^2=0$ 、 $P=0.66$, $I^2=27\%$ 、 $P=0.16$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 见图9。结果显示, 疗程 ≤ 30 d亚组试验组ADR发生率低于对照组, 差异有统计学意义[OR=0.60, 95%CI(0.46, 0.77), $P<0.0001$]; 疗程 >30 d亚组试验组ADR发生率与对照组的差异无统计学意义[OR=0.87, 95%CI(0.75, 1.01), $P=0.07$]。

2.3.8 临床诊断的亚组分析 根据临床诊断不同, 将纳入研究分为胃食管返流病和消化性溃疡2个亚组进行分析。胃食管返流病亚组纳入10项RCTs^[9, 12-13, 15, 17, 21-22, 25-26, 29], 包括8 212例患者, 试验组4 137例、对照组4 075例; 消化性溃疡亚组纳入12项RCTs^[10-11, 14, 18-20, 23-24, 27-28, 30-31], 包括2 206例患者, 试验组1 092例、对照组1 114例。异质性检验结果显示2个亚组中各研究间不存在异质性 ($I^2=0$ 、 $P=0.69$, $I^2=17\%$ 、 $P=0.27$), 故采用固定效应模型进行Meta分析, 见图10。结果显示, 胃食管返流病亚组试验组ADR发生率与对照组差异无统计学意义[OR=0.93, 95%CI(0.78, 1.10), $P=0.39$]; 消化性溃疡亚组试验组ADR发生率低于对照组[OR=0.71, 95%CI(0.56, 0.92), $P=0.008$], 差异有统计学意义。

2.4 发表偏倚

采用倒漏斗图法对纳入研究可能存在的发表偏倚进行分析。以兰索拉唑ADR总体发生情况为指标, 绘制倒漏斗图, 见图11。ADR总体发生情况

的大部分数据点分布在对称轴附近, 左右基本对称, 图形呈倒漏斗状, 提示发表偏倚性较小, 结果较可靠。

3 讨论

3.1 本研究的结果分析

本研究中有11项研究^[9-13, 18, 20, 22, 25-26, 28]报道了中枢及外周神经系统损害, 主要表现为头晕、头痛、感觉异常; 10项研究^[10-14, 18, 20, 22-24]报道了胃肠道系统损害, 主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘、胃炎; 5项研究^[9-10, 12, 28, 30]报道了呼吸系统损害, 主要表现为上呼吸道感染、鼻炎、间质性肺疾病、肺动脉高压; 4项研究^[12, 20, 23, 27]报道了皮肤及其附件损害, 主要表现为皮疹; 2项研究^[11-12]报道了泌尿系统损害, 表现为尿频; 2项研究^[9, 16]报道了全身性损害, 表现为疲劳和胸痛; 1项研究^[10]报道了神经紊乱, 表现为抑郁; 1项研究^[12]报道了肌肉骨骼系统损害, 表现为骨骼肌肉疼痛; 1项研究^[27]报道了肝胆系统损害, 表现为转氨酶升高。蔚坤妍^[6]报道兰索拉唑主要发生的ADR有腹泻、恶心、头痛, 与本研究所得结论一致。

胃肠道系统损害是PPIs最常见的ADR, 可能与PPIs影响胃液pH值, 导致胃肠消化功能改变有关。兰索拉唑致呼吸系统损害, 原因可能是 H^+-K^+-ATP 酶不仅存在于胃壁细胞, 也存在于呼吸系统, 兰索拉唑对胃液及呼吸道腺体分泌物pH值的影响, 为细菌在胃肠道及口咽部定植创造了条件, 进而增加

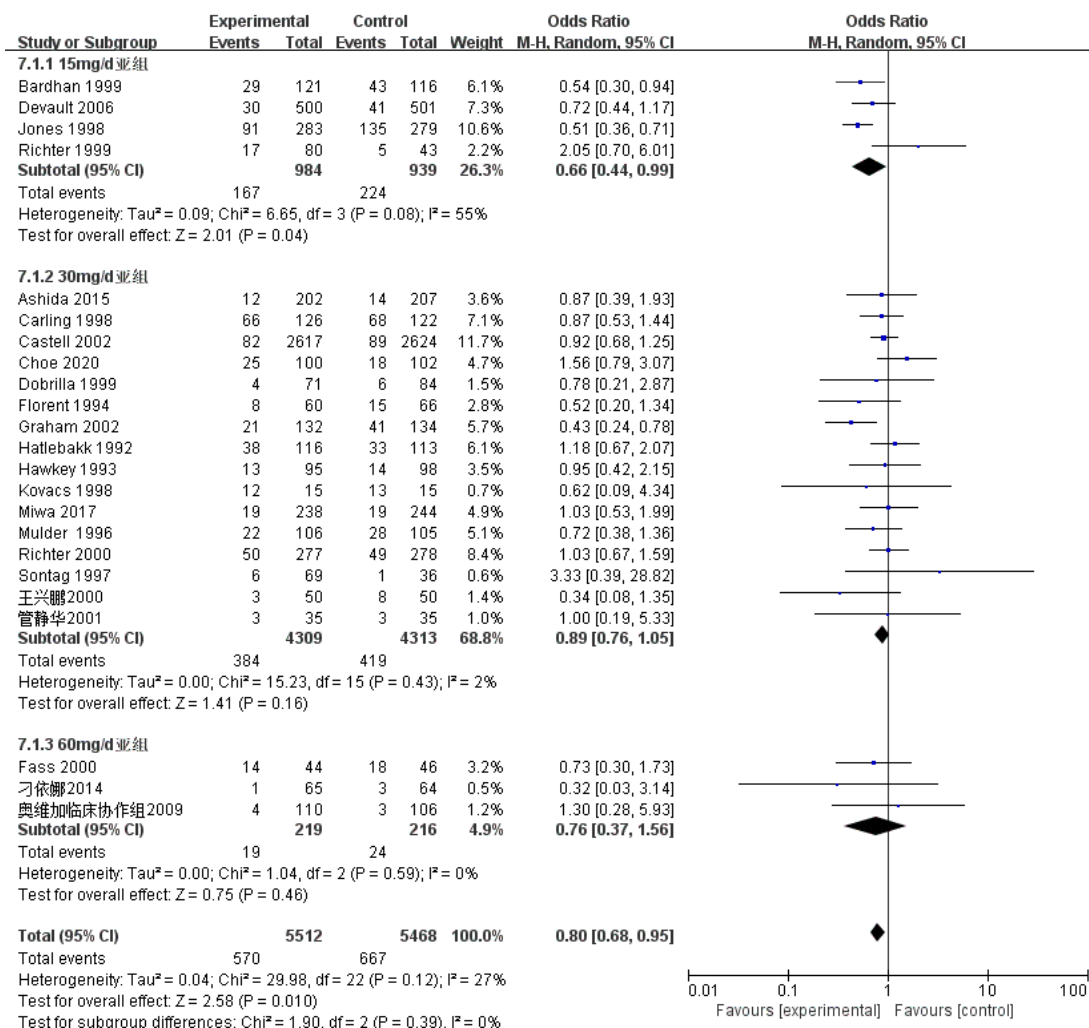


图8 兰索拉唑不同剂量ADR发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis in ADR incidence rate in different dose of lansoprazole

呼吸系统疾病发生的风险^[32]。马梦圆等^[33]通过体外实验发现,兰索拉唑可增加P-p65蛋白的表达,激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,刺激炎症因子白细胞介素(IL)- 1β 和IL-6的表达,进而诱发皮肤炎症。1项研究^[12]报道了骨骼肌肉疼痛,有学者通过研究世界卫生组织ADR数据库的病例报告,证实了PPIs可能与肌肉疾病的发生有关,包括严重的横纹肌溶解症^[34]。因此,在使用PPIs时,临床医师应注意磷酸激酶和肌酸激酶同工酶等指标,及时发现肌痛等ADR。

本研究结果显示兰索拉唑在总ADR发生率和胃肠道系统损害发生率方面低于对照组,差异有统计学意义。兰索拉唑在中枢及外周神经系统损害、呼吸系统损害和皮肤及其附件损害ADR发生率与对照组的差异无统计学意义。且大部分ADR在停药后即可好转,无需特殊处理,表明兰索拉唑安全性较好。

亚组分析结果显示兰索拉唑在给药剂量为15 mg·d⁻¹亚组、疗程 ≤ 30 d亚组、临床诊断为消化性溃疡亚组中的ADR发生率低于对照组,差异有统计学意义。兰索拉唑在给药剂量30、60 mg·d⁻¹亚组、疗程 > 30 d亚组、临床诊断为胃食管返流病亚组中ADR发生率与对照组差异无统计学意义。提示兰索拉唑给药剂量越大、疗程越长,ADR发生率可能越大。消化性溃疡是指在各种致病因子的作用下,黏膜发生炎性反应、坏死、脱落、形成溃疡,病变可深达黏膜肌层或更深层。可发生于食管、胃、十二指肠溃疡、胃-空肠吻合口附近或含有胃黏膜的麦克尔憩室内,其中最常见的是胃溃疡和十二指肠溃疡^[35]。本研究纳入的12项消化性溃疡研究^[10-11, 14, 18-20, 23-24, 27-28, 30-31]中,胃溃疡有5项^[11, 14, 24, 30-31]、十二指肠溃疡有7项^[10, 18-20, 23, 27-28]。消化性溃疡的发生是由于胃黏膜的损害因素(幽门螺旋杆菌、胃酸、非甾体抗炎药和阿司匹林等)大于防御因素(胃黏

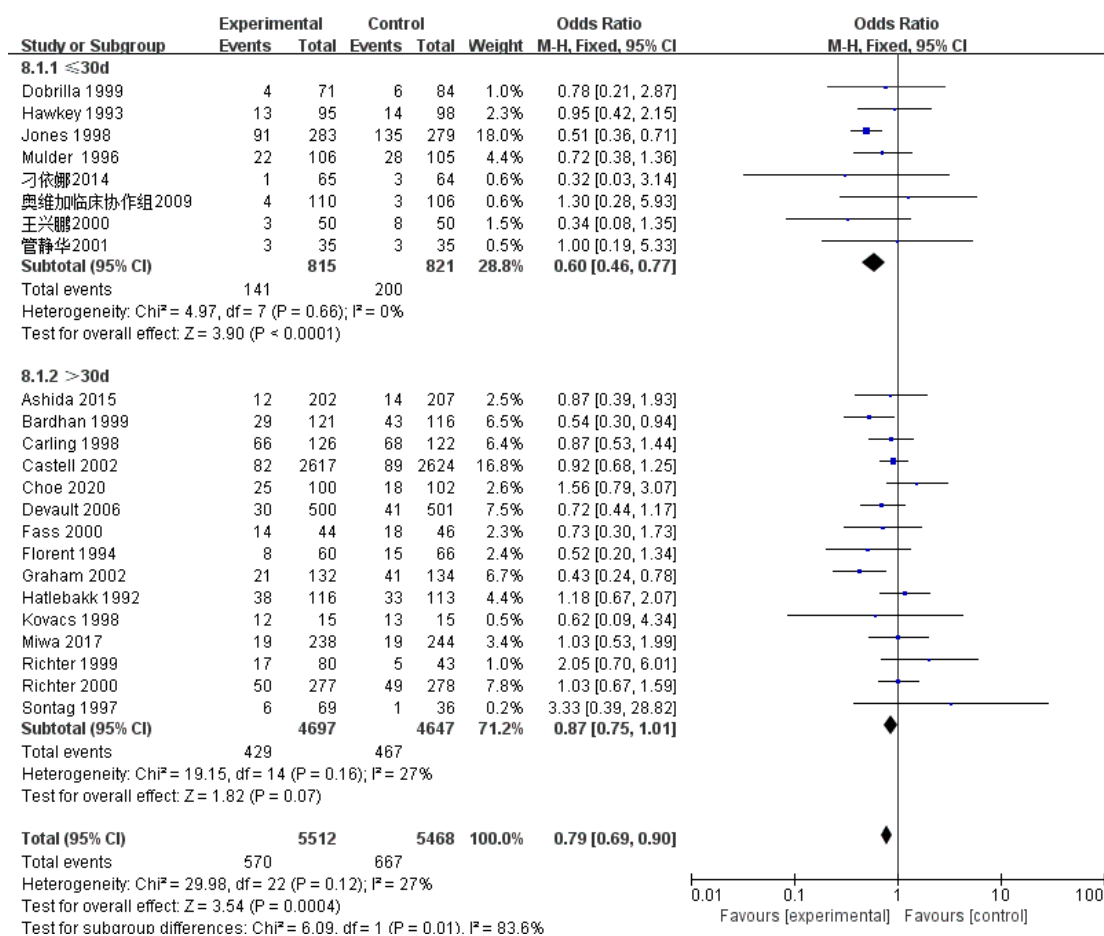


图9 不同疗程ADR发生率的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis in ADR incidence rate in different treatment courses

膜屏障、黏膜血流、细胞更新及前列腺素等)所致。虽然胃溃疡和十二指肠溃疡的发病机制略有不同,前者主要是防御因素减弱,后者主要是侵袭因素增强。但无论是哪种原因,其最终发生的均是胃酸或胃蛋白酶自身消化。而胃酸分泌制约胃蛋白酶,因此抑制胃酸是治疗消化性溃疡的主要措施。十二指肠溃疡的愈合与抑制胃酸的强度和ación呈正比,最佳抑酸治疗为24 h中胃酸pH>3.0的时间达到16 h以上^[36]。目前对于消化性溃疡初始非根除治疗的疗程没有明确标准,本研究纳入的12项消化性溃疡文献中,平均用药疗程为67 d。胃食管返流是因过度接触胃液而引起的胃食管反流症和食管黏膜损伤。药物治疗是通过PPIs不可逆地与H⁺-K⁺-ATP酶结合,使其失去活性,抑制时间需要持续36 h,远超过PPIs的血浆消除半衰期(0.5~2 h)^[37]。中重度症状和(或)有并发症的胃食管返流病患者需长期治疗,连续用药4~8周,对于有食管外症状患者则需加大剂量并延长疗程,经过3个月或6个月的治疗症状可缓解、停药。本研究纳入的10

项^[9,12-13,15,17,21-22,25-26,29]胃食管返流病文献中,平均用药疗程为92 d。

3.2 本研究的局限性及改进建议

本研究存在以下局限性:(1)纳入的23项研究中有9项具体描述了随机分配方法,其余14项仅提到随机分配,未描述随机化方法,仅有3项研究使用了分配隐藏,因此,本研究存在选择性偏倚的可能;(2)可进行Meta分析的结局指标种类较少,23项RCTs报道的ADR共累及9类系统,本研究仅对中枢及外周神经系统、胃肠道系统、呼吸系统、皮肤及其附件ADR进行了Meta分析,其余系统ADR由于缺乏足够数据,因而无法进行分析;(3)兰索拉唑药品说明书中还有一些ADR本研究没有提及,如血液系统,在已发表的文献中兰索拉唑血液系统ADR的报道主要集中在病例报告^[38-39],无法纳入本研究;(4)不同剂量亚组分析中,部分亚组纳入研究数量较少,15 mg·d⁻¹亚组纳入4项RCTs、60 mg·d⁻¹亚组纳入3项RCTs,因此无法对异质性较高的指标进行亚组分析。

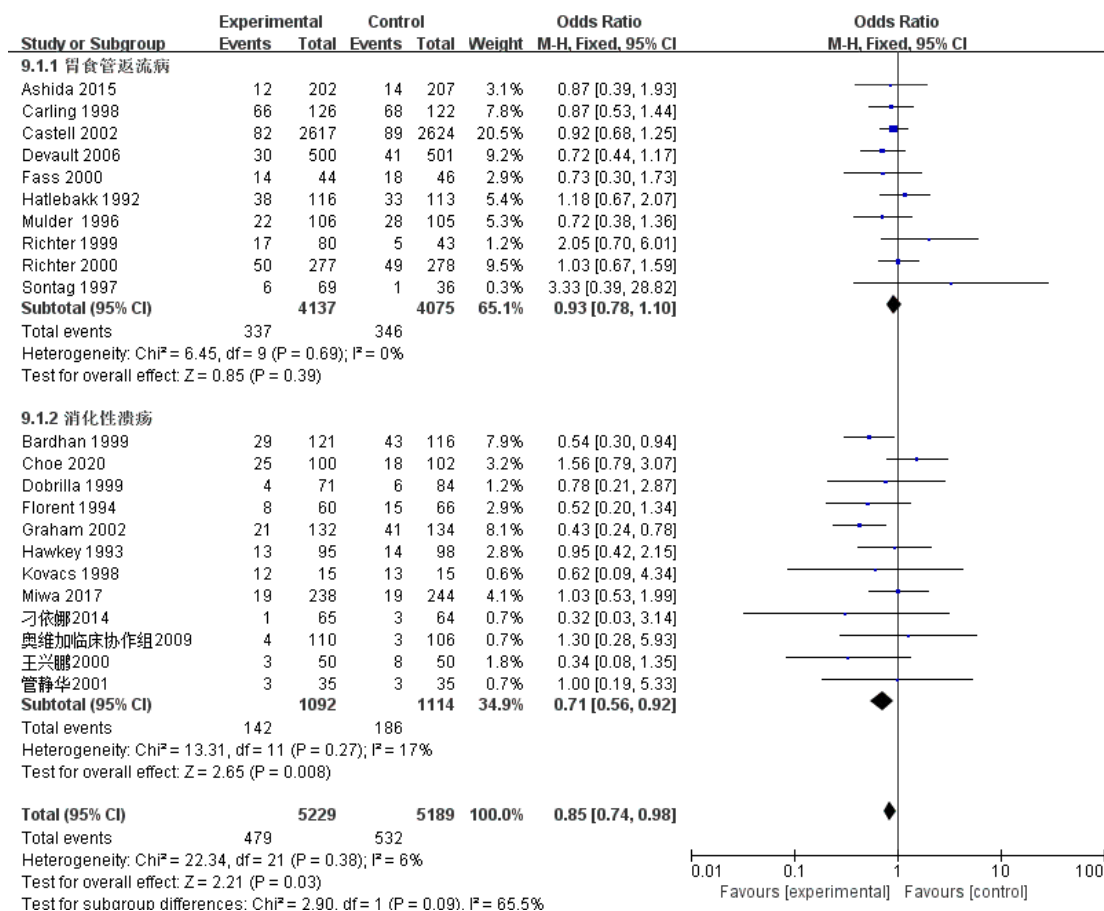


图 10 不同临床诊断患者 ADR 发生率的 Meta 分析森林图

Fig. 10 Forest plot of Meta-analysis in ADR incidence rate of patients in different clinical diagnoses

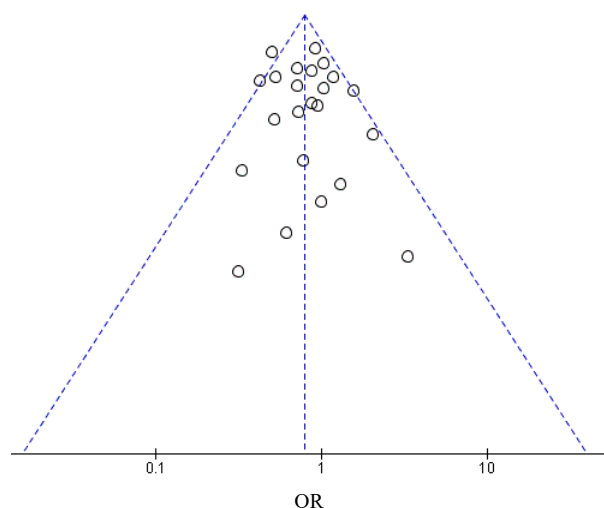


图 11 ADR 总体发生情况的倒漏斗图

Fig. 11 Funnel plot of overall occurrence of ADR

基于以上不足,对未来研究提出以下建议:(1)开展更多高质量、多中心、大样本的 RCT 研究,特别是国内研究,可开展跨机构合作,扩大样本量;(2)注意对各种疾病类型、年龄的患者分类研究,重点关注儿童、老年患者,全面评价兰索拉唑 ADR 情况;(3)重视研究方案的设计,注意随机分配和分配

隐藏的实施,对于方案的各个环节要严格把控;(4)注重随访,可适当增加随访次数、延长随访时间,以便准确了解患者的预后及 ADR 发生情况,对于容易被患者忽略的 ADR,比如尿频、骨骼肌肉疼痛、骨折等,要耐心询问并详细记录。

综上,兰索拉唑临床应用安全性良好,但是在给药剂量 $>30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、疗程 $>30 \text{ d}$ 时,应更加注意监测 ADR,特别是中枢及外周神经系统、呼吸系统、皮肤及其附件,必要时停药处理。建议通过以下措施促进 PPIs 合理使用:(1)医疗机构职能部门定期组织临床医师学习 PPIs 的相关规范、指南,规范诊疗行为,控制给药剂量与用药疗程;(2)临床药师每月对处方点评时针对 PPIs 不合理问题进行汇总,或定期开展 PPIs 专项点评,将结果反馈给临床科室的同时上报职能部门,纳入绩效考核;(3)通过宣传手册、小视频、APP 等形式向公众宣传安全用药知识,提高社会对合理用药的整体认知;(4)药学部每季度至少组织 1 次药师专业技能培训,以提高其药学服务水平;(5)利用信息化管理促进临床合理用药,例如在医院信息管理系统嵌入合理用药模块,系统

在获取不合理用药医嘱时进行弹窗提醒等。通过多方的共同努力,使兰索拉唑及其他PPIs的使用更加规范、合理,以减少ADR发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王树玲, 方军, 马丹, 等. 质子泵抑制剂在临床预防应激性溃疡中的作用 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(26): 2108-2110.
Wang SL, Fang J, Ma D, et al. The role of proton pump inhibitors in the prevention of stress ulcer [J]. Natl Med J China, 2016, 96(26): 2108-2110.
- [2] 曾毅, 叶雨彤, 梁德森, 等. 兰索拉唑与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的 Meta 分析 [J]. 广西医学, 2015, 37(7): 1013-1015.
Zeng Y, Ye Y T, Liang D S, et al. Meta-analysis of lansoprazole and omeprazole in the treatment of Helicobacter pylori positive duodenal ulcer [J]. Guangxi Med J, 2015, 37(7): 1013-1015.
- [3] 厉伟兰, 詹莹, 杨凯斯, 等. 兰索拉唑和泮托拉唑治疗十二指肠溃疡出血的最小成本分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2173-2175, 2146.
Li W L, Zhan Y, Yang K S, et al. Cost minimization analysis of lansoprazole and pantoprazole in the treatment of duodenal ulcer hemorrhage [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(21): 2173-2175, 2146.
- [4] 陈虹, 王营, 谢昊霖, 等. 质子泵抑制剂合理用药分析及专项整治工作建议 [J]. 中国药事, 2018, 32(2): 275-282.
Chen H, Wang Y, Xie H L, et al. Analysis of rational use of proton pump inhibitors and suggestions for special rectification [J]. Chin Pharm Aff, 2018, 32(2): 275-282.
- [5] 林丹, 胡克章, 刘智强. 3600 例住院患者质子泵抑制剂应用合理性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(2): 240-242.
Lin D, Hu K Q, Liu Z Q. Analysis on application rationality of proton pump inhibitors in 3600 inpatients [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2018, 18(2): 240-242.
- [6] 蔚坤妍. 质子泵抑制剂安全性临床研究系统评价 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
Wei K Y. Systematic evaluation of clinical studies on the safety of proton pump inhibitors [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2017.
- [7] 白雪霏, 冉怡雯, 赵尹瑜, 等. 基于 FAERS 数据库的质子泵抑制剂类药物不良事件信号挖掘研究 [J]. 医药导报, 2021, 40(8): 1131-1139.
Bai X F, Ran Y W, Zhao Y Y, et al. Research on signal mining of adverse drug events of PPIs based on FAERS [J]. Herald Med, 2021, 40(8): 1131-1139.
- [8] Higgins J, Thomas J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.3, 2022 [EB/OL]. (2022-06-03) [2022-11-14]. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
- [9] Hatlebakk J G, Berstad A, Carling L, et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. results of a scandinavian multicentre trial [J]. Scand J Gastroenterol, 1992, 28(3): 224-228.
- [10] Hawkey C J, Long R G, Bardhan K D, et al. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine [J]. Gut, 1993, 34(10): 1458-1462.
- [11] Florent C, Audigier J C, Boyer J, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: A multicentre study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994, 6(12): 1135-1139.
- [12] Mulder C J, Dekker W, Gerretsen M, et al. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a dutch multicentre trial) [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(11): 1101-1106.
- [13] Sontag S J, Schnell T G, Chejfec G, et al. Lansoprazole heals erosive reflux oesophagitis in patients with Barrett's oesophagus [J]. Alim Pharm Ther, 1997, 11(1): 147-156.
- [14] Kovacs T O G, Campbell D, Haber M, et al. Double-blind comparison of lansoprazole 15 mg, lansoprazole 30 mg, and placebo in the maintenance of healed gastric ulcer [J]. Digest Dis Sci, 1998, 43(4): 779-785.
- [15] Carling L, Axelsson C K, Forssell H, et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: A long-term comparative study [J]. Alim Pharm Ther, 1998, 12(10): 985-990.
- [16] Jones R, Crouch S L. Low-dose lansoprazole provides greater relief of heartburn and epigastric pain than low-dose omeprazole in patients with acid-related dyspepsia [J]. Alim Pharm Ther, 1998, 13(3): 413-419.
- [17] Richter J E, Kovacs T O G, Greski-rose P A, et al. Lansoprazole in the treatment of heartburn in patients without erosive oesophagitis [J]. Alim Pharm Ther, 1999, 13(6): 795-804.
- [18] Bardhan K D, Crowe J, Thompson R P H, et al. Lansoprazole is superior to ranitidine as maintenance treatment for the prevention of duodenal ulcer relapse [J]. Alim Pharm Ther, 1999, 13(6): 827-832.
- [19] Dobrilla G, Piazzzi L, Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: A randomized, multicenter, double-masked trial [J]. Clin Ther, 1999, 21(8): 1321-1332.
- [20] 王兴鹏, 刘厚钰, 王吉耀, 等. 泮托拉唑与兰索拉唑治疗十二指肠溃疡的随机对照研究 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(2): 120-122.
Wang X P, Liu H Y, Wang J Y, et al. Efficacy of proton pump inhibitor on duodenal ulcer: Comparison study between pantoprazole and lansoprazole [J]. Chin J New Drug, 2000, 9(2): 120-122.
- [21] Richter J E, Campbell D R, Kahrila S P J, et al.

- Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease [J]. Arch Inter Med, 2000, 160(12): 1803-1809.
- [22] Fass R, Murthy U, Hayden C W, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy — a prospective, randomized, multi-centre study [J]. Wiley-Blackwell, 2000, 14(12): 1595-1603.
- [23] 管静华, 黄小荣. 泮托拉唑治疗十二指肠球部溃疡近期疗效观察 [J]. 中国药师, 2001, 4(3): 218-219.
- Guan J H, Huang X R. Short-term efficacy of pantoprazole in treatment of duodenal ulcer [J]. China Pharmacist, 2001, 4(3): 218-219.
- [24] Graham D Y, Agrawal N M, Campbell D R, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results of a double-blind, randomized, multicenter, active-and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole [J]. Arch Inter Med, 2002, 162(2): 169-175.
- [25] Castell D O, Kahrilas P J, Richter J E, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(3): 575-583.
- [26] Devault K R, Johanson J F, Johanson D A, et al. Maintenance of healed erosive esophagitis: A randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(7): 852-859.
- [27] 奥维加临床协作组. 兰索拉唑针剂治疗十二指肠球部溃疡出血的多中心临床研究 [J]. 中华消化杂志, 2009, 29(5): 338-340.
- Cooperative Group of Allwell. Intravenous lansoprazole in treating duodenal ulcer bleeding: A multi-center clinical trial [J]. Chin J Dig, 2009, 29(5): 338-340.
- [28] 刁依娜, 杨正兵, 蒋学华. 注射用兰索拉唑治疗65例十二指肠溃疡伴出血患者的疗效 [J]. 华西药学杂志, 2014, 29(5): 611-612.
- Diao Y N, Yang Z B, Jiang X H. Efficacy of Lansoprazole for injection in the treatment of 65 patients with duodenal ulcer and hemorrhage [J]. West China J Pharm Sci, 2014, 29(5): 611-612.
- [29] Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: A dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis [J]. Alim Pharm Ther, 2015, 42(6): 685-695.
- [30] Miwa H, Uedo N, Watari J, et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers—results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials [J]. Alim Pharm Ther, 2017, 45(2): 240-252.
- [31] Choe Y H, Cho Y K, Lim C H, et al. Randomised clinical trial: A double-blind, randomised, active-controlled, phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of tegoprazan in patients with gastric ulcer [J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 13(6): 55-55.
- [32] Fohl A L, Regal R E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? [J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2011, 2(3): 17-26.
- [33] 马梦圆, 程紫萍, 孙鲁宁, 等. 兰索拉唑致皮肤炎症的机制研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2022, 42(2): 178-183.
- Ma M Y, Cheng Z P, Sun L N, et al. Study on the mechanism of cutaneous inflammation induced by lansoprazole [J]. J Nanjing Med Univ: Nat Sci, 2022, 42(2): 178-183.
- [34] Clark D W J, Strandell J. Myopathy including polymyositis: A likely class adverse effect of proton pump inhibitors [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62(6): 473-479.
- [35] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范 (2016年, 西安) [J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513.
- Editorial Board of Chinese Digestion Journal. Code for diagnosis and treatment of peptic ulcer (Xi'an, 2016) [J]. Chin J Dig, 2016, 36(8): 508-513.
- [36] 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): 129-136.
- Liu W Z. Interpretation of Japan "Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Peptic Ulcer Disease 2015" [J]. Chin J Gastroenterol, 2016, 21(3): 129-136.
- [37] 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药理学相互作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1140-1147.
- Wang Q H, Zhang Y L, Liang C L, et al. Research progress of pharmacokinetic interactions of proton pump inhibitors [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(9): 1140-1147.
- [38] 袁宏中. 注射用兰索拉唑致白细胞降低1例 [J]. 海峡药学, 2019, 31(4): 279-280.
- Yuan H Z. A case of leukopenia caused by lansoprazole sodium for injection [J]. Strait Pharm J, 2021, 38(9): 1140-1147.
- [39] 郑雪梅, 温悦. 注射用兰索拉唑致血小板减少 [J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(6): 363-364.
- Zheng X M, Wen Y. Thrombocytopenia induced by lansoprazole for injection [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2013, 10(6): 363-364.

[责任编辑 李红珠]