注射用艾普拉唑钠的回顾性多中心巢式病例对照安全性研究Δ

李　晋[1,2*]，方壬德[2]，宋　娟[3]，张永州[4]，张　帆[5]，赵　群[6]，蔡素华[7]，张　怡[8]，胡海棠[3#a]，邓剑雄[2#b]（1.广州和睦家医院药剂科，广州　510335；2.广东省药理学会，广州　510080；3.丽珠医药集团股份有限公司，广东 珠海　519000；4.河南大学淮河医院药剂科，河南 开封　475000；5.聊城市人民医院药剂科，山东 聊城　252000；6.淄博市中心医院药剂科，山东 淄博　255036；7.广州中医药大学金沙洲医院药剂科，广州　510168；8.东莞康华医院药剂科，广东 东莞　523080）

中图分类号　R975；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）11-1379-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.18

摘　要　目的　了解注射用艾普拉唑钠在临床实际应用中的安全性。**方法**　通过中国医院药物警戒系统收集5家三级医院2019年1月1日至2020年2月29日使用注射用艾普拉唑钠的住院患者共3 926例的病历资料，采用回顾性多中心单队列研究对注射用艾普拉唑钠进行上市后安全性分析；同时采用巢式病例对照研究（试验组与对照组按1∶4比例匹配）来证实本研究队列基线的稳定性，以及不良反应与注射用艾普拉唑钠的相关性。**结果**　3 926例患者中，3例患者使用注射用艾普拉唑钠后共发生了5次不良事件，不良事件发生率为0.076%，无严重不良事件，发生时间均为用药2 d后；不良事件以肝功能指标（丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素）升高为主，均为轻度且未处理，所有不良事件转归均为好转。巢式病例对照研究结果显示，试验组与对照组属于同一背景基线，不良事件的发生与注射用艾普拉唑钠相关性更大。**结论**　注射用艾普拉唑钠整体安全性较高，不良事件的发生与其相关性更大。

关键词　注射用艾普拉唑钠；回顾性研究；巢式病例对照；安全性研究；药品不良反应；药品不良事件

Retrospective multicenter nested case-control safety study of Ilaprazole sodium for injection

LI Jin[1,2], FANG Rende[2], SONG Juan[3], ZHANG Yongzhou[4], ZHANG Fan[5], ZHAO Qun[6], CAI Suhua[7], ZHANG Yi[8], HU Haitang[3], DENG Jianxiong[2] (1. Dept. of Pharmacy, Guangzhou United Family Hospital, Guangzhou 510335, China; 2. Guangdong Pharmacological Society, Guangzhou 510080, China; 3. Lizhu Pharmaceutical Group Co., Ltd., Guangdong Zhuhai 519000, China; 4. Dept. of Pharmacy, Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China; 5. Dept. of Pharmacy, Liaocheng Municipal People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China; 6. Dept. of Pharmacy, Zibo Central Hospital, Shandong Zibo 255036, China; 7. Dept. of Pharmacy, Jinshazhou Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510168, China; 8. Dept. of Pharmacy, Dongguan Kanghua Hospital, Guangdong Dongguan 523080, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To understand the safety of Ilaprazole sodium for injection in clinical practice. **METHODS** From Jan. 1st 2019 to Feb. 29th 2020, the data of 3 926 valid hospitalized patients receiving Ilaprazole sodium for injection were collected prospectively from 5 third-level hospitals through CHPS, and the post-marketing safety analysis was performed by using retrospective multicenter single cohort study. At the same time, a nested case-control study (the ratio of trial group and control group was 1∶4) was used to confirm the baseline stability of this study cohort and the correlation between adverse reactions and Ilaprazole sodium for injection. **RESULTS** Among 3 926 patients, 3 patients experienced 5 adverse drug events after using Ilaprazole sodium for injection, with the incidence of 0.076%. There was no serious adverse event, and the occurrence time was 2 days after medication; adverse drug events mainly include elevated liver function indicators (alanine transaminase, aspartate transaminase, total bilirubin), which were mild and untreated, and all adverse drug events were improved. The results of the nested case-control study showed that the trial group and the control group belonged to the same background baseline, and the occurrence of adverse drug events was more closely related to Ilaprazole sodium for injection. **CONCLUSIONS** The overall safety of Ilaprazole sodium for injection is relatively high, and the occurrence of adverse events is more related to it.

KEYWORDS　Ilaprazole sodium for injection; retrospective study; nested case-control; safety study; adverse drug reaction; adverse drug events

Δ **基金项目** 广东省药理学会专项研究基金（No.GDPHARS-X20210002）

＊**第一作者** 副主任药师，博士。研究方向：临床药学与药物安全性。E-mail：lijin@gdyl.org

#a **通信作者** 高级工程师。研究方向：药物研发与药物警戒。E-mail：huhaitang@livzon.com.cn

#b **通信作者** 副主任医师，博士。研究方向：药物警戒与大规模安全性。E-mail：dengjianxiong@gdyl.org

艾普拉唑是一种全新设计的强效质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）[1]，目前其说明书上的适应证为治疗消化性溃疡出血。注射用艾普拉唑钠于2017年在我国上市，具有抑酸时间长、个体差异小、药物相互作用少、每日给药次数少、作用时间长、不通过CYP2C19酶代谢等临床优势[2—3]。该药上市时间不长，因此相关研究尤其是安全性研究较少[4]。本研究采用回顾性多中心单队列研究联合巢式病例对照研究的方法，通过中国医院药物警戒系统（Chinese hospital pharmacovigilance system，CHPS）对使用注射用艾普拉唑钠的住院患者进行病历采集、记录和分析，以期了解该药在临床实际应用中的安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

参与本研究的机构为5家三级医院（广州中医药大学金沙洲医院、东莞康华医院、河南大学淮河医院、聊城市人民医院、淄博市中心医院），以上医院均已安装CHPS，本研究的所有数据均通过该系统来收集、筛查、脱敏，并进行初步分析。根据文献[5]中药物流行病学患者样本量估算方法，考虑到失访率，计算出本研究的纳入样本量应不少于3 600例。因此，本研究收集2019年1月1日至2020年2月29日在以上5家三级医院使用注射用艾普拉唑钠的患者3 985例，选择经抽样核查并复核有效的患者3 926例（广州中医药大学金沙洲医院887例、东莞康华医院846例、河南大学淮河医院1 374例、聊城市人民医院474例、淄博市中心医院345例）为研究对象，有效率为98.52%。本研究经过所有参与研究医疗机构的伦理审查，广州中医药大学金沙洲医院伦理号为B2020-009001，东莞康华医院伦理号为KH-CTEC-NRS-2020-001-01，河南大学淮河医院伦理号为2019-01-041-K01，聊城市人民医院有伦理批件无具体批号，淄博市中心医院伦理号为（2019）伦审第（009）号。该项目已于中国临床试验注册中心注册，注册号为ChiCTR2200059300。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准：（1）2019年1月1日至2020年2月29日所有使用过注射用艾普拉唑钠的住院患者；（2）试验组为所有使用了注射用艾普拉唑钠并出现不良事件的住院患者；（3）对照组为与试验组属同科室且原患疾病相似、相近时间段（±7 d）使用了注射用艾普拉唑钠但未出现不良事件的住院患者。本研究的排除标准：排除病历信息丢失超过应有信息20%以上的患者。

1.3 方法

1.3.1 回顾性多中心单队列研究 通过回顾性多中心单队列研究，针对注射用艾普拉唑钠的不良事件及相关病历信息进行规整、脱敏、检索、确认，并与专家组（由医师、药师组成，副高级以上职称，共7人）核实，再进行多维度的描述性分析，以确定注射用艾普拉唑钠不良反应/事件的发生情况及该药临床实际用药特点。

1.3.2 巢式病例对照研究 为证实本研究队列基线的稳定性，并验证不良反应与注射用艾普拉唑钠的可能相关性，针对队列中不良反应患者偏少的情况，通过巢式病例对照研究，将3 926例使用注射用艾普拉唑钠患者中发生不良反应的患者作为试验组，按照1∶4比例匹配使用注射用艾普拉唑钠但未发生不良反应的患者为对照组，分析已发生的不良反应/事件与注射用艾普拉唑钠是否相关。

1.3.3 整体安全性研究 根据回顾性多中心单队列研究结果、巢式病例对照研究结果得出不良反应/事件与注射用艾普拉唑钠的相关性，以及该药的整体安全性。

1.4 观察指标

1.4.1 回顾性多中心单队列研究观察指标 （1）纳入患者基本信息：包括患者性别、年龄、科室来源、原患疾病、家族病史、过敏史等。（2）注射用艾普拉唑钠使用情况：包括用药目的、给药次数、给药频次、合并用药、单次疗程、单次剂量与总剂量、溶媒使用情况等。（3）检验指标：血常规、凝血功能检查、生化指标（包括肝、肾功能）等。（4）不良反应/事件发生情况：包括用药后发生时间、临床表现、严重程度、处置与转归、对原患疾病的影响等。

1.4.2 巢式病例对照研究观察指标 巢式病例对照研究观察指标与回顾性多中心单队列研究相似，包括纳入患者基本信息、注射用艾普拉唑钠使用情况、检验指标、合理用药等。

1.4.3 整体安全性观察指标 患者从当次住院开始使用注射用艾普拉唑钠到该患者出院为止的时间段，是评估患者整体安全性的时间周期。整体安全性观察指标包括注射用艾普拉唑钠不良反应/事件发生率、类型分布、处置方式、转归特点。不良反应/事件与注射用艾普拉唑钠的相关性采用国家药品监督管理局、国家不良反应监测中心推荐的相关性评价[6]：（1）开始用药的时间与不良反应出现的时间有无合理的先后关系？（2）所怀疑的不良反应是否符合该药已知的不良反应类型？（3）停药或减量后，不良反应是否减轻或消失？（4）再次接触可疑药物是否再次出现同样的反应？（5）所怀疑的不良反应是否能用合并用药的作用、患者的临床状态或其他疗法的影响来解释？ 具体评价方法见表1。

表1 注射用艾普拉唑钠与不良反应/事件的相关性评价

相关性	（1）	（2）	（3）	（4）	（5）
肯定有关	+	+	+	+	−
很可能有关	+	+	+	?	−
可能有关	+	−	±/?	?	±/?
可能无关	−	−	±/?	?	±/?
待评价	需要补充材料才能评价				
无法评价	评价的必需资料无法获得				

注：+表示肯定；−表示否定；±表示难以肯定或否定（与相关性难以定夺有关）；?表示情况不明（与病历信息完整性有关）

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计分析，所有统计均采

用双侧检验，检验水准$\alpha=0.05$。计量资料满足正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，不满足正态分布以$M(P_{25},P_{75})$表示；计数资料以例数及构成比（%）表示。巢式病例对照研究中计量资料组间比较采用t检验或非参数秩和检验，计数资料采用χ^2检验或Fisher's精确概率法。

2 结果

2.1 回顾性多中心单队列研究结果

2.1.1 纳入患者基本信息 3 926例患者主要来源于肿瘤科、重症医学科、泌尿外科、胃肠外科、耳鼻喉科和普外科等，其中重症患者有686例。患者年龄1个月至97岁，平均（54±16）岁，其中儿童（<18岁）54例（1.38%），成人（18～<60岁）2 371例（60.39%），老年人（≥60岁）1 501例（38.23%）。男性患者2 282例（58.13%），女性患者1 644例（41.87%），男女比例为1.39∶1。3 926例患者的原患疾病以泌尿生殖系统疾病、损伤中毒、妊娠分娩和产褥期、呼吸系统疾病、循环系统疾病为主，主要表现为骨折（472例，占12.02%）、高血压（464例，占11.82%）、肾结石（385例，占9.81%）、泌尿道感染（331例，占8.43%）等。3 926例患者中有210例患者（5.35%）有明确的过敏史，其中206例为药物过敏史，主要为青霉素类、头孢类及磺胺类药物过敏。所有患者均无家族病史。

2.1.2 注射用艾普拉唑钠使用情况 （1）用药目的：注射用艾普拉唑钠说明书中用药目的为治疗用药。本研究结果显示，3 926例患者中，90.04%的患者（3 535例）为预防用药（即超说明书用药），9.93%的患者（390例）为治疗用药，另有1例患者为以上2种用药情况并存。686例重症患者中，预防用药、治疗用药患者分别占96.79%（664例）、3.21%（22例）。

（2）给药次数：3 926例患者中，总给药次数为6 953次；686例重症患者中，总给药次数为870次。其中61.16%的患者（2 401例）为单次给药，19.41%的患者（762例）为2次给药，10.95%的患者（430例）为3次给药，4.43%的患者（174例）为4次给药，4.05%的患者（159例）为>4次给药。

（3）给药频次：注射用艾普拉唑钠说明书中给药频次为每日1次。本研究结果显示，6 953次用药记录中，给药频次以每日1次为主（4 269次，占61.40%），其占比显著高于每日2次（1 967次，占28.29%）与临时医嘱（717次，占10.31%）。870次重症患者用药记录中，给药频次为每日1次，占52.30%（455次），每日2次与临时医嘱的占比分别为7.36%（64次）、40.34%（351次）。

（4）合并用药：3 926例患者均有除溶媒外的合并用药。合并用药例数多于3 926例，因为有些人会同时用多种药物。本研究结果显示，264例患者（6.66%）合并使用氯吡格雷片，218例患者（5.50%）合并使用地西泮注射液，9例患者（0.23%）合并使用伊曲康唑分散片，2例（0.05%）合并使用西酞普兰片，1例患者（0.03%）合并使用注射用甲氨蝶呤，无合并使用阿扎那韦及奈非那韦的情况。

（5）单次疗程：3 926例患者的6 953次用药记录中，单次疗程最短为1 d、最长为50 d，其中单次疗程为1、2、3、4～7、8～14、15～30 d及>30 d的占比分别为69.11%（4 805次）、8.97%（624次）、5.57%（387次）、10.59%（736次）、4.70%（327次）、0.99%（69次）及0.07%（5次）。686例重症患者的870次用药记录中，单次疗程最短为1 d，最长为23 d，其中单次疗程为1、2、3、4～7、8～14、15～30 d及>30 d的占比分别为21.84%（190次）、10.23%（89次）、12.64%（110次）、39.43%（343次）、13.91%（121次）、1.95%（17次）及0（0次）。

（6）单次剂量与总剂量：3 926例患者的6 953次用药记录中，单次给药剂量为10、20 mg的占比分别为63.67%（4 427次）、7.51%（522次），还有小部分用药记录给药剂量缺失，大部分给药记录符合注射用艾普拉唑钠说明书要求的给药剂量范围（10～20 mg）。870次重症患者用药记录中，单次给药剂量为10、20 mg的占比分别为98.74%（859次）及1.26%（11次）。3 926例患者的中位用药天数为3（1，5）d，中位用药总剂量为30（20，60）mg。686例重症患者的中位用药天数为5（3，7）d，中位用药总剂量为70（40，120）mg。大部分给药剂量符合注射用艾普拉唑钠说明书要求的单次给药剂量（10 mg或20 mg）。

（7）溶媒使用情况：在6 953次用药记录中只有3 309次涉及溶媒，其中3 254次（98.34%）使用0.9%氯化钠注射液，最多的3种单次使用量包括100 mL（70.89%）、250 mL（18.37%）及20 mL（9.07%）；21次（0.63%）使用5%葡萄糖注射液，单次使用量包括100 mL（0.45%）、250 mL（0.12%）、500 mL（0.06%），其他情况略。溶媒使用均符合注射用艾普拉唑钠说明书描述。

2.1.3 检验结果 检验结果包括血常规、凝血功能检查、生化指标（包括肝、肾功能）等。结果显示，除了血清钙离子的中位值（2.17 mmol/L）略低于正常参考范围（2.25～2.75 mmol/L）外，其他指标均在正常参考范围内。详见表2。

表2 检验结果数据表

项目	指标	$M(P_{25},P_{75})$
血常规	白细胞/（$\times10^9$ L^{-1}）	6.78（5.40，9.22）
	血小板/（$\times10^9$ L^{-1}）	212.00（168.00，261.00）
	中性粒细胞/（$\times10^9$ L^{-1}）	4.35（3.24，6.91）
	嗜酸性粒细胞/（$\times10^9$ L^{-1}）	0.09（0.04，0.16）
凝血功能	凝血酶原时间/s	11.70（11.00，12.60）
	部分凝血活酶时间/s	29.55（25.30，35.20）
	纤维蛋白原/（g/L）	2.73（2.20，3.52）
生化指标	钠/（mmol/L）	139.40（137.00，141.50）
	钾/（mmol/L）	3.88（3.61，4.10）
	钙/（mmol/L）	2.17（2.04，2.28）
	丙氨酸转氨酶/（U/L）	42.00（23.00，57.00）
	天冬氨酸转氨酶/（U/L）	27.00（19.60，41.00）
	尿素氮/（mmol/L）	5.79（4.40，7.56）
	肌酐/（μmol/L）	64.00（50.00，76.00）

2.1.4　不良反应/事件发生情况　3 926例患者中，3例患者使用注射用艾普拉唑钠后共发生了5次不良事件。由于这3例患者使用注射用艾普拉唑钠均属于超说明书用药，根据我国不良反应的定义，只能算是不良事件而非不良反应，故不良事件发生率为0.076%（3/3 926）。根据国际医学科学组织委员会推荐的不良反应发生标准[1]，总体不良事件发生率为“罕见”。

相关性分析结果显示，3例发生不良反应的患者中，2例患者（0.051%）与注射用艾普拉唑钠属于“可能”相关，1例患者（0.025%）与注射用艾普拉唑钠属于“很可能”相关。3例发生不良反应的患者年龄为46～59岁，给药频次均为“每日1次”，均未合并使用氯吡格雷片，均无肝、肾功能不全，均无哺乳期妇女。用药后发生时间：5次不良事件中，1次发生在用药后2 d，2次发生在用药后6 d，2次发生在用药后7 d。临床表现：5次不良事件的检验指标均出现异常，其中2次丙氨酸转氨酶升高，2次天冬氨酸转氨酶升高，1次总胆红素升高。严重程度：5次不良事件均属于轻度不良事件。处置与转归：5次不良事件均未采取任何治疗措施，转归均为好转，转归时间分别为3次1 d，2次3 d。对原患疾病的影响：3例患者的5次不良事件对原患疾病未造成住院日延长、病情加重等影响。

2.2　巢式病例对照研究分析结果

2.2.1　2组患者基本情况　按照1∶4比例匹配的试验组（n=3）和对照组（n=12）患者均来自心血管重症医学科、泌尿外科及胃肠外科；2组患者均无哺乳期妇女及肾功能不全患者；2组患者在人群特征（性别、年龄）、可疑影响因素（药物过敏史、疾病史、外伤史、手术史、用药史、吸烟史、饮酒史）上差异均无统计学意义（P>0.05）；食品过敏史、过敏性疾病史、吸毒史数据缺失，合并用药因种类分散导致计数太少，因此均无法计算其统计量。2组患者既往不良反应史比较，差异有统计学意义（P=0.035）。以上结果表明，2组患者基本资料整体上是一致的。

2.2.2　2组患者注射用艾普拉唑钠使用情况　（1）用药目的：15例患者中预防用药（即超说明书用药）占比均为66.67%，治疗用药占比均为33.33%。（2）给药次数：试验组每例患者平均给药次数为2.00次，对照组每例患者平均给药次数为2.83次，2组患者给药次数比较，差异有统计学意义（P<0.001）。（3）给药频次与时长：2组患者给药频次、平均单次用药天数比较，差异有统计学意义（P<0.05）。（4）合并用药：2组患者合并用药情况比较，差异无统计学意义（P>0.05）。（5）单次疗程：2组患者均以1 d疗程为主，差异无统计学意义（P=0.708）。（6）单次剂量与总剂量：2组患者平均用药天数与用药总剂量比较，差异无统计学意义（P>0.05）。（7）溶媒使用情况：2组患者均使用100 mL的0.9%氯化钠注射液作为溶媒。以上结果表明，2组患者关于注射用艾普拉唑钠使用的基线数据整体上也是一致的。

2.2.3　检验结果　用药前，2组患者的检验指标中仅血小板（P=0.028）与天冬氨酸转氨酶（P=0.034）比较，差异有统计学意义；其他各项指标比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。用药中，2组患者的检验指标比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。用药后，2组患者的检验指标中仅中性粒细胞比较，差异有统计学意义（P=0.016）；其他各项指标比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。以上结果表明，2组患者的检验指标整体上也是一致的。

2.2.4　合理用药分析　在合理用药方面，试验组患者全部为超说明书用药，对照组患者绝大多数是预防性用药（也属于超说明书用药），尤其是对于一种新上市的PPI，预防用药的循证医学依据还需要持续补充。2组患者超说明书使用注射用艾普拉唑钠差异无统计学意义（P>0.05）。

由上述分析结果可知，从2组患者的基本情况、注射用艾普拉唑钠使用情况、检验指标对比，以及合理用药分析来看，试验组与对照组间大部分重要指标之间无显著性差异，而有显著性差异的指标也未影响试验组与对照组患者整体上属于同一个背景基线。由此可知，不良事件的发生与注射用艾普拉唑钠相关性更大，而非患者病情、地域、医疗条件或环境等因素。

3　讨论

本研究回顾性分析了注射用艾普拉唑钠在临床实际使用中的安全性。注射用艾普拉唑钠于2017年获批上市，上市时间不长，但已有报道其用于反流性食管炎[7]、十二指肠溃疡[1,8]、幽门螺杆菌感染[9－10]、咽喉反流性疾病[11]、预防反复溃疡出血[12－13]的临床应用或研究。本研究结果显示，预防性使用该药虽属于超说明书用药，但在临床实践中十分常见。

综合分析该药上市前Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验的安全性数据显示[14－15]，该药不良反应主要集中在消化系统、中枢神经系统与血液系统，包括腹胀、腹痛、腹泻，胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶、谷酰转肽酶升高，头晕、头痛、牙痛，凝血酶时间、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间增高，白细胞下降等，除此之外，还发现有患者出现尿蛋白阳性（++），表明该药可能会影响肾功能。而本研究结果显示，注射用艾普拉唑钠不良反应症状表现程度为“不严重”，主要是肝功能指标异常，包括丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素升高，未发现从广东省不良反应管理平台2018年获得的1例寒战、高热的不良反应患者，中英文献检索也未收集到涉及本品的不良反应患者。本研究结果显示，不良事件相关性评价“很可能”相关1例、“可能”相关2例，但因总患者数有限，故难发现罕见不良反应，若想修改说明书中罕见不良反应部分，则应扩大安全性试验规模。

注射用艾普拉唑钠说明书中关于不良反应的表述

为：常见血清转氨酶（丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶）升高（2.82%），少见不良反应（发生率1/1 000～＜1/100）有碱性磷酸酶升高、γ-谷氨酰转肽酶升高、总胆红素升高，发生率均为0.28%。这表明本研究与注射用艾普拉唑钠说明书中的不良反应情况有一定类似性。

本研究发现，临床实践中注射用艾普拉唑钠会与多种药物联用，对于说明书中特别提及的药物也存在少量合并使用情况，如氯吡格雷片、地西泮注射液、伊曲康唑分散片等，临床出现上述药物合并使用时需加强监护。本研究还发现一定比例的不合理用药情况，包括超适应证、疗程偏长、给药频次不合理、单次剂量偏多等不合理问题，尤其是针对上消化道溃疡预防性用药，但也证实了该药此类超适应证应用也具有足够的安全性。

本研究为证明研究背景基线的稳定性开展了巢式病例对照研究，结果显示，试验组与对照组属于同一背景基线，不良事件并非因其他因素（病情、地域、医疗条件或环境等因素）差异所致。

本研究收集到的不良事件发生率及特征与文献报道接近[10]，不良事件整体发生率低。不良反应的影响因素较多，考虑可能与药物自身因素、超说明书应用、个体差异等因素有关。

本研究也存在局限性：因总例数有限，从概率上看对十分罕见的不良反应/事件可能依然观察不到，也导致之后的巢式病例对照研究中试验组样本量太小，可能有较大的抽样误差与统计学分析问题。若要更全面地了解注射用艾普拉唑钠的安全性，建议进一步扩大临床安全性研究规模，并针对适应证进行前瞻性安全性研究。

综上所述，本回顾性多中心单队列研究联合巢式病例对照研究对注射用艾普拉唑钠上市后的多地域临床实际应用的安全性进行了重点监测，结果表明其整体安全性较高，不良事件的发生与注射用艾普拉唑钠相关性更大。这也进一步验证了注射用艾普拉唑钠说明书的安全性描述，为其临床实践提供了可靠的指引。

参考文献

[1] WANG L，ZHOU L Y，LIN S R，et al. A new PPI，ilaprazole compared with omeprazole in the treatment of duodenal ulcer：a randomized double-blind multicenter trial[J]. J Clin Gastroenterol，2011，45(4)：322-329.

[2] JIA R R，ZHANG F，WU N，et al. Accelerating development of benziamidazole-class proton pump inhibitors：a mechanism-based PK/PD model to optimize study design with ilaprazole as a case drug[J]. Pharmaceutics，2021，13(3)：392.

[3] CHO H，CHOI M K，CHO D Y，et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new proton pump inhibitor，ilaprazole[J]. J Clin Pharmacol，2012，52(7)：976-984.

[4] DU Y Q，GUO W Y，ZOU D W，et al. Acid inhibition effect of ilaprazole on *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers：an open randomized cross-over study[J]. J Dig Dis，2012，13(2)：113-119.

[5] 武红莉，王刚，闫充岱，等. 养心氏片上市后多中心安全性评价[J]. 药物评价研究，2016，39(6)：1061-1065.

[6] 陈静静，钱佩佩，曹凯，等. 我国药品不良反应关联性评价方法与诺氏评估量表法的对比与分析[J]. 中国药事，2020，34(8)：988-992.

[7] XUE Y，QIN X H，ZHOU L Y，et al. A randomized，double-blind，active-controlled，multi-center study of ilaprazole in the treatment of reflux esophagitis[J]. Clin Drug Investig，2016，36(12)：985-992.

[8] LI F，QIN X H，WANG L，et al. Ilaprazole compared with rabeprazole in the treatment of duodenal ulcer：a randomized，double-blind，active-controlled，multicenter study[J]. J Clin Gastroenterol，2019，53(9)：641-647.

[9] LI H，XIA X J，ZHANG L F，et al. Comparative study of allicin-containing quadruple therapy vs. bismuth-containing quadruple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection：a prospective randomized study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol，2021，32(2)：194-200.

[10] JIN Y，ZHANG S H，PAN J M，et al. Comparison of efficacy and safety of ilaprazole and esomeprazole both in initial treatment regimen and retreatment regimen of *Helicobacter pylori* infection in chronic gastritis[J]. Pharmazie，2019，74(7)：432-438.

[11] YOON Y H，PARK K W，LEE S H，et al. Efficacy of three proton-pump inhibitor therapeutic strategies on laryngopharyngeal reflux disease；a prospective randomized double-blind study[J]. Clin Otolaryngol，2019，44(4)：612-618.

[12] CHAN F K，WONG V W，SUEN B Y，et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk：a double-blind，randomised trial[J]. Lancet，2007，369(9573)：1621-1626.

[13] KUIPERS E J，SUNG J J，BARKUN A，et al. Safety and tolerability of high-dose intravenous esomeprazole for prevention of peptic ulcer rebleeding[J]. Adv Ther，2011，28(2)：150-159.

[14] XUE Y，QIN X H，ZHOU L Y，et al. A randomized，double blind，controlled，multi center study of ilaparazole in the treatment of reflux esophagitis：phase Ⅲ clinical trial[J]. Contemp Clin Trials，2018，68：67-71.

[15] WANG L，ZHOU L Y，HU H T，et al. Ilaprazole for the treatment of duodenal ulcer：a randomized，double-blind and controlled phase Ⅲ trial[J]. Curr Med Res Opin，2012，28(1)：101-109.

（收稿日期：2022-11-27　修回日期：2023-05-07）

（编辑：舒安琴）