

## 纤维蛋白黏合剂与艾司奥美拉唑钠治疗消化性溃疡出血的疗效研究

邝继孙, 陈文妹, 孔灿灿, 邱敏霞, 毛苇, 赵心恺\* (海南省人民医院/海南医学院附属海南医院, 海南 海口 570131)

**摘要:** 目的 探讨纤维蛋白黏合剂与艾司奥美拉唑钠治疗消化性溃疡出血的临床疗效。方法 筛选 2015 年 10 月—2018 年 10 月收入海南省人民医院治疗的消化性溃疡出血患者 78 例, 按照治疗方法分为对照组 36 例和实验组 42 例。对照组给予内镜下纤维蛋白黏合剂止血治疗, 实验组给予纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗。观察 2 组疗效, 包括止血成功率、再出血率等; 观察 2 组患者在治疗期间的不良反应发生率。结果 对照组止血成功率为 100%, 实验组止血成功率为 97.5%。对照组患者 24 h 再出血率为 11.1%, 实验组患者 24 h 再出血率为 2.6%; 对照组患者 168 h 再出血率为 11.1%, 实验组患者 168 h 再出血率为 0.0%。对照组患者治疗后的血红蛋白水平上升趋势弱于实验组患者; 对照组患者治疗后的消化道症状评分下降趋势弱于实验组患者, 对照组患者治疗后溃疡面积大于实验组患者, Rockall 得分高于实验组患者。对照组患者治疗后呕血、黑便发生率高于实验组患者。结论 纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗消化性溃疡出血能够有效降低患者术后的再出血率, 不会引起严重的不良反应事件, 可作为安全有效的治疗方案在临床进行推广。

**关键词:** 纤维蛋白黏合剂; 艾司奥美拉唑钠; 消化性溃疡出血; 临床疗效

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)12-1497-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.016

引用本文: 邝继孙, 陈文妹, 孔灿灿, 等. 纤维蛋白黏合剂与艾司奥美拉唑钠治疗消化性溃疡出血的疗效研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1497-1501.

### Study on the Efficacy of Fibrin Adhesive and Esomeprazole Sodium in the Treatment of Peptic Ulcer Bleeding

KUANG Jisun, CHEN Wenmei, KONG Cancan, QIU Minxia, MAO Wei, ZHAO Xinkai\* (Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570131, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the clinical efficacy of fibrin adhesive and esomeprazole sodium in the treatment of peptic ulcer bleeding. **METHODS** From October 2015 to October 2018, 78 patients admitted to Hainan General Hospital for treatment of peptic ulcer bleeding were divided into control group 36 cases and experimental group 42 cases according to the treatment method. The control group was treated with fibrin adhesive under gastroscopy to stop bleeding, and the experimental group was treated with fibrin adhesive combined with esomeprazole sodium. The efficacy of the two groups including the success rate of hemostasis, rebleeding rate, etc. was observed; the incidence of adverse reactions in the two groups during the treatment was observed. **RESULTS** The success rate of hemostasis in the control group was 100%, and that in the experimental group was 97.5%. The 24 h rebleeding rate of the control group was 11.1%, the 24 h rebleeding rate of the experimental group was 2.6%; the 168 h rebleeding rate of the control group was 11.1%, and the 168 h rebleeding rate of the experimental group was 0.0%. The increasing trend of hemoglobin level in the control group after treatment was weaker than that of the experimental group; the decreasing trend of the gastrointestinal symptoms score of the control group after treatment was weaker than that of the experimental group, the ulcer area of the control group was larger than that of the experimental group, and Rockall score was higher than that of the experimental group. The incidence of hematemesis and melena after treatment in the control group was higher than that in the experimental group. **CONCLUSION** Fibrin adhesive combined with esomeprazole sodium in the treatment of peptic ulcer bleeding can effectively reduce the postoperative rebleeding rate of patients without causing serious adverse events, and can be promoted as a safe and effective treatment in the clinic.

**KEYWORDS:** fibrin adhesive; esomeprazole sodium; peptic ulcer bleeding; clinical efficacy

消化性溃疡出血(peptic ulcer bleeding, PUB) 是急性非静脉曲张上消化道出血(non-variceal upper gastrointestinal bleeding, NVUGIB)中最主要的一类疾病<sup>[1]</sup>, 大约 28%~59%的 NVUGIB 是由

基金项目: 海南省自然科学基金项目(817303)

作者简介: 邝继孙, 男, 硕士, 主治医师 Tel: 15103005792 E-mail: yejingye816@163.com \*通信作者: 赵心恺, 男, 博士, 主任医师, Tel: 13700477665 E-mail: 13700477665@163.com

PUB 造成的<sup>[2]</sup>。严重的消化性溃疡穿孔的 30 d 死亡率>20%，同时 PUB 的 30 d 死亡率也>10%<sup>[3]</sup>。大多数病例辅助使用内镜治疗 PUB，但是依旧有 10% 的患者在术后出现再出血症状，而对于再出血的治疗，内镜止血的疗效则会下降<sup>[4]</sup>。此外，有研究认为内镜止血联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)治疗 PUB 能够有效降低死亡率<sup>[5]</sup>。因此探究降低 PUB 复发率的治疗方案对于有效治疗 PUB 来说至关重要。

纤维蛋白黏合剂常用于上消化道出血的治疗，如相关肝疾病、抗凝血疗法或局部注射乙醇胺造成的上消化道出血<sup>[6]</sup>。此外，也有利用纤维蛋白黏合剂治疗内镜下黏膜下层剥离造成的大面积溃疡出血的报道<sup>[7]</sup>。纤维蛋白黏合剂由于其特殊的生理特性，在内镜的辅助下覆盖到消化系统的溃疡出血口处能够达到止血的目的<sup>[8]</sup>。然而相关研究表明采用纤维蛋白黏合剂治疗 PUB 的疗效相较于注射肾上腺素并未展现出更优异的临床疗效<sup>[9]</sup>。因此尚需要在纤维蛋白黏合剂用药的基础上寻找更优的 PUB 治疗方案。

上消化道的酸性环境造成溃疡出血口处的血块溶解，进而破坏了生物机体自发的止血过程，当 pH<6 时，不利于血小板的聚集，当 pH<5 时，则会影响血液的凝固<sup>[10]</sup>。PPI 则是广泛用于减少胃酸分泌的药物，因此能够有效降低上消化道酸性环境对止血的不利影响<sup>[11]</sup>。相较于标准剂量的 PPI，在进行内镜检查前给予患者大剂量的 PPI 能够有效降低 PUB 的发生风险<sup>[12]</sup>。艾司奥美拉唑钠作为能够抑制胃酸分泌 PPI 药物，能够持久地抑制胃酸的分泌<sup>[13]</sup>，然而关于纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗 PUB 的临床疗效的研究尚不充分。因此本研究选择纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠对 PUB 患者进行治疗，以探究纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗 PUB 的临床疗效。

## 1 方法

### 1.1 患者一般资料与入选标准

收集 2015 年 10 月—2018 年 10 月收入海南省人民医院治疗的消化性溃疡出血患者 78 例，按照治疗方法分为对照组 36 例和实验组 42 例。其中对照组男性 20 例，女性 16 例，平均年龄为(42.23±3.41)岁；实验组男性 22 例，女性 20 例，平均年龄为(47.86±2.24)岁，结果见表 1。

患者入选标准：①经内镜检测确诊为 PUB，

符合 Forrest I b、II a、II b 标准。②出血点位于胃或十二指肠球部。③患者肝脏、肾脏、心肺功能完好。④对治疗药物不过敏者。⑤非妊娠期、哺乳期患者。⑥签署知情同意书的患者。

本研究符合医学伦理学标准，经医院伦理委员会批准，并获得患者或其家属的知情同意。

表 1 患者一般资料

Tab. 1 General information of patients

指标	对照组(n=36)	实验组(n=42)
年龄/岁	42.23±3.41	47.86±2.24
性别		
男/例(%)	20(55.6)	22(52.4)
女/例(%)	16(44.4)	20(47.6)
出血点		
胃/例(%)	23(63.9)	18(42.9)
十二指肠/例(%)	13(36.1)	24(57.1)
血红蛋白/g·L <sup>-1</sup>	98.2±8.90	99.3±9.78
Forrest 分级		
Ib/例(%)	5(13.9)	7(16.7)
IIa/例(%)	17(47.2)	21(50.0)
IIb/例(%)	14(38.9)	14(33.3)
溃疡面积/cm <sup>2</sup>	1.6±0.3	1.8±0.2
Rockall 得分	3.2±0.1	3.4±0.2
消化道症状评分	12.67±0.66	12.78±0.53

### 1.2 治疗方案

对照组给予患者内镜下猪源纤维蛋白黏合剂(杭州普济医药技术开发有限公司，国药准字 S20120008；规格：1.5 mL)治疗 PUB，实验组给予患者猪源纤维蛋白黏合剂联合注射用艾司奥美拉唑钠(合资) 40 mg bid(阿斯利康制药有限公司，国药准字 H20093314)治疗 PUB，给药方案为每位患者每天 2 次，每次 40 mg 艾司奥美拉唑钠经 0.9% 氯化钠溶液 100 mg 溶解后静脉滴注，连用 7 d。

### 1.3 内镜手术过程

采用 Olympus H260 或 Q260 电子胃镜进行内镜下止血手术操作。术前要求各组患者禁食、禁水，补充血容量。术中在内镜的辅助下首先使用生理盐水对各组患者的溃疡病灶部位进行冲洗，待病灶及四周被冲洗干净后，喷涂 1.5 mL 猪源纤维蛋白黏合剂使其覆盖病灶。Forrest I b 被定义为内镜下可见血液渗出，Forrest II a 被定义为内镜下可见溃疡血管裸露，Forrest II b 被定义为内镜下可见血凝块附着。术后对各组患者进行补充血容量治疗。

## 1.4 评估指标

记录评估各组的手术完成率、止血成功率、24 h 再出血率、168 h 再出血率、术后 7 d 输血量、治疗前后的血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平和消化道症状评分, 消化道症状从泛酸暖气、上腹痛、大便状况 3 个方面进行评分, 根据症状无、轻、中、重度分别记 0 分、2 分、4 分、6 分, 记录治疗前后溃疡面积和 Rockall 评分。记录各组患者发生的不良反应及发生率。术后监测各组患者的生命体征, 每天检测 1 次患者的血红蛋白水平, 当患者 Hb 水平下降至 $<90 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  或出现生命体征相关指标恶化时, 对患者进行输血。成功止血被定义为喷涂猪源纤维蛋白黏合剂后 3 min 内无明显肉眼可见出血。当患者生命体征不稳定、大便带血或 24 h 内 Hb 水平下降 $>20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  时, 立即对患者进行紧急内镜检查, 并根据内镜下是否可见活动性出血、新鲜血液和血凝块定义患者是否发生再出血。

## 1.5 统计学分析

本研究中所有涉及的统计数据均使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料以表示, 采用  $t$  检验检测组间数据的统计学差异性; 计量资料以 % 表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验检测组间数据的统计学差异性; 以  $P<0.05$  表明差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术结果

对照组 36 例患者均成功接受手术, 手术完成率为 100%; 实验组 42 例患者中有 2 例患者在手术期间表现出不耐受后放弃内镜治疗, 手术完成率为 95.2%。对照组 36 例患者内镜下均止血成功, 止血成功率为 100%; 实验组完成手术的 40 例患者中, 39 例止血成功, 1 例患者改用其他内镜进行手术后成功止血, 止血成功率为 97.5%。结果见表 2。

### 2.2 疗效评估

对照组 36 例患者中, 有 4 例患者在手术后 24 h

内发生再出血, 24 h 再出血率为 11.1%; 实验组止血成功的 39 例患者中, 有 1 例患者在手术后 24 h 内发生再出血, 24 h 再出血率为 2.6%。结果见表 3。

表 2 手术完成率和止血成功率

Tab. 2 Operation completion rate and hemostasis success rate( $n=3$ )

组别	手术完成人数	止血成功人数
对照组( $n=36$ )	36(100)	36(100)
实验组( $n=42$ )	40(95.2)	39(97.5)

表 3 各组疗效评估指标

Tab. 3 Efficacy evaluation indexes of each group

指标	24 h 再出血率/%	168 h 再出血率/%	术后 7 d 输血量/mL
对照组( $n=36$ )	11.1	11.1	875±132
实验组( $n=39$ )	2.6	0 <sup>1)</sup>	423±103 <sup>1)</sup>

注: 与对照组相比, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

对照组 36 例患者中, 有 4 例患者在手术后 24~168 h 内发生再出血, 168 h 再出血率为 11.1%; 与对照组相比, 实验组止血成功的 39 例患者中, 在手术后 24~168 h 内未有患者发生再出血, 168 h 再出血率为 0.0% ( $P<0.05$ )。

对照组患者术后 7 d 输血量为(875±132)mL; 实验组患者术后 7 d 输血量为(423±103)mL ( $P<0.05$ )。

对照组和实验组患者治疗后的 Hb 水平均有所上升, 与对照组相比, 实验组患者的 Hb 水平上升趋势更明显 ( $P<0.05$ )。对照组和实验组患者治疗后的消化道症状评分均有所下降, 而实验组患者的消化道症状评分下降趋势更明显 ( $P<0.05$ )。此外, 实验组经治疗后溃疡面积缩小程度优于对照组 ( $P<0.05$ ), 实验组 Rockall 得分低于对照组 ( $P<0.05$ ), 表明实验组患者的消化道恢复程度更好。上述结果表明实验组采用猪源纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗 PUB 的疗效更优异。结果见表 4。

表 4 各组患者治疗前后 Hb 水平和消化道相关指标的变化

Tab. 4 Changes of Hb level and related indicators of digestive tract in each group before and after treatment

指标	Hb/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$		消化道症状评分		溃疡面积/ $\text{cm}^2$	Rockall 得分
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
对照组( $n=36$ )	96.48±6.54	99.89±5.48	12.56±0.28	6.45±0.65	0.83±0.08	1.7±0.3
实验组( $n=39$ )	95.17±4.76	102.31±7.33 <sup>1)</sup>	12.88±0.45	3.22±0.34 <sup>1)</sup>	0.77±0.09 <sup>1)</sup>	1.5±0.2 <sup>1)</sup>

注: 与对照组相比, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 治疗前后溃疡面对比

经治疗后,笔者对比了2组患者溃疡面的恢复情况。对照组1例患者的溃疡出血部位位于十二指肠球部,经纤维蛋白黏合剂喷涂后止血成功,恢复情况较好,见图1A;实验组1例患者的溃疡出血部位位于胃角,经纤维蛋白黏合剂喷涂后止血成功,随后配合艾司奥美拉唑钠治疗后溃疡出血恢复优异,见图1B。各图片均在同一比例尺下拍摄获得,可见实验组患者的溃疡面积恢复情况优于对照组患者,说明纤维蛋白黏合剂联合艾司奥美拉唑钠治疗PUB的疗效优于纤维蛋白黏合剂单药治疗。

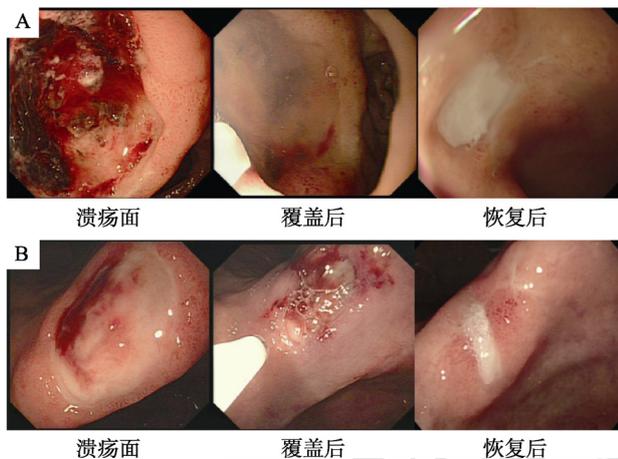


图1 治疗前后各组患者溃疡面对比  
Fig. 1 Comparison of ulcers in each group before and after treatment

### 2.4 不良反应

对各组患者在治疗期间发生的不良反应及发生率进行了记录。各组患者在治疗期间发生的不良反应均为CTCAE v5.0标准1级或2级,无危及患者生命或中断治疗的严重不良事件发生。其中在骨髓抑制和肝功能异常方面,实验组相较于对照组患者,分别发生了4例(10.3%)白细胞减少症,3例(7.7%)血小板减少症,4例(10.3%)门冬氨酸氨基转移酶升高和5例(12.8%)丙氨酸氨基转移酶升高;上述不良反应被认为是由于PPI药物所引起的。除此之外,对照组36例患者中有4例(11.1%)患者在接受治疗后依旧存在呕血现象,6例(16.7%)患者有黑便现象。实验组39例患者在接受内镜治疗后有1例(2.6%)患者发生呕血,1例(2.6%)患者有黑便现象。对患者的不良反应发生情况的记录和评估结果表明采用猪源纤维蛋白黏合剂联合艾

司奥美拉唑钠治疗PUB是一项比较安全和有效的治疗手段。结果见表5。

表5 各组患者在治疗期间发生的不良反应

Tab. 5 Adverse reactions occurred during treatment in each group

不良反应	对照组(n=36)	实验组(n=39)
白细胞减少症	0	4(10.3)
血小板减少症	0	3(7.7)
门冬氨酸氨基转移酶升高	0	4(10.3)
丙氨酸氨基转移酶升高	0	5(12.8)
呕血	4(11.1)	1(2.6)
黑便	6(16.7)	1(2.6)
恶心	1(2.8)	1(2.6)
呕吐	1(2.8)	1(2.6)
乏力	0	2(5.1)
嗜睡	0	2(5.1)

### 3 讨论

使用非甾体抗炎药能够增加消化道溃疡或出血的风险,此外如幽门螺旋杆菌感染、使用抗凝血或抗血小板药使得消化道溃疡或出血的风险进一步增加,而环氧合酶-2抑制剂或PPI则能够最大限度地降低消化道溃疡或出血的风险,达到预防PUB的目的<sup>[14]</sup>。除此之外,急性肾损伤患者在接受肾脏替代治疗时有着高风险的消化道出血,而PPI则多用于预防患者发生消化道出血并发症<sup>[15]</sup>。虽然PPI在预防和治疗消化道溃疡或出血方面的治疗效果得到了广泛的认同,但是关于其最佳剂量仍存在不同看法。临床上治疗PUB一般采用PPI输液5~7d,待患者病情稳定后改为口服PPI并维持3~4周<sup>[16]</sup>。本研究同样采用剂量为40mg的艾司奥美拉唑钠对实验组患者进行每天2次经静脉给药,连用7d以探究艾司奥美拉唑钠治疗PUB的临床疗效。

在治疗溃疡性早期胃癌方面,PPI展现了其治疗溃疡的疗效优势,136例患有溃疡性早期胃癌的患者根据实施内镜黏膜下剥离术前接受PPI治疗与否被分为对照组和观察组,观察组的溃疡治愈率为59.3%,高于对照组的23.6%,且结果具有统计学差异,表明PPI在治疗消化道溃疡方面具有一定的临床疗效<sup>[17]</sup>。本研究则根据患者168h再出血率,治疗前后的Hb水平和消化道症状评分等指标评估PPI治疗PUB的临床疗效。结果显示对照组患者168h再出血率为11.1%,实验组患者168h再出血率为0.0%,两者具有统计学差异。在Hb

水平方面, 对照组患者治疗后的 Hb 水平上升趋势弱于实验组患者; 在消化道症状评分方面, 对照组患者治疗后的消化道症状评分下降趋势弱于实验组患者。此外, 对照组患者在接受治疗后的溃疡面积大于实验组, Rockall 得分也高于实验组。实验组在对照组的治疗方案上增加了艾司奥美拉唑钠的给药, 艾司奥美拉唑钠能够减少胃酸的分泌, 调节消化道内的 pH 值, 更有利于 PUB 口处形成血栓, 减少甚至停止出血, 溃疡面积也较快缩小。然而本研究也存在一些有待改进之处, 由于治疗方案所限, 纳入研究的患者样本数较小, 另外本研究尚未对其他 PPI 类药物的疗效进行分析和阐述。今后将扩大研究对象, 探讨改变 PPI 类药物的给药剂量或联合其他 PPI 类药物后的临床疗效。

综上所述, 本研究探究了纤维蛋白黏合剂与 PPI 治疗 PUB 的临床疗效。经纤维蛋白黏合剂与艾司奥美拉唑钠治疗的 PUB 患者的复发率更低, 输血量更少, Hb 水平更高, 消化道症状评分更低, 溃疡面积更小, Rockall 得分更低。上述结果表明纤维蛋白黏合剂与艾司奥美拉唑钠的联合疗法对于治疗 PUB 而言具有良好的临床疗效, 值得作为临床治疗方案进行推广。

## REFERENCES

- [1] KIM J S, KIM B W, PARK S M, et al. Factors associated with rebleeding in patients with peptic ulcer bleeding: Analysis of the Korean peptic ulcer bleeding (K-PUB) study[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(3): 271-277.
- [2] BUDIMIR I, STOJSAVLJEVIĆ S, BARŠIĆ N, et al. Scoring systems for peptic ulcer bleeding: Which one to use?[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(41): 7450-7458.
- [3] BONNESEN K, FRIESGAARD K D, BOETKER M T, et al. Prehospital triage of patients diagnosed with perforated peptic ulcer or peptic ulcer bleeding: An observational study of patients calling 1-1-2[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1): 25. Doi: 10.1186/s13049-018-0494-1.
- [4] KUELLMER A, BEHN J, MEIER B, et al. Over-the-scope clips are cost-effective in recurrent peptic ulcer bleeding[J]. *United European Gastroenterol J*, 2019, 7(9): 1226-1233.
- [5] JUNG S H, OH J H, LEE H Y, et al. Is the AIMS65 score useful in predicting outcomes in peptic ulcer bleeding?[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1846-1851.
- [6] SUGA H, NAKAGAWA T, SOGA Y, et al. Endoscopic hemostasis using fibrin adhesive to treat hemorrhage in the upper digestive system[J]. *Surg Today*, 2004, 34(11): 902-906.
- [7] TSUJI Y, SAKAGUCHI Y, KOIKE K. Endoscopic shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue for a large-sized ulcer after endoscopic submucosal dissection[J]. *Dig Endosc*, 2019, 31(Suppl 1): 23-24.
- [8] PESCATORE P, JORNOD P, BOROVIČKA J, et al. Epinephrine versus epinephrine plus fibrin glue injection in peptic ulcer bleeding: A prospective randomized trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(3): 348-353.
- [9] LIN H J, HSIEH Y H, TSENG G Y, et al. Endoscopic injection with fibrin sealant versus epinephrine for arrest of peptic ulcer bleeding: A randomized, comparative trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35(3): 218-221.
- [10] TRINGALI A, MANTA R, SICA M, et al. Comparing intravenous and oral proton pump inhibitor therapy for bleeding peptic ulcers following endoscopic management: A systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(8): 1619-1635.
- [11] KARIM R, HAMEED R, ALI K, et al. Comparison of oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing Re-bleeding from peptic ulcer after successful endoscopic therapy[J]. *Cureus*, 2020, 12(1): e6741. Doi: 10.7759/cureus.6741.
- [12] RATTANASUPAR A, SENGMANEE S. Comparison of high dose and standard dose proton pump inhibitor before endoscopy in patients with non-portal hypertension bleeding[J]. *J Med Assoc Thail*, 2016, 99(9): 988-995.
- [13] DEN HOED C M, KUIPERS E J. Esomeprazole for the treatment of peptic ulcer bleeding[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 4(6): 679-695.
- [14] MELCARNE L, GARCÍA-IGLESIAS P, CALVET X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(6): 723-733.
- [15] SCHEFOLD J C, PERNER A, LANGE T, et al. Effects of stress ulcer prophylaxis in adult ICU patients receiving renal replacement therapy(Sup-Icu RENal, *SIREN*): Study protocol for a pre-planned observational study[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 26. Doi: 10.1186/s13063-017-2408-3.
- [16] KHAN R S, HADI Y B, CHIMA N, et al. Skipping the drip: Intravenous proton pump inhibitor bolus therapy leads to poor outcomes in high-risk bleeding[J]. *Cureus*, 2020, 12(5): e8362. Doi: 10.7759/cureus.8362.
- [17] MYUNG Y S, HONG S J, HAN J P, et al. Effects of administration of a proton pump inhibitor before endoscopic submucosal dissection for differentiated early gastric cancer with ulcer[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 200-206.

收稿日期: 2020-07-20  
(本文责编: 陈怡心)