

# 质子泵抑制剂临床治疗与骨折风险的循证评价

李慧博<sup>1,2</sup> 赵荣生<sup>1\*</sup>

1 北京大学第三医院药剂科 (北京 100191)

2 北京大学药学院药事管理与临床药理学系 (北京 100191)

【摘要】目的：基于长期和 / 或高剂量使用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 可能增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险，对 PPI 增加骨折风险的相关研究进行综述和评价，探讨 PPI 增加骨折风险可能存在的机制，以更好地控制治疗的风险。方法：联网检索 PubMed、Cochrane Central、EMbase 英文数据库和 CNKI、CBM、VIP 和 WanFangData 中文数据库，纳入有关 PPI 使用与骨折关系的研究，终点结局设定为骨折，检索时间从入库截至 2013 年 10 月 31 日。根据希尔因果关系准则对 PPI 使用和骨折风险关联性进行分析，并用 GRADE 方法对文献质量进行评价。结果与结论：共检索得到英文文献 619 篇，中文文献 142 篇，其中包括 9 篇病例对照研究、6 篇队列研究，以及 6 篇系统评价和 Meta 分析。关于 PPI 使用与骨质疏松骨折风险的临床研究均是观察性研究，研究的结果显示 PPI 长期使用可增加导致髌骨、腕骨、脊骨骨折的危险性，但是关联性并不是很强，高剂量、长疗程有更高的骨折风险。系统评价和 Meta 分析合并的 OR 值也都小于 2，研究之间存在较大的异质性，按 GRADE 方法对纳入研究质量评价为极低质量证据。有待于更多高质量的循证证据来进一步评估发生骨折不良反应的风险。对于长期使用 PPI 的患者宜选择最小维持剂量，考虑间歇用药，或换用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 (H<sub>2</sub>RA)。

【关键词】质子泵抑制剂；骨折；不良反应；循证评价

【中图分类号】R975

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.05.001

## Evidence-based Evaluation of Fracture Risk in Clinical Therapy with Proton Pump Inhibitors

LI Hui-bo<sup>1,2</sup>, ZHAO Rong-sheng<sup>1\*</sup> 1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective: Several studies demonstrate the possible increased risk of fractures with the use of long-term and/or high dose proton pump inhibitors, including hip, wrist, and spine fractures. In order to more rational medical therapy in several acid-related upper gastrointestinal disorders with PPI and better control of the fracture risk, therefore, we performed an evidence-based systematic review with existing studies to explain the possible mechanism of potential risk and to evaluate the association between the use of PPI and risks for fracture. Methods: We searched PubMed, the Cochrane Central, EMbase, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data from inception through October 2013 using common key words with the setting outcome fracture. We use Austin Bradford-Hill criteria to the evaluate of causal association in PPI use and risk of fracture. We evaluate the quality of the evidence across studies according to the approach of the GRADE working group. Results and Conclusion: The search strategy identified 619 English articles and 142 Chinese articles, including 6 cohort studies, 9 case-control studies and 6 system reviews and meta-analysis. We found a modest association between PPI use and increased risk of hip, wrist and spine fractures through the observational studies. Long-term duration and high dose use of PPI increase the risk of hip fracture. The ORs from the meta-analysis are all less than 2

\* 通讯作者：赵荣生 E-mail: zhao\_rongsheng@163.com

with the significant statistical and clinical heterogeneity among studies. The studies according to GRADE working group evaluation of the quality are very low evidence. More high-quality evidence is needed in the future to assess the risk of adverse reactions. For patients with long-term use of PPI should choose the minimum maintenance dose, considering intermittent medication or switch to H<sub>2</sub>RA.

【Keywords】 proton pump inhibitor; fracture; adverse drug reaction; evidence-based evaluation

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 是 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂, 能够抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素、进食等多种刺激引起的酸分泌<sup>[1]</sup>, 在最终环节上抑制胃酸分泌。长期 PPI 治疗主要用于胃食管反流和预防非甾体抗炎药 (NSAIDs) 相关性溃疡。在美国低剂量的使用 PPI 用于治疗烧心属于非处方药 (OTC), 疗程仅限于使用 14d, 每 4 个月可再使用一个疗程, 每年最多使用 3 个疗程。中国已经上市的 PPI 有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑五种。PPI 常见的不良反应有胃肠道反应、肝功能异常、三系减低、皮肤过敏、神经系统损害、视物模糊、增加感染风险、减少微量元素的吸收等<sup>[2]</sup>, 近年来相关研究发现, PPI 使用可能与骨折风险相关。

2010 年 5 月 25 日 FDA 发布警告, PPI 使用可能增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险<sup>[3]</sup>。流行病学调查结果表明, 服用 PPI 1 年以上和 / 或剂量较高的患者, 可能会增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险, 且 50 岁以上人群发生骨折的概率更高。为此, FDA 正在修订 PPI 的处方药和 OTC 说明书, 以增加新的骨折风险的安全信息。

随着世界人口趋于老龄化, 骨质疏松导致的骨折已经成了一个全球关注的健康问题, 50 岁以上人群中 16% 的女性和 7% 的男性受其影响<sup>[4]</sup>。骨质疏松相关性骨折多发于脊柱、髌部和桡骨远端, 其中尤以髌部骨折最常见, 发病人数以每年 1%~3% 的比例在增长<sup>[5]</sup>, 对患者生活质量的影响最明显。与欧洲和北美国家相比, 中国女性骨密度更低, 并且髌骨骨折发生率也较低。在 2000 年, 中国北京 50~59 岁的女性脊骨骨折发生率为 5%, 80 岁以上女性发生率为 37%。截止 2012 年 5 月 1 日, 尽管我国不良反应监测数据中尚未收到 PPI 使用导致骨折的病

例报道, 但是国外已有 PPI 短期使用导致钙水平下降和长期使用导致骨折的研究报道。为了在临床更合理地使用 PPI 治疗酸相关疾病, 同时更好地控制治疗的风险, 笔者拟对 PPI 增加骨折风险的相关研究进行综述和评价。

## 1 质子泵抑制剂 (PPI) 导致骨质疏松的相关机制

现有的研究表明, 很多因素可能导致骨质疏松相关的骨折, 非治疗因素包括种族因素 (如白种人)、低身体质量指数 (BMI)、较低的活动量和女性群体等, 药物因素包括皮质激素类、5-羟色胺再摄取抑制剂等药物的使用<sup>[6]</sup>, 这些因素导致的相关风险已经有较多的研究证实。PPI 导致的骨质疏松相关风险的机制目前尚未十分明确, 可能与其干扰骨代谢, 从而导致骨质疏松有关。现就这种风险发生可能存在的机制进行讨论。

### 1.1 PPI 对钙吸收的影响

钙离子的溶解是 pH 依赖的, 胃和小肠上部酸性环境可以增加不溶性钙盐的溶解度, 促进钙离子的释放和吸收, 而在高 pH 环境下钙更倾向于与食物纤维结合<sup>[7]</sup>。PPI 的抑酸作用可能使胃内 pH 值升高, 而导致食物中钙质大多以不溶性钙盐的形式存在, 从而引起钙代谢负平衡状态<sup>[8]</sup>。同时钙吸收若存在障碍, 机体会生理性代偿, 导致甲状旁腺功能亢进, 增加破骨细胞吸收, 提高骨转换率, 减少骨量, 最终增加骨折风险。有一项短期研究发现使用奥美拉唑会减少肠道钙的吸收<sup>[9]</sup>。目前仍缺乏 PPI 对钙吸收影响的长期跟踪研究。

### 1.2 引发高胃泌素血症

胃液 pH 值升高可能引发反射性的高胃泌素血症。有动物实验证明奥美拉唑引发高胃泌素血症后, 将引起甲状旁腺增生及功能亢进<sup>[10]</sup>。

继发性甲旁亢造成钙磷代谢紊乱, 使更多的钙从骨质中进入到血液, 最终从肾脏排出, 导致骨量减少, 骨质疏松性增加, 更容易发生骨折。

### 1.3 抑制破骨细胞空泡型质子泵 (V-ATP 酶) 的活性

有学者在体外试验中发现, 奥美拉唑对破骨细胞的空泡型质子泵 (V-ATP 酶) 有抑制作用, 并增加成骨细胞的活性, 干扰骨组织本身的吸收, 破坏骨骼微观结构<sup>[11]</sup>。由于骨吸收是正常骨微结构形成所必须, 如无破骨细胞的重吸收, 那么骨量不减少甚至增多, 使骨骼脆性增高, 因而在外力作用下更容易发生骨折<sup>[12]</sup>。但研究表明, 现有的 PPI 对破骨细胞的 V-ATP 酶抑制强度只有对胃壁质子泵作用的 1/100<sup>[13]</sup>, 临床上 PPI 对破骨细胞 V-ATP 酶的作用尚有待于进一步的临床研究揭示。

也有相关的动物试验和临床研究试图探讨 PPI 对骨密度造成的影响<sup>[14-16]</sup>。有一项观察性研究的结果表明, 使用 PPI 会降低骨密度, 增加髌骨和脊骨的骨折风险<sup>[16]</sup>, 但也有一些研究得到相反的结论<sup>[17]</sup>。

到目前为止, PPI 对骨质疏松相关性骨折的影响仍未能从理论上得到较圆满的解释, 不过大多数学者更认可第一种机制。

## 2 PPI 长期使用与骨折风险的相关研究

联网检索 PubMed、Cochrane central、EMbase 等英文数据库, 以 “proton pump inhibitors”、“PPI?”、omeprazole、lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole、esomeprazole、fractures 和 osteoporosis 为关键词检索 CNKI、CBM、VIP 和 WanFangData 中文数据库, 以 “质子泵抑制剂”、奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、骨质疏松、骨折为关键词检索, 检索时间从入库截至 2013 年 10 月 31 日, 终点结局设定为骨折。检索出英文文献 619 篇, 中文文献 142 篇。其中, 关于 PPI 使用与骨质疏松骨折风险的研究目前均是观察性研究, 检索到 9 篇病例对照研究<sup>[18-26]</sup>、6 篇队列研究<sup>[27-32]</sup>, 以及 6 篇系统评价和 Meta 分析<sup>[33-38]</sup>文章。队列研究对象及结果见表 1, 病例对照研究对象及结果见表 2。在使用 PPI 治疗的随机对照试验 (RCT) 中均未有发现增加髌骨、腕骨和脊骨骨折风险的报道。这些 RCT 研究时间基本都是 6 个月, 并且治疗剂量都在推荐剂量范围之内。

## 3 PPI 导致骨折不良反应的分析

Shakir 等<sup>[39]</sup>把希尔因果关系准则 (hills

表 1 PPI 使用与骨折风险的队列研究 ( $n=6$ )

队列研究	研究时间	研究对象	结果
Fraser 2013 加拿大	1995-1997 随访 10 年	>25 岁, 69.4% 为女性, 675 例使用 PPI, 8748 例非使用 PPI	$HR^3=1.40$ (95% $CI$ , 1.11~1.77) 髌骨 $HR=1.00$ (95% $CI$ , 0.71~1.40) 脊骨 $HR=1.47$ (95% $CI$ , 1.18~1.82) 腕骨 $HR=1.26$ (95% $CI$ , 1.05~1.51) 所有骨折 $HR=1.25$ (95% $CI$ , 1.15~1.36)
Gray 2010 美国	1993.10.1-1998.12.31 平均随访 7.8 年	50~79 岁绝经后女性, 3396 例使用 PPI, 148394 例非使用 PPI	$HR=1.36$ (95% $CI$ , 1.13~1.63) 吸烟者 $HR=1.51$ (95% $CI$ , 1.20~1.91) PPI 服用 6~8 年 $HR=1.54$ (95% $CI$ , 1.03~2.31)
Khalili 2012 美国	2000-2008.6 护士健康研究	30~55 岁女性, 73632 例使用 PPI, 492154 例非使用 PPI	$HR=3.87$ (95% $CI$ , 2.46~6.08)
Mello 2012 美国	2000.1.1-2010.9.30 随访 10 年	男性, HCV 抗体阳性, 679 例使用 PPI, 1894 例非使用 PPI	脊骨骨折 <sup>4)</sup> $RR=3.50$ (95% $CI$ , 1.14~8.44)>65 岁 所有骨折 $RR=2.34$ (95% $CI$ , 1.02~5.34) 脊 脊骨骨折 $RR=3.62$ (95% $CI$ , 1.63~8.08)
Roux 2009 欧洲	1999-2001 平均随访 6.1 年	55~79 岁绝经后女性, 61 例使用 PPI, 1150 例非使用 PPI	非脊骨骨折 <sup>5)</sup> $RH=1.21$ (95% $CI$ , 0.91~1.62) 髌骨骨折 $RH=0.62$ (95% $CI$ , 0.26~1.44)
Yu 2008 (MrOS) <sup>1)</sup> 美国	1986-2007 平均随访 5.6 年	>65 岁男性, 487 例使用 PPI, 5255 例非使用 PPI	非脊骨骨折 $RH=1.34$ (95% $CI$ , 1.10~1.64) 髌骨骨折 $RH=1.16$ (95% $CI$ , 0.80~1.67)
Yu 2008 (SOF) <sup>2)</sup> 美国	1986-1988 平均随访 7.6 年	>65 岁女性, 234 例使用 PPI, 5093 例非使用 PPI	

注: <sup>1)</sup>(MrOS): osteoporotic fractures in men study; <sup>2)</sup>(SOF): the study of osteoporotic fractures; <sup>3)</sup>HR:hazard ratio, 风险比; <sup>4)</sup>RR: relative risk, 相对危险比; <sup>5)</sup>RH: relative hazard, 相对风险比

表 2 PPI 使用与骨折风险的病例对照研究 (n=9)

病例对照研究	研究时间	研究对象	结果
Chiu 2010 台湾	2005.1.1-2006.12.31	≥ 50 岁, 58% 为女性, 骨折病例数 1241, 对照例数 1241	髋骨骨折 29~70 DDDs <sup>1)</sup> , OR <sup>2)</sup> =1.67 (95% CI, 1.11~2.51) >70DDDs, OR=2.51 (95%CI, 1.77~3.55)
Corley 2010 美国	1995.1-2007.9	≥ 18 岁, 65% 为女性, 骨折病例数 33752, 对照例数 130471	髋骨骨折 使用 ≥ 2 年 OR=1.30 (95%CI, 1.21~1.39) 既往使用 OR=1.30 (95% CI, 1.21~1.41) ≥ 1.5 片 · d <sup>-1</sup> OR=1.41 (95% CI, 1.21~1.64) <0.74 片 · d <sup>-1</sup> OR=1.12 (95% CI, 0.94~1.33)
Kaye 2008 英国	1995.1.1-2005 年底	50~79 岁, 71% 为女性, 骨折病例数 1098, 对照例数 10923	髋骨骨折 RR=0.9 (95% CI, 0.7~1.1)
Lee 2013 韩国	2005.1-2006.6	≥ 65 岁, 73.5% 为女性, 骨折病例数 24710, 对照例数 98642	髋骨骨折 OR=1.34 (95 % CI, 1.24~1.44) 同服双磷酸盐 OR= 1.71 (95%CI, 1.31~2.23) 非双磷酸盐 OR=1.30 (95%CI, 1.19~1.42)
Pouwels 2010 荷兰	1991.1.1-2002.12.31	≥ 18 岁, 73% 为女性, 骨折病例数 6763, 对照例数 26341	髋骨骨折 OR=1.20 (95%CI, 1.04~1.40) <1DDD OR=1.21 (95%CI, 0.93~1.57) >1.75DDD OR=1.35 (95%CI, 1.02~1.77) ≤ 3 个月 OR=1.26 (95%CI, 0.94~1.68) >36 个月 OR=1.09 (95%CI, 0.81~1.47)
Reyes2012 西班牙	2007.1-2010.12	≥ 50 岁, 77% 为女性, 骨折病例数 358, 对照例数 698	OR= 1.24 (95% CI, 0.93~1.65)
Targownik2008 加拿大	1996.4-2004.3	≥ 50 岁, 70% 为女性, 骨折病例数 15792, 对照例数 47289	所有骨折 ≥ 7 年 OR=1.92 (95%CI, 1.16~3.18) 脊骨骨折 ≥ 5 年 OR=1.62 (95%CI, 1.02~2.58) ≥ 7 年 OR=4.55 (95%CI, 1.68~12.29)
Vestergaard2006 丹麦	2000.1.1-2000.12.31	平均 43 岁, 52% 为女性, 骨折病例数 124655, 对照例数 373962	所有骨折 OR=1.18 (95%CI, 1.12~1.43) 髋骨 OR = 1.45 (95%CI, 1.28~1.65) 脊骨 OR = 1.60 (95%CI, 1.25~2.04 )
Yang 2006 英国	1987.5-2003.3	≥ 50 岁, 79% 为女性, 骨折病例数 13556, 对照例数 135386	髋骨骨折 >1 年 OR=1.44 (95%CI, 1.30~1.59) >1.75DDD OR=2.65 (95%CI, 1.80~3.90) ≤ 1.75DDD OR=1.40 (95%CI, 1.26~1.54) 1 年 OR=1.22 (95%CI, 1.15~1.30) 2 年 OR=1.41 (95%CI, 1.28~1.56) 3 年 OR=1.54 (95%CI, 1.37~1.73) 4 年 OR=1.59 (95%CI, 1.39~1.80)

注: <sup>1)</sup>DDDs: defined daily doses, 限定日剂量; <sup>2)</sup>OR: odds ratio, 比值比

criteria of causation) 应用到药物警戒和药物流行病学, 包括强度 (strength)、量效关系 (biological gradient)、合理性 (plausibility)、结果的一致性 (consistency)、时序性 (temporality) 等。对于 PPI 导致骨折的不良反应, 笔者用希尔因果关系准则进行分析。

3.1 强度

从流行病学的角度来看, RR<2 被认为是弱的联系。在分析药物的不良反应时, Sir Austin Bradford-Hill 认为相对于弱的联系, 强的联系更有可能成为诱因, 弱的联系可能是混杂因素的

偏倚<sup>[39]</sup>。但从药物流行病学来看, 很少能发现 RR>2 的药物不良反应, 尤其是严重的不良反应, 因为 RR>2 的药物由于安全性的问题而无法通过新药审评上市。文献报道的 PPI 长期应用与骨折的关系, 大部分研究的 OR/RR/RH 值 <2, 病因学联系比较弱, 可能为研究偏倚所致。但是在一些特定人群、更高剂量、更长使用时间的研究中得到的风险比值较高。Mello 等<sup>[30]</sup>的研究发现对于 HCV 抗体阳性的男性, 随访 10 年, 骨折发生 HR=3.87 (95%CI, 2.46~6.08)。Roux 等<sup>[28]</sup>开展的一项研究对象为 55~79 岁绝经后女性的研究结果表明, 平



均随访 6.1 年, 脊骨骨折发生  $RR=3.50$  (95%CI, 1.14~8.44), 其中 >65 岁的患者脊骨骨折  $RR=3.62$  (95%CI, 1.63~8.08)。Chiu 等<sup>[24]</sup> 的研究表明, 50 岁以上的患者, PPI 剂量 >70DDD,  $OR=2.51$  (95%CI, 1.77~3.55)。高龄、绝经后女性本就是骨质疏松性骨折的高危人群, 因此在这些患者中使用 PPI 导致骨折的风险也较高。

### 3.2 量效关系

Yang 等<sup>[18]</sup> 认为长期 PPI 治疗, 尤其是高剂量, 与髌骨骨折的风险增加有关。这项研究分析了 50 岁以上者发生髌骨骨折的危险因素, 多元回归分析显示 PPI 是危险因素之一。PPI 使用超过 1 年髌骨骨折发生  $OR=1.44$  (95%CI, 1.30~1.59)。从剂量效应来看, PPI 平均剂量 <1.75DDD, 髌骨骨折  $OR=1.40$  (95%CI, 1.26~1.54); 平均剂量 >1.75DDD,  $OR=2.65$  (95%CI, 1.80~3.90)。从时间效应来看, 使用 PPI 时间为 1 年者髌骨骨折的  $OR=1.22$  (95%CI, 1.15~1.30), 使用 2 年者髌骨骨折的  $OR=1.41$  (95%CI, 1.28~1.56), 使用 3 年者的髌骨骨折  $OR=1.54$  (95%CI, 1.37~1.73), 使用 4 年者髌骨骨折的  $OR=1.59$  (95%CI, 1.39~1.80)。从流行病学的角度看,  $OR<2$ , 考虑的因素仅仅为数据库中校正的因素; 如果考虑社会、经济因素等的影响, 经过调整的 OR 值可能就没有统计学意义。Targownik 等<sup>[22]</sup> 研究了 1996-2004 年加拿大 50 岁以上患者的脊柱、腕和髌骨骨折与 PPI 的关系。发现 PPI 治疗 1 年所有骨折的  $OR=0.99$  (95%CI, 0.90~1.11), 2 年的  $OR=0.94$  (95%CI, 0.82~1.07), 3 年的  $OR=0.92$  (95%CI, 0.78~1.07), 4 年的  $OR=1.05$  (95%CI, 0.86~1.27), 5 年的  $OR=1.16$  (95%CI, 0.91~1.46), 6 年的  $OR=1.28$  (95%CI, 0.93~1.77), 7 年 PPI 的  $OR=1.92$  (95%CI, 1.16~3.18)。PPI 使用 1 年的髌骨骨折  $OR=1.22$  (95%CI, 1.15~1.30), PPI 使用 5 年的髌骨骨折  $OR=1.62$  (95%CI, 1.02~2.58), PPI 使用 7 年的髌骨骨折  $OR=4.55$  (95%CI, 1.68~12.29)。研究结果表明, 使用 PPI 5 年后的髌骨骨折、7 年后的所有骨质疏松相关的骨折发

生率增高。由此来看, 骨折风险与 PPI 使用存在剂量量效和时间量效的关系, 使用 PPI 剂量越大、时间越长, 骨折风险越高。

### 3.3 合理性

体外实验中碳酸钙的溶解是 pH 依赖的, pH 升高, 碳酸钙的溶解和解离减慢。在 O'Connell 等<sup>[8]</sup> 开展的一项随机交叉试验中, 研究对象为 18 名 65~89 岁的健康女性, 服用奥美拉唑  $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 连续 7d, 用钙同位素示踪不同肠段钙的吸收, 结果发现服用 PPI 者肠道钙的吸收减少。而 Hansen 等<sup>[17]</sup> 研究中, 21 位绝经后女性, 年龄平均 58 岁, 服用奥美拉唑  $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ , 连续服用 30d, 用同位素示踪, 结果发现 PPI 并没有减少钙的吸收分数 (FCA, fractional calcium absorption)。由此来看, PPI 增加骨折风险的机制, 可能并不单纯的与减少肠道钙的吸收有关。

### 3.4 结果的一致性

在已报道的研究中, 并不都显示 PPI 的使用将增加骨折风险。Yu 等<sup>[27]</sup> 进行的年龄 >65 岁的骨质疏松骨折患者的队列研究中, 对骨折危险因素进行多因素回归分析研究, 发现使用 PPI 的女性的非脊柱骨折的风险增加,  $RH=1.34$  (95%CI, 1.10~1.64)。未补充钙剂的男性使用 PPI 的非脊柱骨折的风险增加,  $RH=1.49$  (95%CI, 1.04~2.14)。Kaye 等<sup>[20]</sup> 用英国 GPRD 数据库中 1995-2005 年的资料进行两期配对病例对照研究: I 期研究目的是发现髌骨骨折的危险因素, 主要危险因素定义为  $OR\geq 2$ ; II 期则为排除 I 期中所发现的主要危险因素的患者。在 II 期研究组与非 PPI 治疗组相比, PPI 治疗组的髌骨骨折发生  $RR=0.9$  (95%CI, 0.7~1.1)。对于没有骨折危险因素的 PPI 长期使用者并不增加骨折的风险。

### 3.5 时序性

根据已有的病例对照研究、前瞻性或回顾性的队列研究, 通过对使用和未使用 PPI 的患者进行分析和研究, 发现使用 PPI 后骨折风险升高, 但是发生骨折的时间在不同研究中并不

一致, 普遍发生在 1 年后。不过可以肯定的是, 随着 PPI 使用时间的延长, 骨折风险增加。

现有的 15 篇观察性研究显示, PPI 长期使用可增加导致髌骨、脊骨骨折的危险性, 但是关联性并不是很强。对这些研究进行的系统评价和 Meta 分析 OR 值也都小于 2, 合并数据的结果存在较大的异质性。亚组分析提示高剂量、长疗程有更高的骨折风险。因为原始研究均为观察性研究, 有的研究存在药物公司资金支持<sup>[20]</sup>, 按 GRADE 方法<sup>[40]</sup>对其质量评价为极低质量证据, 有待于今后更多高质量的循证证据来进一步评估发生骨折不良反应的风险。

#### 4 应对策略

鉴于 PPI 导致骨折的机制尚不明确, 目前关于预防 PPI 减少钙吸收、降低骨密度、增加骨折风险的研究较少, 因此现阶段的对策就是保障合理用药、预防骨质疏松。尽管现有的流行病学资料显示 PPI 可能增加骨折风险, 但是长期服用 (至少 1 年) 和 / 或使用高剂量的患者才是高危人群, 因此患者在治疗期间不应随意停药。治疗烧心一般疗程为 14d, 如果仍有烧心症状应及时就医, 并且 1 年内最多服用 3 个 14d 疗程。

对于长期使用 PPI 的患者应在适当的时候评估其用药方案, 选择最小维持剂量, 并且考虑间歇用药, 可以降低骨折风险。研究中发现五种 PPI 在增加骨折风险方面并无差异, 更换不同品种的 PPI 并不能降低风险。关于 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 (H<sub>2</sub>RA) 的研究也有阳性结果<sup>[33]</sup>, 但是风险比 PPI 小, 考虑换用 H<sub>2</sub>RA 可能收益大于风险。

对于胃酸抑制引起的钙吸收减少, 可以适当补充钙剂和维生素 D。成人每日钙摄入的推荐量为 800mg, 绝经后妇女和老年人每日钙摄入的推荐量为 1 500mg, 每日钙摄入最大量不超过 2 000mg。我国人群饮食中的钙大概有 400~450mg·d<sup>-1</sup>, 一次补充钙量不要超过 500mg, 建议与食物同服或饭后服用。钙剂应首选碳酸钙, 因其钙吸收率与牛奶相似, 或可选择葡萄糖酸钙、乳酸钙、氨基酸螯合钙等,

但不建议选择从牡蛎等贝壳中提取的钙剂, 可能含有重金属<sup>[41]</sup>。

另外, 补钙的同时应适量补充维生素 D 可促进钙的吸收。维生素 D 制剂有维生素 D<sub>2</sub> (麦角钙化醇, ergocalciferol)、维生素 D<sub>3</sub> (胆钙化醇, cholecalciferol) 等。维生素 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (骨化三醇, calcitriol) 是维生素 D 的活性形式, 肝肾功能不良者应使用此制剂。

#### 【参考文献】

- [1] Jain KS, Shah AK, Bariwal J, et al. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders [J]. Bioorg Med Chem, 2007, 15(3): 1181-1205.
- [2] Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure [J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1115-1127.
- [3] FDA. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitor. [EB/OL]. 2014-03-25. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ueM213206.htm>
- [4] Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) [J]. Osteoporos Int, 2000, 11(10): 897-904.
- [5] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures [J]. Lancet, 2002, 359(9319): 1761-1767.
- [6] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures [J]. Osteoporos Int, 2006, 17(12): 1726-1733.
- [7] James WP, Branch WJ, Southgate DA. Calcium binding by dietary fibre [J]. Lancet, 1978, 1(8065): 638-639.
- [8] O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial [J]. Am J Med, 2005, 118(7): 778-781.
- [9] Graziani G, Badalamenti S, Como G, et al. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion [J]. Nephron, 2002, 91(3): 474-479.
- [10] Gagnemo-Persson R, Samuelsson A, Hakanson R, et al. Chicken parathyroid hormone gene expression in response to gastrin, omeprazole, ergocalciferol, and restricted food intake [J]. Calcif Tissue Int, 1997, 61(3): 210-215.
- [11] Hyun JJ, Chun HJ, Keum B, et al. Effect of omeprazole on the expression of transcription factors in osteoclasts and osteoblasts [J]. Int J Mol Med, 2010, 26(6): 877-883.

- [12] Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, et al. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>,K(+) -ATPase, on bone resorption in humans [J]. *Calcif Tissue Int*, 1993, 53(1): 21-25.
- [13] Sahara T, Itoh K, Debari K, et al. Specific biological functions of vacuolar-type H(+)-ATPase and lysosomal cysteine proteinase, cathepsin K, in osteoclasts [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 270(2): 152-161.
- [14] Ozdil K, Kahraman R, Sahin A, et al. Bone density in proton pump inhibitors users: a prospective study [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(9): 2255-2260.
- [15] Fossmark R, Stunes AK, Petzold C, et al. Decreased bone mineral density and reduced bone quality in H(+)/K(+) ATPase beta-subunit deficient mice [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(1): 141-147.
- [16] Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(1): 67-79.
- [17] Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(12): 2786-2795.
- [18] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture [J]. *JAMA*, 2006, 296(24): 2947-2953.
- [19] Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 93-101.
- [20] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(8): 951-959.
- [21] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture [J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(2): 76-83.
- [22] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures [J]. *CMAJ*, 2008, 179(4): 319-326.
- [23] Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 22(3): 903-910.
- [24] Chiu HF, Huang YW, Chang CC, et al. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19(11): 1131-1136.
- [25] Reyes C, Formiga F, Coderch M, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region [J]. *Bone*, 2013, 52(2): 557-561.
- [26] Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate [J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(9): 1016-1022.
- [27] Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults [J]. *Calcif Tissue Int*, 2008, 83(4): 251-259.
- [28] Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole [J]. *Calcif Tissue Int*, 2009, 84(1): 13-19.
- [29] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(9): 765-771.
- [30] Mello M, Weideman RA, Little BB, et al. Proton pump inhibitors increase the incidence of bone fractures in hepatitis C patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9): 2416-2422.
- [31] Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 344: e372.
- [32] Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(4): 1161-1168.
- [33] Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication [J]. *Bone*, 2011, 48(4): 768-776.
- [34] Ye X, Liu H, Wu C, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(9): 794-800.
- [35] Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies [J]. *Am J Med*, 2011, 124(6): 519-526.
- [36] Eom CS, Park SM, Myung SK, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies [J]. *Ann Fam Med*, 2011, 9(3): 257-267.
- [37] Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(7): 1209-1219.
- [38] 王小蕾, 王蔚虹, 董欣红. 质子泵抑制剂对骨折风险影响的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(2): 216-223.
- [39] Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria [J]. *Drug Saf*, 2002, 25(6): 467-471.
- [40] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- [41] 衣淑华, 衣淑珍. 质子泵抑制剂引发骨质疏松的病变机制和治疗策略 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2012, 39(1): 61-64.