

## 老年患者长期应用质子泵抑制剂对骨质疏松的影响研究\*

赵丽伟,刘改芳,吴婧,孟霞,朱新影

(河北医科大学第三医院消化科,石家庄 050051)

**[摘要]** **目的** 探讨老年患者长期应用质子泵抑制剂(PPI)对骨质疏松的影响。**方法** 选取2011年1月至2015年1月期间该院收治的消化性溃疡患者150例为观察组,选取同期健康体检老年人150例为对照组。记录两组人群年龄、身高、体质量、PPI用药时间,采用骨密度测定仪检测患者治疗前后骨密度变化情况,包括腰椎L<sub>1-4</sub>、桡骨密度及尺骨骨密度。观察并记录观察组老年患者治疗前、治疗半年、治疗1年及2年后骨密度变化情况。**结果** 治疗后,观察组患者胃泌素明显增多,血钙水平及骨密度明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组老年患者腰椎、桡骨及尺骨骨密度明显低于对照组( $P<0.05$ )。随着PPI用药时间的延长,老年患者腰椎、桡骨及尺骨骨密度均呈下降趋势。**结论** 老年患者长期应用PPI会造成骨密度降低。

**[关键词]** 质子泵抑制剂;骨质疏松;骨密度;老年

**[中图分类号]** R591.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)13-1768-02

## Effects of elderly patients with long-term use of proton pump inhibitors for osteoporosis\*

Zhao Liwei, Liu Gai fang, Wu Jing, Meng Xia, Zhu Xinying

(Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of long-term proton pump inhibitor on osteoporosis in elderly patients. **Methods** A total of 150 patients with peptic ulcer treated in our hospital from January 2011 to January 2015 were selected as the observation group. 150 healthy subjects were selected as the control group. The age, height, body weight and PPI time of the two groups were recorded. The changes of bone mineral density before and after treatment were measured by bone mineral density analyzer, including lumbar L<sub>1-4</sub>, radial density and ulna density. The changes of bone mineral density were observed and recorded in the observation group before treatment, six months, 1 year and 2 years after treatment. **Results** After treatment, the levels of gastrin were significantly increased in the observation group, and the serum calcium concentration and bone mineral density were significantly decreased ( $P<0.05$ ). The density of lumbar vertebrae, radius and ulna was significantly lower in observation group than those of control group ( $P<0.05$ ). With the prolongation of PPIs, lumbar vertebrae, radius and ulna density in observation group showed a decreasing trend. **Conclusion** Long-term application of proton pump inhibitors in elderly patients can cause bone loss.

**[Key words]** proton pump inhibitors; osteoporosis; bone density; elderly

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)即 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶抑制剂,是一种强效抑酸药,主要用于与消化道有关的疾病治疗<sup>[1]</sup>。传统认为,PPIs 在治疗相关疾病如胃食管反流中效果明确,安全性高,不良反应小,因此部分患者采用长期服用该药来控制疾病进展<sup>[2]</sup>。然而,近年发现,长期使用PPIs 可能使患者出现如维生素 B<sub>12</sub> 吸收障碍、高胃泌素血症及骨质疏松等症<sup>[3]</sup>。本研究选取2011年1月至2015年1月期间本院收治的消化性溃疡患者150例为观察组,同时选取同期健康体检老年人150例为对照组,分析并探讨老年患者长期应用PPIs 对骨质疏松的影响,为临床上诊治和预防提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2011年1月至2015年1月期间本院收治的消化性溃疡患者150例为观察组。其中,男79例,女71例;年龄60~77岁,平均(67.49±4.16)岁;病程1~18年,平均(5.11±2.43)年。PPI服用时间2~5年,平均(3.12±0.42)年。纳入标准<sup>[4]</sup>:符合消化性溃疡诊断标准;签署知情同意书。排除标准:合并恶性肿瘤患者;骨折患者;药物过敏者;有骨质疏松症状或病史者;补钙或使用影响骨代谢药物者。选取同期健康体检老年人150例为对照组,两组人群性别、年龄等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

**1.2 方法** 记录两组人群年龄、身高、体质量、PPI用药时间,

采用骨密度测定仪检测患者治疗前后骨密度变化,包括腰椎L<sub>1-4</sub>、桡骨及尺骨。观察并记录观察组老年患者治疗前、治疗半年、治疗1年及治疗2年后骨密度变化情况。

表1 两组临床资料比较

项目	观察组 (n=150)	对照组 (n=150)	t/χ <sup>2</sup>	P
性别(男/女)	79/71	80/70	0.01	>0.05
平均年龄(±s,岁)	67.49±4.16	67.43±4.18	0.12	>0.05
BMI(±s,kg/m <sup>2</sup> )	24.19±2.14	24.22±2.21	0.12	>0.05
合并冠心病(n)	78	81	0.12	>0.05
合并脑梗死(n)	72	69	0.12	>0.05

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用t检验;计数资料用率表示,组间采用χ<sup>2</sup>检验,检验水准 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 观察组治疗前后临床指标变化** 治疗后,观察组患者胃泌素明显增多,血钙水平及骨密度明显下降,差异有统计学意

\* 基金项目:河北省卫生厅科研项目(20120335)。 作者简介:赵丽伟(1978—),硕士,主治医师,主要从事消化科方面研究。

义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 观察组治疗前后临床指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	t	P
胃泌素 (pg/mL)	133.52 ± 9.12	342.14 ± 23.23	102.38	<0.05
维生素 B <sub>12</sub> (pg/mL)	385.23 ± 25.32	371.23 ± 28.34	1.29	>0.05
血钙 (mmol/L)	2.24 ± 0.08	2.01 ± 0.03	32.97	<0.05
血镁 (mmol/L)	0.99 ± 0.06	0.98 ± 0.06	1.44	>0.05
骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	0.70 ± 0.07	0.55 ± 0.04	22.77	<0.05

2.2 观察组与对照组骨密度比较 观察组老年患者腰椎、桡骨及尺骨骨密度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 治疗前两组人群骨密度对比 ( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

项目	观察组 (n=150)	对照组 (n=150)	t/χ <sup>2</sup>	P
腰椎 L <sub>4-4</sub>	0.73 ± 0.07	1.09 ± 0.12	31.74	<0.05
桡骨	0.71 ± 0.08	1.04 ± 0.11	29.71	<0.05
尺骨	0.63 ± 0.06	1.02 ± 0.11	38.12	<0.05

2.3 观察组骨密度随时间变化情况 随着 PPI 用药时间的延长, 观察组腰椎、桡骨及尺骨骨密度均呈下降趋势, 见表 4。

表 4 不同时间点观察组骨密度比较 ( $\bar{x} \pm s, g/cm^2$ )

组别	服药前	用药半年	用药 1 年	用药 2 年
腰椎 L <sub>4-4</sub>	0.73 ± 0.07	0.70 ± 0.08	0.65 ± 0.07	0.57 ± 0.06
桡骨	0.71 ± 0.08	0.67 ± 0.07	0.63 ± 0.07	0.56 ± 0.06
尺骨	0.63 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.60 ± 0.06	0.51 ± 0.04

### 3 讨 论

PPI 通过干扰胃酸分泌的最终步骤, 从而影响胃酸的分泌, 其抑酸效果明确, 持续时间长, 在临床上用于治疗或长期维持消化道酸相关疾病<sup>[5-7]</sup>。对于如上消化道出血高危患者, 需长期应用 PPI 药物, 以预防、缓解疾病的发生。但经过长期的观察发现, 长期应用 PPI 药物的患者常表现出特异性症状, 骨质疏松是其中的一种<sup>[7-9]</sup>。PPI 长期应用可以降低胃酸浓度, 使胃内 pH 值升高, 进而影响一些微量元素和维生素的吸收, 如钙吸收减少, 进而出现骨质疏松。对于老年患者来说, 如果需长期应用 PPI 药物, 很可能伴随潜在骨质疏松危险, 此时则更易发生骨折等危险事件, 危及老年患者生命健康<sup>[10-12]</sup>。因此本研究主要探讨老年患者长期应用 PPI 后对骨质疏松的影响。

骨质疏松是一种表现为骨量减少及骨微结构破坏的疾病, 骨质疏松患者因骨脆性增加更易造成骨折的发生。蒋绚等<sup>[13]</sup>在调查中发现, 服用 PPI 说明书常规量相比半量者髋关节及腰椎发生骨质疏松的比例更高, 骨含量减少和骨密度正常的比例均更低。该结果表明半量或常规量长期服用 PPI 髋骨骨密度呈下降趋势, 但目前 PPI 药物引起骨质疏松的发病机制尚不清楚。本研究发现, 治疗后观察组患者胃泌素明显增多, 血钙浓度及骨密度明显下降。腰椎、桡骨及尺骨的松质骨比例高, 对于骨密度的变化反应更加明显, 因此选择上述骨密度值进行比较。结果发现, 长期应用 PPI 后, 对老年患者血钙水平及骨密度均存在一定影响。为了进一步观察骨密度下降情况, 对观察组用药后半年、1 年、2 年均进行骨密度测量, 结果发现, 随着

PPI 用药时间的延长, 老年患者腰椎、桡骨和尺骨骨密度均呈下降趋势。

董锐等<sup>[14]</sup>运用 Meta 分析对应用抑酸剂及骨质疏松性骨折关系进行研究, 结果发现, PPI 对骨折风险的影响具有统计学意义, 说明从纳入的 11 篇文献数据来看, 长期应用 PPI 将提高骨折风险, 这与本研究结果基本相符。研究认为, 钙进入上消化道时遇酸游离, 变成可吸收离子钙形式, 当应用 PPI 后, 强效的抑酸效果降低了上消化道内酸性环境, 影响人体对钙的正常吸收<sup>[15]</sup>。长期应用 PPI, 导致低钙血症, 反射性促进骨质吸收, 进一步导致骨质疏松的发生。因此, 对于长期应用 PPI 的患者, 尤其是老年患者, 应改进膳食结构安排, 适当进行钙剂补充, 有利于避免骨质疏松引起的骨折发生。同时, 建议长期应用 PPI 的患者定期进行骨密度监测, 以便及时调整干预措施。

综上所述, 老年患者长期应用 PPI 会造成骨密度降低, 为预防药物引起的骨质疏松发生, 临床上应给予相应的预防措施, 并定期检测骨密度。

### 参考文献

- [1] Moayyedi P, Yuan Y, Leontiadis G, Canadian association of gastroenterology position statement: hip fracture and proton pump inhibitor therapy: a 2013 update[J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27(10):593.
- [2] Moberg LME, Nilsson PM, Samsioe G, et al. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study[J]. Maturitas, 2014, 78(4):310-315.
- [3] Takasugi S, Ashida K, Maruyama S, et al. A combination of a dairy product fermented by lactobacilli and galactooligosaccharides shows additive effects on mineral balances in growing rats with hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor[J]. Biol Trace Elem Res, 2013, 153(1/3):309-318.
- [4] 刘辽, 杨代喜, 蒋丹, 等. 康复新液联合泮托拉唑治疗消化性溃疡疗效及安全性的系统评价[J]. 中成药, 2014, 36(3):491-497.
- [5] Solomon DH, Diem SJ, Ruppert K, et al. Bone mineral density changes among women initiating proton pump inhibitors or H<sub>2</sub> receptor antagonists: a SWAN cohort study[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(2):232-239.
- [6] 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]. 国际药学研究杂志, 2012, 39(1):61-64.
- [7] 张伟, 刘彦, 姜春燕, 等. 质子泵抑制剂与骨代谢关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(20):2371-2374.
- [8] Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I, et al. Hyperparathyroidism associated with long-term proton pump inhibitors independent of concurrent bisphosphonate therapy in elderly adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(10):2070-2073.
- [9] 王国建, 陈建. 质子泵抑制剂过度使用常见不良事件的循证评价[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11):919-922.
- [10] 张颖, 于晓峰, 张赣生, 等. 质子泵抑制剂对髋部骨折影响的 Meta 分析[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(3):212-217.

高宫颈高级别鳞状上皮内病变检出的预测值,减少了阴道镜和宫颈活检创伤性检查、不必要的患者心理压力和经济负担,特别在细胞学医师缺乏、医疗资源缺乏的地区实施。细胞免疫化学 p16/Ki-67 双染有可能成为实现宫颈细胞学精准筛查的有效辅助方法之一。

#### 参考文献

- [1] 文华清,耿源源,蔡金凤,等. p16 和 Ki-67 蛋白在宫颈上皮内瘤变中的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(7):613-616.
- [2] Barber BR, Biron VL, Klimowicz AC, et al. Molecular predictors of locoregional and distant metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg,2013,42(1):53.
- [3] 朱晓娟,赵华,詹惠英. DNA 倍体分析在宫颈病变筛查中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(9):1294-1296.
- [4] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol,1999,189(1):12-19.
- [5] Liebrich C, Brummer O, Von Wasielewski R, et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents[J]. Eur J Gynaecol Oncol,2009,30(1):45-48.
- [6] Luyten A, Scherbring S, Reinecke-Lüthge A, et al. Risk-adapted primary HPV cervical cancer screening project in Wolfsburg, Germany—experience over 3 years[J]. J Clin Virol,2009,46(Suppl 3):S5-10.
- [7] Böcking A, Nguyen VQ. Diagnostic and prognostic use of DNA image cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma[J]. Cancer,2004,102(1):41-54.
- [8] Reich O, Ballon M. DNA cytometry as a first-line method for diagnosis of cervical precancer with respect to clinical behaviour[J]. Eur J Gynaecol Oncol,2010,31(4):372-374.
- [9] 林丹,罗新,蒋学风,等. DNA 倍体分析联合高危型人乳头瘤病毒检测筛查宫颈病变[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(7):531-534.
- [10] Grote HJ, Nguyen HV, Leick AG, et al. Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA image cytometry[J]. Cancer Cytopathol,2004,102(6):373-379.
- [11] Samir R, Asplund A, Tot T, et al. High-risk HPV infection and CIN grade correlates to the expression of c-myc, CD4+, FHIT, E-cadherin, Ki-67, and p16INK4a[J]. J Low Genit Tract Dis,2011,15(4):280-286.
- [12] Mimica M, Tomic S, Kardum G, et al. Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection[J]. Int J Gynecol Cancer,2010,20(1):116-119.
- [13] Del Pino M, Garcia S, Fusté V, et al. Value of p16 (INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1[J]. Am J Obstet Gynecol,2009,201(5):488.
- [14] Maniar KP, Sanchez B, Paintal A, et al. Role of the biomarker p16 in downgrading in 2 diagnoses and predicting higher-grade lesions[J]. Am J Surg Pathol,2015,39(12):1708-1718.
- [15] Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triaging pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 dual-stained cytology[J]. Gynecol Oncol,2011,121(3):505-509.
- [16] Donà MG, Vocaturo A, Giuliani M, et al. p16/Ki-67 dual staining in cervico-vaginal cytology: correlation with histology, human papillomavirus detection and genotyping in women undergoing colposcopy[J]. Gynecol Oncol,2012,126(2):198-202.
- [17] Solares C, Velasco J, Álvarez-Ruiz E, et al. Expression of p16/Ki-67 in ASC-US/LSIL or normal cytology with presence of oncogenic HPV DNA[J]. Anticancer Res,2015,35(11):6291-6295.
- [18] Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal papanicolaou cytology: PALMS study results[J]. Cancer Cytopathol,2015,123(6):373-381.
- [19] Fowler LJ, Lachar WA. Application of immunohistochemistry to cytology[J]. Arch Pathol Lab Med,2008,132(3):373-383.
- [20] Zhong P, Li J, Gu Y, et al. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(3):2979-2986.

(收稿日期:2016-11-28 修回日期:2017-01-16)

(上接第 1769 页)

- [11] Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)[J]. Am J Gastroenterol,2012,107(9):1361-1369.
- [12] 司小北,蓝宇.长期使用质子泵抑制剂的不良反应[J].药物不良反应杂志,2015,17(3):218-221.
- [13] 蒋绚,张庆文,张振宇,等.长期应用质子泵抑制剂的风险观察[J].中华医学杂志,2014,94(4):284-288.
- [14] 董锐,项征,林汉生,等.应用抑酸剂与骨质疏松性骨折关系的 Meta 分析[J].中国组织工程研究,2014,18(33):5402-5406.
- [15] Roux C, Goldstein JL, Zhou X, et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors[J]. Osteoporos Int,2012,23(1):277-284.

(收稿日期:2016-11-27 修回日期:2017-01-15)