

长期使用质子泵抑制剂对老年患者骨代谢和骨密度的影响

杜绣琳

(上海邮电医院药剂科,上海 200040)

摘要:目的 探讨长期使用质子泵抑制剂对老年患者骨代谢和骨密度的影响。**方法** 连续收集因反流性食管炎需要长期服用质子泵抑制剂的老年患者 50 例作为观察组,同期收集 50 例健康老年人作为对照组。比较两组的骨密度和骨代谢情况。**结果** 入组时,两组患者股骨颈骨密度差异无统计学意义(0.80 ± 0.10 vs 0.79 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.708$)。3 个月和 6 个月时,观察组股骨颈骨密度均显著低于对照组[(0.73 ± 0.10 vs 0.82 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.000$)和(0.68 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.000$)]。两组研究对象入组时降钙素、骨钙素、碱性磷酸酶和 I 型胶原羧基末端肽均差异无统计学意义($P>0.05$)。6 个月时,观察组降钙素、骨钙素和碱性磷酸酶均显著低于对照组[(221.87 ± 68.82 vs 251.53 ± 58.72 ng · L⁻¹, $P=0.023$)、(9.82 ± 2.56 vs 11.66 ± 2.88 μg · L⁻¹, $P=0.001$)、(10.47 ± 2.18 vs 12.66 ± 1.75 μg · L⁻¹, $P=0.000$)]。I 型胶原羧基末端肽显著高于对照组(253.85 ± 51.66 vs 225.39 ± 52.88 ng · L⁻¹, $P=0.008$)。**结论** 长期使用质子泵抑制剂可导致骨破坏增加,进而导致骨质疏松。

关键词:质子泵抑制剂;骨代谢;骨密度;老年患者

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.031

Effects of long-term use of proton pump inhibitors on bone metabolism and bone mineral density in elderly patients

DU Xiulin

(Department of Pharmacy, Shanghai Post and Telecommunications Hospital, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of long-term use of proton pump inhibitors on bone metabolism and bone mineral density in elderly patients. **Methods** 50 elderly patients with reflux esophagitis who required long-term use of proton pump inhibitors were collected as the observation group, while 50 healthy elderly people were collected as the control group. Bone mineral density and bone metabolism were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in bone mineral density of neck of femur (0.80 ± 0.10 vs 0.79 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.708$). At 3 months and 6 months after treatment, the bone mineral density of neck of femur in the observation group was lower than that in the control group [(0.73 ± 0.10 vs 0.82 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.000$) and (0.68 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.09 g · cm⁻², $P=0.000$)]. There were no significant differences between the two groups in calcitonin, osteocalcin, alkaline phosphatase and collagen carboxy terminal peptide of type I when admission ($P>0.05$). At 6 months later, compared with the control group, the levels of calcitonin, osteocalcin, alkaline phosphatase [(221.87 ± 68.82 vs 251.53 ± 58.72 ng · L⁻¹, $P=0.023$), (9.82 ± 2.56 vs 11.66 ± 2.88 μg · L⁻¹, $P=0.001$), (10.47 ± 2.18 vs 12.66 ± 1.75 μg · L⁻¹, $P=0.000$)] in the observation group were decreased, but the level of collagen carboxy terminal peptide of type I (253.85 ± 51.66 vs 225.39 ± 52.88 ng · L⁻¹, $P=0.008$) was increased. **Conclusions** Long-term use of proton pump inhibitors can lead to increased bone destruction, which results in the development of osteoporosis.

Keywords: proton pump inhibitor; bone metabolism; bone mineral density; elderly patients

质子泵抑制剂是临床上常用的药物,可以通过抑制 H⁺-K⁺-ATP 酶,进而抑制胃酸的分泌,对胃溃疡、反流性食管炎患者疗效显著^[1-3]。近些年,质子泵抑制剂的使用呈增长趋势^[4-5],然而长期使用质子泵抑制剂可以改变胃肠道菌群平衡^[6],可影响营养物质的吸收。研究显示长期使用质子泵抑制剂可导致住院患者艰难梭状芽孢杆菌感染率增加,进

而导致患者住院时间和住院费用增加^[7-8]。最近的研究显示长期使用质子泵抑制剂可导致骨质疏松,其机制可能是通过抑制营养液中钙等骨代谢相关指标的吸收^[9]。但也有研究表明长期使用质子泵抑制剂并不影响患者骨密度(BMD)和骨代谢水平^[10]。目前,相关研究是相互矛盾的。因此有必要对此进行进一步探讨。本研究旨在探讨长期使用质子泵抑制剂对老年患者骨代谢和 BMD 的影响,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集上海邮电医院 2015 年 1—12 月收治的因反流性食管炎需长期服用质子泵抑制剂的患者,纳入标准:(1)反流性食管炎;(2)年龄≥60 岁;(3)需服用质子泵抑制剂≥12 个月;(4)同意参与本研究。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)甲状腺功能不全;(3)血液系统疾病;(4)系统性红斑狼疮等免疫性疾病;(5)预计生存期不足 6 个月;(6)肝肾等脏器功能不全;(7)既往有急性脑梗死等重大心血管疾病;(8)长期卧床;(9)骨质疏松需服用钙剂等影响 BMD 和骨代谢药物的患者;(10)服用雌激素的女性患者;(11)垂体、丘脑等内分泌系统疾病;(12)6 个月内曾服用质子泵抑制剂、抗生素、抑酸药、乳果糖和胃动力药;(13)研究期间放弃治疗、失访或转院;(14)因病情变化需停止研究的患者;(15)其他重大疾病。研究期间根据纳入标准和排除标准,共纳入因反流性食管炎需长期服用质子泵抑制剂的患者 50 例作为观察组,同期收集 50 例年龄和性别匹配的健康老年人作为对照组。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 观察组患者入院后给予奥美拉唑胶囊(常州四药制药有限公司)20 mg 口服,1 次/天,持续 6 个月。对照组给予安慰剂口服。测定治疗前后两组研究对象 BMD、降钙素(CT)、碱性磷酸酶(AP)、骨钙素(OC)、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRAP-5b)、转化生长因子-β1(TGF-β1)和 I 型胶原羧基末端肽(CCTP-I)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件完成数据分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。两组研究对象 BMD 等计量资料之间的差异采用独立样本 t 检验进行统计分析;两组研究对象性别等计数资料采用 χ^2 检验进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料的比较 两组研究对象性别、年龄、体质量指数和合并症等一般资料比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

2.2 治疗前后 BMD 水平的比较 入组时,两组患者股骨颈 BMD 差异无统计学意义(0.80 ± 0.10 vs 0.79 ± 0.09 g·cm⁻², $P = 0.708$)。3 个月和 6 个月时,观察组股骨颈 BMD 均显著低于对照组[(0.73 ± 0.10 vs 0.82 ± 0.09 g·cm⁻², $P = 0.000$)和(0.68 ± 0.11 vs 0.79 ± 0.09 g·cm⁻², $P = 0.000$)]。见图 1。

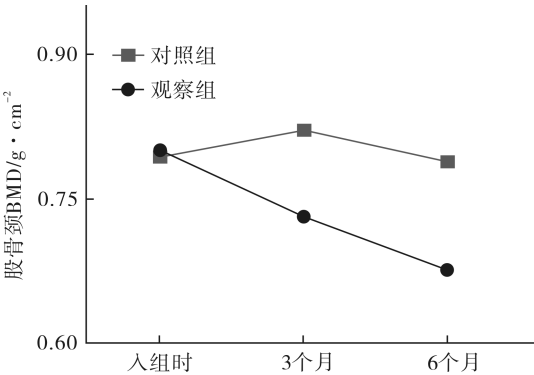


图 1 两组治疗前后 BMD 水平的比较

2.3 CT 和 OC 水平的比较 两组研究对象入组时 CT 和 OC 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。6 个月时,观察组 CT 和 OC 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P = 0.023$ 和 $P = 0.001$),具体数据见表 2。

2.4 AP 和 TRAP-5b 水平的比较 两组研究对象 AP 和 TRAP-5b 入组时和 6 个月时均差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 3。

2.5 TGF-β1 和 CCTP-I 水平的比较 入组时,两组 TGF-β1 和 CCTP-I 均差异无统计学意义($P > 0.05$)。6 个月时,与对照组比较,观察组 TGF-β1 水平显著降低($P = 0.000$);CCTP-I 显著升高($P = 0.008$),具体数据见表 4。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男性/ 例(%)	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ (kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	并发症/例(%)		
					原发性高血压	高脂血症	糖尿病
对照组	50	28(56.00)	67.22 ± 5.38	25.01 ± 3.31	8(16.00)	5(10.00)	2(4.00)
观察组	50	28(56.00)	67.39 ± 5.42	24.83 ± 3.28	6(12.00)	7(14.00)	4(8.00)
$t(\chi^2)$ 值		(0.000)	0.157	0.273	(0.332)	(0.379)	(0.709)
P 值		1.000	0.875	0.785	0.564	0.538	0.400

表 2 两组 CT 和 OC 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CT/ng · L ⁻¹		OC/ μ g · L ⁻¹	
		入组时	6 个月时	入组时	6 个月时
对照组	50	258.58 ± 58.58	251.53 ± 58.72	11.72 ± 2.51	11.66 ± 2.88
观察组	50	256.41 ± 51.57	221.87 ± 68.82	11.83 ± 2.42	9.82 ± 2.56
<i>t</i> 值		0.197	2.318	0.223	3.377
<i>P</i> 值		0.845	0.023	0.824	0.001

表 3 两组 AP 和 TRAP-5b 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	AP/IU · L ⁻¹		TRAP-5b/mIU · mL ⁻¹	
		入组时	6 个月时	入组时	6 个月时
对照组	50	95.88 ± 32.58	95.88 ± 32.58	4.88 ± 1.54	4.62 ± 1.17
观察组	50	98.82 ± 35.62	98.89 ± 35.82	4.82 ± 1.52	4.77 ± 1.08
<i>t</i> 值		0.431	0.440	0.196	0.666
<i>P</i> 值		0.668	0.661	0.845	0.507

表 4 两组 TGF- β 1 和 CCTP-I 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TGF- β 1/ μ g · L ⁻¹		CCTP-I/ng · L ⁻¹	
		入组时	6 个月时	入组时	6 个月时
对照组	50	12.76 ± 1.98	12.66 ± 1.75	224.28 ± 41.54	225.39 ± 52.88
观察组	50	12.19 ± 2.22	10.47 ± 2.18	228.58 ± 38.47	253.85 ± 51.66
<i>t</i> 值		1.355	5.539	0.537	2.722
<i>P</i> 值		0.179	0.000	0.592	0.008

3 讨论

虽然 2011 年美国食品药品监督管理局指出,长期使用质子泵抑制剂可导致骨质疏松,进而导致骨折风险增加,但质子泵抑制剂仍然是医院最常用的药物之一,关于质子泵抑制剂长期是否会影响 BMD 和骨代谢一直是比较有争议的话题。为探讨质子泵对骨代谢的影响,2017 年 Targownik 等^[11]研究纳入了 52 例长期使用(5 年)质子泵抑制剂的患者 52 例和 5 年内不使用质子泵抑制剂的志愿者,结果显示两组研究对象 BMD 和骨代谢水平差异无统计学意义($P>0.05$)。2012 年 Targownik 等^[12]研究显示虽然长期使用质子泵抑制剂的患者基础 BMD 水平较未使用质子泵抑制剂的患者低,但随访 10 年后,长期使用质子泵抑制剂的患者 BMD 丢失水平与未使用质子泵抑制剂的患者相比差异无统计学意义。Sharara 等^[10]研究纳入了 58 例健康年轻女性,平均年龄为(33.2 ± 7.5)岁,服用 12 周质子泵抑制剂后发现健康年轻女性志愿者骨代谢和 BMD 水平差异无统计学意义。而 2016 年 Takasugi 等^[13]研究的一

项动物研究则显示,长期使用质子泵抑制剂虽然不影响小鼠钙吸收水平,但可导致 BMD 降低,且可引起磷代谢紊乱。2013 年 Joo 等^[14]为评价质子泵抑制剂对 BMD 和骨代谢的影响,采用了去卵巢大鼠作为研究对象,并分析了参与破骨细胞分化和骨吸收的标志物,结果显示长期使用质子泵抑制剂可导致破骨细胞分化和骨吸收标志物水平增加,表明质子泵抑制剂长期使用可导致破骨活动增强,进而导致骨质疏松。目前关于质子泵抑制剂长期使用对 BMD 和骨代谢的影响是很有争议的,而且上述研究中,质子泵使用的剂量、持续时间、入组的研究对象等均存在差异,另外上述研究多选择将血钙水平作为骨代谢和钙吸收的指标,而血钙水平受多种因素影响,因此很难统一归纳。老年人是骨代谢变化较快、BMD 丢失较为严重的人群,因此我们选择老年人作为研究对象可能更有助于观察质子泵抑制剂对 BMD 和骨代谢的影响。本研究显示使用 6 个月质子泵抑制剂后,观察组患者 BMD 水平显著降低,且伴随着骨代谢指标的改变(CT、OC 和 AP 水平降

低,而 CCTP- I 显著升高)。成骨活动活跃时,CT、OC 和 AP 水平增高,CT、OC 和 AP 是成骨活动的标志物,其水平降低表明患者成骨活动减少^[15-16]。而 CCTP- I 则是破骨细胞活跃的标记,其水平升高提示长期使用质子泵抑制剂的患者破骨活动活跃^[17-18]。长期使用质子泵抑制剂可以通过降低成骨活动,增加破骨活动,进而导致患者 BMD 丢失,最终导致骨质疏松。

长期使用质子泵抑制剂导致患者成骨活动减少,破骨活动增加的机制尚不清楚,可能与以下机制有关:(1)长期使用质子泵抑制剂可导致维生素 B₁₂ 水平降低^[19],进而可导致同型半氨酸水平升高,同型半胱氨酸可通过破坏骨胶原的交联,进而导致破骨活动增加^[20-21]; (2)长期服用质子泵抑制剂可以导致甲状旁腺增生,分泌的甲状旁腺激素可以加速骨吸收^[22-23]; (3)酸性条件更有助于钙的吸收,质子泵抑制剂抑制酸的分泌,可导致钙吸收水平减少,进而导致成骨活动减少^[24]。

综上所述,长期使用质子泵抑制剂可导致成骨活动减少、破骨活动增强,进而导致骨质疏松,但目前相关仍有争议,尚需要进一步的多中心大样本量研究证实。

参考文献

- [1] PENG YL, LUO JC. The benefits and risks of proton pump inhibitor therapy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2016, 79(1): 1-2.
- [2] PUIG I, BAYLINA M, SÁNCHEZ-DELGADO J, et al. Systematic review and meta-analysis: triple therapy combining a proton-pump inhibitor, amoxicillin and metronidazole for *Helicobacter pylori* first-line treatment[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2740-2753.
- [3] PHILPOTT H, NANDURKAR S, ROYCE SG, et al. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(9): 985-993.
- [4] LAM JR, SCHNEIDER JL, QUESENBERRY CP, et al. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 821-829, e1.
- [5] LAZARUS B, CHEN Y, WILSON FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(2): 238-246.
- [6] GORDON D, YOUNG LR, REDDY S, et al. Incidence of clostridium difficile infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor[J]. *J Hosp Infect*, 2016, 92(2): 173-177.
- [7] RO Y, EUN CS, KIM HS, et al. Risk of clostridium difficile infection with the use of a proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(4): 581-586.
- [8] DOS SANTOS-SCHALLER O, BOISSET S, SEIGNEURIN A, et al. Recurrence and death after clostridium difficile infection: gender-dependant influence of proton pump inhibitor therapy[J]. *Springerplus*, 2016, 5(2): 430-438.
- [9] CHEN CH, LIN CL, KAO CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(6): 2117-2126.
- [10] SHARARA AI, EL-HALABI MM, GHAI TH OA, et al. Proton pump inhibitors have no measurable effect on calcium and bone metabolism in healthy young males: a prospective matched controlled study[J]. *Metab Clin Exp*, 2013, 62(4): 518-526.
- [11] TARGOWNIK LE, GOERTZEN AL, LUO Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(1): 95-101.
- [12] 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 study corrected from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2012, 107(9): 1361-1369.
- [13] TAKASUGI S, SHIOYAMA M, KITADE M, et al. Effects of proton pump inhibitor administration and intake of a combination of yogurt and galactooligosaccharides on bone and mineral metabolism in rats [J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 653.
- [14] JOO MK, PARK JJ, LEE BJ, et al. The effect of a proton pump inhibitor on bone metabolism in ovariectomized rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1267-1272.
- [15] EL-DORRY G, ASHRY H, IBRAHIM T, et al. Bone density, osteocalcin and deoxypyridinoline for early detection of osteoporosis in obese children[J]. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2015, 3(3): 413-419.
- [16] LING Y, GAO X, LIN H, et al. A common polymorphism rs1800247 in osteocalcin gene was associated with serum osteocalcin levels, bone mineral density, and fracture: the Shanghai Changfeng Study[J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(2): 769-779.
- [17] LI T, ZHAO S, SONG B, et al. Effects of transforming growth factor beta-1 infected human bone marrow mesenchymal stem cells on high-and low-metastatic potential hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20(12): 56-62.
- [18] WANG J, HE C, CHENG N, et al. Bone marrow stem cells response to collagen/single-wall carbon nanotubes-COOHs nanocomposite films with transforming growth factor Beta 1 [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(7): 4844-4850.
- [19] LINDER L, TAMBOUE C, CLEMENTS JN. Drug-induced vitamin B12 deficiency: A focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists[J]. *J Pharm Pract*, 2017, 30(6): 639-642.
- [20] KIM JI, MOON JH, CHUNG HW, et al. Association between homocysteine and bone mineral density according to age and sex in healthy adults[J]. *J Bone Metab*, 2016, 23(3): 129-134.
- [21] BEHERA J, BALA J, NURU M, et al. Homocysteine as a pathological biomarker for bone disease [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(10): 2704-2709.