

两种质子泵抑制剂治疗冠心病的临床研究

刘煜^{1*},任少琳¹,黄丽云¹,王军^{2#}(1.海南医学院第一附属医院药学部,海口 570102;2.海南医学院第一附属医院心内科,海口 570102)

中图分类号 R541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4533-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.19

摘要 目的:考察两种质子泵抑制剂治疗冠心病的有效性和安全性。方法:采用回顾性研究法,选取2015年6月—2016年5月在我院就诊的92例冠心病患者资料,按照治疗方案不同分为雷贝拉唑组(30例)、埃索美拉唑组(32例)和对照组(30例)。对照组患者采取基础治疗方案;雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者在对照组基础上于冠状动脉介入治疗前1天给予雷贝拉唑肠溶片和艾司奥美拉唑镁肠溶片各20 mg,po,bid。两用药组患者均以30 d为1个疗程,共治疗2个疗程。治疗前后分别检测两组患者的血尿酸水平、尿液pH值和血液中各离子(Na⁺、K⁺、Ca²⁺、Cl⁻)水平;观察两组患者治疗期间心血管不良事件、冠脉不良事件以及其他不良事件的发生情况。结果:治疗前,3组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3组患者的血尿酸、K⁺(对照组除外)、Ca²⁺、Cl⁻水平均显著下降,尿液pH值和血液中Na⁺水平均显著上升,且雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者的血尿酸和Ca²⁺水平均显著低于对照组,尿液pH值和Na⁺水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,雷贝拉唑组患者的血尿酸水平显著低于埃索美拉唑组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组尿液pH值和各离子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者急性血栓的发生率较对照组显著降低,关节肿痛的发生率较对照组显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);3组患者各项冠脉不良事件的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:雷贝拉唑和埃索美拉唑可以明显降低冠心病患者的血尿酸水平和急性血栓的发生率,提高尿液pH值和血液中Na⁺水平,但同时也会降低Ca²⁺水平,增加低钙血症或骨折风险,且会升高关节肿痛的发生率,故在临床实践中应根据患者具体情况调整给药方案。

关键词 质子泵抑制剂;雷贝拉唑;埃索美拉唑;痛风;冠心病;骨折

Clinical Study on 2 Kinds of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Coronary Heart Disease

LIU Yu¹, REN Shaolin¹, HUANG Liyun¹, WANG Jun²(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China; 2. Dept. of Cardiovascular Disease, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effectiveness and safety of 2 kinds of proton pump inhibitors in the treatment of coronary heart disease (CHD). **METHODS:** In retrospective study, a total of 92 patients with CHD were selected from our hospital during Jun. 2015-May 2016, and then divided into rabeprazole group (30 cases), esomeprazole group (32 cases) and control group (30 cases) according to therapy plan. Control group received basic therapy plan. Rabeprazole group and esomeprazole group were additionally given sodium rabeprazole enteric-coated tablets and Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets 20 mg, po,

- 杂志,2014,3(3):267-271.
- [9] Takeuchi T, Tanaka Y, Close D, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in Japanese subjects with rheumatoid arthritis: findings from a phase II a study[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(1):21-30.
- [10] Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(5):305-306.
- [11] van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, et al. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized double-blind, placebo-controlled pilot trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(11):2828-2836.
- [12] 厉彦山,姜林娣,张思,等. 不同浓度甲氨蝶呤对外周血单个核细胞表达和分泌白细胞介素-17的影响[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(8):535-537.
- [13] 刘升云,杨璐,张磊,等. 甲氨蝶呤联合小剂量泼尼松治疗类风湿关节炎的短期疗效与安全性[J]. 中华内科杂志,2013,52(12):1018-1022.
- [14] 于萍,任立敏,王秀茹,等. 甲氨蝶呤在人类类风湿关节炎治疗中不良反应的调查及分析[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(8):550-553.
- [15] 杨红,林杉,杨宏,等. 艾拉莫德对类风湿关节炎患者血管内皮生长因子及色素上皮衍生因子表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(1):68-71.
- [16] 吕晶,张宁,崔华东,等. 艾拉莫德联合功能锻炼治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 实用药物与临床,2015,18(12):1522-1524.
- [17] 郝春芳,刘毅,赵毅. 艾拉莫德在类风湿关节炎治疗中的研究[J]. 华西医学,2013,28(5):795-798.

* 主管药师。研究方向:质子泵抑制剂。电话:0898-66528106。E-mail:280093515@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:冠心病、心律失常介入治疗。E-mail:doctorwangjun@126.com

(收稿日期:2016-12-24 修回日期:2017-07-19)
(编辑:胡晓霖)

bid, on the basis of control group. A treatment course lasted for 30 d, and both medication groups received 2 courses of treatment. Blood uric acid levels, urine pH values, blood ion levels (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) were detected before and after treatment. The occurrence of cardiovascular adverse events, coronary adverse events and other adverse events were observed in 2 groups during treatment. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes among 3 groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of blood uric acid, K^+ (except for control group), Ca^{2+} and Cl^- were decreased significantly, while urine pH values and blood Na^+ levels were increased significantly; the levels of blood uric acid and Ca^{2+} in rabeprazole group and esomeprazole group were significantly lower than control group, while urine pH value and blood Na^+ level were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the level of blood uric acid in rabeprazole group was significantly lower than esomeprazole group, with statistical significance ($P<0.05$). But there was no statistical significance in urine pH values or ion levels between 2 groups ($P>0.05$). Compared with control group, the incidence of acute thrombosis in rabeprazole group and esomeprazole group were decreased significantly, and the incidence of joint swelling and pain were increased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of coronary adverse events among 3 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Rabeprazole and esomeprazole can significantly reduce the level of blood uric acid and the incidence of acute thrombosis, increase urine pH value and blood Na^+ levels, decrease blood Ca^{2+} level and increase the risk of fracture or hypocalcemia in patients with CHD. Therefore, the dosage regimen should be adjusted according to the specific situation of patients in clinical practice

KEYWORDS Proton pump inhibitors; Rabeprazole; Esomeprazole; Gout; Coronary heart disease; Fracture

冠心病是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。近年来,冠心病已成为一种严重危害人类健康的常见病、多发病,是导致人类病死的三大疾病之一^[1]。质子泵抑制剂(PPIs)即 H^+/K^+ -ATP酶抑制剂,是苯并咪唑类药物的衍生物,其抑酸作用强、特异性高、持续时间长,常用于治疗酸相关性疾病^[2]。近年来,采用PPIs联合氯吡格雷治疗冠心病的报道逐渐增多^[3-4]。本研究观察了两种PPIs治疗冠心病的有效性与安全性,以期为临床提供合理、安全的用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)采用冠状动脉造影术确诊为冠心病^[5];(2)年龄 ≥ 40 岁。

排除标准:(1)具有出血倾向者;(2)具有抗血小板和抗凝药物治疗禁忌证者;(3)近期内使用过PPIs药物者;(4)不能坚持进行治疗者;(5)合并其他严重心、肝、肺、肾等疾病者;(6)合并精神疾病患者。

1.2 研究对象

采用回顾性研究方法,选取2015年6月—2016年5月在我院就诊的92例冠心病患者的资料,按照治疗方案不同分为雷贝拉唑组(30例)、埃索美拉唑组(32例)和对照组(30例)。3组患者的性别、年龄、冠心病类型等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者给予抗血小板药物氯吡格雷及冠状动脉介入治疗等基础治疗方案。雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者在对照组基础上于冠状动脉介入治疗前1天开始分别给予雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20020330,规格:10 mg)和艾司奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,批

准文号:国药准字H20046379,规格:20 mg)各20 mg, po, bid。两用药组患者均以30 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

表1 3组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients among 3 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	冠心病类型,例				
		男	女		心绞痛	不稳定型 心绞痛	急性心 肌梗死	陈旧性心 肌梗死	缺血性心 力衰竭
对照组	30	16	14	55.04 \pm 5.13	8	8	5	6	3
雷贝拉唑组	30	16	14	54.62 \pm 4.67	9	7	6	3	5
埃索美拉唑组	32	17	15	55.17 \pm 5.21	11	9	4	5	3

1.4 观察指标

(1)检测两组患者治疗前后的血尿酸水平、尿液pH值和血液中各离子(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^-)水平;(2)观察两组患者治疗期间心血管不良事件、冠脉不良事件以及其他不良事件的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后血尿酸水平和尿液pH值比较

治疗前,3组患者的血尿酸水平和尿液pH值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者的血尿酸水平均显著下降,尿液pH值均显著上升,且雷贝拉唑组、埃索美拉唑组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);雷贝拉唑组患者的血尿酸水平显著低于埃索美拉唑组,差异有统计学意义($P<0.05$),但该两组患者尿液pH值比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.2 3组患者血液中各离子水平比较

治疗前,3组患者血液中各离子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者的 Na^+ 水平显

著上升, K^+ (对照组除外)、 Ca^{2+} 、 Cl^- 水平显著降低, 且雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者的 Na^+ 水平显著高于对照组, Ca^{2+} 水平显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05); 雷贝拉唑组患者各离子水平与埃索美拉唑组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

2.3 3组患者不良事件比较

表 2 3组患者治疗前后血尿酸水平和尿液 pH 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of blood uric acid levels and urine pH values among 3 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血尿酸, $\mu\text{mol/L}$				尿液 pH 值			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	30	442.08 ± 24.57	375.43 ± 12.09	10.885	<0.001	4.92 ± 0.22	5.11 ± 0.28	2.923	0.005
雷贝拉唑组	30	441.52 ± 22.36	321.37 ± 11.74	26.058	<0.001	4.94 ± 0.27	5.31 ± 0.23	5.714	<0.001
t		0.083	15.764			0.276	3.023		
P		6.715	<0.001			0.073	0.004		
对照组	30	442.08 ± 24.57	375.43 ± 12.09	10.885	<0.001	4.92 ± 0.22	5.11 ± 0.28	2.923	0.005
埃索美拉唑组	32	444.13 ± 21.84	335.68 ± 25.21	18.393	<0.001	5.01 ± 0.23	5.37 ± 0.26	5.867	<0.001
t		0.314	7.831			1.572	3.791		
P		6.532	<0.001			0.121	<0.001		
雷贝拉唑组	30	441.52 ± 22.36	321.37 ± 11.74	26.058	<0.001	4.94 ± 0.27	5.31 ± 0.23	5.714	<0.001
埃索美拉唑组	32	444.13 ± 21.84	335.68 ± 25.21	18.393	<0.001	5.01 ± 0.23	5.37 ± 0.26	5.867	<0.001
t		0.465	2.833			1.101	0.960		
P		0.644	0.006			0.275	0.341		

表 3 3组患者血液中各离子水平比较 (nmol/L)

Tab 3 Comparison of various ion levels in blood among 3 groups (nmol/L)

组别	n	Na^+				K^+				Ca^{2+}				Cl^-			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	30	110.41 ± 4.06	121.94 ± 1.87	11.536	<0.001	3.71 ± 0.32	3.68 ± 0.43	0.095	0.315	2.05 ± 0.18	1.94 ± 0.14	3.726	<0.001	109.23 ± 3.51	106.79 ± 2.83	2.420	0.021
雷贝拉唑组	30	109.46 ± 7.61	139.24 ± 1.46	21.050	<0.001	3.73 ± 0.45	3.51 ± 0.39	2.024	0.048	2.06 ± 0.17	1.55 ± 0.12	13.424	<0.001	109.42 ± 3.26	106.07 ± 2.15	4.699	<0.001
t		0.511	36.662			0.172	1.604			0.199	10.531			0.196	1.021		
P		1.860	<0.001			0.117	0.114			0.050	<0.001			0.970	0.705		
对照组	30	110.41 ± 4.06	121.94 ± 1.87	11.536	<0.001	3.71 ± 0.32	3.68 ± 0.43	0.095	0.315	2.05 ± 0.18	1.94 ± 0.14	3.726	<0.001	109.23 ± 3.51	106.79 ± 2.83	2.421	0.021
埃索美拉唑组	32	111.32 ± 5.47	139.35 ± 2.38	26.581	<0.001	3.69 ± 0.34	3.49 ± 0.37	2.252	0.028	2.04 ± 0.19	1.62 ± 0.11	10.822	<0.001	108.86 ± 2.85	106.07 ± 2.15	4.699	<0.001
t		0.641	27.761			0.211	1.692			0.188	9.182			0.416	0.692		
P		1.420	<0.001			0.096	0.112			0.053	<0.001			0.889	0.881		
雷贝拉唑组	30	109.46 ± 7.61	139.24 ± 1.46	21.050	<0.001	3.73 ± 0.45	3.51 ± 0.39	2.024	0.048	2.06 ± 0.17	1.55 ± 0.12	13.424	<0.001	109.42 ± 3.26	106.07 ± 2.15	4.699	<0.001
埃索美拉唑组	32	111.32 ± 5.47	139.35 ± 2.38	26.581	<0.001	3.69 ± 0.34	3.49 ± 0.37	2.252	0.028	2.04 ± 0.19	1.62 ± 0.11	10.822	<0.001	108.86 ± 2.85	106.07 ± 2.15	4.699	<0.001
t		1.110	0.218			0.396	0.207			1.110	0.218			0.396	0.207		
P		0.271	0.828			0.693	0.837			0.271	0.828			0.693	0.837		

2.3.1 心血管不良事件 雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者急性血栓的发生率较对照组显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余心血管不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 4。

表 4 3组患者心血管不良事件比较 [例 (%)]

Tab 4 Comparison of cardiovascular adverse events among 3 groups [case (%)]

组别	n	心性死亡	心肌梗死	急性血栓	心力衰竭	脑卒中
对照组	30	1(3.33)	3(10.00)	4(13.33)	1(3.33)	0(0)
雷贝拉唑组	30	1(3.33)	5(16.67)	1(3.33)	3(10.00)	1(3.33)
埃索美拉唑组	32	2(6.25)	7(21.88)	1(3.13)	2(6.25)	0(0)
χ^2		0.282	0.470	6.281	0.533	1.751
P		0.869	0.791	0.043	0.767	0.417

2.3.2 冠脉不良事件 3组患者各项冠脉不良事件发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。

2.3.3 其他不良事件 雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者的关节肿痛发生率较对照组显著升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余不良事件发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 6 (表中“大量出血”指致死的或临床明显的出血, 需要进行输血或住院处理; “少

量出血”指牙龈出血或直径 $< 2\text{ mm}$ 的皮下出血)。

表 5 3组患者冠脉不良事件比较 [例 (%)]

Tab 5 Comparison of coronary adverse events among 3 groups [case (%)]

组别	n	再次进行冠状动脉介入治疗	冠状动脉旁路移植术	冠状动脉再狭窄	支架内再次血运重建	支架外再次血运重建
对照组	30	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)
雷贝拉唑组	30	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0(0)
埃索美拉唑组	32	2(6.25)	1(3.13)	2(6.25)	0(0)	1(3.13)
χ^2		3.160	3.661	0.934	3.512	1.363
P		0.077	0.160	0.628	0.173	0.507

表 6 3组患者其他不良事件比较 [例 (%)]

Tab 6 Comparison of other adverse events among 3 groups [case (%)]

组别	n	大量出血	少量出血	关节肿痛	肾衰竭	消化道出血
对照组	30	1(3.33)	2(6.67)	4(13.33)	1(3.33)	6(20.00)
雷贝拉唑组	30	2(6.67)	4(13.33)	12(40.00)	3(10.00)	6(20.00)
埃索美拉唑组	32	2(6.25)	5(15.63)	13(40.63)	2(6.25)	7(21.88)
χ^2		3.142	3.161	6.830	0.533	0.040
P		0.077	0.077	0.033	0.767	0.841

3 讨论

近年来,PPIs在临床治疗与酸相关的疾病方面获得了广泛应用,其具有强力的抑酸效果,因而对与酸相关的疾病疗效较好。随着PPIs的广泛应用,其造成的营养不良、骨折、心血管事件和感染风险等相关报道也逐渐增多^[6-10]。

有研究表明,PPIs的强力抑酸效果会提高患者胃内pH值,从而对胃和十二指肠上段的酸性环境产生损害,造成钙不能离子化,从而影响Ca²⁺的吸收。患者如长期应用PPIs,会使机体一直处于低钙状态,从而引起低钙血症,提高了机体内甲状旁腺素水平,间接导致骨质疏松,增加了骨折的风险^[11-14]。Graziani G等^[15]对8例健康者进行了为期3 d的用药观察,发现使用PPIs的试验组患者的血钙水平及尿钙排出量均低于正常对照组;O'Connell MB等^[16]的临床研究显示,服用PPIs的健康者的钙吸收率明显下降。本研究结果显示,与对照组比较,雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者的尿酸水平均显著下降,尿液pH值和Na⁺水平均显著上升,说明两种药物对痛风的治疗作用均比较显著;但雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者的Ca²⁺水平均显著低于对照组,说明雷贝拉唑和埃索美拉唑在发挥抑酸效果的同时降低了Ca²⁺水平,使患者钙吸收率明显下降,因此使用量不宜过大,以避免造成低钙血症或骨折。此外,治疗后雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者急性血栓的发生率显著低于对照组,而关节肿痛的发生率显著高于对照组,说明PPIs可以在一定程度上减少心血管不良事件的发生,但同时增加了关节负担。

有研究者认为,PPIs虽然可以改善冠心病患者的临床症状,但也会引起心肌损伤等一些心血管问题^[4],会增加患者心血管、肝和肾负担^[17]。本研究中,治疗后雷贝拉唑组和埃索美拉唑组患者心肌梗死和心力衰竭的发生率以及雷贝拉唑组患者脑卒中的发生率均高于对照组,虽然差异无统计学意义($P>0.05$),但也提示雷贝拉唑和埃索美拉唑会增加患者的心脏负担,所以使用时应严格控制剂量。本研究不足之处在于样本量较小、研究时间较短,因而所得结论尚待进一步研究来确认。

参考文献

- [1] 中国将面临心脏病大流行危险? [EB/OL].(2015-03-13)[2017-05-12].<http://view.news.qq.com/original/intouchtoday/n3097.html>.
- [2] Sifrim D,Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors[J].*Gut*, 2012,61(9):1340-1354.
- [3] 邝洁云,谭洁.氯吡格雷与质子泵抑制剂联用治疗冠心病安全性的系统评价[J].*中国循证医学杂志*,2011,11(3):283-291.
- [4] 蔡军,武强,刘长福,等.冠心病患者支架植入术后氯吡格雷与不同质子泵抑制剂联合治疗的疗效比较[J].*军医*

进修学院学报,2010,31(6):535-537.

- [5] 舒荣文,孔庆军,钟勇,等.冠状动脉造影金标准与临床常规诊断冠心病差异性比较研究[J].*海军医学杂志*,2015,36(4):311-314.
- [6] Shahabi P, Siest G, Meyer UA, et al. Human cytochrome P₄₅₀ epoxigenases: variability in expression and role in inflammation-related disorders[J]. *Pharm Ther*, 2014, 144(2): 134-161.
- [7] Chung EY, Yardley J. Are there risks associated with empiric acid suppression treatment of infants and children suspected of having gastroesophageal reflux disease[J]. *Hosp Pediatr*, 2013, 3(1): 16-23.
- [8] Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(5): 679-692.
- [9] Chiba T, Malfertheiner P, Satoh H. Proton pump inhibitors: a balanced view[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(3): 352.
- [10] Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013, 19(1): 25-35.
- [11] 冯美蓉.氯吡格雷与质子泵抑制剂联合应用于冠心病患者经皮冠状动脉介入术后安全性与疗效的Meta分析[J].*中国循环杂志*,2014,29(8):578-582.
- [12] Agarwal V, Bansal M. Statistical optimization and fabrication of a press coated pulsatile dosage form to treat nocturnal acid breakthrough[J]. *Curr Drug Deliv*, 2013, 10(4): 444-452.
- [13] Peng YL, Luo JC. The benefits and risks of proton pump inhibitor therapy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 79(1): 1-2.
- [14] Wang YP, Liu CJ, Chen TJ, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of cryptogenic liver abscess: a population based study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(11): 1175-1181.
- [15] Graziani G, Como G, Badalamenti S, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normalsubjects[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(8): 1376-1380.
- [16] 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.
- [17] Woodland P, Amarasinghe G, Sifrim D. Emerging therapeutic options in GERD[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(3): 455-467.

(收稿日期:2016-12-12 修回日期:2017-06-27)

(编辑:胡晓霖)