

# 质子泵抑制剂与钙代谢和骨折的关系

周俊, 张玫

## ■背景资料

质子泵抑制剂(PPI)为强效抑酸药, 主要用于上胃肠道酸相关性疾病的治疗。国外已有关于PPI短期使用导致低血钙和长期应用导致骨折可能性增加的研究报道, 国内未见报道和讨论。

周俊, 张玫, 首都医科大学宣武医院消化科 北京市 100053  
作者贡献分布: 周俊与张玫对此文有同等的贡献; 此综述由周俊完成文献查阅与撰写; 张玫对此文的知识性内容作批评性审阅。  
通讯作者: 周俊, 主治医师, 100053, 北京市宣武区长椿街45号, 首都医科大学宣武医院消化科. zhstrive@yahoo.com.cn  
电话: 010-83198321  
收稿日期: 2009-08-07 修回日期: 2009-09-17  
接受日期: 2009-09-21 在线出版日期: 2009-10-08

## Association of proton pump inhibitor use with altered calcium metabolism and bone fractures

Jun Zhou, Mei Zhang

Jun Zhou, Mei Zhang, Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China  
Correspondence to: Zhou-Jun, Department of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China. zhstrive@yahoo.com.cn  
Received: 2009-08-07 Revised: 2009-09-17  
Accepted: 2009-09-21 Published online: 2009-10-08

## Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are commonly used to treat acid-related diseases. At present, the mechanisms by which long-term use of PPIs induces bone fracture remain unclear. One possible mechanism is that PPIs can induce acid inhibition, impair intestinal calcium absorption, promote parathyroid hormone (PTH) secretion, and increase bone absorption. Long-term use of high-dose PPIs appears to be associated with an increased risk of hip or vertebral fractures in patients at high risk for bone fractures. Therefore, PPIs should be used for appropriate indications but not at higher doses or for longer durations than necessary to achieve desired outcomes.

**Key Words:** Proton pump inhibitor; Calcium metabolism; Bone fracture

Zhou J, Zhang M. Association of proton pump inhibitor use with altered calcium metabolism and bone fractures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(28): 2922-2926

## 摘要

质子泵抑制剂(PPI)是常用于治疗酸相关疾病的药物。PPI长期使用导致骨折的机制尚不清楚。一个可能的机制是PPI导致酸抑制, 影响肠道钙的吸收, 甲状旁腺素分泌增加, 增加骨吸收。对于有骨折高危因素的患者PPI长期高剂量应用增加脊柱或髌骨骨折的危险。PPI应该有合适的适应证, 为达到期望的治疗结果而不要超出必要的剂量和疗程。

**关键词:** 质子泵抑制剂; 钙代谢; 骨折

周俊, 张玫. 质子泵抑制剂与钙代谢和骨折的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17(28): 2922-2926  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2922.asp>

## 0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为强效抑酸药, 主要用于上胃肠道酸相关性疾病的治疗。PPI的长期使用主要与胃食管反流病的维持治疗有关, 有学者主张消化性溃疡患者为预防复发要长期用药维持治疗, 还有学者认为预防非甾体消炎药的消化系出血等不良反应要长期用PPI维持治疗。国外已有关于PPI短期使用导致低血钙和长期应用导致骨折可能性增加的研究报道, 国内未见报道和讨论, 现综述如下。

## 1 PPI短期应用与钙代谢的关系

奥美拉唑(OM)短期使用对钙代谢影响的研究中, 部分研究提示OM能减少肠道钙吸收。Graziani *et al*<sup>[1]</sup>的交叉试验中, 30例终末期肾病患者每周透析3次, 每次透析4-5 h; 透析前给予1 g钙, OM治疗(20 mg/次, 每8 h 1次)3天, OM治疗者血清钙浓度明显降低, 血清钙高峰时间延迟, 肠道钙吸收减少。Graziani *et al*<sup>[2]</sup>的交叉安慰剂控制研究中, 8例健康男性试验者, 平均年龄38(36-52)岁, 先进食7 d低钙饮食刺激钙的吸收, OM治疗(20 mg/次, 每8 h 1次)2 d后口服1 g钙负荷量, 继续口服OM治疗1 d, 测定24 h尿中的钙含量和试验餐后的血钙含量; OM治疗组的餐后血钙含量(4.2%±0.7%)低于对照(6.1%

## ■同行评议者

杜雅莉, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科; 陈贻胜, 教授, 福建省立医院消化内科

±1%); OM治疗组的尿钙含量( $238 \pm 15$  mg)低于对照( $360 \pm 21$  mg)( $P < 0.0001$ ). Hardy *et al*<sup>[3]</sup>的交叉研究, 16个平稳透析患者, 每日平均摄入碳酸钙 $9.4 \pm 4$  g, 口服OM(20 mg每8 h 1次)2 mo, 血清钙由 $2.41 \pm 0.18$  mmol/L降至 $2.36 \pm 0.16$  mmol/L( $P = 0.04$ ). O'Connell *et al*<sup>[4]</sup>的交叉安慰剂控制试验中试验对象为23例年龄为65岁-89岁的健康女性, 18例完成试验, 年龄为 $76 \pm 7$ 岁, 试验中每个受试者每日服用OM 20 mg连续7 d、含有400 U的维生素D的多种维生素、<sup>45</sup>钙-标记的碳酸钙2 g(含有500单位钙). 安慰剂组的钙吸收为9.1%(6.5%-11.6%), OM组钙吸收为3.5%(1.6%-5.5%)( $P = 0.003$ ). Mizunashi *et al*将32个有溃疡病史而用H<sub>2</sub>受体拮抗剂(H<sub>2</sub>RA)维持治疗的患者分成2组, 分别改为OM和安慰剂治疗; 与对照组相比, OM治疗组的尿羟脯氨酸(一种骨吸收标志物)和尿钙减少. 上述实验提示OM短期用药导致低胃酸, 减少肠道钙的吸收, 血钙降低.

但是也有研究报道OM短期用药对钙的吸收没有影响, Serfaty-Lacrosniere *et al*的实验是灌洗肠道后4 h后给予实验餐, 12 h再次灌洗肠道并测定实验餐中未吸收的矿物质含量. 13个健康个体参与试验, 试验组每日给予40 mg OM( $n = 5$ )、对照组未给予OM( $n = 8$ ); 给与不给外源性盐酸的试验组与对照组的钙吸收没有差异. 这个试验中试验组平均年龄为39岁而对照组为59岁, 钙的吸收随年龄增加而降低有可能导致这种没有差异. Kocsis *et al*<sup>[5]</sup>对34个胃食管反流病或消化不良的儿童患者用OM 20 mg/d治疗14 d, OM治疗后骨转化标志物与基线值相比没有显著改变, 治疗前后儿童的尿钙含量没有变化; 儿童的高骨转化率可能掩盖了PPI对骨骼的作用.

上述研究中的疾病状态可能影响钙的代谢, 部分实验采用非直接或者非侵入性的方法测定钙的吸收<sup>[6]</sup>. 目前没有PPI的长期应用对肠道钙吸收、血钙水平、骨转化的研究报道, 钙在肠道的吸收减少的机制没有进一步的研究.

## 2 PPI长期应用与骨折的关系

Vestergaard *et al*<sup>[7]</sup>的病例对照研究分析了2000年时丹麦的骨折病例( $n = 124\ 655$ )和对照病例( $n = 373\ 962$ )的危险因素, 多元回归分析显示PPI是危险因素之一. 与H<sub>2</sub>RA相比, 最后1次使用PPI在1年内者发生骨折的危险性有限的升高, 发生各种骨折的危险性 $OR = 1.18(1.12-1.43)$ ; 髋骨骨折的 $OR = 1.45(1.28-1.65)$ ; 脊柱骨

折的 $OR = 1.60(1.25-2.04)$ . 而过去1年内使用H<sub>2</sub>RA发生骨折的危险性降低[所有骨折 $OR = 0.88(0.82-0.95)$ 、髋骨骨折 $OR = 0.69(0.57-0.84)$ ]. 使用其他抗酸剂的髋骨和脊柱骨折的危险性升高. 没有发现PPI剂量与骨折之间的量效关系; 而最后一次使用PPI超过1年以上者的骨折的危险性没有增加. Yang *et al*<sup>[8]</sup>利用1987-2003年英国GPRD(General Practice Research Database)数据库资料进行病例对照研究(nested case control analysis), 这个数据库包含了英国98%人群中的医学记录资料, 国外的述评和综述文献对此数据库的评价颇高. Yang *et al*<sup>[8]</sup>分析了50岁以上者发生髋骨骨折的危险因素, 多元回归分析显示PPI是危险因素之一, 有13 556髋骨骨折患者和135 386对照病例, PPI使用超过1年者调整后的 $OR = 1.44(1.30-1.59)$ ; 从剂量效应来看, 平均剂量1.75倍以下组的髋骨骨折 $OR = 1.40(1.26-1.54)$ , PPI平均剂量1.75倍以上组的髋骨骨折 $OR = 2.65(1.80-3.90)$ ; 使用PPI时间为1年者的髋骨骨折的 $OR = 1.22(1.15-1.30)$ 、使用PPI时间为2年者的髋骨骨折的 $OR = 1.41(1.28-1.56)$ 、使用PPI时间为3年者的髋骨骨折的 $OR = 1.54(1.37-1.73)$ 、使用PPI时间为4年者的髋骨骨折的 $OR = 1.59(1.39-1.80)$ . H<sub>2</sub>RA治疗1年以上者骨折(脊柱、髋骨)发生的危险性轻微增加 $1.23(1.14-1.39)$ . Yang *et al*<sup>[8]</sup>认为长期PPI治疗, 尤其是高剂量, 与髋骨骨折的危险性增加有关. 从流行病学的角度看,  $OR$ 值不是很高;  $OR$ 值从1.82调整为1.44, 考虑的因素仅仅为数据库中的因素; 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. Kaye *et al*<sup>[9]</sup>同样用英国GPRD数据库中1995-2005年的资料进行两期配对病例对照研究(two phase, matched, nested case control study); I期研究中的目的是发现髋骨骨折的危险因素, I期研究中有4414例髋骨骨折(50-79岁), 这些病例在数据库中至少有2年的病历记录, 每例髋骨骨折患者配对10例对照的非骨折病例, 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, 研究1098例使用PPI者的髋骨骨折危险性, 对照为10 923例没有髋骨骨折的主要危险因素的患者; 在II期中与无PPI治疗组相比, PPI治疗组的髋骨骨折发生的相对危险度(relative risk, RR)为 $0.9(0.7-1.1)$ ; 对于没有骨折危险因素的PPI长期使用并不增加骨折的风险, 没有特殊的制剂发现与髋骨骨折有关. Yang

## ■相关报道

也有研究报道OM短期用药对钙的吸收没有影响. Serfaty-Lacrosniere *et al*的实验是灌洗肠道后4 h后给予实验餐, 12 h再次灌洗肠道并测定实验餐中未吸收的矿物质含量.

### ■应用要点

PPI长期使用应有合适的指征、不能长时间超过必要的剂量。

*et al*<sup>[8]</sup>和Kaye *et al*<sup>[9]</sup>的2个试验存在差异,可能与Yang *et al*的研究没有排除髌骨骨折的危险因素;而Kaye *et al*<sup>[9]</sup>排除了髌骨骨折的危险因素,这些髌骨骨折的危险因素很多,包括既往骨折病史、外伤、胸痛、踝部水肿、风湿性关节炎、惊厥眩晕、缺铁、肺栓塞、尿失禁、心衰、呕吐、便秘、CVD、酒精依赖、老龄化、痴呆等七十余种疾病状态;而50岁以上人群很多都合并有髌骨骨折的危险因素。从临床实用的角度看,对于有危险因素的患者长期PPI治疗尤其是高剂量PPI治疗与髌骨骨折有关。Targownik *et al*<sup>[10]</sup>研究1996-2004年加拿大Manitoba健康数据库中50岁以上患者的脊柱、腕和髌骨骨折与PPI的关系,骨折患者有15 792例,对照病例有47 289例;发现PPI治疗1年所有骨折的OR = 0.99(0.90-1.11)、2年的OR = 0.94(0.82-1.07)、3年的OR = 0.92(0.78-1.07)、4年的OR = 1.05(0.86-1.27)、5年的OR = 1.16(0.91-1.46)、6年的OR = 1.28(0.93-1.77)、7年PPI的OR = 1.92(1.16-3.18)。PPI使用1年的髌骨骨折OR = 1.22(1.15-1.30)、PPI使用5年的髌骨骨折OR = 1.62(1.02-2.58)、PPI使用7年的髌骨骨折OR = 4.55(1.68-12.29)。作者认为使用PPI后5年的髌骨骨折、7年后的所有骨质疏松相关的骨折的概率增高。在美国进行的年龄大于65岁的骨质疏松骨折患者的队列研究中,男性(MrOS研究,  $n = 5755$ , 2000-2002年, 6个中心)和女性(SOF研究,  $n = 5339$ , 1986-1988年, 4个中心)的骨折危险因素用多因素回归分析研究,使用PPI的女性的非脊柱骨折的风险增加,相对危险度(relative hazard, RH) = 1.34(1.10-1.64)。未补充钙剂的男性用PPI的非脊柱骨折的风险增加, RH = 1.49(1.04-2.14)。H<sub>2</sub>RA使用与非脊柱骨折无关,男性或女性的H<sub>2</sub>RA和PPI使用与髌骨骨折发生率无关<sup>[11]</sup>。

上述研究中有4个回顾性研究发现PPI应用增加了髌骨骨折的危险性,但有1个回顾性分析显示对于没有骨折主要危险因素的患者PPI应用并不增加髌骨骨折的危险性。2个病例对照研究发现长期PPI应用导致脊柱骨折增加。病例对照研究中PPI与骨折的联系强度处于低值,大部分研究的OR < 2,仅有1个研究中PPI使用7年或以上的髌骨骨折OR = 4.55。Yang *et al*<sup>[8]</sup>的研究发现PPI与骨折有剂量效应关系,1.75倍平均剂量以上组的髌骨骨折危险性(OR = 2.65)高于1.75倍平均剂量以下组。仅有的一个前瞻性研究中,奥美拉唑(OM)的使用是脊柱骨折的独立的和重要

的危险因素(RR = 3.50)。

对于回顾性分析发现的PPI与骨折的关系需要前瞻性的随机双盲安慰剂对照实验或队列研究进一步证实。2009-01 Calcif Tissue Int杂志发表了Roux *et al*<sup>[12]</sup>的OPUS(The Osteoporosis and Ultrasound Study)研究,这个研究为5个欧洲中心的前瞻性研究,参加人群为1999-2001年普通人群中1211名急救的绝经后妇女,随访至2007-03,平均随访6.1年。实验开始时和随访期结束时用X线判断脊柱骨折情况。实验开始时有61名服用OM, 1150名未服用OM。OM使用者和非使用者的年龄调整的脊柱骨折发生率为1.89和0.60/100年人( $P = 0.009$ );多因素分析显示OM是脊柱骨折的明显和独立危险因子, RR = 3.10(1.14-8.44)( $P = 0.027$ )。其他的预测因子有年龄 > 65岁(RR = 2.34, 95%CI: 1.02-5.34)。这个实验的缺点是仅限于绝经后妇女,服用OM的比例较低,仅5%。今后的研究还应该包括有非绝经妇女和男性患者参与的实验。

### 3 PPI的骨折不良反应分析

在分析药物的不良反应方面, Shakir *et al*<sup>[13]</sup>认为Austin Bradford-Hill标准有重要的价值。这个标准包括联系的强度(Strength)、结果的一致性(Consistency)、量效关系(Biological gradient)、合理性(Plausibility)等。下面对此进行分析。

**3.1 联系的强度** 在分析药物的不良反应时, Sir Austin Bradford-Hill认为强的联系比弱的联系更有可能成为原因;从流行病学的角度来看,相对危险性 < 2被认为是弱的联系,可能为偏倚所致。文献报道的PPI长期应用与骨折的关系时,大部分实验的OR值 < 2,故认为病因学联系比较弱,可能为偏倚所致<sup>[14]</sup>;但从药物流行病学来看存在的问题是很少发现相对危险性 > 2的药物不良反应,因为 > 2的药物因为毒性太强而不能进入市场<sup>[13,15]</sup>。但是有学者认为PPI长期治疗与髌骨骨折有明显的相关性,证据是老年患者长期PPI应用导致维生素B<sub>12</sub>缺乏,而维生素B<sub>12</sub>缺乏与高同型半胱氨酸水平有关,而同型半胱氨酸是老年患者髌骨骨折的预测因子,在一个研究中老年男性有高同型半胱氨酸者发生髌骨骨折的危险性增加4倍,老年女性增加1.9倍;在一个以人群为基础的前瞻性研究中的OR = 2.42<sup>[16]</sup>。

**3.2 结果的一致性** 在结果的一致性方面,发现了PPI长期应用导致骨质疏松性骨折,4个回顾性分析显示PPI的使用是髌骨骨折的危险因素,2个回

回顾性分析显示PPI的使用是脊柱骨折的危险因素,一致性的差异可能有其他的影响因素.唯一的前瞻性研究提示PPI的使用是脊柱骨折的危险因素.

3.3 量效关系 Yang *et al*<sup>[8]</sup>的研究发现高剂量者[PPI平均剂量1.75倍以上者 $OR = 2.65$  (1.80-3.90)]的 $OR$ 高于低剂量者[PPI平均剂量1.75倍以下者为 $OR = 1.40$  (1.26-1.54)].

3.4 合理性 体外实验中碳酸钙的分解和溶解是pH依赖的, pH上升, 碳酸钙的溶解和分解减慢, 由pH1时的96%降到pH6.1时的23%. 有学者认为近端十二指肠的胃酸和酸性环境对钙的离子化和吸收极为重要, 没有胃酸或者胃酸减少将会延缓食物中钙的吸收. O'Connell *et al*<sup>[4]</sup>的小样本实验中, 18名65-89岁的健康女性, 用Ca同位素示踪不同肠段钙的吸收, 实验对象每天服用OM 20 mg, 连续7 d, 发现用PPI者的肠道钙吸收减少. PPI长期使用导致骨折的可能机制为: (1) Tcirlg1基因编码破骨细胞V-H<sup>+</sup>-ATP酶(vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPases)和胃的壁细胞质子泵的一部分; 无Tcirlg1基因的小鼠分泌胃酸减少, 其低胃酸导致低钙血症、PTH升高、骨吸收增加, 给无Tcirlg1基因的小鼠补充钙剂和维生素D能够预防骨质疏松的发生<sup>[17-18]</sup>. PPI制剂的应用导致胃酸分泌减少, 近端消化系低胃酸, 食物中钙的离子化和吸收减少, 引起血钙浓度降低, 继发性的甲状旁腺功能亢进, 循环中甲状旁腺素(PTH)升高, PTH升高导致破骨细胞活跃, 骨吸收增加, 骨质减少, 增加骨质疏松相关骨折的危险性<sup>[19]</sup>. 但是目前还没有PPI应用对长期的健康人体的PTH水平的影响的资料. (2) PPI长期使用导致继发性的胃泌素血症, 高胃泌素血症可能通过高PTH血症而增加骨吸收<sup>[20]</sup>. 破骨细胞促进骨的吸收, V-H<sup>+</sup>-ATP酶在破骨细胞的质膜和囊泡膜上高表达, 抑制V-H<sup>+</sup>-ATP酶可以预防骨折的发生. Bafilomycin A1、SB242784是选择性的破骨细胞V-H<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂, 能够预防实验动物骨折的发生<sup>[21]</sup>. OM在毫摩尔浓度时抑制胃壁细胞的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶, 浓度>100 μmol/L也能够抑制破骨细胞的V-H<sup>+</sup>-ATP酶, 抑制人骨吸收<sup>[22]</sup>. 从这个角度来看, OM治疗应该是有预防骨折的作用. 与此矛盾的是, OM的短期和长期试验提示OM能够降低血钙, 促进骨折的可能.

## 4 结论

OM短期应用导致血钙降低; PPI长期应用导致

髌骨、脊柱等骨折的危险性增加, 但关联不是很强; 服用PPI发生骨折的患者年龄多大于50岁, 使用时间>12 mo; 还有研究提示PPI剂量越高, 发生骨折的 $OR$ 值越高. 因此PPI长期使用应有合适的指征、不能长时间超过必要的剂量.

## 5 参考文献

- 1 Graziani G, Badalamenti S, Como G, Gallieni M, Finazzi S, Angelini C, Brancaccio D, Ponticelli C. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion. *Nephron* 2002; 91: 474-479
- 2 Graziani G, Como G, Badalamenti S, Finazzi S, Malesci A, Gallieni M, Brancaccio D, Ponticelli C. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1376-1380
- 3 Hardy P, Sechet A, Hottelart C, Oprisiu R, Abighanem O, Said S, Rasombololona M, Brazier M, Moriniere P, Achard JM, Pruna A, Fournier A. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficiency of calcium carbonate on the control of hyperphosphatemia in patients on chronic hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 569-573
- 4 O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-781
- 5 Kocsis I, Arató A, Bodánszky H, Szőnyi L, Szabó A, Tulassay T, Vársárhelyi B. Short-term omeprazole treatment does not influence biochemical parameters of bone turnover in children. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 129-132
- 6 Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008; 66: 103-108
- 7 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83
- 8 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-2953
- 9 Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951-959
- 10 Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319-326
- 11 Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83: 251-259
- 12 Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, Reid DM, Eastell R, Glüer CC. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13-19
- 13 Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-

## ■同行评价

本文选题较好, 文献引用合理, 具有很好的临床参考价值.

- Hill criteria. *Drug Saf* 2002; 25: 467-471
- 14 Moayyedi P, Cranney A. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: balancing the evidence for benefit and harm. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2428-2431
- 15 Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 2: S21-S26
- 16 Roblin X, Phelip JM. Biological plausibility between proton pump inhibitory therapy and hip fracture: hyperhomocysteinemia can be the link. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1052
- 17 Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP, Linn T, Blaeker M, Huebner AK, Schulz A, Simon R, Gebauer M, Priemel M, Kornak U, Perkovic S, Barvencik F, Beil FT, Del Fattore A, Frattini A, Streichert T, Pueschel K, Villa A, Debatin KM, Rueger JM, Teti A, Zustin J, Sauter G, Amling M. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. *Nat Med* 2009; 15: 674-681
- 18 Boyce BF. Stomaching calcium for bone health. *Nat Med* 2009; 15: 610-612
- 19 Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 2: S2-S4
- 20 Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008; 66: 103-108
- 21 Visentin L, Dodds RA, Valente M, Misiano P, Bradbeer JN, Oneta S, Liang X, Gowen M, Farina C. A selective inhibitor of the osteoclastic V-H(+)-ATPase prevents bone loss in both thyroparathyroidectomized and ovariectomized rats. *J Clin Invest* 2000; 106: 309-318
- 22 Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2033-2048

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆  
2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12400余种. 本版还加大了专家评审力度, 5500多位学科专家参加了核心期刊评审工作. 经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目. 《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页). (科学编辑: 李军亮 2009-10-08)