

# 预防使用质子泵抑制剂对慢性肾脏病患者上消化道出血有效性和安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

聂丹<sup>1\*</sup>, 赵奎<sup>2</sup>, 杨小军<sup>1</sup>(1.重庆市中医院消化内科, 重庆 400021; 2.成都医学院第一附属医院消化内科, 成都 610500)

中图分类号 R573.2; R692.5; R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3435-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.27

**摘要** 目的:系统评价预防使用质子泵抑制剂(PPI)对慢性肾脏病(CKD)患者上消化道出血的有效性和安全性,为临床合理用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库,收集预防使用PPI(试验组)对比空白对照(对照组)用于CKD患者的随机对照试验(RCT)或队列研究,筛选文献并提取资料后,采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价文献质量,进而采用Stata 14.0软件进行Meta分析。结果:共纳入14项队列研究,共计13 740例患者。试验组患者上消化道出血发生率[RR=0.16, 95%CI(0.07, 0.34),  $P<0.01$ ]、血肌酐水平[WMD=-62.14, 95%CI(-86.98, -37.30),  $P<0.01$ ]均显著低于对照组,碱性磷酸酶水平[WMD=51.25, 95%CI(10.72, 91.78),  $P=0.01$ ]显著高于对照组;两组患者病死率[RR=1.08, 95%CI(0.83, 1.40),  $P=0.56$ ]、血钙浓度[WMD=-0.14, 95%CI(-0.37, 0.08),  $P=0.22$ ]、血磷浓度[WMD=0.03, 95%CI(-0.08, 0.14),  $P=0.60$ ]、血镁浓度[WMD=-0.06, 95%CI(-0.22, 0.10),  $P=0.44$ ]、甲状旁腺激素水平[WMD=7.85, 95%CI(-24.88, 40.58),  $P=0.64$ ]、肾小球滤过率[WMD=3.97, 95%CI(-6.87, 14.81),  $P=0.47$ ]比较,差异均无统计学意义。结论:预防使用PPI能有效降低CKD患者上消化道出血的发生风险,不会增加肾功能异常的发生风险或加重电解质紊乱;但不能降低患者的病死率,且有增高碱性磷酸酶水平的风险。

**关键词** 质子泵抑制剂;预防使用;慢性肾脏病;上消化道出血;有效性;安全性;Meta分析

## Efficacy and Safety of Prophylactic Use of Proton Pump Inhibitors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Chronic Kidney Disease: a Meta-analysis

NIE Dan<sup>1</sup>, ZHAO Kui<sup>2</sup>, YANG Xiaojun<sup>1</sup>(1. Dept. of Gastroenterology, Chongqing Hospital of TCM, Chongqing 400021, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate efficacy and safety of prophylactic use of proton pump inhibitor (PPI) for upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic kidney disease (CKD) systematically, and to provide evidence-based reference in clinic. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, CNKI, CBM and VIP, randomized controlled trials (RCTs) or cohort study about prophylactic use of PPI (trial group) compared with blank control (control group) for upper gastrointestinal hemorrhage in CKD patients were collected. After literature screening, data extraction and literature quality evaluation with NOS scale, Meta-analysis was performed by using Stata 14.0 software. RESULTS: Fourteen cohort studies were included, involving 13 740 patients in total. The incidence of upper gastrointestinal hemorrhage [RR=0.16, 95%CI(0.07, 0.34),  $P<0.01$ ] and serum creatinine [WMD=-62.14, 95%CI(-86.98, -37.30),  $P<0.01$ ] in trial group were significantly lower than control group; the levels of alkaline phosphatase [WMD=51.25, 95%CI(10.72, 91.78),  $P=0.01$ ] in trial group was significantly higher than control group. There was no statistical significance in the mortality [RR=1.08, 95%CI(0.83, 1.40),  $P=0.56$ ], blood calcium concentration [WMD=-0.14, 95%CI(-0.37, 0.08),  $P=0.22$ ], blood phosphorus concentration [WMD=0.03, 95%CI(-0.08, 0.14),  $P=0.60$ ], blood magnesium concentration [WMD=-0.06, 95%CI(-0.22, 0.10),  $P=0.44$ ], the level of parathyroid hormone [WMD=7.85, 95%CI(-24.88, 40.58),  $P=0.64$ ] or glomerular filtration rate [WMD=3.97, 95%CI(-6.87, 14.81),  $P=0.47$ ] between 2 groups. CONCLUSIONS: The prophylactic use of PPI can effectively reduce the risk of upper gastrointestinal hemorrhage in CKD patients, without increasing the risk of renal function disorder, aggravating electrolyte disorder or reducing the incidence of death, but with the risk of increasing the level of alkaline phosphatase.

**KEYWORDS** Proton pump inhibitor; Prophylactic use; Chronic kidney diseases; Upper gastrointestinal hemorrhage; Efficacy; Safety; Meta-analysis

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81502062)

\* 主治医师, 硕士。研究方向:消化系统疾病的机制及相关治疗。E-mail: 984215365@qq.com

质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI)作为消化系统常用药,不仅可用于诸多原发性消化系统疾病的治疗,还可用于预防其他疾病诱发的应激性溃疡、继发性

消化道出血等严重并发症<sup>[1]</sup>。慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)在我国发病率较高,且发病率呈逐年增高趋势<sup>[2]</sup>。随着CKD患者年龄的增长及病程的延长,其他系统如消化系统、内分泌系统及运动系统均可出现不同类型的并发症,而相关并发症的发生已成为CKD患者死亡的重要因素。上消化道出血是CKD患者主要的并发症之一,可能与其长期使用抗血小板药物和进行血液透析有关<sup>[3-4]</sup>。为减少CKD患者上消化道出血的发生,临床常预防使用PPI。有研究显示,使用低剂量PPI可明显降低CKD患者上消化道出血的发生率<sup>[3,5]</sup>。但也有研究认为,PPI并不能为CKD患者带来长期获益,且有可能会进一步加重其电解质紊乱及肾功能恶化<sup>[6-7]</sup>。因此,预防使用PPI对CKD患者上消化道出血的有效性和安全性仍存在争议。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了预防使用PPI对CKD患者上消化道出血的有效性和安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)或队列研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 被明确诊断为CKD,年龄 $\geq 18$ 岁。

1.1.3 干预措施 试验组患者预防使用PPI;对照组患者给予空白对照。

1.1.4 结局指标 ①上消化道出血发生率;②病死率;③血钙浓度;④血磷浓度;⑤血镁浓度;⑥甲状旁腺激素(PTH)水平;⑦碱性磷酸酶(AKP)水平;⑧血肌酐水平;⑨肾小球滤过率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表和未报道上述结局指标的研究;②综述、信件、动物实验、个案报道等非临床研究;③未获得文献全文的相关研究。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库。中文检索词为“质子泵抑制剂”“奥美拉唑”“兰索拉唑”“雷贝拉唑”“泮托拉唑”“艾司奥美拉唑”“慢性肾脏病”“终末期肾病”“慢性肾衰竭”;英文检索词为“Proton pump inhibitor”“Omeprazole”“Lansoprazole”“Rabeprazole”“Pantoprazole”“Esomeprazole”“Chronic kidney disease”“End-stage renal disease”“Chronic renal failure”。检索时限均为2000年1月1日—2018年6月1日。

### 1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名研究者按照纳入与排除标准进行文献筛选和资料提取,如遇到分歧通过协商解决或由第3名研究者协助解决。提取资料包括第一作者、发表年份、例数、年龄、性别、干预措施、结局指标等。采用Cochrane偏倚风险评估工具评价RCT质量,包括随机方法是否正确、有无分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果和有无其他偏倚;得0分为不清楚,得

1~3分为高偏倚风险,得4~6分为低偏倚风险<sup>[8]</sup>。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价队列研究质量,包括研究对象选择(暴露组代表性如何1分,非暴露组代表性如何1分,暴露因素确定方法1分,确定研究起始尚无要观察的结局指标1分)、组间可比性(暴露组与非暴露组的可比性2分)、结果测量(结果的评价是否充分1分,随访时间是否足够长1分,随访是否充分1分)3个部分;总分为9分,得1~4分为低质量研究,得5~9分为高质量研究<sup>[9]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用Stata 14.0统计软件对数据进行Meta分析。分类变量以相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示,连续性变量以加权均数差(WMD)及其95%CI表示。采用Q检验和I<sup>2</sup>检验对各研究结果进行异质性检验,若各研究间无统计学异质性( $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ ),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图和Egger's检验评价纳入研究的发表偏倚,并逐个剔除纳入研究进行敏感性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得文献2 550篇,阅读标题及摘要后初步排除文献2 403篇,得到147篇文献,排除综述及个案报道、未获得全文的研究等,最终纳入14篇文献<sup>[3,5-6,10-20]</sup>,共计13 740例患者,其中试验组2 356例、对照组11 384例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

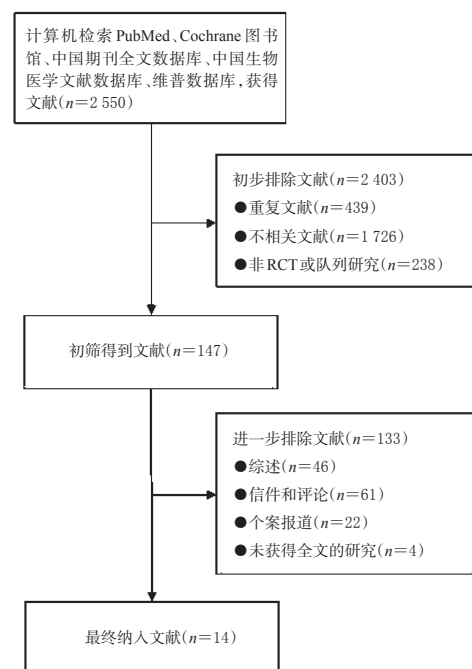


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

### 2.2 纳入研究质量评价结果

14项研究<sup>[3,5-6,10-20]</sup>均为队列研究,且均为英文文献。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	样本量,例		男性/女性,例		年龄,岁		干预措施	NOS评分,分	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
Song YR 2015 <sup>[3]</sup>	175	369	100/75	201/168	63.9±12.8	62.7±14.5	泮托拉唑20 mg或雷贝拉唑10 mg	空白对照	8 ①②⑧
Lim H 2015 <sup>[5]</sup>	191	309	104/87	186/123	未描述	未描述	艾司奥美拉唑20 mg或兰索拉唑15 mg或泮托拉唑20 mg或雷贝拉唑10 mg	空白对照	7 ①
Lazarus B 2016 <sup>[6]</sup>	322	9204	137/185	4007/5197	62.8±5.5	62.5±5.6	PPI	空白对照	7 ②⑨
Nakashima A 2015 <sup>[10]</sup>	623	438	426/197	318/120	64.5±10.8	62.0±12.6	兰索拉唑15 mg或30 mg,或者奥美拉唑10 mg或20 mg,或者雷贝拉唑10 mg或20 mg,或者艾司奥美拉唑10 mg或20 mg	空白对照	7 ③④⑤⑥⑦⑧
Erdem E 2015 <sup>[11]</sup>	21	54	8/13	27/27	60.7±10	63.3±11	奥美拉唑或兰索拉唑或泮托拉唑或雷贝拉唑或艾司奥美拉唑	空白对照	5 ③④⑤
Misra PS 2015 <sup>[12]</sup>	86	69	28/58	21/48	72±12	67±17	PPI	空白对照	6 ⑤
Kirkpantur A 2009 <sup>[13]</sup>	36	32	15/21	16/16	57±10	54±9	奥美拉唑20 mg	空白对照	7 ③④⑥⑦
Diskin CJ 2010 <sup>[14]</sup>	26	27	12/14	9/18	未描述	未描述	奥美拉唑20 mg	空白对照	6 ③④⑥
Alhosaini M 2014 <sup>[15]</sup>	29	33	23/6	22/11	64.8±7.2	64.0±9.6	奥美拉唑或泮托拉唑	空白对照	6 ⑤
Pérez-Fontan M 2016 <sup>[16]</sup>	207	366	64/143	256/110	64±31.1	57.4±15.7	奥美拉唑	空白对照	8 ②⑨
Mikolasevic I 2016 <sup>[17]</sup>	140	112	65/75	65/47	68.3±12.8	69.2±12.3	泮托拉唑或艾司奥美拉唑或雷贝拉唑	空白对照	7 ③④⑤⑥
Fusaro M 2013 <sup>[18]</sup>	295	92	121/174	24/68	64.21±13.63	63.97±15.44	PPI	空白对照	7 ③④⑥
Liang CC 2011 <sup>[19]</sup>	49	36	29/20	20/16	64.4±12.3	62.6±13.3	奥美拉唑20 mg	空白对照	6 ①③④⑥
Ago R 2016 <sup>[20]</sup>	156	243	104/52	131/112	64.2±12	66.9±11.5	PPI	空白对照	7 ③④⑤⑥⑦

1项研究<sup>[11]</sup>评分为5分,4项研究<sup>[12,14-15,19]</sup>评分为6分,7项研究<sup>[5-6,10,13,17-18,20]</sup>评分为7分,2项研究<sup>[3,16]</sup>评分为8分(见表1)。

### 2.3 Meta分析结果

2.3.1 上消化道出血发生率 3项研究<sup>[3,5,19]</sup>报道了上消化道出血发生率,各研究间无统计学异质性( $P=0.62, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者上消化道出血发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.16, 95% CI (0.07, 0.34),  $P<0.01$ ]。

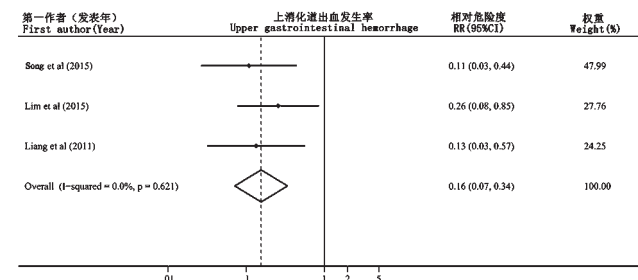


图2 两组患者上消化道出血发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of upper gastrointestinal hemorrhage in 2 groups

2.3.2 病死率 3项研究<sup>[3,6,16]</sup>报道了病死率,各研究间无统计学异质性( $P=0.12, I^2=48.1%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者病死率比较差异无统计学意义[RR=1.08, 95% CI (0.83, 1.40),  $P=0.56$ ]。

2.3.3 血钙浓度 8项研究<sup>[10-11,13-14,17-20]</sup>报道了血钙浓度,各研究间有统计学异质性( $P<0.01, I^2=91.5%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者血钙浓度比较差异无统计学意义[WMD=-0.14, 95% CI (-0.37, 0.08),  $P=0.22$ ]。

2.3.4 血磷浓度 8项研究<sup>[10-11,13-14,17-20]</sup>报道了血磷浓

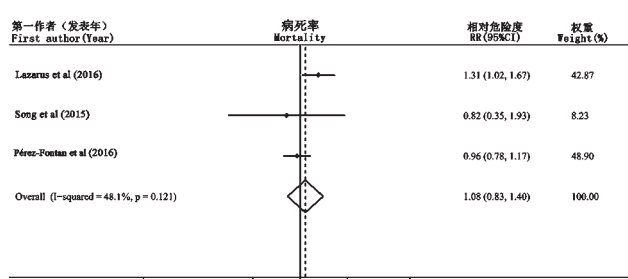


图3 两组患者病死率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the mortality in 2 groups

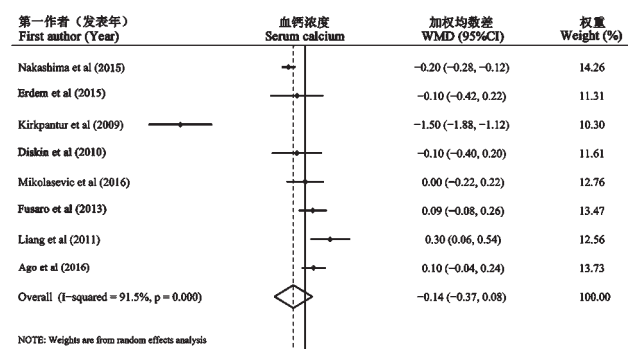


图4 两组患者血钙浓度的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the concentration of blood calcium in 2 groups

度,各研究间无统计学异质性( $P=0.42, I^2=0.70%$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析结果显示,两组患者血磷浓度比较差异无统计学意义[WMD=0.03, 95% CI (-0.08, 0.14),  $P=0.60$ ]。

2.3.5 血镁浓度 6项研究<sup>[10-12,15,17,20]</sup>报道了血镁浓度,各研究间有统计学异质性( $P<0.01, I^2=92.5%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者血镁浓度比较差异无统计学意义[WMD=-0.06, 95% CI (-0.22, 0.10),  $P=0.44$ ]。

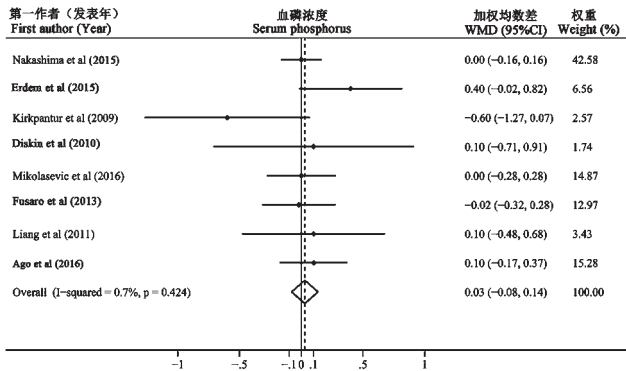


图5 两组患者血磷浓度的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the concentration of blood phosphorus in 2 groups

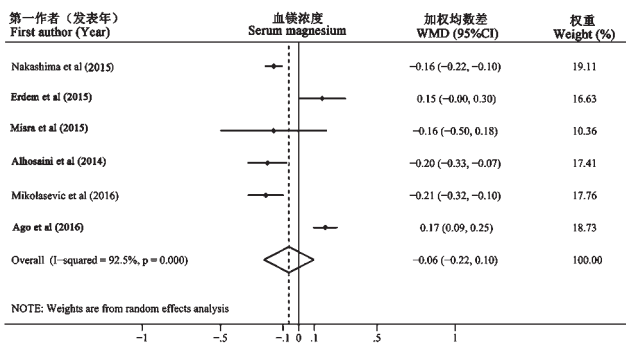


图6 两组患者血镁浓度的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the concentration of blood magnesium in 2 groups

2.3.6 PTH水平 7项研究<sup>[10, 13-14, 17-20]</sup>报道了PTH水平,各研究间有统计学异质性( $P=0.01, I^2=63.9%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者PTH水平比较差异无统计学意义[WMD=7.85, 95%CI(-24.88, 40.58),  $P=0.64$ ]。

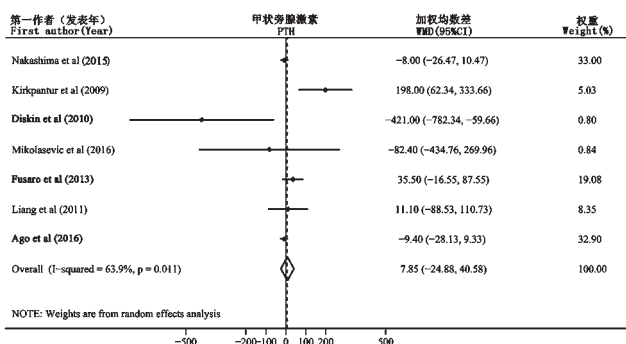


图7 两组患者PTH水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of PTH level in 2 groups

2.3.7 AKP水平 3项研究<sup>[10, 13, 20]</sup>报道了AKP水平,各研究间有统计学异质性( $P<0.01, I^2=93.2%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者AKP水平显著高于对照组,差异有统计学意义[WMD=51.25, 95%CI(10.72, 91.78),  $P=0.01$ ]。

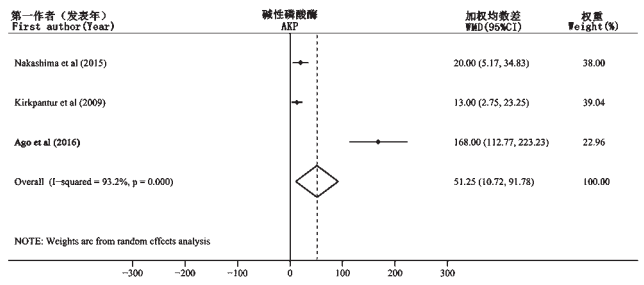


图8 两组患者AKP水平的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of AKP level in 2 groups

2.3.8 血肌酐水平 2项研究<sup>[3, 10]</sup>报道了血肌酐水平,各研究间无统计学异质性( $P=0.62, I^2=0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图9。Meta分析结果显示,试验组患者血肌酐水平显著低于对照组,差异有统计学意义[WMD=-62.14, 95%CI(-86.98, -37.30),  $P<0.01$ ]。

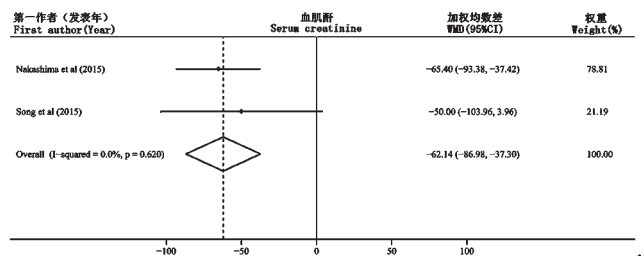


图9 两组患者血肌酐水平的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the concentration of serum creatinine level in 2 groups

2.3.9 肾小球滤过率 2项研究<sup>[6, 16]</sup>报道了肾小球滤过率,各研究间有统计学异质性( $P=0.001, I^2=90.4%$ ),采用随机效应模型进行分析,详见图10。Meta分析结果显示,两组患者肾小球滤过率比较,差异无统计学意义[WMD=3.97, 95%CI(-6.87, 14.81),  $P=0.47$ ]。

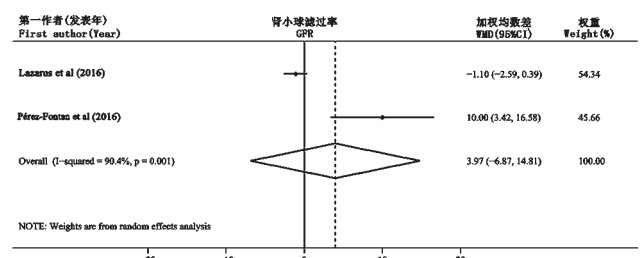


图10 两组患者肾小球滤过率的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of glomerular filtration rate in 2 groups

## 2.4 发表偏倚分析和敏感性分析

以血钙浓度、血镁浓度、PTH水平为指标绘制倒漏斗图,发现有部分研究散点不在倒漏斗图范围内,分布不对称,提示可能存在发表偏倚;以血磷浓度为指标绘制倒漏斗图,发现各研究散点均在倒漏斗图范围内,分布对称,提示存在发表偏倚的可能性较小(见图11~图14)。进一步行Egger's检验发现,上述4项指标均未发

现存在发表偏倚。逐个剔除纳入研究后进行敏感性分析,发现各项指标剔除前后分析结果均无明显变化,提示结论稳定、可靠。

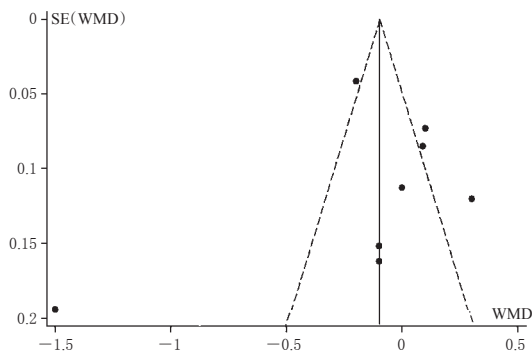


图 11 血钙浓度的倒漏斗图

Fig 11 Inverted funnel plot of the concentration of blood calcium

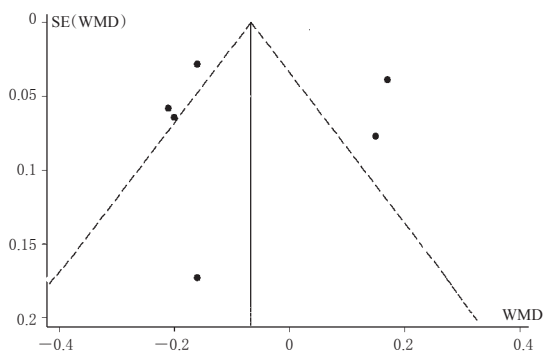


图 12 血镁浓度的倒漏斗图

Fig 12 Inverted funnel plot of the concentration of blood magnesium

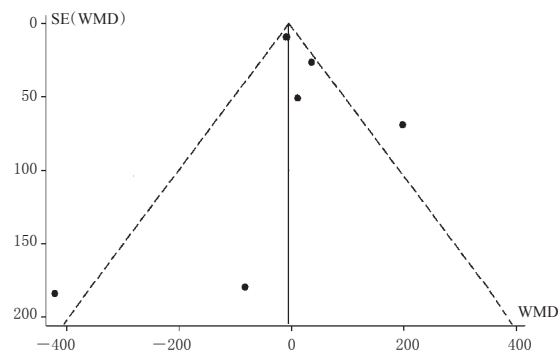


图 13 PTH 水平的倒漏斗图

Fig 13 Inverted funnel plot of PTH level

### 3 讨论

急性胃黏膜病变引起的上消化道出血是CKD患者较为常见的并发症,其发生率约为6.2%,可能与CKD患者不同程度地使用了抗血小板及抗凝药物有关<sup>[21]</sup>。PPI常被用于治疗及预防该类患者的上消化道出血,以改善其生活质量及预后。近年来有研究显示,PPI可能具有增加CKD患者血肌酐水平升高、肾小球滤过率下降或电解质紊乱进一步恶化的潜在风险<sup>[15,22]</sup>,但也有研究未观察到上述异常改变<sup>[6]</sup>。因此,有必要明确预防使用PPI对CKD

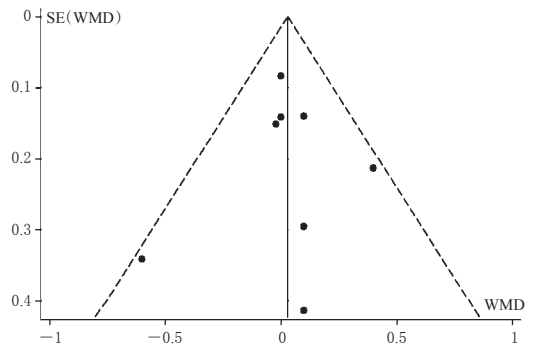


图 14 血磷浓度的倒漏斗图

Fig 14 Inverted funnel plot of the concentration of blood phosphorus

患者上消化道出血的有效性和安全性。本次Meta分析结果显示,试验组患者上消化道出血发生率显著低于对照组,差异有统计学意义;两组患者病死率比较差异无统计学意义。这提示,预防使用PPI能够有效缓解CKD患者的胃肠道病变,降低上消化道出血发生的风险,但PPI并不能降低CKD患者的病死率。同时,试验组患者血肌酐水平显著低于对照组,差异有统计学意义;两组患者肾小球滤过率比较差异无统计学意义。这提示,预防使用PPI不会降低肾小球滤过率,但可明显降低血肌酐水平。

CKD患者多伴有不同程度的电解质紊乱。钙、磷等离子的吸收受人体胃酸的影响,而抑制胃酸分泌是PPI的主要作用机制,因此有研究认为PPI存在加重CKD患者电解质紊乱的可能性<sup>[7]</sup>。既往的相关研究显示,PPI可能会降低CKD患者的血镁浓度,而对血钙及血磷浓度无明显影响<sup>[12]</sup>。但本次Meta分析结果显示,两组患者血钙、血磷、血镁浓度比较,差异均无统计学意义。这提示,预防使用PPI不会加重CKD患者的电解质紊乱。

肾功能不全诱发的电解质紊乱可引起机体AKP、PTH的分泌异常,并参与终末期CKD多种并发症的发生和发展。Kirkpantur A等<sup>[13]</sup>、Fusaro M等<sup>[18]</sup>研究认为,PPI可能会显著增加CKD患者血清AKP和PTH水平。但也有研究发现,PPI对患者血清AKP和PTH水平并无明显影响<sup>[19-20]</sup>。而本次Meta分析结果显示,两组患者PTH水平比较差异无统计学意义;试验组患者AKP水平显著高于对照组,差异有统计学意义。这提示,预防使用PPI可能存在增高CKD患者AKP水平的风险,但对PTH水平无明显影响。

综上所述,预防使用PPI能有效降低CKD患者上消化道出血的发生风险,不会增加肾功能异常的发生风险或加重电解质紊乱;但不能降低患者的病死率,且有增高碱性磷酸酶水平的风险。本研究也存在一定的局限性:纳入研究均为队列研究,缺乏RCT;纳入研究中PPI使用品种、剂量不一致,且部分文献报道的指标较少,以致于无法进行亚组分析,故对PPI的使用品种、剂量与有效性、安全性的关系需进一步探讨。因此,本结论仍有待

大样本、高质量的RCT加以验证。

## 参考文献

- [1] THOMSON AB, SAUVE MD, KASSAM N, et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(19):2323-2330.
- [2] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [3] SONG YR, KIM HJ, KIM JK, et al. Proton-pump inhibitors for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients undergoing dialysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(16):4919-4924.
- [4] KAW D, MALHOTRA D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease[J]. *Semin Dial*, 2006, 19(4):317-322.
- [5] LIM H, KIM JH, BAIK GH, et al. Effect of low-dose proton pump inhibitor on preventing upper gastrointestinal bleeding in chronic kidney disease patients receiving aspirin[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3):478-484.
- [6] 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.
- [7] ALCÁZAR ARROYO R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease[J]. *Nefrologia*, 2008(28):87-93.
- [8] HIGGINS JP, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011(343):d5928.
- [9] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [10] NAKASHIMA A, OHKIDO I, YOKOYAMA K, et al. Proton pump inhibitor use and magnesium concentrations in hemodialysis patients: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143656.
- [11] ERDEM E. Proton pump inhibitors use in hemodialysis patients and serum magnesium levels[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):21689-21693.
- [12] MISRA PS, ALAM A, LIPMAN ML, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and serum magnesium concentration among hemodialysis patients: a cross-sectional study[J]. *BMC Nephrol*, 2015. DOI: 10.1186/s12882-015-0139-9.
- [13] KIRKPANTUR A, ALTUN B, ARICI M, et al. Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(2):261-268.
- [14] DISKIN CJ, STOKES TJ, DANSBY LM, et al. Can omeprazole reduce the incidence of hypercalcemia in dialysis patients using calcium containing phosphate binders? [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(4):438-443.
- [15] ALHOSAINI M, WALTER JS, SINGH S, et al. Hypomagnesemia in hemodialysis patients: role of proton pump inhibitors[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3):204-209.
- [16] PÉREZ-FONTAN M, MACHADO LOPES D, GARCÍA ENRÍQUEZ A, et al. Inhibition of gastric acid secretion by H<sub>2</sub> receptor antagonists associates a definite risk of enteric peritonitis and infectious mortality in patients treated with peritoneal dialysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148806.
- [17] MIKOLASEVIC I, MILIC S, STIMAC D, et al. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis? [J]. *Eur J Intern Med*, 2016. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.01.026. Epub 2016 Feb 19.
- [18] FUSARO M, NOALE M, TRIPEPI G, et al. Long-term proton pump inhibitor use is associated with vascular calcification in chronic kidney disease: a cross-sectional study using propensity score analysis[J]. *Drug Saf*, 2013, 36(8):635-642.
- [19] LIANG CC, WANG IK, LIN HH, et al. Prophylactic use of omeprazole associated with a reduced risk of peptic ulcer disease among maintenance hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(3):323-328.
- [20] AGO R, SHINDO T, BANSHODANI M, et al. Hypomagnesemia as a predictor of mortality in hemodialysis patients and the role of proton pump inhibitors: a cross-sectional, 1-year, retrospective cohort study[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(4):580-588.
- [21] TSENG GY, LIN HJ. Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(5):1317-1318.
- [22] DANZIGER J, WILLIAM JH, SCOTT DJ, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(4):692-699.

(收稿日期:2018-08-01 修回日期:2018-10-20)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅