

质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂

■背景资料

近几年质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的不良反应引起了较高关注, 国内外有PPI诱发病性关节炎急性发作的研究报道, 但对该现象认识不足, 其发病机制尚不清楚。本研究分析了PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作的病历资料, 并探讨其可能的机制。

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

王淑玲, 在读硕士, 主要从事酸相关疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由王淑玲、姜葵、陈鑫、焦国慧及王邦茂设计; 资料收集由王淑玲完成; 论文写作由王淑玲、姜葵及陈鑫完成

通讯作者: 姜葵, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科, jiangkui66@sohu.com
电话: 022-60361554

收稿日期: 2017-01-03
修回日期: 2017-01-26
接受日期: 2017-02-27
在线出版日期: 2017-03-28

Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang

Shu-Ling Wang, Kui Jiang, Xin Chen, Guo-Hui Jiao, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Kui Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. jiangkui66@sohu.com

Received: 2017-01-03
Revised: 2017-01-26
Accepted: 2017-02-27
Published online: 2017-03-28

Abstract

AIM

To analyze the clinical characteristics and possible mechanisms of acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors (PPIs).

METHODS

Clinical data for patients with refractory gout after treatment with PPIs from July 2009 to November 2016 in Tianjin Medical University General Hospital were retrospectively analyzed. Eight cases with acute gouty arthritis without usage of diuretics were enrolled for further analysis.

RESULTS

Eight male patients with acute gouty arthritis after treatment with PPIs were initially diagnosed with peptic ulcer (75.0%) or erosive gastritis (25.0%), accompanied by hyperuricemia and urine pH equal to or less than 6. Mean time from PPI prescription to arthritis onset was 6.67 days. Acute gout led to redness, swelling, pain and limited function in the damaged single joint or several joints, which was often accompanied by fever (62.5%). According to laboratory examinations, leukocyte count, percentage of neutrophils, and serum uric acid increased in 6 (75%) patients, while decreased creatinine and urea were found in 7 (87.5%) patients after treatment with PPIs. Serum K^+ concentrations decreased ($P < 0.05$) in all the 8 patients, while serum Na^+ and Cl^- concentrations increased in 5 (62.5%) patients. Pain may be relieved after

■同行评议者

范辉, 副教授, 副主任医师, 江苏省南通市第二人民医院消化科; 陆伦根, 主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院消化科; 孟立娜, 教授, 主任医师, 浙江中医药大学附属第一医院消化科; 王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张雅丽, 主任医师, 黑龙江省中医药科学院

withdrawal of PPIs, symptomatic treatment, or treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or steroids.

CONCLUSION

PPIs can sometimes induce refractory gout, which may result from inhibitory effects of PPIs on $H^+-K^+-ATPase$ existing in the kidneys or from the reduction of blood volume.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Upper gastrointestinal hemorrhage; Acute gouty arthritis

Wang SL, Jiang K, Chen X, Jiao GH, Wang BM. Acute gouty arthritis induced by proton pump inhibitors: Clinical characteristics and possible mechanisms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(9): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.852>

摘要

目的

分析质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)诱发患者痛风性关节炎急性发作的病例资料,并探讨其可能的机制。

方法

收集2009-09/2016-11天津医科大学总医院的8例PPI致痛风性关节炎复发患者的资料,并作进一步分析。

结果

共收集PPI致痛风性关节炎复发的患者8例,均为男性,初诊断为消化性溃疡(75.0%)或糜烂性胃炎(25.0%),伴高尿酸血症,且尿pH≤6,用药起始至发作的平均时间为6.67 d,临床表现以单关节或多关节红、肿、疼痛和活动受限为主,多伴发热(62.5%)。实验室检查主要为用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比升高及尿酸升高(75.0%),肌酐及尿素氮降低(87.5%),血清 K^+ 降低($P<0.05$), Na^+ 、 Cl^- 升高(62.5%)。停药、对症治疗、非甾体类抗炎药物或激素通常可以缓解。

结论

PPI引起患者痛风性关节炎的复发,可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ 或血容量减少的结果。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 上消化道出血; 痛风性关节炎

核心提要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)可能致有痛风史的患者痛风性关节炎急性发作,用药后白细胞计数、中性粒细胞百分比及尿酸升高,肌酐及尿素氮降低,血清 K^+ 降低, Na^+ 、 Cl^- 升高,可能是某些情况下质子泵抑制剂抑制肾脏 $H^+-K^+-ATPase$ 或血容量减少的结果。使用PPI时,有痛风史的患者监测实验室指标,有助于预防痛风急性发作。

王淑玲, 姜葵, 陈鑫, 焦国慧, 王邦茂. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析. *世界华人消化杂志* 2017; 25(9): 852-856 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i9/852.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i9.852>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是一类抑制胃酸分泌的药物,经过20多年的临床应用, PPI已经成为治疗胃酸相关性疾病的首选药物。PPI较常见的不良反应有过敏反应^[1]、急性慢性肾损伤^[2,3]、骨折^[4]、艰难梭菌感染^[5]、低镁血症^[6]和白细胞减少^[7]等。然而, Kraus等^[8]曾报道2例因排黑便经内镜诊断为十二指肠溃疡复发,而无其他病史的患者,使用奥美拉唑2 wk后出现足部痛风性关节炎急性发作,停用奥美拉唑且对症治疗症状缓解,提示奥美拉唑可能引起痛风性关节炎急性发作。在国内也有相似的病例报道^[9-11],得出了以下结论:使用PPI可能诱发痛风性关节炎急性初次发作或者复发,但PPI诱导痛风性关节炎急性发作的机制尚不明确。因此,我们回顾并分析了近7年的8例既往痛风病史应用PPI后痛风性关节炎急性发作的患者病例资料并对其可能的发病机制进行探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2009-07/2016-11在天津医科大学总医院消化科住院治疗应用PPI后出现痛风性关节炎急性发作的患者为研究对象,行内镜检查,因关节炎症状与既往痛风发作表现相似且血尿酸升高,故临床诊断,并排除合用利尿剂等使电解质变化显著的患者。

1.2 方法

1.2.1 观察指标: 一般情况及临床情况(年龄、

■ 研究前沿

PPI诱发患者痛风性关节炎急性发作未引起足够重视,目前其具体机制尚不清楚。本研究仅从PPI药理学特性和PPI致痛风性关节炎急性发作患者临床特点角度探讨其可能机制,希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究。

■ 相关报道

一些研究表明, PPI可以致有痛风病史的上消化道出血患者痛风性关节炎急性发作,考虑与血容量减少,血尿酸重吸收增加有关,也可能与肾脏电解质紊乱有关。有痛风史患者应用PPI且出现痛风性关节炎急性发作时,应考虑是否与PPI的使用有关。

■ 创新亮点

在一些研究报道中, PPI致痛风性关节炎急性发作患者为描述性研究或部分分析性研究, 本文分析了其临床特性, 探讨了其发病机制, 并从PPI的药理学角度, 提出PPI抑制有痛风史患者肾脏 H^+-K^+-ATP 酶, 致肾小管酸中毒的可能。

■ 应用要点

有痛风史的患者在使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作时, 结合临床特点和实验室指标变化, 应考虑PPI诱发的可能, 早期识别。其发病机制可能是某些情况下PPI抑制肾脏 H^+-K^+-ATP 酶使肾脏酸碱代谢紊乱, 导致尿酸排泄减少的结果。

性别、内镜诊断、既往史、使用PPI的类型、起病时间、主要症状及治疗状况);

1.2.2 实验室检查: (1)用药前及起病时血清肌酐、尿素、尿酸; (2)血清 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} ; (3)尿酸碱度; (4)白细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞百分比。

统计学处理 统计学软件采用SPSS17.0, 分析8例患者临床特征及实验室指标的变化, 探讨可能的发病机制, 同时对用药前后患者实验室检查变化进行配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况 2009-07/2016-11共收集8例使用PPI后出现痛风性关节炎的男性患者病例资料, 平均年龄为 68.17 ± 18.94 岁(34-82岁)。经内镜诊断为糜烂性胃炎2例(25.0%), 消化性溃疡6例(75.0%), 其中十二指肠溃疡4例(50.0%), 胃溃疡1例(12.5%), 胃溃疡合并十二指肠溃疡1例(12.5%), 表现为上消化道出血或腹痛。有痛风病史者8例, 其中伴有慢性肾功能不全病史3例(37.5%)。PPI使用类型分别为奥美拉唑2例(25.0%), 泮托拉唑2例(25.0%), 艾司奥美拉唑3例(37.5%), 均为静脉给药, 40 mg 2次/d, 另有口服兰索拉唑1例(12.5%), 30 mg 1次/d。使用PPI至临床出现痛风性关节炎急性发作时间最短3 d, 最长11 d, 平均时间为 6.67 ± 3.67 d。

2.2 临床情况 PPI致痛风性关节炎急性发作以单关节(50.0%)或相继出现的多关节(50.0%)肿痛、活动受限及局部皮温升高为主, 累及膝关节、腕关节、跖趾关节、踝关节等, 多伴中度发热(62.5%)。

2.3 实验室检查 痛风发作时患者无活动性出血者7例(87.5%), 其中中度贫血4例(50.0%), 轻度贫血2例(25.0%), 其中无贫血1例(12.5%); 活动性出血者1例(12.5%), 为重度贫血。血常规变化趋势表现为白细胞计数及中性粒细胞百分比升高: 二者变化趋势相同, 用药后升高6例(75.0%), 降低1例(12.5%), 未变化1例(12.5%)。患者尿常规显示, 入院患者尿 $pH \leq 6$ 者8例(100.0%)。血清肾功能表现趋势为尿酸升高, 肌酐、尿素降低: 8例患者入院时尿酸值均高于参考值上限, 用药后患者尿酸升高6例(75.0%), 降低2例(25.0%); 患者用药后血清尿素与肌酐变化趋势相同, 用药后降低7例

(87.5%), 升高1例(12.5%)。电解质变化趋势表现为血 K^+ 与 Ca^{2+} 降低, Na^+ 与 Cl^- 升高: 用药后患者 K^+ 降低8例(100.0%), 平均降低 0.43 mmol/L , 差异有统计学意义($P<0.05$); 患者用药前后血清 Na^+ 与 Cl^- 变化趋势相同, 用药后升高5例(62.5%), 降低3例(37.5%); 用药前后血清 Ca^{2+} 降低4例(50.0%), 升高3例(37.5%), 未变化1例(12.5%)。

2.4 治疗及随访情况 经扶他林或新癬片外敷治疗, 5例(62.5%)患者关节症状得到不同程度缓解, 其中2例患者停用PPI改为其他黏膜保护剂, 3例继续原有PPI治疗; 另3例(37.5%)患者经扶他林或新癬片外敷治疗无效, 其中1例经非甾体类抗炎药物缓解, 1例经甲泼尼龙缓解, 1例经地塞米松缓解, 症状缓解同时, 8例患者尿酸水平都有所下降。发热经对症处理后缓解。随访期间, 3例(37.5%)患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作。

3 讨论

近年来, PPI引起痛风性关节炎初次发作^[8,9]或引起有痛风史患者痛风性关节炎急性发作^[10,11]的病例陆续被报道。Meier等^[12]等进行了一项样本量超过53000人的巢式病例对照研究, 证明痛风发病率的增加与奥美拉唑的使用没有明确的关系, 我们认为PPI与有痛风史患者痛风性关节炎急性发作有关。本组患者均有痛风病史, 除补液、营养支持外, 治疗药物仅为PPI, 关节炎症状与既往发作时相似, 尿酸升高, 且部分再次使用PPI时出现痛风复发, 故临床考虑PPI致痛风性关节炎复发。患者均经内镜诊断为消化性溃疡和糜烂性胃炎, 与文献报道^[13,14]的有痛风病史的上消化道出血患者使用PPI后出现痛风性关节炎急性发作一致。本组资料中除雷贝拉唑外, 各类型PPI均可引起痛风性关节炎急性发作, 提示这可能为PPI的一种类反应, 痛风性关节炎急性发作多在用药后3-11 d内发生, 且均为男性, 但其发病机制尚不清楚, 也无法确定用药是否与用药剂量及给药途径有关。

本组资料中患者均有痛风病史, 出现以单关节或相继出现的多关节红肿、胀痛、皮温升高及功能障碍, 且尿酸升高, 因除PPI及补液外无特殊治疗, 3例患者再次使用PPI时出现痛风性关节炎急性发作, 故临床判断为PPI致痛风性关节炎急性发作。本组资料实验室表现部

分与文献报道相似^[13-15], 以血尿酸、白细胞计数及中性粒细胞百分比升高, 肌酐、尿素及血 K^+ 降低为主, 且患者入院血尿酸值均高于正常值上限, 尿pH值多呈酸性, 其初始高尿酸血症及酸性尿可能与使用PPI后痛风性关节炎急性发作有关。停止PPI用药并经扶他林或新癬片外敷治疗关节症状多可得到不同程度缓解, 但临床医师对PPI可能引起痛风性关节炎急性发作认识不足, 通常继续使用PPI, 关节症状持续时间较长。目前已报道的研究均为描述性和分析性研究^[16], 尚无关于PPI与痛风急性发作关系的机制研究, 其具体机制尚不清楚。因此, 我们分析PPI的药理学特性和痛风性关节炎发作的发病机制, 探讨两者之间可能的联系, 希望有助于关于PPI诱发痛风性关节炎急性发作机制的后续研究。

痛风是一种与嘌呤代谢障碍和/或高尿酸血症有关的代谢性疾病, 痛风性关节炎急性发作通常由含嘌呤类较多的食物摄入或尿酸合成增加(10%), 或者尿酸排泄减少(90%)引起, 而尿酸主要从肾脏(2/3)和肠道(1/3)排出体外^[17], 短期内服用治疗剂量的奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对嘌呤代谢的关键酶黄嘌呤氧化酶活性无显著影响^[18]。有文献报道, 当消化性溃疡出血的患者出血量大时, 有效循环血容量不足, 可能使肾小球滤过率降低, 近曲小管对尿酸的重吸收增加, 进而诱发痛风性关节炎急性发作^[19]。但本组病例患者并非都出现消化道大出血的症状或有效循环血容量不足的症状。由此, 我们推测可能是PPI影响了尿酸的排泄, 导致痛风性关节炎急性发作, 而不仅仅与血容量不足有关。

PPI呈弱碱性, 在正常情况下仅作用于胃, 在健康受试者PPI对肾脏电解质的影响不明显^[20], 由PPI导致的酸碱平衡失调和电解质紊乱极其罕见。本组患者血尿酸与肌酐、尿素变化趋势不一致, 而与PPI致急性肾损伤^[21,22]和慢性肾损伤^[23,24]表现不同, 提示其发病机制不同。一项细胞学研究^[25]表明, 奥美拉唑能显著抑制家兔肾脏内髓集合管细胞的 H^+/K^+ 交换, 而且其抑制效应可能是不可逆的。在某些情况下, PPI可能引起低钾血症^[26]和代谢性酸中毒, 可能是由于PPI对肾脏 H^+ 和 K^+ 代谢的抑制。远端肾单位的管腔侧同时表达胃型 H^+-K^+-ATP 酶(HK α 1)和结肠型 H^+-K^+-ATP 酶(HK α 2), 影响 K^+ 的重吸

收和 H^+ 的分泌, 并间接影响 Na^+ 平衡^[27]。PPI在酸性条件下可与HK α 1结合^[28], 并抑制其活性。Okamoto等^[29]在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HK α 1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症, 且PPI加重代谢性酸中毒在一个可重复的实验中已得到证实。近年研究发现, 远端肾小管细胞内 H^+-K^+-ATP 酶的活性显著下降可能是I型肾小管酸中毒发病的主要原因^[30], 其功能障碍可导致肾脏泌酸功能障碍及钾排泄增加, 而 H^+-ATP 酶则变化较小。在本组病例及袁钢^[14]进行的病例对照实验中, 患者既往有痛风病史, 且大部分患者血尿酸升高, K^+ 降低, 提示远端肾单位的 H^+-K^+-ATP 酶活性下降的可能, 但未能明确有无肾小管酸中毒。由此, 我们推断PPI在一定程度上抑制了痛风患者肾脏的 H^+-K^+-ATP 酶, 导致肾脏酸碱失衡, 进而引起尿酸排泄障碍, 诱发痛风性关节炎急性发作。本组病例中部分患者既往有慢性肾功能不全病史, 当肾脏功能受到损害时, 血尿酸排出也可能受到限制。

总之, 对于某些患者, 尤其是存在高尿酸血症的有痛风史患者, 质子泵抑制剂可能在特定条件下通过抑制肾脏 H^+-K^+-ATP 酶引起肾脏微环境酸碱失衡, 使尿酸排泄减少, 也可能与消化道出血时血容量不足有关, 而且可能与肾脏调节能力受损协同作用进一步诱发痛风性关节炎急性发作。在临床工作中, 短期使用PPI者出现关节症状时, 应考虑PPI作用导致痛风性关节炎急性发作的可能, 及早停药, 早期干预, 以减轻患者痛苦。

4 参考文献

- 1 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56
- 2 Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015; 3: E166-E171 [PMID: 26389094 DOI: 10.9778/cmajo.20140074]
- 3 Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 238-246 [PMID: 26752337 DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7193]
- 4 Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016; 27: 339-347 [PMID: 26462494 DOI: 10.1007/s00198-015-3365-x]

■名词解释

肾小管酸中毒: 一种不常见的泌尿系酸化障碍导致的系统性高氯性酸中毒的临床状态。I型肾小管酸中毒是由远端肾小管 H^+ 分泌缺陷引起, 其特点是在机体贫血时不能使尿液酸化至pH 5.5以下。在治疗远端肾小管酸中毒时偶然发现PPI可能通过抑制肾脏HK α 1使肾小管酸中毒加重, 并导致低钾血症。

同行评价

本文筛查了8例痛风患者, 应用PPI后诱发痛风发作, 并对其临床表现、实验室检查进行了详细的分析, 对其可能的机制进行了讨论, 能有力的说明了质子泵抑制剂可能诱发痛风患者急性发作, 对临床有一定意义。从H⁺-K⁺-ATP酶途径分析其具体作用机制, 具有一定的学术价值。

- 5 Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-1010 [PMID: 22710578 DOI: 10.1038/ajg.2012.179]
- 6 刘改芳. 长期应用质子泵抑制剂与低镁血症. *中华消化杂志* 2013; 33: 497-499
- 7 靳婷. 奥美拉唑血液系统不良反应--白细胞减少. *首都医药* 2006; 13: 30
- 8 Kraus A, Flores-Suárez LF. Acute gout associated with omeprazole. *Lancet* 1995; 345: 461-462 [PMID: 7853986]
- 9 吴雄健, 刘洪荣, 谢军. 奥美拉唑致急性痛风1例. *中国药理学杂志* 2012; 47: 315
- 10 李媛, 高玉强, 姜志, 曲海霞, 张巍巍, 马晓莹, 战淑慧. 质子泵抑制剂致痛风复发2例. *中国药物应用与监测* 2016; 13: 63-64
- 11 Jiao G, Wang B, Jiang K, Liu W, Chen X, Zheng Z. Do proton pump inhibitors interfere with uric acid metabolism? *Gastroen Hepatol* 2013; 28: 77
- 12 Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 175-178 [PMID: 9278205]
- 13 陈钟鸣, 高晓燕, 王延庆, 赵越, 夏国盛, 邓启亮. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗. *医学信息* 2014; 10: 365-366
- 14 袁钢. 质子泵抑制剂对痛风疾病活动性的影响. 贵州: 遵义医学院, 2013
- 15 范仰钢, 李国华. 急性痛风发作51例临床分析. *实用临床医学* 2007; 8: 28-30
- 16 袁钢, 许晴晴, 吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制. *内蒙古医药* 2013; 32: 50-51
- 17 Leal-Pinto E, Tao W, Rappaport J, Richardson M, Knorr BA, Abramson RG. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 617-625 [PMID: 8995305 DOI: 10.1074/jbc.272.1.617]
- 18 徐济萍, 彭向前, 李军. 奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑对黄嘌呤氧化酶活性的影响. *中国医院药学杂志* 2007; 27: 1190-1199
- 19 Shao C, Gu J, Meng X, Zheng H, Wang D. Systematic investigation into the role of intermittent high glucose in pancreatic beta-cells. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5462-5469 [PMID: 26131124]
- 20 Howden CW, Reid JL. Omeprazole, a gastric 'proton pump inhibitor': lack of effect on renal handling of electrolytes and urinary acidification. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 639-640 [PMID: 6088253 DOI: 10.1007/BF00543501]
- 21 Härmärk L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 819-823 [PMID: 17635502 DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02927.x]
- 22 Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545-553 [PMID: 17661758 DOI: 10.1111/j.1635-2036.2007.03407.x]
- 23 Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 461-470 [PMID: 20517290 DOI: 10.1038/nrneph.2010.71]
- 24 Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3153-3163 [PMID: 27080976 DOI: 10.1681/ASN.2015121377]
- 25 夏前明, 李鸿雁, 全燕, 肖贞良, 李福祥, 金成勇. 奥美拉唑对家兔肾脏内髓集合管细胞H⁺/K⁺交换功能的影响. *局解手术学杂志* 2005; 14: 11-12
- 26 Maeda Y, Kojima N, Araki Y, Uno T, Nishigaki K, Inaba N. Does a proton pump inhibitor cause hypokalemia? *Intern Med* 2011; 50: 1045-1050 [PMID: 21532230 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4877]
- 27 Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, Cain BD, Wingo CS. The renal H⁺-K⁺-ATPases: physiology, regulation, and structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F12-F21 [PMID: 19640897 DOI: 10.1152/ajprenal.90723.2008]
- 28 Huber R, Kohl B, Sachs G, Senn-Bilfinger J, Simon WA, Sturm E. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 363-378 [PMID: 8527612 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00394.x]
- 29 Okamoto N, Nambu T, Matsuda Y, Matsuo K, Osaki K, Kanai Y, Ogawa Y, Yonemitsu S, Kita R, Muro S, Sugawara A, Oki S. Distal renal tubular acidosis that became exacerbated by proton pump inhibitor use. *Intern Med* 2012; 51: 2591-2595 [PMID: 22989832 DOI: /10.2169/internalmedicine.51.7981]
- 30 孙世澜. 肾小管酸中毒的病理生理与临床意义. *临床肾脏病杂志* 2011; 11: 535-538

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

