

NSAIDs相关性胃肠病

卢雅丕, 任建林

卢雅丕, 任建林, 厦门大学附属中山医院消化内科 厦门市消化疾病研究所 福建省厦门市 361004

通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门市消化疾病研究所. jianlin.ren@xmzsh.com

电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017

收稿日期: 2005-09-20 接受日期: 2005-10-10

摘要

长期以来, 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)被广泛应用于治疗各种风湿性疾病及心脑血管疾病, 但由于其可引起多系统并发症, 尤其是胃肠黏膜损伤作用, 即NSAIDs相关性胃肠病, 表现为消化吸收功能不良、腹胀、腹痛、溃疡、出血、穿孔、贫血、低蛋白血症等, 而限制了其进一步广泛使用; NSAIDs相关性胃肠病发病机制主要有环氧化酶(COX)抑制理论、NSAIDs对黏膜的直接毒性作用、LOX活化理论等; 我们就近年来NSAIDs相关性胃肠病发病机制及防治方面的情况作一简要综述。

关键词: 非甾体类抗炎药; 胃肠病

卢雅丕, 任建林. NSAIDs相关性胃肠病. 世界华人消化杂志 2005;13(21): 2597-2600

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2597.asp>

0 引言

自1898年阿司匹林上市以来的一个多世纪里, 非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)已增至百余种, 成为全球最畅销的药品, 被广泛应用于治疗各种风湿性疾病及心脑血管疾病; 但NSAIDs的广泛应用引起了一系列并发症, 其中最重要的是NSAIDs相关性胃肠病, 轻者黏膜充血、水肿、糜烂及一过性浅表溃疡形成, 重者造成大面积溃疡合并消化道出血、穿孔甚至危及生命; 由于NSAIDs的镇痛作用, 使用NSAIDs的患者发生胃肠病时多数无症状, 当相应症状出现时, 往往病情已较严重, 这正是NSAIDs相关性胃肠病可导致高死亡率的原因; 据统计, 在美国每年有超过10万名患者因为服用NSAIDs导致胃肠道并发症而住院治疗, 年死亡人数达1.65万^[1]; 因此, 阐明NSAIDs相关性胃肠病的发病机制, 制定系统性防治措施是目前胃肠黏膜保护领域的一个重要课题。

1 NSAIDs相关性胃病

NSAIDs相关性胃病主要是指长期服用NSAIDs后引

起胃窦、幽门前、胃体部的损伤; 临床表现多种多样, 也可毫无症状, 或表现为消化不良、腹胀、腹痛、溃疡、出血、穿孔等。

1.1 危险因素 Dubois *et al*^[2]对1991年至2002年之间PubMed收录的多篇关于使用NSAIDs的文章进行统计分析后, 总结出NSAIDs相关性胃肠病的危险因素有: 与长期低剂量阿司匹林联用, 高龄, 既往有胃肠道溃疡、出血或穿孔史, 性别(男性高于女性), 与皮质激素联用, 与抗凝剂联用, 用药剂量大、用药时间长等; 其中, 如使用NSAIDs患者同时存在多种危险因素时, 其胃肠病发生率明显高于仅存有一种危险因素的患者。

1.2 NSAIDs相关性胃病发病机制

1.2.1 环氧化酶(COX)抑制理论 细胞膜中的花生四烯酸在磷脂酶A₂的作用下释放出后, 通过两条途径进行代谢: 一是在环氧化酶(COX)的作用下转化为前列腺素和血栓素A₂(TXA₂); 二是在脂氧化酶(LOX)作用下产生白三烯(LT)^[3]; 前列腺素可增加黏液和HCO₃⁻分泌、促进上皮修复和细胞更新、增加胃黏膜血流、抑制胃酸分泌, 具有胃黏膜保护作用及适应性细胞保护作用, NSAIDs通过抑制COX从而抑制花生四烯酸生成前列腺素, 从而削弱了对胃黏膜的保护作用, 最终导致胃黏膜损伤^[4-6]; 同时, COX的抑制也使血栓素A₂的合成减少, 进而抑制血小板凝集, 易诱发损伤的胃黏膜出血; 有研究发现, 口服NSAIDs后数小时至几天, 即可使胃黏膜发生瘀血点及糜烂, 并进一步发展成急性溃疡, 停药后几天由于对血小板聚集及前列腺素合成的抑制作用仍然存在, 故仍可继续导致消化道出血^[7]; 在哺乳动物体内, COX有两种形式, 即COX-1与COX-2, COX-1为基础性酶, 存在于多数正常器官, 可产生维持正常生理功能所需要的前列腺素和血栓素A₂, 从而保持胃黏膜的完整性, COX-2为诱导性酶, 在组织损伤过程中可诱导产生炎症性前列腺素, 从而引起炎症、疼痛和发热^[8]; COX-2在大多数器官不能检出, 但在炎症部位的炎症细胞中高浓度存在, 其诱导产生的炎症性前列腺素则可介导炎症发生; 传统的NSAIDs同时抑制两种环氧化酶, 因而在发挥其抗炎作用的同时, 也干扰了生理性前列腺素及血栓素A₂的合成而产生胃肠损害作用; 而选择性COX-2抑制剂对生理性前列腺素及血栓素A₂的合成的抑制作用较小, 因此对胃肠黏膜损害作用明显减少^[9-11]。

1.2.2 NSAIDs对黏膜的直接毒性作用 NSAIDs多呈弱

酸性,在胃内酸性环境下呈脂溶性非离子状态,自由弥散出入黏膜上皮细胞,造成细胞渗透性增加;在细胞内接近中性的环境中,药物离解度增加,形成大量的 H^+ ,可直接产生细胞毒作用,干扰细胞代谢,导致细胞死亡,破坏上皮细胞层的完整性;另外,NSAIDs也可在胃腔内形成大量的 H^+ ,与黏液层中的 HCO_3^- 作用,产生 CO_2 ,削弱黏液- HCO_3^- 对胃黏膜的保护屏障,使胃黏膜易于被 H^+ 、*H. Pylori*及胃蛋白酶等侵袭性因子侵袭而遭受破坏。

1.2.3 LOX活化 NSAIDs抑制COX,使花生四烯酸无法通过COX途径代谢,大量的花生四烯酸在LOX的催化下代谢,白三烯生成增多,白三烯对嗜酸粒细胞、中性粒细胞和巨噬细胞具有强大的趋化作用,造成血管内皮细胞损伤、黏膜细胞缺血脱落,也可引起胃黏膜损伤。

1.3 NSAIDs相关性胃病的防治

1.3.1 抑酸药及胃黏膜保护剂的应用 严格掌握NSAIDs使用适应证,不滥用NSAIDs,同时使用抑酸药或胃黏膜保护剂是预防NSAIDs相关性胃病的有效措施;大量的研究发现使用质子泵抑制剂、 H_2 受体阻滞剂、米索前列醇及各种胃黏膜保护剂均可有效防治NSAIDs相关性胃病的发生^[2,12-15];对服用NSAIDs后出现的胃黏膜损伤,如情况允许应立即停药,并予常规剂量常规疗程的 H_2 受体阻滞剂或质子泵抑制剂治疗;如病情不允许,可换用对黏膜损伤少的NSAIDs如COX-2抑制剂,同时给予质子泵抑制剂治疗(H_2 受体阻滞剂疗效差),胃黏膜损伤愈合后,如仍需继续服用NSAIDs,则必须长期同时给予质子泵抑制剂或米索前列醇,争取减少或防止再次发生胃黏膜损伤。

但是,虽然对NSAIDs副反应的认识已很深入,忽视预防性用药的现象目前仍非常严重;Herings *et al*^[16]对10 121个使用NSAIDs超过100 d的病人进行回顾性分析,发现仅有27.7%的患者采取充分的预防性胃黏膜保护措施,甚至在同时存在4个或4个以上危险因素的患者中,也仅有61.9%采取了充分的预防措施,因此,加强各科医师及患者的预防性用药意识至关重要;在各类抑酸药及胃黏膜保护剂中,对NSAIDs相关性胃病预防及治疗效果最好的是质子泵抑制剂^[14],它具有高效抑制胃酸分泌、扩张胃黏膜血管、改善胃黏膜血流、增加内源性前列腺素合成等作用,可有效改善胃肠道症状、预防消化道出血、提高胃黏膜对NSAIDs的耐受性,因此是防治NSAIDs相关性胃病的首选药物。

1.3.2 选用新型NSAIDs药物 目前使用较多的是高选择性COX-2抑制剂,大量的研究表明,使用高选择性COX-2抑制剂时胃肠道副反应的发生率较传统NSAIDs明显减少,患者具有良好的胃肠道耐受性^[17,18]。但这类药物较传统NSAIDs昂贵,在一定程度上限制

了进一步广泛应用,且随着选择性COX-2抑制剂在临床应用的增多,一些作者发现其对心血管系统有一定副作用^[19-21],因此,在选择时需权衡利弊,认真评估此类药物的优势和风险;一氧化氮释放型非甾体类抗炎药(NO-NSAIDs)是近年来倍受关注的另一类新型NSAIDs,它是在传统NSAIDs上偶联一个能释放一氧化氮的部分,当药物进入体内后,可立即释放出一氧化氮和NSAIDs,NSAIDs发挥其解热、镇痛、抗炎作用,而NO则通过降低胃黏膜对损伤的敏感性,并与其他胃黏膜保护因子如PGs、巯基物质、生长因子等起协同作用,抑制中性粒细胞聚集、增强黏膜血流量和黏液分泌及减少氧自由基生成,从而保持胃黏膜的完整性,减少或阻断传统NSAIDs对胃肠道的副反应^[22-28]。目前已有许多研究证实NO-NSAIDs较传统NSAIDs及COX-2抑制剂具有更好的胃肠道安全性^[29-32]。

1.3.3 开发应用NSAIDs药物新剂型 NSAIDs的肠溶制剂、缓释制剂、控释制剂等新剂型问世,既减少了普通制剂在短时间内大量释放而引起的胃肠刺激症状,又方便了患者服药,但是,这些剂型在降低胃肠道出血、穿孔等严重不良反应方面并无优势;外用剂型的使用,可避免药物对胃肠的直接刺激,且很少引起内脏损害,但仅适用于局部抗炎镇痛,且疗效并不理想;如能开发新的无活性的前体药物或研制复方制剂则有望在保证疗效的前提下尽量减少不良反应发生率。

1.3.4 NSAIDs与*H. pylori* 由于许多研究对*H. Pylori*与NSAIDs之间的关系缺乏一致性认识,因此对于有*H. Pylori*感染的NSAIDs服用者是否要给予*H. Pylori*根除治疗多年来一直存在争论,许多专家一直在关注着这个问题,随着研究的深入,这个问题正在逐渐明朗化;2000年Maastricht-2共识报告指出,在服用NSAIDs前根除*H. Pylori*可降低消化性溃疡和伴发症状的发生率,然而,对于继续服用NSAIDs、接受抑酸治疗的患者,根除*H. Pylori*并不能增强胃溃疡或十二指肠溃疡的愈合;有学者认为,为消除*H. Pylori*感染作为随后发生消化性溃疡和消化不良症状的混杂因素,对计划进行NSAIDs治疗的患者根除*H. Pylori*是合适的,因此建议对服用低剂量阿司匹林的有消化性溃疡史的患者,应采取*H. Pylori*的检测和根除措施^[33];2002年8月中华医学会消化病学分会第三次全国幽门螺杆菌学术会议指出,*H. Pylori*和NSAIDs是消化性溃疡发生的两个重要独立危险因素,如两种危险因素同时存在,则发生消化性溃疡的几率更高;单纯根除*H. Pylori*本身虽然不足以预防NSAIDs溃疡,但较多意见倾向于根除*H. Pylori*对减少NSAIDs溃疡的发生有一定帮助。

2 NSAIDs相关性肠病

2.1 NSAIDs还可引起小肠出血、蛋白质丢失性肠病、

回肠吸收功能障碍、肠通透性升高及结肠出血、穿孔等, 统称为NSAIDs相关性肠病; 目前认为NSAIDs相关性小肠黏膜损伤比NSAIDs相关性胃黏膜损伤更为常见^[34]; Graham *et al*^[35]对慢性NSAIDs服用者行胶囊内镜检查发现有71%的患者发生了小肠损伤; 另有学者研究证实, 在服用NSAIDs患者中, 炎症及失血部位主要位于小肠而非胃及十二指肠^[36]; 因小肠镜及胶囊内镜检查费用昂贵, 无法在临床上广泛开展, 所以NSAIDs相关性肠病临床漏诊率极高, 但在服用NSAIDs、经胃镜检查未发现胃黏膜损伤的患者, 如出现不明原因的贫血及低白蛋白血症时, 应注意是否存在NSAIDs相关性肠病. NSAIDs相关性小肠黏膜损伤是一个逐步发生的过程, 关于其发病机制, 目前比较推崇的是"三级打击"学说(three-hit hypothesis)^[34]: (1)首先是NSAIDs的酸性部分直接损伤膜磷脂, 并使氧化磷酸化解偶联而损伤线粒体, 这种作用似乎可被甲硝唑所阻断, 可能与甲硝唑可降低线粒体氧耗有关; (2)线粒体损伤导致细胞能量耗竭、Ca²⁺超载及大量自由基产生, 结果使细胞间结构完整性破坏及小肠通透性增加; (3)细胞间完整性破坏, 黏膜屏障受损使肠黏膜细胞易受肠内容物包括胆汁、食物、细菌及各种酶的损伤; NSAIDs引起的直接损伤是增加肠壁的通透性, 肠病的炎症则继发于细菌的侵袭和中性粒细胞的浸润; 除"三级打击"学说外, COX依赖性机制可能也在NSAIDs相关性小肠病的发生中发挥了一定的作用, 这可能与COX在黏膜屏障功能、黏膜修复机制及调节肠绒毛血流中具有重要作用有关; 另有学者研究发现, NSAIDs可上调肠黏膜中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)活性^[37], 产生大量NO, NO在基础状态下对胃肠黏膜有保护作用, 但其过度表达可直接引起细胞毒作用或通过氧自由基氧化生成毒性更大的ONOO⁻, ONOO⁻是一种强氧化剂, 具有强烈的抑制细胞线粒体氧化呼吸作用, 可导致能量代谢障碍, 细胞脂质过氧化损伤, 最终引起肠黏膜损伤^[38,39]; 此外, NSAIDs的肠肝循环在NSAIDs相关性肠病的发病机制中也扮演了重要的角色, 阿司匹林因不能经胆汁分泌, 故其肠道损伤较小.

2.2 短期服用NSAIDs肠道副作用较少, 但当服药超过半年后NSAIDs相关性肠病发生率很高, 这种副反应可持续到停药后1 a甚至更长时间; 所以当发生NSAIDs相关性小肠损伤时, 理想的处理方法是停药, 并结合药物治疗; 过去已有学者证实, 抗菌治疗在防治NSAIDs相关性小肠病中并无意义, 但近来有实验数据表明, 甲硝唑对NSAIDs相关性小肠病具有一定的作用, 其机制并非源于甲硝唑的抗菌作用, 而与其可能直接影响线粒体氧化磷酸化有关^[40]; 另外, 有研究发现口服柳氮磺胺吡啶能降低NSAIDs服用者的肠通透性, 说明柳氮磺胺吡啶对NSAIDs相关性肠病也具有一定的治疗作用; 早期曾有学者用大剂量米索前列醇治疗吡哌美辛所致的

肠渗透性升高有效^[41], 但无进一步的数据证实米索前列醇的这一作用.

3 参考文献

- 1 Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31S-38S
- 2 Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Bernal M. Risk of Upper Gastrointestinal Injury and Events in Patients Treated With Cyclooxygenase (COX)-1/COX-2 Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs), COX-2 Selective NSAIDs, and Gastroprotective Cotherapy. *Journal of Clinical Rheumatology* 2004; 10: 178-189
- 3 Tseng CC, Wolfe MM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1329-1344
- 4 Pennisi E. Building a better aspirin. *Science* 1998; 280: 1191-1192
- 5 Takeeda M, Hayashi Y, Yamato M, Murakami M, Takeuchi K. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of inflamed rat stomach. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 193-205
- 6 Takeeda M, Yamato M, Kato S, Takeuchi K. Cyclooxygenase isozymes involved in adaptive functional responses in rat stomach after barrier disruption. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 713-719
- 7 Godil A, DeGuzman L, Schilling RC 3rd, Khan SA, Chen YK. Recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use increases the risk of early recurrence of bleeding in patients presenting with bleeding ulcer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51: 146-151
- 8 Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; 24: 15-19
- 9 Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Nada R. Comparative gastrointestinal toxicity of selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Indian J Exp Biol* 2005; 43: 614-619
- 10 Hiratsuka T, Futagami S, Tatsuguchi A, Suzuki K, Shinji Y, Kusunoki M, Shinoki K, Nishigaki H, Fujimori S, Wada K, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C. COX-1 and COX-2 conversely promote and suppress ischemia-reperfusion gastric injury in mice. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 903-913
- 11 Scheiman JM, Cryer B, Kimmey MB, Rothstein RI, Riff DS, Wolfe MM. A randomized, controlled comparison of ibuprofen at the maximal over-the-counter dose compared with prescription-dose celecoxib on upper gastrointestinal mucosal injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 290-295
- 12 Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 948
- 13 Sturkenboom MCJM, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJD, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology* 2003; 42: III23-III31
- 14 Fialova P, Vlcek J. The role of anti-ulcerative drugs in treatment and prevention of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vnitr Lek* 2004; 50: 858-866
- 15 Fornai M, Natale G, Colucci R, Tuccori M, Carazzina G, Antonioli L, Baldi S, Lubrano V, Abramo A, Blandizzi C, Del Tacca M. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005; 372: 79-87
- 16 Herings RM, Goettsch WG. Inadequate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 760-763
- 17 Watson DJ, Bolognese JA, Yu C, Krupa D, Curtis S. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1899-1908
- 18 Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin

- AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 715-722
- 19 Fauler J. Undesired effects of NSAIDs and coxibs. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 31-35
- 20 Pham K, Hirschberg R. Global safety of coxibs and NSAIDs. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 465-473
- 21 Bijlsma JW. Withdrawal of rofecoxib: a sign to be careful with coxibs in patients with increased cardiovascular risk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2162-2164
- 22 Ancha H, Ojeas H, Tedesco D, Ward A, Harty RF. Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regul Pept* 2003; 110: 107-113
- 23 West SD, Mercer DW. Bombesin-induced gastroprotection. *Ann Surg* 2005; 241: 227-231
- 24 Sugata H, Ueno T, Shimosegawa T, Yoshimura T. Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats. *Free Radic Res* 2003; 37: 159-169
- 25 Uno K, Iuchi Y, Fujii J, Sugata H, Iijima K, Kato K, Shimosegawa T, Yoshimura T. *In vivo* study on cross talk between inducible nitric-oxide synthase and cyclooxygenase in rat gastric mucosa: effect of cyclooxygenase activity on nitric oxide production. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 995-1002
- 26 Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 277-283
- 27 Li YH, Li J, Huang Y, Lu XW, Jin Y. Gastroprotective effect and mechanism of amlolmetin guacyl in mice. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3616-3620
- 28 Konturek PC, Brzozowski T, Kania J, Konturek SJ, Hahn EG. Nitric oxide-releasing aspirin protects gastric mucosa against ethanol damage in rats with functional ablation of sensory nerves. *Inflamm Res* 2003; 52: 359-365
- 29 Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmen's M, Bolin L, Kalla A, Genti G, Szechinski J, Ramos-Remus C, for the STAR Multinational Study Group. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 449-456
- 30 Skelly MM, Hawkey CJ. Dual COX inhibition and upper gastrointestinal damage. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2191-2195
- 31 Zacharowski P, Breese E, Wood E, Del Soldato P, Warner T, Mitchell J. NSAIDs increase GM-CSF release by human synoviocytes: comparison with nitric oxide-donating derivatives. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 7-13
- 32 Goel A, Gasche C, Boland CR. Chemoprevention goes gourmet: different flavors of NO-aspirin. *Mol Intery* 2005; 5:207-210
- 33 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, European *Helicobacter Pylori* Study Group (EH PYLORISG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180
- 34 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 169-175
- 35 Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 55-59
- 36 Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in NSAID-induced enteropathy. *Gut* 1992; 33: 1204-1208
- 37 Takeuchi K, Tanaka A, Ohno R, Yokota A. Role of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 165-182
- 38 Hsu DZ, Liu MY. Involvement of nitric oxide in gastric protection of epinephrine in endotoxin intoxication in rats. *Toxicology* 2004; 204: 203-208
- 39 Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 301-313
- 40 Leite AZ, Sipahi AM, Damiao AO, Coelho AM, Garcez AT, Machado MC, BuchH.Pyloriiguel CA, Lopasso FP, Lordello ML, Agostinho CL, Laudanna AA. Protective effect of metronidazole on uncoupling oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. *Gut* 2001; 48: 163-167
- 41 Bjarnason I, Smethurst P, Clark P, Menzies I, Levi J, Peters T. Effect of prostaglandin on indomethacin-induced increased intestinal permeability in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 164: 97-102