

非甾体类抗炎药相关性肠病

安敏, 张振玉

■背景资料

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是许多国家最常使用的药物之一。一般短期使用常用于缓解各种疼痛, 退热及手术期的镇痛; 长期则主要用于治疗风湿性疾病, 而且采用低剂量阿司匹林来预防心脑血管疾病。随着NSAIDs的临床运用日趋广泛, 其胃十二指肠副作用也日益受到关注。

安敏, 张振玉, 南京医科大学附属南京第一医院消化科 江苏省南京市 210006

作者贡献分布: 本文由安敏综述, 张振玉审校。

通讯作者: 张振玉, 210006, 江苏省南京市, 南京医科大学附属南京第一医院消化科。52633510@qq.com

收稿日期: 2008-09-22 修回日期: 2008-12-18

接受日期: 2008-12-22 在线出版日期: 2009-01-18

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the enteropathy

Min An, Zhen-Yu Zhang

Min An, Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China
Correspondence to: Zhen-Yu Zhang, Department of Gastroenterology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. 52633510@qq.com

Received: 2008-09-22 Revised: 2008-12-18

Accepted: 2008-12-22 Published online: 2009-01-18

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used anti-inflammatory agents in clinic. Recently, they are also used to prevent the progression of cardiovascular disease and the pain of muscle, bone and arthrosis. However, long-term and generous use may cause mucosal damages of the stomach and duodenum. With the improvement of clinical diagnostic and therapeutic approaches, it has been found that more and more damages of the intestinal mucosa were being identified. This article reviews the enteropathy caused by NSAIDs and its pathogenic mechanism, prevention and treatment.

Key Words: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Enteropathy; Cyclooxygenase

An M, Zhang ZY. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the enteropathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(2): 174-180

摘要

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是临床上应用最为

广泛的抗炎药物之一。近来也用于预防心血管疾病以及骨关节、肌肉疼痛。但是在长期大量使用的时候, 常引起胃十二指肠黏膜损害。随着临床诊疗手段的不断发展, 发现NSAIDs引起的肠黏膜损害日益增多。本文就NSAIDs相关性肠病发病机制及防治等作一综述。

关键词: 非甾体类抗炎药; 肠病; 环氧化酶

安敏, 张振玉. 非甾体类抗炎药相关性肠病. 世界华人消化杂志 2009; 17(2): 174-180

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/174.asp>

0 引言

非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是许多国家最常使用的药物之一。一般短期使用常用于缓解各种疼痛, 退热及手术期的镇痛; 长期则主要用于治疗类风湿性关节炎, 骨性关节炎等风湿性疾病, 而且采用低剂量阿司匹林来预防心脑血管疾病。随着NSAIDs的临床运用日趋广泛, 其胃十二指肠副作用也日益受到关注, 长期以来人们比较重视其引起的胃的损伤, 但近年来随着胶囊内镜以及双气囊小肠镜等检查方式在临床的进一步普及, 发现NSAIDs引起的小肠副作用也并不低^[1-3]。此外, 随着NSAIDs控释剂等制剂在临床上的使用, 其对结肠的损伤也在日益的增加, 在临床上可以表现为慢性结肠炎的恶化。所以, 阐明NSAIDs引起的肠道损伤的发病机制, 制定相关的防治措施已成为目前肠黏膜保护领域的重要课题。本文将对NSAIDs相关性肠病的临床表现及其发病机制与防治, 作一探讨。

1 NSAIDs相关性肠病的流行病学及临床表现

NSAIDs可以引起小肠出血、蛋白丢失性肠病、回肠吸收功能障碍、肠通透性升高及结肠出血、穿孔等, 称为NSAIDs相关性肠病。

1.1 流行病学 NSAIDs引起小肠溃疡的证据来源于隐蔽的小肠黏膜出血或低蛋白血症, 或尸体解剖, 或手术标本等^[4]。在长期服用NSAIDs进行治疗的患者当中, 60%-70%为无症状肠病,

■同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院消化内科

大多数发展到出现严重并发症时才被发现. 美国一项尸体解剖显示在最近接受NSAIDs治疗的人中, 8.4%的患者被发现患有非特异性小肠溃疡, 相比较而言, 没有NSAIDs服用历史的人群则只有0.6%的比例^[5]. 在因类风湿性关节炎而接受NSAIDs治疗的患者中, 肠镜检查在47%的患者中发现患有空肠或回肠溃疡^[6]. 此外在美国, Kessler *et al*的一项回顾性研究表明, 在所有的已经进行小肠切除术超过三年的患者当中, 有4%是因为服用NSAIDs药物所致^[7]. 这些流行病学研究表明NSAIDs引起的小肠损伤可能会引起较高的发病率和死亡率^[8-9]. 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^[10].

随着胶囊内镜及肠镜等检查方法的日益普及, 发现NSAIDs引起的结肠损伤也较为多见^[11-12]. 首都医科大学附属北京安贞医院普内科石进、李雅君 *et al*对北京安贞医院2003-06/2006-12因服用阿司匹林而致结肠出血冠心病患者的服药情况、临床、内镜等表现进行回顾性分析, 结果表明, 31例入选患者主要表现为便血和贫血. 结肠镜检查示结肠黏膜糜烂, 部分合并溃疡, 病变多呈跳跃性分布, 主要位于右半结肠. 经停用阿司匹林和对症治疗后预后良好^[13].

1.2 临床表现 NSAIDs相关性肠病本身并不是很严重, 但是肠道炎症和溃疡会引起很多并发症, 其中一些并发症是亚临床的, 不引人注意的, 但是还有一部分并发症如慢性失血、肠穿孔、活动性肠炎等, 则比较严重并可能会有潜在的生命危险. 此外NSAIDs也会增加结肠黏膜通透性, 造成溃疡性结肠炎或者使原有的溃疡性结肠炎复发, 偶尔也可致结肠溃疡, 甚至导致憩室穿孔^[14].

1.2.1 蛋白丢失: NSAIDs可以使一部分患者肠黏膜蛋白丢失, 可能与其引起的肠道炎症有关^[15]. 这种蛋白丢失往往比较轻微, 不会引起严重后果. 但也有严重者可引起低蛋白血症. 有研究表明, 在因类风湿性关节炎入院的患者中, 约有10%的患者发现由低蛋白血症^[16].

1.2.2 慢性缺铁性贫血: NSAIDs长期服用往往会引起肠道轻微而持续的出血, 这种出血量往往不大, 不会危及生命, 但是随着时间的延长可能会引起慢性缺铁性贫血. Morris *et al*进行了一项临床研究, 患者必须满足几个条件, 患有类风湿性关节炎并服用过NSAIDs进行治疗、有不明部位的消化系出血、胃镜及结肠镜检查阴性. Morris *et al*研究这些患者的出血部位, 结果表明,

47%的被调查患者有小肠溃疡形成, 并得出结论患者的消化系出血是由溃疡造成^[17]. 大多数患者小肠出血的量大约是每日2-10 mL.

1.2.3 肠道溃疡、穿孔、狭窄等严重并发症: 在长期口服NSAIDs的患者中, 小肠黏膜受损者可高达75%. 病变包括炎症反应、溃疡、出血、肠腔狭窄和穿孔等. 临床表现主要有腹痛、排便习惯的改变, 体质量的下降, 穿孔时会有急性腹膜炎的征象. NSAIDs诱发小肠出血或穿孔的患者亦多为60岁以上的老年妇女. 小肠隔膜样狭窄并不多见, 但是是长期服用本药物的特征性表现. 这种狭窄往往是由于形成了基底较宽的横隔膜样的结构所致, 也称为“膈样疾病”, 主要表现为多发、细小、环状的分隔^[18]. 服用NSAIDs会导致结肠溃疡和糜烂的形成, 多数的溃疡出现在盲肠和右半结肠, 一般与小肠溃疡伴随出现, 溃疡可以呈边界清晰的半月状或者是环腔状, 并可以导致出血和穿孔等严重的并发症^[19]. 此外NSAIDs还可以诱发结肠憩室病并发症, 使炎性肠病恶化或加重, 并使血管发育不良引起出血等^[12,20-21].

2 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤的机制

NSAIDs引起的小肠黏膜损伤, 最初认为是由于对COX-1的抑制引起的. 但是现在证明损伤是由多种因素导致的复杂的多步骤的过程, 例如COX-1和COX-2的联合抑制, 小肠黏膜的直接损伤等机制, 破坏黏膜细胞之间的完整性, 使肠上皮的通透性增加, 从而使肠道暴露于细菌及其降解产物、胆汁酸等损伤因子面前, 最终引起小肠的炎症反应^[22-23]. 以下为NSAIDs相关性小肠黏膜损伤的机制的具体阐述.

2.1 “三级打击(three hit hypothesis)”学说 最近的研究结果表明, NSAIDs相关性小肠黏膜损伤是一个逐渐发展的过程, 涉及对肠黏膜的直接损伤, 线粒体损伤, 破坏细胞之间的完整性等. 目前, 关于NSAIDs相关性小肠黏膜损伤, 许多学者比较推崇的是“三级打击(three hit hypothesis)”学说^[10,24]. (1)NSAIDs作为一种脂溶性的弱酸, 与膜磷脂相互作用从而直接损伤肠上皮细胞, 并且使氧化磷酸化解偶联而损伤线粒体^[25-26], 这种作用可以被甲硝唑逆转, 可能是由于甲硝唑可以降低线粒体的耗氧量所致^[27]. (2)线粒体的损伤导致细胞内能量缺失, 钙离子外流以及大量氧自由基的产生. 结果引起细胞的紧密连接被破坏, 肠上皮细胞的通透性增强, 这

■研发前沿

近年来, 随着胶囊内镜以及双气囊小肠镜等检查方式在临床的应用, 发现NSAIDs引起的小肠副作用并不低. 此外, 随着NSAIDs控释剂等制剂在临床上的使用, 其对结肠的损伤也在日益的增加, 临床上表现为慢性结肠炎的恶化.

■应用要点

本文对NSAIDs相关性肠病的发病机制及其防治做了一简要论述,为相关研究提供了一定的理论依据。

可能是由于肠上皮细胞紧密连接Occludin蛋白的磷酸化所引起^[28]。(3)黏膜屏障的损伤使得肠上皮细胞更容易受到管腔内容物,如胆汁,食物,细菌以及一些酶类的损伤。其中细菌可能是主要的侵袭因素,其毒素可以使得炎症因子(IL-10、TNF- α)和诱导型一氧化氮合酶催化的NO产生增多。NO在基础状态下对小肠黏膜有保护作用,如刺激黏液分泌,维持黏膜血流量等,进而维持黏膜的完整性。但是其过度表达可以直接引起细胞毒作用或者是通过氧自由基氧化成毒性更大的ONOO⁻,这是一种强氧化剂,强烈抑制细胞线粒体的氧化呼吸作用,导致过氧化损伤,从而加重损伤过程,引起溃疡、出血等病变^[29-30]。甲硝唑可以控制炎症及失血,但是并不能降低肠壁的通透性,这说明NSAIDs引起的直接损伤是增加肠壁的通透性,肠壁的炎症则继发于细菌的侵袭以及中性粒细胞的浸润。

2.2 COX-1与COX-2的双重抑制学说 关于此学说,目前学术界争论较为激烈^[24,31]。COX分为生理作用的COX-1和病理作用的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,从而保持胃肠黏膜的完整性,COX-2为诱导性酶,在组织损伤过程中可诱导产生炎性前列腺素,从而引起炎症、疼痛和发热; COX-2在大多数器官不能检出,但在炎症部位的炎症细胞中大量存在,其诱导产生的炎性前列腺素则可介导炎症发生^[32-33],传统的观点认为,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。而新的观点认为,无论是选择性COX-1抑制剂还是选择性COX-2抑制剂,都不能单独引起胃及小肠黏膜的损伤。只有两种抑制剂协同作用才能够引起黏膜的明显病变^[34]。Sigthorsson *et al*认为选择性的COX-1抑制剂也不能引起胃肠道损伤。他们认为相对于传统理论而言,选择性的抑制COX-2或COX-2的缺失虽然可以引起小肠损伤(胃不受影响),但是这种损伤与NSAIDs引起的小肠损伤不同,他只局限于回盲部^[35]。Tanaka *et al*及其同事则研究证明^[36-37],COX-1抑制剂和COX-2抑制剂在引起小肠损伤时,其作用有累加效应。他们提出,COX-1抑制剂可以引起小肠运动功能亢进,细菌侵袭以及诱生型一氧化氮合酶的产生,与此同时COX-2表达上调,可以产生保护性的PGE₂,从而抵消COX-1带来的损害作用。如果同时应用COX-2抑制剂,

则会引起小肠损伤^[38]。这个研究结果说明之前的假设:非选择性的COX-1/COX-2抑制剂是有害的,而选择性的COX-2抑制剂可以减少对黏膜的损伤可能是不正确的。也因此认为,COX-2与COX-1相同在胃肠道内存在构成性表达,对维持小肠黏膜的完整性非常重要^[39-41]。同时抑制两种环氧化酶,一方面可能是因为影响小肠黏膜血流,另一方面则可能是通过未知的免疫机制从而引起小肠黏膜的损伤^[42]。

2.3 NO与NSAIDs相关性小肠黏膜损伤的关系 在基础状态下,NO可以扩张黏膜血管,增加黏膜血流灌注,减少中性粒细胞在在内皮附着,保护消化系黏膜。此外,NO还可能介导前列腺素产生从而对胃肠黏膜起到保护作用。动物实验证明,NO可以刺激大鼠胃上皮细胞的产生PGE₂以对抗NSAIDs引起的损伤,并且实验证明抑制原生性一氧化氮合酶(cNOS)的产生是无益的^[43]。因此,NSAIDs如萘普生、阿司匹林如果和作为一氧化氮供体的药物同时使用,可能会对肠道起到保护作用。

但是同时也有实验证明,NSAIDs可上调肠黏膜中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)活性^[44-46],产生大量NO,NO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⁻(过氧亚硝基阴离子),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^[47-49]。

2.4 NSAIDs的肠肝循环 NSAIDs的肠肝循环在其引起的小肠损伤的发病机制中也起到了很重要的作用,因其肠肝循环可以增加药物与小肠黏膜的作用时间。阿司匹林和奈丁美酮由于不经肠道排泄,对肠黏膜的损伤作用较小,但是对结肠损伤的作用有多大还不是很清楚。硝基芬酸减轻肠道损害除与不通过肠肝循环有关外,可能还与其NO生成有关。

2.5 危险因素 还有一些因素可以增加NSAIDs的肠道危险性,包括老年患者、溃疡病史、同时使用类固醇激素和抗凝药物,以及幽门螺杆菌的感染等。

3 NSAIDs相关性结肠损伤的机制

近年来,随着NSAIDs药物的各种新剂型的使用,如肠溶制剂,缓释制剂,控释剂在临床上的使用,减少了普通制剂对胃肠道的刺激作用,也方便了患者服药。但是这些剂型并不能减少其

引起的胃肠道出血及穿孔的发生几率, 而且引起的结肠的损伤在日益的增加. NSAIDs损伤结肠黏膜的机制可能有如下几点^[50-51]. (1)NSAIDs对结肠黏膜有直接的化学刺激作用, 而且由于NSAIDs药物的肠肝循环特点, 从而延长了其与结肠黏膜的接触时间. 肠腔内容物如细菌、胆盐、食物等可以进一步诱导损伤, 其中细菌可能是主要的侵袭因素. 多数的结肠病变位于右半结肠, 以NSAIDs缓释剂型或者是栓剂引起直肠病变为主, 这支持其对肠壁的直接作用的观点. 结肠黏膜局部药物浓度升高, 在局部抑制前列腺素的合成, 导致溃疡的形成并最终发展成穿孔. (2)NSAIDs选择性抑制COX, 减少了内源性前列腺素的合成与释放, 破坏肠上皮黏膜的屏障作用, 引起肠内细菌及侵袭因子的侵入, 从而诱发新的炎性病灶的产生, 诱发旧的溃疡病灶复发^[52]. 且有研究表明, 发生炎症的结肠产生的前列腺素主要来源于可诱导性COX(COX-2)的异构体, 而高选择性COX-2抑制物可造成类似于标准NSAIDs诱发的结肠炎加剧现象^[53-55]. (3)NSAIDs诱导中性粒细胞在肠黏膜受损的部位聚集, 浸润, 从而加重受损部位的免疫损伤. (4)NSAIDs还可以促进一些炎性介质, 如肿瘤坏死因子(TNF)和白三烯(LTB)的释放. LTB生成增多对巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及中性粒细胞有强大的趋化作用, 使血管内皮细胞损伤、黏膜细胞缺血脱落, 从而引起肠黏膜损伤. 超过生理限度的TNF及LTB可以引起前列环素释放减少, 内皮素释放增加, 已知前列环素是血管内皮细胞保护因子, 可以扩张血管, 抗微血栓形成, 而内皮素则是强烈的缩血管因子. 二者比例失调, 可以影响受损黏膜的修复.

4 NSAIDs相关性肠病的诊断

NSAIDs相关性肠病的诊断主要依据用药史及临床表现, 若服用本类药物以后出现消化系慢性失血, 胃镜和结肠镜检查均无阳性表现, 则应该考虑NSAIDs相关性肠病, 如果停止使用NSAIDs药物以后症状有明显缓解, 可以确诊为NSAIDs相关性肠病^[56-57]. (1)用¹¹¹钪标记白细胞技术进行腹部闪烁扫描表明除了服用阿司匹林和萘普酮的患者, 50%-70%长期服用NSAIDs的患者有肠病^[58]. (2)粪便的钙卫蛋白也有助于诊断NSAIDs相关性肠病, 但是这种检查方法是非特异性的, 适用于所有肠道炎症的诊断. (3)肠镜检查可以直视患者肠道内的具体情况. Morris *et al*利用

带探头的肠镜发现在因类风湿性关节炎服用NSAIDs的患者中, 47%的患者有小肠的黏膜糜烂和溃疡形成^[17]. 但是肠镜检查由于其侵入性一般不作为首选的检查方式. (4)胶囊内镜检查NSAIDs相关性肠病的小肠病变部位大多位于普通的内镜检查所能到达的范围之外. 相比较而言, 胶囊内镜则可以利用其无线探针为医生提供更为清晰的视野, 而且是无痛性检查^[59].

5 NSAIDs相关性肠病的防治

5.1 NSAIDs相关性肠病的预防 在使用NSAIDs前, 医生和患者应该了解其不良反应并进行个体化治疗^[60]. 对NSAIDs有过敏史、胃溃疡史者, 同时服用糖皮质类固醇药物、抗肿瘤药、抗凝药及其他损伤胃黏膜的药物如茶碱、氯化钾等, 应慎用或者禁用. 对于活动性溃疡及新近出血患者禁用. 老年人及儿童使用此类药物时应特别小心. 因为有研究表明, 患者的年龄越大, 胃肠道发生损伤的可能性就越大. 而儿童的胃肠黏膜则太过娇弱, 易受NSAIDs的化学损伤, 尤其是NSAIDs与胆汁酸形成的复合物, 化学损伤性较强. 尽量缩短用药时间, 减少用药剂量, 尽量避免联合使用NSAIDs^[61]. 目前多使用的预防药物是: (1)米索前列醇它可以提高前列腺素水平, 增加黏膜血流, 修复黏膜屏障. 而且米索前列醇是美国食品和药品管理署批准用于预防NSAIDs溃疡的药物, 有效率可达40%以上. (2)选择性COX-2抑制剂可以有效抑制炎症组织的COX-2, 但是对COX-1的作用弱, 故肠道副作用比较小. 但是这类药物不能用来预防心脑血管疾病.

5.2 NSAIDs相关性肠病的治疗 最关键的治疗就是及时停药^[62]. 然而, 从流行病学角度讲, 这几乎是件不太可能的事情, 因为在现有的医疗条件下, 绝大部分的患者都依赖NSAIDs使他们的症状缓解. 目前较为认同的为预防性治疗, 尽量减少NSAIDs带来的胃肠道损伤^[63-65]. 有文献说明, 胶体次枸橼酸铋、甲硝唑、柳氮磺胺吡啶可能对NSAIDs相关性肠病有治疗作用^[22,66], 这种说法目前缺乏对照研究. 有报道表明胶体次枸橼酸铋对于NSAIDs已经造成的肠道损伤可能有作用^[67]. 但是Davies *et al*曾经做了一个双盲、随机、安慰剂对照实验, 用相对正常剂量较低的胶体次枸橼酸铋与吡哆美辛同时服用, 实验结果表明, 肠上皮细胞通透性并未减低. 甲硝唑被认为对NSAIDs相关性肠病的治疗是有益的.

■同行评价

本文的题目和内容都比较好, 文字较流畅, 内容安排比较合理, 是一篇有临床参考意义和借鉴价值的综述.

在一项实验中, 志愿者联合使用800 mg甲硝唑和正常剂量的吲哚美辛可以使得肠道的通透性较单独使用吲哚美辛者明显降低^[68]. 而另外一项研究则表明, 甲硝唑可以明显抑制患者的肠道炎症, 减少肠道出血, 但是对患者的肠黏膜通透性没有作用. NSAIDs相关性肠病的病理学形态与炎性肠病相似, 这意味着柳氮磺胺吡啶对前者可能有治疗作用. Hayllar *et al*进行临床研究证明, 柳氮磺胺吡啶可以显著的降低由于服用NSAIDs引起的肠道通透性升高, 并且可以减少其引起的肠道失血^[66]. 对于有出血、穿孔、肠腔狭窄等严重并发症的患者, 必要时应采取外科手术, 对于横膈膜样狭窄所致的肠梗阻也可以尝试内镜下扩张, 有一定疗效.

6 结论

随着NSAIDs在临床上越来越广泛的应用, 他的临床应用价值不可否认, 但是其不良反应也越来越为人们所关注. 由于NSAIDs相关性肠病的症状较为隐匿, 且临床上由于价格昂贵而无法广泛开展胶囊内镜及小肠镜的检查, 所以漏诊率极高, 而且缺乏有效的预防及治疗手段. 因此, 在使用NSAIDs药物时要注意严格把握服药的适应症和禁忌症, 了解其作用机制, 合理使用并加强对患者的宣传教育, 尽可能的降低NSAIDs引起的肠道不良反应的发生.

7 参考文献

- 1 Thiéfin G, Beaugerie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 286-294
- 2 Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammayory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82: 186-191
- 3 Hawkey CJ. NSAIDs, coxibs, and the intestine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 1: S72-S75
- 4 Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327: 749-754
- 5 Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-1847
- 6 Ono S, Kato M, Asaka M, Ono Y, Yokoyama A. [Diagnostic imaging of NSAID ulcers] *Nippon Rinsho* 2007; 65: 1792-1800
- 7 Kessler WF, Shires GT 3rd, Fahey TJ 3rd. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 250-254
- 8 Pozzoli C, Menozzi A, Grandi D, Solenghi E, Ossiprandi MC, Zullian C, Bertini S, Cavestro GM, Coruzzi G. Protective effects of proton pump

inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007; 374: 283-291

- 9 Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796
- 10 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-141
- 11 Bank A, Yu J, Zhang L. NSAIDs downregulate Bcl-X(L) and dissociate BAX and Bcl-X(L) to induce apoptosis in colon cancer cells. *Nutr Cancer* 2008; 60 Suppl 1: 98-103
- 12 Ballinger A. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the colon. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 485-489
- 13 石进, 李雅君, 吴素萍. 肠溶阿司匹林与冠心病患者结肠出血: 31例临床分析. *胃肠病学* 2008; 13: 244-245
- 14 Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119: 521-535
- 15 Sigurdardottir SL, Freysdottir J, Vikingsdottir T, Valdimarsson H, Vikingsson A. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs influence chronic inflammation? The effects of piroxicam on chronic antigen-induced arthritis in rats. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 469-476
- 16 Bjarnason I, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Smith T, Levi S, Gumpel MJ, Levi AJ. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2: 711-714
- 17 Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, Capell HA, MacKenzie JF. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 520
- 18 Beaugerie L, Thiéfin G. [Gastrointestinal complications related to NSAIDs] *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28 Spec No 3: C62-C72
- 19 Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yada S, Koga H, Yao T, Iida M. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1357-1363
- 20 黄志盛, 聂玉强. 非甾体类抗炎药引起的结肠损害. *胃肠病学和肝病学杂志* 2008; 17: 273-275
- 21 Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, Payne K, Webb R, Roberts C, Rostom A, Symmons D. A comparison of the cost-effectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, xi-xiii, 1-183
- 22 Matsumoto T, Nakamura S, Koga H, Matsui T, Iida M, Yao T. [Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy and chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine] *Nippon Rinsho* 2008; 66: 1323-1329
- 23 Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T, Watanabe H, Yao T, Okabe H. Non-specific multiple ulcers of the small intestine unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1145-1150
- 24 Bjarnason I, Takeuchi K, Simpson R. NSAIDs: the emperor's new dogma? *Gut* 2003; 52: 1376-1378
- 25 Jacob M, Bjarnason I, Simpson RJ. Effects of indomethacin on energy metabolism in rat and

- human jejunal tissue in vitro. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 493-498
- 26 Robert A, Asano T. Resistance of germfree rats to indomethacin-induced intestinal lesions. *Prostaglandins* 1977; 14: 333-341
- 27 Somasundaram S, Sigthorsson G, Simpson RJ, Watts J, Jacob M, Tavares IA, Rafi S, Roseth A, Foster R, Price AB, Wrigglesworth JM, Bjarnason I. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 639-650
- 28 Marano CW, Garulacan LA, Ginanni N, Mullin JM. Phorbol ester treatment increases paracellular permeability across IEC-18 gastrointestinal epithelium in vitro. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1490-1499
- 29 Takeuchi K, Hatazawa R, Tanigami M, Tanaka A, Ohno R, Yokota A. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats. *Life Sci* 2007; 80: 329-336
- 30 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 Suppl 4: 165-182
- 31 Goltsov A, Maryashkin A, Swat M, Kosinsky Y, Humphery-Smith I, Demin O, Goryanin I, Lebedeva G. Kinetic modelling of NSAID action on COX-1: Focus on in vitro/in vivo aspects and drug combinations. *Eur J Pharm Sci* 2009; 36: 122-136
- 32 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
- 33 García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007; 132: 498-506
- 34 Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 275-282
- 35 Sigthorsson G, Simpson RJ, Walley M, Anthony A, Foster R, Hotz-Behoftsitz C, Palizban A, Pombo J, Watts J, Morham SG, Bjarnason I. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 1913-1923
- 36 Yokota A, Taniguchi M, Tanaka A, Takeuchi K. Development of intestinal, but not gastric damage caused by a low dose of indomethacin in the presence of rofecoxib. *Inflammopharmacology* 2005; 13: 209-216
- 37 Tanaka A, Hase S, Miyazawa T, Ohno R, Takeuchi K. Role of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage in rats: relation to various pathogenic events. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1248-1254
- 38 Arellano FM, Yood MU, Wentworth CE, Oliveria SA, Rivero E, Arana A, Rothman KJ. Use of cyclooxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in UK and USA populations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1037
- 39 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Systematic Review: Canadian Consensus guidelines on long-term NSAID therapy and the need for gastroprotection. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Nov 26. [Epub ahead of print]
- 40 Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 1151-1156
- 41 Roughead EE, Ramsay E, Pratt N, Gilbert AL. NSAID use in individuals at risk of renal adverse events: an observational study to investigate trends in Australian veterans. *Drug Saf* 2008; 31: 997-1003
- 42 Whittle BJ. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 427-439
- 43 Uno H, Arakawa T, Fukuda T, Yu H, Fujiwara Y, Higuchi K, Inoue M, Kobayashi K. Nitric oxide stimulates prostaglandin synthesis in cultured rabbit gastric cells. *Prostaglandins* 1997; 53: 153-162
- 44 Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, Price A, Gumpel MJ. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy. *Gut* 1992; 33: 1204-1208
- 45 Lisotti A, Greci C, Caponi A, Roda E. The management of NSAIDs therapy: how to minimize upper gastrointestinal tract damage. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008; 54: 323-329
- 46 韩伟, 韩英. 非甾体类抗炎药与胃肠道损伤. 世界华人消化杂志 1998; 6: 351-354
- 47 Hsu DZ, Liu MY. Involvement of nitric oxide in gastric protection of epinephrine in endotoxin intoxication in rats. *Toxicology* 2004; 204: 203-208
- 48 Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 301-313
- 49 施华秀, 任建林. 氧自由基与胃黏膜损伤. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2582-2585
- 50 栾好波. 非甾体类抗炎药物对胃肠道损伤机制及预防. 齐鲁药事 2007; 26: 297-299
- 51 Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1311-1321
- 52 Ajuebor MN, Singh A, Wallace JL. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin D(2) is an early anti-inflammatory signal in experimental colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G238-G244
- 53 Reuter BK, Asfaha S, Buret A, Sharkey KA, Wallace JL. Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. *J Clin Invest* 1996; 98: 2076-2085
- 54 Laine L, Curtis SP, Langman M, Jensen DM, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology* 2008; 135: 1517-1525
- 55 Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 2001; 44: 437-450
- 56 Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 97-124, vi
- 57 Lee M. Prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *South Med J* 1995; 88: 507-513
- 58 Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, Menzies I, Macpherson A, Moots R, Scott D, Gumpel

- MJ, Bjarnason I. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43: 506-511
- 59 Scheiman JM. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *Am J Manag Care* 2001; 7: S10-S14
- 60 Bollini P, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM. The impact of research quality and study design on epidemiologic estimates of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal tract disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1289-1295
- 61 Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002296
- 62 Hansen JM, Bytzer P. [Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers] *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 6103-6105
- 63 Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 Suppl 3: iii23-iii31
- 64 Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27: 2203-2214
- 65 Combe B, Flipo RM. [What treatments can reduce the digestive complications of NSAIDs] *Presse Med* 2003; 32: S33-S37
- 66 Hayllar J, Smith T, Macpherson A, Price AB, Gumpel M, Bjarnason I. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal inflammation and blood loss. Effects of sulfasalazine and other disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1146-1150
- 67 La Corte R, Caselli M, Castellino G, Bajocchi G, Trotta F. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drug Saf* 1999; 20: 527-543
- 68 Davies GR, Wilkie ME, Rampton DS. Effects of metronidazole and misoprostol on indomethacin-induced changes in intestinal permeability. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 417-425

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 •

世界华人消化杂志正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则 ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为 ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并考入磁盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。(常务副总编辑: 张海宁 2009-01-18)