

# 阿司匹林相关性小肠溃疡致消化系出血、巨幼细胞贫血1例

王柏清, 李甜甜, 孙光斌

## ■背景资料

近来随着非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)应用越来越多, NSAIDs相关性肠病逐渐引起人们的重视. 随着对NSAIDs相关性肠病的研究深入, 人们逐渐认识到长期应用NSAIDs所引起的相关性肠病是小肠溃疡的一个重要原因. 维生素B<sub>12</sub>主要在回肠末端吸收, 回肠末端的多发溃疡可能会影响维生素B<sub>12</sub>的吸收, 进而引起巨幼细胞贫血.

## ■同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

王柏清, 李甜甜, 孙光斌, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王柏清, 硕士, 主要从事小肠疾病、胃癌发病机制方面的研究.

作者贡献分布: 本论文写作由王柏清与李甜甜共同完成; 资料收集由孙光斌与王柏清共同完成.

通讯作者: 孙光斌, 主任医师, 300450, 天津市塘沽区浙江路41号, 天津市第五中心医院消化科. sun19660901@sina.com

收稿日期: 2013-06-05 修回日期: 2013-07-05

接受日期: 2013-07-18 在线出版日期: 2013-08-28

## Aspirin-associated small intestinal ulcer with severe anemia as the first manifestation: A case report

Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Guang-Bin Sun

Bai-Qing Wang, Tian-Tian Li, Guang-Bin Sun, Department of Gastroenterology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Correspondence to: Guang-Bin Sun, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, 41 Zhejiang Street, Tanggu District, Tianjin 300450, China. sun19660901@sina.com

Received: 2013-06-05 Revised: 2013-07-05

Accepted: 2013-07-18 Published online: 2013-08-28

## Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used medications for treating inflammatory conditions. Recently, they are also used to prevent the progression of cardiovascular disease and the pain of muscle, bones and arthrosis. However, long-term and generous use of NSAIDs may cause mucosal injury in the stomach and duodenum. Investigation of the correlation between NSAIDs and bowel enteropathy reveals that long-term application of NSAIDs play an important role in the development of small intestinal ulcers. Here we report a case of small intestinal ulcer with severe anemia as the first manifestation in a patient with long-term aspirin use. Blood and bone marrow examinations revealed megaloblastic anemia, and capsule endoscopy demonstrated small intestinal ulcer. Clinicians should improve the diagnosis and treatment of similar cases to avoid misdiagnosis.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Aspirin; Small intestinal ulcers; Aspirin-related intestinal diseases

Wang BQ, Li TT, Sun GB. Aspirin-associated small intestinal ulcer with severe anemia as the first manifestation: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(24): 2490-2492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2490.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2490>

## 摘要

近几十年来随着非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)应用越来越多, NSAIDs相关性肠病逐渐引起人们的重视. 随着对NSAIDs相关性肠病的研究深入, 人们逐渐认识到长期应用NSAIDs所引起的相关性肠病是小肠溃疡的一个重要原因. 本文报道了1例长期服用阿司匹林的患者, 以重度贫血为首发症状, 血液及骨髓检查提示巨幼细胞贫血, 胶囊内镜诊断为小肠溃疡. 临床医生应提高对类似病例的认识和诊疗思路, 避免误诊.

© 2013年版权归Baishideng所有.

**关键词:** 阿司匹林; 小肠溃疡; 非甾体类抗炎药物相关性肠病

**核心提示:** 长期服用阿司匹林, 可引起胃肠道损害, 出现小肠溃疡, 导致消化系出血、失血性贫血; 而回肠末端的多发溃疡, 由于维生素B<sub>12</sub>主要在回肠末端吸收, 可引起维生素B<sub>12</sub>吸收障碍, 导致巨幼细胞贫血, 出现严重贫血.

王柏清, 李甜甜, 孙光斌. 阿司匹林相关性小肠溃疡致消化系出血、巨幼细胞贫血1例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(24): 2490-2492 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2490.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i24.2490>

## 0 引言

非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是许多国家最常使用的药物之一. 长期大量使用常引起胃十二指肠黏膜损害. 近年来随着胶囊内镜以及双气囊小肠镜等



图1 回肠末端内镜下表现. A: 结肠镜示末端回肠2处溃疡; B: 胶囊内镜示末端回肠多发溃疡; C: 胶囊内镜示末端回肠多发溃疡.

检查方式在临床的进一步普及,发现NSAIDs引起的小肠不良反应也并不低.现将我院收治的1例患者病例报告如下.

## 1 病例报告

男,47岁,主因周身乏力20 d入院,既往糖尿病史,有冠心病病史,口服阿司匹林治疗2年;有胆囊切除术病史;素进食量可,否认偏食.患者入院前20 d,无明显诱因出现周身乏力,有头晕、心悸,偶有胸闷、憋气,自诉间断“褐色便”,有双下肢麻木.无恶心、呕吐、呕血,无腹痛、腹胀,无反酸、烧心.进食尚可,睡眠可,体质量无明显变化.查体:神清,精神尚可,呼吸平稳,重度贫血貌,巩膜轻度黄染,浅表淋巴结未及肿大,口唇无发绀,口腔黏膜、舌乳头萎缩.双肺听诊呼吸音清,心音有力,律齐,心率90次/min,腹软,无压痛,肝肋下未及,脾肋下2 cm可触及,质软,无压痛,双下肢不肿,四肢肌力正常,Babinski征阴性.血白细胞 $3.33 \times 10^9/L$ ,血红蛋白51 g/L,血小板 $86 \times 10^9/L$ .腹部彩超:肝实质回声轻度增粗,脾脏增大.胸片:主动脉硬化.

入院初步诊断:贫血原因待查:失血性贫血?再生障碍性贫血?营养性贫血?溶血性贫血?考虑患者自诉有间断褐色便,血常规提示三系减少,故从消化系统疾病、血液系统疾病两条线索对患者病情进行诊疗.消化系统:(1)血红蛋白:2013-02-14,51 g/L,予输悬浮红细胞4个单位纠正贫血;2013-02-14,复查血红蛋白69 g/L;2013-02-16,便潜血(-);2013-02-21,患者排不成形黑便1次,量约50 mL,查便潜血(+),复查血红蛋白49 g/L,予输悬浮红细胞4个单位纠正贫血;2013-02-24、26、28,复查便潜血均阴性;2013-03-01,复查血红蛋白78 g/L;(2)总胆红素 $38.7 \mu\text{mol/L}$ ,直接胆红素 $32.5 \mu\text{mol/L}$ ,谷丙转

氨酶16 U/L,乳酸脱氢酶1682 U/L,C反应蛋白24.3 mg/L,血沉33 mm/h,防癌4项未见异常,甲功3项未见异常,自免肝系列抗体均阴性,免疫全项、风湿免疫全项均阴性,Coomb's实验阴性,胃酸、胃泌素、内因子抗体均阴性;(3)胃镜示慢性胃炎伴糜烂,病理示慢性中度萎缩性胃炎伴灶状肠化;结肠镜示末端回肠多发溃疡,病理示符合活动性溃疡病变,未见肉芽肿、寄生虫、肿瘤(图1A);胶囊内镜示慢性胃炎伴糜烂,回肠末端多发性溃疡(图1B,C).血液系统:(1)血常规:白细胞 $3.33 \times 10^9/L$ ,血红蛋白51 g/L,血小板 $86 \times 10^9/L$ ,网织红细胞计数 $0.0213 \times 10^9/L$ ,百分比1.11%,平均红细胞体积107.9 fL,平均红细胞血红蛋白40.5 pg,平均红细胞血红蛋白浓度375 g/L(2013-02-14);白细胞 $2.92 \times 10^9/L$ ,血红蛋白69 g/L,血小板 $56 \times 10^9/L$ (2013-02-05);白细胞 $5.04 \times 10^9/L$ ,血红蛋白49 g/L,血小板 $55 \times 10^9/L$ (2013-02-23);白细胞 $4.79 \times 10^9/L$ ,血红蛋白78 g/L,血小板 $182 \times 10^9/L$ ,网织红细胞计数 $0.1129 \times 10^9/L$ ,百分比4.59%(2013-03-1);(2)维生素 $B_{12}$ 30 pmol/L,叶酸9.60 nmol/L;(3)骨髓涂片:骨髓粒、红系增生活跃骨髓象,粒、红系轻度病态造血,建议:首先查叶酸、维生素 $B_{12}$ 除外巨幼细胞贫血;骨髓活检:骨髓有核细胞增生极度活跃,粒红比例增高,粒系以偏成熟细胞为主,红系以中晚幼细胞为主,未见原始细胞;流式细胞学:未检测到明显急性白血病、高危骨髓增生异常综合征相关免疫表型异常证据,高敏PNH流式细胞未检测到PNH克隆.诊疗思路:患者有长期服用阿司匹林病史,血液及骨髓检查提示具有细胞贫血,胶囊内镜提示回肠末端溃疡.考虑患者长期服用阿司匹林,引起回肠末端多发溃疡,导致消化系出血;由于维生素 $B_{12}$ 主要在回肠末端吸收,引起维生素 $B_{12}$ 吸收障碍,导致巨幼细胞贫血.诊

## ■研发前沿

NSAIDs相关性肠病目前逐渐引起重视,在NSAIDs肠病的发病机制中,肠黏膜通透性增高是NSAIDs肠病的起始环节,多见于小肠黏膜溃疡形成之前,但尚缺乏NSAIDs肠病的早期诊断和药物防治方法.因此,需要选择合适的NSAIDs肠病模型对NSAIDs相关性肠病的发病机制进行研究是目前的一个热点.

## ■相关报道

NSAIDs相关肠病可累及胃肠道的任何部分,其中胃及小肠是最容易受累.发病机制主要有三重打击学说:环氧合酶介导的炎症机制、NSAID的肝肠循环、免疫机制,微循环障碍,肠道动力异常等.诊断依据主要根据用药史,小肠镜或胶囊内镜提示小肠黏膜病变,若同时存在低蛋白血症或回肠吸收功能障碍则高度提示;若停用NSAID后正常明显改善则可以诊断NSAID相关性肠病.

### ■创新盘点

阿司匹林相关性小肠溃疡致消化道出血病例已经较多报道,但阿司匹林引起回肠末端溃疡,从而导致严重的巨幼红细胞性贫血的病例很少。本例患者经停用阿司匹林,补充维生素B<sub>12</sub>、叶酸等治疗后,病情明显好转,复查胶囊内镜回肠末端溃疡消失。对于长期服用阿司匹林以严重贫血为首发症状的患者,临床医生应提高对类似病例的认识和诊疗思路,避免误诊。

疗计划: (1)患者入院后查心电图、心脏彩超未见明显异常,请心内科会诊,可长期停用阿司匹林; (2)维生素B<sub>12</sub> 100 μg肌注 1次/d, 2 wk后改100 μg肌注 2次/wk, 4 wk后予口服维生素B<sub>12</sub> 0.5 mg tid, 服用1年; 叶酸10 mg tid直至血红蛋白正常; (3)予埃索美拉唑、磷酸铝凝胶抑酸、保护胃肠黏膜; (4)定期复查血常规、网织红细胞、贫血3项、胃镜、肠镜、胶囊镜。患者于2013-03-09出院,出院诊断: 巨幼细胞贫血, 小肠多发性溃疡, 糜烂性胃炎, 冠状动脉粥样硬化性心脏病, 2型糖尿病。出院后1 mo内, 每周复查血常规, 血红蛋白逐渐升高; 2013-04-02复查血常规: 血红蛋白138 g/L, 网织红细胞计数、百分比正常; 肝功能、C-反应蛋白、血沉正常。复查胶囊内镜: 未见明显异常。

## 2 讨论

近几十年来随着NSAIDs应用越来越多, NSAIDs相关性肠病逐渐引起人们的重视。随着对NSAIDs相关性肠病的研究深入, 人们逐渐认识到慢性NSAIDs应用所引起的相关肠病是小肠溃疡的一个重要原因。研究发现, 短期或长期应用NSAIDs均可引起胃肠道的损害, 但通常认为NSAIDs连续应用1 mo以上更容易出现NSAIDs相关肠病。NSAIDs相关肠病可累及胃肠道的任何一部分, 包括从食道到直肠, 其中胃及小肠是最容易受累及的部位。NSAIDs相关肠病的治疗比较困难, 最好是停用NSAIDs。NSAID相关性小肠黏膜损伤是一个逐步发生的过程, 其发生机制主要有: (1)三重打击学说<sup>[1-3]</sup>: NSAID结构中的酸性部分直接损伤肠上皮细胞的膜磷脂, 使其氧化磷酸化解耦联, 而损伤线粒体; 线粒体损伤导致细胞能量耗竭、钙离子超载及大量自由基产生, 破坏了细胞间结构的完整性, 使肠黏膜通透性增加; 受损的肠黏膜屏障易受各种肠内容物, 包括胆汁、食物、细菌及各种酶的进一步损伤; (2)与上消化道损伤作用不同, 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)介导的机制在其发病过程中可能不是十分重要<sup>[4]</sup>。COX存在两种同工酶, 即COX-1和COX-2。以前曾认为, COX-1是生理性酶, 主要在胃肠、肾、内皮细胞和血小板中表达, 由他催化产生的前列腺素(prostaglandin, PG)参与机体正常的生理过程和保护作用。在正常情况下, COX-2表达水平低, 在致炎因子的刺激下, 其表达明显增加, 产生的PG

参与炎症反应。然而, 近年的研究发现, COX-1和COX-2并非有理论上的严格界限, COX-1缺陷小鼠并不出现胃肠黏膜损伤, 但给予非选择性COX抑制剂却产生损害, 这提示COX-1并非是唯一产生保护性PG的酶。COX-2缺陷小鼠亦可诱发实验性结肠炎, 选择性COX-2抑制剂可使病变加重; (3)NSAID的肝肠循环在NSAID相关性肠病的发病机制中也扮演了重要的角色; (4)免疫机制, 微循环障碍, 肠道动力异常等。诊断依据: 主要根据用药史、临床表现及相关检查。服用NSAID后出现消化系出血、消化不良等表现, 胃镜及结肠镜检查未见明显异常; 小肠镜或胶囊内镜提示小肠黏膜病变, 如炎症、红斑、糜烂、溃疡等, 严重者可出现狭窄; 若同时存在低蛋白血症或回肠吸收功能障碍则高度提示NSAID肠病; 若停用NSAID后正常明显改善则可以诊断NSAID相关性肠病<sup>[5]</sup>。药物治疗主要有: 质子泵抑制剂、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、黏膜保护剂、前列腺素类似物等<sup>[6,7]</sup>。

本例患者考虑为长期服用阿司匹林, 引起回肠末端多发溃疡, 导致消化系出血; 同时由于维生素B<sub>12</sub>主要在回肠末端吸收, 引起维生素B<sub>12</sub>吸收障碍, 导致巨幼细胞贫血。经停用阿司匹林, 补充维生素B<sub>12</sub>、叶酸, 口服埃索美拉唑、磷酸铝凝胶治疗后, 病情明显好转, 复查胶囊内镜回肠末端溃疡消失。临床医生应提高对类似病例的认识和诊疗思路, 避免误诊。

## 3 参考文献

- 1 Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 134-141 [PMID: 17268241]
- 2 Bjarnason I, Takeuchi K, Simpson R. NSAIDs: the emperor's new dogma? *Gut* 2003; 52: 1376-1378 [PMID: 12912873 DOI: 10.1136/gut.52.9.1376]
- 3 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 [PMID: 11672454]
- 4 Whittle BJ. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 427-439 [PMID: 15464050 DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.042]
- 5 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
- 6 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
- 7 Hansen JM, Bytzer P. [Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers]. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 6103-6105 [PMID: 11715151 DOI: 10.1002/14651858.CD002296]

编辑 田滢 电编 闫晋利

### ■同行评价

本文对NSAIDs相关性肠病的诊治具有一定的指导意义。

