

· 综述 ·

NSAIDs 相关胃肠损伤防治的研究进展

孙啸云 刘茹 徐建国 沈锦春

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 分为非选择性的非甾体抗炎药 (nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ns-NSAIDs) 和选择性环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂, 是临床上广泛使用的一类药物。它们单独与其他药物联用有多种临床适应证, 包括非感染性发热、急慢性关节炎、非关节软组织风湿症等^[1]。NSAIDs 主要通过抑制 COX 活性, 引起前列腺素 (prostaglandin, PG) 合成减少, 从而发挥其解热、消炎、镇痛的作用。人体主要存在两种 COX, 即 COX-1 和 COX-2。COX-1 有保护胃黏膜的作用; COX-2 在炎症出现时活性增加, 导致疼痛和炎症反应加重。传统的 ns-NSAIDs 因为同时抑制 COX-1 和 COX-2, 在消炎镇痛时易损伤胃肠道、抑制血小板等, 然而选择性 COX-2 抑制剂只针对性地抑制 COX-2, 减少胃肠道损伤的发生。另外 COX 家族的新成员 COX-3 的存在已得到证实, COX-3 与 COX-1 源于同一基因, 区别在于 COX-3 包含一个与 COX-1 不同的内含子, COX-3 在某些肿瘤的发生发展及镇痛和炎症反应中发挥重要作用^[2]。NSAIDs 是导致药物相关不良反应的主要原因, 尤其在老年患者和原有基础疾病的患者中^[3]。NSAIDs 相关不良反应包括胃肠损伤、心血管事件、肾功能改变、肝损伤和血小板抑制等。其中, 较常见的不良反应是胃肠损伤, 包括 NSAIDs 相关溃疡以及溃疡出血, 严重者威胁服药者的生命安全^[4]。本文就 NSAIDs 相关胃肠损伤防治的研究进展作一综述。

NSAIDs 相关胃肠损伤的危险因素以及机制

NSAIDs 相关胃肠损伤包括胃肠道炎症、出血、溃疡以及穿孔等, 一般的危险因素有高龄、溃疡家族病史、幽门螺旋杆菌感染、严重心血管疾病、还有应用大剂量 NSAIDs、抗血小板药、糖皮质激素、抗抑郁药等^[5]。

NSAIDs 引起的胃肠损伤风险与用药种类、剂量和疗程有关。Castellsague 等^[6]的 Meta 分析表明, 包括选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 有不同的上消化道损伤风险, 相对低风险的 NSAIDs 包括塞来昔布和醋氯芬酸, 相对高风险的是吡罗昔康; 与使用低-中剂量比较, 每天使用高剂量的 NSAIDs 上消化道损伤的相对风险增加大约 2~3 倍; 该研究还表明, 上消化道损伤发生的风险性在用药初始最

高, 重复应用 NSAIDs 后, 患者会出现不同程度的黏膜适应性, 使黏膜损伤逐渐减轻, 也就是说使用 NSAIDs 早期的风险性较高, 而随疗程延长风险性降低。

NSAIDs 主要通过抑制胃黏膜的 COX 活性 (主要 COX-1) 引起 PG 合成减少, 黏液和碳酸氢盐分泌减少, 同时黏膜血流量减少, 胃酸分泌增加, 引起胃黏膜屏障的物理化学破坏等。H⁺ 通过受损的黏膜屏障反向扩散引起组织酸中毒, 并增加药物吸收, 加重毒副作用^[7]。另有研究发现抑制 PG 合成也可导致白细胞 (主要是中性粒细胞) 黏附在微循环血管内皮上, 造成内皮损伤^[8]。

NSAIDs 引起小肠损伤的机制与胃损伤有很大差异。NSAIDs 多呈弱酸性, 其酸性部分直接损伤小肠上皮细胞膜磷脂, 紧接着造成细胞内线粒体损伤, 解偶联线粒体氧化磷酸化, 从而降低细胞内的三磷酸腺苷浓度; 这种变化引起细胞完整性丧失, 因为三磷酸腺苷依赖的肌动蛋白-肌球蛋白复合物管控着细胞间连接, 因此可导致肠道通透性增加和随后的黏膜损伤^[9-10]。细菌也在 NSAIDs 肠道损伤的发病机制中发挥重要作用。最近研究表明, 无菌的大鼠或小鼠在给予 NSAIDs 时几乎没有肠道损伤, 但植入革兰氏阴性菌后, 对 NSAIDs 肠道损伤变得易感^[11]。革兰氏阴性菌入侵黏膜层, 导致 Toll 样受体活性增加, 发生炎症反应损伤小肠黏膜^[12]。故抗生素尤其是针对革兰氏阴性菌的抗生素可减轻 NSAIDs 肠道损伤。细菌也可通过胆汁和肠肝循环引起肠损伤, 可导致次级胆汁酸的形成增多, 进而损伤小肠上皮^[13]。此外, 有研究表明, 不进行肠肝循环的 NSAIDs 不会损伤肠道, 可能因为进行肠肝循环会导致复发性肠上皮损伤^[8]。

NSAIDs 相关胃肠损伤的预防

预防 NSAIDs 相关胃肠损伤的常见措施包括综合评价患者的危险因素, 严格掌握使用的适应证从而减少该类药的应用, 减低剂量及缩短使用时间, 选择不良反应小的 ns-NSAIDs 或选择性 COX-2 抑制剂, 选择合适的给药途径。患者全身进行 NSAIDs 治疗时, 也应预防胃肠损伤的发生, 其中有效措施包括: 治疗可改变的危险因素; 联用 H₂ 受体阻断药、米索前列醇、质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 及胃肠道保护药物。

预防消化道损伤的发生, 常见措施为联用抗酸药。如 H₂ 受体阻断药可抗胃酸分泌, 包含 14 项试验的 Meta 分析发现, 法莫替丁等 H₂ 受体阻断药在高剂量时可以保护消化道, 但在常规剂量时, 它们仅降低了十二指肠溃疡的风

险^[14],因此推荐使用高剂量(2倍)的H₂受体阻断药。既往认为PPIs在预防NSAIDs引起的胃肠道损伤中疗效优于H₂受体阻断药,但最近有一项研究指出,在长期服用小剂量阿司匹林的胃肠道高危患者中,PPIs和H₂受体阻断药在降低上消化道出血和溃疡风险方面具有相似的效果^[15]。

另有研究表明,米索前列醇可有效减少NSAIDs相关胃肠损伤的发生,米索前列醇在常规剂量下的疗效与PPIs类似,但优于H₂受体阻断药^[16]。然而因为米索前列醇的消化道不良反应(如恶心、腹痛)发生率高,耐受性差,患者无法长期使用。因此一般推荐低剂量,不良反应较少,但预防胃肠道损伤的作用也较弱。

PPIs有强大持久的抑制胃酸分泌作用,可以有效降低应用NSAIDs患者的上消化道溃疡及其并发症的发生率^[17-18]。故指南推荐NSAIDs与PPIs联用以减轻NSAIDs引起的相关胃肠损伤。然而最新研究表明,NSAIDs与PPIs联用会增加下消化道损伤的风险^[7]。因为联用PPIs,所以上消化道黏膜损伤的发生逐年减少,而下消化道黏膜损伤持续增加^[19]。另有研究表明,PPIs虽然耐受性好,但患者长期高剂量使用可发生骨质疏松与骨折,肠道感染,肺炎,低镁血症,缺铁性贫血,维生素B12缺乏等不良反应^[20]。

选用高选择性COX-2抑制剂减轻肌肉骨骼组织中的炎症,并通过保留COX-1,降低了胃肠道黏膜损伤的发生率。选择性COX-2抑制剂引起的上消化道溃疡或出血比ns-NSAIDs少,部分原因是它们不抑制血小板聚集,当与抗血栓剂量的阿司匹林联合给药时,选择性COX-2抑制剂在上消化道溃疡或出血方面优于传统的NSAIDs^[8]。对于极易发生消化道损伤的患者,可以选择联用选择性COX-2抑制剂和PPIs^[21]。然而,另有研究发现,抑制COX-1或COX-2都能损伤小肠黏膜,表明COX-2可能是炎症反应恢复过程中的免疫调节者之一^[22]。COX-2表达在溃疡愈合及黏膜损伤修复过程中也起重要作用。

黏膜保护剂如瑞巴派特(rebamipide)可激活COX,促进PG的释放,同时可清除自由基以及抑制炎症细胞因子。PG是保护胃黏膜免受损伤的上皮水平的关键介质之一,释放PG并随之进行黏膜保护的物质在理论上可以减轻NSAIDs相关胃肠道损伤。另有较早研究表明,瑞巴派特可改善双氯芬酸引起的小肠损伤^[11]。最新的研究表明,瑞巴派特还可以通过调节肠道菌群来预防NSAIDs引起的小肠损伤^[23]。

预防NSAIDs相关胃肠损伤还可以改变给药途径,比如采用静脉注射、直肠给药或局部给药等方法。传统的口服给药具有使用方便、无创等优势,然而由于肝-肠“首关消除”以及一些药物可结合胃肠道受体,维持药效时间短,生物利用度不一,多次给药易产生血药浓度“峰谷”现象,且胃肠道不良反应严重。NSAIDs类药物如氟比洛芬酯可以采用静脉注射或镇痛泵持续泵注等方式,可快速达到并维持适宜的血药浓度,避免直接刺激胃肠黏膜,以便术后疼痛管理^[24]。直肠给药的3种传输途径都不经过胃肠道,药物免受酸、碱消化酶的破坏,同时减少了对胃肠道的刺激,提高了生物利用

度。近年来,局部给药已成为临床的研究重点之一,多个疾病治疗指南推荐外用NSAIDs治疗作为首选。外用NSAIDs通过皮肤直接渗透局部,降低了血中浓度,可明显减少不良反应,尤其是NSAIDs特有的胃肠道损伤,为临床用药提供了更好的选择^[25]。

NSAIDs相关胃肠损伤的治疗

NSAIDs引起胃肠损伤后,首先应尽量停用NSAIDs以及其他胃肠毒性药物。当病情需要不能停用时,应换用选择性COX-2抑制剂或不良反应小的ns-NSAIDs,同时进行抗溃疡治疗,促进溃疡愈合,如PPIs、H₂受体阻断药,还有最近研究较多的益生菌、抗生素等。米索前列醇治疗NSAIDs溃疡疗效并不优于PPIs或H₂受体阻断药,且腹痛、腹泻不良反应常见,故不推荐使用,对胃肠穿孔、溃疡等严重并发症应采用微创或手术治疗,本文不予赘述。

选择性COX-2抑制剂 对于消化系统低危者,可考虑使用ns-NSAIDs;而对于消化系统高危者,若需要长期服用,则应使用选择性COX-2抑制剂^[7]。虽然抑制COX-1不是导致胃肠道损伤的唯一机制,但是选择性COX-2抑制剂仍具有比ns-NSAIDs更高的安全性。有研究比较了NSAIDs联用PPIs和单用选择性COX-2抑制剂的疗效,发现对于长期应用NSAIDs的中高危患者,选择性COX-2抑制剂可明显减轻胃肠道损伤,同时也减少溃疡、出血、穿孔、梗阻等症状的发生^[26]。

PPIs NSAIDs相关溃疡患者,当病情需要不能停用NSAIDs时可联用PPIs促进溃疡愈合,因为PPIs具有强大的抗胃酸分泌作用,可用标准剂量或倍量每天分2次服用。然而近年来,越来越多的证据显示,PPIs可以通过改变肠道微生物群的组成,引起NSAIDs相关小肠损伤的发生^[27-28]。尽管如此,PPIs在治疗NSAIDs引起的上消化道损伤中仍然是必不可少的^[29]。遗憾的是,目前还没有关于如何正确使用PPIs治疗NSAIDs相关胃肠损伤的综合指导方针。

H₂受体阻断药 与PPIs比较,H₂受体阻断药抑酸作用较低,对胃肠道菌群的干扰较小,或许可以用于治疗胃肠道损伤^[30]。停用NSAIDs后,H₂受体阻断药可以治愈绝大多数NSAIDs相关溃疡,若患者不能停用,则治愈率明显降低;采用抑酸类药物治疗NSAIDs相关胃溃疡推荐疗程为4~8周,8周愈合率达88.4%^[31]。

益生菌 肠道菌群在NSAIDs引起的小肠损伤中起着关键作用,益生菌可以通过调节肠道菌群来预防NSAIDs引起的小肠损伤^[23,32],表明益生菌可能是治疗NSAIDs相关胃肠损伤的一种潜在的策略。但研究的样本量小,需要样本量更大的研究来进一步证实。除此以外,已有研究证明嗜酸乳杆菌以及双歧杆菌对肠黏膜有保护作用^[11,33]。

抗生素 在健康个体中,肠道微生物群可以抵御致病微生物,并协助维持肠上皮屏障稳定,这个共生系统由超过100万亿的微生物组成,也为宿主提供了许多益处,如营养物质的新陈代谢、合成以及免疫辅助功能等^[34]。NSAIDs引

起肠道菌群失调,使低丰度的致病菌群扩大,同时肠屏障破坏,细菌及其代谢产物能够从肠腔转运至肠系膜淋巴结并进入循环,因而抗生素治疗 NSAIDs 相关胃肠损伤在机理上符合逻辑。近年来也有相关研究表明,利福昔明剂量为 40 mg、一日两次时可减轻 NSAIDs 与 PPIs 联用导致的小肠黏膜损伤^[35]。除上述机制外,甲硝唑等治疗厌氧菌感染的抗生素可通过抑制小肠细胞线粒体的氧化磷酸化起到保护肠黏膜作用,当剂量为 800 mg/d 时,在不改变小肠通透性的同时,还可减少 NSAIDs 引起的小肠出血和炎症反应^[36]。

除上述药物,NSAIDs 衍生药也具有很大的治疗前景,包括一氧化氮(NO)释放型 NSAIDs 和硫化氢(H₂S)释放型 NSAIDs 等。该衍生药物的 NSAIDs 部分可抑制 COX-1 和 COX-2,发挥抗炎和镇痛作用,而气体介质部分则发挥黏膜保护作用,类似于内源性 PG 的作用;NO、H₂S 这两种气体介质是血管扩张剂,可抑制白细胞黏附于血管内皮细胞,提高胃黏膜对 NSAIDs 等有害物质所致损伤的耐受性,促进溃疡愈合^[11]。

小 结

为了防治 NSAIDs 相关胃肠道损伤,应努力做到:积极治疗原发病,综合评价患者的胃肠道危险因素,严格掌握使用的适应证以及禁忌证从而减少该类药的应用;个体化用药,减低剂量及缩短使用时间,选择不良反应小的 ns-NSAIDs 或选择性 COX-2 抑制剂,不应同时使用两种及以上的 NSAIDs;选择合适的给药途径,如静脉、直肠以及局部透皮给药都可不同程度的降低 NSAIDs 对胃肠道的损伤;若有需要可联用防治胃肠损伤的药物,如米索前列醇、PPIs、H₂ 受体阻断药、胃黏膜保护剂、抗生素等;应用和发展新型的选择性 COX-2 抑制剂、具有多重作用的 NSAIDs 衍生药,还有益生菌制剂等。

对于消化系统低危患者,可考虑使用 ns-NSAIDs;对于消化系统中高危患者,应优先考虑使用选择性 COX-2 抑制剂(如塞来昔布)。联用 NSAIDs 和 PPIs,有利于胃溃疡和出血的患者。然而,这种用药方法可能对小肠黏膜发生潜在的有害影响,可能是通过肠道菌群失调和肠道通透性增加等机制导致。最近大量研究表明,使用低酸度的选择性 COX-2 抑制剂可能是一种适合于胃肠道中高危患者的用药策略。

参 考 文 献

- [1] McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*, 2013, 10(2): e1001388.
- [2] Oksuz E, Atalar F, Tanirverdi G, et al. Therapeutic potential of cyclooxygenase-3 inhibitors in the management of glioblastoma. *J Neurooncol*, 2016, 126(2): 271-278.
- [3] Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(10): 1159-1172.
- [4] Ahsberg K, Höglund P, Kim WH, et al. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroid and SSPIs on the site and outcome of nonvariceal upper and lower gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(12): 1404-1415.
- [5] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议. *中华内科杂志*, 2017, 56(1): 81-85.
- [6] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and Meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 2012, 35(12): 1127-1146.
- [7] Gwee KA, Goh V, Lima G, et al. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*, 2018, 11: 361-374.
- [8] Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(1): 67-74.
- [9] Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48(2): 107-111.
- [10] Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(22): 3954-3963.
- [11] Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(12): 1861-1876.
- [12] Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6): 809-815.
- [13] Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol*, 2015, 50(4): 387-393.
- [14] Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*, 2015, 22(7): 31-41.
- [15] Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, et al. Similar efficacy of proton-pump inhibitors vs H₂-receptor antagonists in reducing risk of upper gastrointestinal bleeding or ulcers in high-risk users of low-dose aspirin. *Gastroenterology*, 2017, 152(1): 105-110.
- [16] Sugano K, Kontani T, Katsuo S, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 540-552.
- [17] Ramiro S, Radner H, van der Heijde DM, et al. Combination

- therapy for pain management in inflammatory arthritis; a cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl*, 2012, 39(90): 47-55.
- [18] Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(3): S5.
- [19] Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 Suppl 3: S3.
- [20] Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician*, 2012, 86(1): 66-70.
- [21] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind, randomised trial. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1621-1626.
- [22] Lai Y, Zhong W, Yu T, Chan FK, et al. Rebamipide promotes the regeneration of aspirin-induced small-intestine mucosal injury through accumulation of β -catenin. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132031.
- [23] Otani K, Tanigawa T, Watanabe T, et al. Microbiota plays a key role in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage. *Digestion*, 2017, 95(1): 22-28.
- [24] 王戡, 潘芳, 冯艺, 等. 氟比洛芬酯复合舒芬太尼术后镇痛效果及抗炎作用的研究. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(10): 941-943.
- [25] Ozgüney I. An alternative topical treatment of osteoarthritis of the knee with cutaneous diclofenac solution. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(10): 1805-1816.
- [26] Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and Meta-analysis. *J Gastroenterol*, 2013, 48(7): 830-838.
- [27] Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol*, 2015, 21(22): 6817-6819.
- [28] Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*, 2016, 65(5): 749-756.
- [29] Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis: an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*, 2015, 13: 55.
- [30] Lahner E, Annibale B, Delle Fave G. Systematic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(12): 1219-1229.
- [31] Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, 150(7): 455-464.
- [32] Montalto M, Gallo A, Curigliano V, et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy—a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(2): 209-214.
- [33] Lué A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10477-10481.
- [34] Beckmann N, Pugh AM, Caldwell CC, et al. Burn injury alters the intestinal microbiome's taxonomic composition and functional gene expression. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205307.
- [35] Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, et al. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in humans. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 980-982.
- [36] Cho KM, Park SY, Chung JO, et al. Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *J Dig Dis*, 2015, 16(9): 499-504.

(收稿日期: 2018-07-25)