

文章编号: 1672-3384(2010)-01-0052-04

非甾体抗炎药诱发肠病的诊治

【作者】 张振玉

南京医科大学附属南京第一医院消化科 (南京 210006)

【摘要】 非甾体抗炎药是临床上常用的抗炎、解热镇痛药。长期以来,人们比较重视非甾体抗炎药引起的胃损害,而流行病学调查显示,由于服用非甾体抗炎药引起下消化道的损伤同样严重。据报道,在长期口服非甾体抗炎药病人中,小肠黏膜受损率高达70%以上,本文就非甾体抗炎药导致的非甾体抗炎药肠病进行综述

【关键词】 非甾体抗炎药; 小肠损害; 非甾体抗炎药肠病

【中图分类号】 R574

【文献标识码】 A

非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临床上常用的抗炎、解热镇痛药。据估计,全球约1.5亿人长期服用NSAIDs。随着NSAIDs应用的日趋广泛,其胃肠道不良反应也日益受到人们关注。长期以来,人们比较重视NSAIDs引起的胃损害,而流行病学调查显示,由于服用NSAIDs引起下消化道的损害同样严重。据报道,在长期口服NSAIDs患者中,小肠黏膜受损率高达70%以上,本文就NSAIDs导致的肠病进行综述。

NSAIDs诱发的小肠损害主要包括NSAIDs肠病(NSAID enteropathy)、小肠溃疡、穿孔和狭窄等。NSAIDs引起的小肠溃疡较常见,由NSAIDs肠病发展而来的小肠狭窄则较少见,分为两种类型^[1]:一种是非特异性狭窄,基底较宽,常由溃疡进展而来;另一种称为“膈样疾病”(diaphragm disease),是NSAIDs的特征性改变,主要表现为多发(3~70个)、细小(2~4mm)、环状的分隔。由于这种狭窄不引起肠管扭曲,故钡餐检查时常难以与小肠皱襞区别。NSAIDs引起的小肠穿孔更少见。临床最常见的是NSAIDs肠病。

1 NSAIDs肠病定义

NSAIDs肠病是一种以肠道失血、蛋白丢失、回肠吸收功能障碍为临床表现的非特异性肠炎。好发于空肠系膜侧的肠壁。有学者^[2]认为可能因供

应空肠系膜侧肠壁的短小血管是终末小动脉,无侧支循环,故易受NSAIDs的影响。虽然NSAIDs肠病可进一步发展可出现溃疡、穿孔、狭窄,但有时服用NSAIDs后可不经NSAIDs肠病的病理过程,而即刻发生其他多种病变。

2 NSAIDs肠病发病机制

NSAIDs肠病发病机制不完全清楚,目前认为其损害可分为2个阶段。

第一阶段在服NSAIDs后6h内。研究表明这阶段病变与NSAIDs胃病相似,主要是由于NSAIDs抑制环氧化酶,引起黏膜血流量减少。Nygard等^[3]给小鼠服用吲哚美辛1h后,发现肠黏膜组织中前列腺素 E_2 (PGE_2)和血栓素 B_2 (TXB_2)水平显著下降;用药后2~6h,肠绒毛变短、变钝,黏膜微血管内皮细胞受损扭曲,血管通透性增加^[4]。 PGE_2 对维持平滑肌张力及血管完整性,尤其对血管内皮细胞有重要作用, PGE_2 表达水平的降低可解释上述形态学变化。早期进行前列腺素(PG)替代治疗可使损害减轻,也说明环氧化酶受抑制与NSAIDs肠道损害相关。Kelly等^[3]研究发现,微血管损害发生于肠绒毛变化,提示内皮细胞受损是NSAIDs介导肠损害的早期始动因素。

第二阶段在服用NSAIDs 6h后。肠黏膜血流量的减少和通透性的增加使黏膜防御能力降低,此

期病变的进展由黏膜防御能力与肠腔内侵袭因子之间的相互作用决定。胃和小肠内侵袭因子的不同可能是两者发病机制不完全相同的原因之一。研究显示^[3],给小鼠服 NSAIDs 6h 后肠黏膜组织中 PGE₂ 水平恢复,而 TXB₂ 水平仍低,LTB₄ 水平显著高于对照组;在绒毛持续缩短处,中性粒细胞呈进行性浸润,可进一步发展为糜烂和溃疡,且在炎症和溃疡区域可见明显的血栓形成。PGE₂ 水平恢复正常但炎症仍进展,提示环氧化酶受抑制对 NSAIDs 肠病的发生发展可能仅起触发作用。肠腔内的侵袭因子如胆盐、胰液、细菌及其崩解产物等可能在肠损伤进展中起重要作用:① NSAIDs 肠肝循环是小肠损害的重要因素。实验表明^[6],结扎小鼠胆管或应用不从胆汁排泄的 NSAIDs 无显著的肠道损害。② 肠腔内的细菌入侵黏膜,细菌释出的脂多糖与 NSAIDs 协同作用,促进炎症反应和破坏组织。应用 NSAIDs 时预先应用抗生素或用无菌鼠 (specific pathogen-free rats) 可减轻 NSAIDs 诱导的肠损害^[7]。③ 胰酶也可加重 NSAIDs 引起的肠道损害^[8]。

3 NSAIDs 肠病的临床表现

NSAIDs 肠病最常见的临床表现为肠道失血,主要为慢性失血。大多数 NSAIDs 肠病患者失血量少,约 1~10 mL·d⁻¹,正常人尚不足以导致缺铁性贫血,但老年人由于进食减少、胃酸缺乏,加上缺铁后不能相应地增加铁的吸收,可导致缺铁性贫血。NSAIDs 肠病也可表现为低蛋白血症,约 10% 风湿性关节炎患者因为服用 NSAIDs 发生低蛋白血症而需要住院治疗。NSAIDs 肠病还可表现为回肠吸收功能障碍,如胆盐、脂肪和木糖等吸收障碍^[9],但一般不会引起营养不良。

4 NSAIDs 肠病的诊断

NSAIDs 肠病的诊断主要依据用药史及临床表现。服用 NSAIDs 后出现消化道慢性失血,胃镜和结肠镜无阳性发现,应考虑 NSAIDs 肠病;若同时存在低蛋白血症或回肠吸收功能障碍,则高度提示 NSAIDs 肠病;若停用 NSAIDs 后症状明显改善则可

诊断为 NSAIDs 肠病。以下几种辅助检查有助于诊断。

4.1 小肠镜

Morris 等^[10]对 15 例服用 NSAIDs 伴有缺铁性贫血的风湿性关节炎患者,其胃镜和结肠镜检查都未发现异常,但行小肠镜检查发现 66.7% 表现为红斑、糜烂、溃疡。

4.2 放射性核素检查

是 NSAIDs 肠病较好的诊断手段,常用以下方法:①测定口服⁵¹Cr-EDTA 后 24h 尿排泄率可反映 NSAIDs 肠病的肠道通透性改变。②钡腹部闪烁扫描可反映 NSAIDs 肠病的肠道炎症^[11]。静脉注射¹¹¹In 标记的白细胞,4h 这些细胞就可集中于炎症区域。如炎症性肠病 (IBD) 4h 就可以在炎症局部出现核素浓聚区,但 NSAIDs 肠病 20h 后才在右髂窝出现核素浓聚区。这可能是因为 NSAIDs 肠病炎症较弥散,炎症活跃程度不足以在早期就出现核素浓聚区,20h 后脱落的白细胞暂时在回盲瓣受阻堆积,故出现核素浓聚区。约 50% 服用 NSAIDs 超过 6 个月的患者有钡腹部扫描的异常。收集患者连续 4d 粪便测定钡白细胞排泄量可更灵敏地反映肠道炎症。60%~70% 服用 NSAIDs 的患者有钡白细胞排泄量的增加。比较肠易激综合征、风湿性关节炎未服用 NSAIDs、风湿性关节炎服用 NSAIDs 及 IBD 患者的钡排泄量,结果显示前两种患者钡排泄量正常,而后两种患者钡排泄量显著异常,且 IBD 患者钡排泄量显著大于风湿性关节炎服用 NSAIDs 的患者。

4.3 测定粪便钙卫蛋白(一种未降解的中性粒细胞胞质蛋白)

这是诊断 NSAIDs 肠病的一种简便易行的方法。Tibble 等^[12]测定 47 例服用 NSAIDs 患者 1 次粪便的钙卫蛋白浓度和连续 4d 钡标记的白细胞排泄量,发现两种测定方法的结果有显著的相关性。测定 312 例服用 NSAIDs 的患者的粪便钙卫蛋白浓度,结果显示 44% 患者显著高于对照组。综上所述,小肠镜虽能直接显示病变,但镜检操作难度大,

难以推广应用;核素检查诊断 NSAIDs 肠病有一定价值,但价格昂贵,且需收集患者连续 4d 粪便,操作繁琐,故也难以推广;测定粪便钙卫蛋白简便易行,可望成为诊断 NSAIDs 肠病的首选方法。

4.4 胶囊内镜

大部分小肠都不在内镜所能检查范围内,胶囊内镜的出现为小肠检查提供了一种无痛的、优越的检查方法,自从其出现不久便被当做一种检查小肠出血的经典方法^[13]。当然胶囊内镜也为 NSAIDs 肠病的诊断提供了非常重要的价值。最近的研究发现,在使用 NSAIDs 药物 2 周后,胶囊内镜和粪便钙卫蛋白测定诊断 NSAIDs 肠病阳性率相差无几,其中胶囊内镜为 68%,而粪便钙卫蛋白测定为 75%,虽然两者之间并没有什么关联,但两种方法的高阳性率均反映了 NSAIDs 肠病的高发病率^[14]。除此之外, Graham 等^[15]研究还发现长期使用 NSAIDs 的患者,其小肠溃疡的发病率也较高,胶囊内镜最大的危险可能是嵌塞,这种情况通常需要手术治疗。然而这种方法还是越来越广泛地用于临床及作为一种诊断 NSAIDs 肠病的方法^[13,16]

5 NSAIDs 肠病的防治

停药是 NSAIDs 肠病最主要的治疗措施,一般停药 1~2 周后多数患者可得到缓解。但有些患者停用 NSAIDs 几乎是不可能的,这时应减少 NSAIDs 用量,可同时加用米索前列醇等药物减轻肠道损害。不同药物作用于 NSAIDs 肠病发病机制中的不同阶段,但目前尚无一种方法可有效地防治 NSAIDs 肠病。米索前列醇保留了前列腺素的生物活性,能减轻肠道通透性,但需大剂量使用才能预防 NSAIDs 肠病,且价格昂贵,有腹泻等不良反应,故预防 NSAIDs 肠病并不理想。谷氨酰胺是肠细胞的主要能量来源,与 NSAIDs 同时服用可提供肠细胞能量,减轻肠道通透性,与米索前列醇合用可有协同作用^[17]。柳氮磺吡啶(SASP)作为二线抗风湿药,与 NSAIDs 合用不但能减轻关节炎症,且能显著减轻 NSAIDs 引起的肠道炎症和慢性失血。甲硝唑不能降低肠道通透性,但能显著减轻肠道炎症,

且疗效比 SASP 更显著。有学者^[18]用甲硝唑 800mL·d⁻¹治疗 13 例继续服用 NSAIDs 的患者 12 周,结果显示所有患者肠道炎症显著减轻,且 58% 患者钡排泄量恢复到正常水平。近年研究显示,质子泵抑制药对 NSAIDs 肠病有治疗作用,可能与其增强肠道屏障功能、抑制中性粒细胞有关。Mizoguchi^[19]研究发现,瑞巴匹特可减少 NSAIDs 引起大鼠小肠损害,可能与抑制中性粒细胞激活,减少氧自由基有关。而 Niwa 采用胶囊内镜观察发现,瑞巴匹特有治疗健康受试者服用 NSAIDs 引起小肠损害作用。

综上所述,随着 NSAIDs 的广泛应用,胃肠道不良反应日渐突出,特别是 NSAIDs 肠道损害,由于人们对其没有足够的认识,常因漏诊或误诊而延误病情。因此,临床应该关注 NSAIDs 对胃肠道的不良反应,特别是老年人和需长期服用的患者。另外应加强对 NSAIDs 肠病的药物治疗研究,以期对 NSAIDs 肠病更好的治疗。

【参考文献】

- [1] Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, et al. Clinicopathological features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal strictures[J]. *Gastroenterology*, 1988, 94: 1070-1074.
- [2] Anthony A, Pounder RE, Dhillon AP, et al. Vascular anatomy defines sites of indomethacin induced jejunal ulceration along the mesenteric margin[J]. *Gut*, 1997, 41(6): 763-770.
- [3] Nygard C, Anthony A, Piasecki C, et al. Acute indomethacin-induced jejunal injury in the rat: early morphological and biochemical changes[J]. *Gastroenterology*, 1994, 106: 567-575.
- [4] Anthony A, Bahl AK, Oakley IG, et al. The beta 3-adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening[J]. *J Pathol*, 1996, 179(3): 340-346.
- [5] Kelly DA, Piasecki C, Anthony A, et al. Focal reduction of villous blood flow in early indomethacin enteropathy: a dynamic vascular study in the rat[J]. *Gut*, 1998, 42(3): 366-373.
- [6] Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation[J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(1): 109-117.

(下转第 60 页)

3~7d 内病情会平稳,因此很少需要延长治疗。但当患者临床表现持续不稳定时经常会再次入院治疗,因此对于这些患者不推荐短程治疗。本例患者合并有过敏性哮喘和过敏性鼻炎,且出院前胸片与入院时胸片比较无明显改善,是否属于临床表现不稳定的患者,值得探讨。提示临床药师在判断患者用药的合理性时,除了依据临床指南外,还需结合临床实际。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病协会. 社区获得性肺炎诊断与治疗指南[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
- [2] American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(7): 1730-1754.
- [3] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. CID, 2007, 44 (Suppl 2): s27- s72.
- [4] Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines-an international comparison[J]. Chest, 1998, 113 (Suppl 3): s183- s187.
- [5] File TM, et al. The role of atypical pathogens: mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae and legionella pneumophila in respiratory infection[J]. Infect Dis Clin North Am. 1998, 12(3): 569-592.
- [6] Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, et al. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults[J]. J Infect, 1997; 34(1): 41-48.
- [7] Ngeow YF, Suwanjutha S, Chantarojanasiriri T, et al. An Asian study on the prevalence of atypical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia[J]. Int J Infect Dis, 2005, 9(3): 144-153.
- [8] 刘又宁, 赵铁梅, 姚婉贞, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎非典型病原体流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27(1): 27-30.
- [9] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 3-8.
- [7] Koga H, Aoyagi K, Matsumoto T, et al. Experimental enteropathy in athymic and euthymic rats: synergistic role of lipopolysaccharide and indomethacin[J]. Am J Physiol 1999, 276: G576-582.
- [8] Kumura RE, Dy SA, Umng MR, et al. The effects of high-dose ibuprofen and pancreatic enzymes on the intestine of the rat[J]. J Pediatr gastroenterolgy, 1999, 29(2): 178-183.
- [9] Smith T, Bjarnmson I. Experience with a gastrointestinal marker (51CrCl3) in a combined study of ileal function using 75SeHCAT and 58CoB12 measured by whole body counting[J]. Gut, 1990, 31: 1120-1125.
- [10] Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, et al. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration[J]. Lancet, 1991, 337: 520.
- [11] Saverymuttu SH, Camilleli M, Rees H, et al. Indium 111-granulocyte scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology, and fecal indium 111-granulocyte excretion[J]. gastroenterolgy. 1986, 90: 1121-1128.
- [12] Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test[J]. Gut. 1999, 45(3): 362-366.
- [13] Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P, et al. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding[J]. Gut, 2003, 52: 1122-6.
- [14] Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule endoscopy. Gastroenterology[J]. Gastroenterology 2005, 128: 1172-1178.
- [15] Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005; 3: 55-9.
- [16] Swain P. et al. Wireless capsule endoscopy[J]. Gut 2003; 52 (suppl 4): 48-50.
- [17] Hond ED, Peeters M, Hiele M, et al. Effect of glutamine on the intestinal permeability changes induced by indomethacin in humans[J]. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13(5): 679-685.
- [18] Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst P, et al. Metronidazole reduces inflammation and blood loss in NSAID enteropathy[J]. Gut 1992; 33: 1204-8.
- [19] Hiroyuki Mizoguchi, Yoshihiro Ogawa, et al. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats[J]. Journal of gastroenterology and Hepatology, 2001, (16): 1112-1119.