

随着医院药学的工作重点从以药品供给为中心向以病人利中心的服务模式的转变,随着卫生部在全国范围内进行临床药师培训试点和临床药师制的试点,越来越多的临床药师出现在各个重点科室的治疗一线,他们在学习和实践的基础上,利用自身的药学专业技术优势,和临床医护人员通力合作,在治疗药物监测、药学监护、药物咨询、用药方案制定和调整、用药教育等方面显示着独特的药学优势,逐步形成了一支有活力、有知识、有经验的技术型药师群体。

本刊基于临床药学的上述发展趋势,决定打造一个供临床药师专业交流的平台,互相学习,互通有无,交流经验,共同提高。栏目的初期邀请了北京地区的刘治军、陈莲珍、张海英、丁庆明、朱曼五位专职临床药师提供部分药历和治疗经验的总结,以期抛砖引玉,吸引更多的临床药师积极参与,分享彼此的心得体会,促进整个临床药师团队的提高和进步,促进整个临床药学的发展。

星星之火可以燎原,希望"药学实践"这个栏目也能成为全国临床药师的家园,与我们的临床药学事业共发展,同进步,创辉煌!

——编者按

文章编号: 1672-3384(2010)-01-0055-06

## 社区获得性肺炎的抗感染药物治疗

【作者】 张海英<sup>1</sup> 叶阮健<sup>2</sup> 李玉珍<sup>1</sup>

1 北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

2 北京大学人民医院呼吸科 (北京 100044)

【摘要】 通过一例年轻的社区获得性肺炎患者的抗感染药物治疗过程的回顾和讨论,探讨成人社区获得性肺炎的常见病原体及经验性抗感染治疗药物的选择。临床药师应掌握《社区获得性肺炎诊断与治疗指南》,重视社区获得性肺炎患者中非典型病原体的感染,在为患者经验性选择抗菌药物时需考虑到对非典型病原体的覆盖。

【关键词】 社区获得性肺炎;非典型病原体;抗感染药物

【中图分类号】 R563.1; R978

【文献标识码】 A

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎<sup>[1]</sup>。CAP是临床常见病,曾经在相当长时间内被成为“人类死亡的船长”。在美国估计每年CAP患者有560万,其中110万患者需要住院。住院的CAP患者平均病死率为12%,在特殊人群中可达40%<sup>[2]</sup>。CAP严重威胁人类健康,近年来由于社会人口老龄化,免疫损害宿主的增加,病原体变迁和抗菌药物耐药率上升,

使CAP的抗菌药物治疗备受关注。作为临床药师需要熟悉引起CAP的常见病原体构成谱,特别是本地区、本医院CAP的常见病原体,这对于正确选择CAP初始的经验性抗感染药物及有效治疗CAP至关重要。本文回顾性分析一例年轻的CAP患者的临床抗感染药物治疗情况,以病例的形式加深临床药师对我国《社区获得性肺炎诊断与治疗指南》中经验性抗感染药物选择的理解,同时也希望本病例能引起临床药师对CAP患者中非典型病原体感染的关注。

## 1 病例摘要

患者,男性,22岁,因间断发热12d,咳嗽、咳痰8d收入院。患者12d前无明显诱因出现发热,体温最高38℃,伴有流涕、畏寒,有轻微喘憋,无咳嗽,无胸痛,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛。就诊于外院,血常规示:WBC  $7.6 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , NE 0.80。诊断为上呼吸道感染,静脉给予哌拉西林舒巴坦钠4d后,体温下降1周。8d前出现咳嗽,为黄色黏痰,痰多,不易咳出,伴有喘憋,4d前患者受凉后再次出现发热,伴有喘憋,不能平卧,活动后加重,再次就诊于外院,查血常规示:WBC  $10.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , NE 0.664, MO 0.143。予哌拉西林舒巴坦钠抗感染及对乙酰氨基酚(百服宁)对症治疗,予地塞米松抗炎平喘,二羟丙茶碱平喘治疗,患者体温最高升到42℃,为进一步治疗就诊于我院,并以“右下肺炎、哮喘”收入院。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食欠佳,无尿频、尿急、尿痛,尿色黄,尿量正常,大便平素每2~3d 1次,黏稠,无黏液脓血便,近期体重变化不详。

患者既往有过敏性鼻炎16年。过敏性哮喘16年。无肝炎病史及其密切接触史,无结核病史及其密切接触史,无手术史,无外伤史,无血制品输注史。有花粉、粉尘过敏史。

入院查体:体温:39.3℃,脉搏:92次/分,呼吸:每分钟20次,血压:120/70mmHg。肺部呼吸运动度对称,双肺呼吸音粗,右肩胛间区、双肩胛下区可闻及湿性啰音,双肺散在哮鸣音。心前区无隆起,心率每分钟76次,心律齐,无杂音。无心包摩擦音。腹壁柔软,无压痛,无反跳痛及肌紧张,双侧肾区无叩痛,肠鸣音正常,每分钟4次,双侧下肢无水肿。

辅助检查:胸片提示双肺纹理增多,右下肺可见片状密度增高影,考虑右下肺炎症,结合正位片,考虑右肺中叶炎症。血常规提示 WBC  $10.86 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , NE 0.661, MO 0.173。

患者入院后,根据其现病史、既往史及入院查体和辅助检查,诊断为:①右中叶肺炎;②过敏性鼻炎;③过敏性哮喘。

## 2 临床治疗

本例患者青年男性,急性病程,体温最高42℃。发热时伴咳嗽,无胸痛。行胸片检查示右中叶肺炎性改变。血常规示白细胞、单核细胞比例升高。依据上述情况,考虑诊断为右中叶肺炎可能性大。因此针对此例患者的治疗原则为:抗感染、化痰平喘。患者入院后选择阿莫西林钠/克拉维酸钾和阿奇霉素联合抗感染治疗。

抗感染治疗第1天,患者体温最高为40℃,诉咳嗽,痰为黄色,不易咳出,同时伴有喘憋。第二天,患者体温下降至37.3℃,未诉憋气,咳嗽较前明显好转。第3天,患者抗感染治疗不变,体温下降至36.5℃。患者诉喘憋好转,但仍有咳嗽,为黄黏痰,不易咳出。听诊双肺呼吸音低,右中肺可闻及哮鸣音,左下肺及右肺可闻及湿性啰音。复查胸片右肺中叶炎症较前有所吸收,结合患者体温下降,血象有所下降,一般情况好转,考虑联合抗感染治疗有效。患者血常规示单核细胞比例增高,行白细胞分类检查了解有无异淋细胞。入院第五天,患者痰细菌培养经鉴定生长正常菌群;肺炎支原体抗体1:640;白细胞分类提示异淋细胞10%。根据临床表现及相应检查结果,考虑患者为多种病原体感染可能性大,首先患者肺炎支原体抗体滴度较高,考虑有肺炎支原体感染,应用阿奇霉素治疗有效,继续目前抗感染治疗;其次患者异淋细胞0.10,考虑有病毒感染可能,需进一步完善病毒学指标检查,现加用阿昔洛韦0.2g, tid,口服。入院第7天,患者胸部CT提示为双肺感染,右肺中叶及双肺下叶较重,伴局限性肺不张。病毒学检查结果提示细小病毒B19 IgM 1:100,结合患者外周血异淋细胞0.10,进一步证实患者双肺感染为混合病原体感染,已应用阿昔洛韦抗病毒治疗,需进一步复查外周血涂片了解异淋细胞情况。入院第13天,患者复查胸片提示双肺感染,右肺片状影与前片比较范围无明显变化,故继续目前抗感染治疗。白细胞分类提示未见异淋细胞,证实患者抗病毒治疗有效,停用阿昔洛韦。入院第17天,患者经联合抗感染治疗后发热、咳嗽明显好转,病情平稳,可出院。

患者入院后抗感染药物治疗过程见表1,体温

变化见图 1。

表 1 抗感染药物治疗过程

开始时间	停止时间	药品名称	规格	用量	给药途径	给药次数
09-12	09-28	注射用阿莫西林钠克拉维酸钾(安灭菌)	1.2g	2.4g	静脉滴注	bid
09-12	9-28	注射用阿奇霉素(希舒美)	0.5g	0.5g	静脉滴注	qd
09-16	09-25	阿昔洛韦片	100mg	200mg	口服	tid

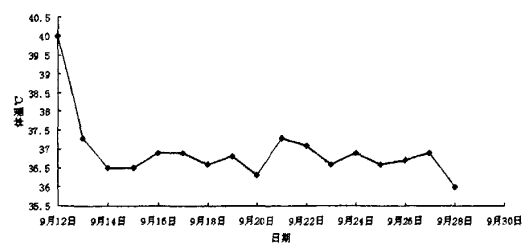


图 1 体温变化

3 讨论

3.1 非典型病原体在 CAP 患者病原体构成谱中的地位

引起 CAP 的病原体包括细菌、病毒、真菌、多种非典型病原体(如衣原体、支原体、军团菌等)、寄生虫,构成情况比较复杂,常因地区、人群、季节的不同而变化。国外的流行病学调查结果显示,肺炎链球菌仍然是 CAP 最常见的病原体,流感嗜血杆菌也较为常见,但肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌等非典型病原体引起的 CAP 正在逐年增加,需要引起重视。美国感染病学学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)在 2007 年发布的 CAP 指南,和我国中华医学会呼吸病学分会在 2006 年发布的 CAP 指南中均将非典型病原体列为 CAP 常见的病原体,具体见表 2 和表 3<sup>[1,3]</sup>。

表 2 IDSA/ATS 2007 年 CAP 指南中常见的病原体

病人类型	常见病原体
门诊病人	肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、呼吸道病毒
住院病人(非 ICU)	肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌、军团菌属、吸入性呼吸道病毒
住院病人(ICU)	肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、军团菌属、革兰阴性菌、流感嗜血杆菌

表 3 中华医学会呼吸病学分会 2006 年 CAP 指南中常见的病原体

不同人群	常见病原体
青壮年、无基础病	肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体等
老年人或有基础病	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌等
需住院治疗但不需收住 ICU	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染(包括厌氧菌)、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道病毒等
需入住 ICU 的重症患者:A 组:无铜绿假单胞菌感染危险因素	肺炎链球菌、需氧革兰阴性杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等
需入住 ICU 的重症患者:B 组:有铜绿假单胞菌感染危险因素	A 组常见菌+铜绿假单胞菌

引起 CAP 的非典型病原体很难通过培养获得,所以常规检查通常无法发现这些致病微生物。过去由于对之认识不足和检测手段的限制,其发病率往往被低估。近年来,由于临床检测方法的改进,非典型病原体在 CAP 的病原体构成谱中所占的比重不断升高。Mark 等人在欧洲 10 个国家进行了 26 个前瞻性研究,共调查了 5961 例 CAP 住院患者,结果肺炎衣原体、肺炎支原体和嗜肺军团菌三种主要非典型病原体的发病率分别为第 2 位、第 4 位和第 5 位<sup>[4]</sup>。File 等人在北美进行的临床研究显示,在 CAP 的门诊患者中,非典型病原体的诊断率为 30%~55%,住院患者为 8%~44%<sup>[5]</sup>。以色列学者 Porath 等人对以色列住院的成人 CAP 患者的病原学进行了调研,结果显示此地区住院的成人 CAP 患者肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌的发病率分别为 22%、13.5% 和 12%。Porath 等人建议对于此地区 CAP 患者单用大环内酯类药物或是与头孢类药物联合应用是非常重要的<sup>[6]</sup>。Ngeow 等人调查了亚洲地区 CAP 患者非典型病原体的感染趋势,本次调查共纳入 1756 例 CAP 患者,获得对比血清的患者有 1374 例,在这 1374 例 CAP 患者中,非典型病原体的感染率为 23.5%,

其中肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌这三种主要的非型病原体感染率分别为12.25%、4.7%和6.6%。这些数据表明在亚洲地区非典型病原体的感染率处于较高水平<sup>[7]</sup>。刘又宁等人在2001年11月到2002年6月,对北京地区CAP患者的病原体进行了流行病学调查,本次研究纳入了103例CAP患者,共有50例患者检测到病原体,检出率为48.5%,其中6例患者存在混合感染。肺炎支原体感染患者23人,感染率为22.3%。对此23例肺炎支原体感染患者的年龄分布及发病月份调研提示,肺炎支原体易感人群以年龄小于40岁的青壮年为主,且好发于秋冬季。本次调研虽然应用了多种检测手段,103例患者中仍有一半左右的患者未找到病原体,这与大多数入选患者就诊前应用过抗菌药物治疗可能有关,刘又宁等人认为非典型病原体尤其是肺炎支原体感染在CAP中占据重要地位,但肺炎链球菌和流感嗜血杆菌仍为常见的致病细菌,此外混合感染(常见于细菌合并非典型病原体)不容忽视<sup>[8]</sup>。此外,刘又宁等人在2003年12月到2004年11月对中国城市成人CAP患者665例进行了病原学多中心调查,结果与其对北京地区CAP患者病原体的调研结果相近似。再次提示非典型病原体尤其是肺炎支原体感染在我国CAP中占据重要地位。本次中国城市CAP患者病原学调研显示非典型病原体的感染率为31.31%,肺炎支原体感染率为20.7%。另外,混合感染率比率也较高,为11.48%,其中以细菌合并非典型病原体感染常见,占10.2%。同样在我国CAP患者中肺炎链球菌、流感嗜血杆菌仍为引起CAP常见的致病细菌<sup>[9]</sup>。

### 3.2 CAP患者经验性抗感染药物的选择

CAP患者的初始抗菌药物治疗均为经验性治疗,初始经验性抗菌药物的选择对患者(尤其是重症患者)的预后和总体诊疗费用均会产生很大的影响。作为临床药师需要掌握CAP指南,熟悉本地区、本医院中CAP患者的病原体构成谱和细菌耐

药情况,这样在为CAP患者经验性选择抗感染药物时才能做到有的放矢,避免抗菌药物滥用和减少细菌耐药的产生。

美国的IDSA/ATS在2007年的成人CAP治疗指南中将CAP患者分为4组<sup>[3]</sup>:①第1组为无心、肺疾病,无修正因子的门诊患者,建议首选新大环内酯类抗菌药物(如阿奇霉素、克拉霉素)或多西环素。②第2组为有心、肺疾病或修正因子的门诊患者,建议 $\beta$ 内酰胺类与新大环内酯类抗菌药物或多西环素联用,或单独使用呼吸喹诺酮类药物。③第3组分为3A和3B两个亚组。3A亚组为有心、肺疾病或修正因子的住院患者,推荐的经验性治疗方案与第2组相似,但 $\beta$ 内酰胺类一般需要静脉给药。3B组为无心、肺疾病,无修正因子的轻、中症住院患者,建议单独静脉使用阿奇霉素(不能耐受的患者可采用多西环素和 $\beta$ 内酰胺类联用)或呼吸喹诺酮类药物。④第4组包括4A组和4B组。4A组为无铜绿假单胞菌感染高危因素的重症患者,推荐同时静脉使用 $\beta$ 内酰胺类和新大环内酯类抗菌药物或单独静脉使用呼吸喹诺酮类药物。4B组为有铜绿假单胞菌感染高危因素的重症患者,建议静脉使用抗铜绿假单胞菌的 $\beta$ 内酰胺类药物加静脉用抗铜绿假单胞菌的氟喹诺酮类药物,或是静脉用抗铜绿假单胞菌 $\beta$ 内酰胺类药物加上静脉用氨基糖苷类药物,再加上静脉注射阿奇霉素。

由此,可看出IDSA/ATS的CAP诊治指南特别强调了大环内酯类药物的应用,该指南指出所有CAP患者都可能感染肺炎衣原体、肺炎支原体和军团菌,其感染形式可以是单独感染,也可能是混合感染的病原体之一。细菌和非典型病原体合并感染的病情比单纯细菌感染更严重,且对临床病程有影响,如果治疗方案中包括一种大环内酯类药物,临床病程会更简单。但该指南中单用大环内酯类药物范围仅限于在门诊第一类患者中,其余均为联合大环内酯类药物治疗,特别是重症CAP患者的联合经验治疗。

我国的中华医学会呼吸病学分会在2006年发

布的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中将 CAP 患者分为 4 组,并推荐了经验性抗感染药物的选择,具体见表 4<sup>[1]</sup>。

表 4 《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》关于抗感染药物的选择

不同人群	初始经验性治疗的抗菌药物选择
青壮年、无基础病	①青霉素类(青霉素、阿莫西林);②多西环素(强力霉素);③大环内酯类;④一代或二代头孢;⑤喹诺酮类(如左氧氟沙星、莫西沙星等)
老年人或有基础病	①二代头孢(头孢呋辛、头孢克洛)单用或联合大环内酯类;②β内酰胺类/β内酰胺酶抑制药(阿莫西林/克拉维酸钾、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合大环内酯类;③呼吸喹诺酮类
需住院治疗但不需收住 ICU	①静脉注射二代头孢单用或联合静脉注射大环内酯类;②静脉注射喹诺酮;③静脉注射β内酰胺类/β内酰胺酶抑制药(阿莫西林/克拉维酸钾、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合静脉注射大环内酯类;④头孢噻肟、头孢曲松单用或联合静脉注射大环内酯类
需入住 ICU 的重症患者:A 组:无铜绿假单胞菌感染危险因素	①头孢噻肟、头孢曲松单用或联合静脉注射大环内酯类;②静脉注射喹诺酮类联合氨基糖苷类;③静脉注射β内酰胺类/β内酰胺酶抑制药(阿莫西林/克拉维酸钾、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合静脉注射大环内酯类;④厄他培南联合静脉注射大环内酯类
需入住 ICU 的重症患者:B 组:有铜绿假单胞菌感染危险因素	①具有抗假单胞菌活性β内酰胺类抗生素(头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南)联合静脉注射大环内酯类,必要时还可联用氨基糖苷类;②具有抗假单胞菌活性β内酰胺类抗生素联合静脉注射喹诺酮类;③静脉注射环丙沙星或左氧氟沙星联合氨基糖苷类

我国 CAP 指南中在经验性抗感染药物的选择上,也重视非典型病原体的覆盖,强调了大环内酯类抗菌药物的单独应用或联合应用,这一点与 IDSA/ATS 的 CAP 指南相一致,也符合我们国家对 CAP 患者病原体流行病调查的结果。

3.3 本例患者抗感染药物应用

本病例为一例年轻的 CAP 患者,急性病程,体温最高达 42℃,病情进展快且较重,入院时存在 I 型呼吸衰竭。针对此患者,入院初始选择阿莫西林

钠/克拉维酸钾和阿奇霉素联合抗感染治疗,可以覆盖引起 CAP 常见的致病细菌及非典型病原体,符合我国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中关于经验性抗感染药物的选择。联合抗感染治疗第二天后,患者体温开始下降,第三天体温下降至正常。入院后所进行的一系列病原学检查也提示此患者为混合有支原体和病毒感染的混合感染,整个治疗过程中抗感染药物应用基本合理。本病例重点在于提示各位临床药师,对于年轻的 CAP 患者在初始经验性选择抗感染药物时,应考虑选用大环内酯类药物或呼吸喹诺酮类药物,以覆盖非典型病原体。

本病例值得商榷的是静脉药转为口服药的时机,及抗菌药物应用疗程问题,该患者入院期间静脉应用抗菌药物 17d,出院序贯口服抗菌药物 7d。

在 IDSA/ATS 2007 年的 CAP 指南中,调查了非重症患者随机给予单独口服或静脉抗感染药物治疗,体温正常 72h 后开始转换治疗方式;而在重症患者中,接受静脉抗感染药物治疗向口服转换的时间随机分为治疗后 2d 或完成 10d 静脉的疗程。结果在非重症患者中,症状缓解所需的时间在两种治疗方式上很相似;在重症患者中,短期内转为口服用药的患者与经过延长静脉治疗时间的患者相比,临床治疗的失败率和症状缓解的时间没有明显差异。而短期内转为口服用药的患者,住院时间更短(6d 对 10d),说明在条件允许的情况下尽早由静脉用抗菌药物序贯为口服用药对患者是有益的<sup>[3]</sup>。

本例患者由静脉用药序贯为口服用药的时间间隔偏长。我国 CAP 指南对于肺炎支原体感染者应用抗感染药物的疗程建议为 10~14d,本例患者抗感染药物应用疗程为 24d,明显长于我国 CAP 指南的要求。经与临床医师沟通,临床医师认为本例患者入院时病情较重,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,为防止患者再次感染,延长了抗感染药物静脉应用时间及抗感染疗程。在 IDSA/ATS 2007 年的 CAP 指南中确实也提到大多数患者在抗感染治疗

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 Pediatric gastroenterology, 1999, 29(2): 178-183.
- [9] Smith T, Bjarnumson 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] Savarymattu 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]. gastroenterology. 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. 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.