



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.002>

· 综述与讲座 ·

非甾体抗炎药相关消化道出血及防治

金超琼 吕宾

[关键词] 非甾体抗炎药; 消化道出血; 防治

非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类不含甾体结构而具有抗炎、解热、镇痛、抗凝作用的药物,其临床应用十分广泛,占全球处方量的 7.7%,主要用于缓解各类疼痛及预防心脑血管疾病等,但也可带来消化道、心血管、肾脏等多系统和器官的不良反应,其中以消化道不良反应最为常见。据统计,全球 NSAIDs 相关胃肠道事件导致的住院病例数量高达 65 万例/年,死亡例数达 16.5 万例/年^[1],因此,NSAIDs 相关胃肠道损伤的防治是亟待重视的临床问题。

一、NSAIDs 的作用机制和分类

NSAIDs 通过抑制环氧合酶(COX)影响花生四烯酸代谢,使疼痛介质前列腺素(PGs)的生成减少,从而起到抗炎、解热、镇痛的作用。COX 分为两种同工酶:COX-1 为结构型,在多种正常组织中广泛分布和表达,可维持机体自身稳定性,被激活后合成的前列环素可有效保护胃黏膜;COX-2 为诱导型,存在于中性粒细胞、巨噬细胞、滑膜细胞内,在炎症反应时被激活,其产物可致炎症介质释放,诱发疼痛和炎症反应。因此,抑制 COX-1 活性可导致胃肠道黏膜损伤、消化道出血等不良反应,而抑制 COX-2 活性则发挥抗炎、解热、止痛的作用。

NSAIDs 分为非选择性 NSAIDs(ns-NSAIDs)和选择性 COX-2 抑制剂。Ns-NSAIDs 包括短半衰期的布洛芬、双氯芬酸等和长半衰期的萘普生、舒林酸等,半衰期越长,胃肠道损伤风险越大。选择性 COX-2 抑制剂包括塞来昔布、依托考昔等,主要阻断炎症部位 COX-2 的活性,而对生理性表达的 COX-1 抑制较少,因此较 ns-NSAIDs 安全性更高。

二、NSAIDs 相关消化道损伤及出血

NSAIDs 对整个消化道黏膜均有损伤作用,除了抑

制 PGs,还能抑制血栓素的分泌,减少黏膜血供及抗血小板聚集,从而破坏黏膜完整性,造成黏膜糜烂、溃疡,甚至发生消化道出血^[2]。有研究结果显示,NSAIDs 的使用与胃肠道出血密切相关[相对危险度(RR)=2.1,95%CI 1.4~3.3],其中上消化道的出血风险(RR=2.6,95%CI 2.0~3.5)比下消化道(RR=1.4,95%CI 1.0~1.9)更高,而存在 NSAIDs 相关下消化道出血时,常伴有上消化道出血和(或)溃疡(42.86%)^[3]。长期(>12 个月)服用阿司匹林的患者胃肠道出血的发生率为 2.47%。

1. NSAIDs 对胃、十二指肠的损伤作用

30%~50% 的 NSAIDs 服用者可出现胃黏膜病变,内镜下可见瘀斑、糜烂和溃疡,溃疡多发生在胃及十二指肠,其中胃溃疡主要分布在近幽门、胃窦和胃底部,呈多发、浅表性,溃疡周围黏膜无炎症表现。患者可表现为上腹部不适、胃灼热感、恶心、反胃等症状,然而,由于 NSAIDs 具有镇痛作用,相当部分患者具有黏膜病变但并无典型症状。NSAIDs 可使溃疡穿孔和出血的风险分别增加 5~8 倍和 3~5 倍,15% 的患者可出现呕血,黑便发生率高达 50%。

不同类型的 NSAIDs 对黏膜的损伤程度存在差异。有研究结果显示,选择性 COX-2 抑制剂相关上消化道的出血风险(RR=2.9)低于 ns-NSAIDs(RR=4.3)和低剂量阿司匹林(LDA,RR=3.1)^[4]。NSAIDs 相关的上消化道严重事件(UGIEs,如溃疡、出血、穿孔)的发生率为 1.5%~2.0%/年,是未服用者的 4 倍^[5]。上消化道出血、穿孔的总体死亡率为 1/13,其中高达 1/5 与 NSAIDs 或 LDA 相关。

2. NSAIDs 对小肠的损伤作用

近年来,随着胶囊内镜检查的普及,小肠疾病的检出率明显增高。胶囊内镜检查相关研究结果显示,长期(>3 个月)服用 NSAIDs 的患者中有 20%~68% 存在小肠黏膜损伤,镜下常表现为节段性浅溃疡、黏膜红斑、剥脱、糜烂及出血等,空肠损伤比回肠常见;黏膜剥

脱常发生于近端小肠,而溃疡往往发生于远端小肠^[6]。大部分 NSAIDs 相关小肠损伤患者无症状,但也可发生严重并发症,如明显的出血、穿孔、狭窄、合并急性或亚急性肠梗阻、低蛋白血症及长期隐匿性出血造成的缺铁性贫血。在不明原因消化道出血(隐性失血和大出血)和不完全性小肠梗阻的病例中,NSAIDs 相关小肠损伤约占 3.2%,应引起重视。

三、NSAIDs 相关消化道出血的危险因素

多种因素可引起 NSAIDs 相关胃肠黏膜损伤、出血的风险增加。既往有消化道溃疡($RR = 5.9$)、溃疡并发症($RR = 15.4$)或出血史($RR = 13.5$)是 NSAIDs 相关消化道损伤的危险因素。Kono 等^[7]的多中心回顾性病例对照研究结果显示,幽门螺杆菌(Hp)感染增加了胃黏膜损伤风险($OR = 2.0, 95\% CI 1.2 \sim 3.5$)。另一项研究结果显示,Hp 感染可增加 NSAIDs($OR = 2.91, 95\% CI 1.71 \sim 4.98$)和 LDA($OR = 2.23, 95\% CI 1.52 \sim 3.28$)相关消化性溃疡出血的风险^[8]。

90% NSAIDs 使用者年龄在 65 岁以上。50~59 岁、60~69 岁、70~89 岁各年龄段发生 NSAIDs 相关胃肠道出血的 RR 分别为 1.6($95\% CI 1.4 \sim 2.0$)、3.1($95\% CI 2.5 \sim 3.7$)、5.6($95\% CI 4.6 \sim 6.9$)。而中老年人因常合并其他基础疾病,需要联合使用多种药物。Kim 等^[9]研究发现,在使用 NSAIDs 的老年患者中,合并糖尿病者具有更高的消化道出血风险($OR = 1.408, 95\% CI 1.194 \sim 1.659$)。

联合抗凝剂、糖皮质激素、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)等均增加消化道出血风险。NSAIDs 联合 LDA($OR = 4.9, 95\% CI 1.4 \sim 17.0$)或其他抗血小板药物($OR = 4.9, 95\% CI 1.4 \sim 17.0$)时,下消化道出血的发生率比单独使用 NSAIDs($OR = 2.3, 95\% CI 1.6 \sim 3.2$)明显增高^[10]。Meta 分析结果显示,NSAIDs 与 SSRIs 联用时上消化道出血的 OR 增至 6.33($95\% CI 3.40 \sim 11.8$)^[11]。维生素 K 拮抗剂和肝素对胃肠道黏膜无直接损害作用,但联合使用 ns-NSAIDs 时会使上消化道出血的风险增加 2~4 倍。

NSAIDs 的剂量、疗程及种类与消化道出血风险相关。服用阿司匹林 325mg 较 75mg 发生胃肠道出血的风险增高 2 倍。不同种类的 NSAIDs 发生胃肠道出血的风险不同,布洛芬和阿昔洛芬酸较低($RR < 2$),尼美舒利、双氯芬酸、美洛昔康和酮洛芬为中风险($RR = 2 \sim 4$),而萘普生和吲哚美辛有较高的风险($RR > 4$)。阿司匹林相关胃肠道损伤在首次服用前 3 个月风险较高,此后基本恒定,长期服用(> 5 年)风险反而降低,这可能与黏膜的适应性有关。

因此,胃肠道既往病史(尤其是消化性溃疡、出血病史)、年龄 > 60 岁、同时服用其他药物(抗凝剂、糖皮质激素、抗血小板药物、SSRIs 及其他 NSAIDs 包括 LDA 等)、伴有慢性基础疾病(尤其是心血管疾病、动脉硬化等)及 Hp 感染是 NSAIDs 相关消化道损伤的危险因素;此外,吸烟、长期酗酒也会增加消化道黏膜损伤风险。NSAIDs/LDA 相关消化道损伤风险分层见表 1^[12]。

表 1 NSAIDs/LDA 相关消化道并发症的风险分层

UGIEs	LDA 使用者	NSAIDs 使用者
高风险	至少满足以下 1 项高危因素: ①上消化道并发症既往史; ②年龄 ≥ 80 岁; ③年龄 70~79 岁并至少满足 1 项中危因素; ④年龄 60~69 岁并至少满足 2 项中危因素	至少满足以下 1 项高危因素: ①上消化道并发症既往史; ②年龄 ≥ 70 岁; ③至少满足 2 项中危因素
中风险	至少满足以下 1 项中危因素: ①年龄 70~79 岁; ②使用抗凝剂; ③使用氯吡格雷; ④使用糖皮质激素; ⑤使用 SSRIs; ⑥使用螺内酯	至少满足以下 1 项中危因素: ①年龄 60~79 岁; ②合并糖尿病; ③合并心力衰竭; ④合并严重的类风湿性关节炎; ⑤使用抗凝剂; ⑥使用 LDA; ⑦使用氯吡格雷; ⑧使用糖皮质激素; ⑨使用 SSRI; ⑩使用螺内酯; ⑪使用高剂量 NSAIDs
低风险	无危险因素	无危险因素

四、NSAIDs 相关消化道出血的防治

应权衡 NSAIDs 对患者的获益与风险,采取相应保护措施。尽量避免不必要的长期应用和联合用药,对老年人、既往有溃疡病、应用糖皮质激素等高危患者,应慎用或避免使用 NSAIDs。

1. NSAIDs 相关胃肠道不良反应的治疗:一旦发生 NSAIDs 相关胃肠道黏膜损伤,应尽可能停用相关 NSAIDs 药物,多数患者可在停药 1~2 周后恢复;若因原发疾病需要不可停用,可减少剂量或选用不良反应较小的选择性 COX-2 抑制剂,或加用抑酸剂、黏膜保护剂。若出现溃疡,则按溃疡病治疗,首选质子泵抑制剂(PPI)。出现消化道出血时应行急诊内镜检查治疗,联合大剂量 PPI 可控制出血、降低再出血率与外科手术率;若患者不能耐受内镜治疗,可选择放射介入治疗。

2. NSAIDs 相关胃十二指肠不良反应的预防:对于存在危险因素的 NSAIDs 使用者,应加以胃肠道保护以减少不良反应的发生。(1)联合抑酸药物:NSAIDs 服用者联合应用 PPI,其上消化道出血风险可降低 50%。出现以下情况应联合应用 PPI^[13]:上消化道事件既往史;

年龄 70 岁以上;具有以下 2 项以上危险因素:①年龄 60~70 岁;②需长期高剂量 NSAIDs 治疗;③与其他可增加胃肠道并发症风险的药物同时使用;④合并严重的并发症(如心力衰竭或糖尿病等)。此外,联合双倍剂量的 H_2 -受体拮抗剂(H_2 RAs)也具有预防作用。(2) NSAIDs 的选择:对 NSAIDs 服用者评估胃肠道损伤和心血管事件发生风险非常重要,对于胃肠道损伤和心血管事件的风险均较低者,各类 ns-NSAIDs 均可选择;对于低胃肠道损伤风险、高心血管事件风险者,选择萘普生为宜,其潜在的心血管事件风险较低,低剂量的塞来昔布(200mg/d)也可选择;而在高胃肠道损伤风险的患者中,若心血管事件风险低,则选用选择性 COX-2 抑制剂,或 PPI/双倍剂量 H_2 RAs 联合 ns-NSAIDs,当胃肠道损伤和心血管事件均为高风险,应尽量避免使用 NSAIDs^[14]。此外,多项研究结果提示塞来昔布可减轻胃肠道的黏膜损害,对上消化道的安全性相当于 ns-NSAIDs 联合 PPI 的效果。(3)根除 Hp:由于服用 NSAIDs 和 Hp 感染是消化性溃疡的两个独立危险因素,因此,对于需长期服用 NSAIDs 的患者,应先检测 Hp,阳性者予以根除,以减少消化性溃疡出血的发生。(4)黏膜保护剂:米索前列醇为前列腺素 E_2 类似物,可减少 NSAIDs 相关 UGIEs 的发生,但腹泻、腹痛等不良反应限制了其临床应用。联合黏膜保护剂瑞巴派特能有效预防 NSAIDs 相关溃疡发生,其作用与米索前列醇相似(溃疡发生率为 20.3% 比 21.9%),但症状严重程度和抑酸剂用量显著低于米索前列醇^[15]。我们团队的临床研究结果显示,长期服用 LDA 的患者联合使用替普瑞酮可明显减少其胃肠道症状和胃镜下胃黏膜损伤的发生率^[16]。

3. NSAIDs 相关小肠损伤的防治:关于 NSAIDs 相关小肠损伤防治的研究尚少,多为基础研究和小样本临床研究。Niwa 等^[17] 研究结果显示,瑞巴派特可明显减少 NSAIDs 相关小肠损伤的发生,也可有效防止 LDA 介导的回肠黏膜损伤。微生物制剂也有保护作用,联合双歧杆菌的小肠损伤发生率显著低于单用阿司匹林^[18]。有研究结果显示,联合利福昔明较单用 NSAIDs 可明显降低小肠黏膜损伤发生率(20% 比 43%),且未出现严重的不良反应^[19]。我们采用胶囊内镜观察服用双氯芬酸的健康志愿者口服云母对小肠损伤的保护作用,发现云母可明显降低小肠黏膜糜烂和淋巴管扩张的发生率^[20]。此外,一些探索性研究显示,雷贝拉唑、兰索拉唑等部分 PPI 及米索前列醇、替普瑞酮等黏膜保护剂也可能有保护小肠黏膜的作用。

综上所述,NSAIDs 临床应用广泛,但存在胃肠道损伤,尤其是消化道出血风险,应权衡获益与风险,采取积极的防治措施。

参 考 文 献

- [1] Kasciūškevičiūtė S, Gumbrevičius G, Vendzelytė A, et al. Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An Observational Study [J]. Medicina, 2018, 54(2):30.
- [2] 周金秋,梁金,张巧,等.非甾体抗炎药相关小肠黏膜损害的临床表现及内镜下特点探讨[J].临床内科杂志,2019,36(1):15-18.
- [3] Lanas A, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(5):906-912.
- [4] Masclee GM, Valkhoff VE, Colomaet PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations [J]. Gastroenterology, 2014, 147(4):784-792.
- [5] Valkhoff VE, van Soest EM, Sturkenboom MC, et al. Time-trends in gastroprotection with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(11):1218-1228.
- [6] Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(3):175-182.
- [7] Kono Y, Okada H, Takenaka R, et al. Does Helicobacter pylori Exacerbate Gastric Mucosal Injury in Users of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? A Multicenter, Retrospective, Case-Control Study [J]. Gut Liver, 2016, 10(1):69-75.
- [8] Venerito M, Schneider C, Costanzo R, et al. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 47(11):1464-1471.
- [9] Kim J, Lee J, Shin CM, et al. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2015, 3(1):e000133.
- [10] Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(6):1124-1131.
- [11] Oka Y, Okamoto K, Kawashita N, et al. Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(6):947-953.
- [12] Warlé-van Herwaarden MF, Koffeman AR, Valkhoff VE, et al. Time-trends in the prescribing of gastroprotective agents to primary care patients initiating low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cohort study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 80(3):589-598.
- [13] Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, et al. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force [J]. Drug Safety, 2012, 35(3):245-259.
- [14] Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks [J]. BMC Medicine, 2015, 13:55.
- [15] Kim JH, Park SH, Cho CS, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity [J]. Gut Liver, 2014, 8(4):371-379.
- [16] Zhao J, Fan Y, Ye W, et al. The Protective Effect of Teprenone on Aspirin-Related Gastric Mucosal Injuries [J]. Gastroenterol Res Pract, 2019, 2019:6532876.
- [17] Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study [J]. J Gastroenterol, 2008, 43(4):270-276.
- [18] Mortensen B, Murphy C, O'grady J, et al. Bifidobacterium breve Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers [J]. Gastroenterology, 2019, 157(3):637-646.
- [19] 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 [J]. Gastroenterology, 2017, 152(5):980-982.
- [20] Huang C, Lu B, Fan YH, et al. Muscovite is protective against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(31):11012-11018.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:张一冰)