



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.013

• 论著 •

风湿免疫科门诊患者胃肠道危险因素的调查研究

李霖 徐胜前 纵何香 滕玉竹 李婉君 陈可铭 王聪 王健雄

【摘要】 目的 调查安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊患者胃肠道危险因素的流行病学特征。**方法** 通过问卷调查 936 例我院风湿免疫科门诊患者胃肠道危险因素的发生情况,分别比较不同病种间各胃肠道危险因素发生率的差异。**结果** 936 例患者中,类风湿关节炎(RA)268 例(28.6%,RA 组),系统性红斑狼疮(SLE)205 例(21.9%,SLE 组),其他弥漫性结缔组织病(CTD)159 例(17.0%),脊柱关节炎(SpA)122 例(13.0%),骨关节炎(OA)101 例(10.8%,OA 组),痛风 39 例(4.2%),其他疾病 42 例(4.5%)。936 例患者中各胃肠道危险因素的发生情况:年龄 ≥ 60 岁 205 例(21.9%),有消化性溃疡史 99 例(10.6%),曾使用抗凝药物 9 例(1.0%),曾使用非甾体抗炎药(NSAIDs)387 例(41.3%),曾使用糖皮质激素(GC)527 例(56.3%),曾使用低剂量阿司匹林(ASA)109 例(11.6%),曾感染幽门螺杆菌 4 例(0.4%),吸烟 51 例(5.4%),酗酒 10 例(1.1%)。其中,低风险 54 例(5.8%);中风险 795 例(84.9%),其中存在 1 项胃肠道危险因素 466 例(49.8%),存在 2 项胃肠道危险因素 329 例(35.1%);高风险(存在至少 3 项胃肠道危险因素)87 例(9.3%)。936 例患者中曾使用抗凝药物、NSAIDs、GC 或低剂量 ASA 任何 1 项 644 例(68.8%),曾使用其中两项及以上 191 例(20.4%),其中使用 NSAIDs 和 GC 联合治疗 87 例(9.3%),而未曾使用上述 4 种药物仅 101 例(10.8%)。RA 组年龄 ≥ 60 岁、曾使用 NSAIDs、NSAIDs 联合 GC 患者比例高于 SLE 组($P < 0.001$),曾使用抗凝药物、GC、低剂量 ASA 患者比例低于 SLE 组($P < 0.01$)。RA 组使用 GC、NSAIDs 联合 GC 患者比例均高于 OA 组($P < 0.001$)。SpA 组使用 NSAIDs、吸烟及酗酒患者比例均高于 RA 组、OA 组($P < 0.05$)。**结论** 94.2% 的风湿免疫科门诊患者存在中度以上胃肠道风险,单项胃肠道危险因素发生率最高者为 GC 使用(超过 50%),其次为 NSAIDs 使用(约 40%),不同风湿免疫性患者的胃肠道危险构成比存在明显差异。

【关键词】 风湿免疫性疾病; 胃肠道危险因素; 糖皮质激素; 非甾体抗炎药

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 A

类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、脊柱关节炎(SpA)等风湿免疫病为困扰人类健康的一大类慢性疾病,患者可出现关节肌肉、皮肤黏膜乃至多系统损害,常因疾病导致生活质量下降,丧失劳动力、生活自理能力,甚至危及生命等严重后果。近年来,随着对风湿免疫性疾病的深入认识,对该病的治疗也有了长足进步,总体预后较前明显好转。但因为治疗中需使用非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素(GC)及免疫抑制剂等,药物不良反应成为治疗过程中不可忽视的问题,胃肠道不良反应是其中最为常见的表现之一。为了进一步了解胃肠道风险因素的流行病学特征,更

好地预防胃肠道不良事件的发生,现对我科门诊患者的胃肠道危险因素的流行病学特征进行调查。

对象与方法

1. 对象:对 2019 年 7 月 1 日~31 日于我科门诊就诊的 936 例患者进行胃肠道危险因素问卷调查,其中男 235 例(25.1%),女 701 例(74.9%),年龄 7~90 岁,平均年龄(46.84 ± 15.11)岁;RA 268 例(28.6%,RA 组),SLE 205 例(21.9%,SLE 组),其他弥漫性结缔组织病(包括干燥综合征、系统性硬化症、炎性肌病、血管炎、未分化结缔组织病等)159 例(17.0%),SpA(包括强直性脊柱炎、银屑病关节炎、炎性肠病性关节炎等)122 例(13.0%),骨关节炎(OA)101 例(10.8%,OA 组),痛风 39 例(4.2%),其他疾病(纤维肌痛综合征、椎间盘突出症、肩周炎、腱鞘炎等)

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571572)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科

通讯作者:徐胜前,E-mail:xsqian-1112@163.com

42 例(4.5%)。

2. 方法:采用问卷调查方式收集患者一般资料和临床资料,胃肠道危险因素包括^[1]: (1) 年龄≥60 岁; (2) 有消化道出血/穿孔或消化道溃疡史; (3) 使用抗凝药物; (4) 正在使用高剂量 NSAIDs (药物最大推荐剂量); (5) 使用 GC; (6) 使用低剂量 (≤300 mg/d) 阿司匹林 (ASA); (7) 幽门螺杆菌 (Hp) 感染; (8) 酗酒; (9) 吸烟。根据胃肠道危险因素存在的数量进行风险分层^[1]: 高风险: 有胃肠道出血史、使用抗凝药物或同时存在上述危险因素中的 3 项; 中风险: 具备上述危险因素中任何 1 项危险因素; 低风险: 不具备上述胃肠道危险因素中任何危险因素。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 有差异有统计学意义。

结 果

1. 936 例患者各胃肠道危险因素发生情况:936 例患者中,年龄≥60 岁 205 例(21.9%),有消化性溃疡史 99 例(10.6%),曾使用抗凝药物 9 例(1.0%),曾使用 NSAIDs 387 例(41.3%),曾使用 GC 527 例(56.3%),曾使用低剂量 ASA 109 例(11.6%),曾感染 Hp 4 例(0.4%),吸烟 51 例(5.4%),酗酒 10 例(1.1%)。

2. 936 例患者不同胃肠道风险分布情况:936 例患者中,低风险 54 例(5.8%);中风险 795 例(84.9%),其中存在 1 项胃肠道危险因素 466 例(49.8%),存在 2 项胃肠道危险因素 329 例(35.1%);高风险(存在至少 3 项胃肠道危险因素)87 例(9.3%)。

3. 936 例患者用药情况:曾使用抗凝药物、NSAIDs、GC 或低剂量 ASA 任何 1 项 644 例(68.8%),曾使用其中两项及以上 191 例(20.4%),其中使用 NSAIDs 和 GC 联合治疗 87 例(9.3%),而未曾使用上述 4 种药物仅 101 例(10.8%)。

4. RA 组和 SLE 组患者胃肠道危险因素分布情况比较:RA 组年龄≥60 岁、曾使用 NSAIDs、NSAIDs 联合 GC 患者比例高于 SLE 组 ($P<0.001$),曾使用抗凝药物、GC、低剂量 ASA 患者比例低于 SLE 组 ($P<0.01$)。

见表 1。

5. RA 组和 SLE 组患者胃肠道危险因素数量比较:表现为 RA 组患者较 SLE 组患者存在更高比例的高风险胃肠道危险因素 ($\chi^2 = 12.019, P = 0.017$)。见表 2。

表 2 RA 组和 SLE 组患者胃肠道危险因素数量比较[例,(%)]

组别	例数	0 项	1 项	2 项	3 项	≥4 项
RA 组	268	5(1.9)	118(44.0)	106(39.6)	34(12.7)	5(1.9)
SLE 组	205	5(2.4)	106(51.7)	83(40.5)	11(5.4)	0(0)

6. RA 组和 OA 组患者胃肠道危险因素数量比较:RA 组使用 GC、NSAIDs 联合 GC 的患者比例均高于 OA 组 ($P<0.001$)。见表 3。RA 患者和 OA 患者胃肠道危险因素数量的构成比比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 39.390, P<0.001$),表现为 RA 组患者较 OA 组患者存在更高比例的高风险胃肠道危险因素。见表 4。

表 3 RA 组和 OA 组患者胃肠道危险因素分布情况比较[例,(%)]

组别	例数	GC	NSAIDs 联合 GC
RA 组	268	160(59.7)	63(23.5)
OA 组	101	4(4.0)	2(2.0)
χ^2 值		92.307	88.627
P 值		<0.001	<0.001

表 4 RA 组和 OA 组患者胃肠道危险因素数量比较[例,(%)]

组别	例数	0 项	1 项	2 项	3 项	≥4 项
RA 组	268	5(1.9)	118(44.0)	106(39.6)	34(12.7)	5(1.9)
OA 组	101	19(18.8)	47(46.5)	28(27.7)	7(6.9)	0(0)

7. SpA 组、RA 组及 OA 组患者胃肠道危险因素分布情况比较:SpA 组使用 NSAIDs、吸烟及酗酒患者比例均高于 RA 组及 OA 组 ($P<0.05$),见表 5、6。

表 5 SpA 组和 RA 组患者胃肠道危险因素分布情况比较[例,(%)]

组别	例数	NSAIDs	吸烟	酗酒
SpA 组	122	115(94.3)	19(15.6)	5(4.1)
RA 组	268	162(60.4)	9(3.4)	1(0.4)
χ^2 值		46.581	18.772	7.680
P 值		<0.001	<0.001	0.006

表 1 RA 组和 SLE 组患者胃肠道危险因素分布情况比较[例,(%)]

组别	例数	年龄≥60 岁	抗凝药物	NSAIDs	GC	低剂量 ASA	NSAIDs 联合 GC
RA 组	268	87(32.5)	0(0)	162(60.4)	160(59.7)	5(1.9)	63(23.5)
SLE 组	205	13(6.3)	6(2.9)	3(1.5)	199(97.1)	62(30.2)	2(1.0)
χ^2 值		47.537	7.945	177.905	88.682	76.934	50.911
P 值		<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 SpA 组和 OA 组患者胃肠道危险因素分布情况比较[例, (%)]

组别	例数	NSAIDs	吸烟	酗酒
SpA 组	122	115 (94.3)	19 (15.6)	5 (4.1)
OA 组	101	61 (60.4)	4 (4.0)	0 (0)
χ^2 值		38.099	8.056	4.234
P 值		<0.001	0.005	0.040

讨 论

本研究结果显示,94.2% 的风湿免疫科门诊患者存在中度以上胃肠道危险因素,而其中药物相关的胃肠道危险因素占 89.2%。因此,药物相关的胃肠道危险因素在临床工作中需要引起风湿免疫科医生和患者的重视。

NSAIDs 和 GC 是风湿免疫性疾病的治疗中非常重要的药物,在国际脊柱关节炎评估协会(ASAS/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)推荐的强直性脊柱炎(AS)治疗措施中,NSAIDs 被推荐作为治疗疼痛和晨僵的一线药物^[2-3]。有研究发现,NSAIDs 可有效降低 AS 患者的 C 反应蛋白(CRP)水平和巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数(BASDAI)评分,改善疼痛症状和巴氏强直性脊柱炎功能指数(BASFI)^[4]。具有高水平红细胞沉降率(ESR)、CRP 及 ASDAS 的 AS 患者在连续使用 NSAIDs 后其影像学进展被有效抑制^[5]。而 GC 可以通过与 GC 受体-GR 的结合,抑制磷脂酶 A2 活性,减少白三烯和血小板活化因子等多种细胞因子和炎症介质的形成,从而起到控制炎症的作用^[6]。

在临床工作中我们发现,药物不良事件(ADE)的发生率较高,胃肠道症状在所有药物不良反应中占 15.7%^[7]。而 ADE 的发生率排名前 5 的药物种类中就包括 GC 和 NSAIDs^[8]。本研究结果显示,在风湿免疫科患者中存在中度以上胃肠道风险患者比例高达 94.2%,其中尤以 NSAIDs 和 GC 使用为著。药物通过直接腐蚀黏膜或改变黏膜的免疫及局部环境导致黏膜损害或加剧原有损害^[9]。研究发现,长期服用 NSAIDs 患者消化道溃疡发生率达 25%,如患者既往有消化性溃疡病史,则发病率可达 50%^[10-11]。研究发现患者服用 ASA 16 分钟和 30 分钟后,内镜下可见其正常光滑完整的胃黏膜小凹之间出现凹凸不平的蜂巢状损伤及黏膜表面的空心状改变^[12]。而 GC 可抑制黏液合成、促进胃蛋白酶合成和分泌,并可减慢胃黏膜细胞增长速度从而导致局部溃疡愈合延迟^[6]。口服 GC 可使胃溃疡风险增加 2.4 倍^[13],上消化道出血或穿孔风险增至 43%^[14]。同时有研究发现药源性胃肠道损害不仅限于胃黏膜,食道、小肠及大肠同样可以出现不同种类

的损伤^[15]。

在 2013 年消化性溃疡病诊断与治疗规范中,将 NSAIDs-溃疡并发症风险等级分为高风险(曾有特别是近期发生溃疡并发症;存在 2 个以上危险因素)、中风险(年龄>65 岁;高剂量 NSAIDs 和 ASA 治疗、或联用两种以上 NSAIDs;有溃疡病史但无并发症;联用 NSAIDs 和阿司匹林、抗凝药物或 GC。4 项中具有 1~2 项危险因素)和低风险(无危险因素)^[16]。而 GC 相关消化道损伤的风险因素包括:年龄>60 岁;既往消化性溃疡或消化道出血病史;联合使用 NSAIDs 或抗凝药物;合并其他炎症性疾病;大剂量用药(>30 mg/d 泼尼松龙或等效剂量);长疗程用药(>30 天);口服给药;还包括 Hp 感染、吸烟、酗酒等^[6-18]。基于以上风险分级,本研究结果显示,936 例患者中各胃肠道危险因素发生率分别为年龄≥60 岁占 21.9%,有消化性溃疡史占 10.6%,曾使用抗凝药物占 1.0%,曾使用 NSAIDs 占 41.3%,曾使用 GC 占 56.3%,曾使用低剂量 ASA 占 11.6%,曾有 Hp 感染占 0.4%,吸烟占 5.4%,酗酒占 1.1%。936 例患者中仅有 5.8% 的患者无任何胃肠道危险因素(低风险),49.8% 的患者存在 1 项胃肠道危险因素,35.1% 的患者存在 2 项胃肠道危险因素,中风险占比为 84.9%,9.3% 的患者存在至少 3 项胃肠道危险因素(高风险)。不同疾病的患者中,RA 患者的胃肠道风险因素主要集中在高龄、NSAIDs 的使用率高、NSAIDs 和 GC 的联合应用率高;而 SLE 患者主要面临的胃肠道风险因素为 GC 的使用及抗凝和抗血小板聚集治疗与 GC 的联合应用;SpA 患者的胃肠道风险因素主要是 NSAIDs 的使用率高及吸烟、酗酒等不良生活习惯。虽然本研究中 OA 患者中无胃肠道风险的比例高于 RA,但仍有 81.2% 的 OA 患者存在胃肠道风险因素,其中中风险占比为 74.2%,高风险占比为 6.9%。同时有研究发现,93.4% 的 OA 患者存在≥1 项胃肠道风险因素,高风险患者比例高达 60% 以上^[19],高于本研究的结果。

从目前的临床工作来看,药源性胃肠道损害的防治工作还做得远远不够。首先,消化道损伤高危患者进行药物预防的比例不足。既往研究发现 30 015 例接受 ASA 处方的患者中,仅 3.46% 接受了质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂或胃黏膜保护剂预防消化道损伤^[20]。其次,整体预防率偏低,对胃肠道黏膜保护关注尤为不足。研究发现,同时进行胃保护治疗的 ASA 服用者中,接受胃黏膜保护剂治疗患者的比例仅为 0.4%,远低于接受抑酸治疗患者的比例^[20]。而胃黏膜保护剂可以修复并重建黏膜下组织结构,增加溃疡 S₂ 期获得率,改善愈合质量、促进症状快速缓解、加速

溃疡愈合、减少复发^[21]。此外,临床上对于药源性下消化道损伤关注不足。近年来,相较于 NSAIDs 相关的上消化道并发症,NSAIDs 相关下消化道并发症的发生率在逐年上升。研究发现,NSAIDs 引起下消化道穿孔和出血的风险与上消化道程度相似^[22]。

综上,在风湿免疫科门诊就诊的患者中,94.2% 存在中度以上胃肠道风险,其中最为显著的是药物性因素,尤以 GC 和 NSAIDs 为主,单项胃肠道危险因素发生率最高者为 GC 使用(超过 50%),其次为 NSAIDs 使用(约 40%)。因此,在为患者制定治疗方案的同时,需严格评估患者的胃肠道危险因素,并根据患者危险因素的分级,为其加用合适的抑酸剂和胃肠黏膜保护治疗以减少胃肠不良事件的发生。

参 考 文 献

- [1] Lanás A, Tomero J, Zamorano JL. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1453-1458.
- [2] Zochling J, Van der heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(4): 442-452.
- [3] Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(6): 896-904.
- [4] Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein[J]. *Rheumatology*, 2010, 49(3): 536-541.
- [5] Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(10): 1623-1629.
- [6] 赵箭陶, 黄慈波. 类固醇性溃疡的发病机制及临床特点[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2008, 2(4): 307-311.
- [7] 杨志伟, 王琼, 蹇在金, 等. 老年患者药物不良反应的临床特点[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24): 7052-7054.
- [8] Pusztaszeri MP, Genta RM, Cryer BL, et al. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations[J]. *Nat*

- Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4(8): 442-453.
- [9] Panarelli NC. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2014, 31(2): 165-175.
- [10] 许乐. 非甾体消炎药的消化道损伤及防治[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(2): 98-99.
- [11] Straube S, Tramer MR, Moore RA, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 41.
- [12] Baskin WN, Ivey KJ, Krause WJ, et al. Aspirin-induced ultrastructural changes in human gastric mucosa: correlation with potential difference[J]. *Ann Intern Med*, 1976, 85(3): 299-303.
- [13] Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications[J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 153(11): 1089-1093.
- [14] Nielsen GL, Sørensen HT, Møllekjær L, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study[J]. *Am J Med*, 2001, 111(7): 541-545.
- [15] Lanás A, Ferrández A. NSAID-induced gastrointestinal damage: current clinical management and recommendations for prevention[J]. *Chin J Dig Dis*, 2006, 7(3): 127-133.
- [16] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(2): 73-76.
- [17] 蒙龙, 陈永飞, 张晋萍, 等. 糖皮质激素引起的严重消化道并发症及其预防[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(5): 596-600.
- [18] Duru N, Van der Goes MC, Jacobs JWG, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(12): 1905-1913.
- [19] Lanás A, García-Tell G, Armada B, et al. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis[J]. *BMC Med*, 2011, 9: 38.
- [20] Zhu LL, Xu LC, Chen Y, et al. Poor awareness of preventing aspirin-induced gastrointestinal injury with combined protective medications[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(24): 3167-3172.
- [21] Kangwan N, Park JM, Kim EH, et al. Quality of healing of gastric ulcers: Natural products beyond acid suppression[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(1): 40-47.
- [22] Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(Suppl 3): S3.

(收稿日期: 2020-11-10)

(本文编辑: 周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎订阅《临床内科杂志》

《临床内科杂志》是由湖北省卫生健康委员会主管、湖北省医学会主办的内科学类综合性学术期刊,创刊于 1984 年,以广大临床内科医生为主要读者对象,以“更新知识和提高内科医师的诊治水平”为办刊宗旨,报道内科各专业领先的科研成果和临床诊疗经验,内容密切结合内科临床实践,对内科临床工作有较好的指导作用,杂志的总体设计和学术导向有着鲜明的特色。本刊辟有综述与讲座、论著、论著摘要、临床诊治经验与教训、病例报告、临床基础研究、继续教育园地、临床诊疗指南(解读)等栏目。结合我国重要卫生事件和临床工作的需要以及国际医学发展的动态,每期选定一个颇受临床医生关注的专题,并约请国内知名专家为之撰写专题讲座和综述,刊出具有导向性的综述与讲座类文章是本刊的特色,在国内众多的同类期刊中独树一帜。

《临床内科杂志》是内科领域中综合实力较强、并在内科同类期刊中排名较前的期刊,是全国中文内科学类核心期刊,国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,并被多家数据库收录。月刊,大 16 开本,72 页,每月 15 号出版,每期定价 12.00 元,全年 144.00 元。国际标准刊号: 1001-9057,国内统一刊号: 42-1139/R,邮发代号: 38-93。

编辑部地址: 武汉市武昌区东湖路 165 号; 邮政编码: 430071; 联系电话: 027-87893477; 本刊网址: <http://www.lcnkzz.com>; E-mail: lcnkzz@sina.com

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部