

# 非甾体抗炎药相关胃黏膜损伤研究进展

李艳英<sup>1</sup>, 黄天生<sup>1\*</sup>, 何俊彪<sup>2</sup>, 张馨月<sup>2</sup>, 何进<sup>2</sup>, 石莉杰<sup>1</sup>, 诸慧怡<sup>1</sup>, 李雪微<sup>1</sup>, 毋亚男<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海市光华中西医结合医院, 上海

<sup>2</sup>上海中医药大学, 上海

收稿日期: 2022年3月21日; 录用日期: 2022年5月10日; 发布日期: 2022年5月23日

## 摘要

随着非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)使用率的不断增加, 其胃肠道副作用日益突显, 尤以胃肠出血和穿孔为严重。本文主要针对NSAIDs相关胃黏膜损伤的危险因素、发病机制、内镜表现、中西医诊治等方面的研究进展作一综述, 以供临床参考。

## 关键词

非甾体抗炎药, 胃黏膜损伤, 研究进展

# Progress in the Study of Gastric Mucosal Injury Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Yanying Li<sup>1</sup>, Tiansheng Huang<sup>1\*</sup>, Junbiao He<sup>2</sup>, Xinyue Zhang<sup>2</sup>, Jin He<sup>2</sup>, Lijie Shi<sup>1</sup>, Huiyi Zhu<sup>1</sup>, Xuewei Li<sup>1</sup>, Yanan Wu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai

<sup>2</sup>Shanghai University of Traditional Chinese Medicines, Shanghai

Received: Mar. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: May 10<sup>th</sup>, 2022; published: May 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

With the increasing use of non steroidal anti-inflammatory drugs, its gastrointestinal side effects are becoming increasingly prominent, especially gastrointestinal bleeding and perforation. This paper reviews the research progress in the risk factors, pathogenesis, endoscopic manifestations,

\*通讯作者。

文章引用: 李艳英, 黄天生, 何俊彪, 张馨月, 何进, 石莉杰, 诸慧怡, 李雪微, 毋亚男. 非甾体抗炎药相关胃黏膜损伤研究进展[J]. 中医学, 2022, 11(3): 392-399. DOI: 10.12677/tcm.2022.113057

diagnosis and treatment of traditional Chinese and Western medicine of NSAIDs related gastric mucosal injury for clinical reference.

## Keywords

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastric Mucosal Injury, Progress in Studies

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

NSAIDs 是临床常用的解热镇痛抗炎药, 广泛用于各种疼痛、发热、运动性损伤、风湿性疾病、炎症性疾病、心脑血管疾病等的治疗。其属于全球处方量最大的药物之一[1]。且受现代人饮食结构、生活习惯改变及人口老龄化进程不断加快等因素的影响, 风湿性疾病及心脑血管疾病的发病率日益增加, 包括我国在内的各国非甾体抗炎药的使用率居高不下。这也导致药物性胃黏膜损伤的发病率日趋增高。据此, 本文拟从危险因素、发病机制、内镜表现、中西医诊治等方面对 NSAIDs 相关胃黏膜损伤作一综述, 以期为临床提供参考。

## 2. 危险因素

NSAIDs 致胃黏膜损伤的高危因素有高龄(>60 岁)、嗜烟酒、既往消化性溃疡病史、高剂量、长期服用 NSAIDs 药物、合用抗凝药、糖皮质激素或 2 种及以上的 NSAIDs 药物等。细胞色素 P450 2C9 酶(CYP 2C9)是 NSAIDs 重要的代谢酶, 其基因多态性是导致个体间药物疗效及不良反应差异的重要原因之一[2]。药物的药动学特征对其安全性也有重要影响, 缓释制剂或  $t_{1/2}$  长的 NSAIDs 会增加胃肠道出血和穿孔风险[3]。且随着年龄的增大, NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的危险性随之增加。就老年人而言, NSAIDs 相关胃黏膜损伤既受药物影响, 又有其年龄的生理特点。

1) 老年患者常因心脑血管疾病及风湿关节病等需长期服用 NSAIDs, 导致用药量多大于其他年龄阶段患者。

2) 现已证实, 随着年龄的增长, 尤其是 60 岁后, 人体胃黏膜的防御机能减退, 如前列腺素合成减少, 黏液及碳酸盐的合成及分泌减少等, 使用 NSAIDs 后可进一步削弱黏膜屏障功能, 致  $H^+$  逆弥散增加, 易损伤黏膜。

3) 老年人血管硬化使血管弹性降低, 血管损伤后未能有效收缩止血, 加之心功能减退, 易形成微循环障碍, 造成胃黏膜慢性缺血、淤血、缺氧等, 以至胃黏膜损伤、糜烂、出血。

4) 老年人血清蛋白、肝脏血流及肾小球滤过率降低, 使 NSAIDs 在体内蓄积, 增加毒性, 抑制血小板聚集, 干扰凝血机制。因此, 上消化道出血的危险性较中青年明显增高[4]。

此外, 虽然 NSAIDs 与幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)的相互关系尚不明确, 但仍需引起重视。Meta 分析结果显示, 服用 NSAIDs 增加 Hp 感染者发生消化性溃疡风险; 服用 NSAIDs 前根除 Hp 可降低溃疡发生风险[5] [6] [7]。多数学者认为 Hp 通过炎症反应、攻击因子直接损伤、促进胃酸分泌以及引起炎症细胞浸润, 加重 NSAIDs 的胃黏膜损害。但也有学者认为 Hp 感染能增加黏膜前列腺素的合成, 可以拮抗 NSAIDs 的不良反应[8]。

### 3. 内镜表现

NSAIDs 的抗炎镇痛作用导致其引发的胃肠道症状相对隐匿, 部分患者在发现时已有明显的胃肠损伤。胃黏膜损伤程度与 NSAIDs 种类、用药剂量、服药时间、合用药物、胃内酸碱度及患者个体差异等密切相关。NSAIDs 相关胃黏膜损伤的内镜表现为黏膜多发点片状充血水肿、糜烂、小瘀点或红斑, 也可表现为浅表溃疡或黏膜出血点等。NSAIDs 溃疡有如下特点: 以胃部多见, 分布在近幽门、胃窦和胃底部, 溃疡形态多样, 大小为 0.2~3.0 cm 不等, 呈多发、浅表性溃疡[9]。其溃疡面积及表面形态与用药时间有关。短期内发病者以多发片状糜烂出血、浅溃疡为主, 周围黏膜无明显充血水肿, 可能与 NSAIDs 抑制炎症反应过程、干扰生长因子合成[10], 影响溃疡边缘内皮细胞增生、减少溃疡肉芽组织的生长等作用相关; 慢性期损害, 可见于服用各种 NSAIDs 药物 4w 以上, 多有典型的溃疡症状, 易并发出血、穿孔, 常伴有深溃疡, 溃疡边界不清, 可能与组织反复损伤及修复有关[11]。内镜下大多呈现溃疡多发且深, 胃窦部为主。对黏膜组织进行病理活检可见病变部位的黏膜下有大量纤维组织增生及炎性细胞的浸润[12]。

### 4. 发病机制

NSAIDs 可通过抑制环氧合酶活性、激活脂肪氧化酶、氧化应激、诱导细胞凋亡、抑制细胞再生、直接损伤作用等致胃黏膜损伤。

#### 4.1. 抑制环氧合酶活性

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸代谢的限速酶, 有两种异构体: 结构型 COX-1 和诱生型 COX-2。胃肠组织中广泛表达的 COX-1, 可诱导产生内源性前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)和前列腺环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>), 二者具有促进胃黏膜形成、改善胃黏膜血供、抑制胃酸分泌及 H<sup>+</sup>逆向弥散、增加胃黏液及碳酸氢盐分泌、维持黏膜屏障功能等多种生理功能。COX-2 在正常胃肠组织中不表达, 在细胞因子、内毒素等诱导下高表达, 与炎症和肿瘤细胞增殖等病理反应密切相关[13]。

NSAIDs 造成消化道黏膜损伤的重要原因之一是其抑制 COX 活性, 导致花生四烯酸(arachidonic acid, AA)合成前列腺素(prostaglandin, PG)及血栓素 A<sub>2</sub>(Thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)受阻, 削弱黏膜抵抗力。同时, TXA<sub>2</sub>的产生减少, 影响血小板聚集, 易诱发损伤的胃黏膜出血。NSAIDs 致胃黏膜损伤主要源于对 COX-1 的抑制, 而抗炎镇痛作用在于对 COX-2 的抑制, 因此使用选择性抑制 COX-2 的 NSAIDs 可达到抗炎并减小胃肠副作用的目的[14]。但高选择性 COX-2 抑制 NSAIDs 仍有心血管不良反应等, 并随着对 COX 研究的深入, 越来越多的证据表明 COX-1 和 COX-2 的生理病理功能有很大重合, 两者不仅是结构酶, 也是诱导酶[15]。

#### 4.2. 激活脂肪氧化酶

花生四烯酸有两种代谢途径: 一条是经 COX 代谢生成 PG 和 TXA<sub>2</sub>, 另一条是经脂肪氧化酶(Lipoxygenase, LOX)代谢生成白三烯(Leukotriene, LTs) [16]。当 COX 途径被抑制时, LOX 代谢途径被激活, 产生的 LTs 急剧增多, 其中白三烯 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>)、白三烯 C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>)和白三烯 D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>)可促进中性粒细胞大量聚集和脱颗粒, 形成白细胞血栓, 降低胃黏膜的血流灌注, 同时 LTs 对平滑肌有强收缩作用, 引起胃黏膜血管强烈收缩, 造成黏膜局部缺血损伤; LOX 代谢途径被激活, 释放超氧离子和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等活性氧, 直接破坏胃黏膜血管内皮细胞, 造成黏膜损伤[17]。

#### 4.3. 诱导细胞凋亡

NSAIDs 多呈弱酸性, 在胃内低 pH 条件下呈非离子状态, 脂溶性高, 可自由弥散出入黏膜上皮细胞,

增加细胞渗透性,也可直接产生细胞毒作用,在接近中性的细胞环境中解离成离子型,离子型不易跨膜,在细胞内积聚成高浓度,引起线粒体损伤,使细胞内 ATP 生成减少,干扰细胞代谢,促进细胞凋亡,破坏上皮细胞层的完整性,削弱胃黏膜的保护屏障。

#### 4.4. 抑制细胞再生

Levi 等[18]研究证实,胃溃疡边缘的上皮再生被 NSAIDs 抑制,增殖的细胞减少,溃疡愈合速度减慢。另外,多胺在高水平时能够促进细胞的快速增殖,低水平则促进细胞凋亡。NSAIDs 已被证明通过抑制多胺合成途径中的限速酶鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)减少细胞内多胺,从而对体外癌细胞产生细胞毒作用[19]。同时,NSAIDs 能够引起多胺损耗,抑制细胞重建和上皮细胞再生[20]。

#### 4.5. 直接损伤黏膜屏障

NSAIDs 电离形成大量  $H^+$ ,  $H^+$  与黏液层中的碳酸氢盐作用,产生  $CO_2$ ,削弱黏液-碳酸氢盐-磷脂的屏障作用; $H^+$  通过受损的黏膜屏障逆扩散引起组织酸中毒,并增加药物吸收,加重毒副作用。此外, $H^+$  和磷酸酯类结合,降低黏膜胶质层的疏水性,使黏膜易受  $H^+$ 、Hp 及胃蛋白酶等侵袭性因子侵袭。

#### 4.6. 其他

NSAIDs 可通过增加诱导型 NO 含量,促进炎症反应。陈旻湖等[21]研究证实 NSAIDs 可通过促进胃酸分泌引起胃黏膜损伤。此外,血小板内 PG 合成的下降使血小板功能严重受抑制[22],易导致出血。

### 5. 西医治疗

对本病的管理包括两个方面,即预防和治疗现有病变,但通过停药 NSAIDs 预防胃黏膜损伤显然并不现实。故需严格控制 NSAIDs 的应用指征,加强对长期口服 NSAIDs 者的知识宣教。近年来,人们希望通过研究前体药、新化学结构药及改变剂型等多种途径来达到增效减毒的目的。然而,因抗炎药物的作用机制未变,伴随疗效出现的不良反应依然存在。

COX-2 抑制剂对胃肠道黏膜的损伤较 NSAIDs 轻,再联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI),可获得高效预防。但 COX-2 抑制剂影响凝血导致的心血管系统不良事件的风险较一些 NSAIDs 稍高,需要进行平衡[23]。此外,还有新研制的非甾体抗炎药纳米制剂。NSAIDs 的纳米递送系统主要是通过提高溶解度和生物利用度、延长体内循环半衰期、靶向给药等优势进而减少胃肠道副作用和降低全身毒性,但在从副作用发生机制上针对性地设计纳米载体从而从根本上降低 NSAIDs 不良反应(胃肠道和心血管毒性)的研究仍然缺乏[24]。

同时,因其损伤机制尚未被完全阐明,临床缺乏经济、有效的治疗手段,目前主要以 PPI、黏膜保护剂、微生态制剂及对症治疗为主[25]。

#### 5.1. 合理应用 PPI

PPI 或米索前列醇用于 NSAIDs 相关胃黏膜损伤,是目前所有相关共识/指南推荐的策略,有足够的研究证据支持。米索前列醇是一种前列腺素类似物,可通过减少胃酸分泌量,降低胃液的蛋白水解酶活性,增加黏液/碳酸氢盐分泌,发挥黏膜保护作用。但其不良反应如腹痛、腹泻、流产发生率稍高,临床少用。而最新研究表明,NSAIDs 与 PPI 联用会增加下消化道损伤的风险[1]。另有研究提示,PPI 可致小肠微生物多样性丧失,这可能是 PPI 加重 NSAIDs 所致小肠损伤的重要原因[26]。

同时,警惕 PPI 长期或高剂量用药可能产生的不良反应,包括高胃泌素血症、骨质疏松、低镁血症、难辨梭状芽孢杆菌感染、维生素 B12 和铁吸收不良、肺炎、肿瘤等[27]。

## 5.2. 胃黏膜保护剂

目前的结论趋向于组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(Histamine 2 receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA)类药物的保护效果不及 PPI, 因此仅适合发生消化道出血风险低的患者[27]。H<sub>2</sub>RA 仅能预防 NSAIDs 十二指肠溃疡的发生, 但不能预防 NSAIDs 胃溃疡的发生[28]。

瑞巴派特和替普瑞酮能促进黏液分泌, 刺激内源性前列腺素生成, 清除氧自由基, 是临床上常用的胃黏膜保护剂[29]。拉呋替丁是一种具有抑酸和消化道黏膜保护作用的 H<sub>2</sub>RA, 有望成为理想的“NSAIDs 伴侣”, 但仍需进一步的临床实验验证。

## 5.3. 根除 Hp

针对应用 NSAIDs 者是否应行 Hp 根除治疗的问题, 现阶段尚无统一意见[30]。

《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》[31]指出, 服用阿司匹林或非甾体类抗炎药增加 Hp 感染患者发生消化性溃疡风险。而日本《消化性溃疡循证临床实践指南(2015 年)》[23]认为, 当 NSAIDs 诱发的溃疡不愈合时, 根除 Hp 并不能加速溃疡愈合, 因此不推荐根除 Hp。

## 6. 中医治疗

中医强调整体出发, 辨证论治, 在 NSAIDs 相关胃黏膜损伤的诊治方面有其独特的优势。

### 6.1. 病因病机

中医对 NSAIDs 相关胃黏膜损伤病因的认识主要基于对 NSAIDs 药性的探讨。虽然我国古代无 NSAIDs 药物名称, 但是 NSAIDs 代表药物阿司匹林最早是从柳树皮中提炼出来的[32]。东汉时期, 我国就有以柳树皮入药的记录。《神农本草经》记载, 柳华之性味苦寒。张锡纯[33]认为阿司匹林为辛酸性寒之品, 称其“味甚酸, 最善发汗、散风、除热及风热着于关节作疼痛”。姜树民教授认为[34], NSAIDs 为解热镇痛药, 能治疗红肿热痛, 其气应为寒凉; 且能抗血小板聚集及血栓形成, 故具行散之力, 有活血之功, 其味应为辛。服用 NSAIDs 致胃黏膜损伤者, 病机多以气虚为本, 血瘀为标, 初为气虚血瘀证, 病久多见寒湿困脾、脾胃湿热证。治疗时, 病初以益气活血法, 病久予苦温燥湿或清热化湿法。国医大师徐景藩[35]则认为久服阿司匹林、布洛芬等可出现辛温类药物所引起的胃脘部灼热感、嘈杂、口干、食欲不振、舌红等热象。朱生樑教授[36]认为非甾体类抗炎药相关性胃病病机以脾胃虚弱为本, 湿热、气滞、瘀血为标, 临床常为本虚标实之证。以健脾养胃、清化湿热、活血化瘀、理气机为治则, 拟经验方霍苏散施治, 临证时灵活运用, 随证加减调整, 每获良效。张丽颖等[37]认为脾阳亏虚为 NSAIDs 相关性消化道损伤的基本病机, 气滞血瘀为其重要病理变化, 日久可出现寒化及热化, 因此临床上主要以补气健脾, 行气活血为主要治法。

以上医家对 NSAIDs 相关性胃黏膜病变的认识虽有分歧, 但目前大多认为, 本病的病位在胃, 涉及脾、肝、肾, 病因为药毒所伤, 病机以脾胃虚弱为本, 瘀血、气滞、寒湿、湿热为标, 其中瘀血阻滞贯穿全程, 病理性质为本虚标实[38]。中医认为“四季脾旺不受邪”、“邪之所凑, 其气必虚”、“内伤脾胃, 百病由生”, 脾胃为后天之本, 气血生化之源, 脾虚则气血生化乏源, 机体抗病能力下降而易患病。NSAIDs 相关胃黏膜损伤的进展呈慢性过程, 久病必瘀。叶天士在《临证指南医案》中言“胃痛久而屡发, 必有凝痰聚瘀”。

### 6.2. 辨证论治

目前对 NSAIDs 相关性胃肠损伤的主要治疗以健脾益气, 行气活血, 制酸止痛为主, 并根据患者临

床症状给予清热化湿或祛寒除湿等治疗[39]。现代中医研究表明,具有健脾益气、活血化瘀、清热解毒等功的单味中药及方剂对胃黏膜具有保护作用[40] [41] [42] [43]。活血化瘀药能增加黏膜组织的循环灌注,促进能量代谢,保持黏膜微环境的酸碱平衡,促进黏膜再生,从而保护胃黏膜[44]。

益气活血方是吴中名医黄一峰治疗脾胃病的经验方(炙黄芪、五灵脂、川桂枝、生蒲黄、炒白芍、制乳香、铁树叶、炙甘草),全方由黄芪建中汤合失笑散加减而来,对临床上使用 NSAIDs 所致的胃肠道不良反应有较好的预防作用[44]。既往研究显示:益气活血方能提高消化性溃疡患者的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等胃黏膜保护因子的表达,增强胃黏膜防御能力[45]。陈建勇[46]等根据国家级名老中医张融碧老师的经验方组成健胃合剂(黄芪 20 g,白术 15 g,白芍 15 g,元胡 10 g,黄精 15 g,丹参 15 g,半夏 10 g,三七 10 g,黄芩 10 g,炙甘草 5 g)治疗 NSAIDs 胃病,每获良效。张耀人[47]、钟明道[48]研究发现,健中愈疡片(党参、白术、黄芩、莪术、救必应、延胡索、蒲公英、白及、乌贼骨、珍珠层粉、甘草等)可提高 NSAIDs 相关性胃病大鼠胃黏膜环氧化酶和前列腺素的水平,促进黏液分泌,加快修复,同时下调胃黏膜环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)水平,降低胃黏膜活化 B 细胞的核因子  $\kappa$ -轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)含量,改善微循环。王媛媛等[49]研究证实,五七散(五味子粉、三七粉、白及粉、山药粉、煅乌贼骨粉各 2 g)可明显改善 NSAIDs 相关性胃溃疡患者症状,促进黏膜修复。另有研究表明,加味五七散可能通过减轻炎症反应,促进 COX-2 表达,升高 PGE<sub>2</sub>,显著提高 NSAIDs 所致溃疡愈合率[50]。

## 7. 结语

综上所述,NSAIDs 相关胃黏膜损伤的防治,日益成为临床医师关注的重点。为此,应做到: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 NSAIDs 适应证及禁忌证,合理选择 NSAIDs,必要时联用防治胃黏膜损伤的药物,如米索前列醇、PPI、胃黏膜保护剂及中医药疗法等。随着精准医疗模式的发展,根据不同患者的差异,进行个体化治疗的需求逐渐凸显。为更好防治 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤,仍需更多的临床和基础研究。

## 基金项目

长宁区卫生健康委员会课题(20214Z002);上海市卫生和计划生育委员会课题(2018LP004);上海市光华中西医结合医院“希望之星”育人工程项目(2020100100052)。

## 参考文献

- [1] Gwee, K.A., Goh, V., Lima, G. and Setia, S. (2018) Coprescribing Proton-Pump Inhibitors with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Risks versus Benefits. *Journal of Pain Research*, **11**, 361-374. <https://doi.org/10.2147/JPR.S156938>
- [2] 韩俊萍,李嘉琪,吴跃章,等. CYP2C9 基因多态性对非甾体抗炎药代谢及其消化道出血的影响[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(1): 35-39.
- [3] Masso Gonzalez, E.L., Patrignani, P., Tacconelli, S., et al. (2010) Variability among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism*, **62**, 1592-1601. <https://doi.org/10.1002/art.27412>
- [4] 和芳,张泰昌. 老年人非甾体抗炎药相关上消化道出血的临床特征[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(1): 56-58.
- [5] Vergara, M., Catalán, M., Gisbert, J.P., et al. (2005) Meta-Analysis: Role of *Helicobacter pylori* Eradication in the Prevention of Peptic Ulcer in NSAID Users. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **21**, 1411-1418. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02444.x>
- [6] Melcarne, L., García-Iglesias, P. and Calvet, X. (2016) Management of NSAID-Associated Peptic Ulcer Disease. *Ex-*

- pert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 723-733. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1142872>
- [7] Sostres, C., Carrera-Lasfuentes, P., Benito, R., *et al.* (2015) Peptic Ulcer Bleeding Risk. The Role of *Helicobacter pylori* Infection in NSAID/Low-Dose Aspirin Users. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 684-689. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.98>
- [8] 马师洋, 陈旻湖. 非甾体抗炎药胃黏膜损害的危險因素与预防[J]. 新医学, 2008, 39(3): 190-192.
- [9] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年, 深圳) [J]. 中华消化杂志, 2014, 34(2): 73-76.
- [10] 徐海栋, 刘博, 李兆申. NSAIDs 相关性消化性溃疡研究进展[J]. 国外医学消化系疾病分册, 2003, 23(2): 88-90.
- [11] 许淑华. 非甾体抗炎药所致中老年人急性胃黏膜病变 32 例临床分析[J]. 中国现代医生, 2009, 47(25): 174-190.
- [12] Lanza, F.L., Chan, F.K., Quigley, E.M., *et al.* (2009) Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *American Journal of Gastroenterology*, **104**, 728-738.
- [13] Bommu, U.D., Konidala, K.K., Pamanji, R., *et al.* (2017) Structural Probing, Screening and Structure-Based Drug Repositioning Insights into the Identification of Potential COX-2 Inhibitors from Selective Coxibs. *Interdisciplinary Sciences*, **13**, 278-289.
- [14] Dulce, H.J.C., Bruno, H.S. and Mariza, A.M. (2017) Role of Meloxicam as a Selective Inhibitor of COX-2 in the Inhibition of Ehrlich Solid Tumor Growth. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **11**, 295-299. <https://doi.org/10.5897/AJPP2017.4780>
- [15] 田文武, 王心怡, 刘丹, 等. 非甾体抗炎药致胃肠损伤机制的研究进展[J]. 生命的化学, 2018, 38(2): 250-254.
- [16] Kangwan, N., Park, J.M. and Hahm, K.B. (2014) Development of GI-Safe NSAID; Progression from the Bark of Willow Tree to Modern Pharmacology. *Current Opinion in Pharmacology*, **19**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.06.003>
- [17] Yarla, N.S., Bishayee, A., Sethi, G., *et al.* (2016) Targeting Arachidonic Acid Pathway by Natural Products for Cancer Prevention and Therapy. *Seminars in Cancer Biology*, **40-41**, 48-81. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.02.001>
- [18] Levi, S., Goodlad, R.A., Lee, C.Y., *et al.* (1990) Inhibitory Effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on Mucosal Cell Proliferation Associated with Gastric Ulcer Healing. *The Lancet*, **336**, 840-843. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92341-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92341-E)
- [19] Saunders, F.R., Hughes, A. and Wallace, H.M. (2008) Investigating the Effects of NSAIDs on the Expression of Regulatory Components of the Polyamine Pathway. *Toxicology*, **253**, 22-23. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.07.028>
- [20] Mizushima, T. (2015) Development of NSAIDs with Lower Gastric Side Effect. *Yakugaku Zasshi*, **28**, 100-104.
- [21] 陈旻湖, 毛苇. 非甾体类抗炎药相关性十二指肠损伤的防治[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(11): 841-843.
- [22] 江小云. 非甾体类抗炎药致胃肠道黏膜损伤的临床特点[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(10): 739-740.
- [23] 刘文忠. 日本《消化性溃疡循证临床实践指南(2015年)》解读[J]. 胃肠病学, 2016, 21(3): 129-137.
- [24] 李东升, 郑辉利, 刘刚. 非甾体抗炎药物纳米递送系统研究进展[J]. 药学进展, 2021, 45(4): 243-253.
- [25] Lanas, A. and Sostres, C. (2014) PPI Therapy. The Small Bowel, Low-Dose Aspirin and PPIs—Should We Be Concerned? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 458-4460. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.120>
- [26] 罗洋, 朱兰平, 雷月, 等. 非甾体类抗炎药相关小肠损伤的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(20): 1191-1200.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(1): 1-9.
- [28] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病的规范诊治策略[J]. 中国社区医师, 2012, 28(42): 16.
- [29] 朱兰平, 赵经文, 陈鑫, 等. PPIs 使用与 NSAIDs 相关小肠损伤: 如何平衡风险和获益[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(22): 1334-1339.
- [30] 谢颖聪. NSAIDs 相关消化性溃疡 70 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [31] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(6): 509-524.
- [32] 彭飞, 黄福斌. 非甾体类抗炎药相关性溃疡中医研究[J]. 吉林中医药, 2011, 31(9): 826-827.
- [33] 张锡纯. 《重订医学衷中参西录》(上) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 136.
- [34] 熊国卫, 姜树民. 姜树民辨治非甾体抗炎药引起胃黏膜损伤经验[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(4): 13-14.
- [35] 徐景藩, 徐丹华, 罗斐和. 徐景藩脾胃病经验辑要[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1999: 91-92.
- [36] 郑新春, 朱生樑. 朱生樑辨治非甾体类抗炎药相关性胃病经验[J]. 中国医药导报, 2020, 17(20): 156-159.

- [37] 张丽颖, 唐旭东. 非甾体抗炎药消化道黏膜损伤的中医药治疗探讨[J]. 北京中医药, 2013, 32(5): 355-357.
- [38] 邹兰亭. 加味五七散治疗 NSAIDs 相关性胃溃疡的临床观察及对 PGE2、IL-1、TNF- $\alpha$  的影响[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [39] 王颖颖, 张烁. 中医药治疗非甾体消炎药相关性胃肠损伤研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(10): 862-864.
- [40] 傅智敏. 健脾消瘀汤治疗老年人非甾体药物胃肠道损伤[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(3): 156-157.
- [41] 张晗, 刘金苓, 程晓云. 健脾益胃汤治疗非甾体抗炎药相关性胃病的临床观察[J]. 中医药通报, 2014, 13(4): 48-50.
- [42] 李建平, 李建军, 司淑伟. 加味香砂六君子汤治疗非甾体类抗炎药相关性溃疡中虚气滞证疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(22): 2431-2433.
- [43] 苏艳秋, 毛俊青, 许向前, 等. 孙晓娜教授运用健脾活血汤治疗非甾体消炎药相关性胃病经验[J]. 中医研究, 2020, 33(7): 46-48.
- [44] 龚诚. 益气活血方预防 NSAIDs 胃黏膜损伤临床观察[J]. 山西中医, 2013, 29(3): 10-12.
- [45] 张卫平, 葛惠男, 郭金伟. 益气活血方对消化性溃疡愈合质量及复发的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(12): 1081-1084.
- [46] 陈建勇, 潘峰. 健胃合剂对非甾体消炎药致胃黏膜损伤大鼠胃黏膜血流、6-keto-PGF1 $\alpha$  和 TXB2 的影响[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 255-256.
- [47] 张耀人. 健脾益气方调控 NSAIDs 胃黏膜损伤 COX-2 信号中 CREB 蛋白通路转导研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [48] 钟明道. 健中愈疡片调控 NSAIDs 胃黏膜损伤 COX-2 信号中 NF- $\kappa$ B 通路转导的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [49] 王媛媛, 郑亮. 五七散治疗非甾体类抗炎药相关性胃溃疡的临床研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(13): 17-20.
- [50] 王培. 加味五七散治疗非甾体类抗炎药相关性胃溃疡对大鼠胃黏膜 P38MAPK 信号通路表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2016.