

非甾体抗炎药相关性肠病的研究进展及诊治

刘 丽, 杨永林

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

摘 要

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有解热镇痛等作用, 用于缓解各种关节疼痛、多种发热和心血管疾病。随着NSAIDs的广泛应用, 不良反应报道逐渐增多, 但关于NSAIDs对肠黏膜损伤的报道却极少, 在1966年NSAID (吲哚美辛)引起的小肠损伤才首次发表。近年来, 随着双气囊小肠镜(DBE)及视频胶囊内镜(VCE)技术的发展和提高, 发现NSAIDs不仅对胃肠道黏膜有损伤, 还对小肠黏膜同样有损害作用, 但其损伤机制、防治措施尚不明确, 需引起重视。因此, 本文就非甾体抗炎药相关性肠病作一综述。

关键词

非甾体类药物, 小肠黏膜损伤, 诊治进展

Research Progress, Diagnosis and Treatment of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-Associated Bowel Disease

Li Liu, Yonglin Yang

School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 14th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have antipyretic and analgesic effects and they are used to relieve various joint pain, fever and cardiovascular diseases. With the wide application of NSAIDs, the reports of adverse reactions have gradually increased, but the reports of NSAIDs on intestinal mucosal injury are very few. In 1966, the small intestinal injury caused by

NSAIDs (indomethacin) was first published. In recent years, with the development and improvement of double-balloon enteroscopy (DBE) and video capsule endoscopy (VCE) technology, it has been found that NSAIDs not only damage the gastrointestinal mucosa, but also damage the intestinal mucosa. However, its damage mechanism and prevention and treatment measures are still unclear and need to be paid attention to. Therefore, this article reviews the non-steroidal anti-inflammatory drug-related bowel disease.

Keywords

Nonsteroidal Drugs, Intestinal Mucosal Injury, Progress in Diagnosis and Treatment

Copyright © 2023 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. NSAIDs 药物

1) 分类: a) 非选择性 COX 抑制药: 水杨酸类、苯胺类、吲哚类、芳基乙酸类、烯醇酸类、吡唑酮类、烷酮类、异丁芬酸类。b) 选择性 COX 抑制药: 二芳基吡唑类、二芳基咪喃酮类。

2) 作用机制: NSAIDs 主要的作用机制是抑制体内环氧酶(COX)的活性而减少局部组织前列腺素(PG)的生物合成。PG 是炎症反应中一类活性较强的炎性物质, 可扩张小血管, 增加微血管通透性, 还有致热、募集中性粒细胞及其他炎症介质的协调作用。

3) 不良反应: 可表现为胃肠道反应、皮肤反应、肝脏损伤、肾脏损伤、血液系统损伤、心血管系统损伤等。

2. NSAIDs 损伤肠粘膜的机制

1) 三级打击: 目前, 对于非甾体类抗炎药引起小肠黏膜损伤的机制尚未明确, “三级打击”是目前重要的机制之一。在“三级打击”学说中, 线粒体氧化磷酸化解偶联被认为是最重要的始发机制[1]。NSAIDs 到达小肠后, 小肠膜磷脂被其酸性部分损伤, 导致小肠黏膜线粒体氧化磷酸化, 抑制偶联线粒体的呼吸, 从而引起小肠上皮细胞线粒体形态学的改变, 如空泡化、肿胀和嵴丢失, 在服用线粒体解偶联剂(二硝基酚)后也观察到类似变化, 表明非甾体抗炎药治疗引起线粒体的这些变化可归因于其解偶联氧化磷酸化和/或抑制电子传递的活性[2]。

Matsui 等[3]在体外研究中发现, NSAIDs 能够引起细胞内调亡蛋白 P53 表达升高和(或)抗调亡蛋白 BCL-2 表达下降, 引起 BAX 预调亡蛋白的线粒体易位, 进一步诱导线粒体通透性转换孔开放。非甾体抗炎药的解偶联活性主要归因于线粒体通透性转换孔(PTP)的巨型通道的开放, 该通道由连接线粒体内外膜的蛋白质组成[4] [5] [6]。PTP 的开放与线粒体去极化、ATP 合成停止、Ca²⁺呼吸的释放和抑制有关[7]。该开口允许小于 1500 Da 的低分子量底物自由穿透线粒体基质, 通过将细胞色素 c 释放到细胞质中, 导致线粒体肿胀和细胞死亡(凋亡或坏死) [8], 这些现象能被线粒体与 PTP 抑制剂环孢素 A 的共立方所抑制[4]。此外研究还表明, 线粒体亲环素 D (PTP 的关键调节因子)的化学抑制或基因缺失可预防双氯芬酸诱导的小鼠小肠溃疡[9], 更加证实了 PTP 在 NSAIDs 诱导的肠病中的重要作用。

线粒体氧化磷酸化解偶联导致小肠黏膜线粒体损伤、ATP 生成减少, 使储存于线粒体中的钙离子游离于细胞质, 而钙离子的缺乏会引起细胞功能障碍, 同时还会引起二磷酸腺苷(ADP)和磷酸腺苷(ATP)的

积累及相互转化, 从而诱导糖酵解的发生。胞浆内增加的钙激活钙依赖酶、蛋白酶、核酸内切酶和磷脂酶, 使氧化活性物质生成增加, 加强细胞脂质的过氧化, 进一步导致细胞膜 ATP 泵的损害[1]。

小肠黏膜线粒体的损伤, 抑制了 Na-K^+ -ATP 酶的活性, 破坏了小肠机械屏障正常功能, 导致肠黏膜通透性增加, 使小肠暴露于胆汁、脂肪酶、胰腺分泌物、以及肠道细菌的等物质的机会明显增加, 导致白细胞趋化聚集, 最终引起小肠非特异性炎症[1]。

2) COX-1 和 COX-2 双重抑制: 目前已知有两种 COX 同工酶, 固有型(COX-1)和诱导型(COX-2)。COX-1 和 COX-2 的主要区别在于生理功能上: COX-1 是原生型酶, 表达于血管、胃、肾、血小板等组织, 主要作用是促进生理性 PGs 的合成, 调节正常细胞的生理活动, 保护胃肠道黏膜, 改变血管张力等。COX-2 为诱导酶, 主要存在于巨噬细胞、纤维母细胞、内皮及表皮细胞, 在正常组织细胞内活性极低, 但在炎症细胞中的表达水平可升高至正常水平的 10~80 倍, 促进 PEG2、PGI2 和 PGE1 含量的增加, 导致炎症反应的产生。传统观点认为, 非选择性 NSAIDs 抑制前列腺素的生成, 使胃肠道黏膜屏障的防御保护和修复功能受损, 造成胃肠道损害。而在 Maiden 等[10]人报道中, 选择性 COX-2 抑制剂的慢性使用者中小肠损伤(包括皱褶变红、裸露区域和粘膜破裂)的患病率也高, 与非选择性 NSAIDs 的慢性使用者相当。TaKeuchi 等[11]研究也发现不管是选择性 COX-1 抑制剂还是选择性 COX-2 抑制剂, 都不能单独引起胃及小肠黏膜的损伤, 只有两种抑制剂协同作用才能够引起黏膜病变。

3) 肝肠循环: NSAIDs 的肝肠循环也是引起小肠黏膜损伤的发病机制之一。Ishikawa 等[12]发现胆汁可以加重 NSAIDs 相关小肠损伤, 经过肝肠循环的药物, 其代谢产物在肠道、胆汁中停留时间延长, 增加了胆汁中排出的药物剂量及与肠道黏膜接触的时间, 从而加重肠道黏膜的损伤。一般情况下, 胆汁中的胆盐、卵磷脂、胆固醇等以一定的比例混合形成一种对肠道黏膜没有毒性的混合微胶粒, 而当 NSAIDs 进入肠道进行肝肠循环时, NSAIDs 与胆汁的结合体增加肠道黏膜细胞质的通透性, 其对肠道黏膜的损害比单独使用其中任何一种都强。更重要的是, NSAIDs 还可以与卵磷脂结合, 增加未结合的毒性胆盐的含量[13][14], 进一步加重肠道黏膜的损伤。研究表明, 非甾体抗炎药对小肠的溃疡形成作用可被胆管结扎所消除, 阿司匹林因被胃和十二指肠吸收, 不进行肝肠循环, 不会对小肠造成损害, 说明不进行肝肠循环的 NSAIDs 不会导致严重的肠道溃疡[15]。

4) 炎性反应: Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族在针对微生物病原体的先天性免疫反应以及随后诱导适应性免疫反应中起着关键作用。TLR4 被发现是革兰氏阴性细菌的主要细胞壁成分脂多糖(LPS)的受体[16], 脂磷壁酸是革兰氏阳性细菌细胞壁的主要成分, 而 TLR2 与 TLR1 结合可识别脂磷壁酸[17], 研究表明, 对革兰氏阴性菌有活性的抗生素可预防 NSAIDs 引起的小损伤, 有趣的是, TLR2 激动剂的预处理还通过抑制 TLR4 信号通路来减轻消炎痛诱导的小肠损伤[18]。革兰氏阴性菌和内源性分子通过 Toll 样受体 4 协同触发炎症级联反应, 诱导肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的过度表达, 并激活 NLRP3 炎症体(多蛋白复合物), 可将前白细胞介素-1 转化为成熟形式。最后, 中性粒细胞在粘液中积聚, 导致肠道溃疡[2]。

5) 其他机制: NO 缺失、诱导型一氧化氮合成酶损伤、CYP2C9 等细胞色素 P450 酶的遗传多态性等都与 NSAID 相关的肠病发病有关。

3. NSAIDs 相关性肠病的临床表现

研究表明, 大多数患者在服用 NSAIDs 后, 尽管肠道已有病变, 但没有明显的临床症状。因为小肠结构冗长, 起病隐匿, 早期临床表现缺乏特异性, 常见症状有恶心、呕吐、腹痛、腹胀等。那些长期服用 NSAIDs 的患者可出现进行性小肠损伤, 表现为隐匿性胃肠道出血导致继发性的缺铁性贫血、蛋白质丢失性肠病(PLE)、营养不良, 小肠狭窄、小肠膈肌疾病、肠穿孔、出血等。临床上对于那些长期服用非甾体抗炎药而出现不明原因低白蛋白血症(血清白蛋白 $< 3.0 \text{ g/dL}$)或缺铁性贫血的患者, NSAIDs 肠病是

一个重要的病因[19]。

小肠膈肌疾病是长期服用 NSAIDs 后引起的溃疡损伤的瘢痕反应, 膈膜样狭窄的组织学特点为黏膜下纤维化以及黏膜肌层增厚, 而固有肌层没有变化[20], 是一种罕见的并发症。整个胃肠道均可发生小肠膈肌疾病, 但主要发生在远端小肠, 常在附近发现几处狭窄, 回肠 > 空肠[21]。

4. NSAIDs 相关性肠病的诊断

1) 高危因素评估: 许多视频胶囊内镜(VCE)研究表明, 即使短期服用 NSAIDs 的患者, NSAIDs 相关小肠损伤的发生率也很高。因此, 我们应该识别并重视这些高危人群, 及早进行预防[19]。高危人群[20]: ① 60 岁以上的老年患者; ② 既往有消化性溃疡病史, 尤其是有消化道出血者; ③ 既往有因 NSAIDs 引起消化道损伤病史者; ④ 长期或大量应用 NSAIDs; ⑤ 同时服用多种 NSAIDs; ⑥ 合用糖皮质激素类药物; ⑦ 同时合用抗凝药物者。有上述高危因素的患者若出现腹部症状、黑便、不明原因贫血、肠梗阻等相关表现需高度警惕。

2) 小肠炎症评估: 小肠黏膜炎症的出现及通透性的增加是发病机制之一, 因此间接评估肠道通透性的生物标志物, 如钙保护蛋白、粪便乳铁蛋白、铬标记的乙二胺四乙酸尿排泄物 51-EDTA (CR51-EDTA)、铟标记的白细胞闪烁扫描 111 (IN111)和放射性标记的红细胞, 可能适用于临床实践[22], 然而, 这些放射性标志物因受到成本的限制, 尚未在临床中得到广泛的应用。

3) 小肠造影术: NSAIDs 引起的小肠狭窄长度较短, 主要表现为对称性管腔狭窄, 且通常不影响回肠末端[23] [24]。因此在横断面成像上难以诊断, 只有在高度狭窄伴典型的近端小肠扩张时成像才比较明显[23] [25]。而计算机断层扫描小肠造影术(CTE)和磁共振小肠造影术(MRE)对于小肠的异常如狭窄等可以更好的成像, 但对于 NSAIDs 相关性的小肠狭窄仍有一定的难度, 需要明确的临床指征协助诊断[24] [26]。

4) 内镜检查: 近年来, 随着无线胶囊内镜及双气囊小肠镜的出现及发展, 其可直接观察到炎症、溃疡、出血、狭窄等小肠病变, 提高了小肠损伤的诊断率。胶囊内镜对于服用 NSAID 而出现小肠病变的患者检出率可达 70%, 其比小肠镜更容易发现糜烂、充血等较小的小肠黏膜病变, 且与检测小肠炎症的粪钙卫蛋白检测具有较高的相关性[27], 是一项无创性检查, 具有较强的临床实用性。而小肠镜在诊断息肉等相对较大的病变时是优于胶囊内镜的, 其可观察到小肠出血性病变并进行治疗, 针对息肉或者相对大的病变是可做组织学检查, 但其相比胶囊内镜是一项侵入性操作并耗时长[28]。

5. NSAIDs 相关性肠病的防治

1) 质子泵抑制药物(PPI): 与胃和十二指肠不同, PPI 对非甾体抗炎药诱导的小肠黏膜损伤的作用机制尚不明确。邹建平等研究发现马来酸伊索拉定和埃索美拉唑都可以有效的提高肠道组织 COX-1 表达量, 且二者联合应用效果更有效。联合应用 2 种药物能够有效预防 NSAIDs 引起的小肠损伤, 且其疗效优于 2 种药物单独使用, 提示增加胃黏膜组织中 COX-1 表达量, 应用多种药物联合预防 NSAIDs 引起的小肠损伤是今后研究的一个重要方向[29]。然而另一种观点认为 PPI 加剧了非甾体抗炎药引起的肠病。由于胃酸可以杀死胃和十二指肠中的细菌, 而 PPIs 的抑酸作用会影响胃肠道的菌群, 加重 NSAIDs 诱发的肠病[2]。Wallace 等人证明, 奥美拉唑和兰索拉唑等 PPI 通过减少肠道放线菌及双歧杆菌的比例, 改变肠道微生物群的组成而加剧 NSAIDs 诱导的肠病[30]。此外, PPI 强烈的抑酸作用也会引起肠道菌群紊乱, 从而加重非甾体抗炎药引起的肠病。因此, PPI 对小肠黏膜是否具有保护作用, 目前尚不清楚, 还需大量的研究去证实。

2) 粘膜保护剂(瑞巴派特): 瑞巴派特是一种粘膜保护药物, 其可通过促进内源性前列腺素 E2、黏膜

血流量、黏膜液分泌、黏膜上皮细胞生长因子基因表达的增加来预防溃疡的发生和促进溃疡愈合。其次是通过清除氧自由基,降低脂质的过氧化作用,来保护因氧自由基所致的黏膜损伤并抑制炎症细胞的浸润。该药物对胃肠道具有多种作用,包括诱导 COX-2、抑制炎症细胞因子表达以及调节肠道微生物群[2]。Zhang S [31]等研究提示瑞巴派特安全有效,其疗效明显优于其它传统药物如米索前列醇、H₂受体拮抗剂, PPI 等,但仍需大量的前瞻性研究证明其有效性。

3) 米索前列醇:米索前列醇是一种合成的 PGE1 类似物,是第一种对 LDA (小剂量阿司匹林)诱导的小肠损伤具有愈合效果的药物,该药物已在胶囊内镜临床研究中得到证实[32]。Kyaw 等人报道,米索前列醇在促进小肠溃疡愈合和改善 LDA 使用者并发小肠溃疡出血的贫血方面优于安慰剂。这是第一个在持续 LDA 的同时治疗小肠出血的随机研究。因此米索前列醇应作为治疗 NSAIDs/LDA 引起的肠病的首选药物[2]。

4) 益生菌:益生菌可增强肠上皮屏障,维持肠道内环境稳定,其作用靶点包括杯状细胞和潘氏细胞、肠道液体的抗菌活性、促炎/调节细胞因子、氧化应激相关信号通路和肠道微生物群之间的平衡。其次,益生菌引起大肠微生物群的重要变化,其特征是厌氧菌和乳酸杆菌增加,肠道细菌总数显著减少。因此在 NSAIDs 诱导的炎症中补充益生菌可增加肠道抗菌活性,并加强肠上皮屏障,避免病原体 and 共生入侵,维持肠道内环境稳定[33]。

5) 其他治疗方法:NO 释放氢亚硫酸钠的 NSAID、锌-NSAID、甲硝唑、5-氨基水杨酸制剂、抗肿瘤坏死因子药物、谷氨酰胺、云母、萘普生衍生物(ATB-346)、秋水仙碱等可能有助于治疗或预防非甾体抗炎药引起的肠病。然而,大多数研究都有明显的局限性,效果不清楚。

6) 小肠膈肌疾病的治疗:内镜球囊扩张治疗可能是内科治疗膈膜疾病的重要方式,然而这种方法往往不太有效。外科干预应保留给那些对内镜治疗难以耐受、表现更广泛的患者或不能排除潜在的肿瘤的患者。

6. 总结

随着胶囊内镜与小肠镜的推广,NSAIDs 相关性肠病逐渐出现在人们的视野中,受到临床医生的重视。然而作为一种亚临床疾病,我们对非甾体抗炎药肠病的认识仍然不够充分。在发病机制不明确、缺乏有效的预防和治疗的情况下,目前最有效的治疗方法是停止使用非甾体抗炎药,然而对于那些症状严重,出现严重并发症的患者,单纯停止使用非甾体类抗炎药后临床症状仍难以得到缓解。因此对于那些没有临床症状的患者,我们很难评估是否需要停止使用非甾体抗炎药,所以识别高危人群至关重要。近年来由于非甾体抗炎药的大量、不规范使用,导致 NSAIDs 肠病的发病率升高,因此我们急需进行大规模前瞻性研究,探究有效的预防和治疗方案。

参考文献

- [1] 韩文鹏, 郭春林, 丁瑞峰, 等. 非甾体类消炎药相关性小肠损伤发病机制研究进展[J]. 包头医学院学报, 2012, 28(4): 123-125.
- [2] Watanabe, T., Fujiwara, Y. and Chan, F.K.L. (2020) Current Knowledge on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small-Bowel Damage: A Comprehensive Review. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 481-495. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01657-8>
- [3] Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., et al. (2011) The Pathophysiology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-Induced Mucosal Injuries in Stomach and Small Intestine. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **48**, 107-111. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.10-79>
- [4] Masubuchi, Y., Nakayama, S. and Horie, T. (2002) Role of Mitochondrial Permeability Transition in Diclofenac-Induced Hepatocyte Injury in Rats. *Hepatology*, **35**, 544-551. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31871>
- [5] Al-Nasser, I.A. (1999) Salicylate-Induced Kidney Mitochondrial Permeability Transition Is Prevented by Cyclosporin

- A. *Toxicology Letters*, **105**, 1-8. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00373-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00373-7)
- [6] Trost, L.C. and Lemasters, J.J. (1996) The Mitochondrial Permeability Transition: A New Pathophysiological Mechanism for Reye's Syndrome and Toxic Liver Injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **278**, 1000-1005.
- [7] Scatena, R., Bottoni, P., Botta, G., et al. (2007) The Role of Mitochondria in Pharmacotoxicology: A Reevaluation of an Old, Newly Emerging Topic. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **293**, C12-C21. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00314.2006>
- [8] Watanabe, T., Tanigawa, T., Nadatani, Y., et al. (2011) Mitochondrial Disorders in NSAIDs-Induced Small Bowel Injury. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **48**, 117-121. <https://doi.org/10.3164/jcfn.10-73>
- [9] LoGuidice, A., Wallace, B.D., Bendel, L., et al. (2012) Pharmacologic Targeting of Bacterial Beta-Glucuronidase Alleviates Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Enteropathy in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **341**, 447-454. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.191122>
- [10] Maiden, L., Thjodleifsson, B., Seigal, A., et al. (2007) Long-Term Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cyclooxygenase-2 Selective Agents on the Small Bowel: A Cross-Sectional Capsule Enteroscopy Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.04.031>
- [11] Takeuchi, K., Tanaka, A., Kato, S., et al. (2010) Roles of COX Inhibition in Pathogenesis of NSAID-Induced Small Intestinal Damage. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.026>
- [12] Ishikawa, H. and Watanabe, S. (2011) Cattle Bile Aggravates Diclofenac Sodium-Induced Small Intestinal in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **6**, 1-68. <https://doi.org/10.1155/2011/315858>
- [13] Melrange, R., Gentry, C., O'Connell, C., et al. (1992) Antiinflammatory and Gastrointestinal Effects of Nabumetone or Its Active Metabolite, 6-Methoxy-2-Naphthylacetic Acid (6MNA). *Digestive Diseases and Sciences*, **37**, 1847-1852. <https://doi.org/10.1007/BF01308078>
- [14] Lim, Y.J., Dial, E.J. and Lichtenberger, L.M. (2013) Advent of Novel Phosphatidylcholine-Associated Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Improved Gastrointestinal Safety. *Gut and Liver*, **7**, 7-15. <https://doi.org/10.5009/gnl.2013.7.1.7>
- [15] Jacob, M., Foster, R., Sigthorsson, G., et al. (2007) Role of Bile Pathogenes Is of Indomethacin Induced Enteropathy. *Archives of Toxicology*, **81**, 291-298. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0149-2>
- [16] Poltorak, A., He, X., Smirnova, I., et al. (1998) Defective LPS Signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: Mutations in Tlr4 Gene. *Science*, **282**, 2085-2088. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2085>
- [17] Shimazu, R., Akashi, S., Ogata, H., et al. (1999) MD-2, a Molecule That Confers Lipopolysaccharide Responsiveness on Toll-Like Receptor 4. *Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1777-1822. <https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1777>
- [18] Narimatsu, K., Higashiyama, M., Kurihara, C., et al. (2015) Toll-Like Receptor (TLR) 2 Agonists Ameliorate Indomethacin-Induced Murine Ileitis by Suppressing the TLR4 Signaling. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 1610-1617. <https://doi.org/10.1111/jgh.12980>
- [19] Srinivasan, A. and De Cruz, P. (2017) Review Article: A Practical Approach to the Clinical Management of NSAID Enteropathy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **52**, 941-947. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1335769>
- [20] 唐雯, 张大宽. 非甾体消炎药物致小肠黏膜损伤的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(17): 3117-3119.
- [21] Flicek, K.T., Hara, A.K., Petris, G.D., et al. (2014) Diaphragm Disease of the Small Bowel: A Retrospective Review of CT Findings. *American Journal of Roentgenology*, **202**, W140. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.10732>
- [22] Wallace, J.L. (2013) Mechanisms, Prevention and Clinical Implications of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Enteropathy. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 1861-1876. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i12.1861>
- [23] Frye, J.M., Hansel, S.L., Dolan, S.G., et al. (2015) NSAID Enteropathy: Appearance at CT and MR Enterography in the Age of Multi-Modality Imaging and Treatment. *Abdominal Imaging*, **40**, 1011-1025. <https://doi.org/10.1007/s00261-015-0367-2>
- [24] Caunedo-Alvarez, A., Gómez-Rodríguez, B.J., Romero-Vázquez, J., et al. (2010) Macroscopic Small Bowel Mucosal Injury Caused by Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Use as Assessed by Capsule Endoscopy. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, **102**, 80-85. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082010000200002>
- [25] Lang, J., Price, A., Levi, A., et al. (1988) Diaphragm Disease: Pathology of Disease of the Small Intestine Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Journal of Clinical Pathology*, **41**, 516-526. <https://doi.org/10.1136/jcp.41.5.516>
- [26] Chun, H.J., Tanabe, S., Choi, M.G. and Saurin, J.C. (2016) Current Status and Future Directions of Capsule Endoscopy. *Gastroenterology Research and Practice*, **2016**, Article ID: 4159745. <https://doi.org/10.1155/2016/4159745>
- [27] Hale, M.F., Sidhu, R. and McAlindon, M.E. (2014) Capsule Endoscopy: Current Practice and Future Directions. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 7752-7759. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7752>

-
- [28] 邹建平, 张建军, 马晓雁, 等. 埃索美拉唑联合马来酸伊索拉定治疗非甾体消炎药相关性小肠病变的试验研究[J]. 中国医药, 2015, 10(5): 671-675. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.05.020>
- [29] Wallace, J.L., Syer, S., Denou, E., *et al.* (2011) Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. *Gastroenterology*, **141**, 1314-1322. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.075>
- [30] Zhang, S., Qing, Q., Bai, Y., *et al.* (2013) Rebamipide Helps Defend against Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Induced Gastroenteropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **58**, 1991-2000. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>
- [31] Watanabe, T., Sugimori, S., Kameda, N., *et al.* (2008) Small Bowel Injury by Low-Dose Enteric-Coated Aspirin and Treatment with Misoprostol: A Pilot Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **6**, 1279-1282. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.06.021>
- [32] Kyaw, M.H., Otani, K., Ching, J.Y.L., *et al.* (2018) Misoprostol Heals Small Bowel Ulcers in Aspirin Users with Small Bowel Bleeding. *Gastroenterology*, **155**, 1090-1097.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.056>
- [33] Monteros, M.J.M., Galdeano, C.M., Balcells, M.F., *et al.* (2021) Probiotic Lactobacilli as a Promising Strategy to Ameliorate Disorders Associated with Intestinal Inflammation Induced by a Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 571. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80482-z>