

- [16] Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor[J]. J Clin Oncol, 2003,21(23):4342-4349.
- [17] Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors[J]. Ann Surg Oncol, 2007,14(1):134-142.
- [18] Lee YS, Lee SH, Choi YJ, et al. Imatinib-induced pathologic changes including bile duct dilatation in hepatic metastases of gastrointestinal stromal tumor: case report and review of literature [J]. J Cancer Res Ther, 2014,10(3):763-766.
- [19] Mu ZM, Xie YC, Peng XX, et al. Long-term survival after enucleation of a giant esophageal gastrointestinal stromal tumor [J]. World J Gastroenterol, 2014,20(37):13632-13636.
- [20] 孙小峰,陈嘉. 伊马替尼一线治疗晚期胃肠道间质瘤的临床观察[J]. 中国医药导报,2013,10(34):86-88.
- [21] 魏亚楠,苗儒林. 甲磺酸伊马替尼治疗胃肠道间质瘤的疗效和毒副反应分析[J]. 中国医药导报,2013,10(8):81-83.

(收稿:2014-12-25)

(本文编辑:杨飞霞)

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

邹建平 张建军 马晓雁 王志恒 王树锋

【摘要】 目的 探讨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可行性。**方法** 将 50 只 SD 大鼠完全随机分为 5 组:埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑治疗组、模型组与空白对照组,每组 10 只。治疗组与模型组均给予双氯芬酸钠(15 mg/kg 灌胃)造模,对照组给予 0.9% 氯化钠注射液 1 ml 灌胃,连用 3 d,3 d 后治疗组分别给予埃索美拉唑、马来酸伊索拉定、埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合用药,空白对照组与模型组给予 0.9% 氯化钠注射液 1 ml,7 d 后处死大鼠,取小肠组织行苏木精-伊红(HE)染色观察病理改变,对各组大鼠行黏膜组织学损伤评分与肠黏膜损伤大体形态评分,并进行比较。用实时定量聚合酶链反应(PCR)检测各组大鼠小肠组织环氧合酶-1、环氧合酶-2 的 mRNA 水平。**结果** 与空白对照组相比,模型组大鼠小肠黏膜损伤大体形态评分和组织病理评分明显增高,差异有统计学意义[(4.59 ± 0.40)分比(0.00 ± 0.00)分,(4.00 ± 0.08)分比(0.00 ± 0.00)分, $P < 0.05$]。与模型组相比,埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组大体形态评分、病理评分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组相比,埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组大体形态评分和病理评分明显降低,差异有统计学意义[(1.98 ± 0.88)分比(2.80 ± 1.21)、(3.10 ± 1.02)分,(1.67 ± 0.98)分比(2.21 ± 1.01)、(2.18 ± 0.91)分, $P < 0.05$]。与空白对照组相比,模型组小肠、环氧合酶-1 mRNA 水平明显降低、环氧合酶-2 mRNA 水平明显增高,差异有统计学意义(1.09 ± 0.40 比 3.23 ± 0.65,3.50 ± 0.34 比 0.23 ± 0.12, $P < 0.05$)。与模型组相比,埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组环氧合酶-1 mRNA 水平明显增高,差异有统计学意义(3.40 ± 1.32、3.28 ± 1.42、4.98 ± 0.88 比 1.09 ± 0.40, $P < 0.05$);环氧合酶-2 明显降低,差异有统计学意义(2.21 ± 1.01、2.37 ± 0.78、2.01 ± 0.98 比 3.50 ± 0.34, $P < 0.05$)。与埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组相比,埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组环氧合酶-1 mRNA 水平明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),环氧合酶-2 mRNA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 埃索美拉唑联合马来酸伊索拉定可有效治疗非甾体消炎药相关性小肠损伤。

【关键词】 小肠损伤; 非甾体消炎药; 埃索美拉唑; 马来酸伊索拉定

【中图分类号】 R 656 **【文献标识码】** A

Effect of esomeprazole combined with irsogladine in treatment of small intestine injury induced by non steroidal anti inflammatory drug Zou Jianping*, Zhang Jianjun, Ma Xiaoyan, Wang Zhiheng, Wang Shufeng.

* Department of Emergency, the First Hospital of Zhangjiakou City, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Zhang Jianjun, Email: zhangjian2008@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2015.05.020

作者单位:075000 河北省张家口市第一医院急诊科(邹建平、张建军、马晓雁),职业病鉴定中心(王志恒);张家口市福利总院精神科(王树锋)

通信作者:张建军,Email:zhangjian2008@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of esomeprazole combined with irsogladine on small intestine injury induced by non steroidal anti inflammatory drug (NSAID). **Methods** Fifty adult SD rats were randomly divided into control group, model group, irsogladine maleate group, esomeprazole group and irsogladine maleate combined with esomeprazole group (each $n = 10$). Model group and the three drug groups were administrated with 15 mg/kg diclofenac and control group was administrated with 0.9% sodium chloride (intra gastric administration) for 3 days, and then the related drugs were administrated the three drug groups, and 0.9% sodium chloride were administrated in control group and model group for 7 days. After 7 days of treatment, the animals were sacrificed, the pathological changes of the small intestine were observed using hematoxylin-eosin stain and the gross morphological and histological injury were scored. The quantitative polymerase chain reaction was used to detect the mRNA level of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2. **Results** The gross morphological and histopathological injury score of the small intestine were obviously higher in model group compared with those in control group [(4.59 ± 0.40) scores vs (0.00 ± 0.00) scores, (4.00 ± 0.08) scores vs (0.00 ± 0.00) scores] ($P < 0.05$), while were obviously lower in irsogladine maleate group, esomeprazole group and irsogladine maleate combined with esomeprazole group compared with in model group [(2.80 ± 1.21), (3.10 ± 1.02), (1.98 ± 0.88) scores vs (4.59 ± 0.40) scores, (2.21 ± 1.01), (2.18 ± 0.91), (1.67 ± 0.98) scores vs (4.00 ± 0.08) scores] ($P < 0.05$), with statistical differences between irsogladine maleate combined with esomeprazole group and irsogladine maleate group, esomeprazole group ($P < 0.05$). The COX-1 mRNA was significantly lower and the COX-2 mRNA was significantly higher in model group compared with control group (1.09 ± 0.40 vs 3.23 ± 0.65, 3.50 ± 0.34 vs 0.23 ± 0.12) ($P < 0.05$), while were both improved in irsogladine maleate group, esomeprazole group and irsogladine maleate combined with esomeprazole group (3.40 ± 1.32, 3.28 ± 1.42, 4.98 ± 0.88 vs 1.09 ± 0.40; 2.21 ± 1.01, 2.37 ± 0.78, 2.01 ± 0.98 vs 3.50 ± 0.34) ($P < 0.05$). There were significant differences in COX-1 mRNA ($P < 0.05$) and no significant differences in COX-2 mRNA ($P > 0.05$) between irsogladine maleate combined with esomeprazole group and irsogladine maleate group. **Conclusion** Irsogladine maleate combined with esomeprazole is more effective in prevention of NSAID induced mucosa injury of small intestine compared with single drug application.

【Key words】 Small intestinal injury; Non-steroidal anti-inflammatory drug; Esomeprazole; Irsogladine maleate

非甾体消炎药 (NSAIDs) 是一类化学结构缺乏甾环的抗炎药物,通过抑制人体环氧合酶阻断前列腺素的合成,从而产生解热、镇痛和抗炎作用。临床主要用于骨关节炎、类风湿关节炎、多种发热和各种疼痛症状的缓解。NSAIDs 已有百年的临床应用史,是当前全球处方量最大,应用最为广泛的药物之一。全世界每天约有 3 000 万人服用 NSAIDs,在我国约 20% 门诊患者应用它来减轻各种原因引起的急慢性疼痛。随着 NSAIDs 使用增多,其安全问题也愈受关注,其最常见的不良反应是胃肠道损害,其机制与胃肠道部位生理性前列腺素产生抑制有关,最终造成消化不良、黏膜糜烂、胃及十二指肠溃疡出血、甚至穿孔。长期使用 NSAIDs 的患者中,50% ~ 70% 产生了小肠损伤^[1],因此,预防此类肠道损害愈发重要。埃索美拉唑为质子泵抑制剂 (PPI),可降低胃酸分泌,研究证实对于需要长期接受 NSAIDs 治疗的患者,其可有效预防肠道损伤^[2]。伊索拉定为氨基三嗪类胃黏膜保护剂,可提高消化道黏膜细胞内环腺苷酸、前列腺素等物质,增强上皮细胞间的结合,抑制剥离、脱落。亦有研究报道其可一定程度预防 NSAIDs 引起的小肠损伤^[3]。但是,2 种药物联合应用是否能有效提高小肠损伤预防效果尚少见文献报道。本研究通过双氯芬酸钠连续灌胃建立大鼠 NSAIDs 相关性小肠损伤模型,

研究 2 种药物联合应用是否对大鼠小肠损伤有保护作用,为临床 NSAIDs 相关性小肠病变的预防提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 材料 选取雄性无特定病原体 (SPF) 级 SD 大鼠 50 只,体质量 180 ~ 200 g [由南方医科大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK (粤) 2013-0074]。双氯芬酸钠肠溶片 (白云山汤阴东泰药业有限责任公司,25 mg/片,批号:110703);埃索美拉唑镁肠溶片 (阿斯利康制药有限公司,20 mg/片,批号:1106083);马来酸伊索拉定片 (浙江万马药业有限公司,2 mg/片,批号:980314)。

1.2 分组与给药 将 SD 大鼠 50 只完全随机分为 5 组:埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑治疗组、模型组与空白对照组,每组 10 只。根据文献[4]报道采用双氯芬酸钠 [15 mg/(kg · d), 1 次/d] 连续灌胃 3 d 建立 NSAIDs 相关性大鼠小肠损伤模型。给药剂量依据各药物人体有效剂量,人与动物药物剂量的换算方法确定;给药方法采用药物溶于 1.0 ml 0.9% 氯化钠注射液后灌胃。埃索美拉唑 4.17 mg/(kg · d), 2 次/d。马来酸伊索拉定 0.5 mg/(kg · d), 2 次/d。空白对照组给予 1.0 ml 0.9% 氯化钠注射液灌胃;模型组与 3 个治疗组造模后再给予相应的治疗药

物,其中埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组给予上述 2 种药物剂量之和,模型组给予 1.0 ml 0.9% 氯化钠注射液,连续给药 7 d。末次给药后大鼠禁食 24 h 终止实验。

1.3 标本处理 所有大鼠实验后脱颈处死,迅速剪刀剖腹取分离大鼠全段小肠,纵轴切开小肠管的全层,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗。观察后,截取幽门后 15 cm 小肠数段组织,进行病理切片制备,行苏木精-伊红染色(HE 染色)。

1.4 肠黏膜损伤与肠黏膜组织学损伤评分 按下列标准进行肠黏膜损伤大体形态评分^[5],0 分:未见损伤;1 分:局部充血、水肿但无溃疡;2 分:溃疡,但无充血水肿等炎性表现;3 分:溃疡伴 1 处炎症;4 分:多处溃疡与炎症,但溃疡直径 < 1 cm;5 分:多处溃疡与炎症,至少 1 处溃疡 > 1 cm。以 Chiu 分级为评分标准进行黏膜组织学损伤评分^[6],0 分:正常小肠黏膜绒毛;1 分:肠黏膜绒毛顶端上皮下间隙增宽,常伴随毛细血管充血;2 分:来自固有膜的肠黏膜上皮抬高及肠上皮间隙扩张;3 分:大片肠黏膜上皮抬高,绒毛向两侧倒伏,部分绒毛顶端脱落,固有层明显水肿;4 分:绒毛及固有膜脱落,裸露的毛细血管扩张,可见固有膜细胞成分增加;5 分:黏膜固有膜崩解,可见出血和溃疡。每个样本随机计数 20 个视野,对每个视野按标准进行单独评分,取 20 个视野平均分为最终病理评分。

1.5 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测环氧合酶-1、环氧合酶-2 mRNA 水平 液氮组织研磨,使用 TRIzol[®] Reagent RNA(美国 Invitrogen 公司)提取组织总 RNA。以 RevertAid First Strand cDNA 合成试剂盒(美国 Thermo Scientific 公司)反转录合成 cDNA。根据大鼠环氧合酶-1、环氧合酶-2 DNA 序列设计引物。环氧合酶-1F:5'-GGAATTCACCCACCTCTATCACTG-3', 环氧合酶-1R:5'-GACACCGTAGTCCACCAGCATA-3'; 环氧合酶-2F:5'-ACAGGAGAGAAAGAAATGGCTGCAGAGT-3', 环氧合酶-2R:5'-CAGTATTGAGGAGAACAGATGGGATT-3'。以 β -actin 为内参基因,相应引物为 β -actinF:5'-TCACCCACACACGTGCCCATCTATGA-3'。 β -actinR:5'-GTCACGCACGATrCCCTCTCAGC-3'。使用 SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II 试剂盒(大连 Takara 公司)在 ABI7000 型梯度 PCR 仪(美国 PE 公司)进行 qPCR 检测。循环参数:50 °C 2 min,95 °C 10 min;再行 96 °C 45 s,60 °C 45 s,72 °C 1 min,40 个循环。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,如方差齐则应用单因素方

差分析,不齐则应用秩和检验或 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验大鼠一般情况观察 空白对照组大鼠精神状态良好,行动敏捷,饮食正常,大便成形,毛发顺滑光泽。模型组大鼠造模第 2 天部分出现懒动、嗜卧、蜷缩,食欲下降,毛色干枯不荣重,大便溏泻,肛周有污物。马来酸伊索拉定治疗组与埃索美拉唑治疗组大鼠上述表现与正常组大鼠比较,外形变化小,活动频率如常,摄食尚可,大便为深褐色软便。埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组无明显异常。

2.2 小肠大体形态学观察 空白对照组大鼠小肠未见损伤。而模型组大鼠小肠肠黏膜大面积充血水肿,肠壁见大量大小不等溃疡,多分布小肠系膜侧,呈长椭圆形,长轴沿小肠纵向。溃疡处周围黏膜严重充血水肿,其中 3 只大鼠肠壁有局部坏死,模型组小肠大体评分明显高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。埃索美拉唑治疗组与马来酸伊索拉定治疗组大鼠小肠局部肠壁充血水肿,偶见小溃疡,但溃疡周围黏膜充血水肿不明显。埃索美拉唑组与马来酸伊索拉定组大鼠小肠损伤大体评分均明显低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但二者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组大鼠小肠个别出现局部充血、水肿,仅 2 只大鼠出现单发小溃疡,且周围黏膜无明显充血水肿,小肠损伤大体评分低于 2 个单独用药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠小肠大体形态评分及病理评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	大体形态评分	病理评分
空白对照组	10	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型组	10	4.59 ± 0.40 ^a	4.00 ± 0.08 ^a
埃索美拉唑治疗组	10	2.80 ± 1.21 ^b	2.21 ± 1.01 ^b
马来酸伊索拉定治疗组	10	3.10 ± 1.02 ^b	2.18 ± 0.91 ^b
埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组	10	1.98 ± 0.88 ^{cd}	1.67 ± 0.98 ^{cd}

注:空白对照组仅以 0.9% 氯化钠注射液灌胃;模型组仅以双氯芬酸钠灌胃;埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组以双氯芬酸钠灌胃 3 d 后再给予相应的治疗药物、连续给药 7 d;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与埃索美拉唑治疗组比较,^c $P < 0.05$;与马来酸伊索拉定治疗组比较,^d $P < 0.05$

2.3 小肠组织病理学观察 HE 染色后,空白对照组小肠黏膜组织排列整齐,无炎性细胞浸润(图 1A)。模型组小肠黏膜可见绒毛短缩、倒伏、

断裂或脱落,黏膜上皮细胞坏死,固有层分离。固有层裸露、崩解,出血并有溃疡形成,隐窝消失。黏膜下重度的炎性细胞浸润见大量炎性细胞浸润,小血管可见扩张充血,间质充血水肿(图 1B)。模型组病理学评分(4.00 ± 0.08)分明显高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。马来酸伊索拉定治疗组 4 只与埃索美拉唑治疗组 3 只见肠绒毛顶端上皮出现囊状间隙伴毛细血管充血;马来酸伊索拉定治疗组 3 只与埃索美拉唑治疗组 4 只肠绒毛结构基本完整,固有层轻度水肿,毛细血管轻度充血;每组有 2 只出现肠黏膜上皮细胞部分变性,绒毛短缩、倒伏,固有层中度水肿;每组各 1 只有少量绒毛脱落,固有层裸露,但固有层无崩解与出血溃疡形成(图 1C、D)。2 个单独用药组病理评分[埃索美拉唑(2.21 ± 1.01)分,马来酸伊索拉定(2.18 ± 0.91)分]明显低于模型组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),但二者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组 4 只观察到极少部分绒毛顶端上皮出现囊状间隙,毛细血管轻度充血;4 只小肠绒毛完整,固有层轻度水肿,毛细血管轻度充血;2 只黏膜上皮细胞变性坏死,小肠绒毛局限性

脱落,固有层中度水肿(图 1E),埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组病理评分 [(1.67 ± 0.98)] 分低于 2 个单独用药组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 小肠组织环氧合酶-1、环氧合酶-2 mRNA 水平 模型组相对空白对照组小肠组织环氧合酶-2 mRNA 水平增高($P < 0.05$),环氧合酶-1 mRNA 水平降低($P < 0.05$)。埃索美拉唑治疗组与马来酸伊索拉定治疗组与模型组相比环氧合酶-1 mRNA 水平明显增高,环氧合酶-2 mRNA 水平明显降低($P < 0.05$),但 2 个单独用药组之间环氧合酶-1 与环氧合酶-2 mRNA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组与 2 个单独用药组相比环氧合酶-1 mRNA 水平增高($P < 0.05$),环氧合酶-2 mRNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 非甾体消炎药相关性小肠病变大鼠小肠中环氧合酶-1 与环氧合酶-2 mRNA 的水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	环氧合酶-1	环氧合酶-2
空白对照组	10	3.23 ± 0.65	0.23 ± 0.12
模型组	10	1.09 ± 0.40^a	3.50 ± 0.34^a
埃索美拉唑治疗组	10	3.40 ± 1.32^b	2.21 ± 1.01^b
马来酸伊索拉定治疗组	10	3.28 ± 1.42^b	2.37 ± 0.78^b
埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组	10	4.98 ± 0.88^{cd}	2.01 ± 0.98

注:空白对照组仅以 0.9% 氯化钠注射液灌胃;模型组仅以双氯芬酸钠灌胃;埃索美拉唑治疗组、马来酸伊索拉定治疗组、埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组以双氯芬酸钠灌胃 3 d 后再给予相应的治疗药物、连续给药 7 d;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与埃索美拉唑治疗组比较,^c $P < 0.05$;与马来酸伊索拉定治疗组比较,^d $P < 0.05$

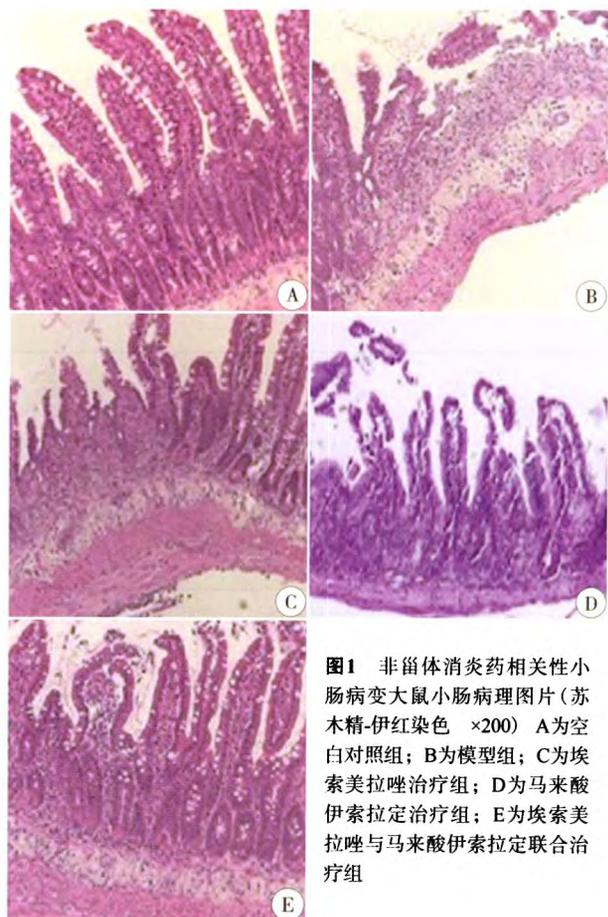


图 1 非甾体消炎药相关性小肠病变大鼠小肠病理图片(苏木精-伊红染色 $\times 200$) A 为空白对照组; B 为模型组; C 为埃索美拉唑治疗组; D 为马来酸伊索拉定治疗组; E 为埃索美拉唑与马来酸伊索拉定联合治疗组

3 讨论

NSAIDs 主要是通过抑制花生四烯酸生成途径的关键因子环氧合酶,阻断前列腺素的合成,而发挥药效。环氧合酶-2 是诱导酶,存在于炎症部位,如滑膜细胞、中性粒细胞和巨噬细胞内,在致炎因子的诱导下激活,其产物导致炎性介质释放诱发疼痛^[7]。但是 NSAIDs 对同工酶环氧合酶-1 也有抑制作用,环氧合酶-1 在体内大多数组织中均有正常表达,激活后促进前列腺素的合成,具有保护消化道黏膜及调节肾血流量等功效。抑制环氧合酶-1 可减少胃肠道及肾脏等部位生理性前列腺素的产生,从而表现出各种毒副作用。此外毒副作用还可能与一氧化氮^[8]或肠肝循环^[9]有关。有研究证明 NSAIDs 胃肠道不良反应主要在小肠部位^[10-11],引起的临床表现包括:NSAIDs 肠病、小肠

溃疡、狭窄、穿孔和隔膜样改变。对于长期服用 NSAIDs 药物的患者,小肠损伤发病率可高达 71%^[12]。但是,除了停止服用药物没有任何可靠的干预治疗。因此,寻找预防 NSAIDs 药物引起的小肠损伤成为研究的焦点。双氯芬酸钠是临床上常用的 NSAIDs 药物,双氯芬酸钠灌胃大鼠可建立 NSAIDs 小肠病变模型已被研究证实且应用^[12],为今后的预防研究提供了可信的动物模型。

PPI 能通过选择性抑制胃壁细胞膜中的 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶而产生强烈的抑制胃酸分泌作用。目前已有临床证据表明,对于需要长期接受 NSAIDs 药物治疗的老年患者,埃索美拉唑能够有效地预防 NSAIDs 引起的肠道损伤和上消化系溃疡,其疗效优于其他 PPI^[13]。2004 年欧洲已经批准埃索美拉唑用于治疗 NSAIDs 引起的胃肠道症状,以防止长期使用 NSAIDs 的高危人群发生胃溃疡。

马来酸伊索拉定为胃黏膜保护剂,主要用于治疗胃溃疡,也可用于改善急性胃炎、慢性胃炎急性发作期的胃黏膜病变。近期研究表明其可以有效降低因持续服用 NSAIDs 引起的小肠损伤。本研究表明,在模型组中,大鼠由于双氯芬酸钠灌胃造成非选择性的肠道组织正常环氧合酶-1 表达量明显降低,从而出现消化道黏膜损伤,肠道炎症继发性的引起环氧合酶-2 表达增高。埃索美拉唑与马来酸伊索拉定都可以有效的恢复 NSAIDs 引起的肠道组织环氧合酶-1 表达量降低,且二者联合应用效果更有效,而升高环氧合酶-1 表达也是二者有效保护胃黏膜的机制之一^[14-18]。本研究也证实,联合应用 2 种药物能够有效预防 NSAIDs 引起的小肠损伤,而且其疗效优于 2 种药物单独使用,本研究结果提示应用多种药物联合预防 NSAIDs 引起的小肠损伤的机制是今后研究的一个重要方向。

参考文献

- [1] Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005,3(1):55-59.
- [2] Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. BMC Gastroenterol, 2013,13:54.
- [3] Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. Mucosal protective agents pre-

- vent exacerbation of NSAID-induced small intestinal lesions caused by antisecretory drugs in rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 348(2):227-235.
- [4] 丁瑞峰,郭元虎,韩文鹏,等. NSAIDs 相关性大鼠小肠黏膜 PGE₂、COX 的表达及药物保护机制[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3241-3246.
- [5] 朱峰,钱家鸣,潘国宗. 细胞免疫反应性炎症性肠病动物模型的建立[J]. 中国医学科学院学报,1998,20(4):271-278.
- [6] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J]. Arch Surg, 1970,101(4):478-483.
- [7] Park K, Bavry AA. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014,10:25-32.
- [8] Tuteja N, Chandra M, Tuteja R, et al. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology [J]. J Biomed Biotechnol, 2004,2004(4):227-237.
- [9] 罗佳,王惠吉. 非甾体抗炎药对小肠黏膜的损伤作用[J]. 胃肠病学,2008,13(9):536-539.
- [10] Smale S, Tibble J, Sighthorsson G, et al. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2001, 15(5):723-738.
- [11] 杜时雨. 非甾体抗炎药所致消化道出血的防治[J]. 中国临床医生,2012,40(6):8-11.
- [12] Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005,3(1):55-59.
- [13] Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, et al. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients [J]. Drugs Aging, 2008,25(3):197-208.
- [14] 许春梅,董卫国,余保平,等. 低氧诱导因子-1 α 和环氧合酶-2 蛋白在炎症性肠病中的表达[J]. 临床内科杂志,2005,22(2):82-84.
- [15] 梁艳斌,符宏宇,陈辉,等. 老年患者消化性溃疡穿孔及出血后短期病死率的研究[J]. 临床内科杂志,2012,29(3):181-184.
- [16] 郭津生,王吉耀. 环氧合酶及非甾体抗炎药物的研究进展[J]. 临床内科杂志,2001,18(5):334-336.
- [17] Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(4): 701-710.
- [18] Kamei K, Kubo Y, Kato N, et al. Prophylactic effect of isogladine maleate against indomethacin-induced small intestinal lesions in rats[J]. Dig Dis Sci, 2008,53(10):2657-2666.

(收稿:2014-12-25)

(本文编辑:董帅)