

非甾体类抗炎药相关性溃疡并出血临床特征

陈小良, 李建忠, 杨逸冬, 柯比伦, 詹雅诗, 陶金, 吴斌*
(中山大学附属第三医院消化内科, 广东广州, 510630)

摘要:【目的】总结分析非甾体类抗炎药相关性溃疡并出血的临床特征。【方法】回顾性分析我们科 2007 年 2 月至 2011 年 1 月 4 年间收治的非甾体类抗炎药相关性溃疡并出血住院患者 69 例的临床资料, 与同期未服用非甾体类抗炎药的消化性溃疡并出血患者的临床资料进行比较与分析。【结果】NSAID 组的 69 例患者在年龄构成, 合并使用抗凝药物及糖皮质激素, 腹痛症状, 溃疡发生部位与数量, 与消化性溃疡并出血的非 NSAID 组比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】非甾体类抗炎药相关溃疡并出血引起腹痛症状较少, 胃溃疡发生率高于十二指肠溃疡, 多发溃疡发生率较高, 在 60 岁以上老年人多见, 导致 60 岁以上病例贫血程度更严重。

关键词: 非甾体抗炎药; 消化性溃疡; 上消化道出血

中图分类号: R57 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2011)06-0764-04

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Associated Peptic Ulcer Bleeding with 69 Cases Analysis

CHEN Xiao-liang, LI Jian-zhong, YANG Yi-dong, KE Bi-lun, ZHAN Ya-shi, TAO Jin, WU Bin*
(Department of Gastroenterology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the clinical characters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) associated peptic ulcer bleeding through retrospective analysis. 【Methods】 Four hundred ninety-nine patients who were hospitalized in our wards diagnosed as peptic ulcer bleeding from February 2007 to January 2011 were divided into two groups according to taking NSAID or not. 【Results】 Sixty-nine cases (13.8%) with NSAID associated peptic ulcer bleeding were included. Compared with 430 cases without NSAID associated, there were significant differences in age, gender, co-administration with anti-coagulant drugs or steroids, location and amount of ulcers, severity of anemia in elder patients ($P < 0.05$). 【Conclusions】 NSAID associated peptic ulcer bleeding mainly occurred in stomach with more multiple ulcers, while patients seldom complained of epigastric pains. These ulcers were more common in 60-year-old or above patients, who suffered from more severe anemia.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; peptic ulcer; upper gastrointestinal bleeding

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(6): 764-767; 771]

非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) 具有抗血小板聚集、抗炎、止痛及退热作用, 是临床上心脑血管疾病和风湿性疾病预防及治疗的常用药物之一, 但随着 NSAID 在临床上的大量应用, 其导致的不良反应、尤其是胃肠道的毒副作用越来越受到重视, 包括引起

NSAID 相关性溃疡以及溃疡并出血, 甚至威胁服药者的生命安全^[1]。本文通过对 2007 年 2 月至 2011 年 1 月 4 年间收治的非甾体类抗炎药相关性溃疡并出血患者 69 例进行回顾分析, 并与同时期未服用非甾体类抗炎药的消化性溃疡并出血患者 430 例的临床资料进行比较分析, 总结 NSAID 相

收稿日期: 2011-07-08

基金项目: 国家自然科学基金(30971357), 广东省科技计划项目(2009B060300001), 中山大学重大项目培育计划(10ykjc25)

作者简介: 陈小良, 医学硕士, 主治医师, E-mail: xlcaseychen@163.com; * 通信作者: 吴斌, 教授, 博士生导师, 研究方向, 消化系统疾病, E-mail: binwu001@hotmail.com

关性溃疡并出血的临床特点,报道如下。

1 材料与方法

1.1 对象

选取2007年2月至2011年1月我科收治的非甾体类抗炎药相关性溃疡并出血患者69例,在发病前2周内均有明确服用NSAID类药物史,服药剂量均为常规用药剂量。同时收集同期发病前未服用NSAID类药物的消化性溃疡并出血患者430例,两组病人均行内镜检查确诊为消化性溃疡。排除标准:胃癌、食管胃底静脉曲张破裂、贲门撕裂、食管癌等其他导致的上消化道出血的病例。

1.2 资料收集

回顾性分析两组患者的临床资料。比较两组患者在年龄、性别构成,并发心血管和风湿系统疾病,合并使用抗凝药物、糖皮质激素,主诉症状,溃疡的部位、数目,感染幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、合并慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎情况,入院血红蛋白浓度、大便潜血及输血治疗情况等是否存在统计学差异。其中Hp检测通过内镜下活检组织应用Hp快速尿素酶试剂盒测定,慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎诊断根据内镜下活检组织送病理科行病理切片检查结果。

1.3 统计方法

应用SPSS 13.0统计软件进行统计学分析处理,计量资料正态分布者,组间比较采用两独立样本 t 检验,结果以均数 \pm 标准差表示;计数资料采用卡方检验,统计结果以百分率表示。统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

2007年2月至2011年2月我科收治的消化性溃疡出血患者共499例,其中NSAID组69例(13.8%),非NSAID组430例(86.2%)。NSAID组年龄(63 ± 14)岁,大于非NSAID组(47 ± 18)岁, $P < 0.01$,NSAID组60岁及60岁以上病例比例为60.9%(42/69),非NSAID组为30.0%(129/430),差异有统计学意义($P < 0.01$)。性别构成方面,两组均以男性患者占多数,两组间男女比例差异无

统计学意义(47:22及313:117, $P > 0.05$)。

2.2 非甾体抗炎药用药种类、合并疾病及合并用药情况

NSAID组69例病例中,服用阿司匹林27例(39.1%),布洛芬16例(23.2%),双氯芬酸10例(14.5%),吲哚美辛9例(13.0%),萘普生4例(5.8%),尼美舒利3例(4.3%)。NSAID组合并心血管疾病29例(42.0%),风湿系统疾病26例(37.7%),其中合并使用抗凝药物5例(7.2%),糖皮质激素10例(14.5%),非NSAID组合并心血管疾病64例(14.9%),风湿系统疾病24例(5.6%),合并使用抗凝药物6例(1.4%),糖皮质激素24例(5.6%),两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 NSAID相关性溃疡特点

NSAID相关性溃疡的内镜下表现以胃肠黏膜广泛性充血水肿、点片状出血或/和多发性糜烂与浅表溃疡为主,病变以胃窦部多见。引发消化道出血的NSAID相关性溃疡大多呈现溃疡多发、而且溃疡较深(图1),胃窦部发生的比率高于胃体、十二指肠及其他胃肠道。非NSAID相关性溃疡出血通常以单发性多见,溃疡较大较深,周围水肿明显,十二指肠溃疡较胃溃疡出血发生率高(图1)。

2.4 溃疡及出血相关症状

溃疡和出血相关症状情况(表1):NSAID组患者出现腹痛症状的比例为31.9%,较非NSAID组腹痛发生率低(45.6%),两者差异有统计学意义;两组病例上消化道出血相关症状以黑便、呕血为主,两组间黑便、呕血症状无统计学差异。

2.5 消化性溃疡情况

消化性溃疡部位及数目情况(表2):NSAID组胃溃疡发生率高(53.6%),非NSAID组以十二指肠溃疡为主(80.5%),两组间溃疡发生部位存在统计学差异($P < 0.01$);NSAID组多发溃疡发生率较非NSAID组高,差异具统计学意义($P < 0.01$)。内镜检查提示NSAID组溃疡处于活动期(A1-A2期)36例(52.2%)、愈合期(H1-H2期)32例(46.4%)、疤痕期(S1-S2期)1例(1.4%),非NSAID组活动期(A1-A2期)245例(57.0%)、愈合期(H1-H2期)181例(42.1%)、疤痕期(S1-S2期)4例(1.0%),两组病例溃疡分期无统计学差异($P > 0.05$)。

2.6 患者血红蛋白浓度、大便潜血及输血比较

患者入院检测血红蛋白浓度、大便潜血及输

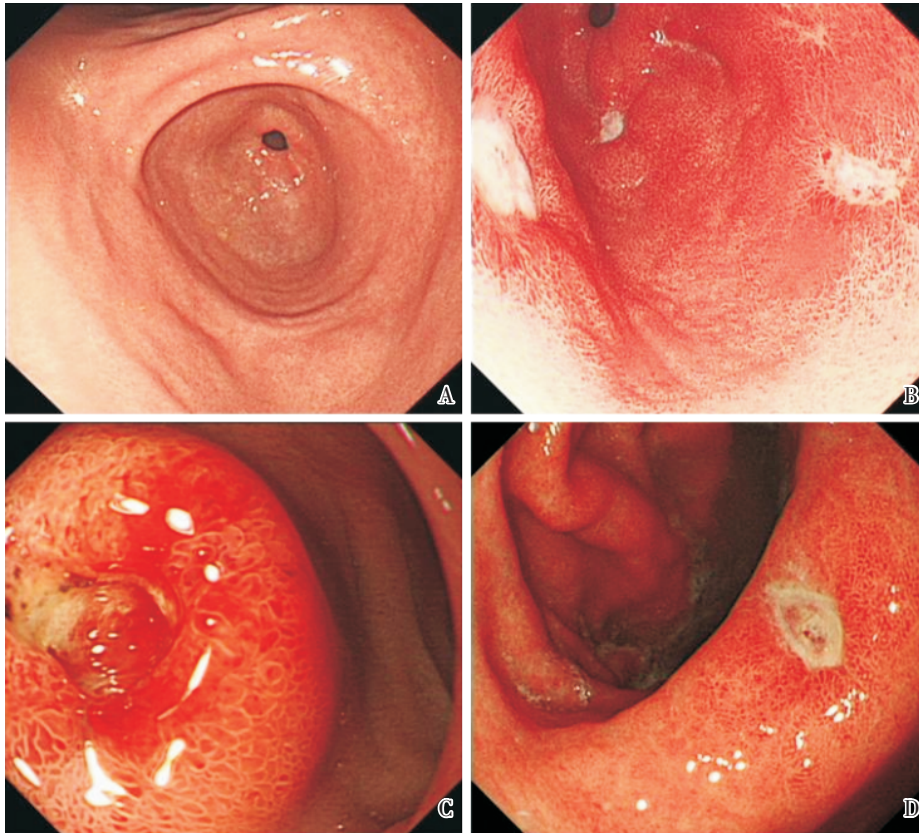


图 1 NSAID 相关性溃疡的内镜下表现

Fig.1 Feature of NSAID relevant ulcer in endoscopy

A; normal gastric mucosa; B: NSAID relevant ulcer; C: duodenal ulcer; D: gastric ulcer

表 1 两组病例溃疡及出血相关症状比较

Table 1 Situation of abdominal pain and hemorrhage in NSAID associated ulcer and non-NSAID relevant ulcer (%)

Groups	Abdominal pain	Melena	Hematemesis
NSAID	22(32)	39(56)	4(6)
non-NSAID	196(46)	252(59)	27(6)
<i>P</i> value	<i>P</i> < 0.05	<i>P</i> > 0.05	<i>P</i> > 0.05

表 2 两组病例消化性溃疡情况比较

Table 2 Characteristic of ulcer in NSAID Associated ulcer and non-NSAID relevant ulcer (%)

Groups	Site of ulcer			Number of ulcers	
	Gastric	Duodenal	Complex	Single	Multiple
NSAID	37(54)	27(39)	5(7)	43(62)	26(38)
non-NSAID	77(18)	346(80)	7(2)	359(84)	71(16)
<i>P</i> value	<i>P</i> < 0.01			<i>P</i> < 0.01	

血治疗情况(表 3): 年龄小于 60 岁患者中, 两组病例间入院血红蛋白浓度无统计学差异 ($P >$

0.05), 年龄大于等于 60 岁患者, NSAID 组病例血红蛋白浓度低于非 NSAID 组, 两者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 入院大便潜血阳性率及需输血治疗的病例比例, 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$)。

2.7 Hp 感染及慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎情况

两组病例合并 Hp 感染及慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎情况(表 4): 两组病例在 Hp 感染率, 合并慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎等方面无统计学差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前 NSAID 在临床上广泛应用于止痛、退热及抗炎等治疗, 是预防心脑血管疾病和治疗风湿系统疾病的一线药物之一。尽管具有强大而有效的治疗作用, 但所有的非甾体抗炎药均具有引起消化性溃疡以及溃疡合并出血等副作用。NSAID

表 3 两组病例入院血红蛋白浓度、大便潜血及输血情况

Table 3 Situation of hemoglobin and stool occult blood as well as blood transfusion in NSAID relevant ulcer and non-NSAID relevant ulcer group (%)

Groups	Hemoglobin(g/L)		Stool occult blood		Blood transfusion	
	< 60 years	≥60 years	< 60 years	≥ 60 years	< 60 years	≥60 years
NSAID	93 ± 20	83 ± 22	16(60)	28(67)	5(18)	12(29)
non-NSAID	96 ± 23	90 ± 18	189(63)	73(57)	78(26)	37(29)
P value	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	P > 0.05	> 0.05

表 4 两组病例合并 Hp 感染及慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎情况

Table 4 Complication of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in NSAID relevant ulcer and non-NSAID relevant ulcer group (%)

Groups	Number of cases	Hp infection	CSG	CAG
NSAID	69	24(35)	7(10)	2(3)
non-NSAID	430	202(47)	54(13)	21(5)
P value		> 0.05	> 0.05	> 0.05

CSG: chronic superficial gastritis; CAG: chronic atrophic gastritis

导致胃肠道黏膜损伤的机制现主要认为与其全身及局部两方面作用有关: ①NSAID 是全身非选择性抑制环氧化物酶(COX-1 及 COX-2)合成, 从而导致前列腺素及血栓素 A₂ 等与胃肠道黏膜保护、止血、修复等相关物质合成减少; ②NSAID 为弱有机酸, 在胃肠腔的强酸性环境内不能离子化, 因此可通过胃肠道黏膜细胞膜扩散进入细胞, 而在细胞内相对中性环境中, NSAID 将离子化而失去通过细胞膜扩散转移的能力, 从而在粘膜细胞内积聚, 对胃肠道黏膜产生局部毒性作用^[1-4]。

既往研究结果显示 NSAID 相关溃疡出血以男性患者多见, 并且多发于老年人^[1-2], 我们的研究结果显示 NSAID 相关消化性溃疡并出血病例中男女比例为 2.1:1, 60 岁及 60 岁以上病例比例为 60.9%, 与以上结果相近。在 NSAID 组病例中, 合并心血管疾病和风湿系统疾病以及合并使用抗凝药、糖皮质激素类药物比例均明显高于非 NSAID 组, 此结果与 NSAID 组病例服用 NSAID 药物以到达抗血小板、抗炎及止痛作用的目的相吻合。研究报道, NSAID 类药物引起的消化性溃疡多以出血为首发症状, 因溃疡合并出血入院的病例数是单纯性溃疡入院病例数的 2 倍^[5]。我们的研究显示 NSAID 相关溃疡较少引起腹痛症状, 在

NSAID 组中只有 31.9% 的患者诉有腹痛症状, 较非 NSAID 组(45.6%)明显减少; 年龄大于等于 60 岁患者中, NSAID 组病例血红蛋白浓度低于非 NSAID 组, 这与 NSAID 类药物具有抑制炎症相关因子合成而产生抗炎镇痛作用有关, 使服药者未能注意溃疡的形成而导致溃疡进一步发展, 再加上老年人血管硬化弹性较差, 溃疡损伤血管后未能有效收缩止血, 导致失血情况加重。

同时, 我们的研究结果也证实 NSAID 相关溃疡伴出血病例中胃溃疡发生率高于十二指肠溃疡, 多发溃疡发生率较高, 而非 NSAID 相关溃疡并出血病例中以十二指肠溃疡多见, 以单发性溃疡为主。服用 NSAID 药物与 Hp 感染均是引起消化性溃疡及溃疡性出血的危险因素, 目前普遍认为两因素间存在协同作用^[6-7], 本组研究结果显示 NSAID 组与非 NSAID 组在 Hp 感染情况差异方面无统计学意义, 提示 Hp 感染并不增加 NSAID 相关溃疡的风险性。慢性胃炎, 特别是慢性萎缩性胃炎的发生往往认为与 Hp 感染相关^[8-9], 而年龄因素、胃黏膜损伤因子长期存在, 如十二指肠液反流等, 也是引起慢性胃炎的病因之一, 有研究显示长期服用 NSAID 可以通过纠正胃上皮细胞的动力学异常达到减轻 Hp 引起的胃粘膜慢性炎症^[10], 而本次研究显示, NSAID 组与非 NSAID 组间慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎发生率差异无统计学意义, 结果提示例如慢性胃炎等基础病变并不增加 NSAID 相关溃疡并出血的风险性。

综上所述, 本研究显示 NSAID 相关性溃疡并出血引起腹痛症状较少见, 诱发胃溃疡发生率高于十二指肠溃疡, 多发溃疡多见, 且 60 岁以上老年人出现 NSAID 相关性溃疡并出血风险性明显增加。胃与十二指肠的基础病变及胃的 Hp 感染并不增加 NSAID 相关性溃疡并出血的风险性。

(下转第 771 页 to page 771)