

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs associated peptic ulcer bleeding

ZHANG Dong-hai, XUE Jian-bo, XU Tao

Department of Gastroenterology, Beijing Daxing Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

Received: Jul 01, 2014

Accepted: Aug 28, 2014

Published: Sep 25, 2014

DOI: 10.14725/gjcr.v1n3a573

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcr.v1n3a573>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Through discussion of 1 elderly case with multiple drug application of upper gastrointestinal bleeding (UGIB), we have summarized non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are responsible for peptic ulcer bleeding, then discussed the relationship between drugs and peptic ulcer bleeding, suggested current researches of the factors such as age and Helicobacter pylori infection are bleeding risk to recurrent peptic ulcer complicated with UGIB. At last, we suggested the specific therapeutic schedule and treat focus in different periods.

Key words

Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Peptic ulcer; Upper gastrointestinal bleeding

非甾体抗炎药相关的消化性溃疡并发上消化道出血

张东海, 薛建波, 徐涛

首都医科大学大兴医院消化科, 北京, 中国

通讯作者: 张东海, Email: zhangdonghai58@126.com

【摘要】通过讨论 1 例有应用多种药物病史的老年上消化道出血病例, 分析了导致该患者发生消化性溃疡进而发生上消化道出血的致病因素主要与非甾体类消炎药密切相关, 同时讨论了多种药物在致病中的主要作用与促发作用。该患者年龄大, 既往有胃溃疡病史, 同时有幽门螺杆菌感染则是易于再发消化性溃疡并发上消化道出血的易发因素。根据上述分析提出了具体的治疗方案以及不同时期的治疗重点。

【关键词】非甾体类抗炎药; 消化性溃疡; 上消化道出血

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 应用日趋广泛, 然而其具有多种不良反应, 例如是消化性溃疡病的主要致病因素之一, 而且在上消化道出血(特别是在老年患者)发生中起重要作用^[1]。药物不良反应, 始终是临床医生及各级卫生管理部门高度重视的问题。

1 临床资料

1.1 一般资料 男性, 77 岁, 2009 年住院 10 天。

1.2 既往病史以及用药史 既往“腰痛”40 余年, 最近 3 个月口服“布洛芬 0.4tid, 醋酸泼尼松 10mg tid”; “高血压”8 年, 最高 180/90mmHg, 口服“复方降压片 2-3# bid”(复方降压片: 每片含利血平 0.03125mg, 双肼屈嗪 3.125mg, 氢氯噻嗪 3.125mg, 异丙嗪 2.083mg, 氯氮卓 2mg, 维生素 B1, 维生素 B6, 泛酸钙各 1mg, 氯化钾 30mg, 三硅酸镁 30mg。每次服 1~2 片, tid)^[2], 诉血压控制可; “冠心病”病史 4 年, 现

口服“丹参片 3 片 bid, 阿司匹林 0.3qd”。4 年前曾胃镜诊断“胃多发溃疡”, 当时“治愈”, 其后无症状、未用药。

1.3 现病史 患者 1d 前无明显诱因出现恶心、呕吐 2 次, 呕吐暗红色血液共约 1000ml, 含食物残渣以及血块, 伴头晕、心悸、大汗、乏力, 并晕厥一次, 意识丧失约 10min 后清醒, 无黑便、腹痛、腹胀、腹泻, 无发热、咳嗽、咳痰、喘憋, 无胸痛、胸闷等不适, 遂就诊于我院急诊, 给予抑酸、止血、补液、吸氧等治疗后, 未再呕血, 无恶心、口干、心悸、头晕, 进一步诊治收住入院。

1.4 查体 BP150/80mmHg, 神志清, 精神可, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心率 58 次/min, 律齐, 未闻及杂音。腹部平坦, 软、无压痛, 无反跳痛及肌紧张, 肝、脾肋下均未扪及, 肠鸣音 4 次/min。双下肢无水肿。

1.5 辅助检查(2009 年 11 月 12 日本院急诊) 血常规: WBC $9.61 \times 10^9/L$, HGB124g/L, PLT $220 \times 10^9/L$, NEUT%79.7%; 生化全项: TP 49.0g/L, ALB 30.4g/L, BUN 20.7mmol/L, TG2.07mmol/L, 其余。凝血功能指标均正常。腹部彩超: 未见明显异常。

1.6 入院时病情以及基本诊断 该例患者入院前经过急诊科处理, 出血停止, 生命体征平稳。入院后胃镜检查结果: (1)复合性溃疡(活动期 2)【胃窦, 十二指肠球部】; (2)慢性浅表性胃炎伴糜烂。胃镜病理结果: 胃窦黏膜组织呈活动性中重度慢性浅表性胃炎; 幽门螺杆菌(H.priori 感染)阳性。即上消化道出血的诊断已经确立, 同时明确了发生出血的部位, 出血已经停止。

2 病情分析

2.1 该例患者与一般常见消化性溃疡特征的不同——缺乏特征性症状

本例患者病情分析: 本例患者 4 年前有胃多发溃疡病史, 同时有腰痛 40 余年以及可疑的用药史, 但缺乏一般的消化性溃疡的特征性症状: (1)慢性、周期性、节律性上腹疼痛; (2)出血前疼痛加剧, 出血后减轻; (3)没有应激性溃疡患者多数具备的明确地应激因素; (4)没有恶性肿瘤患者具备的乏力、食欲不振、消瘦等表现。但患者有明确的多种药物用药史。胃镜检查结果提示复合性溃疡以及慢性浅表性胃炎伴糜烂。因此该例患者目前诊断应该集中考虑在两种疾病: NSAID 引起的消化性溃疡以及急性糜烂出血性胃炎(上消化道黏膜炎症)。已知, 急性糜烂出血性胃炎患者多有服用非甾体抗炎药、糖皮质激素等损害胃粘膜药物史, 应激状态、休克、外伤、脑血管病病史等也是病因^[3]。

患者为什么未出现疼痛? 由于 NSAID 有较强的镇痛作用, 因此 NSAID 溃疡临床上无症状者居多, 部分患者可以以上消化道出血为首发症状, 这在老年患者更为常见。支持 NSAID 引起的消化性溃疡的佐证: 触诊腹软无压痛(一般患者在活动期上腹部可有局限性压痛)。因此, 要重视无痛性的上消化道出血, 尤其对于老年患者。

2.2 本例患者致病因素分析 引起消化性溃疡病的最常见病因: 胃酸分泌异常, 幽门螺杆菌(H.priori, Hp)感染, 服用非甾体消炎药(NSAID)、阿司匹林或其他抗血小板聚集药物也是引起上消化道出血的重要病因^[3]。胃酸分泌异常是消化性溃疡发生以及并发出血的基础, 药物与 Hp 感染两方面的因素需要探讨。

2.2.1 药物因素 该患者长期服用布洛芬、醋酸泼尼松、复方降压片、丹参片、阿司匹林共 5 种药物。其中丹参片是活血化瘀药物, 对已发生的溃疡可能有促进出血作用。在消化性溃疡患者使用醋酸泼尼松可诱发出血, 属于促发因素。复方降压片含有利血平, 后者可导致溃疡病及并发出血。利血平常规剂量 0.25mg tid 可以引起消化性溃疡及进而导致出血^[2], 但每片复方降压片利血平含量仅 0.03125mg, 长期服用 2~3# bid, 即每日低于 0.2mg, 因此考虑应该是促发、加重因素。布洛芬与阿司匹林均属于 NSAID 类药物, 阿司匹林 300mg/d 属于高剂剂量(目前推荐使用剂量为 75~100mg/d,)^[4]因此在该患者发病上发挥了作用^[5]; 患者

近3个月口服“布洛芬 0.4g tid (1.2g/d)，属于长疗程、较大剂量（维持剂量是 0.6~1.2g/d），所以考虑布洛芬是该例患者的主要致病因素^[5]，诊断应考虑 NSAID 相关的消化性溃疡合并上消化道出血，布洛芬与阿司匹林均为致病因素。

NSAID 引起的溃疡多数为胃溃疡^[3]，溃疡在胃部多分布在近幽门、胃窦和胃底部，溃疡形态多样，大小从 0.2~3.0cm 不等，呈多发、浅表性。NSAID 可使溃疡出血、穿孔等并发症发生的危险性增加 4~6 倍。在服用 NSAID 人群中，50% 以上可见胃镜下黏膜糜烂/出血；15%~30% 可患有消化性溃疡，其中胃溃疡发生率为 12%~30%，十二指肠溃疡发生率为 2%~19%。NSAID 溃疡发生的危险性除与所服的 NSAID 种类、剂量大小、疗程长短有关外，还与患者年龄(>60 岁)、Hp 感染、吸烟及合并使用糖皮质激素药物或抗凝剂、伴心血管疾病或肾病等因素有关。在老年人中，消化性溃疡病及并发症发生率和死亡率均与 NSAID 有关^[1,3,6]。NSAID 破坏黏膜屏障的机制：局部作用：NSAID 在胃酸环境下呈非离子状态，可透过细胞膜弥散入上皮细胞内，产生细胞毒损坏胃黏膜屏障。NSAID 的肠溶制剂可减轻这种作用，但临床观察并不能降低 NSAID 的溃疡发生率，肠外给药同样可以发生溃疡，所以局部作用并不是其主要的致溃疡机制。系统作用：抑制环氧合酶(COX)，导致黏膜前列腺素 E 合成不足，黏膜防御和修复功能下降。

2.2.2 第二致病因素 患者合并 H.priori 感染。已知，合并 H.priori 感染的患者服用 NSAIDs 易于发生消化性溃疡以及合并出血^[3,7]。

2.2.3 综合分析 可以认为，导致该例患者发生消化性溃疡合并上消化道出血，布洛芬与阿司匹林均为致病因素；醋酸泼尼松、利血平、丹参片均为促发因素；患者伴有心血管疾病、有胃溃疡病史、年龄大于 60 岁，这些均是易于发病的个体因素。而患者合并 H.priori 感染，既是消化性溃疡的易发因素，也是致病因素。该例患者发生消化性溃疡并发消化道出血，与 H.priori 感染与应用 NSAIDs 类药物是密切相关。

3 诊断

3.1 该例患者目前确立的诊断：(1)上消化道出血，这是患者本次就诊住院的主要原因，同时经胃镜检查确定患者存在复合性消化性溃疡[胃及十二指肠溃疡(活动期 2)]和慢性浅表一萎缩性胃炎伴糜烂；(2)H.priori 感染；(3)高血压病 3 级（极高危组）；(4)冠状动脉性心脏病；(5)腰痛原因？（患者应用 NSAID 的原因）。

3.2 治疗目标的确定（区分需要即时处理、需要处理、择机处理）

3.2.1 需要即时处理的是诊断(1)和(4)。

3.2.1.1 上消化道出血 是患者本次就诊住院的主要原因，消化性溃疡、慢性浅表一萎缩性胃炎伴糜烂是本次就诊的主要疾病。对上消化道出血的处理，除一般急救措施、积极补充血容量外，止血是最重要的措施^[8-12]。包括抑制胃酸分泌的药物【首选质子泵抑制剂（PPI）】、内镜治疗、手术治疗等。止血药物对急性非静脉曲张性上消化道出血（ANVUGIB）的疗效尚未证实，不推荐作为一线药物使用，对没有凝血功能障碍的患者，应避免滥用此类药物。抑酸药物常用制剂包括组织胺受体 2（H2RA）和 PPI。PPI 是目前推荐药物，疗效较为确切（机理是通过降低 pH 值达到止血效果。要求胃内 pH 值迅速达到 7 以上，并且持续 3-4d）。血液凝固的第一步是血小板在出血部位凝聚，血小板凝聚的最适 pH 值是 7.4，低于 5.9 血小板就不能凝固，低于 4.0 血凝块就被消化。只有 PPI 可以达到这个水平（包括药物作用持续时间）。消化性溃疡 80% 可经药物治疗出血停止。对于消化性溃疡病并发急性出血时，首选治疗方法是内镜下止血，应尽可能进行急诊内镜检查，同时使用 PPI 可有效预防再出血，可以减少外科手术率与死亡率。该患者目前病情稳定，暂时不需内镜以及外科干预，但应该继续维持 PPI 治疗。

3.2.1.2 对于既往有冠状动脉性心脏病的消化道出血患者，特别是有高血压病史的老年人、要注意失血诱发严重心肌缺血，继发急性心肌梗死的病例并不罕见。因此，一般治疗措施的卧床休息、吸氧、心电以及血

压、血氧饱和度监测等更显得重要,也要给予相应处理。在注意补足血容量,同时注意观察以及心电图监测,也要防止补液过度诱发心衰、肺水肿。对于消化道出血的患者,阿司匹林等药物需要停用是国内外共识;但患者出血停止以后用不用?目前有一定争论^[4],主要涉及停用的风险?替代药物的风险?等问题。该例患者的关键点在于是否应该继续使用阿司匹林。根据最新的指南意见^[4],出血停止 5d 后就可以用。必要时需请心内科专业医师协助。

3.2.2 病情稳定后也需要注意处理的是高血压病 病情稳定后,患者的血压就可能恢复常态。对于老年高血压患者,控制血压是非常重要的,但需要重新选择药物。

3.2.3 需要择机处理的 H.priori 感染 H.priori 感染是引起消化性溃疡病的最常见病因之一,其与 NSAID 可以相互促进加重损害,合并 H.priori 感染的患者服用 NSAIDs 易于发生消化性溃疡以及合并出血^[3,7]。所以,该例患者必须进行根除 H.priori 感染的治疗,以避免溃疡复发、进而避免再次出现上消化道出血。已知,在 H.priori 阳性的消化性溃疡病,根除治疗组在十二指肠溃疡愈合方面优于非根除组(RR=0.66)。在预防十二指肠溃疡复发方面,根除治疗组效果优于对照组(RR=0.20)。在预防胃溃疡复发方面,根除治疗效果也优于对照组(RR=0.29)。所以,本例应在可以口服药物后即开始根除幽门螺杆菌治疗。由于 PPI 能增强抗生素杀灭 H.priori 的作用,目前推荐的各类根除 H.priori 治疗方案中最常用的是以 PPI 为基础的三联或四联治疗方案。为提高根除率,目前建议在治疗消化性溃疡病时采用 10d 或 14d 疗法。

3.2.4 消化性溃疡的治疗 在上消化道出血控制后,患者应转入消化性溃疡的治疗。消化性溃疡的治疗目的:消除病因、解除症状、愈合溃疡,防止复发和避免并发症。消化性溃疡治疗程序:对于 HP 阳性病例,根除 HP→HP 根除疗程结束后→继续抑酸治疗。DU 总疗程(PPI—4 周),GU 总疗程(PPI—6~8 周)。治疗结束后复查胃镜及 HP。对于 HP 阴性病例则选择 PPI 和黏膜保护剂治疗,疗程同上。

胃内酸度降低与溃疡愈合有直接的关系,所以,消化性溃疡病的主要治疗措施是抑酸治疗。如果抑制胃酸分泌,使胃内 pH 值升高 ≥ 3 ,每天维持 18~20h,则可使几乎所有十二指肠溃疡在 4 周内愈合。抑酸治疗的药物首选 PPI,为目前抑制胃酸作用最强的药物。目前中国内常用的 PPI 有:奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑。联合应用黏膜保护剂可提高消化性溃疡病的愈合质量,有助于减少溃疡的复发率。对老年人、巨大溃疡、复发性溃疡建议在抗酸、抗 H.priori 治疗同时,应用黏膜保护剂。

3.2.5 腰痛是患者应用 NSAID 的原因,需要处理,但不是现在。现在需要停用相关药物,去除致病因子。为何要处理?患者既然长期应用相关药物说明有不适症状,需要应用。但怎么处理?建议请骨科会诊,首先明确诊断,以决定是否需要用药,可否应用外用药替代口服药(减少机体的吸收),至少目前如此。当病情稳定后,如果患者必须应用 NSAIDs 类药物,则必须同时预防用药。

4 预防及治疗

对 NSAID 溃疡的预防及治疗应首选 PPI,通过它高效抑制胃酸分泌作用,显著改善患者的胃肠道症状、预防消化道出血、提高胃黏膜对 NSAID 的耐受性等作用,并能促进溃疡愈合。PPI 疗程与剂量同消化性溃疡病。H2-RA 仅能预防 NSAID 十二指肠溃疡的发生,但不能预防 NSAID 胃溃疡的发生。胃黏膜保护剂可增加前列腺素合成、清除并抑制自由基作用,对 NSAID 溃疡有一定的治疗作用。对于需要长期服用 NSAIDs、阿司匹林等药物者一般推荐同时服用 PPIs 或黏膜保护剂^[3,4]。PPI 用法为标准剂量每天一次。但对该患者尚需注意随访胃镜,平时检测则以检测便潜血试验为主要方法,经济、无痛苦、简便易行。

5 结论

5.1 胃酸分泌异常、H.priori 感染和 NSAID 是引起消化性溃疡病的最常见病因。所以,治疗要围绕此进行。

5.2 PPI 的应用问题 PPI 的主要作用是抑酸。初期治疗上消化道出血,此时抑酸治疗目的是提高胃腔 pH 值 (>6~7) 来止血,同时治疗溃疡与糜烂。出血控制后,继续抑酸是为了缓解症状、愈合溃疡;抗 H.priori 感染治疗的同时应用 PPI 是为了增强抗生素杀灭 H.priori 的作用。PPI 也是防治 NSAID 溃疡的首选药物。

5.3 根除 H.priori 感染多以采用 PPI 为基础的三联或四联 10~14d 疗法。

5.4 出院治疗 完成抗 Hp 治疗,继续 PPI 治疗(疗程要足 8 周)。如果病情需要继续应用 NSAID 药物,则需要继续同时应用 PPI 预防溃疡复发与出血。

5.5 H.priori 感染、长期服用 NSAID 是导致患者消化性溃疡病复发、并发上消化道出血的主要原因。根除 H.priori、停用 NSAID 可大大减少溃疡复发。本例患者既往有溃疡病病史,此次发现有 H.priori 感染以及长期服用 NSAID,所以溃疡病复发且并发出血。但患者有可能再次应用 NSAID,因此预防复发极为重要。如因原发的病情需要不能停用(或继续应用)NSAID 者可同时服用 PPI,由于患者同时又有冠心病存在,所以不可更换环氧合酶(COX)-2 抑制剂。但是,PPI 具有较强的抑酸作用,长期应用 PPI 也可以导致其他问题,例如抑制钙的吸收等,需要注意。

【参考文献】

- [1] 吴本俨.关注老年人消化道出血临床相关问题[J].中华内科杂志,2012,51(2):96-98.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.02.006>
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M],第 15 版.北京:人民卫生出版社,2006:368-369.
- [3] 中华消化杂志编委会:消化性溃疡病诊断与治疗规范建议(2008,黄山) [J].中华消化杂志,2008;28(7):447-450.
- [4] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗,中国专家共识(2012 更新版)[J].中华内科杂志,2013,52(3):264-270.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M],第 15 版,北京:人民卫生出版社,2006:179-192.
- [6] 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.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.02.007>
- [7] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华内科杂志,2012,51(10):832-837
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.10.025>
- [8] 《中华内科杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会,《中华消化内镜杂志》编委会:急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009,杭州)[J].《中华内科杂志》,2009,48(10):891-894.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1672-7185.2012.24.005>
- [9] 邹多武,袁耀宗.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治与质子泵抑制剂合理应用研讨会纪要[J].中华消化杂志,2010,30(12):902-903.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.12.011>
- [10] 张澍田,王拥军.非静脉曲张性上消化道出血的诊治[J].中华消化杂志,2011,30(12):840-842.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2011.12.014>
- [11] 李延青.亚太地区非静脉曲张性上消化道出血专家共识意见解读(六):药物治疗[J].中华消化杂志,2012,32(3):149-150.
- [12] 袁耀宗,杨云生,吴开春.2012 年《溃疡出血患者处理指南》的解读与质子泵抑制剂的临床应用[J].中华消化杂志,2012,32(7):487-489.