

胃铋镁对阿司匹林致胃黏膜损伤的保护作用

周怡¹ 孟宪梅^{1▲} 张静洁¹ 邓晓峰²

1.包头医学院第二附属医院消化科,内蒙古包头 014030;

2.包头医学院第二附属医院心内科,内蒙古包头 014030

[摘要] 目的 评价胃铋镁颗粒对服用常规剂量阿司匹林患者胃黏膜的保护作用。方法 选择包头医学院第二附属医院心内科 2013年4~9月住院及首次服用常规剂量阿司匹林的96例患者为研究对象,将其分为对照组(50例)及观察组(46例),每组各脱落2例。对照组服用阿司匹林100 mg/d,疗程3个月;观察组在对照组的基础上,口服胃铋镁颗粒,1袋/次,3次/d,疗程3个月。用药1、3个月后复查三大常规、粪便隐血试验、血肝肾功能,用药3个月后复查胃镜。比较两组服药后上消化道症状及胃黏膜损伤发生率。结果 对照组上消化道症状及胃黏膜损伤发生率分别为35.4%、39.6%,观察组上述指标分别为18.2%、25.0%,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 胃铋镁颗粒对服用常规剂量阿司匹林造成的胃黏膜损伤具有保护作用。

[关键词] 胃铋镁颗粒;阿司匹林;上消化道症状;胃黏膜损伤;非甾体类抗炎药

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2015)02(b)-0115-04

Protective effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules on gastric mucosal injury induced by Aspirin

ZHOU Yi¹ MENG Xianmei^{1▲} ZHANG Jingjie¹ DENG Xiaofeng²

1.Department of Digestive, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Monggol Autonomous Region, Baotou 014030, China; 2.Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Monggol Autonomous Region, Baotou 014030, China

[Abstract] **Objective** To evaluate protective effect of Compound Bismuth and Magnesium Granules on gastric mucosal injury induced by regular doses of Aspirin. **Methods** 96 hospitalized patients who were treated with regular doses of Aspirin for the first time, in Cardiology Department in the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from April to September 2013, were divided into control group (50 cases) and observation group (46 cases), 2 cases fell off from each group. All patients were given Aspirin 100 mg/d for 3 months; the observation group was added Compound Bismuth and Magnesium Granules, 1 bag/time, 3 times/d for 3 months. After treated for one month and three months, all patients were given reexamination of the three conventional, fecal occult blood test, liver and kidney function, and the gastroscopy after treated for three months. After treatment, the incidence of upper gastrointestinal symptoms and gastric mucosal injury incidence were compared between the two groups. **Results** The incidence of gastrointestinal symptoms and gastric mucosal injury incidence of the control group were 35.4%, 39.6%, respectively; the two indicators of the observation group were 18.2%, 25.0%, respectively. The two results between the two groups had statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Bismuth and Magnesium Granules can protect the gastric mucosa against injury by regular doses of Aspirin.

[Key words] Compound Bismuth and Magnesium Granules; Aspirin; Upper gastrointestinal symptoms; Gastric mucosal injury; NSAIDs

阿司匹林因可防止血栓形成和减少心血管事件,所以在心血管疾病患者尤其是老年患者中应用广泛。目前循证医学证据支持的阿司匹林长期预防剂量为75~100 mg/d^[1]。而长期服用常规剂量的阿司匹林能增加胃黏膜损害,引起糜烂、溃疡,甚至消化道出血。因

[作者简介] 周怡(1980.10-),女,硕士研究生;研究方向:消化系统疾病的诊治。

▲通讯作者

此在临床使用中,阻止非甾体类抗炎药(NSAID)引起的胃黏膜损害显得非常重要。本研究旨在对服用常规剂量阿司匹林的患者进行研究,观察胃铋镁颗粒对阿司匹林所致胃黏膜损伤的保护作用。现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年4~9月包头医学院第二附属医院心

内科住院、首次服用常规剂量阿司匹林的患者 96 例,将其分为对照组(50 例)及观察组(46 例)。服药 3 个月后随访,对照组脱落 2 例,48 例完成随访;观察组脱落 2 例,44 例完成随访。对照组 48 例,其中男 28 例,女 20 例,年龄 42~70 岁,平均(68.05±9.30)岁;观察组 44 例,其中男 26 例,女 18 例,年龄 41~70 岁,平均(68.51±7.40)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均经胃镜检查无明显胃黏膜糜烂、溃疡及恶性病变。本研究所有患者均签订书面知情同意书。

1.2 入组标准

①年龄 41~70 岁,男女不限。②因预防或治疗心脑血管疾病而需要长期服用小剂量(100 mg/d)肠溶阿司匹林或小剂量肠溶阿司匹林与其他抗凝药联合服用的患者。③所有患者均经胃镜检查无明显胃黏膜糜烂、溃疡及恶性病变。④签订书面知情同意书,并遵守研究方案。

1.3 排除标准

①入选前内镜检查有糜烂、出血、溃疡、穿孔及癌变等疾病。②入选前 2 周内或研究期间服用其他 NSAID、抑酸剂等药物。③研究期间停用阿司匹林或剂量改变。④既往有上消化道手术史、怀疑或证实有恶性肿瘤者(报警症状或体征)。⑤合并有严重心、肺、肝、肾、血液及内分泌等疾病或其他可能引起胃肠道损害疾病的患者。⑥妊娠或哺乳期妇女。⑦对研究药物有过敏史的患者。

1.4 方法

对照组每日服用阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健

有限公司,批号:BJ10108)100 mg;观察组在对照组服用阿司匹林剂量的基础上,口服胃铋镁颗粒[弘美制药(中国)有限公司,批号:20130402],1 袋(3 g)/次,3 次/d。疗程均为 3 个月。

1.5 观察指标

详细询问每例患者消化道症状、烟酒嗜好、饮食习惯、有无胃癌家族史及合并疾病史,并在用药前检查三大常规、粪便隐血试验、血肝肾功能、胃镜。用药 1、3 个月后复查三大常规、粪便隐血试验、血肝肾功能,用药 3 个月后复查胃镜。胃镜检查及诊断方法参照第 7 版《内科学》^[2]、《消化性溃疡病诊断与治疗规范》^[3]。用药 3 个月后,对各组患者上消化道症状及胃黏膜损伤发生率进行比较。服用小剂量阿司匹林致上消化道症状主要表现为上消化道出血、腹痛及腹胀等。粪隐血试验阳性或呕吐物隐血阳性,伴有血红蛋白下降者,确认为上消化道出血。内镜下胃黏膜损伤程度分为糜烂、溃疡。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

消化道症状及内镜下黏膜损伤比较:对照组 17 例出现消化道症状,其中 14 例以胃痛胃胀为主要表现,黑便 3 例。观察组 8 例发生消化道症状,其中 1 例发生消化道出血;观察组患者上消化道症状及胃黏膜损伤的发生率均低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组之间消化道症状及胃黏膜损伤发生率比较(例)

组别	例数	上消化道症状			胃黏膜损伤		
		出血	腹痛及腹胀	总发生率(%)	糜烂	溃疡	总发生率(%)
对照组	48	3	14	35.4	10	9	39.6
观察组	44	1	7	18.2*	6	5	25.0*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

阿司匹林又名乙酰水杨酸,是常用的历史悠久的 NSAID,可以广泛应用于心血管疾病,并且还具有解热镇痛、抗感染等作用^[4],其作用与抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase, COX-2)的活性及抑制血栓素 A2(TXA2)有关^[5],随着临床的广泛应用,其不良反应的发生率逐渐增高。小剂量阿司匹林相关性胃黏膜损害多为胃黏膜糜烂和溃疡,调查显示,内镜下消化性溃疡的发生率为 5%~15%,前 3 个月的发病危险性最大,

主要发生在高危患者^[6]。

张锡迎等^[7]对因预防缺血性心脑血管疾病而服用阿司匹林 50~100 mg/d(服药时间为 0.5~6 年)的老年人行胃镜检查,结果显示其均有不同程度的黏膜红斑、黏膜下出血点,部分浅表糜烂,严重者发生溃疡,胃黏膜损伤评分高于对照组。表明长期低剂量阿司匹林对胃、十二指肠黏膜有一定的损伤作用。而关于阿司匹林对胃黏膜损伤的机制主要包括两方面^[7-9]:一方面,NSAIDs 通过抑制 COX 而起作用,COX 是花生四烯酸

合成前列腺素的关键限速酶,有结构型 COX-1、诱生型 COX-2 两种异构体,COX-1 催化生理性前列腺素合成而参与机体生理功能调节;COX-2 主要促进炎症部位前列腺素合成。传统 NSAID 如阿司匹林旨在抑制 COX-2 而减轻炎症反应,但特异性差,同时抑制 COX-1,导致胃肠黏膜生理性前列腺素 E 合成不足,进而引起胃黏膜血供减少。另一方面,NSAIDs 对胃黏膜上皮细胞有直接的局部刺激作用,上皮细胞通透性增加,中性粒细胞介导的炎症反应被激活,促进上皮糜烂、溃疡形成。后者是酸性 NSAIDs 的特性,其中阿司匹林最具代表性。

在消化科因上消化道出血就诊的患者中,服用阿司匹林导致的黏膜损伤的比例不低,随着质子泵抑制剂的进一步研究及其长期大量使用,发现质子泵抑制剂会产生一定的不良反应^[10],并可能会影响阿司匹林等抗凝药物的作用。一项回顾性研究^[11]纳入发生首次心肌梗死(MI)、接受阿司匹林治疗且生存超过 30 d 的患者(使用氯吡格雷的患者被除外),随访 1 年。结果表明发生首次 MI 后,在应用阿司匹林抗血小板治疗时,联合应用 PPI 会增加心血管不良事件的风险。可能机制在于 PPI 通过抑制 H^+-K^+-ATP 酶的活性,阻断胃酸分泌,升高胃内 pH 值,从而保护胃黏膜;阿司匹林在高 pH 环境中生物活性和效力会下降,抗血小板功能减弱。但也有研究显示,阿司匹林选用肠溶制剂并在必要时加服质子泵抑制剂(埃索美拉唑等)或 H_2 受体拮抗剂(如雷尼替丁等),可明显减少胃肠刺激症状、出血等不良反应,且阿司匹林的疗效不受影响^[12]。所以仍要慎重选择质子泵抑制剂及 H_2 受体拮抗剂,尤其对于高危患者。

胃铋镁颗粒作为一种黏膜保护剂,无需考虑其影响抗凝药物的疗效。在临床上治疗胃炎、溃疡等已有研究证实。胃铋镁颗粒属中西复方制剂,处方组成包括西药(铝酸铋、重质碳酸镁、碳酸氢钠)以及中药(甘草浸膏粉、弗郎鼠李皮、茴香粉、芦荟、石菖蒲)。胃铋镁颗粒能够保护黏膜、抗酸、杀灭幽门螺杆菌(Hp)、改善胃肠动力,其中,铝酸铋可在溃疡表面形成保护膜,抵御胃酸、胃蛋白酶等对黏膜的损伤,并具有杀灭 Hp 的作用;碳酸氢钠、重质碳酸镁可中和胃酸,有明显的抗酸作用;甘草的甘草酸、黄酮等成分有抗溃疡、保护溃疡面、解除平滑肌痉挛、抗感染、调节免疫功能等作用,能够抑酸、降低胃蛋白酶活性以及增加黏液、前列腺素 E_2 (PGE_2)、黏膜血流、己糖胺,提高机体功能,可抑制活性氧自由基、对抗氧化应激引起的胃黏膜损伤,抑制 *H. pylori* 活性^[13-15];弗郎鼠李皮可促进组织修复;茴香有减轻胃肠胀气、镇痛、灭菌的作用^[16];芦荟

多糖通过提高乳癌相关肽 PS2 来升高氨基己糖及磷脂含量进而提高胃黏膜疏水性,加强黏液凝胶层稳定性,从而防止溃疡的产生和复发,这可能是其促进溃疡愈合的主要作用机制之一,并具有抑制乙酰胆碱、抑制胃酸及胃蛋白酶、抗氧化损伤、免疫调节的作用,此外由于芦荟多糖具有黏性,可附着于溃疡表面形成一层保护膜,防止和减少胃酸对黏膜刺激^[17-23];石菖蒲能促进消化液的分泌、抑制离体家兔肠管自发性收缩,拮抗乙酰胆碱、磷酸组织胺及氯化钡引起的肠管痉挛,增强大鼠在体肠管蠕动及小鼠肠道推进功能,以总挥发油的作用最强,去油煎剂最弱^[24-26]。除石菖蒲外,甘草^[14]、茴香^[27]、芦荟^[28]、弗郎鼠李皮都能够增强胃肠蠕动,五味中药共同作用可促进消化、改善胃肠动力。

资料显示,胃黏膜的防御因素包括上皮屏障、黏液-碳酸氢盐屏障、黏膜血流、碱潮、细胞更新、表皮生长因子、生长抑素、氨基己糖、前列腺素、一氧化氮等^[29-33],这些防御保护因素可抵御胃酸、胃蛋白酶等因子的攻击作用,在胃黏膜损伤的防御及修复过程中发挥着非常重要的作用。牟方宏等^[34]研究发现,胃铋镁颗粒可使胃黏膜的氨基己糖、一氧化氮(NO)、胃蛋白酶原(PG)含量增高,而对胃黏膜的损伤积分、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-1、2、8 含量有降低作用,因此胃铋镁颗粒可以增加胃黏液的合成和分泌,维持黏液屏障的结构和功能,增加胃黏膜血流,是一种具有多种作用的胃黏膜保护剂,对阿司匹林所致的大鼠急性胃黏膜损伤有明显预防保护作用。

本临床研究显示,服用阿司匹林的对照组 3 个月后消化道症状和胃黏膜损伤发生率分别为 35.4%、39.6%;观察组同时给予胃铋镁颗粒治疗,上述指标分别为 18.2%、25.0%,较大程度地降低了消化道症状和胃黏膜损伤发生率,说明胃铋镁颗粒对阿司匹林所致胃黏膜损伤具有较好的保护作用。

[参考文献]

- [1] Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents [J]. *European Heart*, 2004, 25: 166-181.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 300, 308.
- [3] 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.
- [4] 白建刚, 朱伟平. 阿司匹林药理作用研究新进展[J]. *中国药事*, 2008, 28(10): 924-926.
- [5] Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, et al. Mechanisms underlying non-steroidal anti-inflammatory drugs-mediated

- apoptosis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998, 95(2): 681.
- [6] Niv Y, Battler A, Abuksis G, et al. Endoscopy in asymptomatic minidose Aspirin consumers [J]. Dig Dis Sci, 2005, 50(1): 78-80.
- [7] 张锡迎, 邓淑仪, 陈丽霞. 长期使用低剂量阿司匹林对老年人胃肠黏膜的影响[J]. 医药导报, 2005, 24(7): 606-607.
- [8] Tulassay Z, Herszenyi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection [J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2010, 24(2): 99-108.
- [9] Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(6): 517-531.
- [10] 张薇, 王海音, 苗新芳. 长期应用质子泵抑制剂的不良反应[J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(2): 141-144.
- [11] Charlot ML, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in Aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study [J]. British Medical Journal, 2011, 342: d2690.
- [12] 冯雯, 范一宏, 吕宾. 阿司匹林对胃肠黏膜的损伤作用[J]. 胃肠病学, 2011, 16(1): 60-62.
- [13] 李青原, 金玉姬, 黄茜茜, 等. 甘草及甘草提取物对各系统的作用概述[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(2): 139-144.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 甘草消化系统药理研究进展[J]. 上海医药, 2009, 30(6): 264-267.
- [15] 田武生. 甘草的化学成分和临床研究概况[J]. 中医临床研究, 2012, 4(16): 31-32.
- [16] 付起凤, 张艳丽, 许树军, 等. 小茴香化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中医药信息, 2008, 25(5): 24-26.
- [17] 黄国栋, 陈文华, 黄敏, 等. 芦荟多糖抗胃溃疡的机制探讨[J]. 中药材, 2009, 32(11): 1729-1731.
- [18] 张昆茹. 芦荟对小鼠胃黏膜的保护作用[J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2002, 23(6): 699-701.
- [19] 孙培. 芦荟的药理作用研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(4): 79-81.
- [20] 傅继华, 温涛, 徐琛, 等. 芦荟多糖对动物实验性胃溃疡的影响[J]. 中草药, 2006, 37(6): 894-897.
- [21] 邢焕焕, 朱坤杰. 芦荟多糖的化学及药理研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(24): 3782-3785.
- [22] 黄碧兰, 余良生, 王帮华. 芦荟对大鼠幽门结扎型胃溃疡的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(28): 3008-3011.
- [23] 陈闯, 邵淑丽, 李怀水, 等. 芦荟多糖药理作用及提取工艺研究[J]. 高师理科学刊, 2014, 34(4): 55-60.
- [24] 王争, 王曙东, 侯中华. 石菖蒲成分及药理作用的研究概况[J]. 中国药业, 2012, 21(11): 1-3.
- [25] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1606-1610.
- [26] 韩亚亮, 刘萍, 何新荣, 等. 石菖蒲挥发油的基本成分及其药理作用研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(2): 120-124.
- [27] 林楠, 贾天柱. 小茴香化学成分及药理作用研究现状[C]. 中华中医药学会中药炮制分会 2008 年学术研讨会论文集: 154-157.
- [28] Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. V. Mechanism of cathartic effect [J]. Biological and pharmaceutical bulletin, 1994, 17(5): 651-653.
- [29] Laine L, Trakeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside [J]. Gastroenterology, 2008, 135(1): 41-60.
- [30] 刘男, 廉丽花, 张颖丽, 等. 关苍术超临界提取物对乙醇致大鼠胃黏膜损伤保护作用的研究[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 215-217.
- [31] 邱红梅, 赖舒, 尚京川, 等. 石榴皮鞣质对大鼠乙醇性胃黏膜损伤的保护作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(27): 2509-2512.
- [32] 王彩冰, 晋玲, 黄俊杰, 等. 维生素 E 对胃黏膜损伤模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(9): 811-813.
- [33] 施永胜, 徐小燕. Galectin-3 和 E-cadherin 蛋白在胃癌中的表达及其意义[J]. 中国现代医生, 2013, 51(24): 86-88, 91.
- [34] 牟方宏, 胡伏莲. 胃铋镁颗粒预防阿司匹林所致大鼠胃黏膜损伤保护作用的研究[R]. 第八届全国 HP 感染及消化疾病诊治临床论坛, 2013.

(收稿日期: 2014-11-07 本文编辑: 卫 轲)