

阿司匹林与胃肠道疾病 (连载之五)

D.Piper (澳大利亚, 悉尼大学内科学教研室教授)

胃肠粘膜屏障

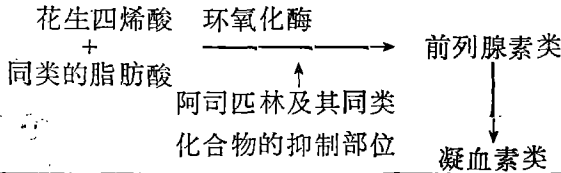
尽管胃腔内容物与粘膜细胞两者间的梯度为 3×10^6 , 但胃粘膜屏障对 H^+ 却是完全不渗透的。当粘膜屏障破损时, H^+ 扩散并损伤细胞, Na^+ 也扩散出来。胃粘膜屏障可被胆盐和阿司匹林所破坏。

在正常胃液中酸性pH时, 阿司匹林不解离, 且能迅速透过上皮表面。在细胞中, 由于细胞内pH偏高, 能迫使阿司匹林变成离子型。由于这种机理, 阿司匹林可连续产生毒性和引起粘膜损伤。

通常认为, 在严重创伤后以及服用阿司匹林后酸的反扩散对引起急性压迫性溃疡起重要作用。然而, 对酸的反扩散能否引起慢性溃疡病尚缺乏证据。目前已有的文献评论尚不能结论说酸的反扩散是急性胃溃疡病的主要病原性机理。

前列腺素类

前列腺素类和凝血素类是由花生四烯酸得到的一系列脂肪酸的衍生物。其形成的简单过程如下:



前列腺素类可抑制胃酸分泌和刺激胃酸粘液分泌。此外, 重要的胃肠外作用有血管收缩、支气管收缩和急腹痛及腹泻的产生。

前列腺素类具有一种细胞保护的主要功能, 这意味着是能保护乙醇和镇痛药所致的胃粘膜损伤; 但这种作用与胃酸分泌抑制所起的任何保护作用不同。

微量出血

据报道, 阿司匹林、其他常用的镇痛药和许多抗炎药可引起微量出血。后者出血轻微, 只能用尖端技术才能检出, 而且摄入某些药物才会出现。

正常人每天约失血0.5ml进入胃肠道, 而每天服用阿司匹林2~4g的剂量后, 这种失血上升为3~6ml。

这种轻微的出血通常影响不大。然而在某些病人中的失血较多, 有15%的病人每天失血超过10ml。由于血液损失, 可能发展为铁缺乏症, 通常称为水杨酸盐贫血。

所有的镇痛药在某种程度上均具有这种特性, 不同药物间作为镇痛作用而由于药理相当剂量所引起的失血是很小的, 在临床上可以忽视不顾。

当病人患缺铁性贫血时, 这种副作用可能产生诊断的问题。此类贫血的其他原因还有胃肠癌, 这种类型的贫血可能是早期无法治愈的癌症的一种征兆。

可能引起这种并发症的镇痛药会导致病人产生焦虑, 并对此进行许多厌烦的和昂贵的研究。

急性上胃肠道出血

一种重要而引人注目的溃疡并发症是大量出血, 后者产生休克综合征, 并呈现呕血和便血。通常的原因是十二指肠溃疡(40%), 急性胃溃疡(30%)和慢性胃溃疡(20%)。其他原因占10%。

有关阿司匹林引起急性大量出血的观点尚有争论, 也是最近一次专题讨论的课题

(1977)。其结论是，一般应用阿司匹林后所致的大量出血没有比原先偶然发生的机会更多，即使有联系，一致性极为罕见。经常大量服用阿司匹林的发生率为15/100,000。此外有些事实反对阿司匹林是引起上胃肠道出血的通常原因，这种论述也到处都有：

①尽管有许多研究，但尚未经流行病学所证实。

②服用阿司匹林后可能引起急性溃疡，但这些损伤尚不能表明会引起大量出血。

③服用阿司匹林后伴随出血的病人，并不能再次出现大量出血。

由于对流行病学的综合研究结果，不可否认阿司匹林在某些病人中可能引起大量出血。然而，因服用阿司匹林及其同类药物后所致的大量出血可能不超过20%。

穿孔性溃疡

溃疡穿孔是指溃疡穿透胃和十二指肠壁，并使胃内容物自由漏入腹腔的症状。

溃疡穿孔约占10%，然而在过去几年中这是罕见的一种并发症。在穿孔前，患者往往有服用阿司匹林的历史。

穿孔与应用镇痛药有关的确实证明涉及到难以完成的流行病学问题。

急性溃疡

据有关报道，应用阿司匹林后在人体和动物中能导致急性溃疡。最初的损伤只有通过电子显微镜扫描才能观察到。溃疡早期恰好位于上皮细胞表皮下的小血管有破裂。随后局部的细胞损失即引起小溃疡，小溃疡损伤只限于少数细胞。

这些小溃疡一般可以愈合，但如暴露于胃酸和胃蛋白酶，可扩大并产生明显可见的溃疡。这种急性溃疡已经在狗和人体胃切除术的标本中观察到。

急性溃疡与慢性溃疡间的关系尚不清楚。确诊为导致慢性溃疡时，开始必然是由一种类似急性溃疡损伤所造成的，不过从急性溃疡发展为慢性溃疡极为少见。

慢性溃疡

毫无疑问，阿司匹林及其同类药物与慢性溃疡密切相关，这一论点很重要，因为它可提供诊断消化道溃疡发生的依据。有关阿司匹林与慢性溃疡的关系可提出三个问题：

①服用阿司匹林的病人是否比一般患者溃疡病的发生率高？

②阿司匹林会导致溃疡病吗？

③服用阿司匹林后能否延缓溃疡愈合，其复发率是否更高？

胃粘膜的任何部位的破损即为溃疡，如果发生在胃就称为胃溃疡，若在十二指肠即称为十二指肠溃疡。当溃疡愈合时两者即进入缓解期，而当溃疡复发时即为恶化期。

至于溃疡病的循环机理和确实病因解释尚不清楚。但有一事实不可否认，即在胃腔中的某些酸是溃疡形成的基本因素。

常见的溃疡病

几项研究充分表明，胃溃疡患者应用阿司匹林更为普遍比对照组高；而十二指肠溃疡患者与对照组无差异。

为何在毗连胃和十二指肠部份的这两种溃疡应用镇痛药的流行病学出现这样的差异尚不清楚。

曾观察到，尤其在女性胃溃疡患者中溃疡的复发与使用镇痛药有关，而吸烟者是男性患者的主要危险因素。

溃疡的愈合与复发

曾有报道，但未经有效的试验所证实，阿司匹林及其同类物能延缓溃疡的愈合；所以在初期愈合阶段尽可能避免使用此类药物。

更重要的是溃疡长期疗程中服用阿司匹林所产生的作用。在胃溃疡组表明，如果在溃疡未愈合时，应用镇痛药才可引起副作用，而溃疡未愈合者则否。对十二指肠溃疡使用镇痛药就无任何不良反应。

上述问题是由Szelenyi等(1982)观察的。他们把醋酸注射到胃壁后造成急性溃

疡。然而这些溃疡通常愈合迅速，但在溃疡产生之前后给予阿司匹林及其同类物时，使得经实验造成的溃疡不会愈合，而且增大溃疡面。

镇痛药会引起慢性溃疡吗？

正如上述，胃溃疡患者应用过多的镇痛药；如流行病学表明的那样，慢性胃溃疡与服用镇痛药有极密切联系。重要的是要搞清楚有否因果关系，亦即在某些胃溃疡患者中其溃疡是否由镇痛药所引起的？

Bradford Hill曾阐述了其因果关系的标准，包括：

(1) 相关的强度，亦即相对危险性高否？

(2) 相关的一致性，亦即几项研究是否确定这一关系。

(3) 暂时的关系，亦即在发病前是否服过药。

(4) 生物梯度的表现，亦即服药过多患者的发病是否更普遍？

(5) 可能的相关性，例如获得的实验数据能否断定存在的相关性。

(6) 特殊相关性——这种特性通常不作要求。

(7) 这种相关性是否普遍公认，如阿司匹林销售的分布与溃疡流行是否一致？

决定因果关系的主要标准是一种校正的暂时关系。作者最近研究了在胃溃疡症状发作前的三个时期内，服用镇痛药与乙醇和抗炎药及吸烟者对溃疡病的影响。

曾经证明在第一次溃疡发作前一年、五年和终身时期内，胃溃疡与吸烟、服用镇痛药、服用非水杨酸盐及非甾体消炎药有极密切关系。

据统计胃溃疡的50%是由于吸烟引起的，25%是因服用镇痛药和10%是因服用非水杨酸盐、非甾体消炎药所致。

阿司匹林的肝脏毒性

有关自杀服用超剂量阿司匹林所致急性肝坏死与早先对扑热息痛的报道不一致。应

用致死量的阿司匹林可引起肝脏脂肪浸润。

阿司匹林对肝脏最常见的不良反应是使转氨酶短暂地升高和使碱性磷酸酯酶浓度略有降低。这方面的反应观测到的有：

(1) 与剂量有关，血清水杨酸盐浓度大于25 mg/100 ml以及中止治疗后药物的异常消除均有关。

(2) 不论阿司匹林、水杨酸钠或水杨酸胆硷的水杨酸盐都具有类似的不良反应。然而阿司匹林结构中的邻位乙酰基确与此不良反应有关，若应用二氟苯水杨酸，因无此结构则未发现肝脏毒性。

(3) 肝脏不良反应仅见于经常应用高剂量水杨酸盐治疗的患者，患全身性红斑狼疮的病人亦常见。

阿司匹林能引起慢性肝脏疾患尚无证据。另外为何在全身性红斑狼疮的患者中，此不良反应常见的原因也不清楚。但已证明，原有肝脏病的患者就易产生阿司匹林的肝脏毒性反应。

非特异性溃疡消化不良

水杨酸盐引起胃灼热或消化不良者占用药病人的6%，占患关节炎的10%及胃溃疡者的1/3。

最近一系列报道指出，阿司匹林用于预防心肌梗塞时，有25%的患者发生严重的消化不良，以致中断治疗。

阿司匹林就胃肠道毒性而言是否 为一种安全的药物？

阿司匹林是迄今所有药物中最广泛单独或合并应用的药物，在日常生活中出现的头痛、疼痛和发热反应中是人人常备药物，因此它的应用是安全有效的。

本品对胃肠道的不良反应极为罕见，偶尔用药不致发生，但证实只有在那些常常每天用药并达几年以上者才可发生。

[AJP《澳大利亚药学杂志》，64(762)：690~682，1983，(英文)]

苏开仲译 张紫洞校