

综述

非甾体抗炎药相关胃溃疡的预防及治疗

夏成凯¹, 吴晓阳^{2*}

(1江苏大学医学院, 镇江 212013; 2江苏大学附属昆山医院/

昆山市第一人民医院胃肠外科, 昆山 215300)

摘要: 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在临床广泛应用, 其不良反应主要是胃溃疡的发生。临床使用NSAIDs的医师应了解综合防治非甾体抗炎药相关胃溃疡的方法, 包括饮食、生活习惯调整、及时根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)、宣教、根据个体危险因素个体化选择用药方案同时进行功能监测。药物而非侵入性操作或手术是主要防治选择。目前, 抗溃疡药物主要有抑酸剂、黏膜保护剂、前列腺素类似物等, 具体配伍选择及剂量国内尚无权威指南。为全面了解NSAIDs相关胃溃疡的发生情况, 本文拟从NSAIDs服用者发生消化性溃疡和黏膜损伤的因素和机制、NSAIDs相关胃溃疡的预防、相关药物的治疗、NSAIDs的应用现状及后期的展望几个方面进行综述。

关键词: 非甾体抗炎药; 胃溃疡; 预防; 治疗

Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug related gastric ulcer

XIA Chengkai¹, WU Xiaoyang^{2*}

(1School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2Gastrointestinal Surgery, Kunshan Hospital

Affiliated to Jiangsu University, Kunshan First People's Hospital, Kunshan 215300, China)

Abstract: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice, and their adverse reactions are mainly the occurrence of gastric ulcer. Clinical use of NSAIDs physicians should understand the comprehensive prevention and treatment of NSAIDs-related gastric ulcers, including diet, lifestyle adjustment, timely eradication of *Helicobacter pylori* (Hp), education, individualized selection of medication according to individual risk factors and functional monitoring. Drugs rather than invasive procedures or surgery are the main treatment options. At present, anti-ulcer drugs mainly include acid suppressors, mucosal protectants, prostaglandin analogues, etc., but there is no authoritative guideline for specific compatibility selection and dosage in China. In order to comprehensively understand the occurrence of NSAIDs-related gastric ulcers, this paper intends to review the factors and mechanism of peptic ulcer and mucosal injury in NSAIDs users, prevention strategies of NSAIDs-related gastric ulcers, therapeutic measures of related drugs, current application status of NSAIDs and future prospects

Key Words: non-steroidal anti-inflammatory drugs; gastric ulcer; prevention; treatment

收稿日期: 2023-02-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(82072712)

第一作者: E-mail: 812578103@qq.com

*通信作者: E-mail: zhou2008gg@163.com

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在临床上广泛应用于缓解疼痛、抑制骨科疾病炎症、抑制血小板聚集治疗、治疗风湿性关节炎和预防冠状动脉疾病(配合低剂量阿司匹林)等多种用途。NSAIDs通过抑制花生四烯酸级联中的前列腺素合酶环氧化酶(cyclooxygenase, COX)发挥作用,从而抑制炎症部位前列腺素的产生,起抗炎的作用。不过,这些药物也会通过抑制前列腺素的胃黏膜保护作用,引起非甾体抗炎药诱导的溃疡^[1]。一般来说,非甾体抗炎药造成的溃疡是由于同时抑制环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)、COX-2引起的^[2]。尽管其病因仍有争议,但普遍认为胃损害是由于侵袭性因子和保护因子失衡所致。而胃黏膜的防御机制包括黏液-碳酸氢盐屏障、抗氧化酶活性和充足的血流量^[3],内源性破坏机制主要是由胃液高分泌伴高水平活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的^[4]。此外,所有与胃溃疡相关的外部病因均与ROS产生过多有关:如长期使用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、饮酒、吸烟、压力、不良饮食和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染^[5],且涉及多种密切相互作用的因子,包括高运动性、中性粒细胞、自由基等^[6],其他可能的作用如抑制磷酸化氧化、线粒体膜损伤和细胞凋亡改变,已被证明是非甾体抗炎药诱导胃病的细胞机制^[7]。另有研究表明,NSAIDs相关消化道损伤的危险因素主要有以下几方面:高龄、大剂量NSAIDs治疗、联合激素类药物或抗凝药、既往上消化道溃疡或出血史、合并心血管及肾病、Hp感染及吸烟等^[8]。NSAIDs引起的胃肠道损伤程度随服药时间延长而增加,且在一定范围内与用药剂量呈正相关。消化道损伤多在服药一年内发生,发生后3个月时达高峰^[9]。而在预防医源性溃疡出血方面,药物治疗一直是人们关注的焦点,并不是内镜干预^[10]。有研究指出,在长期口服NSAIDs患者中,约40%的患者发生消化性溃疡^[11]。但由于NSAIDs具有镇痛作用,50%~85%的患者无明显临床症状。且部分患者以上消化道出血为首发症状,临床表现为贫血、黑便或大便潜血阳性,严重者可出现呕血。动态监测显示,长期服用NSAIDs的患者通过胃内酸碱度检测可在早

期发现无症状溃疡及溃疡出血。因此,一旦确诊为NSAIDs相关溃疡,首先应尽可能停用NSAIDs,并停用其他胃肠副作用药物,积极给予抗溃疡药物治疗^[12]。本综述旨在分析如何预防非甾体抗炎药相关胃溃疡,可视个体情况选择预防方案,并按照患者临床症状给予相关药物干预,为胃-十二指肠和小肠提供一定保护能力,避免溃疡复发,同时明确未来的研究方向,为预防及治疗非甾体抗炎药相关胃溃疡提供一定临床价值。

1 非甾体抗炎药相关胃溃疡的预防

预防NSAIDs服用者发生消化性溃疡和黏膜损伤有以下几个方法。(1)去除相关危险因素,如戒烟、戒酒、及时根除Hp等。(2)用COX-2抑制剂替换非选择性NSAIDs。NSAIDs肠溶片、缓释片及协同硫糖铝治疗对预防NSAIDs相关溃疡无效^[13]。对于没有相关危险因素的患者,推荐使用最低有效剂量的非甾体抗炎药,可以不另外使用抑酸药或黏膜保护药等;对于合并一般危险因素的患者,推荐使用选择性COX-2抑制剂联合抑酸药或黏膜保护药等抗溃疡药物;对于既往上消化道溃疡病史者尽量避免使用所有非甾体抗炎药,如病情不允许停用非甾体抗炎药,推荐选择性COX-2抑制剂联合质子泵抑制剂(proton-pump inhibitors, PPIs)及前列腺素类似物。此前一项荟萃分析结果亦表明,800 μg/d和低剂量的米索前列醇都能够预防NSAIDs导致的消化性溃疡(包括胃溃疡和十二指肠溃疡),而标准剂量的组胺-2(histamine-2, H2)受体拮抗剂不仅无法预防NSAIDs所致的胃溃疡,还可能掩盖溃疡及其并发症的症状,导致更大的以致命性并发症为首发症状的危险^[14]。因此,不推荐使用标准剂量H2受体拮抗剂预防NSAIDs相关溃疡。(3)使用新型释放药物。NSAIDs添加可释放基团,如一氧化氮(NO)供体型非甾体抗炎药(NO-NSAIDs),NO作为气体信使分子,可通过扩张血管、抑制白细胞对血管内皮的附着,促进炎症消退、修复黏膜、增强胃肠道黏膜耐受性。此前也有多种体外和动物研究提到NO-NSAIDs的抗炎功效、胃肠和心血管的耐受性,甚至保护心脏的特性^[15]。因此,NO-NSAIDs在胃溃疡预防中的安全性及有效性已被证实。(4)使用NSAIDs新剂型。经

皮及黏膜给药的非甾体抗炎药新剂型可减少胃肠道损伤, 避开肝脏首过效应, 尚处于研发阶段。由此可见, 在预防非甾体抗炎药相关胃溃疡时, 需要预先评估患者危险因素, 视个体情况选择合适的预防方案。

2 非甾体抗炎药相关胃溃疡的药物治疗

NSAIDs已被证实具有抗炎作用和镇痛效果, 是许多患者首选的镇痛药, 而与NSAIDs相关的溃疡、消化道出血、消化道黏膜糜烂等胃肠道不良反应发生率也越来越高。为此, 应提高对药物安全性的认知, 注意调整药物剂量, 避免或减轻药物间的交叉作用。一旦患者出现非甾体抗炎药相关胃溃疡, 必须及时处理, 选择合适的药物治疗, 减少副反应发生率。

2.1 抑酸剂

2.1.1 组胺-2受体拮抗剂

H₂受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonist, H₂RA)竞争性、选择性地抑制组胺与H₂受体结合, 可以减少细胞内环磷酸腺苷及胃壁细胞泌酸。有研究提到, 1979年H₂RA在多国上市应用, 发展已近40余年^[16]。双倍剂量的H₂RA已被证明对非甾体抗炎药相关胃溃疡有效, 一项荟萃分析证实了H₂RA与肺炎、腹膜炎、坏死性小肠结肠炎、艰难梭菌感染、肝癌、胃癌和髌部骨折疾病的显著相关性。同时, 常见的致过敏及肝肾功能的副作用同样限制了H₂RA的临床应用。

2.1.2 质子泵抑制剂

质子泵抑制剂可以通过抑制胃壁细胞H⁺/K⁺-ATP酶, 减少胃酸分泌, 具有抑酸作用强、相对起效快、特异性高、持续时间长、服用方便等特点, 被广泛用于治疗胃酸相关性疾病。而PPIs的前药形式需要酸转化为能够与质子泵结合的磺胺中间体, 具有清除自由基的作用^[17]。这种作用是通过诱导胃上皮细胞和内皮细胞中细胞保护蛋白血红素氧化酶-1的表达及其活性实现的^[18]。

目前已知的PPIs的局限性总结为以下四点^[19]:

(1)对酸不稳定, 需要制备成肠溶制剂; (2)药物代谢主要受肝药物代谢酶细胞色素P450 2C19 (CYP2C19)影响, 亚洲地区人群尤为显著; (3)起效慢, 一般3~5 d效果最佳; (4) PPIs对胃酸分泌的稳

定抑制作用往往不能持续24 h, 不能充分抑制夜间胃酸分泌^[20]。此外, 有研究发现, 长期口服PPIs会增加基底腺息肉的发生率, 以及慢性腹泻和胶原性结肠炎的风险^[21], 还会改变消化道菌群结构, 说明PPIs对消化道存在各种负面影响。而长期服用PPIs会导致骨质疏松、增加心血管风险^[22]。不过, 尽管PPIs的不良副反应及副作用较多, 仍是目前非甾体抗炎药相关胃溃疡的首选药物。

2.1.3 钾离子竞争性酸阻断剂

钾离子竞争性酸阻断剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)是一类新型的抑酸药物, 以伏诺拉生为代表。该类物质与K⁺竞争质子泵上的结合位点能够抑制胃壁细胞分泌胃酸, 其独特的作用机制及药动学特征, 可显示出优于PPIs的特性, 如无需胃酸激活、起效更快、结构稳定、抑酸效果持久、不良反应少和个体差异小等优点。P-CAB由多种酶代谢, 主要经CYP3A4(部分通过CYP2C19、CYP2B6、CYP2D6)及胆盐磺基转移酶代谢。总的来说, P-CAB不受CYP2C19基因多态性影响^[23]。且口服10 mg伏诺拉生, 每日一次, 已在日本被批准用于预防阿司匹林或非甾体抗炎药引起的胃、十二指肠溃疡愈合后复发。日本及韩国的多项III期临床研究显示: P-CAB在治疗上消化道溃疡、反流性食管炎和根除幽门螺旋杆菌中具备一定有效性, 且拥有较低的不良反应发生率, 有望为治疗酸相关性疾病提供新的选择^[24]。自国内引进P-CAB以来, 大量的相关体内外试验被报道, 与黏膜保护剂联用可能成为存在高危危险因素非甾体消炎药胃溃疡患者的首选治疗方案, 但其国内的推广应用需要更多大样本的实验数据支持。

2.2 黏膜保护剂

胃黏膜保护剂(mucoprotective agents, MP)制剂可增加胃黏膜血流量, 增加黏液和碳酸氢盐的分泌, 增加胃黏膜细胞中前列腺素的合成^[25], 增加胃黏膜和黏液中糖蛋白和磷脂的含量, 从而增加疏水性黏液层, 修复损伤的黏膜上皮, 使黏膜下组织机构修复和重建, 以及提高溃疡愈合质量, 降低复发率。此外, 其他各种黏膜保护剂的黏膜保护机制侧重不同, 硫糖铝、瑞巴派特、替普瑞酮已应用于消化性及医源性溃疡的愈合; 其他如利用基因重组技术获得的表皮生长因子、纳

米索、壳聚糖、重组人生长激素在动物模型中的抗溃疡作用已被证明, 但临床应用有待证实。

2.3 前列腺素类似物

米索前列醇是一种人工合成的前列腺素E1类似物, 已被证明能有效降低非甾体抗炎药相关消化道溃疡的发生及复发^[26,27], 且干扰非甾体抗炎药的抗风湿作用, 已被FDA批准应用。同时, 米索前列醇能有效消除非甾体抗炎药对细胞增殖的抑制作用^[28]。但米索前列醇片服用后容易出现腹痛、腹泻、恶心等胃肠道不良反应, 女性服用还会出现月经量增加、子宫偶发出血等情况^[29,30]。先前一项Meta分析显示, 米索前列醇较安慰剂可降低胃溃疡的相对危险度至76%(RR=0.24, 95% CI=0.19~0.31), 绝对危险度降低了4%(RD=-0.04, 95% CI=0.16~0.11), 800 μg/d和低剂量米索前列醇(400~600 ng/d)均对非甾体抗炎药相关溃疡有效, 高剂量可能对溃疡相关并发症的预防更有效^[12]。

2.4 其他植物制剂或人工合成制剂

天然植物及其衍生物如芩连愈疡汤联合丹参、螺旋藻和麦草、芦荟多糖、酚类二芳基壬烷类化合物(马拉糖酮C、康复新液)、人工或内源性合成物(如含巯基的氨基酸衍生物n-乙酰半胱氨酸)、丙氨酰谷氨酰胺、选择性磷酸二酯酶5抑制剂西地那非等通过各自不同的途径发挥抗氧化、抗凋亡和抗炎的作用, 可减少ROS产生, 从而对NSAIDs相关胃溃疡起效^[31-33]。由此可见, 其他植物制剂或人工合成制剂是未来PPIs等抗溃疡药物的潜在替代品。

3 现状与展望

目前NSAIDs在临床多个科室应用, 其具有解热、抗炎、抗凝、镇痛作用, 尚无其他药物完全替代。但NSAIDs对整个消化道黏膜均存在一定的损伤作用, 会减少黏膜血供, 抑制血栓素的分泌, 破坏黏膜完整性, 导致溃疡、黏膜糜烂, 甚至出现消化道出血^[34-36]。因此, 使用NSAIDs前, 应对患者进行风险评估, 包括胃肠道损伤危险评估和心血管危险评估, 合并多个危险因素的患者需同步检测全血细胞计数、肾功能、肝功能和血压等。除此之外, 临床医师还应充分宣教, 从而提高患者的依从性。而NSAIDs相关胃溃疡的预防

及治疗, 可通过抑制侵袭性因素、增强保护因素或两种策略的组合来恢复黏膜完整性, 之后再决定选择何种药物以及是否需要胃黏膜保护策略。怀疑或确诊非甾体抗炎药相关胃溃疡后非甾体抗炎药应尽量停用, 并建议使用抗溃疡药物。如果非甾体抗炎药不能停用, 建议使用PPIs或前列腺素类似物。应避免非甾体抗炎药与糖皮质激素或抗凝剂一起使用而增加溃疡并发症的风险^[37]。

药物治疗方面, PPIs优于H2RA, 但使用前仍需考虑CYP2C19基因多态性, 可选择埃索美拉唑、雷贝拉唑或P-CAB伏诺拉生等保证胃内较高的酸碱度; 应用COX-2抑制剂的人群中, 患者相关并发症的临床症状更少, 因此可使用选择性COX-2抑制剂替代非选择性COX抑制剂。另一方面, 最低有效剂量选择性COX-2抑制剂是无危险因素服用NSAIDs患者的最佳方案; 合并多个危险因素的患者, 应予以最低有效剂量选择性COX-2抑制剂联合埃索美拉唑、雷贝拉唑或P-CAB伏诺拉生等相对高效抑酸剂+/-MP或低剂量米索前列醇, 以期降低患者用药总时长, 减少副反应发生率, 避免溃疡复发^[38,39]。需注意的是, 治疗过程中患者胃肠黏膜尚未完全修复, 一旦患者在感觉症状和体征消失后便停止使用药物, 此时在某些不良诱因的影响下可能会造成病情反复。

综上, NSAIDs相关胃溃疡的预防及治疗是综合防治方案而非单一药物干预, 因此在治疗前需对患者进行综合评估。同时, 未来需要体内体外更多高质量、大规模的双盲随机对照研究, 进一步明确何时给予药物干预、持续时间、用药剂量、配伍方案, 如何进行实验设计应成为需要思考的问题。此外, 以NO-NSAIDs为代表药物的出现, 为未来非甾体抗炎药研发指明了方向。而新药研发过程中, 由于临床对非甾体抗炎药相关肠病的日益重视, 不仅需要确保减少胃部损伤, 还应避免肠道损伤的发生。

参考文献

- [1] 纪慧. 非甾体抗炎药的临床应用及不良反应分析. 中国现代药物应用, 2018, 12(24): 127-128
- [2] Rayar AM, Lagarde N, Ferroud C, et al. Update on COX-2 selective inhibitors: chemical classification, side effects

- and their use in cancers and neuronal diseases. *Curr Top Med Chem*, 2017, 17(26): 2935-2956
- [3] 刘亚文, 刘红, 吴静. 胃黏膜保护机制与药物研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(10): 8-12
- [4] 辛洪杰, 白杨. NOD样受体在幽门螺杆菌感染和胃癌中的研究进展. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(2): 256-261
- [5] Chang YY, Cheng T, Yang X, et al. Functional disruption of peroxiredoxin by bismuth antiulcer drugs attenuates *Helicobacter pylori* survival. *J Biol Inorg Chem*, 2017, 22(5): 673-683
- [6] Yamagishi Y, Saiki R, Yoshimi T, et al. Gastroprotective effect of enteral nutrition formula in mice injected subcutaneously with indomethacin. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3297
- [7] 田文武, 王心怡, 刘丹, 等. 非甾体抗炎药致胃肠损伤机制的研究进展. *生命的化学*, 2018, 38(2): 250-254
- [8] 袁耀宗, 汤玉茗. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年, 深圳). *中华消化杂志*, 2014, 34(2): 73-76
- [9] Mazhar F, Haider N, Sultana J, et al. Prospective study of NSAIDs prescribing in Saudi Arabia: Cardiovascular and gastrointestinal risk in patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(2): 64-71
- [10] Kim EH, Park SW, Nam E, et al. Comparative efficacy of various anti-ulcer medications after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc*, 2019, 33(4): 1271-1283
- [11] Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(5): 481-496
- [12] Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*, 2016, 51(3): 177-194
- [13] Chu SJ, Yoon KT, Kim JS. Prevention of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug-induced Peptic Ulcers. *Korean J Gastroenterol*, 2020, 76(5): 232-237
- [14] 毛茸, 文卓夫. 非甾体类药物所致的上消化道溃疡的预防-Meta分析. *循证医学*, 2004, 4(4): 220-223
- [15] Pereira-Leite C, Nunes C, Jamal SK, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: a journey toward safety. *Med Res Rev*, 2017, 37(4): 802-859
- [16] Meng R, Chen L, Zhang M, et al. Effectiveness and safety of histamine H2 receptor antagonists: an umbrella review of meta-analyses. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(1): 7-20
- [17] Liu C, Feng BC, Zhang Y, et al. The efficacy of vonoprazan for management of post-endoscopic submucosal dissection ulcers compared with proton pump inhibitors: A meta-analysis. *J Dig Dis*, 2019, 20(10): 503-511
- [18] Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 249
- [19] Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Lond)*, 2021, 21(2): 131-134
- [20] Takeda T, Asaoka D, Tajima Y, et al. Hemorrhagic polyps formed like fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor administration. *Clin J Gastroenterol*, 2017, 10(5): 478-484
- [21] Mori S, Kadochi Y, Luo Y, et al. Proton pump inhibitor induced collagen expression in colonocytes is associated with collagenous colitis. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(9): 1586-1593
- [22] 林晓冬, 韩娟, 马玉奎, 等. 质子泵抑制剂的药理毒理作用研究进展. *医学综述*, 2021, 27(15): 3061-3066
- [23] 李卉, 张宏亮, 黄振光. 伏诺拉生治疗酸相关性疾病的研究进展. *中国新药与临床杂志*, 2022, 41(8): 459-465
- [24] Kawai T, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut*, 2018, 67(6): 1033-1041
- [25] Tsuchiya I, Kato Y, Tanida E, et al. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: Prospective randomized controlled trial. *Dig Endosc*, 2017, 29(5): 576-583
- [26] 郭淦华, 王芳芳, 宋丰前, 等. 替普瑞酮对预防非甾体抗炎药相关性溃疡复发的临床研究. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(7): 806-811
- [27] 刘铁夫, 薄挽澜. 加强对非甾体抗炎药相关性溃疡的研究. *中华消化杂志*, 2003, 23(4): 1-2
- [28] 郑卫红, 王乃功. 米索前列醇的临床应用. *中国药理学通报*, 1998, 14(S1): 94-97
- [29] 官松美, 林子然, 吴彪, 等. 重庆市1463例米索前列醇片不良反应分析. *广东医科大学学报*, 2022, 40(1): 81-84
- [30] 杨传玉, 杨磊, 曾令荣, 等. 米索前列醇片不同给药途径发生不良反应及安全性分析. *海峡药学*, 2022, 32(12): 251-253
- [31] 张馨月, 石莉杰, 李艳英, 等. 口服苓连愈疡汤联合丹参注射液穴位注射治疗非甾体抗炎药相关消化性溃疡脾胃湿热证31例临床观察. *中医杂志*, 2022, 63(21): 2046-2051
- [32] Soliman NA, Zineldeen DH, Katary MA, et al. N-acetylcysteine a possible protector against indomethacin-induced peptic ulcer: crosstalk between antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(4): 396-403
- [33] Boushra AF, Elsayed AM, Ibrahim NA, et al. A comparative study on the possible protective effect of esomeprazole, spirulina, wheatgrass on indomethacin-

- induced gastric ulcer in male albino rats. [Mol Biol Rep](#), 2019, 46(5): 4843-4860
- [34] El-Lekawy AM, Abdallah DM, El-Abhar HS. Alanyl-glutamine heals indomethacin-induced gastric ulceration in rats via antisecretory and anti-apoptotic mechanisms. [J Pediatr Gastroenterol Nutr](#), 2019, 69(6): 710-718
- [35] 刘文杰, 王耀辉, 陈桂星, 等. 芦荟多糖对阿司匹林致小鼠胃溃疡的预防作用. [转化医学电子杂志](#), 2017, 4(3): 30-32
- [36] Basak M, Mahata T, Chakraborti S, et al. Malabaricone C attenuates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulceration by decreasing oxidative/nitrative stress and inflammation and promoting angiogenic autohealing. [Antioxid Redox Signal](#), 2020, 32(11): 766-784
- [37] Barboza KRM, Coco LZ, Alves GM, et al. Gastroprotective effect of oral kefir on indomethacin-induced acute gastric lesions in mice: Impact on oxidative stress. [Life Sci](#), 2018, 209: 370-376
- [38] 胡婷婷, 饶朝龙, 谢晓芳, 等. 康复新液对非甾体抗炎药诱导的人胃黏膜上皮细胞GES-1细胞损伤的影响. [成都中医药大学学报](#), 2019, 42(4): 29-33
- [39] Maziero A G, Aires R, Souza Santos V, et al. Sildenafil attenuates nonsteroidal anti-inflammatory-induced gastric ulceration in mice via antioxidant and antigenotoxic mechanisms. [Clin Exp Pharmacol Physiol](#), 2021, 48(3): 401-411