

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.007
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0037-06

实验研究·论著

环氧酶-2抑制剂对关节炎大鼠小肠黏膜的影响*

陈楠, 丁瑞峰, 黎敏, 吴昆, 贺清

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014010)

摘要: **目的** 探讨环氧酶-2抑制剂对关节炎大鼠小肠黏膜的影响。**方法** 将32只雄性SD大鼠随机分为空白对照组、造模对照组、空白给药组和造模给药组, 造模对照组、造模给药组给予弗氏完全佐剂右后足跖注射, 空白对照组、空白给药组注射等量生理盐水。1周后造模给药组、空白给药组给予选择性环氧酶-2抑制剂塞来昔布(溶于1%甲基纤维素)灌胃28 d, 空白对照组、造模对照组给予等量溶剂。处死大鼠后观察小肠黏膜大体损伤、病理评分, 酶联免疫吸附试验检测末段小肠前列腺素浓度。**结果** 造模对照组与造模给药组模型复制第7天的足周径比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但两组分别与空白对照组和空白给药组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 空白对照组与空白给药组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。空白对照组与造模对照组小肠黏膜损伤面积比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 空白给药组与空白对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。造模对照组、空白给药组和造模给药组间小肠黏膜病理评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 且空白对照组与其他3组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。造模对照组、造模给药组小肠前列腺素浓度较空白对照组降低($P < 0.05$), 造模对照组较空白给药组降低($P < 0.05$)。**结论** 塞来昔布可致大鼠小肠黏膜损伤; 佐剂性关节炎大鼠存在小肠黏膜损伤, 塞来昔布可增加其小肠黏膜损伤面积, 但不增加损伤程度; 塞来昔布对关节炎大鼠与正常大鼠的小肠黏膜损伤相似; 小肠黏膜前列腺素浓度下降可能与全身炎症所致小肠损伤有关, 但可能不是COX-2抑制剂小肠损伤的主要或起始事件。

关键词: 佐剂性关节炎; 小肠黏膜; 选择性环氧酶-2抑制剂; 损伤; 前列腺素

中图分类号: R684.3

文献标识码: A

Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on intestinal mucosa of arthritic rats*

Chen Nan, Ding Rui-feng, Li Min, Wu Kun, He Qing

(The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

Abstract: Objective To establish rat models of adjuvant arthritis and to investigate the effects of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors on small intestinal mucosa. **Methods** Thirty-two rats were randomly divided into the blank control group, model control group, blank administration group and model administration group. The model control group and model administration group were injected with Freund's complete adjuvant at the right rear footpad, and the blank control group and blank administration group were given the same amount of normal saline. After 1 week, the blank administration group and model administration group were given celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, dissolved in 1% methyl cellulose by gavage for 28 days, and the blank control group and model control group were given the same volume of solvents. The gross mucosal injury and pathological scores of small intestinal mucosa were observed after the rats were sacrificed. The level of prostaglandin in the end segment of small

收稿日期: 2021-12-29

* 基金项目: 包头医学院科学研究基金(No: BYJJ-YF 201729)

[通信作者] 丁瑞峰, E-mail: rfding721115@163.com; Tel: 0472-2178768

intestine was detected by ELISA. **Results** There was no difference in the foot perimeter at the 7th day of modeling between the model control group and the model administration group ($P > 0.05$), but the foot perimeter at the 7th day of modeling was different between the former two groups and the blank control group and the blank administration group, respectively ($P < 0.05$). However, no difference was found between the blank control group and the blank administration group ($P < 0.05$). The area of small intestinal mucosal injury was different between the blank control group and the model control group, and also between the blank administration group and the blank control group ($P < 0.05$). The pathological scores of small intestinal mucosa were not different among the model control group, blank administration group and the model administration group ($P > 0.05$), yet those in the former three groups were different from those in the blank control group ($P < 0.05$). The level of intestinal prostaglandin in the model control group and model administration group was lower than that in the blank control group ($P < 0.05$), and that in the model control group was lower compared with the blank administration group ($P < 0.05$). **Conclusions** Celecoxib causes intestinal mucosal injury in rats. The small intestinal injury is present in rats with adjuvant arthritis, and celecoxib may increase the area of small intestinal mucosal injury while not aggravating the degree of injury. The injury induced by celecoxib is comparable between the arthritis and normal rats. The reduction in the level of prostaglandin is potentially associated with the small intestinal mucosal injury caused by systemic inflammation but may not be the primary or initiating event of intestinal injury caused by COX-2 inhibitor.

Keywords: adjuvant arthritis; intestinal mucosa; selective cyclooxygenase-2 inhibitor; injury; prostaglandin

选择性环氧酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂几乎无消化道损伤, 具有抗炎、解热、镇痛作用, 并广泛应用于炎症、疼痛等治疗。有研究显示, COX-2 抑制剂对内窥镜下小肠黏膜损伤率高达 16% ~ 50%^[1-2], 且关节炎可能增加肠病的严重程度^[3]。KATO 等^[4]发现关节炎大鼠短期应用塞来昔布产生了类似于非选择性非甾体抗炎药 NSAIDs 的严重出血性病变。因此本研究通过复制佐剂性关节炎大鼠模型, 研究选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布对佐剂性关节炎大鼠小肠黏膜的影响, 为临床安全用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 一般材料

SPF 级成年雄性 SD 大鼠 32 只, 体质量 500 ~ 600 g, 日龄 210 ~ 240 d, 由北京斯贝福生物技术有限公司提供[实验动物生产许可证号: SCXK(京)2019-0010, 实验动物使用许可证号: SYXK(京)2019-0030]。塞来昔布胶囊购自美国辉瑞公司, 弗氏完全佐剂、甲基纤维素购自美国 Sigma 公司, 二氧化碳培养箱购自美国 Forma 公司, 超净台购自苏州安泰空气技术有限公司, 微量加样器购自德国 Eppendorf 公司, 微量振荡器购自上海楚柏实验室设备有限公司, 烘箱购自德国 MMM 公司, 酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司, PGE2 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.2 方法

1.2.1 分组 将大鼠随机分为空白对照组、造模对照组、空白给药组和造模给药组, 每组 8 只。大鼠饲喂标准的食物和水。温度控制 (20 ± 1) °C、湿度 65% ~ 70%、每天 12 h 明暗交替光照。每天至少对动物进行 2 次健康评估。实验均遵循内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院动物伦理操作规范 (No: BYJJ-YF 201729)。

1.2.2 模型复制 造模对照组、造模给药组给予弗氏完全佐剂 200 μ L 右后足跖注射, 空白对照组、空白给药组注射等量生理盐水。24 h 后造模对照组、造模给药组大鼠右后足跖部明显肿胀, 48 h 后继发性炎症反应示模型复制成功。模型复制 1 周后, 测量大鼠跖围(用无弹力线经第 1 趾根部内侧至第 5 趾根部外侧环绕大鼠右足跖部, 测量足周径)。模型复制 1 周后, 空白给药组和造模给药组给予选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布灌胃 28 d, 空白对照组、造模对照组给予等量溶剂。根据各药物人体有效治疗剂量及预实验结果, 通过人与动物药物剂量换算公式, 计算塞来昔布给药剂量为 20 mg/(kg·d), 将药物溶于 1% 甲基纤维素中, 现用现配, 灌胃容积 5 mL/kg。

1.2.3 标本处理 禁食 24 h 后, 用 10% 水合氯醛 0.1 mL/100 mg 腹腔注射, 麻醉处死大鼠, 仰卧固定于实验台上, 腹部正中切口打开腹腔, 游离小肠组织。取全段小肠, 快速沿肠系膜剪开小肠肠管, 于冰 PBS

液中冲洗干净,将小肠黏膜层向上平铺于纱布上,显微镜下观察小肠大体损伤程度,测量全段损伤面积。取距回盲部10 cm近侧端小肠1 cm,用昆虫针固定于泡沫板,置于40 g/L甲醛液中固定,常规石蜡包埋切片用于苏木精-伊红(HE)染色,镜下观察并进行组织学损伤评分。

1.2.4 肠黏膜组织学病理评分 显微镜下观察病理变化,按CHIU等^[5]方法分为0分:肠黏膜绒毛正常;1分:绒毛顶端上皮出现囊状间隙,并伴毛细血管充血;2分:上皮间隙扩大,中度固有层水肿,中央乳糜管扩张;3分:固有层明显水肿,肠黏膜上皮层细胞变性、坏死,少数绒毛顶端脱落;4分:上皮细胞层变性坏死、脱落,部分绒毛脱落、固有层裸露,毛细血管扩张、充血;5分:绒毛脱落,固有层崩解,出血或溃疡形成。每个样本随机取20个视野,对肠黏膜组织进行评分,取平均数作为最终病理评分。

1.2.5 酶联免疫吸附试验检测小肠前列腺素(PGE2)浓度 提取距回盲部5 cm近侧端小肠,置冻存管中液氮冷冻。从液氮中取出样本,每个样本称取400 mg液氮研磨,然后加入2 mL预冷的PBS,冰浴中超声破碎,5 000 r/min离心5 min,取上清。将各种试剂移至室温(18~25℃)平衡30 min,取浓缩洗涤液,根据当批检测数量,用蒸馏水1:20稀释,混匀后备用。

标准品及质控品第1次使用前先用1 mL蒸馏水溶解,放置混匀后250、125、62.5、31.3、15.6、7.8、3.9 pg/mL依次稀释。将预包被板从密封袋中取出,设1个空白对照孔,不加任何液体,每个标准品依次各设2孔,各孔加入相应标准品150 μL;质控品设2孔,各孔加200 μL;其余各孔直接加待测组织裂解液150 μL。各孔加入PEG2抗体溶液50 μL(空白对照孔除外),充分混匀,贴不干胶片,置37℃温育1 h。不洗板,每孔加入50 μL的PGE2 Conjugate,37℃温育2 h。倒掉酶标板孔中的液体,用漂洗液充分洗涤4次,然后每孔加显色剂A液100 μL,显色剂B液100 μL,振荡混匀后,置37℃避光显色30 min。每孔加终止液100 μL。用酶标仪450 nm波长处测定各孔光密度(optical density, OD)值,PGE2浓度与OD450值之间呈正比,通过绘制标准曲线计算出小肠黏膜中PGE2浓度。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件。计量资料以中位数和四分位间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,比较用H检验,两两比较用Nemenyi法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察

空白对照组大鼠饮食、活动、大便正常。造模对照组、造模给药组模型复制第2天开始出现右后足红肿、皮温升高、关节肿胀、变形,第10天出现左后足肿胀(未注射),后受累关节逐渐僵硬变形。用药后造模给药组右后足周径逐渐变小,造模给药组第2天出现懒动,部分排便不成形,无明显食欲下降、毛发枯燥等。

2.2 各组模型复制第7天足周径比较

造模对照组模型复制第7天足周径为4.6(4.6, 4.8)cm、造模给药组为4.8(4.6, 4.8)cm,空白对照组为3.0(2.9, 3.0)cm、空白给药组为3.0(2.9, 3.0)cm,经H检验,差异有统计学意义(H=24.229, P=0.000),进一步两两比较,造模对照组与造模给药组比较,差异无统计学意义(P>0.05),但两组分别与空白对照组和空白给药组比较,差异有统计学意义(P<0.05),空白对照组与空白给药组比较,差异无统计学意义(P>0.05)(见图1)。



图1 关节炎大鼠模型复制第7天

2.3 各组小肠黏膜损伤面积比较

空白对照组大鼠未见明显小肠损伤。造模对照组、空白给药组和造模给药组大鼠小肠黏膜可见节段性、斑片状黏膜充血发红,均未见明显溃疡、典型非甾体抗炎药隔膜形成、肠腔狭窄及局部肠坏死、穿孔等。空白给药组和造模给药组小肠

黏膜损伤多发生于小肠远端。各组小肠黏膜损伤面积比较, 差异有统计学意义 ($H=25.966, P=0.000$), 模型给药组损伤面积最大, 其分别与空白对照组、模型对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 空白给药组与空白对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠小肠黏膜损伤面积、病理评分比较

[$n=8, M(P_{25}, P_{75})$]

组别	损伤面积/mm ²	病理评分
空白对照组	0.0(0.0,0.0)	0.0(0.0,0.0)
造模对照组	47.5(41.5,59.0)	2.5(2.0,3.0)
空白给药组	60.5(56.0,75.2)	2.0(2.0,3.0)
造模给药组	128.5(103.2,145.2)	3.0(2.0,3.0)

2.4 各组小肠黏膜病理评分比较

空白组小肠黏膜组织形态正常, 绒毛完整无脱落。造模对照组、空白给药组和造模给药组小肠黏膜组织结构异常, 改变程度不一, 可见绒毛顶端上皮出现囊状间隙, 并伴有毛细血管充血, 上皮间隙扩大, 中度固有层水肿, 中央乳糜管扩张, 肠黏膜上皮层细胞变性、坏死, 少数绒毛顶端脱落等。各组小肠黏膜病理评分比较, 差异有统计学意义 ($H=20.305, P=0.000$), 进一步两两比较, 造模对照组、空白给药组和造模给药组组间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且 3 组与空白对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 2 和表 1。

2.5 各组小肠黏膜前列腺素浓度比较

空白对照组、造模对照组、空白给药组和造模

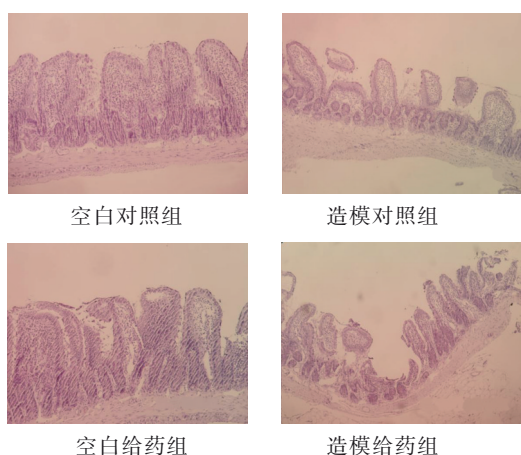


图 2 各组小肠黏膜组织病理图 (HE 染色 $\times 400$)

给药组 PGE2 分别为 105.02 (94.56, 125.10)、26.27 (30.02, 33.89)、57.24 (53.81, 62.89) 和 35.08 (34.39, 36.76) pg/mL, 经 H 检验, 差异有统计学意义 ($H=29.091, P=0.000$), 进一步两两比较, 造模对照组、造模给药组较空白对照组降低 ($P<0.05$), 造模对照组较空白给药组降低 ($P<0.05$)。

3 讨论

NSAIDs 小肠损伤主要造成隐匿性失血或吸收不良、低白蛋白血症等。既往有较多研究证实了传统的非选择性 NSAIDs 如双氯芬酸、常因消化道穿孔、腹膜炎等导致大鼠在较短的灌胃疗程中死亡^[6]。

本研究证明, 选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布对大鼠小肠黏膜有一定的损伤作用, 大体表现为黏膜斑片状充血水肿, 病理学表现为小肠黏膜固有层明显水肿, 黏膜上皮层细胞变性、坏死, 少数绒毛顶端脱落等, 与 GOLDSTEIN 等^[1]、MAIDEN 等^[2]的临床研究结果一致。此外, 本研究发现, 塞来昔布的小肠损伤多发生于小肠远端, 其他研究也发现服用 NSAID 或 COX-2 抑制剂患者的小肠远端似乎也是最易发生黏膜损伤的部位, 可能与此部位胆汁酸排泄、细菌群增加有关^[7-8]。

笔者发现佐剂性关节炎大鼠有相似病理程度的损伤, 而造模对照组与空白对照组小肠损伤面积无差异, 可能与样本量不足、因数据不符合正态分布而使用的秩和检验效能较低有关。结合实际及病理评分, 认为造模对照组存在小肠黏膜损伤。风湿病患者 NSAIDs 毒性研究也提示关节炎潜在的炎症状况本身可能与小肠通透性增加有关^[9], 提示佐剂性关节炎导致的全身慢性炎症对小肠黏膜有损伤作用。笔者发现塞来昔布增加了佐剂性关节炎大鼠小肠损伤面积, 造模给药组大鼠发生了较空白给药组大鼠更大面积的小肠黏膜损伤, 但差异无统计学意义, 且病理损伤相似, 提示塞来昔布对关节炎大鼠与对正常大鼠的小肠黏膜损伤是相似的。本研究与 BLACKLER 等^[10]的结论一致, 其发现佐剂性关节炎动物模型对 NSAIDs 引起消化道损害的易感性增加, 但差异无统计学意义。MAIDEN 等^[2]的临床研究也否认了关节炎与 NSAIDs 小肠损伤加重的关联^[2]。

抑制 COX 可减少花生四烯酸转化为前列腺素, 减轻局部炎症和疼痛。另一方面, PGE2 通过增加

小肠黏膜微血管血流量和黏液分泌、抑制白细胞黏附血管内皮等参与消化道黏膜微循环的调节和损伤的修复^[11]。本研究在造模对照组、空白给药组、造模给药组均观察到小肠黏膜 PGE2 浓度降低,可能与小肠黏膜损伤的修复过程导致其 PGE2 耗竭有关。造模对照组和造模给药组较空白对照组 PGE2 浓度降低,差异有统计学意义,提示小肠黏膜 PGE2 浓度可能与关节炎造成的全身慢性炎症-小肠黏膜损伤有关;在空白给药组与空白对照组、造模给药组与造模对照组小肠黏膜 PGE2 浓度比较,差异无统计学意义,说明 PGE2 浓度与 COX-2 抑制相关的小肠黏膜损伤并不一致,提示前列腺素的降低可能不是 COX-2 抑制剂小肠损伤的主要或者起始事件。FORNAI 等^[12]的研究也没有观察到 COX-2 抑制剂对小肠黏膜 PGE2 的下调作用, HOLTZ-BEHOFSTITS 等^[13]对小鼠的研究也得到相同的结论,认为 COX-2 缺乏或抑制,并和非选择性非甾体抗炎药的局部作用导致了 NSAIDs 肠病,而不伴有相关的黏膜前列腺素减少。PGE2 在 COX-2 抑制剂/NSAIDs 小肠损伤中的作用在过去的研究中可能被过分夸大。笔者推测 PGE2 变化可能作为小肠损伤的结果反过来调节了 COX-2 的表达。近期已有研究证明,在肠道炎症过程中, PGE2 可通过 EP2 受体对 COX-2 的表达起反馈调节作用^[14]。

传统观念认为,双氯芬酸、吲哚美辛等非选择性 NSAIDs 因抑制了生理性 COX-1 而具有明显的胃肠黏膜损伤,选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布等因其几乎不抑制 COX-1、主要抑制炎症部位病理性 COX-2 而无胃肠道损伤。但基础实验表明,COX-2 基因敲除小鼠与 40%~50% 的小肠损伤有关,表现为肠道通透性增加和黏膜炎症,20%~30% 的 COX-2 基因敲除小鼠死于自发性小肠穿孔和脓毒症;野生型动物长期使用塞来昔布的损伤与 COX-2 基因敲除小鼠相似,长期的 COX-2 缺乏或抑制与肠道病变有关,提示 COX-2 在维持小鼠小肠黏膜完整性方面具有一定的作用。COX-2 阳性细胞主要分布在肠绒毛的根部固有层,正常大鼠 COX-2 的最高表达水平位于回肠盲肠结合部回肠侧^[15],这也为解释 COX-2 抑制剂相关小肠远端损伤提供了一种机制。

目前较公认的三重打击学说提出以下三步:
①NSAIDs 与磷脂相互作用直接损伤肠上皮细胞,

线粒体氧化磷酸化解偶联;②破坏细胞紧密连接 Occludin 蛋白,肠通透性增加;③肠腔内细菌、胆汁等侵袭因子加重小肠黏膜损伤。其中较突出的有 COX-2 抑制剂的其他药物特性^[16],如局部刺激性(破坏细胞膜和黏液磷脂^[12]、线粒体氧化磷酸化解偶联等)或肠道细菌作用(通过多种机制加重 NSAIDs 引起的黏膜损伤,包括溃疡愈合受损和促进 NSAIDs 的肠肝再循环)。有研究证明塞来昔布有直接的抗革兰阳性菌作用^[17],革兰阳性的乳酸菌和双歧杆菌可通过改善肠道屏障功能、抑制炎症减轻肠道损伤,而革兰阴性菌可诱发 Toll 样受体-4 依赖的炎症反应^[18]。肠道炎症也通过多种机制改变微生物群,包括产生活性氧或改变营养,例如增加受损上皮细胞释放乙醇胺并将其转化为氨。因此,虽有异质性结论塞来昔布对绝经后妇女粪便微生物群的组成、丰富度和多样性没有影响^[19]。肠道菌群失调也可能与 COX-2 抑制剂或 NSAID 肠病有关,这可以部分解释上下消化道的 COX-2 抑制剂安全性之间的差异。

COX-2 抑制剂的小肠黏膜损伤具有相当大的个体变异性^[20],目前还没有足够的研究表明塞来昔布长期应用的安全性或有效性,所以在获得进一步证据之前,对可能存在黏膜防御损害的关节炎患者的治疗决策中,应尽量避免长期使用包括 COX-2 抑制剂在内的 NSAID,减少合并用药,并予以适当的监测。益生菌、甲硝唑、磺胺吡啶、米索前列醇、瑞巴派特、替普瑞酮等被提出用于 NSAID 肠病的保护^[21-22],但保护程度受到不良反应、潜在耐药性或研究不足的限制,需要进一步的探讨。

综上所述,本研究证明 COX-2 抑制剂对大鼠小肠黏膜具有一定的损伤性,这可能与 COX-2 抑制、药物局部刺激性、肠黏膜通透性增加、肠道菌群失调等多种因素有关,而 PGE2 可能并不是 COX-2 抑制剂小肠损伤的主要或者起始事件, PGE2 在 COX-2 抑制剂小肠损伤中的作用在过去的研究中可能被过分夸大。

参 考 文 献 :

- [1] GOLDSTEIN J L, EISEN G M, LEWIS B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3: 133-141.

- [2] MAIDEN L, THJODLEIFSSON B, SEIGAL A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 1040-1045.
- [3] TACHECÍ I, BRADNA P, DOUDA T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36: 1557-1561.
- [4] SHINICHI K, YOSHIHIRO O, KENJI K, et al. Ulcerogenic influence of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in the rat stomach with adjuvant-induced arthritis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(2): 503-509.
- [5] CHIU C J, MCARDLE A H, BROWN R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal[J]. *Arch Surg*, 1970, 101(4): 478-483.
- [6] 丁瑞峰, 郭元虎, 韩文鹏, 等. NSAIDs 相关性大鼠小肠黏膜 PGE₂、COX 的表达及药物保护机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(30): 3241-3246.
- [7] ISHIHARA M, OHMIYA N, NAKAMURA M, et al. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 538-547.
- [8] FLICEK K T, HARA A K, de PETRIS G, et al. Diaphragm disease of the small bowel: a retrospective review of CT findings[J]. *Am J Roentgenol*, 2014, 202: W140.
- [9] ARRIETA M C, BISTRITZ L, MEDDINGS J B. Alterations in intestinal permeability[J]. *Gut*, 2006, 55: 1512-1520.
- [10] BLACKLER R, SYER S, BOLLA M, et al. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7: e35196.
- [11] BJARNASON I, SCARPIGNATO C, HOLMGREN E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154: 500-514.
- [12] FORNAI M, ANTONIOLI L, COLUCCI R, et al. NSAID-induced enteropathy: are the currently available selective COX-2 inhibitors all the same[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 348: 86-95.
- [13] HOTZ-BEHOFSTITS C, SIMPSON R J, WALLEY M, et al. Role of COX-2 in nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rodents[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45: 822-827.
- [14] GOLDEN J, ILLINGWORTH L, KAVARIAN P, et al. EP2 receptor blockade attenuates COX-2 upregulation during intestinal inflammation[J]. *Shock*, 2020, 54: 394-401.
- [15] HAWORTH R, OAKLEY K, MCCORMACK N, et al. Differential expression of COX-1 and COX-2 in the gastrointestinal tract of the rat[J]. *Toxicol Pathol*, 2005, 33: 239-245.
- [16] LÁZÁR B, BRENNER G B, MAKKOS A, et al. Lack of small intestinal dysbiosis following long-term selective inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib in the rat[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 251.
- [17] THANGAMANI S, YOUNIS W, SELEEM M N. Repurposing celecoxib as a topical antimicrobial agent[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 750.
- [18] KAMADA N, SEO S U, CHEN G Y, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 321-335.
- [19] BOKULICH N A, BATTAGLIA T, ALEMAN J O, et al. Celecoxib does not alter intestinal microbiome in a longitudinal diet-controlled study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22: 464-465.
- [20] FUJIMORI S, FUKUNAGA K, TAKAHASHI A, et al. Bactericidal/permeability-increasing fold-containing family b member 4 may be associated with NSAID-induced enteropathy [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64: 401-408.
- [21] XIAO X, NAKATSU G, JIN Y, et al. Gut microbiota mediates protection against enteropathy induced by indomethacin[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40317.
- [22] XU N, ZHANG C P, JING L L, et al. Protective effect and mechanism of rebamipide on NSAIDs associated small bowel injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107136.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈楠, 丁瑞峰, 黎敏, 等. 环氧酶-2 抑制剂对关节炎大鼠小肠黏膜的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 37-42.

Cite this article as: CHEN N, DING R F, LI M, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on intestinal mucosa of arthritic rats[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(8): 37-42.