

刘京, 陈勤勤, 刘国芳, 等. 阿司匹林对比格犬消化系统的毒性作用研究 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (4): 130-138.

LIU J, CHEN Q Q, LIU G F, et al. Damaging effects of aspirin on the canine digestive system [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (4): 130-138.

阿司匹林对比格犬消化系统的毒性作用研究

刘京¹, 陈勤勤², 刘国芳¹, 林家琪¹, 郝盼¹

(1. 江苏农林职业技术学院, 江苏 句容 212400;

2. 上海信元动物药品有限公司, 上海 201700)

摘要: 为研究阿司匹林对犬消化系统的损伤作用, 选取 18 只健康比格犬, 年龄 2 岁, 随机均分成 3 组, 即 Asp0 组、Asp10 组和 Asp25 组, 分别给予每千克体重 0、10、25 mg 阿司匹林进行饲喂, 每天 2 次, 连续给药 21 d。结果: 与 Asp0 组相比, Asp25 组试验犬自第 1 天起粪便呈潜血阳性, 且间歇出现强阳性; 自第 4 天起内窥镜检查评分显著增加 ($P<0.05$); 第 1 周体重和凝血机能显著下降 ($P<0.05$), 血清中免疫相关指标白细胞介素-2 (IL-2) 含量和血清溶菌酶 (LZM) 活性显著下降 ($P<0.05$), 肠道黏膜分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 含量也显著下降 ($P<0.05$); 第 2 周采食量和粪便性状评分显著下降 ($P<0.05$); 试验最后, 胃黏膜层结构消失, 黏膜肌层受损, 黏膜下层水肿, 结缔组织排列结构紊乱, 且肠道黏膜 sIgA 含量显著下降 ($P<0.05$)。Asp10 组试验犬在试验周期内采食量和体重无明显变化; 第 3 周, 粪便性状评分和凝血机能显著高于 Asp25 组 ($P<0.05$), 潜血评分和血清免疫相关指标 (IL-2、LZM 和 sIgA) 显著低于 Asp25 组 ($P<0.05$), 病理组织学显示胃上皮虽有受损, 但黏膜肌层结构完整。综上, 犬口服 25 mg/kg 阿司匹林, 持续给药 21 d, 可引起试验犬采食量和体重下降, 胃黏膜糜烂出血, 出现稀软血便, 机体凝血机能下降, 血清中细胞因子和黏膜免疫蛋白也随之变化, 最终导致消化系统结构和功能损伤。

关键词: 阿司匹林; 犬; 消化系统; 损伤作用

中图分类号: S859

文献标志码: A

文章编号: 0529-5130(2025)04-0130-09

Damaging effects of aspirin on the canine digestive system

LIU Jing¹, CHEN Qin², LIU Guofang¹, LIN Jiaqi¹, HAO Pan¹

(1. Jiangsu Agriculture and Forestry Vocational Technical College, Jurong 212400, China;

2. Shanghai Xinyuan Animal Medicine Co., Ltd., Shanghai 201700, China)

Abstract: To study the damaging effects of aspirin on the canine digestive system, 18 healthy dogs were selected, randomly and equally divided into three groups which were given 0, 10 and 25 mg/kg aspirin in the diet, i. e. the Asp0, Asp10 and Asp25 groups, twice daily for 21 consecutive days. The results showed that, compared with the Asp0 group, the faecal occult blood of the dogs in the Asp25 group became positive from day 1 and got strongly positive intermittently. The endoscopy scores for the dogs were significantly increased from day 4 ($P<0.05$); and their body weight and coagulation function were significantly decreased in the first week ($P<0.05$), as were the serum levels of the immune-related indices interleukin-2 (IL-2) and serum lysozyme activity (LZM) ($P<0.05$). The content of secretory immunoglobulin A (sIgA) in the intestinal mucosa of the dogs also decreased significantly ($P<0.05$). At the end of the experiment, the structure of the gastric mucosal layer in them disappeared, their mucosal muscularis propria was damaged, their submucosal layer was edematous, the arrangement of the connective tissues was disorganized, and the content of sIgA in their intestinal mucosa was significantly decreased ($P<0.05$). In the Asp10 group, there was no significant change in feed intake and body weight during the test. In the third week, the faecal character assessment and coagulation function of the group were higher than those of the Asp25 group, and their occult blood score and serum immune-related indexes (IL-2, LZM, and sIgA) were lower than those of the Asp25 group. The pathological histology showed that the gastric epithelium of the Asp10 group was damaged, but their muscularis mucosa was structurally intact. The above results indicated that oral administration of 25 mg/kg aspirin to dogs for 21 days caused a decrease in food intake and body weight, gastric mucosal erosion and bleeding, appearance of thin and soft bloody stools, a decrease in the body's coagulation function and consequent changes in serum cytokines and mucosal immune proteins, which ultimately resulted in damage to the structure and function of the digestive system of the dogs.

Keywords: aspirin; canine; digestive system; damage effect

收稿日期: 2024-04-29; 修回日期: 2025-01-25

基金项目: 江苏农林职业技术学院科技项目 (2020kj027)

第一作者: 刘京, 男, 博士, 讲师, 主要研究方向动物疾病防治和反刍动物炎症调控网络, E-mail: 825912663@qq.com.

阿司匹林是临床上应用最为广泛的非甾体类抗炎药 (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 之一, 至今已有 100 多年的历史。最初, 阿司匹林应用于解热、镇痛和抗炎, 随着对其药理作用的不断深入研究, 发现其在心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、妇产科及眼科疾病治疗中疗效确切。研究表明, 急性心肌梗死发作时受炎症反应的调控, 而炎症因子的高水平表达致使心脏结构与功能发生变化, 应用阿司匹林可减缓心肌组织中炎症细胞聚集, 减轻机体损伤^[1]。美国心脏协会 (AHA) 曾指出“糖尿病是心血管疾病”, 因为糖尿病患者发生缺血性血管事件的概率显著高于非糖尿病患者^[2]。糖尿病患者胰岛 β 细胞存在不同程度的功能减退和体内血栓素分泌的相对增加, 小剂量的阿司匹林通过抑制血小板表面环氧酶 (COX), 阻止血栓素的生成, 延缓动脉血管病变, 从而减少了心血管事件的发生率, 降低糖尿病的发生^[3]。近年来, 随着对阿司匹林研究的深入, 阿司匹林与癌症预防间的关系成为当下研究的焦点。研究发现, 癌细胞产生的前列腺素 E2 (PGE2) 减弱了免疫系统对病变细胞的正常应答^[4], 但阿司匹林可通过抑制 COX 来减少 PGE2 的合成, 重新唤醒免疫系统抑制癌细胞生长。在妇产科和眼科疾病治疗时, 同样是利用阿司匹林具有抑制 COX 及 PGE2 的合成的特性来发挥其治疗作用^[5-9]。

随着阿司匹林在临床上的广泛运用, 其副作用也日益突显。持续口服临床推荐剂量的阿司匹林引起的不良反应包括皮疹、荨麻疹和过敏性休克, 甚至导致肝肾功能损伤和凝血功能障碍^[10-12]。然而, 由于对阿司匹林给药剂量和持续给药时间把握不准确, 阿司匹林对消化系统的损伤更为显著, 表现出胃肠道出血、小肠黏膜损伤、胃溃疡等不良症状, 并引起机体排出稀软血便、采食量下降、体重减轻等一系列变化^[13-14]。阿司匹林引起的消化系统损伤与其能抑制胃壁组织产生 COX 从而减少 PGE2 的合成有关, 合成减少的 PGE2 降低了对胃黏膜细胞有保护作用, 引起胃黏膜损伤。另外, 有研究表明服用阿司匹林导致胃黏膜上皮细胞和血管内皮细胞中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达量上调, 从而引起中性粒细胞和内皮细胞上细胞间黏附分子 (ICAM-1) 表达量增加, 诱导中性粒细胞黏附及白细胞渗出血管壁, 造成胃黏膜内皮细胞的损伤, 使得血流减少。胃黏膜血流在胃黏膜屏障防御中至关重要, 从而造成胃黏膜损伤^[15]。

阿司匹林在兽医临床上被广泛应用, 时常引起比较严重的消化系统损伤。但目前尚未有任何针对其在兽医临床上引起的副作用研究。本研究通过试验犬口服不同剂量的阿司匹林, 并持续给药一段时间, 观察

阿司匹林对试验犬消化系统的损伤作用, 以期探讨阿司匹林临床应用的安全剂量和给药持续时间, 为临床兽医安全、合理地使用阿司匹林提供可靠依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

试验选取精神状况良好, 体格检查、血常规检查、基础生化检查和粪便潜血检查无异常的比格犬 18 只, 由江苏农林职业技术学院实验动物管理中心提供, 雌雄各半, 体重 9~11 kg, 年龄 22~26 月龄。试验犬在进行试验前已完成体内外驱虫, 传染病疫苗和狂犬疫苗接种。试验开始前常规饲养 1 周, 饲喂全价犬粮, 自由饮水。

1.2 主要药品

阿司匹林片剂 (规格: 0.3 g/片), 由某公司提供; 异氟烷 (批号: 045742), 购自深圳市瑞沃德生命科技有限公司; 舒泰 50 (批号: 6Z48), 购自法国维克宠物保健公司; 硫酸阿托品注射液 (批号: 20220206), 酚磺乙胺注射液 (批号: 20211205), 均购自吉林省华牧动物保健品有限公司。

1.3 主要试剂

尿粪隐血检测试剂盒 (批号: 60403ES60), 购自上海翊圣生物科技有限公司; 4%多聚甲醛固定液 (批号: PH0427), 购自福州飞净生物科技有限公司; 犬白细胞介素 2 (IL-2) ELISA 试剂盒 (批号: FY66016-B), 犬分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) ELISA 试剂盒 (批号: FY66008-B), 犬溶菌酶 (LZM) ELISA 试剂盒 (批号: FY5548-B) 均购自江苏菲亚生物科技有限公司。

1.4 主要仪器

全自动血凝分析仪 (型号: ExC810), 兽用监护仪 (型号: uMEC12 Vet), 均购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司; 全自动生化分析仪 (型号: Catalyst One), 血细胞分析仪 (型号: ProCyte One), 均购自北京爱德士生物科技有限公司; i-STAT 血气分析仪 (型号: i-STAT300G), 购自美国雅培公司; 正置显微镜 (型号: EclipseCi-L), 购自日本 Nikon 公司; 消化系统内窥镜 (型号: VCC), 购自上海奥华内镜股份有限公司; 兽用 B 超仪 (型号: Mylab Seven), 购自意大利百胜集团; 小动物麻醉机 (型号: VMR), 购自美国 Matrx 公司。

1.5 动物分组与给药

阿司匹林片剂用研钵粉碎后, 按试验犬体重计算给药量, 精确称量药粉, 用卵磷脂药包包裹阿司匹林粉剂。将 18 只试验犬分成 3 组, 即 Asp0 组、Asp10 组和 Asp25 组, 每千克体重分别饲喂阿司匹林 0、10

和 25 mg, 每天 09:00、17:00 进行 2 次给药, 连续给药 21 d。

1.6 相关指标测定与检查

1.6.1 采食量

试验周期内, 于每天 09:00、17:00 定量饲喂 300 g 犬粮并将药包混于其中。采食结束后, 如发现药包未被采食, 再行人工饲喂。称量每只食盆中剩余犬粮重量, 计算每只犬每顿采食量, 并以周为单位, 计算该周每只犬每顿平均采食量。

1.6.2 体重变化

试验周期内于每天 09:00 前称量试验犬体重。以周为单位, 计算该周内每组犬的平均体重变化。体重变化率 = (检测日体重 - 初始体重) / 初始体重 × 100%。体重变化率 > 0 表示体重增加, 体重变化率 < 0 表示体重减轻。

1.6.3 粪便性状评估

每天给予犬一定的自由活动时间, 其间观察犬排泄情况, 对粪便进行拍照记录, 用于粪便性状评分。以周为单位, 计算该周内每组犬的平均粪便性状评级。粪便性状评级标准如表 1。同时采集部分粪便保存于离心管中, 用于粪便潜血检查。

表 1 粪便性状评级标准

等级	粪便性状
1	干, 硬, 碎裂
1.5	干, 硬
2	成形良好, 捡起来不会留下印记
2.5	成形良好, 捡起来会留下印记
3	有水分, 有一点不成形
3.5	有较多水分, 快要不成形
4	几乎不成形
4.5	下痢, 但少许部分仍有一点形出现
5	水样下痢

1.6.4 粪便潜血检查

选用尿粪隐血检测试剂盒 (联苯胺法) 对采集的粪便进行潜血检查。操作步骤如下: 滴加试剂一 (邻联甲苯胺溶液) 2~3 滴于白瓷板上; 滴加试剂二 (过氧化氢) 1~2 滴, 如不变色, 立即挑取粪便少许与上述试剂混合; 观察结果。结果判定方法及评分如表 2 所示, 为避免误差, 每份样品由 3 人独立对粪便潜血进行结果判定和评分, 取平均值。

1.6.5 血凝检查

于试验第 7、14、21 天, 采集犬 2 mL 血液保存于抗凝管内, 轻轻混匀, 置于 4 °C 环境下保存。采用全自动凝血分析仪 (型号: RAC-030, 深圳雷杜生

命科学股份有限公司) 检测凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、部分凝血酶原时间 (APPT) 及纤维蛋白原 (FBG) 浓度。

表 2 尿粪隐血检测试剂盒结果判定及评分

表现	结果判定	评分
3 min 后不显蓝绿色	阴性 (-)	1
30~60 s 内显蓝色	弱阳性 (+)	2
10 s 内显蓝绿色	阳性 (++)	3
10 s 内显深蓝色	强阳性 (+++)	4

1.6.6 血清免疫指标的测定

于试验第 7、14、21 天, 采集试验犬 2 mL 血液, 室温下自然凝固, 2 000~3 000 r/min 离心 20 min 后收集上层血清, 依据 IL-2 和 LZM ELISA 试剂盒说明书操作流程测定血清中 IL-2 含量和 LZM 活性。

1.6.7 内窥镜检查

于试验第 4、11、18 天上午进行胃内窥镜检查。静脉注射舒泰诱导麻醉, 异氟烷吸入维持麻醉。具体操作方法是: 打开口腔, 将内窥镜镜头从咽部送进食管, 缓慢向胃推进; 当到达贲门时, 适当充气使贲门打开, 以便内窥镜镜头进入胃内; 进入胃后, 再缓慢插入到幽门口前端, 此时, 按压充气按钮使胃充气展开, 边退镜边转动镜头, 按幽门和幽门前、胃切迹、胃大弯和贲门的顺序详细观察每个区域的病变情况, 并随时拍照记录, 以便后期对胃损伤进行评分。需要注意的是, 在评估边界病变时, 注意将其分配到最合适的区域, 在评估相邻区域时, 不要将任何病变重复计算。对每个区域进行评估, 并按 1~12 分制评分, 如表 3^[16], 为避免误差, 胃镜检查评分由 3 人独立进行, 取平均值。

表 3 胃黏膜损伤评分依据

胃黏膜损伤情况	得分
正常	1
1 个黏膜出血点	2
2~5 个黏膜出血点	3
>5 个黏膜出血点	4
弥散性黏膜出血	5
1~2 个糜烂灶	6
3~5 个糜烂灶	7
>5 个糜烂灶	8
1 个溃疡灶	9
2 个溃疡灶	10
3 个或更多溃疡灶	11
穿透性溃疡	12

1.6.8 病理组织学检查

试验结束后,分别于 Asp0 组、Asp10 组和 Asp25 组中随机选取 3 只犬施行无菌性部分胃切除术。采集犬的病变或疑似病变胃组织样,置于 4%多聚甲醛组织固定液中,然后按照常规方法进行病理切片的制备,HE 染色,在显微镜下观察胃病理组织切片。

1.6.9 肠道黏膜 sIgA 含量测定

试验犬施行无菌性部分胃切除术的同时截取部分空肠组织,并将空肠组织切开后用生理盐水洗净,刮取肠道黏膜置于离心管中, -80 °C 冻存待用,按照犬 sIgA ELISA 试剂盒说明书操作流程测定空肠黏膜 sIgA 含量。

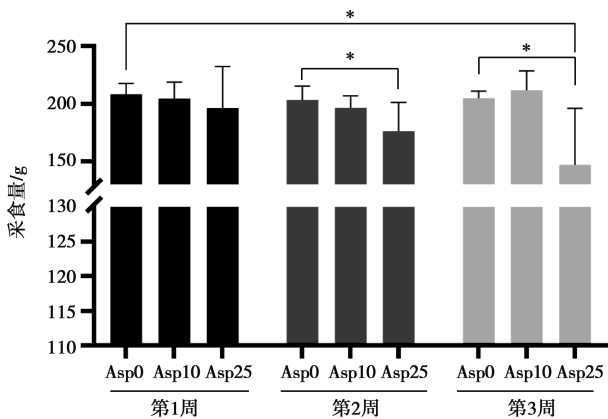
1.7 数据统计分析

采用 SPSS 25.0 软件对所测数据进行统计分析,试验数据以“平均数±标准差”表示。采用单因子方差分析, LSD 法进行多重比较。

2 结果与分析

2.1 采食量变化情况

如图 1 所示,在整个试验周期内, Asp0 组和 Asp10 组采食量变化不显著 ($P>0.05$)。在第 2、3 周,与 Asp0 组相比, Asp25 组采食量均显著下降 ($P<0.05$),而 Asp10 组变化不显著 ($P>0.05$)。与第 1 周 Asp0 组相比,第 3 周 Asp25 组采食量显著下降 ($P<0.05$)。



注: * 表示 $P<0.05$, 下同。

图 1 采食量变化

2.2 体重变化情况

如图 2 所示,与第 1 周 Asp0 组相比,整个试验

周期内, Asp25 组试验犬体重呈下降趋势,差异显著 ($P<0.05$),且随着试验的进行,每周丢失的体重不断增加。但 Asp10 组试验犬体重变化率在试验周期内为正值,表明该组体重呈小幅度上升趋势。

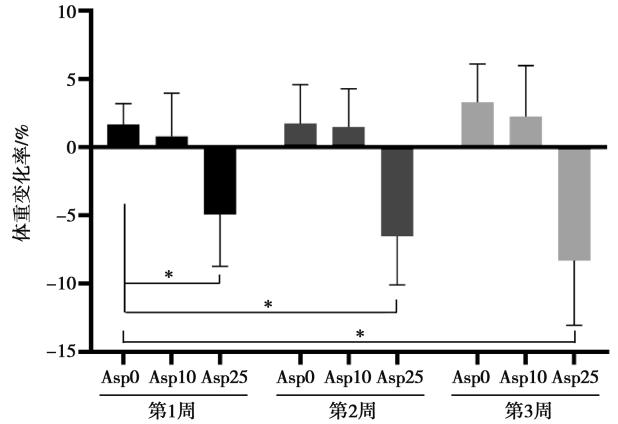


图 2 体重变化率

2.3 粪便性状评分

如表 4 所示,与 Asp0 组相比,第 3 周 Asp10 组粪便性状评级显著下降 ($P<0.05$),而 Asp25 组试验犬在第 2 周粪便性状评级已经出现显著下降 ($P<0.05$)。

表 4 粪便性状评级

组别	第 1 周	第 2 周	第 3 周
Asp0	2.83±0.26	2.92±0.20 ^a	2.92±0.20 ^a
Asp10	2.83±0.03	2.76±0.25 ^a	2.35±0.27 ^b
Asp25	2.83±0.53	2.35±0.49 ^b	2.25±0.31 ^c

注: 同列比较,不同字母表示差异显著 ($P<0.05$),相同或无字母表示差异不显著 ($P>0.05$),下同。

2.4 粪便潜血检查

如图 3 所示, Asp0 组在试验周期内,粪便潜血检查始终表现为阴性。Asp25 组试验犬在给药的第 1 天便出现了粪便潜血阳性,在第 5 天达到最高值,然后轻度回落,但始终处于阳性至强阳性范围内,第 16 天起又开始上升,至试验周期的最后 1 d 天达到又一个高峰。Asp10 组试验犬在给药的第 1 天也出现了粪便潜血阳性,且在第 2、3 天 Asp10 组潜血评分高于 Asp25 组,但自第 5 天起,与 Asp25 组相比, Asp10 组试验犬粪便潜血评分始终较低。

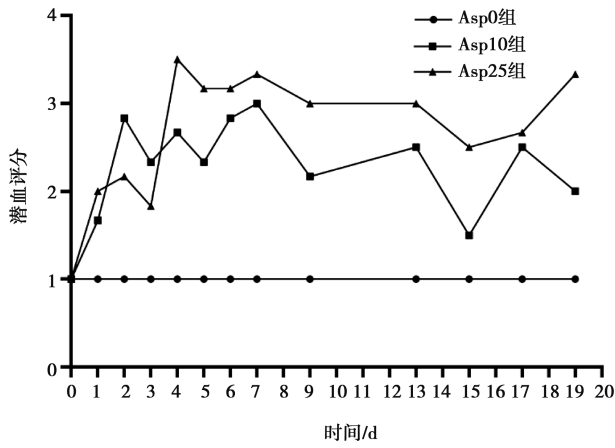


图3 粪便潜血评分

2.5 血凝检查

如图4所示,在整个试验周期内,Asp0组凝血酶原时间、凝血酶时间、部分凝血酶原时间和纤维蛋白原浓度这4个指标随时间变化不明显。与Asp0组相比,Asp10组和Asp25组的凝血酶原时间、凝血酶时间和部分凝血酶原时间明显延长,且随着时间的变化Asp25组均高于Asp10组。但是,与Asp0组相比,Asp10组和Asp25组的纤维蛋白原浓度明显降低,且随着时间的变化Asp25组低于Asp10组。

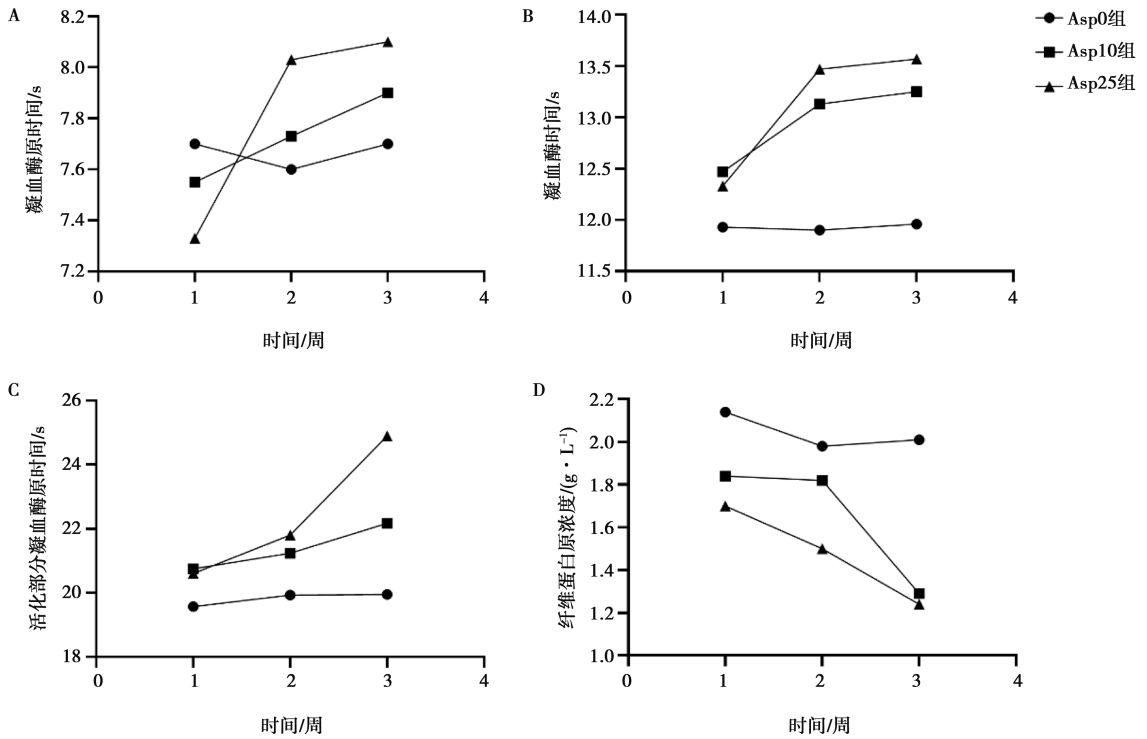


图4 血凝检查结果

2.6 血清免疫指标检测

如表5所示,与Asp0组相比,Asp10组血清中IL-2含量在第21天显著下降 ($P < 0.05$),而Asp25组血清中IL-2含量在第7天就出现显著下降 ($P < 0.05$);与Asp10组相比,Asp25组血清中IL-2的含

量自第7天起即出现显著下降 ($P < 0.05$)。如表6所示,与Asp0组相比,Asp10组血清中LZM活性在第21天显著下降 ($P < 0.05$),而Asp25组血清中LZM活性在第7天就出现显著下降 ($P < 0.05$)。

表5 血清中IL-2水平检测

组别	第0天	第7天	第14天	第21天
Asp0	430.46±11.24	432.54±9.24 ^a	431.12±8.33 ^a	429.15±8.94 ^a
Asp10	428.23±10.21	423.12±9.87 ^a	416.38±7.45 ^a	401.11±12.78 ^b
Asp25	431.71±8.23	410.62±12.76 ^b	389.23±13.24 ^b	326.93±14.21 ^c

pg/mL

表 6 血清中 LZM 活性测定

μg/mL

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
Asp0	8.31±1.22	8.33±0.45 ^a	8.29±1.12 ^a	8.30±0.77 ^a
Asp10	8.25±0.89	8.21±0.42 ^a	7.99±1.07 ^a	7.23±1.97 ^b
Asp25	8.33±0.95	7.35±1.20 ^b	6.84±2.12 ^b	5.37±2.45 ^c

2.7 内窥镜检查

内窥镜检查结果显示, Asp0 组在整个试验周期内并未发现胃出血与胃溃疡的情况 (图 5A、D、G)。与 Asp0 组相比, 第 4、11 天时 (图 5B、C、E、F), Asp10 组和 Asp25 组胃黏膜表面出现出血点。随着时间变化, Asp10 组的黏膜出血在第 18 天逐渐愈合

(图 5H)。而 Asp25 组在试验周期内, 胃黏膜损伤情况较为严重, 黏膜表面逐渐表现出散在点状糜烂 (图 5C), 弥散性出血点 (图 5F) 和局部溃疡 (图 5I)。内窥镜检查评分所示 (图 6), 与 Asp0 组相比, 试验周期内, Asp10 组和 Asp25 组胃黏膜表面出血点数量显著增加 ($P<0.05$)。

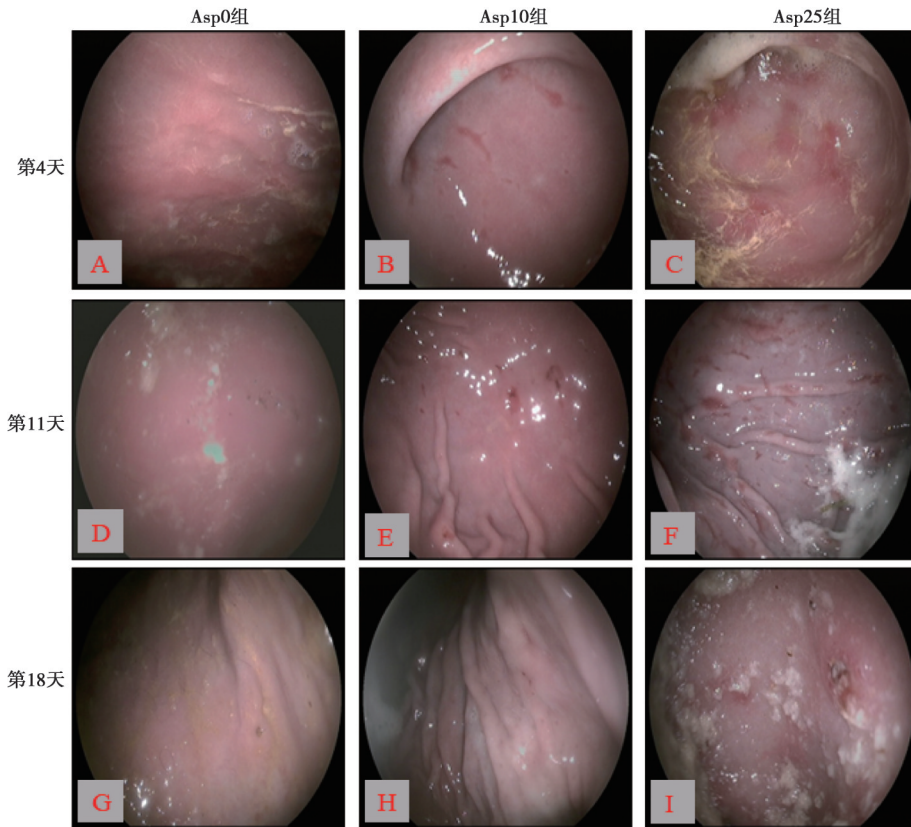
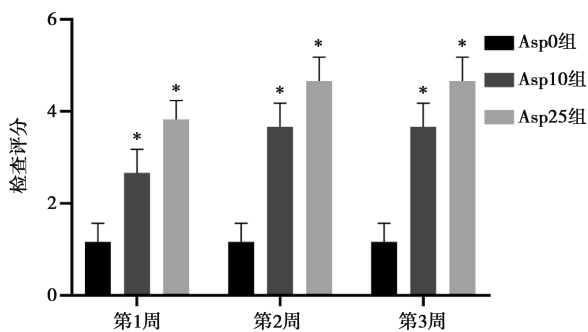


图 5 内窥镜检查结果

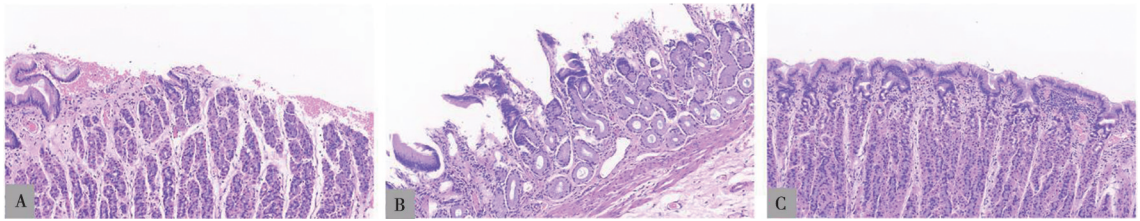


注: 与 Asp0 组比较, * 表示 $P<0.05$, 下同。

图 6 内窥镜检查评分

2.8 病理组织学检查

胃组织病理切片表明, Asp0 组胃黏膜结构仍然完整, 胃壁绒毛上皮细胞排列紧密有序, 未见明显异常 (图 7A)。Asp10 组出现充血出血, 胃上皮细胞受损, 但黏膜肌层结构完整 (图 7B)。Asp25 组溃疡边缘胃黏膜上皮缺损, 固有层暴露、腺体减少、均质化、坏死; 胃底腺顶部消失, 结缔组织增生, 细胞坏死、出血; 溃疡的底部深达黏膜肌层, 固有层消失, 正常的黏膜层结构消失, 黏膜肌层受损, 黏膜下层水肿, 结缔组织排列结构紊乱, 该部位有少量炎性细胞浸润, 细胞坏死、有出血 (图 7C)。



A. Asp0 组; B. Asp10 组; C. Asp25 组。

图 7 犬胃组织病理切片 (HE, 200×)

2.9 肠道黏膜 sIgA 含量测定

如图 8 所示, 与 Asp0、Asp10 组相比, Asp25 组肠道黏膜 sIgA 含量在整个试验周期结束后显著下降 ($P < 0.05$), 但 Asp0 组与 Asp10 组之间的差值不显著 ($P > 0.05$)。

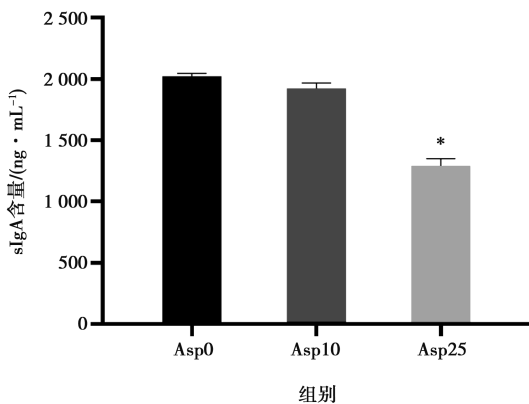


图 8 肠道黏膜 sIgA 含量

3 讨论

阿司匹林是一类常见的非甾体抗炎药, 在兽医临床上可产生中等程度的镇痛作用, 对小动物临床疼痛管理具有重要的意义。尤其是在阿片类药物使用受限的情况下, 非甾体药更是小动物疼痛管理的首选药物^[17]。同时, 因其在体内具有抗血栓作用, 在临床上被广泛用于心血管疾病的预防。近年来有研究表明, 阿司匹林对于食道癌及其他癌症可能存在潜在用途^[18-19]。然而, 作为非甾体抗炎药, 阿司匹林通过抑制 COX 同工酶, 阻断花生四烯酸转化为前列腺素, 发挥抗炎镇痛等作用的同时, 一方面抑制了前列腺素对胃肠道黏膜的保护作用, 产生严重的胃肠道副作用; 另一方面影响了血栓素的合成, 抑制血小板的聚集, 延长凝血时间^[20]。当然, 阿司匹林不恰当的使用还会引起肝肾毒性和关节软骨损伤等副作用。阿司匹林在动物临床上的应用广泛、前景广阔, 但其副作用也给临床用药带来了巨大的挑战, 然而对阿司匹林

在动物临床上的安全使用剂量和给药时间至今未见相关研究报道。本试验通过研究不同剂量的阿司匹林给药持续一段时间对犬消化系统的损伤作用, 以确定阿司匹林的安全使用剂量和给药时间。

3.1 阿司匹林引起凝血抑制

影响凝血的因素主要有凝血因子、纤维蛋白原以及血小板等内在因素, 还有环境温度和血液所接触物体的表面状况等外在因素, 而诸如阿司匹林、肝素、氯比格雷等药物对于凝血的影响主要是通过影响凝血因子和纤维蛋白原等凝血酶引起血液凝固时间延长。凝血酶原及凝血酶激活时间延长导致血小板激活受阻, 致使血小板聚集变慢, 从而使得出血时间延长, 本试验通过凝血检查, 发现与 Asp0 相比, Asp10 组和 Asp25 组的凝血酶原时间、凝血酶时间和部分凝血酶原时间明显延长, 且纤维蛋白原浓度明显降低。提示临床使用阿司匹林会导致犬凝血功能障碍, 因此在临床应用阿司匹林预防血栓性事件发生的同时, 应考虑阿司匹林导致凝血障碍而出现的失血性休克。除了凝血酶活性会对凝血功能产生影响之外, 许多慢性病都能对凝血功能产生一定的影响, 例如肝功能异常可以引起凝血因子合成降低, 脾功能亢进可以引起血小板过多损害及数量下降, 肾功能异常引起的尿毒症可致血液高凝状态及血小板无力, 严重感染可以引起出血倾向^[21], 而服用阿司匹林是否会导致犬肝肾等器官功能障碍进而引起凝血抑制有待进一步研究。

3.2 阿司匹林引起胃损伤

阿司匹林在胃内去离子化后具备脂溶性, 扩散至黏膜上皮细胞, 呈离子形式, 造成黏膜上皮细胞损害。极短时间内黏膜上皮细胞脱落, 致使黏膜通透性增强, Na^+ 、 K^+ 进入细胞内, H^+ 反流进入胃腔, 导致黏膜进一步损害^[22]; 同时, 阿司匹林片剂通过抑制前列腺素的分泌, 致使胃酸和胃蛋白酶的分泌减少, 从而破坏了胃壁黏膜的屏障, 使胃酸腐蚀胃黏膜, 进一步加剧胃黏膜的损伤^[23]。本试验通过胃镜检查发现, Asp10 组和 Asp25 组犬胃内窥镜评分显著升高; 病理组织学检查发现, Asp10 组仅表现胃上皮细胞受

损,而 Asp25 组表现正常的黏膜层结构消失,黏膜肌层受损,黏膜下层水肿等病理变化,证实了阿司匹林对犬胃黏膜存在损伤作用。同时由于阿司匹林的胃损伤作用,Asp25 组试验犬出现采食量显著下降的现象。本研究发现阿司匹林对犬的胃损伤作用存在剂量差异性,相比 Asp25 组,Asp10 组胃黏膜表面出血点较少,且未出现明显溃疡灶表现。由此推断,10 mg/kg 的给药剂量是临床使用阿司匹林治疗时相对比较安全的剂量,但也不能忽视该剂量对犬的副作用,因此在使用阿司匹林进行临床治疗时,可辅之以制酸类药物,如奥美拉唑、雷尼替丁等通过降低胃酸的分泌以减轻阿司匹林对消化系统的损伤作用。同时,阿司匹林治疗早期可考虑补充少量前列腺素,并给予犬易消化日粮,少量多次喂饲,若症状严重或怀疑有胃穿孔危险时,应暂时停止用药,以支持疗法治疗。临床使用阿司匹林除了需要严格控制给药剂量外,给药持续时间也不容忽视。有研究表明,缺血性心脑血管病患者连续服用 75 mg/d 肠溶阿司匹林片长达 2 个月,胃镜复查发现,浅表性胃炎、糜烂或出血、胃十二指肠溃疡等消化系统损伤性事件发生率增加了 32.3%^[24]。本研究结果显示,Asp25 组试验犬随着给药时间的延长,胃损伤由糜烂、弥散性出血点逐渐发展为局部溃疡,胃损伤不断加重,与上述研究结论一致。然而,Asp10 组胃损伤在第 3 周内未出现明显加重现象,可见损伤达到高峰后,随着用药时间的延长,胃损伤逐渐修复,这可能与细胞的适应性保护有关,这一研究结果与陈楚雄、张伟等研究结论一致^[25-26]。由此可以推断,在临床使用阿司匹林治疗时,10 mg/kg 的给药剂量持续给药 2 周对犬的副作用达到峰值,自此胃肠道损伤将维持或逐渐降低,临床医生可据此合理安排用药。

3.3 阿司匹林引起肠道黏膜免疫抑制

小肠不仅是动物体重要的消化器官,其黏膜也是机体抵御外界病原微生物入侵的重要防线。然而阿司匹林进入胃和十二指肠被分解后,通过血液循环聚集在小肠道表面血管,不仅加剧了肠道的损伤,导致肠道通透性升高,还会抑制内源性前列腺素的产生,破坏肠道黏膜上皮的免疫屏障功能。动物肠道损伤导致肠道绒毛的坏死,影响了对饲料的消化利用,直接表现为动物体重的下降^[27]。本试验中 Asp25 组犬体重下降,粪便稀软带血可能是因为阿司匹林进入肠道后,破坏了肠绒毛完整性,损伤了胃黏膜,导致营养物质的利用率下降,水分的重吸收下降,黏膜出血。肠道损伤除了表现肠绒毛形态变化外,还会影响一些细胞因子和免疫蛋白的分泌。IL-2 主要由活化的 T 淋巴细胞分泌,参与机体的免疫应答和免疫调节,可

以增强细胞的免疫功能^[28]。sIgA 在正常肠黏膜淋巴组织中大量存在,其含量是评价肠黏膜免疫力强弱的标志之一。当肠黏膜受到抗原刺激时就会激活黏膜免疫应答,由 B 淋巴细胞产生大量的 sIgA,增强肠道的免疫屏障作用^[29]。然而,肠道损伤会破坏黏膜免疫系统,肠道黏膜 sIgA 的分泌量减少,降低了动物的免疫力。本试验研究结果显示,与 Asp0 组相比,Asp25 组犬血清中 IL-2 的浓度和肠道黏膜 sIgA 含量在整个试验周期内显著下降,而 Asp10 组直至试验最后才表现出显著差异,这表明 25 mg/kg 的阿司匹林对犬消化系统造成严重的损伤,导致机体免疫系统功能下降,而 Asp10 组至少在前 2 周机体免疫系统功能下降不显著。LZM 可以有效地水解致病菌的黏多糖,进而溶解细菌。何建伟等^[30]在急性损伤大鼠进行的干预试验中,提出 LZM 活性量的升高可以降低炎症因子对机体的损伤程度。可见 LZM 的活性直接反应机体的免疫能力。然而,肠道损伤同样会影响 LZM 的活性,本试验中,血清 LZM 活性变化趋势与上述 2 个免疫相关指标一致。通过以上分析发现,口服 25 mg/kg 的阿司匹林可使犬血清 IL-2 含量、肠道黏膜 sIgA 含量及血清 LZM 活性显著降低,表明阿司匹林可以通过破坏肠道的黏膜屏障进而降低犬的免疫力。

4 结论

犬口服 25 mg/kg 阿司匹林,持续给药 21 d,可引起试验犬采食量和体重下降,胃黏膜糜烂出血,出现稀软血便,机体凝血机能下降,血清中细胞因子和黏膜免疫蛋白随之变化,最终导致消化系统结构和功能损伤。阿司匹林给药剂量为 10 mg/kg,持续给药 2 周时,试验犬临床不良反应表现不明显,引起的胃肠道损伤程度更轻,对肠道黏膜的免疫抑制作用较小,可以作为犬临床使用阿司匹林的推荐用法,但仍需密切关注消化道相关症状和指标,及时调整用药疗程。

参考文献:

- [1] FOGELMAN S M, SCHMIDER J, VENKATAKRISHNAN K, et al. O- and N-demethylation of venlafaxine *in vitro* by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 20 (5): 480-490.
- [2] DZESHKA M S, SHANTSILA A, LIP G Y. Effects of aspirin on endothelial function and hypertension [J]. *Current Hypertension Reports*, 2016, 18 (11): 83.
- [3] 王云鹏. 阿司匹林临床应用的新进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12 (2): 3.
- [4] 陈阳,曹平安,曹佃丽,等. 阿司匹林防治大肠癌的最新进展

- [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7 (21): 9668-9670. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.21.063.
- [5] 赵敏, 常才. 阿司匹林在妇产科的应用 [J]. 国外医学 (妇产科学分册), 2007, 39 (6): 391-394.
- [6] HONG Y, WANG J, LIU B, et al. Protective effect of aspirin against dexamethasone-induced cataract in cultured rat lens [J]. *Ophthalmic Research*, 2006, 38 (5): 303-308.
- [7] ANTONELLA M, MARIA M R, OLGA C, et al. Cognitive impairment and age-related vision disorders: their possible relationship and the evaluation of the use of aspirin and statins in a 65 years-and-over sardinian population [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6: 309.
- [8] JANSEN J T, G VAN R I J, RENARDEL D L J C, et al. Effect of indomethacin in preventing surgically induced miosis [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 1983, 67 (2): 94-96.
- [9] QUINTANA N E, ALLOCCO A R, PONCE J A, et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of cystoid macular edema after uneventful cataract surgery [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2014, 8: 1209-1212.
- [10] 陈晓营. 催产素在无痛分娩过程中的临床应用观察 [J]. 河南医学研究, 2016, 25 (8): 1471-1472.
- [11] NAIDECH A M, ROSENBERG N F, BERNSTEIN R A, et al. Aspirin use or reduced platelet activity predicts craniotomy after intracerebral term care: a systematic review [J]. *Neurocritical Care*, 2011, 15 (3): 442-446.
- [12] PARK J H, KO Y, KIM W J, et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? [J]. *Neurology*, 2012, 78 (6): 421-426.
- [13] 侯飞, 车宏伟, 张宇佳, 等. 阿司匹林临床应用研究进展 [J]. 中国药物评价, 2018, 35 (5): 349-352.
- [14] SUYAMA Y, HANDA O, NAITO Y, et al. Mucus reduction promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2018, 498 (1): 228-233.
- [15] APPELYARD C B, MCCAFFERTY D M, TIGLEY A W, et al. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: role of leukocyte adherence [J]. *American Journal of Physiology*, 1996, 270 (1): 42-48.
- [16] REIMER M E, JOHNSTON S A, LEIB M S, et al. The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1999, 13 (5): 472-477.
- [17] 庞雪林, 王斌, 钟友刚, 等. 非甾体类抗炎药在小动物临床疼痛管理的应用及研究进展 [C] //中国畜牧兽医学学会. 2010年学术年会第二届中国兽医临床大会论文集 (上册). 北京: 中国畜牧兽医学学会, 2010: 4.
- [18] WEIMING H, YAXING S, MINGXIANG F, et al. Aspirin acts in esophageal cancer: a brief review [J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2018, 10 (4): 2490-2497.
- [19] WEBB P M. Does aspirin have a role in management of ovarian cancer? [J]. *Lancet Oncology*, 2018, 19 (8): 1011-1012.
- [20] 宣晓岗, 王贵鹏. 阿司匹林的临床应用及其相关胃肠道不良反应 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15 (A5): 47-48.
- [21] 朱维铭. 凝血机制障碍及其围手术期处理 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30 (2): 81-83.
- [22] 汤新强. 阿司匹林的不良反应 [J]. 辽宁医学杂志, 2007, 21 (6): 363-365.
- [23] 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): 60-63.
- [24] 陈仙萍, 刘宽荣. 小剂量阿司匹林与胃十二指肠黏膜损伤的关系探讨 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15 (23): 698-699.
- [25] 陈楚雄, 马再鸿, 曾美仪. 阿司匹林致老年人上消化道出血的临床药物研究 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3 (19): 26-27.
- [26] 张伟, 吴本俨, 王孟薇. 小剂量阿司匹林胃黏膜损伤与 TNF- α 的表达分析 [J]. 北京医学, 2004, 26 (3): 186-188.
- [27] 徐林芳, 安敏, 沈曼茹, 等. 酪酸梭菌对阿司匹林致大鼠小肠黏膜损伤的影响及机制 [J]. 山东医药, 2018, 58 (24): 37-39.
- [28] 沈乃营, 刘原兴, 刘昌, 等. 大黄素对体外活化淋巴细胞分泌 IL-2 和 IL-4 的影响 [J]. 山东医药, 2008 (32): 76-77.
- [29] 赵雪, 张辉, 刘禹, 等. 分泌型 IgA 对肠道黏膜免疫的研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40 (6): 96-99.
- [30] 何建伟, 刘学谦, 吴朱艳, 等. 远红外陶瓷微珠干预对急性损伤大鼠 LZM、MPO、IL-8 和 IL-10 指标影响的研究 [J]. 广州大学学报 (自然科学版), 2018, 17 (5): 28-34.