

· 综述 ·

# 非甾体抗炎药肠病肠黏膜屏障功能障碍研究及治疗进展

艾丽菲热·吐尔逊塔依<sup>1</sup>, 史甜<sup>2,3</sup>, 高峰<sup>2,3</sup>

1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830011;
2. 新疆维吾尔自治区人民医院消化科, 新疆 乌鲁木齐 830001;
3. 新疆消化系统疾病临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐 830011

**摘要:** 肠黏膜屏障是由机械、化学、免疫和生物屏障共同构成的结构与功能的统一体,其作用是将肠腔内的物质与机体内环境隔离,维持机体内环境的稳定性。四层屏障具有相应的结构基础,通过发挥各自的生物学功能,在机体消化过程中以动态变化的形式选择性地吸收水和营养物质,同时防止肠道细菌异位,发挥免疫功能,有助于维持机体肠道的完整性和免疫稳定状态。非甾体抗炎药(NSAIDs)会通过改变体内多种炎症介质和病理过程损害肠道屏障而引起NSAIDs肠病的发生。本文综述了NSAIDs引起肠黏膜不同屏障功能损伤的机制和基于肠道菌群的防治进展,旨在为预防和治疗NSAIDs引起的小肠黏膜损伤寻找新的研究方向。

**关键词:** 非甾体抗炎药; 小肠损伤; 肠道屏障; 黏膜损伤; 益生元; 短链脂肪酸; 利福昔明; 粪便微生物移植

**中图分类号:** R595.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)03-0451-04

## Research and treatment progress of intestinal barrier dysfunction in non-steroidal anti-inflammatory drugs enteropathy

Ailifeire Tuerxuntayi\*, SHI Tian, GAO Feng

\*Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Corresponding author: GAO Feng, E-mail: xjgf@sina.com

**Abstract:** The intestinal mucosal barrier is a unified structure and function that maintains the stability of the internal environment of the organism, consisting of mechanical, chemical, immune, and biological barriers. Each barrier has corresponding structural foundations, which selectively absorb water and nutrients in a dynamically changing form during the body's digestion process by exerting their respective biological functions, preventing intestinal bacterial ectopia, exerting intestinal immune function, and assisting the body in maintaining intestinal integrity and immune homeostasis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can damage the intestinal barrier by altering various inflammatory mediators and pathological processes in the body. At present, studying intestinal barrier dysfunction has become a hot topic in the field of medical research. This article reviews the mechanism and prevention and treatment progress of intestinal mucosal barrier function damage caused by NSAIDs, aiming to provide reference for the prevention and treatment of intestinal mucosal damage caused by NSAIDs.

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Small intestinal injury; Intestinal barrier; Mucosal injury; Probiotics; Short-chain fatty acids; Rifaximin; Fecal microbiota transplantation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82260116); Special Fund Project for Guiding Local Scientific and Technological Development by the Central (ZYD2022A06); Technological Support Project for Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022E02041)

非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)因其解热、镇痛、抗炎、抗风湿、抗血小板等功效,是临床应用广泛的药物类型之一。然而,NSAIDs的不良反应难

以避免。近年来,研究发现NSAIDs不仅会引起上消化道损伤,还会导致以肠黏膜充血、糜烂和溃疡为损伤特点的下消化道(小肠)损伤,即NSAIDs肠病。肠黏膜屏障由肠道黏膜上

DOI: 10.13429/j.cnki.cjer.2024.03.039

**基金项目:** 国家自然科学基金(82260116); 中央引导地方科技发展专项(ZYD2022A06); 自治区科技支疆项目计划(2022E02041)

**通信作者:** 高峰, E-mail: xjgf@sina.com

**数字出版日期:** 2024-03-04 15:16:53

**数字出版网址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1811.R.20240229.1305.001.html>

皮、黏液层、肠道免疫细胞和肠道微生物组成,能够防止肠内有害物质的入侵。而 NSAIDs 肠病中环氧化酶(cyclooxygenase, COX)、肠道菌群、炎症细胞以及 NSAIDs 的肝肠循环、胆汁和线粒体损伤等致病因素都可能影响肠黏膜屏障的完整性,导致肠道黏膜的炎症反应和组织损伤<sup>[1]</sup>。本文总结了 NSAIDs 肠病肠黏膜屏障改变的特征性表现、可能机制,并探讨了目前基于肠道菌群的 NSAIDs 肠病的治疗及预防的方法,旨在为 NSAIDs 肠病的防治提供新的研究方向。

## 1 NSAIDs 肠病患者肠黏膜屏障功能特征性改变及机制

NSAIDs 可通过多种机制破坏肠黏膜屏障功能,导致肠黏膜通透性升高。其可能的机制总结如下。

**1.1 机械屏障的损伤** 研究表明,NSAIDs 导致小肠黏膜损伤的初步机制为其局部毒性。在与小肠黏液层和磷脂双层相互作用时,会降低小肠黏膜的疏水性,从而破坏磷脂层,并可抑制 COX 和前列腺素(prostaglandins, PGs)的合成,同时还会降低小肠上皮细胞的闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)表达,破坏细胞间紧密连接,导致小肠黏膜通透性的增加,使得胆汁、肠酶和共生细菌等多种管腔侵袭物进入肠道上皮细胞<sup>[1-2]</sup>。破坏磷脂层后,NSAIDs 能够引起线粒体氧化磷酸化解耦联,进而导致细胞内 ATP 浓度降低、钙外流和自由基产生<sup>[3]</sup>。而此主要归因于线粒体通透性过渡孔的开放,导致线粒体肿胀和细胞凋亡或坏死<sup>[4]</sup>。另一项研究表明,内质网应激参与 NSAIDs 诱导的细胞死亡<sup>[5]</sup>,同时,氧化应激加剧的内质网应激会破坏线粒体的形态和功能。

**1.2 化学屏障的损伤** 胆汁及肝肠循环率与 NSAIDs 肠病的严重程度密切相关<sup>[6]</sup>。肝肠循环会导致肠黏膜长时间反复暴露于该化合物及其代谢产物。有研究表明,胆汁酸和 NSAIDs 结合后的毒性相比独立存在时更强<sup>[7]</sup>。正常情况下,胆汁中分泌的胆盐、卵磷脂和胆固醇在一定比例下形成混合微胶粒。而 NSAIDs 可与胆盐结合,增加有毒胆盐胶束的产生,破坏磷脂膜,加剧肠道损伤<sup>[8]</sup>。此外,胆汁在经过肝内代谢后再次进入小肠,与磷脂酰胆碱分子竞争性地结合,或被肠道细菌酶分解产生肠毒性物质,从而加剧 NSAIDs 引起的肠道损伤<sup>[9]</sup>。

**1.3 免疫屏障的损伤** 在 NSAIDs 相关肠病的发生发展过程中,炎症反应占据着核心地位。多数 NSAIDs 的抗炎作用是通过抑制 COX 活性实现的。然而,这一过程会增加白三烯的生成,促进组胺和自由基的释放,导致肠道黏膜损伤<sup>[10]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是介导急性期炎症反应最重要的细胞因子,Fukumoto 等<sup>[11]</sup>的研究发现,注射吲哚美辛后,敲除 TNF- $\alpha$  基因的小鼠的肠道损伤显著减轻,这表明在 NSAIDs 引起肠道炎症损伤过程中 TNF- $\alpha$  过表达是其影响因素之一。肠道存在多种固有防御机制,其中 Toll 样受体 4(Toll-like receptors-4, TLR4)在识别有害菌方面起着重要作用。Nadatani 等<sup>[12]</sup>发现,经双氯芬酸处理后,较对照组小鼠相比,TLR-4 敲除小鼠肠道损伤程度减轻了 80%。同样的,研究表明,注射吲哚美辛可通过 TLR-4 依赖信号途径的激活引起高迁移率蛋白 B1(high mobility group protein, HMGB1)促

炎因子的高表达, HMGB1 在 TLR-4 激活的前提下可以诱发炎症级联反应,在 NSAIDs 肠病中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。

**1.4 生物屏障的损伤** 研究表明,肠道菌群在 NSAIDs 肠病发病中起着至关重要的作用。在一项研究中,应用 NSAIDs 的小鼠肠道细菌出现革兰阴性菌的不平衡生长,当肠道被革兰阴性细菌定植时,容易发生小肠损伤,而没有细菌或只有单一革兰阳性菌的动物很少发生肠道的损伤<sup>[14]</sup>。这表明革兰阴性细菌在 NSAIDs 相关性小肠损害中起着重要作用。小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)定义为每毫升小肠抽吸物细菌培养中的菌落形成单位 $\geq 10^5$  cfu/mL,代表小肠菌群失调<sup>[15]</sup>。Muraki 等<sup>[16]</sup>发现乳糖氢呼气试验(lactulose hydrogen breath test, LHBT)阳性患者与严重的 NSAIDs 诱导的小肠损伤有关。这些结果表明肠道生物屏障的损伤在 NSAIDs 肠病发展过程中的重要性。因此,需要进行更多的研究来证实 SIBO 与 NSAIDs 肠病之间的明确关联来提高对宿主-肠道微生物群和 NSAIDs 如何相互作用的理解。

## 2 NSAIDs 肠病基于肠道菌群的预防与治疗

肠道菌群在 NSAIDs 肠病发病中具有关键作用,因此调节肠道菌群已成为治疗该类肠病的靶点和突破口,相关的新治疗策略正在不断涌现。

**2.1 益生菌及益生元** 益生菌治疗因肠黏膜屏障功能失调引起的肠道疾病是当前研究的热点。研究表明,益生菌可通过调节细菌触发的致病过程来治疗 NSAIDs 诱导的肠病。一项前瞻性随机对照双盲实验的结果显示,益生菌格氏乳杆菌(*Lactobacillus gasseri*, OLL2716)对阿司匹林诱导的小肠损伤有显著的愈合作用,并缓解胃肠道症状<sup>[17]</sup>。另一项针对健康志愿者的随机双盲实验显示,口服短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*, Bif195)可有效降低乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid, ASA)诱导的小肠黏膜损伤<sup>[18]</sup>。此外,关于益生元治疗 NSAIDs 肠病的研究很少,据研究,益生菌长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*, BB536)和益生元乳铁蛋白的组合可预防双氯芬酸引起的肠道损伤<sup>[19]</sup>。可溶性膳食纤维,尤其是果胶、瓜尔豆胶和聚葡萄糖可预防 NSAIDs 肠病的发生<sup>[20]</sup>。基于益生菌、益生元安全性高,人体耐受性佳,且具有较好的可持续性。未来可进行大规模的前瞻性临床试验来评估益生菌及益生元对 NSAIDs 肠病的影响。

**2.2 靶向药物** 短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs)靶向药物是一种新的治疗胃肠道疾病的方法。肠道微生物群来源的代谢产物包括胆汁酸、SCFAs、支链氨基酸、三甲胺 N-氧化物、色氨酸和吲哚衍生物。SCFAs 可以刺激胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)的分泌,通过调节黏膜免疫稳态和能量代谢,从而保护肠黏膜屏障。研究发现,外源性 GLP-2 可以促进小肠溃疡的愈合并预防 NSAIDs 引起的肠病。同时,由于短链脂肪酸受体 FFA3 在胃肠道的肠内分泌 L 细胞和肠神经上表达,研究者进一步假设 L 细胞上 FFA3 的激活可通过释放 GLP-2 和增强十二指肠碳酸氢盐分泌来保护肠

黏膜,结果提示 FFA3 激活通过 GLP-2 途径刺激大鼠十二指肠碳酸氢盐分泌并预防 NSAIDs 诱导的肠病<sup>[21]</sup>。这些研究表明,通过外源性 GLP-2 或增强内源性 GLP-2 的分泌可以有效治疗 NSAIDs 肠病。然而,针对此方法,目前的临床研究还比较有限、安全性和副作用尚未完全确定,仍需进行进一步深入研究其安全适用性。

**2.3 抗生素** 据研究可知,部分抗菌谱覆盖革兰阴性菌的抗生素对于 NSAIDs 所引起的肠道损伤具有预防作用。Colucci 等<sup>[14]</sup>发现经双氯芬酸处理的大鼠,应用利福昔明可通过增加乳杆菌的数量,降低变形菌门和拟杆菌门细菌的数量以及减少组织炎症和氧化应激来显著改善 NSAIDs 诱导的肠道损伤。Scarpignato 等<sup>[22]</sup>评价了利福昔明对健康志愿者服用双氯芬酸 2 周引起的肠道病变的预防作用,发现利福昔明减少了小肠病变的平均数量并防止了较大病变或溃疡的发展。然而,不合理应用抗生素可引起肠道菌群的多重耐药性,诱发微生物紊乱,因此在选择用药时应该重点考虑有害菌对肠黏膜屏障的损伤情况,以便选用合适的药物治疗。

**2.4 中药及天然产物** 大量研究已经证实中药及许多具抗炎和抗氧化特性的天然产物,具有调节肠道菌群和修复肠屏障的作用。例如, *Guiqi Baizhu* decoction(桂芪白术汤)是一种中药复方,研究证实桂芪白术汤不仅可以逆转电离辐射诱导的肠道菌群的组成变化,显著降低脱硫弧菌、拟杆菌和副杆菌的相对丰度,还能促进短链脂肪酸的形成,保持肠黏膜屏障的完整性<sup>[23]</sup>。另外,一项研究发现排脓散提取物可通过调节肠道菌群、恢复肠道屏障功能和减弱 TLR/NF- $\kappa$ B 信号级联,有效改善葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎症<sup>[24]</sup>。白藜芦醇也被证明可以通过诱导 T 调节细胞和抑制 Th17 细胞来调节肠道微生物群从而减轻 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎小鼠模型的结肠炎症和临床症状<sup>[25]</sup>。此外,天然产物副作用少,成本低,安全性高,因此,作为治疗 NSAIDs 肠病的一种潜在疗法,具有很大的发展前景。然而,缺点是治疗效果有限、治疗时间较长、质量和效果难以保证。

**2.5 粪便微生物移植(fecal microbial transplantation, FMT)** 又称粪菌治疗,其基本原理是将健康供体的肠道微生物移植到患者胃肠道内,以重建肠道微生物多样性。有研究提出,与对照组的小鼠相比,FMT 后的小鼠在接触 NSAIDs 时肠道损伤程度及促炎细胞因子水平较未经 FMT 处理后的小鼠低<sup>[25]</sup>,这提示 NSAIDs 肠道损伤可能与肠道微生物群的适应性改变相关。Tanigawa 等<sup>[26]</sup>提出,移植瑞巴派特治疗小鼠的小肠微生物群可以改善咪喹咪唑和奥美拉唑引起的小肠损伤。另一项研究表明,对 NSAIDs 的敏感性增加和肠道通透性增加是可以通过盲肠微生物群移植来实现的<sup>[27]</sup>。但是该方法缺点在于治疗过程较为复杂、存在一定安全风险、可能引起其他不良反应和并发症。因此,在 FMT 中选择合适的肠道菌群可能是一个关键因素,FMT 在 NSAIDs 肠病中的作用还需要进一步研究证实。

**2.6 H<sub>2</sub>S 供体和 NO 供体** 内源性气体信号分子 H<sub>2</sub>S 和 NO

参与血管舒张、神经信号传导和抗氧化应激等<sup>[28]</sup>。因其血管活性和抗氧化作用可缓解 NSAIDs 肠病。一项研究证实,H<sub>2</sub>S 释放的衍生物 ATB-346 可减轻萘普生对 Wistar 大鼠的胃肠毒性<sup>[29]</sup>。此外,提取自大蒜的 H<sub>2</sub>S 供体,可逆转萘普生诱导的大鼠盲肠生态失调,并降低瘤胃球菌科,真杆菌科和肠球菌科的丰度<sup>[30]</sup>。这些结果表明,H<sub>2</sub>S 可能通过调节肠道微生物群来保护 NSAIDs 肠病。此外,Porras 等<sup>[31]</sup>提出 NO 供体 LA-419 可以通过防止细菌易位、增加黏液分泌物和抑制肠道运动来缓解咪喹咪唑诱导的大鼠肠道病变。H<sub>2</sub>S 或 NO 供体药物有望成为改善 NSAIDs 肠病的新选择。

### 3 展望

综上所述,NSAIDs 肠病由多种因素相辅相成,其损伤机制包括 NSAIDs 的直接刺激和激活炎症反应、黏液层和黏附蛋白损伤、细胞凋亡和细胞死亡、肠道菌群紊乱等;最终导致肠黏膜屏障的通透性增加,允许有害物质和微生物侵入肠道,引起肠道炎症和其他疾病。目前治疗 NSAIDs 肠病的方法包括抗生素、益生菌、黏膜保护剂和 FMT 等。然而,目前已有的治疗方法仍存在一些缺陷,如抗生素可能增加细菌耐药性、长期饮用益生菌可能导致机体对其产生依赖性并造成肠道内菌群紊乱,黏膜保护剂可能导致胃肠道反应等。因此,未来的研究可以集中在探索新的治疗方法,如利用天然物质或生物制品调节肠道微生物群、开发新型 H<sub>2</sub>S 或 NO 供体药物等;其中,进一步利用宏基因组分析可以加深对小肠特定微生物群在 NSAIDs 肠病中的作用的理理解,调节肠道微生物群可能为 NSAIDs 肠病提供新治疗策略。同时还应该关注 NSAIDs 诱导的肠道损伤的药物相互作用,建立指南来指导临床处方,以规避药物相互作用后增加伤害的风险。

**利益冲突** 无

### 参考文献

- [1] Wang YJ, Chen Y, Zhang XY, et al. New insights in intestinal oxidative stress damage and the health intervention effects of nutrients: a review[J]. J Funct Foods, 2020, 75: 104248.
- [2] Handa O, Takayama S, Mukai R, et al. A review of the mechanism and prophylaxis of acetyl salicylic acid-induced injury of the small intestine[J]. Free Radic Res, 2018, 52(11/12): 1266-1270.
- [3] Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(3): 175-182.
- [4] Lechuga S, Ivanov AI. Actin cytoskeleton dynamics during mucosal inflammation: a view from broken epithelial barriers[J]. Curr Opin Physiol, 2021, 19: 10-16.
- [5] Chang CY, Li JR, Wu CC, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to indomethacin-induced glioma apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 557.
- [6] Maseda D, Ricciotti E. NSAID-gut microbiota interactions[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1153.
- [7] Wang XL, Tang Q, Hou HQ, et al. Gut microbiota in NSAID enteropathy: new insights from inside[J]. Front Cell Infect Microbiol,

- 2021, 11; 679396.
- [8] Jia W, Xie GX, Jia WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [9] Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 500-514.
- [10] Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48(2): 107-111.
- [11] Fukumoto K, Naito Y, Takagi T, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal injury in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3): 353-359.
- [12] Nadatani Y, Watanabe T, Tanigawa T, et al. High mobility group box 1 promotes small intestinal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs through toll-like receptor 4 [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 98-110.
- [13] Watanabe T, Fujiwara Y, Chan FKL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(5): 481-495.
- [14] Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, et al. Pathophysiology of NSAID-associated intestinal lesions in the rat: luminal bacteria and mucosal inflammation as targets for prevention [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1340.
- [15] Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(4): 1526-1532.
- [16] Muraki M, Fujiwara Y, Machida H, et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(3): 267-273.
- [17] Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, et al. *Bifidobacterium breve* Bif195 protects against small-intestinal damage caused by acetylsalicylic acid in healthy volunteers [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 637-646.e4.
- [18] Suzuki T, Masui AY, Nakamura J, et al. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Digestion*, 2017, 95(1): 49-54.
- [19] Fornai M, Pellegrini C, Benvenuti L, et al. Protective effects of the combination *Bifidobacterium longum* plus lactoferrin against NSAID-induced enteropathy [J]. *Nutrition*, 2020, 70: 110583.
- [20] Satoh H, Hara T, Murakawa D, et al. Soluble dietary fiber protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the small intestine in cats [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(5): 1264-1271.
- [21] Said H, Akiba Y, Narimatsu K, et al. FFA3 activation stimulates duodenal bicarbonate secretion and prevents NSAID-induced enteropathy via the GLP-2 pathway in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(8): 1944-1952.
- [22] Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, et al. Rifaximin reduces the number and severity of intestinal lesions associated with use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Humans [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): 980-982.e3.
- [23] Zhang LY, Zhou T, Zhang YM, et al. *Guiqi Baizhu* Decoction alleviates radiation inflammation in rats by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 9017854.
- [24] Wang K, Guo J, Chang XW, et al. Painong-San extract alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating gut microbiota, restoring intestinal barrier function and attenuating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling cascades [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 209: 114529.
- [25] Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, et al. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(2): 467-480.
- [26] Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245995.
- [27] Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, et al. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 61-71.
- [28] Panthi S, Gautam K. Roles of nitric oxide and ethyl pyruvate after peripheral nerve injury [J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37(1): 20.
- [29] Magierowski M, Magierowska K, Surmiak M, et al. The effect of hydrogen sulfide-releasing naproxen (ATB-346) versus naproxen on formation of stress-induced gastric lesions, the regulation of systemic inflammation, hypoxia and alterations in gastric microcirculation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(5): 749-756.
- [30] Blackler RW, Motta JP, Manko A, et al. Hydrogen sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(4): 992-1004.
- [31] Porras M, Martín MT, Terún E, et al. The nitric oxide donor LA-419 [*S*-(6-nitro-oxi-hexahydro-furo[3, 2-b]furan-3-1-il)thioacetate] prevents intestinal dysmotility, bacterial translocation, and inflammation in a rat model of enteritis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(2): 740-748.