

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.11.10

犬椎间盘病治疗中常用抗炎药物合理应用研究

张 荣, 陈 武*

(北京农学院兽医学(中医药)北京市重点实验室, 北京 102206)

[收稿日期] 2018-05-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 11-0067-05 [中图分类号] S859.796

[摘 要] 犬椎间盘病(IVDD)继发性损伤中的炎症反应过程复杂,临床中如何选用相应药物成为了治疗难点。目前临床常用的两大类用于椎间盘病抗炎治疗的药物包括甾体类与非甾体类抗炎药(NSAIDs),它们的使用一直以来存在很大的争议。了解它们各自的药理特性十分重要,本文结合这两大类药物作用机制及疗效研究展开对二者的合理用药分析,以期为临床 IVDD 抗炎药物的选用提供参考。

[关键词] 犬;椎间盘病;抗炎疗法;糖皮质激素;非甾体类抗炎药

Analysis of Rational Use of Commonly Used Anti-inflammatory Drugs in Clinic for Canine Intervertebral Disc Disease

ZHANG Rong, CHEN Wu*

(Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China)

Corresponding author: CHEN Wu, E-mail: tcvmchenwu@hotmail.com

基金项目: 国家自然科学基金 31372473;18 科技创新服务能力建设-中关村开发实验室项目(5075227115/064)

作者简介: 张 荣,执业兽医师,硕士生,从事小动物临床中西医结合方向研究。

通讯作者: 陈 武。E-mail:tcvmchenwu@hotmail.com

- Sun L D, Xu X L, Yuan F, *et al.* High performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of background values of 4 hormones in milk and chick[J]. Food Science, 2017, 38(22):291-297.
- [12] Jungju Seo, Hye-Young Kim, Bong Chul Chung, *et al.* Simultaneous determination of anabolic steroids and synthetic hormones in meat by freezing-lipid filtration, solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2005, (1067): 303-309.
- [13] Jie Xie, Tao Peng, Ailing Zhu, *et al.* Multi-residue analysis of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in dairy products by liquid chromatography - tandem mass spectrometry using low-temperature cleanup and solid phase extraction[J]. Journal of Chromatography A, 2015, (1012): 19-29.
- [14] 康海宁, 欧阳姗, 林 黎, 等. 液相色谱-串联质谱法检测动物肝肾组织中 3 种雌激素[J]. 色谱, 2012, 30(10): 986-990.
- Kang H N, Ou Y S, Lin L, *et al.* Determination of three estrogens in animal liver and kidney tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2012, 30(10): 986-990.
- [15] Ana Masi, Maria Morales Suarez-Varela, Agustin Llopis-Gonzalez, *et al.* Determination of pesticides and veterinary drug residues in food by liquid chromatography-mass spectrometry: A review[J]. Analytica Chimica Acta, 2016(936): 40-61.
- [16] Goyon A, Cai J Z, Kraehenbuehl K, *et al.* Determination of steroid hormones in bovine milk by LC-MS/MS and their levels in Swiss Holstein cow milk[J]. Food Additives and Contaminants: Part A, 2016, 33(5): 804-816.

(编辑:侯向辉)

Abstract: Because of the complicated inflammatory response process of secondary injury in the course of canine intervertebral disc disease (IVDD), there is a therapeutic difficulty in how to choose anti-inflammatory drugs in the clinic for canine IVDD. At present, two kinds of anti-inflammatory drugs, glucocorticoid and non-steroid anti-inflammatory drugs are commonly used in the clinic, but the evaluations of treatment effects of them are widely disputed. So it is necessary to understand the features and rational use of these two types of drugs. This paper analyzes the rational use of these two drugs by means of combining their mechanism with effect study. Hopefully this will provide some references for the clinic treatment of inflammation in canine IVDD.

Key words: canine; intervertebral disc disease; anti-inflammatory therapy; glucocorticoid; non-steroid anti-inflammatory drugs

犬椎间盘病 (IVDD) 是临床中较常见的脊柱病,其对脊髓的损伤包括原发性损伤及继发性损伤。原发性损伤即机械性损伤,为椎间盘突出或髓核脱出时对脊髓造成的冲击、压迫,而随后的继发性损伤过程,其特点为一系列生化级联反应导致组织损伤范围不断扩大,包括炎症反应、兴奋性中毒、氧化损伤等,这些反应的发生过程及反应剧烈程度各自受多方因素影响或相互影响,继而引发进一步的级联反应,使损伤范围继续扩大,如果不及时有效的加以干预,它们给脊髓带来的伤害将远超原发性损伤。可以说,抑制继发性损伤是治疗 IVDD 的一大难点,也对于病情发展及预后的改善至关重要。椎间盘病造成脊髓损伤后的炎症反应涉及多种炎性因子,反应过程复杂,参与炎症反应的物质多样,其对机体的影响具有双面性,适当的炎性反应能够通过清除细胞碎片并促进细胞再生进而促进损伤的恢复,但过于强烈的炎性反应则可能加重脊髓继发性损伤的严重程度,故临床中的抗炎治疗并非一味的选用强效抗炎药物。

目前兽医临床中对于应对 IVDD 炎症反应的药物主要有两大类,其一是以糖皮质激素为代表的甾体类抗炎药,其二是非甾体类抗炎药 (NSAIDs)。在 IVDD 造成的脊髓损伤中,糖皮质激素除抑制炎性细胞聚集、抑制炎性因子的活化表达等抗炎作用之外,其潜在作用机制还包括抑制脂质过氧化及水解作用,进而缓解神经和微血管膜损伤。这种抑制可能源于类固醇的高脂溶性,并且它的膜稳定性可限制脂质过氧化在磷脂双分子层的连锁反应^[1-3]。除此之外,一些类固醇药物,如甲基强的松龙

(MPSS) 和 21-氨基类固醇,在冲击剂量时,具有维护组织血液流动,维护有氧能量代谢,改善逆转细胞内钙积累,减少神经微丝蛋白的降解,以及增强神经元兴奋性突触传递等作用^[2,4-5]。相比甾体类抗炎药复杂的作用机制,非甾体类抗炎药则通过抑制催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶——环氧化酶 (COX) 发挥抗炎作用。目前已知 COX 有两种同工酶,COX-1 和 COX-2。COX-1 作为一种“内务”酶,在血管凝血和胃肠道保护中发挥重要作用。而 COX-2 的表达主要是由内毒素和细胞因子等因素刺激引起,在炎症部位表达,并产生介导炎症和疼痛反应的前列腺素。在患病动物需要长期服用非甾体类抗炎药的情况下,选用 COX-2 选择性 NSAIDs 可降低该类药物的不良反应。根据 Wooten JG 等的实验研究显示,COX-2 选择性 NSAIDs 对胃和十二指肠组织的前列腺素浓度不产生明显影响^[6]。然而,并无研究表明它们能够减少肾或肝的副作用发生^[7]。

由于上述两类抗炎药物的作用机制各不相同,在对临床 IVDD 患犬进行抗炎治疗时,选用何种药物或是否能够二者联合用药仍然具有争议,故本文着重阐述针对犬 IVDD 炎症反应的两类常用抗炎药物的应用研究及二者的临床合理应用分析。

1 甾体类抗炎药

1.1 甾体类抗炎药的疗效研究 最初的脊髓损伤 (SCI) 动物实验以大鼠和猫科动物为模型进行研究,初步结果显示高剂量 MPSS 在改善这些实验模型的功能性神经恢复方面是有效的^[8-9]。而在另一项研究中,Hoerlein B R 等对猫科动物 SCI 模型的

地塞米松组与安慰剂对照组疗效进行比较时,发现地塞米松并无效果^[10]。Levine JM 等在评估疑似胸腰椎间盘脱出 (IVDH) 患犬的保守疗法治疗效果中,观察到给予糖皮质激素与病情的恢复呈负相关,且与患犬生活质量降低有关。这些结果的潜在原因可能是由于糖皮质激素对脊髓具有直接作用、全身性糖皮质激素副作用,或者是某些被推测为 IVDH 的患犬实际上可能是由其他不能应用糖皮质激素进行治疗的病因导致的脊髓病^[11]。

许多研究显示,糖皮质激素的使用伴随显著的副作用,尤其是在脊髓病例中,急性脊髓损伤的患者出现胃肠道出血和溃疡的风险较高^[12-13]。与类固醇使用相关的副作用包括呕吐、腹泻和可能致命的消化道出血、溃疡和穿孔^[14-15]。当对患犬进行高剂量 MPSS 冲击疗法时,那些接受该疗法的患犬不仅住院期间费用明显增加,还比接受其他类固醇治疗的患犬更容易出现胃肠道并发症^[16]。Levine JM 等在进一步的研究中发现,接受地塞米松治疗的犬与不给予地米治疗的患犬相比,其不良反应发生率为后者的 3.4 倍,患腹泻的几率为后者的 3.5 倍,患尿路感染的几率为后者的 11.4 倍^[17]。

1.2 甾体类抗炎药的合理应用分析 据美国急性脊髓损伤研究会 NASCIS 研究,当患者在 SCI 超过 8 h 后给予类固醇激素治疗,其结果是没有任何益处或导致恶化。而对于兽医来说,一方面很难确定患病动物因椎间盘突出或脱出而造成脊髓损伤发生的确切时间,另一方面,无论该“脊髓损伤 8 h 内为类固醇激素治疗的有效时间窗”的结论是否适用于犬类,在进行前瞻性随机双盲法实验之前,并无依据支持 IVDD 患病动物使用高剂量的 MPSS。

然而,即使对疑似 IVDD 患者给予类固醇存在争议,在适当的情况下仍然可以合理使用。如对于可能对类固醇的抗炎作用反应良好的患病动物,可以采用类固醇治疗。比如患犬表现为能够走动的轻瘫且为初次发病,鉴别诊断也排除了其他可能,或患犬仅表现为疑似 IVDD 引起的颈部疼痛。

安全使用这类药物的关键是按抗炎剂量、短期用药,因此,推荐使用短效类固醇。最好避免使用

长效类固醇,如地塞米松。原因如下:①如果出现副作用,或患犬病情恶化,或有其他潜在的神经系统疾病而非 IVDH,需要尽量保证及时停药。如果给予了像地塞米松这样的长效类固醇,则建议按照比强的松更低的剂量给药,并尽量缩短减药期,以避免可能发生的严重副作用。在长效类固醇减量方面需要注意的是,由于其半衰期长,采用隔天给药一次的减量方式是不够的。当前宠物临床不乏每天一次,连续数天使用地塞米松治疗椎间盘病实际现象,需要引以为戒。②在一些脊髓损伤的实验模型中显示长效类固醇作用具有双面性,随着长效类固醇的使用,虽然脱髓鞘得以缓解,但同时也会干扰髓鞘再生^[18]。

最后需要注意的是,当使用类固醇保守治疗疑似 IVDD 时,应在药物治疗期间进行严格的笼养限制,因为类固醇的抗炎作用会降低患犬的不适,使其活动性增强,而这可能导致进一步的椎间盘脱出及临床症状恶化。对于某些因感染引起的椎间盘脊椎炎,使用甾体类抗炎药可能反而因糖皮质激素的免疫抑制作用削弱患犬自身抵抗力而加重感染,故需在鉴别诊断后判断是否使用。

2 非甾体类抗炎药

2.1 非甾体类抗炎药的疗效研究 NSAIDs 在用于犬 IVDD 治疗方面的临床研究甚少。Levine JM 等对疑似胸腰段 IVDH 患犬采取保守治疗进行的一项回顾性研究发现,相比那些没有给予 NSAIDs 药物的患犬,接受 NSAIDs 治疗的犬生活质量相对更高^[11]。在另一项 Mann F 等的回顾性研究中,对疑似胸腰椎 IVDH 而导致背部疼痛和轻微神经功能障碍的患犬,分别给予类固醇或非甾体抗炎药后观察到,使用 NSAIDs 治疗的患犬与使用类固醇治疗的患犬相比,其复发率 (33%) 低于类固醇组 (66%)^[19]。Levine JM 等的另一项回顾性的研究显示,对疑似颈椎 IVDH 的患犬进行保守治疗,49% 的患犬有所恢复,并且 NSAIDs 的使用与良好的预后呈显著相关性^[20]。

2.2 非甾体类抗炎药的合理应用分析 目前已发表的关于 NSAIDs 治疗椎间盘疾病犬的研究报告均

是回顾性的,没有随机对照临床试验评估其疗效和安全性。然而,基于人医和兽医的临床经验以及实验室动物研究显示,非甾体类抗炎药可作为保守疗法的考虑用药。由于非甾体类抗炎药还是很有效的止痛剂,也有一些研究者认为其作为 IVDD 用药时,仅适用于表现为颈部或背部急性疼痛,而没有或仅有轻微神经机能障碍的病例,并应密切监测这些患者的神经系统状况是否恶化,同时应告知主人对其进行严格的活动限制。

虽然不同的非甾体抗炎药的 COX-1/COX-2 抑制率(即 COX-2 与 COX-1 的选择性)各不相同,但目前没有研究证据证明,COX-1/COX-2 抑制率的比值较高的药物比低比率的药物对胃肠道或肾脏副作用更小^[21]。故非甾体类抗炎药建议应用于肝、肾、胃肠、凝血机能均正常且血压正常、水合状态良好的患病动物。此外,由于该类药物的作用机制相同,当同时服用两种或两种以上的非甾体抗炎药时,抗炎效果不会发生叠加,但副作用发生风险大大提高。

3 甾体类和非甾体类抗炎药的联合用药问题

非甾体抗炎药不建议与甾体类抗炎药(糖皮质激素)联合全身性给药,这在国际上已经成为一种基本共识。许多研究数据表明,二者的联合给药大大增加了严重不良反应发生的风险^[22-24]。如 Vonbach P 等的研究结果显示,NSAIDs 与糖皮质激素联合用药的患者发生胃肠道出血的风险优势比为 20,而单独给予 NSAIDs 的患者为 8.3^[22]。然而在临床上接诊的转诊病例处方中却发现二者同时出现的情况并不少见,并且这些转诊病例也多因存在严重的副作用(胃肠道反应、出血、贫血甚至消化道穿孔等),且病情并未好转或加重转诊而来。

关于二者不能联合使用的主要原因在于这种联合用药将使胃肠道经受的损伤叠加。一方面糖皮质激素促进胃酸、胃蛋白酶的分泌,且延迟溃疡的修复,另一方面 NSAIDs 在胃黏膜表面上皮细胞内电离形成大量 H⁺、抑制对消化道有保护作用的内源性前列腺素合成、使白三烯生成增多引起粘膜血管收缩影响其血流情况等方面破坏胃肠粘膜屏

障,促使胃肠粘膜溃疡、出血甚至穿孔的发生。也就是说,当全身性联合使用糖皮质激素及 NSAIDs 时,将对胃肠道黏膜从多角度造成伤害,这就增加了上述副作用发生的可能性。

4 展 望

综上所述,对于两类抗炎药物的选择与应用,作为兽医临床工作者,首先应摒弃已被科学研究证实错误的经验性给药方式;其次慎重给药,注意这两类抗炎药物的用药禁忌,①类固醇药物不可与非甾体类抗炎药联合全身性给药,这将大大提高二者副作用的发生风险;②类固醇药物的停药应逐渐减量至停药,以防戒断反应的发生;③由于不同非甾体类抗炎药物具有相同的药物作用机制,故不可联用两种甚至多种非甾体类抗炎药,这种联合用药不会使药效叠加,反而增大副作用发生风险。最后,应注意个体差异性,针对不同患病动物的自身情况,合理选择适合它的抗炎药物,并应密切监测可能出现的不良反应,如发现疑似不良反应,应立即减量或停药。

犬 IVDD 的治疗方法除了包括抗炎疗法的保守疗法之外,还有手术疗法。保守疗法包括限制活动、给药或/和针灸进行镇痛、抗炎、缓解患部肌肉紧张等,手术疗法即对脊椎进行开槽减压,但不适用于多发性椎间盘病,且需患病动物承担麻醉风险。虽然根据上述研究,单独使用甾体类抗炎药对多数 IVDD 的疗效存疑,但在临床中观察到针灸后联合使用甲强龙对不同阶段的病例,多显示出了较好的疗效,由于目前对犬 IVDD 最优治疗方案仍无定论,有关二者的协同作用和机制需要进一步研究,以期优化临床相应治疗方案。

参考文献:

- [1] Demopoulos H B, Flamm E S, Pietronigro D D, *et al.* The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders[J]. Acta Physiol Scand Suppl, 1980, 492(492):91.
- [2] Hall E D. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone[J]. Journal of Neurosurgery, 1992, 76(1):13-22.
- [3] Hall E D, Springer J E. Neuroprotection and Acute Spinal Cord

- Injury: A Reappraisal[J]. *Neurorx*, 2004, 1(1):80-100.
- [4] Bracken M B, Shepard M J, Collins W F, *et al.* Administration of Methylprednisolone for 24 or 48 Hours or Tirilazad Mesylate for 48 Hours in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial[J]. *Jama*, 1997, 277(20):1597.
- [5] Bracken M B, Shepard M J, Collins W F, *et al.* A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(20):1207-1209.
- [6] Wooten J G, Blikslager A T, Marks S L, *et al.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs.[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2009, 70(10):1243-9.
- [7] Kukanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs.[J]. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*, 2012, 39(1):69-90.
- [8] Means E D, Anderson D K, Waters T R, *et al.* Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord[J]. *Journal of Neurosurgery*, 1981, 55(2):200-208.
- [9] Behrmann D L, Bresnahan J C, Beattie M S. Modeling of Acute Spinal Cord Injury in the Rat: Neuroprotection and Enhanced Recovery with Methylprednisolone, U-74006F and YM-14673 [J]. *Experimental Neurology*, 1994, 126(1):61-75.
- [10] Hoerlein B F, Redding R W, Hoff E J, *et al.* Evaluation of dexamethasone, DMSO, mannitol, and solcoseryl in acute spinal cord trauma[J]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1983, 19(2):216-226.
- [11] Levine J M, Levine G J, Johnson S I, *et al.* Evaluation of the Success of Medical Management for Presumptive Thoracolumbar Intervertebral Disk Herniation in Dogs [J]. *Veterinary Surgery Vs*, 2007, 36(5):482-491.
- [12] Moore R W, Withrow S J. Gastrointestinal hemorrhage and pancreatitis associated with intervertebral disk diseases in the dog [J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1982, 180(12):1443-1447.
- [13] Davies M. Pancreatitis, gastrointestinal ulceration and hemorrhage and necrotizing cystitis following the surgical treatment of degenerative disc disease in a Dachshund [J]. *Veterinary Record*, 1985, 116(15):398-399.
- [14] Toombs J P, Caywood D D, Lipowitz A J, *et al.* Colonic perforation following neurosurgical procedures and corticosteroid therapy in four dogs [J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1980, 177(1):68-72.
- [15] Neiger R, Gaschen F, Jaggy A. Gastric mucosal lesions in dogs with acute intervertebral disc disease: characterization and effects of omeprazole or misoprostol. [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2010, 14(1):33-36.
- [16] Amanda K. Boag MA VetMB MRCVS, Dacvecc C M O D. Complications of Methylprednisolone Sodium Succinate Therapy in Dachshunds with Surgically Treated Intervertebral Disc Disease [J]. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 2001, 11(2):105-110.
- [17] Levine J M, Levine G J, Boozer L, *et al.* Adverse effects and outcome associated with dexamethasone administration in dogs with acute thoracolumbar intervertebral disk herniation: 161 cases (2000-2006). [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, 232(3):411-417.
- [18] Triarhou L C, Herndon R M. The effect of dexamethasone on L-alpha-lysophosphatidyl choline (lysolecithin)-induced demyelination of the rat spinal cord[J]. *Archives of Neurology*, 1986, 43(2):121.
- [19] Mann F A, Wagner-Mann C C, Dunphy E D, *et al.* Recurrence rate of presumed thoracolumbar intervertebral disc disease in ambulatory dogs with spinal hyperpathia treated with anti-inflammatory drugs: 78 cases (1997-2000) [J]. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 2010, 17(1):53-60.
- [20] Levine J M, Levine G J, Johnson S I, *et al.* Evaluation of the success of medical management for presumptive cervical intervertebral disk herniation in dogs[J]. *Veterinary Surgery Vs*, 2007, 36(5):492-499.
- [21] Papich M G. An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals [J]. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 2008, 38(6):1243-1266.
- [22] Vonbach P, Reich R. Risk factors for gastrointestinal bleeding: a hospital-based case-control study [J]. *Swiss Medical Weekly*, 2007, 137(49/50):705-710.
- [23] Mellemkjaer L, Blot W, Sorensen H T, *et al.* Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark.[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53(2):173-181.
- [24] Weil J, Langman M J, Wainwright P, *et al.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Gut*, 2000, 46(1):27-31.