

消化性溃疡并出血高危因素的研究进展

周虹, 吕农华

■背景资料

消化性溃疡是人类常见病和多发病, 呈世界性分布, 约有5%-10%的人一生中患过此病。消化性溃疡并出血是上消化道大出血最常见的病因, 约占所有病因的50%, 约有80%的溃疡病出血可自行停止, 但病死率高。

周虹, 吕农华, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

“十一五”国家科技支撑计划课题-极端气候条件下疾病发生规律及诊断防治技术研究基金资助项目, No. 2008BAI68B00

作者贡献分布: 本文由周虹综述; 吕农华审校。

通讯作者: 吕农华, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科。lunonghua@163.com

收稿日期: 2010-08-16 修回日期: 2010-09-15

接受日期: 2010-09-25 在线出版日期: 2010-11-28

Risk factors for peptic ulcer bleeding

Hong Zhou, Nong-Hua Lv

Hong Zhou, Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program during the 11th Five-Year Plan Period, No. 2008BAI68B00

Correspondence to: Professor Nong-Hua Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lunonghua@163.com

Received: 2010-08-16 Revised: 2010-09-15

Accepted: 2010-09-25 Published online: 2010-11-28

Abstract

Bleeding is the most common complication of peptic ulcer. Recent studies have suggested that male sex, blood type O, smoking, ulcer size and location, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and meteorological factors were risk factors for peptic ulcer bleeding, while age, *Helicobacter pylori* infection, psychological-social factors, and economic and educational levels were controversial risk factors for peptic ulcer bleeding.

Key Words: Peptic ulcer; Peptic ulcer bleeding; Upper gastrointestinal bleeding; Risk factor

Zhou H, Lv NH. Risk factors for peptic ulcer bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(33): 3544-3547

摘要

消化性溃疡并出血是消化性溃疡最常见的并发症。近年来的研究认为男性、O型血者、烟酒、溃疡大小及部位、非甾体类抗炎药等药

物、气象因素是引起消化性溃疡并出血的确定性危险因素, 而年龄、幽门螺杆菌感染、心理-社会因素及经济文化水平对消化性溃疡并出血的影响却存在一定的争议。

关键词: 消化性溃疡; 消化性溃疡并出血; 上消化道出血; 高危因素

周虹, 吕农华. 消化性溃疡并出血高危因素的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(33): 3544-3547

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3544.asp>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是人类常见病和多发病, 呈世界性分布约有5%-10%的人一生中患过此病, 平均100 000人中有21.5人发生过消化性溃疡并出血(peptic ulcer bleeding, PUB)^[1]. PUB是上消化道大出血最常见的病因, 约占所有病因的50%. PUB的平均病死率为4%-10%, 老年患者病死率更高. 约有80%的溃疡病出血可自行停止, 仅有20%的患者出血量大或有反复出血, 在这些患者中病死率最高可达36%. PUB病情急、变化快、危害大, 严重者甚至可危及生命, 因此, 了解PUB的高危因素显得尤为重要, 本文就和PUB有关的高危因素作一综述。

1 个人因素(性别、年龄、血型、生活习惯)与PUB PUB存在明显的性别差异, 无论是胃溃疡还是十二指肠溃疡导致的出血, 男性发病率远远高于女性^[2,3]. 男性PUB的发生率大约是女性的2倍, 且随着年龄的增加, 这个比例将不断上升^[4]. 男性PUB较女性多见, 可能与男性吸烟、喝酒、生活不规律、工作压力大、长期的精神紧张有关^[5].

PUB与年龄的关系研究结果报道不一. 有研究^[6]认为PUB主要发生在老年患者(>60岁), 且随着年龄增加, PUB的发生率呈明显上升趋势. 其主要原因可能是老年人对腹痛、腹胀等不适不敏感, 往往以溃疡并出血为首发症状就诊; 或存在消化系统以外的其他疾病, 较年轻人服用更多的导致溃疡发生的药物, 从而出现溃疡出血。

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

不同的研究^[7]认为PUB年龄分布以中青年为主,可能与该年龄段是人生学习、就业、婚育的时期,社会竞争压力大,易造成植物神经失调,胃酸分泌增多,诱发应激性溃疡,或促发慢性溃疡急性发作等有一定关系。

在ABO血型系统中,O型血者发生PUB的可能性最大^[8]。PUB系溃疡导致血管损伤破裂所致,凝血过程中vWF和凝血因子FVIII组成的非共价复合体在止血中发挥关键作用。国内外研究^[9]表明O型血个体的vWF、FVIII水平较其他血型低,O型血较非O型血个体有更高的出血危险。

目前普遍认为吸烟与PU的发生有关,但能否诱发出血依据尚且不足。PU的已知和疑似危险因素包括吸烟、饮酒、喝咖啡和精神压力,但这些因素在PUB中的具体作用并不太清楚。大量吸烟和(或)大量饮酒可使溃疡出血的相对危险性大大增加,且与吸烟量有关。有研究^[10]发现每日抽烟>20支是导致PUB发生的独立危险因素。进食刺激性、粗糙食物,精神紧张,焦虑,情绪波动,疲劳等因素者,出血的发生率较高,与非出血组相比有显著差异^[11]。

吸烟可引起胃黏膜微循环障碍,血流量减少,黏膜抵抗力减弱;还可使幽门括约肌张力减低,引起胆汁反流而损害胃黏膜。酒精除能直接或通过胆汁反流损伤胃黏膜外,还能刺激壁细胞促进胃酸分泌,刺激胃泌素释放从而增加胃酸分泌,破坏胃黏膜屏障,诱发溃疡发生^[12]。

2 内镜下表现与PUB

回顾近十年来的文献资料可以发现,只有极少数文献对内镜下资料如溃疡部位、大小与溃疡出血的关系进行了研究^[13],而且研究结果存在一定的争议。PUB主要与以下因素有关:有活动性出血、持续的血管显露或黏膜红斑;溃疡大小、部位^[14,15]。溃疡大小及部位是评价溃疡出血概率的重要变量。在PU导致的出血中,十二指肠球部溃疡占52%,胃溃疡占34%,复合性溃疡占4%^[16]。对其引起溃疡出血的危险值或临界值存在一定争议,Chiu等^[15]、Siva等认为溃疡>1 cm,其出血的危险明显增加^[17,18],但Chung等认为溃疡>2 cm,其出血的危险才显著增加^[14,19]。总之,随着溃疡直径的增加其出血的概率呈上升趋势,出血常发生于病情活动或恶化时^[20]。

3 药物因素和幽门螺杆菌感染与PUB

临床上,很多药物的使用会导致PUB的危险增

加,较为常见的有非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗血小板药物等,目前对于上述药物的溃疡并出血的研究较多,普遍认为上述药物的使用,尤其是大剂量,会大大增加溃疡并出血的风险。

NSAIDs广泛应用于解热、镇痛、消炎,但因其对胃肠道黏膜的损害作用而应用受限。众多研究^[21,22]表明,使用NSAIDs可能是PU发展到出血最重要的危险因素。一般来说,使用NSAIDs者较不使用该药物者更容易导致溃疡并发症,其风险较后者增加了4-6倍;常和药物的剂量和患者个体因素相关。值得注意的是,只有2%-4%的患者有症状,没有前驱症状的患者往往是以上消化道出血为首发症状就诊^[23]。Up-palapati等^[21]研究显示,服用NSAIDs患者中每年消化系严重出血的发生率可达0.3%。NSAIDs导致PUB的机制^[24]主要表现为:NSAIDs抑制了COX-1活性,进而减少了前列腺素(prostaglandin, PG)的合成。PG是重要的黏膜保护因子,可促进上皮细胞黏液和碳酸氢盐的分泌,以保证黏液-碳酸氢盐的屏障功能;促进黏膜血液灌注,以保证黏膜屏障的能量供应;促进黏膜上皮的更新,以保证其正常结构。NSAIDs对黏膜的损伤除直接渗透作用和影响PG合成外还可能通过促进炎症反应,影响细胞的增生和凋亡以及引致胃肠动力紊乱等。同样使用钙通道阻滞剂也会使溃疡并出血的相对危险性增加1.6倍^[25],利尿剂及抗血小板药物的使用也会使溃疡并出血的风险增加90%^[26]。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)作为PU的主要病因,已有大量报道,但只有少部分学者对*H.pylori*在PUB中的作用进行了研究。Vertergard等^[25]研究发现PUB患者,*H.pylori*阳性率明显高于无出血者,提示*H.pylori*感染与PUB有一定的关系,即*H.pylori*感染增加了PU患者出血的危险性。Bardou等^[22]认为*H.pylori*感染是PUB的一个重要因素。根除*H.pylori*后可以减少再出血的风险,促进溃疡愈合^[27],从另一方面证明*H.pylori*是导致PUB的重要的危险因素。但对其是否是导致PUB的独立因素却存在一定争议^[12]。有研究^[21]显示,溃疡出血患者较非出血患者*H.pylori*感染率低;一项回顾性研究^[28]认为*H.pylori*阴性患者较阳性患者有较高的溃疡出血率和死亡率,这可能与溃疡出血影响*H.pylori*的检出率及检测*H.pylori*的方法有关,不同的检测方法如快速尿素酶测定、¹³C呼气试验、活检病

■相关报道

目前国内外对引起消化性溃疡并出血的危险因素已有相关报道,少数几篇文章明确了年龄、吸烟、药物等危险因素,但缺少系统详实的大样本研究,缺乏说服力。

■应用要点

本文系统地阐明了影响特别是加重消化性溃疡并出血的因素及可能的机制,并提出其中存在的争议,一定程度上能提高临床对消化性溃疡并出血的防治,并促进在消化领域对其进一步的研究。

理,其*H.pylori*检出的准确度和灵敏度存在一定的差异。

Wu等^[29]的多因素Logistic回归分析显示:年龄、男性、*H.pylori*感染是PUB的3个独立危险因素,但Sakamoto等的研究却显示*H.pylori*感染和NSAIDs是PUB的独立危险因素^[30,31]。目前对于*H.pylori*感染和NSAIDs之间的相互影响尚存在争议,认为两者之间的作用可能因溃疡病的形态和严重性的不同而有所不同^[32]。

4 季节及气候因素与PUB

已经有大量的文献报道了气象因素与PU的发病有关,常因气温、气压等因素的周期性变化引起溃疡患者的周期性发作,尤其以11月到来年3月更为明显;而且国内外研究发现气象因素在溃疡并发症尤其是溃疡并出血中有一定的作用。国外研究^[33]发现,胃溃疡出血的病例数有明显的月份和季节的波动性,夏季减少,秋冬季节增多,且与中位气温和水气压力呈相反的关系,而与大气压力呈平行关系;但十二指肠溃疡导致的出血却无明显的季节特点。同时国内研究^[34]还发现:十二指肠溃疡出血与月份、季节均相关,以2月份和10月份及冬、春季节明显;胃溃疡出血与月份无明显相关,其中冬、春季节发生率高,1月份最高,具有季节性特征。由此可见,PUB好发于春夏与秋冬之交,表明PUB好发于气温变化大及天气寒冷季节。其可能的机制是寒冷气温,气压、湿度剧变应激导致机体神经内分泌紊乱,引发胃十二指肠黏膜缺血缺氧损伤,胃酸分泌增高,免疫功能下降,*H.pylori*感染增加,出血增多。

5 心理、社会因素、经济文化水平与PUB

随着医学模式由生物-医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,心理社会因素,如生活事件、职业压力、危害健康的行为、负性情绪、性格等对PU的影响日益受到重视。长期的精神紧张,情绪波动及严重的精神创伤可影响胃的分泌和运动功能,导致应激性溃疡。应激性或压力性胃肠道黏膜损伤会造成侵蚀性溃疡,甚至会导致上消化道出血^[35]。

经济文化水平会对及时恰当地就医产生一定的影响,目前国内外对这方面的研究报道较少。文化程度的高低及经济条件,一定程度上决定了患者对疾病的认识程度和治疗依从性。导致PUB或者反复发作,可能与多数患者对治疗有认识误区,未能很好地完成疗程有关,即认为痛

时服药,不痛时不需服药,服药依从性差^[36]。

6 结论

男性、O型血者、烟酒、溃疡大小及部位、非甾体类抗炎药等药物、气象因素是引起PUB的高危因素,而年龄、*H.pylori*感染、心理-社会因素及经济文化水平对PUB的影响尚不明确,有待于进行大样本、多中心的前瞻性对照研究,尽可能得出更具有信服力的研究结果,为PUB的防治提供依据。

7 参考文献

- 1 Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-864
- 2 Jovanović I, Popović D, Djuranović S, Pavlović A, Mijalković N, Krstić M. [Upper gastrointestinal bleeding--five-year experience from one centre] *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: 116-121
- 3 Sieradzka-Patykiewicz L, Grys I, Nowak A. [Endoscopic methods of non variceal upper gastrointestinal bleeding haemostasis--retrospective analysis] *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 403-406
- 4 Lin HJ, Lo WC, Perng CL, Tseng GY, Li AF, Ou YH. Mucosal polymerase chain reaction for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding peptic ulcers. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 382-385
- 5 Dong WG, Cheng CS, Liu SP, Yu JP. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3377-3379
- 6 Na YJ, Shim KN, Kang MJ, Jung JM, Kim SE, Jung SA, Yoo K, Moon IH. [Comparison of clinical characteristics and outcomes between geriatric and non-geriatric patients in peptic ulcer bleeding] *Korean J Gastroenterol* 2009; 53: 297-304
- 7 Sørberg T, Hofstad B, Sandvik L, Johansen M, Lygren I. [Risk factors for peptic ulcer bleeding] *Tidsskr Nor Lægeforen* 2010; 130: 1135-1139
- 8 Bayan K, Tüzün Y, Yılmaz S, Dursun M, Canoruc F. Clarifying the relationship between ABO/Rhesus blood group antigens and upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1029-1034
- 9 Chng WJ, Yip CY, Baliwag MB, Liu TC. Differential effect of the ABO blood group on von Willebrand factor collagen binding activity and ristocetin cofactor assay. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 75-78
- 10 Udd M, Miettinen P, Palmu A, Heikkinen M, Janatuinen E, Pasanen P, Tarvainen R, Mustonen H, Julkunen R. Analysis of the risk factors and their combinations in acute gastroduodenal ulcer bleeding: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1395-1403
- 11 Spiro H. Peptic ulcer is not a disease, only a sign!-Stress is a factor in more than a few dyspeptics. *Psychosom Med* 2000; 62: 186-187
- 12 Sung J, Russell RI, Nyeomans, Chan FK, Chen S, Fock K, Goh KL, Kullavanijaya P, Kimura K, Lau C, Louw J, Sollano J, Triadafalopoulos G, Xiao S, Brooks P. Non-steroidal anti-inflammatory drug

- toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: G58-G68
- 13 Kohler B, Riemann JF. Is Doppler investigation useful in ulcer bleeding? *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 427-428
 - 14 Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ, Cho MS, Hwang KY. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33: 969-975
 - 15 Chiu PW, Joeng HK, Choi CL, Kwong KH, Ng EK, Lam SH. Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy* 2006; 38: 726-729
 - 16 Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gómollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738
 - 17 Siva R, Al Zubaidi G, Masoud AK, Nihar M. Predictive factors for failure of endoscopic management therapy in peptic ulcer bleeding. *Saudi J Gastroenterol* 2002; 8: 17-21
 - 18 Branicki FJ, Coleman SY, Fok PJ, Pritchett CJ, Fan ST, Lai EC, Mok FP, Cheung WL, Lau PW, Tuen HH. Bleeding peptic ulcer: a prospective evaluation of risk factors for rebleeding and mortality. *World J Surg* 1990; 14: 262-269; discussion 269-270
 - 19 Cheng CL, Lin CH, Kuo CJ, Sung KF, Lee CS, Liu NJ, Tang JH, Cheng HT, Chu YY, Tsou YK. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2577-2583
 - 20 Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93
 - 21 Uppalapati SS, Boylan JD, Stoltzfus J. Risk factors involved in patients with bleeding peptic ulcers: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 593-598
 - 22 Bardou M, Barkun AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 6-12
 - 23 张小晋. 非甾体抗炎药与胃肠道疾病. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3021-3025
 - 24 Vestergård A, Bredahl K, de Muckadell OB, Pedersen OB, Hansen JM. [Bleeding peptic ulcer. Prevalence of *Helicobacter pylori* and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/ acetylsalicylic acid] *Ugeskr Laeger* 2009; 171: 235-239
 - 25 Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, Carbonin P, Havlik R. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061-1065
 - 26 Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C, Dall M, Andries A, Andersen BS, Hansen JM, Andersen M, Hallas J. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 294-299
 - 27 Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Kim WH, Lee YC. *Helicobacter pylori* eradication therapy may facilitate gastric ulcer healing after endoscopic mucosal resection: a prospective randomized study. *Helicobacter* 2008; 13: 564-571
 - 28 Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, Lai LH, Chow DK, Siu DK, Lui YN, Wu JC, To KF, Hung LC, Chan HL, Sung JJ, Chan FK. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009; 137: 525-531
 - 29 Wu HC, Tuo BG, Wu WM, Gao Y, Xu QQ, Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2650-2656
 - 30 Sakamoto C, Sugano K, Ota S, Sakaki N, Takahashi S, Yoshida Y, Tsukui T, Osawa H, Sakurai Y, Yoshino J, Mizokami Y, Mine T, Arakawa T, Kuwayama H, Saigenji K, Yakabi K, Chiba T, Shimosegawa T, Sheehan JE, Perez-Gutthann S, Yamaguchi T, Kaufman DW, Sato T, Kubota K, Terano A. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 765-772
 - 31 Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y, Imamura H, Tarumi K, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Upper gastrointestinal ulcer in Japanese patients taking low-dose aspirin. *J Gastroenterol* 2009; 44: 126-131
 - 32 Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43: 581-588
 - 33 Nomura T, Ohkusa T, Araki A, Chuganji Y, Momoi M, Takashimizu I, Watanabe M. Influence of climatic factors in the incidence of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 619-623
 - 34 刘梅, 周国华, 冷明芳. 消化性溃疡出血季节发病的观察. *中国内镜杂志* 2004; 10: 98
 - 35 Cosen-Binker LI, Binker MG, Negri G, Tiscornia O. Influence of stress in acute pancreatitis and correlation with stress-induced gastric ulcer. *Pancreatol* 2004; 4: 470-484
 - 36 Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Hossein Talasaz AH, Tabeeefar H, Hendoiee N. Descriptive analysis of a clinical pharmacy intervention to improve the appropriate use of stress ulcer prophylaxis in a hospital infectious disease ward. *J Manag Care Pharm* 2010; 16: 114-121

同行评价

本文新颖性尚可, 对消化性溃疡并出血病因的诊断有一定的借鉴意义。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才