

# 幽门螺杆菌与非甾体抗炎药在上胃肠疾病中的相互作用及其研究进展

纪开宇, 胡伏莲

纪开宇, 胡伏莲, 北京大学第一医院消化内科 北京市 100034  
项目负责人: 胡伏莲, 100034, 北京市, 北京大学第一医院消化内科.  
hufu@263.net  
收稿日期: 2003-08-04 接受日期: 2003-09-02

## 摘要

幽门螺旋杆菌(Hp)和非甾体抗炎药(NSAID)是两种重要的胃黏膜损害因子. 他们是造成消化性溃疡及其并发症的主要原因. 临床上二者经常同时存在. 因此阐明二者间可能的相互关系和相互作用有很重要的临床价值. 然而, 以往的研究并没有得出一致的结论; 有关二者关系的研究还存在着矛盾. Hp 与 NSAID 共用某些相同的机制造成胃黏膜的损伤, 但是无证据表面二者间有明显的协同作用. 如果没有考虑其他因素的影响而将二者的关系简单地总结为无关、相加、协同或拮抗是不切实际的, 因为有关研究在方法学, 包括 NSAID 使用者的定义及其种类、剂量、疗程和适应证都存在着差异; 并且在试验终点、消化不良的定义和根除 Hp 的治疗方案等诸多方面都有不同; 这可能是造成相关研究结果不一致的原因. 尽管如此, 从相关研究的结果大致可以得出一些结论. 第一, 正在应用 NSAID 的十二指肠溃疡现患或既往有十二指肠溃疡者, 应检测 Hp 并对阳性者予以根除, 因为临床上不能判定溃疡是 Hp、或 NSAID 或二者共同所致. 如果患者需继续应用 NSAID, 则应用 PPI 或选择性 COX-2 NSAID 以预防溃疡的复发. 对现患胃溃疡或既往有胃溃疡病史且正应用 NSAID 者, 应用铋剂为中心的根除 Hp 的治疗方案较以 PPI 为中心的根除方案在 NSAID 相关性胃溃疡的治疗和预防中有更好的疗效. 第二, 对 Hp 阳性的有胃肠症状的阿司匹林应用者, 如果需继续应用阿司匹林, 根除 Hp 会减少患者溃疡出血的危险性; 如果无消化不良症状或无溃疡病史, 则没有必要检测 Hp 或根除 Hp 治疗. 第三, 如果患者即将应用 NSAID, 检测并根除 Hp 将肯定会减少溃疡的危险性. 第四, 应用选择性 COX-2 NSAID 的患者, 有关 Hp 根除的建议与未应用 NSAID 者相同. 第五, 毫无疑问, 在长期应用 NSAID 者, 根除 Hp 和随后的 PPI 预防疗法将肯定减少溃疡的发生和复发, 促进溃疡的愈合. 未来有关 Hp 与 NSAID 相互关系相互作用的研究必须要考虑以下几个重要问题: 有关二者间相互作用机制的深入研究; Hp 相关性胃肠损伤及 NSAID 所致损伤的特点以及二者间的区别等等; 所有这些进展将有助于我们更好地理解 Hp 或 NSAID 或二者共同引发溃疡及其并发症的细节; 评估新一代的 NSAID, 选择性 COX-2 NSAID, 更好的

阐明其作用机制; 他们能完全取代传统的 NSAID 吗? 他们能改变 Hp 与 NSAID 间的相互关系吗? 必须采用多中心、大样本, 实行统一方法学标准的随机双盲对照的临床研究才会帮助我们得出一致的客观的结论.

纪开宇, 胡伏莲. 幽门螺杆菌与非甾体抗炎药在上胃肠疾病中的相互作用及其研究进展. 世界华人消化杂志 2004;12(1):212-215  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/212.asp>

## 0 引言

Hp 与 NSAID 是两种相互独立的胃黏膜损害因子, 二者主要通过不同的机制造成胃黏膜的损害. 越来越多的学者认识到 Hp 与 NSAID 之间的相互作用、相互影响以及由此导致的其在消化系疾病的发生、发展、治疗及预后中的重要作用.

任何弥漫性组织损害均与 Hp 有关, 而 NSAID 不会<sup>[1]</sup>, Stolte et al<sup>[2]</sup> 评估了病理组织学 NSAID/阿司匹林病损诊断标准, 认为当均质性嗜酸细胞性缺血性坏死进入邻接的黏膜固有层时被认为是 NSAID 相关性黏膜损害的特点, 其敏感性为 72%, 特异性为 79.6%. Lauwer et al<sup>[3]</sup> 对比细胞骨架的变化和不同的增生方式可以区分 NSAID 与 Hp 所致胃病理损害的不同, 有可能反应出不同的损伤途径. Menges et al<sup>[4]</sup> 发现 MMP-1 表达与胃溃疡病因有关, 在 NSAID 相关溃疡中, MMP-1 的合成会因 NSAID 相关性前列腺素浓度的下降而受到抑制. 所有这些都预示也许在不远的将来我们会有更好的方法将 Hp 与 NSAID 相关性胃肠黏膜损害区分开来. 虽然 NSAID 与 Hp 共享一些病理机制, 但无公认的证据表明两个危险因子之间有协同作用<sup>[5]</sup>. 那么, Hp 与 NSAID 在胃肠黏膜损伤中到底是协同、相加、拮抗还是没有相互作用, 各家的观点不一. 十多年的研究与实践并没有确立一致的意见; 有的研究甚至得出相反的结论.

1.1 支持 Hp 与 NSAID 没有相互作用的证据 一些流行病学的调查发现 NSAID 的使用不影响患者对 Hp 的易感性<sup>[6-8]</sup>. 在 NSAID 使用者中, Hp 感染者与非感染者的消化不良症状的发生率无明显区别<sup>[9]</sup>. 血清 Hp 阳性与阴性相比, 应用阿司匹林无更多的胃肠不适<sup>[10]</sup>. 有些相关的基础研究表明 NSAID 不影响 Hp 的定植<sup>[11]</sup>. Hp 的感染不影响应用阿司匹林前后胃黏膜对蔗糖的渗透性. 临床也有证据支持 Hp 感染不影响 NSAID 急性胃黏膜损害的程度和类型<sup>[7, 12]</sup>; Hp 感染不增加长期应用 NSAID 患者消化

性溃疡的危险性<sup>[9]</sup>. NSAID也不增加Hp感染患者的胃肠毒性作用<sup>[13]</sup>. 持以上观点者大多认为Hp与NSAID之间无相互作用; 不主张NSAID使用者均做Hp筛查与根除治疗<sup>[14]</sup>; 对待NSAID使用者的Hp感染应与不使用者一致<sup>[15]</sup>.

1.2 支持Hp与NSAID有协同作用的证据 有更多的研究支持Hp与NSAID的相互作用. 在没有应用NSAID的患者中, NUD, 男性, 年龄, 贫血和Hp均是PUD的独立的危险因素; 而在NSAID使用者中, Hp是PUD惟一的独立危险因素<sup>[16]</sup>, Hp在有明显胃黏膜损害者的检出率要比无黏膜损害者高, Hp感染的频率随病理改变的严重程度而明显增加, Hp与慢性活动性胃炎相关, 这提示Hp可能是NSAID相关性胃黏膜病变的危险因子<sup>[17]</sup>. NSAID的应用使Hp阳性者的PUD危险性增加了3倍, 使Hp阴性者的PUD危险性增加了5倍<sup>[16]</sup>. 有研究表明应用NSAID前根除Hp可以减少溃疡的发生<sup>[7, 18]</sup>; 而有Hp感染的NSAID使用者的十二指肠溃疡更易复发<sup>[19]</sup>. 当Hp阳性胃炎存在时, 与Hp阴性胃炎相比, 长期小剂量阿司匹林的应用会导致更严重的胃黏膜损害<sup>[20]</sup>. 流行病学的资料显示, 消化性溃疡更易在有黏膜糜烂或Hp感染或二者均有的长期使用NSAID者发生<sup>[21]</sup>. 还有许多研究资料支持Hp与NSAID在胃黏膜损伤中的协同作用. 持这一观点者大多主张对NSAID使用者及即将使用者给予积极的Hp筛查和根除治疗; 这将会减轻Hp及NSAID对胃肠黏膜的进一步损害.

1.3 支持Hp与NSAID有拮抗作用的证据 就目前的理论而言, Hp感染能够刺激胃黏膜COX-2的高表达, 进而促进前列腺素的合成, 从而增强胃黏膜的修复机制; 在理论上Hp似乎可以拮抗NSAID对前列腺素合成的抑制. 也有一些基础与临床的研究支持这一理论. Hawkey<sup>[22]</sup>就提出Hp与NSAID通过不同的机制导致胃黏膜损害, 是各自独立的危险因素; 二者之间无协同作用; 相反, Hp感染减轻了NSAID相关性溃疡和损害以及并发症的发生率, 这可能是二者对前列腺素的相反作用或其他原因所致. 有研究表明, 续用NSAID的Hp阳性的PUD患者根除Hp后会导致胃溃疡的愈合不良, 根除后6mo内并没有减少溃疡和消化不良的发生率<sup>[23-24]</sup>. 相关的动物实验也观察到Hp与NSAID共同作用比单独应用NSAID有更轻的胃黏膜炎症反应, 前者的炎症积分低于后者, 二者间差异有显著性<sup>[25]</sup>. 且有数据显示, 在NSAID使用者中, 其胃黏膜前列腺素的合成在Hp阳性者显著高于Hp阴性者<sup>[26-27]</sup>. Hp的定植减轻了NSAID对前列腺素合成的抑制. 以上证据表明Hp可能是NSAID相关性胃肠损害的拮抗与保护因子<sup>[27]</sup>; 持这一观点者大多主张对NSAID使用者或NSAID相关性胃肠损害不做Hp的根除治疗.

1.4 Hp与NSAID关系需进一步明确 有些学者回顾分析了自己与他人的研究结果, 对比分析了各自实验与研究的异同, 结果发现这方面研究在定义与方法上的诸多不同<sup>[5]</sup>. 这包括, 实验对象或调查人群的背景不同; Hp感染的菌株各异, 确诊的方法不同, 如: BUT排除

Hp感染并不理想<sup>[29]</sup>; NSAID的种类, 剂量, 剂型, 用法, 疗程不同; 根除Hp的方案不同; 随访复诊的期限, 条件不同; 还未阐明的机制等等. 所有这些都可能造成研究结果结论的不一致. 因此Hp与NSAID在PUD中的相互作用还值得进一步探讨; Hp是否加重NSAID使用者的消化不良症状还不清楚; 对NSAID使用者根除Hp并不能证明有利于溃疡的愈合, 其在溃疡发生中的保护作用还值得怀疑<sup>[28]</sup>. 有些实验条件等各方面相仿的研究却得出相矛盾的结果, 这些不一致的结果可能反应了Hp感染与NSAID在胃肠疾病中的复杂关系.

## 2 Hp与NSAID相互作用的临床意义

2.1 关于治疗的困惑 由于对Hp与NSAID在胃肠黏膜损害中的相互作用的争论, 那么关于NSAID使用者的Hp是否需要根除自然也存在许多不一致的意见. 有人认为感染Hp的NSAID使用者的溃疡发生中, 无法确定其溃疡是Hp, NSAID还是二者共同造成的, 因此给予Hp的根除治疗是符合逻辑的<sup>[28]</sup>. 但另有研究表明根除Hp后6mo内并不能预防NSAID相关溃疡的复发, 对消化不良的预防作用也不能被证实<sup>[30]</sup>. 无明显证据说明意在保护胃肠损害的Hp根除治疗是有效的<sup>[28]</sup>.

PPI被证明是Hp阳性的NSAID使用者溃疡出血的有效二级预防<sup>[31]</sup>, 其在Hp阴性NSAID使用者中预防溃疡并发症的有效性有待进一步验证<sup>[32]</sup>. 抑酸治疗对Hp阳性NSAID使用者较Hp阴性者更有效, 因为Hp的存在加强了PPI对NSAID相关损害的抑酸效果<sup>[31]</sup>, 但这并不能说明Hp在NSAID相关胃肠黏膜损害中的保护作用<sup>[33]</sup>. 有证据表明, 感染Hp的应用小剂量阿司匹林的上消化道出血者, 奥美拉唑与根除Hp预防复发性出血的疗效一致; 在其他非阿司匹林的NSAID使用者, 奥美拉唑的预防疗效比根除Hp的效果好<sup>[34]</sup>; 有人应用潘托拉唑40mg 1次/d, 连续1mo比PPI三联1wk根除Hp更有效地防止了Hp阳性的NSAID使用者的胃肠黏膜损害<sup>[35]</sup>; 这提示对需继续应用NSAID者, 根除Hp后还是需维持PPI的预防治疗. 有资料显示Hp感染的NSAID使用者, 抑酸治疗对其十二指肠溃疡的预防效果显著高于胃溃疡<sup>[19]</sup>; 而铋剂方案比PPI方案根除Hp能更好地防止NSAID相关胃溃疡的发生和复发<sup>[36]</sup>.

有人主张根除Hp会使阿司匹林的使用者和开始应用NSAID受益; 而对长期应用NSAID者, 根除Hp并未表现出加速溃疡愈合, 减少复发或预防溃疡并发症的目的, 而这些都能通过长期的PPI维持治疗而达到<sup>[37]</sup>. 由于对Hp与NSAID致病机制认识的不断深入以及新型NSAID研究的发展, 应用选择性COX-2抑制剂代替传统的NSAID表现出了相同的疗效以及非常小的胃肠副作用; 那么其是否能够或是否有必要完全替代传统的NSAID, 以及其在心血管和肾脏方面的副反应也是值得我们注意与继续探讨的问题<sup>[38]</sup>.

2.2 现在的观点 我们通过动物实验证实了Hp与吲哚美

辛在 Balb/c 小鼠胃黏膜损伤中有协同作用. Hp 与吲哚美辛共同作用下所造成的胃黏膜损害炎症积分显著高于 Hp 或吲哚美辛单独作用组, 二者间差异有显著性<sup>[39]</sup>. 而就 Hp 与 NSAID 的相互作用而言, NSAID 不影响群体对 Hp 的易感性及其定植, 但先在的 Hp 感染对 NSAID 相关性胃黏膜损害有一定的保护作用. 其机制可能是 Hp 引发 COX-2 的高表达与相应升高的黏膜前列腺素拮抗了部分 NSAID 对前列腺素合成的抑制; 可能的其他机制有待进一步明确. 尽管如此, Hp 的这种保护作用与其造成的危害相比还是微不足道的.

2.3 当今对 Hp 与 NSAID 相互作用的处理意见<sup>[40]</sup> (1)对有症状的感染 Hp 的阿司匹林的使用者, 如续用阿司匹林, 给予根除 Hp 治疗会减少溃疡出血的危险性; 如无症状和溃疡史, 无需根除 Hp<sup>[41-42]</sup>; (2)既往有胃溃疡病史, 感染 Hp 现需长期应用 NSAID 者, 铋剂为中心的根除治疗能更好地防止 NSAID 相关胃溃疡的发生与复发<sup>[36]</sup>; (3)既往有十二指肠溃疡病史, 现感染 Hp 需长期应用 NSAID, PPI 为中心的根除治疗及随后的抑酸治疗对防止十二指肠溃疡的复发效果更显著<sup>[41, 43]</sup>; (4)现患十二指肠溃疡的感染 Hp 的 NSAID 使用者, 无论是否续用 NSAID, 根除 Hp 会预防十二指肠溃疡的复发; 如续用 NSAID, 应予 PPI 预防胃肠黏膜的损害或改为选择性 COX-2 抑制剂<sup>[41]</sup>; (5)现患胃溃疡的感染 Hp 的 NSAID 使用者, 铋剂为中心的根除治疗能更好地预防 NSAID 相关性胃溃疡的发生与复发<sup>[41]</sup>; 如续用 NSAID, 应给予 PPI 维持治疗或换用选择性 COX-2 抑制剂以预防溃疡及其并发症的发生<sup>[41]</sup>; (6)对于应用选择性 COX-2 抑制剂者的 Hp 应与非使用者一样, 其 Hp 的根除不应普遍进行, 而应遵行现行的 Hp 根除适应证<sup>[41]</sup>; (7)将要使用 NSAID 者, 检测并根除 Hp 感染可能会减少潜在溃疡出血的危险性<sup>[37, 41]</sup>; (8)长期应用 NSAID 者, 根除 Hp 并给予 PPI 的维持治疗将会肯定地促进溃疡的愈合, 减少复发及预防其并发症的发生<sup>[37]</sup>.

### 3 研究方向

有关 Hp 与 NSAID 致病机制的更加全面更加深入的阐明将会帮助我们更好地分析 Hp 与 NSAID 之间的相互作用, 找到更好的实验与分析方法. 用多中心大样本的基础与临床研究, 将 Hp 与 NSAID 相互作用研究的方法, 定义等统一化, 标准化, 使其具可比性. 定 Hp 与 NSAID 在胃肠疾病中二者所占比重, 进一步分析 Hp 与 NSAID 相关性胃肠黏膜损害特点性质的不同, 找到辨别二者的客观指标, 以利于区分胃肠黏膜损害的病因. 如有关细胞骨架的变化和不同的增生方式的研究, MMP-1 表达的病因学阐述, 等等这些均使辨别病因成为可能, 从而有利于进一步评价 Hp 与 NSAID 在胃肠黏膜损害中的地位和作用. 开发并评估新一代 NSAID, 减少或消除其副作用的发生, 积累基础与临床数据以确立其在临床病理生理过程中的意义.

### 4 参考文献

- Laine L, Cominelli F, Sloane R, Casini-Raggi V, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:127-135
- Stolte M, Panayiotou S, Schmitz J. Can NSAID/ASA-induced erosions of the gastric mucosa be identified at histology? *Pathol Res Pract* 1999;195:137-142
- Lauwer GY, Furman J, Michael LE, Balis UJ, Kubilis PS. Cytoskeletal and kinetic epithelial differences between NSAID gastropathy and *Helicobacter pylori* gastritis: an immunohistochemical determination. *Histopathology* 2001;39:133-140
- Menges M, Chan CC, Zeitz M, Stallmach A. Higher concentration of matrix-metalloproteinase 1(interstitial collagenase) in *H pylori*-compared to NSAID-induced gastric ulcers. *Z Gastroenterol* 2000;38:887-891
- Lazzaroni M, Porro GB. Review article: *Helicobacter pylori* and NSAID gastropathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(Suppl 1):22-27
- Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert L, Klein PD, Sessoms SL, Michaletz PA, Saeed ZA. Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653-1657
- Barkin J. The relation between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105:22S-27S
- Wilcox CM. Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use, *Helicobacter pylori*, and gastroduodenal mucosal injury. *Gastroenterology* 1997;113(6 Suppl):S85-89
- Kim JG, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. The misoprostol study group. *Am J Gastroenterol* 1994;89:203-207
- Laheij RJ, Jansen JB, Verbeek AL, Verheugt FW. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for gastrointestinal symptoms in patients using aspirin to prevent ischaemic heart disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1055-1059
- Maxton DG, Srivastava ED, Whorwell PJ, Jone DM. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs or smoking predispose to *Helicobacter pylori* infection. *Postgrad Med J* 1990;66:717-719
- Lanza FL, Evans DG, Graham DY. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers. *Am J Gastroenterol* 1991;86:735-737
- Rybar I, Masaryk P, Mateicka F, Kopecky S, Rovinsky J. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract and their relationship to *Helicobacter pylori*. *Int J Pharmacol Res* 2001;21:119-125
- Kanji S, Dumo P. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on NSAID-induced gastrointestinal toxicity. *Ann Pharmacother* 2001;35:249-254
- Hawkey CJ. What consideration should be give to *Helicobacter pylori* in treating nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(Suppl 1):S17-20
- Voutilainen M, Mantynen T, Farkkila M, Juhola M, Sipponen P. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:817-821
- Heresbach D, Raoul JL, Bretagne JF, Minet J, Donnio PY, Ramee MP, Siproudhis L, Gosselin M. *Helicobacter pylori*: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *Gut* 1992;33:1608-1611
- Bazzoli F, De Luca L, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection and the use of NSAIDs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:775-785
- Graham DY. Critical effect of *Helicobacter pylori* infection on the effectiveness of omeprazole for prevention of gastric or duodenal ulcers among chronic NSAID users. *Helicobacter* 2002;7:1-8
- Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trail. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1751-1757

- 21 Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *Gut* 1995;36: 334-336
- 22 Hawkey CJ. Personal review: *Helicobacter pylori*, NSAIDs and cognitive dissonance. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:695-702
- 23 Yeomans ND, Garas G, Hawkey CJ. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs controversy. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:791-805
- 24 Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Wason CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Helicobacter* eradication for lesion prevention. *Lancet* 1998;352:1016-1021
- 25 Schraier M, Petrelli L, Bonfanti M, Di Bella A, Pest P, Man F, Adami J, Tokumoto M. Experimental model of infection of *Helicobacter pylori* in the mouse. A study of gastric damage caused by indomethacin. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001; 31:115-121
- 26 Bhang CS, Lee HS, Kim SS, Song HJ, Sung YJ, Kim JI, Chung IS, Sun HS, Park DH, Lee YS. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitor and non-selective NSAIDs on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2002;7: 14-21
- 27 Hudson N, Balsitis M, Filipowicz F, Hawkey CJ. Effect of *Helicobacter pylori* colonization on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34:748-751
- 28 Gisbert JP, Boixeda D, Martin de Argila C, Garcia Plaza A. Gastroduodenal lesions and non-steroidal anti-inflammatory agents. What role does *Helicobacter pylori* play in this relationship? *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:655-664
- 29 Chan HL, Wu JC, Chan FK, Chio CL, Ching JY, Lee YT, Leung WK, Lau JY, Chung SC, Sung JJ. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAIDS peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:438-442
- 30 Chan FK, Sung JJ. Role of acid suppressants in prophylaxis of NSAIDs damage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15: 433-445
- 31 Hawkey CJ. Is *Helicobacter pylori* eradication useful in patients taking NSAIDs? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11 ( Suppl 2):S47-50+
- 32 Graham DY. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: interaction with proton pump inhibitor therapy for prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers and ulcer complications-future research needs. *Am J Med* 2001;110:58S-61S
- 33 Malfertheiner P, Labenz J. Does *Helicobacter pylori* status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? *Am J Med* 1998;104:35S-40S
- 34 Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973
- 35 Pilotto A, Di Mario F, Franceschi M, Leandro G, Battaglia G, Germana B, Marin R, Valerio G. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1077-1082
- 36 Taha AS. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl 1):S23-S26
- 37 McCarthy DM. *Helicobacter pylori* and NSAIDs-What interaction. *Eur J Surg Suppl* 2001;586:56-65
- 38 Rainsford KD. The ever-emerging anti-inflammatories. Have there been any real advances? *J Physiol Paris* 2001;95:11-19
- 39 纪开宇, 胡伏莲, 李爱东, 李江. 幽门螺杆菌与吲哚美辛在 Balb/c 小鼠胃黏膜损伤中的相互作用. *中华医学杂志* 2003;83:726-730
- 40 胡伏莲. 重视幽门螺杆菌与非甾体抗炎药在上胃肠疾病中关系的研究. *中华医学杂志* 2003;83:722-723
- 41 Chan FK. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:937-952
- 42 Barr M, Buckley M, O' Morain C. Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 3):43-47
- 43 Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J, Bjorkman D, Laine L. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications-guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1273-1285

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 2002年度医疗机构国内论文被引用次数排名

排名	单位	被引次数	排名	单位	被引次数
1	解放军总医院	1602	11	南京军区南京总医院	822
2	中国协和医科大学北京协和医院	1151	12	上海第二医科大学瑞金医院	754
3	第二军医大学长海医院	1036	13	华中科技大学同济医院	646
4	北京大学附 1 院	1004	14	复旦大学华山医院	610
5	第四军医大学西京医院	965	15	中日友好医院	589
6	第二军医大学长征医院	920	16	复旦大学中山医院	579
7	第三军医大学西南医院	866	17	第四军医大学唐都医院	543
8	四川大学华西医院	857	18	解放军 304 医院	515
9	中山大学附 1 院	837	19	北京大学附 3 院	510
10	第一军医大学南方医院	825	20	医科院阜外医院	508