

非幽门螺杆菌非NSAID药物相关性溃疡

张小晋

张小晋, 北京积水潭医院消化内科 北京市 100035
张小晋, 主任医师, 中国医科大学毕业, 主要从事消化内科, 专于胃肠疾病、肝病及内镜诊治。
通讯作者: 张小晋, 100035, 北京西城区新街口东街31号, 北京积水潭医院. zhangxiaojin1030@yahoo.com.cn
电话: 010-58517188
收稿日期: 2007-05-18 修回日期: 2007-08-26

Peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drugs

Xiao-Jin Zhang

Xiao-Jin Zhang, Department of Gastroenterology, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
Correspondence to: Xiao-Jin Zhang, Beijing Jishuitan Hospital, 31 Xijiekou East Street, Xicheng District, Beijing 100035, China. zhangxiaojin1030@yahoo.com.cn
Received: 2007-05-18 Revised: 2007-08-26

Abstract

Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely accepted as the most important factors in the pathogenesis of peptic ulcers. However, the proportion of *H pylori*-negative peptic ulcers without intake of NSAIDs appears to have increased in recent years. The reason is partly related to a decreased prevalence of *H pylori* among the population and more effective eradication of the bacterium, and it is also related to the defense measures for NSAIDs. The etiological factors involved in peptic ulcer disease not caused by *H pylori* or NSAIDs include altered acid secretion, abnormal gastric emptying, defective mucosal defense mechanisms, psychological stress, smoking, genetic predisposition and other chronic diseases. The main therapeutic measures include anti-secretory drugs and mucosal protectants.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Non-steroid anti-inflammatory drugs; Peptic ulcer

Zhang XJ. Peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(32): 3357-3359

摘要

幽门螺杆菌(*H pylori*)和非甾体类抗炎药(NSAIDs)已被公认为消化性溃疡的两个最主要的病因。近年来,越来越多的临床证据表明,非*H pylori*和非NSAID溃疡的发生比例正在逐渐增加。这可能与*H pylori*感染率的降低以及临床规范的根除*H pylori*治疗有关,同时也与使用NSAIDs时注意防范其对胃肠道的损害有关。非*H pylori*和非NSAIDs溃疡病与胃酸分泌变化、胃排空异常、胃黏膜防御机制下降、应激、吸烟、遗传以及其他慢性疾病有关。在治疗上抑制胃酸,保护胃黏膜仍然是主要的手段。对这类溃疡病治疗上应更积极。

关键词: 幽门螺杆菌; 非甾体类抗炎药; 消化性溃疡

张小晋. 非幽门螺杆菌非NSAID药物相关性溃疡. 世界华人消化杂志 2007; 15(32): 3357-3359
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3357.asp>

■背景资料

幽门螺杆菌(*H pylori*)和非甾体类抗炎药(NSAIDs)已被公认为消化性溃疡的两个最主要的病因。近年来,越来越多的临床证据表明,非*H pylori*和非NSAID溃疡的发生比例正在逐渐增加。本文阐述这一类溃疡的流行病学、病因、发病机制和治疗等方面的研究情况。

0 引言

消化性溃疡病的病因目前还不是很清楚。近年来多认为胃酸分泌异常和幽门螺杆菌(*H pylori*)感染引起的炎症是发生溃疡病的主要病因。还有一部分溃疡病是应用非甾体类抗炎(NSAID)药引起。目前李益农 *et al*^[1]根据病因将溃疡病分为*H pylori*相关性溃疡(*H pylori* associated ulcer), NSAID引起的溃疡(NSAID-induced ulcer)和非*H pylori*非NSAID溃疡,这有利于指导临床诊断和治疗。本文就非*H pylori*非NSAID溃疡的流行病学、病因、发病机制和临床的处理等相关问题进行讨论。

1 流行病学

有证据表明,随着*H pylori*感染率的下降,非*H pylori*非NSAID溃疡占消化性溃疡的比例正在逐渐增加^[2]。美国一项回顾性分析表明,在未使用NSAID的溃疡病患者中,47%白人和22%的非白人*H pylori*检测结果阴性,而这组患者溃疡病总发病率为39%^[3]。另一份材料分析表明,在美国复发性十二指肠球部溃疡患者中,非*H pylori*

■同行评价

本文论述全面, 内容丰富, 层次清楚, 有一定的科学意义。

非NSAID溃疡占20%^[4]。还有一份荟萃分析指出, 52%的十二指肠溃疡和47%的胃溃疡不是由于 *H pylori* 感染引起^[5]。美国Ciociola *et al*^[6]回顾性荟萃分析6个临床试验的2910个病例的结果指出, 大约有27%的溃疡患者是非 *H pylori* 感染和非NSAID引起的。西班牙Arroyo *et al*^[7]的一项调查发现, 在西班牙不同地区754例消化性溃疡病的患者中, 非 *H pylori* 感染和非NSAID的十二指肠溃疡占1.6%, 胃溃疡占4.1%。日本Nishikawa *et al*^[8]分析了398例胃、十二指肠溃疡病例, 非 *H pylori* 感染非NSAID溃疡仅占1.4%。香港一项较大规模的前瞻性研究发现977例上消化道出血的患者中, 非 *H pylori* 感染非NSAID的患者占4.1%^[9]。Yakoob *et al*^[10]的一组回顾性分析资料表明, 217例溃疡患者中, 非 *H pylori* 感染和非NSAID的患者62例, 占这组患者的29%。人群中 *H pylori* 感染率的不同可以解释这种 *H pylori* 感染非NSAID溃疡病发病率具有明显的东西方地域差异。我国目前尚没有这方面的流行病学数据。崔春吉 *et al*^[11]报告了一组330例胃溃疡患者的内镜分析, 其中 *H pylori* 阴性患者146例, 占44.24%, 而且病因多样化。

随着临床医师对 *H pylori* 感染和服用NSAID药物引起的溃疡病的深入认识, 和根除 *H pylori* 感染规范治疗在临床的广泛应用以及对服用NSAID预防措施的加强, 这两种主要病因引起的溃疡病正在逐渐减少。相应的临床诊断非 *H pylori* 感染非NSAID的溃疡病患者的比率将有所增加, 在临床的诊断、治疗上应引起高度的重视。

2 病因

幽门螺旋杆菌感染和非甾体抗炎药是引起溃疡的主要病因已经得到共识, 但并非所有溃疡病均为这两种原因所致。上述的流行病学资料提示, 还应该考虑一些相对少见的其他因素。在所有已经明确的引起溃疡病的病因除外后的溃疡病, 被称为所谓的“特发性溃疡病”。目前认为所谓的“特发性溃疡病”的发病是以下几种致病因子相互作用的结果^[12]。(1)应激状态: 包括身体的应激(激烈运动、颅脑损伤、烧伤等), 心理的应激(高度紧张、剧烈悲痛、情绪不良等), 机械损伤(胃结石、异物等), 胃肠道严重的感染, 营养的严重缺乏等^[12-13]。(2)高酸分泌: 胃泌素瘤; 卓-艾氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)等。(3)胃动力障碍: 常见的是胆汁反流、还有胃排空异常(加快、

减慢等)。(4)其他较常见病因: 吸烟(吸烟者溃疡病率与吸烟量呈正相关)、饮酒、遗传因素等^[2,12,14]。(5)其他慢性疾病: 如克隆氏病、甲状腺旁腺功能亢进、Billroth II胃大部切除术后胃窦旷置综合征、肺气肿、冠心病、动脉硬化、慢性肝病等。

3 发病机制

无论何种病因引起的溃疡病, 其发病机制和病理生理基础一直被认为是胃黏膜的攻击因子和防御因子失去平衡所致, 即溃疡病发病的“天平学说”。目前认为无单一致病模式, 是多种因素综合作用的结果。“无酸, 无溃疡”仍然是共识和治疗溃疡病的基础。(1)应激状态: 人在应激状态下可通过神经内分泌系统增加胃酸的分泌, 同时又影响胃肠道黏膜的血液营养供应, 减弱胃黏膜的防御功能从而引起溃疡病。如临床上经常遇到一些患者(包括运动员)在过度劳累或终日处于紧张状态时出现消化道溃疡甚至出血。(2)胃动力障碍: 目前认为, 幽门功能异常, 十二指肠内容物返流到胃内, 其中胆酸(尤其是脱氧胆酸)、溶血磷脂酰胆碱和抑肽酶, 均能对胃黏膜造成直接损伤而导致溃疡。胃排空障碍可以使食糜在胃窦滞留, 刺激胃窦G细胞分泌胃泌素增加, 胃泌素又刺激胃壁细胞分泌盐酸, 从而增加攻击因子对胃黏膜的损伤作用。相反, 胃排空过快, 也可导致胃酸对胃黏膜的损伤加剧^[12]。(3)吸烟和饮酒: 烟草中含有的尼古丁成分有损伤胃黏膜的作用, 长期吸烟还可使胃酸分泌过多, 使胆汁返流进入胃而破坏胃黏膜, 抑制胰分泌HCO₃⁻, 中和胃酸的能力下降, 并可造成黏膜中前列腺素含量降低, 而前列腺素有保护胃肠道黏膜的作用。酒精可刺激胃酸分泌, 对胃黏膜也有直接损伤作用。有饮酒嗜好同时又经常吸烟者, 更易发生溃疡病。(4)遗传: 溃疡病患者家庭中的再发率风险高, 单卵双胞胎同时发生溃疡的几率在50%以上, 在十二指肠溃疡患者中O型血较其他血型多见。(5)其他慢性疾病的影响: 患肺气肿的患者, 十二指肠溃疡发生率比正常人高3倍。冠心病、动脉硬化会造成胃黏膜供血不佳, 可影响溃疡的愈合。肝硬化患者由于门静脉高压所致的消化性溃疡发生率是普通人群的2-3倍, 乙肝病患者表面抗原阳性, 胃溃疡发病率高达33%。

4 治疗

Quan *et al*^[12]指出, 非 *H pylori* 感染非NSAID溃疡的患者, 出现并发症的机率更高, 所以治疗上要更积极, 有时需要长期维持治疗。上文提到的“无酸, 无溃疡”仍然是治疗溃疡病的基础。抑

制胃酸是治疗的基本方法和主要手段。胃黏膜保护剂可以保护胃及十二指肠黏膜屏障, 加强黏膜防御功能, 也是消化性溃疡病治疗的重要手段。还可辅以促进胃动力药的治疗。(1)抑酸药: 目前认为, 在抑制胃酸的治疗中, 质子泵抑制剂(PPIs)是首选药物, 其治疗目的主要是充分抑制胃酸分泌以促进溃疡愈合及预防复发^[5]。剂量可因病情而异, 但不能少于常规剂量(如奥美拉唑40-80 mg/d, 埃索美拉唑40-80 mg/d, 兰索拉唑30-60 mg/d)。H₂-受体拮抗剂(H₂-RA)也是经常选择的抑酸药物, 但随着抑酸疗程的延长胃壁细胞对其敏感性会逐渐下降。一般睡前服用单剂量H₂-RA(如西咪替丁800 mg, 雷尼替丁300 mg, 法莫替丁40 mg, 尼扎替丁300 mg)6-8 wk, 大部分溃疡病可以愈合。PPIs则可使溃疡愈合时间缩短至上述的1/2或1/3。(2)胃黏膜保护剂: 胶体铋剂、硫糖铝、前列腺素、替普瑞酮(施维舒)、生长抑素、表皮生长因子等可以中和胃酸, 改进胃黏膜血流, 促进胃液中重碳酸盐、糖蛋白等防御因子的分泌, 促进前列腺素和合成, 有强烈的吸附作用等, 提高胃黏膜屏障对攻击因子的防御作用。大量临床资料已经充分显示, 胃黏膜保护剂可使溃疡愈合质量提高, 并使其复发率明显降低。(3)胃肠动力药物等: 在胃动力障碍, 胆汁反流为主要病因的患者中, 在应用降低胃酸药物的同时, 必须同时应用促胃肠动力药物, 以促进胃内食物的排空, 增加食管下括约肌的张力, 以减少反流。常用的药物有: 甲氧氯普胺(胃复安), 多潘立酮(吗丁啉), 西沙必利, 莫沙必利, 替加色罗等。铝碳酸镁可在酸性环境下结合胃内胆汁酸, 持续阻止胆酸和胃蛋白酶对胃黏膜的损伤, 迅速中和胃酸, 增强胃黏膜保护因子的作用^[15]。另外, 熊去氧胆酸能抑制胆酸的合成, 服用后胆汁中大量的胆酸排出, 使胃液中的胆酸、石胆酸、脱氧胆酸含量明显降低, 使胆汁对胃黏膜的损伤减少, 因此也可以应用。(4)原发病治疗: 如消除和缓解身体和精神上的应激状态, 戒烟戒酒, 手术清除胃泌素瘤。积极治疗引起溃疡病的肝脏疾病、呼吸系统疾病、门脉高压症、克隆氏病、甲状旁腺功能亢进等原发病有利于溃疡病的痊愈^[16]。

由于对消化性溃疡发病机制的深入研究, 目前非*H pylori*非NSAID溃疡正在引起重视和关注, 在诊断和治疗上也有进一步的研究和认识。由于治疗药物的不断发展, 内科治疗溃疡病, 特别是

对非*H pylori*非NSAID溃疡可以取得良好的疗效。

5 参考文献

- 1 李益农, 陆星华. 消化内镜学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2004: 351
- 2 李晓波, 张德中. 非幽门螺杆菌非NSAID溃疡. 国外医学·消化系疾病分册 2003; 23: 355-356
- 3 Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-578
- 4 Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-1415
- 5 Freston JW. Review article: role of proton pump inhibitors in non-*H. pylori*-related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 Suppl 2: 2-5
- 6 Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-1840
- 7 Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, Feu F, Arenas J, de la Vega J, Garrigues V, Mora F, Castro M, Bujanda L, Cosme A, Castiella A, Gisbert JP, Hervas A, Lanás A. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9: 249-254
- 8 Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Komatsu Y, Kagaya H, Katagiri M, Nishikawa S, Hokari K, Takeda H, Asaka M. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 635-640
- 9 Chan HL, Wu JC, Chan FK, Choi CL, Ching JY, Lee YT, Leung WK, Lau JY, Chung SC, Sung JJ. Is non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID peptic ulcer a common cause of upper GI bleeding? A prospective study of 977 patients. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 438-442
- 10 Yakoob J, Jafri W, Jafri N, Islam M, Abid S, Hamid S, AliShah H, Shaikh H. Prevalence of non-*Helicobacter pylori* duodenal ulcer in Karachi, Pakistan. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3562-3565
- 11 崔春吉, 金海燕, 裴风郁. 幽门螺杆菌阳性胃溃疡146例内镜分析. 吉林医学 2001; 22: 103-104
- 12 Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2950-2961
- 13 Davidson G, Kritas S, Butler R. Stressed mucosa. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2007; 59: 133-142; discussion 143-146
- 14 于皆平, 沈志祥, 罗和生. 实用消化病学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2007: 248
- 15 陈灏珠. 实用内科学. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1869-1875
- 16 Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, Corinaldesi R. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5423-5432

编辑 程剑侠 电编 郭海丽