

·专家笔谈·

幽门螺杆菌阴性消化性溃疡

杜奕奇

【摘要】 本文阐述了幽门螺杆菌(*Hp*)阴性消化性溃疡(PU)的概念、流行病学、临床特点及相关危险因素。提出了非 *Hp*、非 NSAIDs 特发性溃疡的诊断注意事项,以及研究 *Hp* 阴性 PU 的重要意义,对临床医师具有启迪指导作用。

【关键词】 幽门螺杆菌;消化性溃疡;*Hp* 阴性;NSAIDs

自 1983 年 Warren 和 Marshall 发现了幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *Hp*)感染与消化性溃疡(PU)的关系后,*Hp* 感染被认为是 PU 的主要病因,根除 *Hp* 可加速溃疡愈合和显著降低溃疡复发率已成共识。随着经典的 *Hp* 根除方案在世界各地被广泛应用,*Hp* 的感染率呈逐渐下降趋势。最初仅有一小部分 PU 与 *Hp* 感染无关,但目前 *Hp* 阴性的 PU 越来越引起关注,因为 *Hp* 阴性的溃疡有逐渐增多的趋势,并且有与 *Hp* 阳性溃疡不同的临床特点。*Hp* 阴性 PU 定义为,通过呼气试验、病理等检查排除 *Hp* 感染,且经过内镜证实黏膜损伤程度超过 3 mm 的溃疡。*Hp* 阴性 PU 中,一部分是 *Hp* 阴性的特发性溃疡,即 *Hp* 检查阴性、四周内未使用过非甾体类抗炎药(NSAIDs)及排除其它危险因素引起的 PU。

一、*Hp* 阴性消化性溃疡的流行病学

1. *Hp* 阴性 PU 的流行趋势

在 80 年代至 90 年代,约 85%~92%的消化性溃疡伴有 *Hp* 感染,*Hp* 阴性的溃疡仅占 10%左右,未能引起消化病专家的足够重视。进入 21 世纪后,*Hp* 阴性溃疡所占的比重有所变化,国际上开展了一系列同一地区不同年代 *Hp* 感染状况的自身对比研究。香港中文大学的一项研究表显示,1997 年 9 月至 1998 年 8 月,该中心 *Hp* 阴性的 PU 出血仅占 4.2%,而 2000 年 1 月至 2000 年 12 月,*Hp* 阴性 PU 出血占 18.8%,作者认为 *Hp* 阴性的特发性 PU 呈增高趋势^[1]。有学者认为随着 *Hp* 根除率的提高,*Hp* 阴性的 PU 将会日渐增多,甚至将成为 PU 中占大多数的一类^[2]。尽管大部分学者认同 *Hp* 阴性 PU 的发病率越来越高,但并未改变 *Hp* 感染仍是 PU 的主要病因这一结论^[3]。

2. *Hp* 阴性 PU 存在地区差异

各个国家和地区报道的 *Hp* 阴性 PU 的发病率也不尽相同,主要与各个地区 *Hp* 发病率和根除率不同有关。欧洲部分地区的调查结果显示 *Hp* 阴性的特发性溃疡发生率仍较低,如西班牙的一项 2006 年研究^[4]认为在溃疡出血的病人中,十二指肠溃疡和胃溃疡 *Hp* 的感染率分别为 95%和 88%,另一项研究^[5]显示在欧洲南部,消化性溃疡与 *Hp* 感染仍然密切相关,仅有 1.6%的十二指肠溃疡和 4.1%的胃溃疡的发生与 *Hp* 或 NSAIDs 无关。来自荷兰的研究^[6]也显示,在 1991~1998 年期间,*Hp* 相关的消化性溃疡发生率下降而 NSAIDs 相关溃疡的发生率增加,而真正的“特发性溃疡”发生率维持在 4.9%左右。而美国 *Hp* 阴性 PU 的发病率远远高于亚洲和欧洲^[5-7],约有 50%的 PU 为 *Hp* 阴性^[8,9]。澳大利亚的学者 Henry 和 Batey 研究显示仅有 55%的十二指肠溃疡(DU)发病与 *Hp* 感染相关^[10]。一般来说,亚洲地区由于人群 *Hp* 感染率总体偏高,因此 *Hp* 阴性 PU 发生率较低。中国学者报道中国南部地区 *Hp* 阴性的胃溃疡(GU)和 DU 分别仅占同类溃疡的 10%和 13%^[11],日本学者报道该国 *Hp* 阴性 PU 仅占 2.7%~3.6%^[12-14]。

3. *Hp* 阴性 PU 存在种族差异

Uyub 等^[15]将入组的 DU 患者分为马来人和非马来人,研究发现马来人中 *Hp* 阴性患者较非马来人显著增多。另有文献报道,白种人群 DU 患者中 *Hp* 阴性率较非洲、西班牙和亚洲 DU 患者低^[16]。分析认为,*Hp* 阴性 PU 在种族中存在的差异可能与不同种族人群的 *Hp* 感染的流行病学背景有关^[7]。

二、*Hp* 阴性消化性溃疡的临床特点

1. 高龄

Kemppainen 等^[18]对一组未使用过 NSAIDs 的

作者单位:200433 第二军医大学长海医院消化内科

高龄 PU 患者分析发现,其中 35% 均为 *Hp* 阴性。Seinela 等^[19]对 PU 患者临床特点分析发现,年龄 > 80 岁的 PU 患者中大部分为 *Hp* 阴性。分析高龄患者 *Hp* 阴性 PU 发病率高,可能与以下原因有关,首先高龄患者消化道黏膜防御机制减弱,其次高龄患者消化道黏膜的血流减少,不利于消化道黏膜碳酸氢盐的转运、胃酸的中和及消化道表皮细胞对营养物质的吸收,因此即使在 *Hp* 不存在的情况下,依然容易发生消化性溃疡。

2. 病史短

有研究认为,病史较短的 DU 患者中 *Hp* 阴性者居多^[20]。Boulos 等^[20]对消化不良的患者行内镜检查,并以 6 个月为界划分病史长短,研究发现 32 个病史较长的 DU 患者 *Hp* 阳性,而 5 个病史较短的 DU 患者 *Hp* 均为阴性。

3. 常多发、直径大

Chu 等^[21]对香港地区 1996 年至 2002 年 398 例 *Hp* 阴性的消化性溃疡进行了分析,发现年龄、伴发疾病、恶性疾病、近期手术、败血症和 NSAIDs 的使用均为 *Hp* 阴性 DU 的独立危险因素,而血压、糖尿病、缺血性心脏病、风湿性疾病、脑血管意外、充血性心力衰竭、慢性肾功能衰竭、慢性阻塞性气道疾病和肝硬化均与 *Hp* 阴性 DU 相关。这部分 *Hp* 阴性溃疡中有 10.6% 为多发溃疡,多发溃疡比例显著高于 *Hp* 阳性溃疡的 3.6%。同时,*Hp* 阴性溃疡的平均直径也要大于 *Hp* 阳性溃疡(1.2 cm vs 0.9 cm)。Tsuji 等^[22]对 1995 年 4 月至 1997 年 12 月日本 215 例 DU 和 120 例 GU 的患者进行 *Hp* 检测,研究发现 *Hp* 阴性的 DU 和 GU 分别为 7 例(3.3%)和 2 例(1.7%),对 *Hp* 阳性和阴性 DU 患者进行临床特征分析,两者在年龄、性别、有无基础疾病、是否吸烟、是否饮酒方面无统计学差异,但在有无胃黏膜萎缩方面,两者有统计学差异。*Hp* 阴性溃疡为何易多发、直径大,推测可能与胃黏膜防御因素的减弱有关,类似与 NSAIDs 相关的消化性溃疡的特点,目前国内还缺乏大规模的临床调查加以证实。

4. 易并发出血

上消化道出血是 PU 最常见的并发症,既往病死率高,约 20% ~ 30% 的溃疡患者可并发有出血史,其中 10% ~ 15% 的患者可以大出血为溃疡病的首发症状。尽管近年来随着新的治疗手段如内镜下止血技术的发展,对溃疡出血的近期疗效已取得令人满意的效果,但仍有大约 1/3 的患者在首次出血后的 1 至 3 年内再次出血。Chu 等^[23]研究表明,与 *Hp* 阳

性的 DU 相比,*Hp* 阴性的 DU 患者溃疡更易出血。Hung 等^[24]也认为 *Hp* 阴性的特发性出血性溃疡呈上升趋势,且此类溃疡更易再发出血。Wong 等^[25]将出血性溃疡患者分为 *Hp* 阳性和 *Hp* 阴性(特发性溃疡)两组,并对两组患者进行为期 7 年的随访,结果显示 *Hp* 阴性的特发性溃疡患者再出血率为 42.3%,较 *Hp* 阳性溃疡患者再出血率(11.2%)显著升高。*Hp* 阴性的特发性溃疡患者病死率(87.6%)也明显高于 *Hp* 阳性溃疡患者(37.3%)。2010 年中国大陆的一项多中心研究,对 PU 和 PU 合并出血(PUB)的两组人群进行病例对照研究,研究显示 PUB 组 *Hp* 阳性率(61.2%)显著低于单纯 PU 组(87.9%),且 PUB 组 *Hp* 阳性的溃疡出血发生复合溃疡的比例(7.5%)显著高于 *Hp* 阴性溃疡出血者(1.0%)。该研究提示在中国地区,*Hp* 阴性溃疡在 PU 出血中的比例较高,*Hp* 阴性溃疡可能更容易并发消化道出血^[26]。

5. 与 NSAIDs 使用密切相关

随着越来越多的 NSAIDs 药物投入临床使用,其对胃肠道的损害也越来越受到重视。其通过抑制环氧酶(COX) COX-1 和 COX-2 的活性,干扰前列腺素合成,使胃十二指肠黏膜失去前列腺素的保护作用,从而诱发消化道黏膜的损害^[27]。因 NSAIDs 具有强效镇痛作用,因此 NSAIDs 诱发的溃疡常为无痛性,消化道症状表现不甚明显,首发症状多为严重的上消化道出血。最近已有研究证实 NSAIDs 是 *Hp* 阴性 PU 中的首要病因,大规模的临床试验对 NSAIDs 诱发的溃疡采取预防性的治疗也证实了 NSAIDs 和 PU 之间存在因果联系^[28]。Hawkey 等^[29]研究显示,*Hp* 阴性且服用 NSAIDs 的老年患者发生出血、穿孔及死亡的几率要比 *Hp* 阳性同类人群高,这可能与 *Hp* 阳性患者体内保护性的前列腺素水平较 *Hp* 阴性患者高有关。丹麦的一项研究显示,2003 年至 2006 年该院收治的 81% PU 出血患者曾使用过 NSAIDs,而 1990 ~ 1992 年仅有 51% PU 出血患者使用过 NSAIDs^[30],提示 NSAIDs 使用频率增高。NSAIDs 引起的 *Hp* 阴性 PU 也许比我们已知的要多,这与患者悄悄使用 NSAIDs 药物有关。Lanas 等^[31]研究发现有消化道穿孔的患者中 13% 声称未使用过阿司匹林,但患者体内血小板环氧酶的升高提示患者曾使用过阿司匹林。另有一项研究显示,57% 的顽固性 PU 与患者悄悄使用阿司匹林有关^[32]。此外,某些中药中含有 NSAIDs 成分,但患者并不知情^[33,34]。因此,随着心血管疾病发病增高的趋势,今后

使用 NSAIDs 或阿司匹林的患者人数会上升,在一定程度上也使 Hp 阴性的人群也易发生溃疡。

三、非 Hp、非 NSAIDs 的特发性 PU

Hp 阴性、又未使用过 NSAIDs 的特发性 PU,是 Hp 阴性 PU 中的特殊类型,因为治疗原则和预后与 Hp 阳性溃疡有所不同,因此诊断需要非常慎重,要注意以下几点:

1. 避免 Hp 假阴性

当 PU 排除 Hp 感染和 NSAIDs 时,首先应想到是否存在 Hp 检测假阴性。某些药物如质子泵抑制剂(PPI)、H₂受体拮抗剂都能导致 Hp 假阴性,因此, Hp 检查前应停药 2~3 周。急性溃疡出血时活检标本的尿素酶实验存在很高的假阴性,出血停止后 1 月再次复查显得有必要,对胃窦和胃体部组织活检行组织学染色和尿素酶检查可有效避免该问题。

2. 明确是否服用过 NSAIDs 及其它诱发溃疡的药物

医生应详细询问患者近期服用过何种药物,以明确患者是否使用过 NSAIDs 药物及铁剂、二磷酸盐、秋水仙素等对消化道黏膜有损伤的药物。

3. 肿瘤

当排除 Hp 假阴性和 NSAIDs 后,尽管比较少见,也应考虑患者是否存在十二指肠癌或淋巴瘤等肿瘤。

4. 克罗恩病

非典型的克罗恩病行内镜检查是可发现 GU 和 DU,此种情况建议行组织学活检明确病变部位的病理类型及行远端消化道内镜检查(如胶囊内镜或小肠镜)。

5. 其它微生物感染

有报道缠绕杆菌、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒都能诱发 Hp 阴性溃疡。

6. 卓-艾综合征

胰腺非 β 细胞瘤,分泌大量胃泌素刺激壁细胞增生,分泌大量胃酸导致多发溃疡,可行血清胃泌素检测以确诊。

四、研究 Hp 阴性溃疡的意义

Hp 阴性溃疡的增多,一方面与 Hp 根除广泛开展有关,另一方面可能与 NSAID 药物、心血管药物的使用增多有关。Hp 阴性 PU 有其特殊的病因和临床特征,因此临床消化科医师在关注 Hp 阳性消化性溃疡的同时,对 Hp 阴性溃疡也要引起足够的重视,如基本的生活和用药指导,以及如何随访及在合适的时机复查胃镜。毕竟,从目前的临床证据来看,

这类患者如果不能正规治疗,可能会更容易造成出血等严重并发症。关于 Hp 阴性溃疡的特点和流行病学趋势仍将是一段时期内的研究热点。

参考文献

- 1 Hung LC, Ching JY, Sung JJ, et al. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*, 2005,128:1845-1850.
- 2 Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, et al. 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.
- 3 Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, et al. Does the declining prevalence of *Helicobacter pylori* unmask patients with idiopathic peptic ulcer disease? Trends over an 8 year period. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004,16:779-783.
- 4 Guell M, Artigau E, Esteve V, et al. Usefulness of a delayed test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006,23:53-59.
- 5 McColl KE. *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *J Gastroenterol*, 2000,35(Suppl 12):47-50.
- 6 Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y, et al. Attributable risk of *H. pylori* in peptic ulcer disease: does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-*H.pylori* ulcers? *Dig Dis Sci*, 2001,46:307-310.
- 7 Freston JW. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcers: frequency and implications for management. *J Gastroenterol*, 2000,35(Suppl 12):29-32.
- 8 Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, et al. *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.
- 9 Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol*, 1998,93:574-578.
- 10 Henry A, Batey RG. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in an Australian duodenal ulcer population: NSAIDitis or the effect of ten years of *H. pylori* treatment? *Aust N Z J Med*, 1998,28:345.
- 11 Hu PJ, Li YY, Zhou MH, et al. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut*, 1995,36:198-202.
- 12 Higuchi K, Arakawa T, Fujiwara Y, et al. Is *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer masked by the high prevalence of *H.pylori* infection in the general population? *Am J Gastroenterol*, 1999,94:3083-3084.
- 13 Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y, et al. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development, *Helicobacter pylori*, NSAIDs or stress? *J Gastroenterol*, 2000,35(Suppl 12):33-37.
- 14 Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000,12:635-640.

- 15 Uyub AM, Raj SM, Visvanathan R, et al. *Helicobacter pylori* infection in north-eastern peninsular Malaysia. Evidence for an unusually low prevalence. Scand J Gastroenterol, 1994,29:209-213.
- 16 Nensey YM, Schubert TT, Bologna SD, et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. Am J Med, 1991,91:15-18.
- 17 Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. Am J Gastroenterol, 2002,97:2950-2961.
- 18 Kempainen H, Raiha I, Sourander L. Clinical presentation of peptic ulcer in the elderly. Gerontology, 1997,43:283-288.
- 19 Seinela L, Ahvenainen J. Peptic ulcer in the very old patients. Gerontology, 2000,46:271-275.
- 20 Hobsley M, Tovey FI, Holton J. Controversies in the *Helicobacter pylori*/duodenal ulcer story. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2008,102:1171-1175.
- 21 Tovey FI, Hobsley M. Is *Helicobacter pylori* the primary cause of duodenal ulceration? J Gastroenterol Hepatol, 1999,14:1053-1056.
- 22 Boulos PB, Botha A, Hobsley M, et al. Possible absence of *Helicobacter pylori* in the early stages of duodenal ulceration. Qjm, 2002,95:749-752.
- 23 Chu KM, Kwok KF, Law S, et al. Patients with *Helicobacter pylori* positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics. World J Gastroenterol, 2005,11:3518-3522.
- 24 Tsuji H, Kohli Y, Fukumitsu S, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric and duodenal ulcers. J Gastroenterol, 1999,34:455-460.
- 25 Wong GL, Wong VW, Chan Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. Gastroenterology, 2009,137:525-531.
- 26 刁萍萍, 杜奕奇, 李兆申, 等. 幽门螺杆菌阴性消化性溃疡与出血关系的多中心对照研究. 中华消化内镜杂志, 2010,27:410-414.
- 27 Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. Aliment Pharmacol Ther, 2009,30:517-531.
- 28 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRO-NAUT) Study Group. N Engl J Med, 1998,338:719-726.
- 29 Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Gastroenterology, 2000,119:521-535.
- 30 Vestergaard A, Bredahl K, de Muckadell OB, et al. Bleeding peptic ulcer. Prevalence of *Helicobacter pylori* and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs/acetysalicylic acid. Ugeskr Laeger, 2009, 171:235-239.
- 31 Lanas A, Serrano P, Bajador E, et al. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. Gastroenterology, 1997,112:683-689.
- 32 Lanas AI, Remacha B, Esteve F, et al. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. Gastroenterology, 1995,109:1124-1133.
- 33 Mishra LC, Singh BB, Dagenais S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev, 2000,5:334-346.
- 34 Graf J. Herbal anti-inflammatory agents for skin disease. Skin Therapy Lett, 2000,5:3-5.

(收稿日期:2011-06-01)

(本文编辑:程天明)

·专家笔谈·

消化性溃疡—难治性或复发性溃疡的处理

刘文忠

【提要】 难治或复发性消化性溃疡病是一种治疗性的挑战。最佳的处理需要确定难治或复发的潜在原因。幽门螺杆菌感染的识别和根除以及抑酸治疗能够愈合溃疡并预防溃疡复发。本文对消化性溃疡难治或复发的原因和处理策略进行了详细讨论,对临床医师很有帮助。

【关键词】 难治性溃疡;复发性溃疡;幽门螺杆菌;非甾体类抗炎药

消化性溃疡是常见病,大多数消化性溃疡通过根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)和/或强力的抑酸治疗溃疡能够愈合。但少部分消化性溃疡应

用常规治疗疗效差,溃疡难以愈合,或停止治疗后溃疡容易复发。对常规治疗难以愈合的消化性溃疡称为难治性消化性溃疡(refractory peptic ulcer)。鉴于多数溃疡在治疗4周(十二指肠溃疡)或6~8周(胃溃疡)后愈合,因此难治性溃疡的定义为治疗8周末愈合的溃疡^[1,2]。在H₂-受体拮抗剂时代(H₂-

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科,上海市消化疾病研究所