

· 共识与指南 ·

消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013 年,深圳)

中华消化杂志编委会

2008 年,中华消化杂志编委会组织了国内部分专家,结合国内外文献,基于循证医学证据,讨论拟定了我国“消化性溃疡病诊断与治疗规范建议”^[1]。建议出台后,得到国内临床医师的广泛认同。现今时过 5 年,在消化性溃疡病诊断与治疗领域出现了一些新进展,为使“消化性溃疡病诊断与治疗规范建议”与时俱进,特对其进行补充及更新。

消化性溃疡病的定义与流行病学

1. 消化性溃疡病是指在各种致病因子的作用下,黏膜发生的炎性反应与坏死性病变,病变可深达黏膜肌层,其中以胃、十二指肠为最常见。

2. 近年来消化性溃疡病发病率虽然有下降趋势,但目前仍然是常见的消化系疾病之一。

本病在全世界均常见,一般认为人群中约有 10% 在其一生中患过消化性溃疡病。但在不同国家、不同地区,其发病率有较大差异。消化性溃疡病在我国人群中的发病率尚无确切的流行病学调查资料,有资料显示占国内胃镜检查人群的 10.3%~32.6%。其中上海地区胃镜证实的消化性溃疡病占胃镜检查人群的 17.2%^[2]。本病可见于任何年龄,以 20~50 岁居多,男性多于女性(2~5:1),临床上十二指肠溃疡多于胃溃疡,两者之比约为 3:1。

消化性溃疡病的病因与发病机制

3. 消化性溃疡病的发病机制主要与胃十二指肠黏膜的损害因素和黏膜自身防御-修复因素之间失衡有关。其中,胃酸分泌异常、*H. pylori* 感染、NSAID 和阿司匹林广泛应用是引起消化性溃疡病的最常见病因。

4. 胃酸在消化性溃疡病的发病中起重要作用。

“无酸,无溃疡”的观点得到普遍公认。胃酸对消化道黏膜的损害作用一般只有在正常黏膜防御和修复功能遭受破坏时才发生。许多十二指肠溃疡患者都存在基础酸排量(basal acid output, BAO)、夜间酸分泌、最大酸排量(maximal acid output, MAO)、十二指肠酸负荷等增高的情况。胃溃疡除幽门前区溃疡者外胃酸分泌量大多正常甚至低于正

常。一些神经内分泌肿瘤如胃泌素瘤大量分泌胃泌素,导致高胃酸分泌状态,过多的胃酸成为溃疡形成的起始因素。

非 *H. pylori*、非 NSAID-溃疡病与胃酸分泌的关系尚待更多研究进行论证。

5. *H. pylori* 为消化性溃疡病重要发病原因和复发因素之一。

大量临床研究已证实,消化性溃疡病患者的 *H. pylori* 检出率显著高于普通人群,而根除 *H. pylori* 后溃疡复发率明显下降,由此认为 *H. pylori* 感染是导致消化性溃疡的主要病因之一。

不同部位的 *H. pylori* 感染引起溃疡的机制有所不同。胃窦部感染为主的患者中,*H. pylori* 通过抑制 D 细胞活性,导致高胃泌素血症,引起胃酸分泌增加。同时,*H. pylori* 也可直接作用于肠嗜铬样细胞(ECL 细胞),后者释放组织胺引起壁细胞泌酸增加。这种胃窦部的高酸分泌状态易诱发十二指肠溃疡。胃体部感染为主的患者中,*H. pylori* 直接作用于壁细胞,引起胃酸分泌减少,及胃黏膜防御能力下降而致溃疡。*H. pylori* 感染者中仅 15% 发生消化性溃疡病,说明除了细菌毒力,遗传易感性也发挥一定的作用。研究发现,一些细胞因子的遗传多态性与 *H. pylori* 感染引发消化性溃疡病密切相关。

6. NSAID 和阿司匹林是消化性溃疡病的主要病因之一,而且在上消化道出血中起重要作用。

NSAID 和阿司匹林等药物应用日趋广泛,常用于抗炎镇痛、风湿性疾病、骨关节炎、心脑血管等疾病,然而它具有多种不良反应。流行病学调查显示,在服用 NSAID 和阿司匹林的人群中,15%~30% 可患消化性溃疡病。NSAID 和阿司匹林使溃疡出血、穿孔等并发症发生的危险性增加 4~6 倍,而老年人中消化性溃疡病及并发症发生率和病死率约 25% 与 NSAID 和阿司匹林有关。有研究认为,在服用 NSAID 和阿司匹林的患者中,*H. pylori* 感染与十二指肠溃疡的发生关系更为密切^[3]。NSAID 和阿司匹林对胃肠道黏膜损害的机制包括局部和系统两方面作用。局部作用为 NSAID 和阿司匹林透过胃肠道黏膜上皮细胞膜进入胞体,电离出大量 H^+ , 从而造成线粒体损害,对胃肠道黏膜产生毒性,黏膜细胞间连接完整性破坏,上皮细胞膜通

透性增加,激活中性粒细胞介导的炎性反应,促进上皮糜烂、溃疡形成;系统作用主要是 NSAID 和阿司匹林抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1,减少对胃黏膜具有保护作用的前列腺素(prostaglandin, PG)合成,进而引起胃黏膜血供减少。上皮细胞屏障功能减弱, H^+ 反向弥散增多,进一步损伤黏膜上皮,致糜烂、溃疡形成。

7. 其他药物,如糖皮质激素、抗肿瘤药物和抗凝药的广泛使用也可诱发消化性溃疡病,亦是上消化道出血不可忽视的原因之一。尤其应重视目前已广泛使用的抗血小板药物能增加消化道出血的风险,如噻吩吡啶类药物氯吡格雷等。

8. 吸烟、饮食因素、遗传、胃十二指肠运动异常、应激与心理因素等在消化性溃疡病的发生中也起一定作用。

消化性溃疡病的诊断

9. 中上腹痛、反酸是消化性溃疡病的典型症状,腹痛发生与进餐时间的关系是鉴别胃与十二指肠溃疡的重要临床依据。

胃溃疡的腹痛多发生在餐后半小时左右,而十二指肠溃疡则常发生在空腹时。近年来由于抗酸剂、抑酸剂等药物广泛使用,症状不典型的患者日益增多。由于 NSAID 和阿司匹林有较强的镇痛作用,临床上 NSAID-溃疡以无症状者居多,部分以上消化道出血为首发症状,或表现为恶心、厌食、纳差、腹胀等消化道非特异性症状。

10. 消化性溃疡病主要并发症为上消化道出血、穿孔、幽门梗阻和癌变。目前穿孔和幽门梗阻已减少,此可能与临床上根除 *H. pylori* 和应用 PPI 治疗有关。十二指肠溃疡发生癌变的风险很小,而慢性胃溃疡恶变的观点尚有争议。

11. 胃镜检查是诊断消化性溃疡病最主要的方法。

胃镜检查过程中应注意溃疡的部位、形态、大小、深度、病期以及溃疡周围黏膜的情况。胃镜检查对鉴别良恶性溃疡具有重要价值。必须指出,胃镜下溃疡的各种形态改变对病变的良恶性鉴别都没有绝对的界限。因此,对胃溃疡应常规做活组织检查,治疗后应复查胃镜直至溃疡愈合。对不典型的或难愈合的溃疡,要分析其原因,必要时做进一步相关检查如胃肠 X 线钡餐、超声内镜、共聚焦内镜等以明确诊断。NSAID-溃疡以胃部多见,分布在近幽门、胃窦和胃底部,溃疡形态多样,大小为 0.2~3.0 cm 不等,呈多发、浅表性溃疡。

12. 对消化性溃疡病建议常规做尿素酶试验、组织学检测或核素标记 ^{13}C 或 ^{14}C 呼气等试验,以明确是否存在 *H. pylori* 感染。细菌培养可用于药物敏感试验和细菌学研究。血清抗体检测只应用于人

群普查,不能反映是否现症感染和治疗后复查是否根除。国际共识认为粪便抗原检测方法的准确性与呼气试验相似。

应用抗菌药物、铋剂和某些有抗菌作用的中药者,应在停药至少 4 周后进行检测;应用抑酸剂者应在停药至少 2 周后进行检测。消化性溃疡活动性出血、严重萎缩性胃炎、胃恶性肿瘤可能会导致尿素酶依赖的试验呈假阴性。不同时间、采用多种方法或采用非尿素酶依赖试验的方法检测可取得更可靠结果。胃黏膜肠化生组织中 *H. pylori* 检出率低,病理提示存在活动性炎性反应时高度提示有 *H. pylori* 感染;活动性消化性溃疡患者排除 NSAID-溃疡 *H. pylori* 感染的可能性 $>95\%$ 。因此,在上述情况下,如 *H. pylori* 检测阴性,要高度怀疑假阴性^[4]。

13. 消化性溃疡病还须与胃癌、淋巴瘤、CD、结核、巨细胞病毒感染等继发的上消化道溃疡相鉴别。

消化性溃疡病的一般治疗

14. 消化性溃疡病在针对可能的病因治疗同时,要注意饮食、休息等一般治疗。

在消化性溃疡活动期,要注意休息,避免剧烈运动,避免刺激性饮食,戒烟戒酒。

消化性溃疡病的抑酸治疗

15. 抑酸治疗是缓解消化性溃疡病症状、愈合溃疡的最主要措施。PPI 是首选的药物。

胃内酸度降低与溃疡愈合存在直接的关系。如果用药物抑制胃酸分泌,使胃内 pH 值升高 ≥ 3 ,每天维持 18~20 h,则可使几乎所有十二指肠溃疡在 4 周内愈合。消化性溃疡病治疗通常采用标准剂量的 PPI,每日 1 次,早餐前半小时服药。治疗十二指肠溃疡疗程 4 周,胃溃疡为 6~8 周,通常胃镜下溃疡愈合率均在 90% 以上。对于存在高危因素及巨大溃疡的患者建议适当延长疗程。PPI 的应用可减少上消化道出血等并发症的发生率。对于 *H. pylori* 阳性的消化性溃疡应常规行 *H. pylori* 根除治疗,在抗 *H. pylori* 治疗结束后,仍应继续使用 PPI 至疗程结束。

16. PPI 治疗胃泌素瘤或 G 细胞增生等致胃泌素分泌增多而引起的消化性溃疡病效果优于 H₂ 受体拮抗剂。

对胃泌素瘤的治疗,通常应用双倍标准剂量的 PPI,分为每日 2 次用药。若 BAO >10 mmol/h,则还需增加剂量,以达到理想的抑酸效果为止。对胃泌素瘤根治性手术的患者,由于术前患者长期处于高胃泌素血症状态,术后仍需继续采用抑酸治疗,维持一段时期。

17. 其他抑酸药与抗酸药亦有助于缓解消化性溃疡病的腹痛、反酸等症状,促进溃疡愈合。

H₂受体拮抗剂的抑酸效果略逊于PPI,常规采用标准剂量,每日2次,对十二指肠溃疡需要8周,用于治疗胃溃疡时应更长。H₂受体拮抗剂在非酸溃疡中应与胃黏膜保护药联用。抗酸药具有中和胃酸作用,在用于治疗消化性溃疡病时建议与抑酸药联合应用。

消化性溃疡病的抗 *H. pylori* 治疗

18. 根除 *H. pylori* 应成为消化性溃疡病的基本治疗,它是溃疡愈合及预防复发的有效防治措施。

在伴 *H. pylori* 感染的消化性溃疡病的随机对照试验表明,根除 *H. pylori* 组的十二指肠溃疡愈合率高于非根除组。在预防十二指肠溃疡复发方面,根除 *H. pylori* 组优于对照组。在预防胃溃疡复发方面,根除治疗效果也优于对照组。

19. *H. pylori* 根除治疗方案的变化。

“第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告”提出:我国 *H. pylori* 感染率总体上仍然很高,成人中感染率达到 40%~60%,推荐的用于根除治疗的 6 种抗菌药物中,甲硝唑耐药率已达到 60%~70%,克拉霉素达到 20%~38%,左氧氟沙星达到 30%~38%,耐药显著影响根除率;羟氨苄青霉素、呋喃唑酮和四环素的耐药率仍很低(1%~5%)。因此标准三联疗法(PPI+克拉霉素+羟氨苄青霉素)及(PPI+克拉霉素+甲硝唑)根除率已低于或远低于 80%。共识推荐铋剂+PPI+2 种抗菌药物组成的四联疗法。其中抗生素的组成方案:① 羟氨苄青霉素+克拉霉素;② 羟氨苄青霉素+左氧氟沙星;③ 羟氨苄青霉素+呋喃唑酮;④ 四环素+甲硝唑或呋喃唑酮。青霉素过敏者推荐的抗菌药物组成方案为:① 克拉霉素+左氧氟沙星;② 克拉霉素+呋喃唑酮;③ 四环素+甲硝唑或呋喃唑酮;④ 克拉霉素+甲硝唑。疗程为 10 d 或 14 d,放弃 7 d 方案。不再细分一线和二线治疗方案,可选择其中的 1 种方案作为初次治疗,如初次治疗失败,可在剩余的方案中再选择 1 种方案进行补救治疗。补救治疗建议间隔 2~3 个月。上述四联方案中 2 种方案治疗,疗程均为 10 d 或 14 d。两次正规方案治疗失败时,如需给予第 3 次治疗,应先评估根除治疗的风险-获益比。此外,抑酸剂在根除方案中起重要作用,选择作用稳定、疗效高、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的 PPI,可提高 *H. pylori* 根除率。

20. 序贯疗法与伴同疗法新认识。

序贯疗法与标准三联疗法相比在我国现有的多中心随机对照研究中并未显示优势。国外推荐的伴同疗法需同时服用 3 种抗菌药物,不仅有可能增加抗菌药物不良反应,还使治疗失败后抗菌药物选择余地减小。因此,除非在没有铋剂,或有铋剂使用禁

忌时考虑序贯疗法或伴同疗法。具体方法如下,序贯疗法:前 5 d PPI+羟氨苄青霉素,后 5 d PPI+克拉霉素+甲硝唑,共 10 d。伴同疗法:同时服用 PPI 和 3 种抗生素(如 PPI+克拉霉素+羟氨苄青霉素+甲硝唑)7 d,10 d,或 14 d。

消化性溃疡病其他药物治疗

21. 联合应用胃黏膜保护剂可提高消化性溃疡病的愈合质量,有助于减少溃疡的复发。

对老年人消化性溃疡、难治性溃疡、巨大溃疡、复发性溃疡建议在抗酸、抗 *H. pylori* 治疗同时,应用胃黏膜保护剂。

22. 中医药治疗消化性溃疡病也是一种有效的方法。

已有报道证实中医药是治疗消化性溃疡的有效方法之一。详细治疗方法参见消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011·天津)^[5]。

NSAID-溃疡的防治

23. PPI 是治疗 NSAID-溃疡的首选药物。

对 NSAID-溃疡治疗效果最好的药物应首选 PPI,其能高效抑制胃酸分泌,显著改善患者的胃肠道症状,预防消化道出血,并能促进溃疡愈合。

24. 胃黏膜保护剂可增加 PG 合成、清除并抑制自由基、增加胃黏膜血流等作用,对 NSAID-溃疡有一定的治疗作用。

25. NSAID-溃疡并发症的预防可根据不同的风险程度采用不同的方案。

大约 15%~30%应用 NSAID 和阿司匹林的患者会发生消化性溃疡,其中 2%~4%的患者可能发生溃疡出血或穿孔。根据 2009 年美国胃肠病学院(American College of Gastroenterology, ACG)NSAID-溃疡并发症预防指南,NSAID-溃疡并发症的危险因素包括:既往消化道并发症,年龄,同时应用抗凝剂、糖皮质激素和其他 NSAID(包括低剂量和高剂量阿司匹林),以及慢性病特别是心血管疾病等。*H. pylori* 感染会增加 NSAID 和阿司匹林相关消化道并发症的风险,是一个独立的危险因素,在接受长期 NSAID 和阿司匹林治疗前检查并根除 *H. pylori* 对患者有益。该指南将 NSAID-溃疡并发症的风险等级分为高风险、中风险和低风险,给予相应的预防建议^[6],详见表 1。

消化性溃疡病并发出血的治疗

26. 消化性溃疡病合并活动性出血的首选治疗方法是胃镜下止血,同时使用大剂量 PPI 可有效预防再出血,减少外科手术率与病死率。无条件行胃镜治疗或胃镜治疗失败时,也可以考虑放射介入治疗或外科手术治疗。

表 1 NSAID-溃疡并发症预防建议

风险等级	危险因素	预防建议
高风险	1. 曾有特别是近期发生溃疡并发症; 2. 存在 2 个以上危险因素	停用 NSAID 和阿司匹林, 如不能停用, 则选用选择性 COX 2 抑制剂加高剂量 PPI
中风险(1~2 个危险因素)	1. 年龄 > 65 岁 2. 高剂量 NSAID 和阿司匹林治疗、或联用两种以上的 NSAID 3. 有溃疡病史但无并发症 4. 合并应用 NSAID 和阿司匹林、抗凝剂或糖皮质激素	单独选用选择性 COX 2 抑制剂或非选择性 NSAID 加 PPI
低风险(无危险因素)	无危险因素	可以应用非选择性 NSAID

注: NSAID 为非甾体抗炎药; COX 2 为环氧合酶 2

消化性溃疡并发急性出血时, 应尽可能做急诊胃镜检查, 24 h 内的胃镜干预能够改善高危患者的预后。Forrest 分级 Ia 级~IIb 级患者, 应在胃镜下进行适当的止血治疗。胃镜治疗联合大剂量静脉使用 PPI, 可显著降低再出血率与外科手术率。PPI 通过抑制胃酸分泌, 提高胃内 pH 值, 降低胃蛋白酶活性, 减少对血凝块的消化作用, 提高血小板的凝集率, 从而有助于巩固胃镜治疗的止血效果。不建议对胃镜下止血治疗的患者进行常规胃镜复查, 但再出血风险高的患者除外(详见《亚太地区非静脉曲张性上消化道出血工作组共识》)^[7]。对于胃镜治疗失败、无条件行胃镜治疗或不能耐受手术治疗的消化性溃疡出血患者, 放射介入治疗是一种较好的选择^[8]。

消化性溃疡病的复发及预防

27. *H. pylori* 感染、长期服用 NSAID 和阿司匹林是导致消化性溃疡病复发的主要原因, 其他原因尚有吸烟、饮酒等不良生活习惯。

28. 对复发性溃疡的治疗, 应首先分析其原因, 做出相应的处理。

根除 *H. pylori* 后, 溃疡复发率显著低于单用抑酸剂治疗组和未根除治疗组, 提示 *H. pylori* 是导致溃疡复发的主要因素, 这其中包括未进行 *H. pylori* 根除治疗和根除治疗后 *H. pylori* 再次转为阳性者。后者包括再燃(recrudescence)和再感染(reinfection)两种可能, 近年来多个研究表明再燃可能是 *H. pylori* 感染复发的主要因素, 应对 *H. pylori* 再次进行根除治疗。

29. 对非 *H. pylori* 感染、*H. pylori* 根除失败, 及其他不明原因的复发性消化性溃疡的预防, 建议应用 PPI 或 H₂ 受体拮抗剂维持治疗。

30. 长期服用 NSAID 和阿司匹林是导致消化性溃疡病复发的另一重要因素, 如因原发病需要不能停药者可更换为选择性 COX-2 抑制剂, 并同时服用 PPI。

对合并 *H. pylori* 感染者, 应行根除治疗。对不能停用 NSAID 和阿司匹林药物者, 长期使用 PPI

预防溃疡复发的效果显著优于 H₂ 受体拮抗剂。从药理机制上讲, 选择性 COX-2 抑制剂可避免 NSAID 和阿司匹林对 COX 非选择性抑制, 减少消化道黏膜损伤的发生, 但研究表明, 仍有 1%~3% 高危人群使用选择性 COX-2 抑制剂发生溃疡, 因此对此类患者仍建议同时使用 PPI 维持治疗。

参与起草及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 白文元, 陈旻湖, 陈其奎, 房静远, 韩英, 郝建宇, 侯晓华, 姜泊, 李建生, 李延青, 吕宾, 吕农华, 钱家鸣, 戎兰, 汤玉茗, 唐承薇, 田德安, 谢渭芬, 许建明, 许乐, 杨云生, 游苏宁, 袁耀宗, 郑鹏远, 周丽雅, 邹多武

执笔: 袁耀宗, 汤玉茗

参 考 文 献

- [1] 中华消化杂志编委会, 消化性溃疡病诊断与治疗规范建议(2008, 黄山)[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(7): 447-450.
- [2] Li Z, Zou D, Ma X, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12): 2570-2577.
- [3] Sokic Milutinovic A, Krstic M, Rozer Smolovic B, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal damage in patients starting NSAID therapy: 4 Months follow up study [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10): 2887-2892.
- [4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 谢勇, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 中华消化杂志, 2012, 32(10): 655-661.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011·天津) [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 733-737.
- [6] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID related ulcer complications [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3): 728-738.
- [7] Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia Pacific Working Group consensus on non variceal upper gastrointestinal bleeding [J]. Gut, 2011, 60(9): 1170-1177.
- [8] Loffroy R, Guiu B. Role of transcatheter arterial embolization for massive bleeding from gastroduodenal ulcers [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(47): 5889-5897.

(收稿日期: 2013 12 30)

(本文编辑: 陆祎)