

## · 共识与指南 ·

消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年,上海)<sup>\*#</sup>

中华消化杂志编辑委员会

**摘要** 抗菌药物耐药逐渐增加导致的幽门螺杆菌根除困难,非甾体抗炎药的广泛使用,以及老龄化人口中常见的抗血栓治疗等,使消化性溃疡的诊治较以往更具挑战。为进一步探索符合我国国情的消化性溃疡诊断和治疗新模式,由中华消化杂志编委会组织专家委员会,在《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年,西安)》的基础上,经多次共同讨论制定了新版共识意见。本共识共30条陈述,分为9个部分,涵盖消化性溃疡的定义、临床表现、药物治疗、并发症治疗、预防等内容。

**关键词** 消化性溃疡; 共识意见; 诊断; 治疗

**Consensus on Diagnosis and Therapy of Peptic Ulcer (2022, Shanghai)** Editorial Board of Chinese Journal of Digestion

**Correspondence to:** ZOU Duowu, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai (200025), Email: zdwrjxh66@sjtu.edu.cn; XIE Weifen, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai (200003), Email: weifenxie@medmail.com.cn; YUAN Yaorong, Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai (200025), Email: yyz28@medmail.com.cn

**Abstract** Due to the difficult eradication of *Helicobacter pylori* caused by gradual increase of antibiotic resistance, the widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the common use of antithrombotic therapy in the aging population, the diagnosis and treatment of peptic ulcer are more challenging than ever. To further explore a new model of diagnosis and treatment of peptic ulcer in accordance with our national conditions, the Editorial Board of Chinese Journal of Digestion organized an expert committee to develop a new version of the consensus based on "Standardized diagnosis and treatment of peptic ulcer (2016, Xi'an)". The consensus has 30 statements, divided into 9 parts, covering the definition, clinical manifestations, pharmacological treatment, treatment of complications, and prevention of peptic ulcer.

**Key words** Peptic Ulcer; Consensus; Diagnosis; Therapy

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)作为一种常见病,在普通人群中的终身患病率为5%~10%,年发病率为0.1%~0.3%<sup>[1]</sup>。2008年中华消化杂志编委会制定了基于循证医学证据的《消化性溃疡病诊断与治疗规范建议(2008,黄山)》<sup>[2]</sup>,并分别于2013年和2016年先后进行了2次修订<sup>[3-4]</sup>。虽然已实施幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)根除治疗策略多年<sup>[5]</sup>,目前经内镜诊断的PU患病率逐渐降低,但全球范围内Hp对抗菌药物耐药逐渐增加,非甾体抗炎药

(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)的广泛使用,以及老龄化人口中常见的抗血栓治疗等,均使PU的诊治较以往更具挑战。为进一步提高我国PU诊疗水平,改善不同地区发展不均和诊疗水平不一的现状,探索符合我国国情的PU诊断和治疗新模式,中华消化杂志编委会对近年来相关研究进行总结,在《消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年,西安)》<sup>[4]</sup>的基础上,结合我国实际情况制定本共识。

本共识基于推荐等级的评估、制定与评价(grading of recommendations assessment, development, and evaluation; GRADE)系统评估证据质量和推荐强度。证据质量分为高(A)、中等(B)、低(C)和极低(D)四个等级<sup>[6-7]</sup>。高质量指确信真实效果与预估效果接近;中等质量指对预估效果有一定信心,真实效果可能接近预估效果,但两者也可能有很大不

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.04.003

\*原文刊载于《中华消化杂志》,经中华医学会和《中华消化杂志》编辑部授权转载

#本文通信作者:邹多武,上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科(200025),Email: zdwrjxh66@sjtu.edu.cn;谢渭芬,海军军医大学第二附属医院消化内科(200003),Email: weifenxie@medmail.com.cn;袁耀宗,上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科(200025),Email: yyz28@medmail.com.cn

同;低质量指对预估效果信心有限,真实效果与预估效果可能有很大不同;极低质量指对预估效果缺乏信心,且真实效果与预估效果可能会有很大差异。

共识制定过程:采用德尔菲(Delphi)法达成相关陈述的共识。各专家组成员收到以电子邮件形式发送的共识草案后,进行审阅并提出修改意见,通过多轮反复征询相关专家意见后,构建初步达成共识的陈述。2022年11月23日,参会专家在共识讨论会上对陈述条款逐条进行认真讨论、必要修改和最终表决。最终表决应用电子系统采用无记名投票的方式进行,表决意见分为5级:①完全同意;②保留同意;③不确定;④不同意;⑤完全不同意。表决意见①+②占比>80%,则该条款获得通过,推荐强度为强推荐;表决意见①+②占比≤80%,则该条款暂不予通过,需要讨论、修改和再投票;如第2次投票表决意见①+②占比>80%,则该条款获得通过,推荐强度为弱推荐;如该条款始终无法通过,则由专家组协商决定去除或暂时搁置。修订后的共识初稿经专家组所有成员现场讨论并针对推荐意见逐条投票,最终通过的推荐意见被纳入本共识。

本共识针对九大类临床关注的问题,提出30条推荐意见,并对推荐意见的证据进行阐述。

### 一、PU的定义和流行病学特征

**【陈述1-1】**PU指在各种致病因子的作用下,消化道黏膜发生炎症反应和坏死、脱落,形成破损,溃疡的黏膜坏死缺损穿透黏膜肌层,严重者可达到固有肌层或更深。

证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

PU最常发生在十二指肠球部(十二指肠溃疡)和胃(胃溃疡),也可发生在食管、十二指肠、胃空肠吻合口附近,或含有胃黏膜的Meckel憩室内<sup>[1]</sup>。与糜烂等浅表性黏膜缺损不同,PU指消化道因各种致病因子作用出现明显黏膜破损,深度超过黏膜肌层,严重者甚至达到或超过固有肌层。

**【陈述1-2】**PU发病率及其导致的死亡率逐渐下降,但近年来下降趋势逐渐趋缓。

证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

2007年在上海市进行的一项内镜横断面调查显示,在同意接受内镜检查的问卷人群中,6.07%患

有胃溃疡,13.31%患有十二指肠溃疡,表明当时在上海市人群中经内镜确认的PU发病率(17.2%)远高于西方人群(4.1%)<sup>[8]</sup>;2013年进行的一项基于问卷的全国性调查也显示,0.11%的城乡居民在接受调查2周前因PU就医或误工<sup>[9]</sup>;2021年在上海市开展的一项问卷调查共纳入1108名受调查者,其中经内镜诊断的PU达9.1%(十二指肠溃疡5.8%,胃溃疡2.5%,复合溃疡0.8%)<sup>[10]</sup>。不同国家和地区的PU发病率有较大差异。2019年全球约有809万例PU患者,相比1990年增加25.82%<sup>[11]</sup>。但在亚洲,过去20年里不同人种(包括马来人、中国人和印度人)的PU患病率均稳步下降,与Hp相关PU减少的情况一致<sup>[12]</sup>。需要注意的是,PU发病率及其所致死亡率的下降趋势随时间推移、Hp根除率的上升而逐渐趋缓,这可能与PU的主要危险因素已从Hp感染逐渐转变为NSAID的广泛使用有关<sup>[5]</sup>。据估计,普通人群中PU的终身患病率为5%~10%,男性PU发病率高于女性,2019年男女发病人数比为1:0.94<sup>[1]</sup>。

### 二、PU的病因和发病机制

**【陈述2-1】**PU的发病机制主要与胃、十二指肠黏膜的损伤因素和黏膜防御修复因素之间失衡有关。

证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

溃疡形成是高泌酸环境与炎症、缺血、药物、代谢紊乱、病毒、嗜碱性物质和嗜酸性物质的渗透等因素或压力共同作用的结果。机体通过黏膜防御机制防止黏膜损伤,维持黏膜完整性<sup>[13]</sup>,当损伤因素超过防御因素或黏膜防御机制本身受到损害时,就会导致黏膜破损<sup>[1,4,13]</sup>。内源性前列腺素通过调节黏膜血流、碳酸氢盐和黏液分泌等,在维持黏膜完整性方面起重要作用。

**【陈述2-2】**PU的病因主要为Hp感染,以及阿司匹林和其他NSAID的应用。

证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:95.65%

Hp感染和服用阿司匹林或其他NSAID是PU的主要致病因素<sup>[14]</sup>。Hp是一种革兰阴性微需氧细菌,发达国家的Hp感染率与发展中国家差异很大。Hp感染率和相关疾病发生率在西方国家呈下降趋势。在我国,虽然Hp感染率已从1983—1994年的58.3%降至2015—2019年的40.0%<sup>[15]</sup>,但感染率仍

然很高。细菌与宿主、环境因素之间的相互作用决定了Hp感染的最终临床结局。15%~20%的Hp感染患者可发生PU, Hp感染是胃溃疡和十二指肠溃疡的重要致病因素<sup>[16-18]</sup>, 尽早根除Hp可有效预防PU发生<sup>[16,19-20]</sup>。

Hp感染可改变壁细胞的细胞因子分泌, 直接影响H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶 $\alpha$ 亚基, 激活与体液蛋白相关的降钙素基因相关肽感觉神经元, 抑制胃泌素产生<sup>[21]</sup>。10%~15%的Hp感染患者也可因高胃泌素血症刺激肠嗜铬样细胞组胺分泌, 引起壁细胞酸分泌增加<sup>[22]</sup>。目前Hp在胃、十二指肠黏膜诱发不同类型病变的原因尚未完全明晰。但Hp持续感染的PU患者溃疡易反复发作, 并发出血, 根除Hp不仅可使PU愈合, 更有助于预防溃疡复发和再出血<sup>[23]</sup>。因此, 2018年《美国休斯敦幽门螺杆菌感染检测共识会议》<sup>[24]</sup> (以下简称2018年美国休斯敦共识)和《2021年幽门螺杆菌指南: 西班牙和世界胃肠病学组织指南之间的一致与分歧》<sup>[25]</sup>均指出, 现在或既往存在胃或十二指肠溃疡的患者均需接受Hp检测, 直至病因消除为止。《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》<sup>[26]</sup> (以下简称我国2022版Hp非根除治疗共识)也指出, Hp感染是PU的主要病因, 无论溃疡是否活动, 以及患者有无并发症史, 均应检测和根除Hp。

NSAID是一类临床常用药物, 占每年所有药物处方的5%~10%<sup>[27]</sup>, 能有效缓解疼痛, 减少局部和全身炎症反应发生, 改善患者的肌肉骨骼功能和生活质量<sup>[28-29]</sup>。阿司匹林和其他NSAID的应用是PU及其相关并发症的另一主要致病因素<sup>[30-32]</sup>。NSAID引发胃部疾病与药物抑制前列腺素分泌、胃肠蠕动增强和黏膜通透性增加有关, 这些因素产生中性粒细胞浸润和氧自由基, 导致黏膜病变发生。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸代谢的限速酶, 有COX-1和COX-2两种异构体。COX-1在胃肠道组织中广泛表达, 可诱导产生具有保护功能的内源性前列腺素, COX-2在细胞因子、内毒素等诱导下高表达, 与炎症、肿瘤细胞增殖等病理反应密切相关<sup>[33-34]</sup>。NSAID可抑制COX活性, 引起PU和消化道并发症。使用NSAID(含阿司匹林)的患者PU并发症发生风险为未使用者的4倍<sup>[35]</sup>; 在使用阿司匹林或其他NSAID时, 同时使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、糖皮质激素、醛固酮拮抗剂或抗凝剂, 会

明显增加患者的上消化道出血风险<sup>[36]</sup>。因此, 开具NSAID处方时须识别PU高风险患者<sup>[37]</sup>。

除服用NSAID和Hp感染外, 另5%~10%的PU系由其他疾病、病变状态等因素引起, 包括胃泌素瘤、系统性肥大细胞增多症等引起的酸分泌过多状态、巨细胞病毒感染(特别是在器官移植后)、克罗恩病、淋巴瘤、药物, 以及慢性病(肝硬化、慢性肾病)等, 需注意辨别和区分。此外, 还有一部分为特发性消化性溃疡(idiopathic peptic ulcer, IPU), 其发病机制仍然未知, 目前认为是由黏膜防御机制与攻击性因素不平衡, 导致胃酸分泌过多而引发。

### 三、PU的临床表现和诊断

**【陈述3-1】**PU可表现为慢性、节律性、周期性的上腹部疼痛, 并发症主要包括出血、穿孔、幽门梗阻、癌变等。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 95.65%

PU症状常为非特异性, 典型者可表现为慢性、节律性、周期性的上腹部疼痛。十二指肠溃疡患者可感到饥饿痛或夜间腹痛; 胃溃疡患者可有餐后腹痛、恶心、呕吐、体质量下降等症状<sup>[1]</sup>。部分未经治疗的PU患者病变可自行愈合, 如致病因素(如Hp感染或服用NSAID)持续存在, 症状会反复发作<sup>[1]</sup>。老年PU患者常无明显症状或仅有轻微症状。既往一项前瞻性研究<sup>[38]</sup>显示, 因常规健康体检接受上消化道内镜检查发现PU的患者中, 约2/3无明显消化道症状。国内流行病学调查显示, 72.2%的PU患者既无明显反流症状, 也无典型上腹痛、腹胀、恶心等症<sup>[8]</sup>。在有症状的患者中, 81%表现为上腹痛, 46%表现为烧心或反酸<sup>[39]</sup>。出血、穿孔和幽门梗阻是PU的主要并发症。出血常表现为贫血或呕血, 近50%的患者可在无任何预警症状的情况下发生出血<sup>[40]</sup>。尽管全球范围内因PU出血而入院的患者数量逐步减少, 但入院患者的死亡率仍稳定在5%~10%<sup>[41-42]</sup>。穿孔通常表现为突然发生的上腹部剧烈疼痛, 症状严重程度取决于患者年龄和合并症, 并发穿孔者死亡率可达20%。目前对胃溃疡是否会并发癌变尚存争议, 建议对此类患者进行多次内镜检查和活检。

**【陈述3-2】**内镜检查是诊断PU最重要的方法, 对于无法接受传统内镜检查的患者, 有条件的内镜中心可根据适应证选择磁控胶囊内镜检查。磁控



胶囊内镜检查诊断 PU 的准确性与传统胃镜检查相当。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 95.65%

内镜检查是诊断 PU 最重要的方法, 不仅有助于排除其他可致溃疡的疾病, 还可通过活检或快速尿素酶试验 (rapid urease test, RUT) 判断 Hp 感染情况, 对随后的治疗计划至关重要。与上消化道造影检查相比, 内镜检查对 PU 的诊断率更高, 且可评估溃疡的位置、大小、深度以及任何出血迹象或征兆, 并进行活检<sup>[43]</sup>。对于无法接受传统内镜检查的患者, 有条件的内镜中心还可根据适应证选择磁控胶囊内镜检查。国内一项大型、前瞻性、多中心临床研究<sup>[44]</sup>显示, 磁控胶囊内镜检查是一种安全的方法, 可通过远程磁控操作观察胃黏膜, 无需插管或镇静, 其诊断 PU 的准确性与传统胃镜检查相当。在某些特殊情况下, 如患者并发急性心脑血管事件等, 可考虑使用上消化道造影检查诊断 PU。

**【陈述 3-3】**现在或既往诊断 PU 的患者均需接受 Hp 检测。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 100.00%

诊断 Hp 感染的测试包括尿素呼气试验 (urea breath test, UBT)、单克隆粪便抗原检测、RUT、胃黏膜组织病理学和血清学抗体检测。有学者指出, 大多数情况下, 活动性感染的检测 (UBT、粪便抗原检测、RUT 或组织学检测) 诊断 Hp 感染较血清学抗体检测更准确<sup>[45]</sup>。血清学抗体检测主要用于流行病学调查, 不作为 Hp 现症感染的诊断方法。根据我国 2022 版 Hp 非根除治疗共识<sup>[26]</sup>推荐, 多数根除治疗患者无需复查胃镜, 建议采用非侵入性方法检测 Hp, UBT 是首选方法, 单克隆粪便抗原检测可作为备选方法; 对于接受内镜检查者, RUT 可作为 Hp 快速检测方法, 胃黏膜组织常规染色通常可有效诊断 Hp 感染, 必要时可行特殊染色。

**【陈述 3-4】**PU 病因诊断时需综合考虑患者既往史、服药史, 特别是 NSAID 等的使用情况。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 100.00%

NSAID 引起的 PU 常见于老年、使用多种药物、有合并症、Hp 感染和有 PU 病史的患者<sup>[46-47]</sup>。2018 年美国休斯敦共识<sup>[24]</sup>和我国 2022 版 Hp 非根除治疗

共识<sup>[26]</sup>均明确指出, 使用过 NSAID 的 Hp 感染者 PU 发生风险显著增加, 因此在进行诊断时, 需全面考虑患者的既往病史、服药史, 特别是 NSAID 等的使用情况进行综合判断。

#### 四、PU 的一般药物治疗

**【陈述 4-1】**质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 和钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB) 均可有效抑制胃酸分泌, 促进溃疡愈合。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 91.30%

PPI 可抑制壁细胞分泌 H<sup>+</sup> 的最后环节 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶, 是全球范围内用于治疗酸相关疾病的常用药<sup>[48]</sup>。确诊 PU 后, 应依据患者的基础疾病、溃疡位置和相关并发症确定 PPI 疗程。大多数胃溃疡在 PPI 治疗 6~8 周后可痊愈, 十二指肠溃疡建议治疗 4~6 周。如溃疡未能完全愈合, 应检查患者依从性并仔细询问其既往病史。尽管尚无可靠证据, 但溃疡愈合不充分时, 通常建议采用双倍标准剂量 PPI 再治疗 6~8 周, 以弥补 PPI 被快速代谢的不足<sup>[49]</sup>; 不同 PPI 的相对效力也各不相同<sup>[50]</sup>, 可考虑交替使用不同种类的 PPI<sup>[51-52]</sup>。溃疡愈合与药物 24 h 内抑酸时间、疗程和抑酸程度均密切相关<sup>[52]</sup>。

P-CAB 通过竞争性阻滞 K<sup>+</sup> 与 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶结合发挥抑酸作用, 不仅起效迅速, 还可将胃内 pH 值稳定在较高水平<sup>[53]</sup>。与 PPI 相比, P-CAB 具有药理学和药代动力学方面的优势, 已被用于酸相关性疾病的治疗。根据既往研究, 患者对 P-CAB 均耐受良好<sup>[54-55]</sup>, 且此类药物的药代动力学和药效学特征均与食物效应无关<sup>[56-57]</sup>, 更便于对使用者进行临床管理。P-CAB 促进胃溃疡和十二指肠溃疡愈合的效果与 PPI 相当<sup>[54-55, 58-59]</sup>。2020 年日本胃肠病学会的《消化性溃疡病循证临床实践指南 2020》<sup>[60]</sup> (以下简称 2020 年日本 PU 指南) 也强烈建议, 将 P-CAB 和 PPI 作为胃溃疡和十二指肠溃疡的一线治疗药物。近期我国完成的一项 III 期随机、双盲、非劣效性临床研究<sup>[54]</sup>也显示, P-CAB 在中国患者中耐受性良好, 促进十二指肠溃疡愈合的效果不劣于 PPI。

**【陈述 4-2】**组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 (H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA) 可部分抑制基础和餐后胃酸分泌, 促进 PU 愈合。

证据质量: B; 推荐强度: 强推荐; 共识水平:

95.65%

H<sub>2</sub>RA 具有高度选择性,不影响组胺 H<sub>1</sub>受体,可抑制基础和餐后胃酸分泌,促进十二指肠溃疡愈合,但对上消化道出血等并发症的疗效有限。此外,机体对 H<sub>2</sub>RA 的耐受性进一步限制了其临床使用。既往在我国进行的回顾性研究显示 H<sub>2</sub>RA 对胃溃疡患者的疗效相对较差(62.9%)<sup>[61]</sup>,但也有证据表明西咪替丁在较高剂量(>800 mg)下使用时,内镜下溃疡愈合比例明显增高<sup>[62]</sup>。

**【陈述 4-3】**黏膜保护剂可用于 PU 的治疗,有助于提高黏膜愈合质量。

证据质量: B; 推荐强度: 强推荐; 共识水平:

86.96%

根据《胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021年,福州)》<sup>[63]</sup>,黏膜保护剂根据药代动力学作用方式可分为内源性和外源性黏膜保护剂。内源性黏膜保护剂作用于黏膜屏障的不同靶点,在多方面提供保护作用。如前列腺素能抑制胃酸分泌,有助于防止 NSAID、饮食、饮酒、吸烟和压力导致的溃疡。米索前列醇是一种前列腺素类似物,可增加胃内黏液和碳酸氢盐分泌,促进胃溃疡和十二指肠溃疡愈合<sup>[64]</sup>。瑞巴派特可通过刺激胃黏膜中前列腺素生成、减弱中性粒细胞活性促进损伤黏膜愈合,还具有增加胃黏液糖蛋白成分的独特作用,被广泛应用于胃溃疡和急性胃炎的治疗,有助于改善溃疡愈合速度和质量<sup>[65]</sup>。替普瑞酮作为热休克蛋白诱导剂,可促进蛋白质折叠和膜通透性,在不影响胃酸分泌的情况下保护细胞,还可通过刺激前列腺素 E<sub>2</sub> 产生等机制,参与胃溃疡修复<sup>[66]</sup>。外源性黏膜保护剂主要通过局部作用,起到中和胃酸、降低胃蛋白酶活性和增强黏膜屏障的作用。其中铝碳酸镁可在溃疡部位形成保护膜,并可提供丰富的碳酸氢根,修复黏液屏障,同时上调胃组织中的各种保护和修复因子,促进内源性前列腺素生成,改善溃疡部位的黏膜血流和代谢,从而增强黏膜修复功能<sup>[67]</sup>。硫糖铝是一种八硫酸蔗糖铝盐,可与胃内渗出物中带正电荷的蛋白质结合,在局部形成一种质地厚重的黏性物质,保护黏膜免受胃蛋白酶、胃酸和胆汁酸盐的影响,已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗十二指肠溃疡,最长疗程为 8 周。研究显示,硫糖铝对 PU 的疗效与西咪替丁等药物相当<sup>[68-69]</sup>。尽管米索前列醇、硫糖铝等黏膜保护剂已被证明可通过增

强溃疡愈合能力、加强黏膜防御机制促进溃疡愈合,但 PPI 较这些药物更有效<sup>[62]</sup>。因此,虽然上述胃黏膜保护剂不再被用于 PU 的一线治疗,但在无法获得 PPI 或 P-CAB 时,仍可用于 PU 的治疗<sup>[60]</sup>,或与 PPI 联合应用于 PU 的治疗。

#### 五、PU 的抗 Hp 感染治疗

**【陈述 5】**合并 Hp 感染的 PU 均应进行 Hp 根除治疗。推荐铋剂四联疗法作为根除 Hp 的经验性治疗方案,高剂量双联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)亦可作为初次和再次治疗方案。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 100.00%

尽早根除 Hp 可有效预防 PU 发生<sup>[19,70]</sup>。我国《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》<sup>[71]</sup>(以下简称 2022 年中国 Hp 治疗指南)推荐铋剂四联疗法作为根除 Hp 的经验性治疗方案。这些方案已在临床上广泛使用多年,取得了良好的疗效。在选择治疗方案时,应详细询问患者既往抗菌药物使用史,并将这些信息纳入决策过程,同时需结合当地 Hp 对抗菌药物的耐药率,权衡疗效、药物费用、不良反应和药物的可获得性<sup>[71]</sup>。

HDDT 指含双倍标准剂量 PPI 和 ≥3 g/d 阿莫西林(分 ≥3 次给药)的方案,疗程为 14 d。东亚地区的多项研究显示, HDDT 的疗效不劣于目前推荐的主流方案<sup>[72-73]</sup>,总体不良反应发生率和药物费用均显著降低<sup>[74]</sup>。2022 年中国 Hp 治疗指南<sup>[71]</sup>指出, HDDT 亦可作为 Hp 感染的初次和再次治疗方案。

抑酸强度和持续时间均与 Hp 根除率相关,在根除治疗中通过抑制胃酸分泌并提高胃内 pH 值,可降低抗菌药物的最低抑菌浓度,增强抗菌药物的药效。P-CAB 类药物较之 PPI 起效更快、抑酸持续时间更长、效果更强,且不受进餐影响<sup>[59]</sup>。在 Hp 根除治疗中,患者对 P-CAB(如伏诺拉生)药物的耐受性良好,疗效不劣于含 PPI 治疗方案<sup>[54,75-79]</sup>。2022 年中国 Hp 治疗指南<sup>[71]</sup>指出,含 P-CAB 的铋剂四联疗法亦作为 Hp 根除治疗的可选方案。

#### 六、NSAID 所致 PU 的治疗

**【陈述 6】**阿司匹林和其他 NSAID 所致 PU 发生后,推荐使用 PPI 等抑酸剂作为一线治疗方案,并在充分权衡利弊后尽可能停用相关药物。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 86.96%

NSAID 使用者停用 NSAID 后, PU 愈合率很高。在 PPI 与 H<sub>2</sub>RA<sup>[80]</sup>和 PPI 与前列腺素类似物<sup>[81]</sup>治疗的比较研究中, PPI 组 PU 愈合率最高。2018 年 1 篇纳入目前主要使用的胃黏膜保护剂 1 200 余项随机研究数据的 meta 分析显示, PPI 对 PU 及其并发出血的保护作用优于 H<sub>2</sub>RA 或前列腺素类似物<sup>[62]</sup>。PPI 治疗组 8 周内 PU 愈合率高于 H<sub>2</sub>RA 治疗组, 推荐使用 PPI 作为 PU 的一线治疗方案<sup>[60]</sup>。

#### 七、IPU 与难治性溃疡

**【陈述 7-1】**IPU 发病率在全球范围内有所升高, 其诊断应首先排除常见可能原因。

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 82.61%

**【陈述 7-2】**IPU 的愈合率低于 Hp 相关 PU, 可使用 PPI、H<sub>2</sub>RA 等药物进行维持治疗。

证据质量: C; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 95.65%

IPU 指原因不明或自发产生的溃疡。诊断 IPU 首先需排除常见的可能原因, 包括 Hp 感染、其他病原体感染、致溃疡药物、具有上消化道表现的疾病、胃酸过多, 以及其他涉及上消化道的罕见感染。当所有已知病因被排除后, 可以诊断为 IPU<sup>[82]</sup>。近年来, 全球范围内 IPU 的发病率有所升高<sup>[83-87]</sup>。日本一项多中心研究显示, IPU 占有 PU 的 13%, PPI 对 IPU 的治疗效果不佳<sup>[82]</sup>。有研究<sup>[88]</sup>显示, 经 PPI 治疗 3 个月后, IPU 的愈合率明显低于 Hp 感染相关 PU (77% 对 95%)。在没有维持治疗的情况下, IPU 组 7 年内累积复发率远高于 Hp 感染相关 PU 组 (42.3% 对 11.2%)<sup>[89]</sup>。即使使用 PPI 或 H<sub>2</sub>RA 等药物进行维持治疗, 也很难有效预防 IPU 复发<sup>[90]</sup>, 因此, IPU 的临床治疗难度较大。

**【陈述 7-3】**当溃疡难以治愈时, 应排除药物因素或其他原因, 所有未愈合的溃疡在治疗 2~3 个月时必须反复进行溃疡部位活检。

证据质量: C; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 86.96%

仅 <5% 的 PU 患者在使用 PPI 治疗 8 周后仍未能愈合, 而未规范服药是导致 PU 不愈合最常见的原因; 使用阿司匹林或其他 NSAID 也是难治性溃疡发生的常见原因。某些恶性肿瘤(包括腺癌和淋巴瘤)可导致 PU 形成, 当溃疡难以治愈时, 应考虑此类因素, 在后续内镜检查时进行反复活检并进一步

评估<sup>[1,91]</sup>。Hp 感染以外的感染性疾病, 如结核病、梅毒, 以及巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染等, 也曾报道为难治性溃疡的病因, 需要在 PPI 治疗外进行特定的抗感染治疗<sup>[90]</sup>; 当考虑感染性病因时, 因可能需行特定的组织学染色和培养进行鉴别, 在活检取样和样本处理时需特别注意。全身性疾病, 包括结节病<sup>[92]</sup>、贝赫切特综合征(又称白塞综合征)<sup>[93]</sup>、结节性多动脉炎<sup>[90,94]</sup>等, 也可引起难治性溃疡。约 15% 的克罗恩病患者存在胃、十二指肠受累, 可出现大小不一的溃疡<sup>[1,91,95]</sup>。胃泌素瘤使胃泌素升高, 导致胃酸分泌增加, 是难治性溃疡的主要原因, 通常表现为胃多发或发生在非典型部位的溃疡, 同时伴有腹泻, 标准剂量 PPI 无法治愈<sup>[1,91]</sup>。更罕见的原因包括特发性胃酸分泌过多、胃次全切除术后残留胃窦综合征等<sup>[96]</sup>。持续不愈合的 PU 患者在排除使用 NSAID 和持续 Hp 感染后可考虑手术治疗。

#### 八、PU 并发出血、穿孔的处理

**【陈述 8-1】**PU 合并急性上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB)患者建议应用 Glasgow - Blatchford 评分(Glasgow - Blatchford score, GBS)系统进行分层处理。

证据质量: C; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 95.65%

尽管 PU 的发病率、住院率和相关死亡率均明显下降<sup>[97]</sup>, 但仍有 10%~20% 的患者出现 PU 相关并发症。UGIB 是 PU 最常见的并发症, 占非静脉曲张性 UGIB 的 40%~60%<sup>[1,97]</sup>, 近 50% 的患者可在没有任何预警症状的情况下发生出血。及时识别、必要时进行复苏、适当药物治疗, 以及及时进行内镜和(或)手术、介入治疗等, 有利于成功管理复杂 UGIB 患者<sup>[98-99]</sup>。准确识别低风险 UGIB 患者后, 可对其进行门诊随访。常用内镜检查前风险评分包括 GBS、入院 Rockall 评分、AIMS65 评分等, 这些评分综合了临床、血流动力学、初始实验室检查等变量, 可指导临床进行患者分流<sup>[100-102]</sup>。GBS ≤ 1 分是预测 UGIB 无干预生存的最佳阈值(敏感性为 98.6%, 特异性为 34.6%), GBS ≥ 7 分是预测内镜治疗的最佳阈值(敏感性为 80%, 特异性为 57%), 入院 Rockall 评分 ≥ 5 分是预测死亡的最佳阈值<sup>[102]</sup>。2021 年发布的《美国胃肠病学会上消化道和溃疡出血临床指南》<sup>[103]</sup>(以下简称 2021 年美国胃肠病学会指南)建议, 对于急诊就诊的 UGIB 患者, 如风险评估需住院干预或发



生死亡的假阴性率 $\leq 1\%$ (如GBS为0~1分),则可门诊随访,无需入院治疗(有条件的推荐,证据质量非常低)。

**【陈述8-2】**建议血红蛋白 $<70$  g/L的PU出血者在内镜检查和治疗前输注红细胞悬液;对于有活动性心血管疾病或既往有心脑血管疾病的患者,输血策略需根据对失血量和心血管疾病的评估结果决定。

证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

限制性输血策略(血红蛋白 $<70$  g/L时输血)可使43%的患者避免红细胞输注<sup>[104]</sup>。相比自由输血策略(血红蛋白 $<90$  g/L即输血),限制性输血策略与较高的生存率(自由输血策略和限制性输血策略的生存率分别为91%和95%;限制性策略死亡HR为0.55,  $P=0.02$ )和较低的再出血率(自由输血策略和限制性输血策略再出血率分别为16%和10%)相关<sup>[105-106]</sup>。2021年美国胃肠病学会指南<sup>[103]</sup>建议,患者血红蛋白 $<70$  g/L时应输注红细胞悬液。对于正在发生消化道出血的急性冠状动脉综合征或慢性心血管疾病患者,采用血红蛋白80 g/L的阈值进行红细胞悬液输注,可能会使患者发生急性冠状动脉综合征的风险明显增高<sup>[107-109]</sup>,但目前缺乏充分、高质量的随机对照试验证据。因此,美国胃肠病学会认为,对于既往有心血管疾病的低血压患者,当其血红蛋白 $<80$  g/L时进行输血相对合理<sup>[103]</sup>。《非静脉曲张性上消化道出血的内镜诊断和管理:欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)指南:2021年更新》<sup>[110]</sup>(以下简称2021年ESGE指南)也强烈推荐,对于血流动力学稳定但有急慢性心脑血管疾病史的UGIB患者,输血后的目标血红蛋白浓度应 $>100$  g/L。《亚太工作组关于非静脉曲张性上消化道出血的共识:2018年更新》<sup>[111]</sup>(以下简称2018年亚太共识)建议,采取限制性输血策略虽未明确规定阈值是设定为70 g/L还是80 g/L,但建议在输血时进行灵活的临床判断,对于活动性心脑血管疾病患者,应根据失血量和心血管状况决定输血量;对于有大量活动性出血且合并血压下降的患者,可能需要采取更宽松的输血策略。

**【陈述8-3】**内镜检查前可考虑使用PPI治疗,以降低内镜下病变等级,减少内镜治疗需要。

证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:

95.65%

内镜检查前静脉输注大剂量(总剂量 $>80$  mg/d)PPI可改善患者溃疡出血的临床症状,并减少内镜治疗需要,但对进一步降低再出血率和相关死亡率并无益处<sup>[112]</sup>。2015年《非静脉曲张性上消化道出血的诊断和管理:欧洲胃肠内镜学会指南》<sup>[113]</sup>强烈建议,对出现UGIB后等待上消化道内镜检查的患者,需立即启动大剂量PPI静脉注射治疗,但不应延误早期(出血后24 h内)内镜检查。关于这方面的系统综述、meta分析、随机对照试验或观察性研究有限。2018年亚太共识<sup>[114]</sup>反对在内镜检查前对病情稳定、有UGIB症状的患者不加区分地进行PPI静脉注射治疗;但也认为在出血后24 h内无法接受内镜检查或专科治疗时,可通过静脉注射PPI降低再出血可能,减少紧急内镜检查的需求。我国《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)》<sup>[99]</sup>也指出,内镜检查前进行PPI治疗可降低溃疡病变活动性出血的等级,减少内镜治疗需要;但国外指南指出,不应该推迟内镜检查<sup>[110,114]</sup>。

**【陈述8-4】**建议PU患者出血后24 h内在血流动力学稳定的情况下进行内镜检查和治疗,不强调出血后6 h或12 h内行内镜检查。

证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:91.30%

“早期”和“延迟”内镜检查分别定义为患者发病24 h内和24 h后进行的内镜检查<sup>[115-116]</sup>。紧急上消化道内镜检查定义为在患者出现UGIB症状后6~12 h进行的内镜检查<sup>[117]</sup>。事实上,紧急(12 h内)内镜检查相比延迟(24 h后)内镜检查并未降低病死率或手术需求<sup>[118]</sup>。国内一项随机对照试验证实,因UGIB住院并被评估为进一步出血和死亡风险高但病情稳定的患者,在消化科会诊后6 h内进行内镜检查并未降低病死率<sup>[119]</sup>。因此,不建议对具有高风险临床特征的患者在发病后12 h内进行内镜检查<sup>[103,110]</sup>。当患者出现休克或血流动力学不稳定时,可在初步复苏后、入院后12 h内对其进行紧急内镜检查,这可能会使患者获益,但没有必要对所有出现UGIB的患者进行紧急内镜检查<sup>[111]</sup>。入院24 h内接受内镜检查UGIB患者的住院时间短于不接受内镜检查者<sup>[120]</sup>。因此,无论UGIB患者进一步出血和死亡的预测风险如何,都应在发病后24 h内接受上消化道内镜检查<sup>[103,110]</sup>。

**【陈述 8-5】**内镜止血后应予患者 PPI 治疗预防再出血。

证据质量：A；推荐强度：强推荐；共识水平：100.00%

内镜检查后静脉注射大剂量 PPI 已成为处理 UGIB 患者的标准疗法。内镜止血后间歇性 PPI 治疗的疗效与静脉注射+持续输注 PPI 相当<sup>[121]</sup>。大剂量静脉注射 PPI 预防内镜止血后复发出血的疗效与口服 PPI 相当<sup>[122]</sup>，在输血要求、重复内镜治疗和住院时间方面的差异均无统计学意义，对于不适合大剂量静脉输注 PPI 的患者，大剂量口服 PPI 可作为有效替代方案<sup>[123]</sup>。

2021 年 ESGE 指南<sup>[110]</sup>强烈建议，对于接受内镜止血和未行内镜下治疗的 Forrest 分级 II b 型溃疡（有血凝块附着）患者，在内镜检查后进行大剂量 PPI 静脉输注治疗，首剂输注 80 mg，然后以 8 mg/h 的滴速维持 72 h；建议将静脉输注或口服较大剂量（2 次/d，总剂量≥80 mg/d）PPI 的治疗方案作为备选。有学者发现，在接受内镜治疗后第 4~14 天，较之静脉输注或口服较小剂量（1 次/d，总剂量<80 mg/d）PPI 的治疗方案，使用静脉输注或口服较大剂量 PPI 治疗方案的高危患者再出血发生率明显降低<sup>[124]</sup>。我国《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南（2018 年，杭州）》<sup>[99]</sup>、2018 年亚太共识<sup>[111]</sup>、2021 年 ESGE 指南<sup>[110]</sup>和 2021 年美国胃肠病学会指南<sup>[103]</sup>均强烈建议，溃疡出血患者在接受内镜止血治疗成功后，需连续或间歇性进行大剂量 PPI 静脉输注治疗；高危患者在医院接受内镜止血治疗后，应继续接受静脉输注或口服较大剂量 PPI 治疗，直至内镜检查后 2 周<sup>[60,98]</sup>。

**【陈述 8-6】**对于正在服用低剂量阿司匹林（low-dose aspirin, LDA）作为一级心血管事件预防措施的 PU 出血患者，应暂时中断阿司匹林治疗，待出血停止后，应仔细重新评估阿司匹林的获益与风险。

证据质量：A；推荐强度：强推荐；共识水平：95.65%

**【陈述 8-7】**对于心血管事件高危的 PU 出血患者，如内镜检查显示溃疡基底洁净，可在当天重新开始使用抗血小板药物；接受内镜治疗的出血患者，在治疗后 72 h 内恢复使用抗血小板药物。

证据质量：A；推荐强度：强推荐；共识水平：91.30%

对服用抗血小板药物的 UGIB 患者进行临床管理存在巨大挑战，需要维持抗血栓事件与出血事件的平衡。首先需要了解抗血小板治疗的指征是用于患者的一级心血管事件预防还是二级预防。一级预防指未患心血管疾病但有潜在风险者使用抗血小板药物；二级预防指使用抗血小板药物预防曾有心肌梗死或某些类型的脑血管事件的患者发生二次事件。尽管目前针对一级预防是否使用阿司匹林仍存争议，但《2019 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识》<sup>[125]</sup>认为，目前尚不能认定阿司匹林没有一级预防价值，建议对于 40~70 岁、初始风险评估时动脉粥样硬化性心血管疾病的 10 年预期风险≥10%、经积极治疗干预后仍有 3 个以上主要危险因素控制不佳或难以改变（如早发心血管病家族史）的患者，可考虑服用阿司匹林以降低缺血性心血管病发生风险。相关研究结果显示，在因接受 LDA 治疗出现 PU 并发出血的患者中，停止使用阿司匹林者发生急性心血管事件的死亡概率是第 1 个半年随访周期中仍在继续使用阿司匹林者的 7 倍<sup>[126]</sup>；因 PU 出血停用抗血栓药物的患者血栓事件发生率高于继续服药者<sup>[127]</sup>，且停药者的整体不良事件发生率和死亡率均增高<sup>[128]</sup>，而继续服药者出院后再出血发生率并未明显增高。因此，建议对于正在服用 LDA 作为一级心血管事件预防措施的患者，可暂时中断阿司匹林治疗，待仔细重新评估其临床适应证后，建议重新开始使用阿司匹林<sup>[110]</sup>。在急性 UGIB 的情况下，恢复使用阿司匹林和（或）其他抗血小板药物的最佳时机尚无充分研究证据。阿司匹林中断治疗 5 d 后，50% 的循环血小板得以更新，能够产生在血栓事件中起关键作用的血栓素<sup>[129]</sup>。既往分析显示，停用抗血栓药物后发生急性冠状动脉综合征的时间一般在 1 周内，发生急性脑部事件一般在 2 周内<sup>[130]</sup>。在长期随访中，恢复抗血小板或抗凝剂治疗与较高的再出血风险有关，但患者发生缺血事件或死亡的风险较低<sup>[131]</sup>；较之晚期恢复抗血小板治疗者，出血事件后早期（≤7 d）恢复治疗者在出血相关死亡率方面差异无统计学意义，但缺血事件发生率较低。建议：内镜检查显示溃疡基底洁净的心血管事件高危 PU 出血患者，可在当天重新开始使用抗血小板药物；接受内镜治疗的出血患者，可在治疗后 72 h 内恢复使用抗血小板药物<sup>[111]</sup>。2021 年 ESGE 指南<sup>[110]</sup>也建议，对于



正在使用LDA作为心血管事件二级预防的急性UGIB患者,不应中断阿司匹林治疗;无论因何原因中断,均应在3~5 d内尽快重新开始使用阿司匹林。

**【陈述8-8】**对于接受双重抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPT)、维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)治疗、直接口服抗凝剂(direct oral anti-coagulant, DOAC)的患者,发生UGIB后是否需要停药,以及何时恢复使用抗凝药物,应由包括胃肠病学、心脑血管疾病、重症监护专家等在内的多学科团队作出决定。

证据质量:A;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

DAPT为LDA与噻吩类P2Y<sub>12</sub>血小板受体抑制剂(如氯吡格雷)治疗的结合,是急性冠状动脉综合征患者和冠状动脉支架植入后治疗的基础。使用DAPT的患者发生UGIB的风险是单药抗血栓治疗者的3倍<sup>[132]</sup>。如果患者同时停用2种抗血小板药物,其冠状动脉支架血栓形成的中位时间可缩短至7 d;如只停用氯吡格雷,则其冠状动脉支架血栓形成的中位时间为122 d<sup>[133]</sup>。因此,在平衡停用抗血小板药物的风险与获益后,接受DAPT且出现UGIB的患者应尽快恢复使用至少1种抗血小板药物<sup>[11]</sup>。2020年日本PU指南<sup>[60]</sup>和2021年ESGE指南<sup>[110]</sup>也强烈推荐,对于正在接受DAPT以预防心血管疾病的UGIB患者,不应中断阿司匹林治疗。ESGE同时建议,应停止使用第2种抗血小板药物,但最好在5 d内尽快恢复使用,同时建议咨询心脏病学专家<sup>[110]</sup>。我国2021年《口服抗凝药物相关消化道损伤防治专家共识》<sup>[134]</sup>建议,出现消化道症状或微小出血时,应严密观察出血情况,可继续服用抗凝药物,并予PPI等药物治疗;对于消化道出血导致血红蛋白下降>20 g/L和(或)需住院治疗的患者,如无血流动力学异常,可将DAPT改为抗血小板单药治疗。

目前缺乏关于接受VKA、DOAC的患者进行内镜检查最佳时机的研究。DOAC(Xa因子和凝血酶抑制剂)起效迅速,较之VKA半衰期更短,无需实验室监测。VKA的抗凝血作用可使用国际标准化比值(international normalized ratio, INR)进行评估。与入院时INR升高者相比,INR在正常参考值范围内的患者内镜检查结果与内镜检查前INR被矫正至2.5以下的VKA抗凝治疗者相似。快速矫正INR与患者血栓栓塞风险增加有关<sup>[135]</sup>。我国2021年《口服

抗凝药物相关消化道损伤防治专家共识》<sup>[134]</sup>推荐:①服用抗凝药物的患者,除血栓风险较高者(如植入机械瓣膜或心脏辅助装置等)外,应减少剂量或停用抗凝药物;②当存在血流动力学异常或经积极治疗后仍持续出血,应停用所有抗凝药物;③如出现抗凝药物导致威胁生命的出血,应给予拮抗剂,服用华法林的患者应使用维生素K、Ⅳ因子凝血酶原复合体浓缩物逆转,如无Ⅳ因子凝血酶原复合体浓缩物,可使用新鲜冷冻血浆;④如需行内镜诊治,应将INR矫正至2.5以下,服用达比加群的患者可静脉注射达比加群特异性逆转剂依达赛珠单抗(idarucizumab),服用Xa因子抑制剂的患者可静脉注射Xa因子竞争性拮抗剂安得塞奈(andexanet- $\alpha$ ),后者为重构无活性凝血因子Xa。

因口服抗凝药物导致的消化道出血停止后,是否需重启抗凝治疗,需评估患者的血栓和再出血风险,应由包括胃肠病学、心脑血管疾病、重症监护专家等在内的多学科团队作出决定<sup>[134]</sup>。

**【陈述8-9】**当内镜止血失败时,可考虑选择肠系膜动脉经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)或手术治疗。

证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:100.00%

当内镜止血失败时,可选择重复内镜检查、TAE或手术治疗。一项meta分析显示,与手术治疗比较,内镜治疗失败的UGIB患者行TAE后相关死亡率有改善趋势(无统计学意义),虽然再出血率较高,但并发症发生率显著降低,需手术干预的患者比例也明显降低,住院时间明显缩短<sup>[136]</sup>,说明TAE是一种安全、有效的治疗方式。因此,2020年日本PU指南<sup>[60]</sup>建议,特别是对于已接受内镜治疗的难治性UGIB患者,可建议其使用TAE进行止血治疗;2021年美国胃肠病学会指南<sup>[103]</sup>建议,内镜治疗失败的UGIB患者首先接受TAE治疗;2021年ESGE指南<sup>[110]</sup>则建议,在第2次尝试内镜止血失败的情况下考虑TAE,TAE在当地不可用或TAE失败时,才考虑手术治疗。

**【陈述8-10】**PU患者穿孔后需快速评估疾病严重程度,进行多学科会诊,建议采取手术等积极治疗。

证据质量:C;推荐强度:强推荐;共识水平:95.65%

腹膜炎是 PU 穿孔的典型表现,但仅见于 2/3 的患者<sup>[137]</sup>。可首先对此类患者进行腹部和胸部 X 线摄片检查,判断是否存在腹部游离气体。直立位 X 线摄片检查的诊断准确性与左侧卧位相当,出现明显腹膜炎体征者对左侧卧位的耐受性更好。由于 X 线摄片检查结果差异较大,即使结果呈阴性,也无法完全排除穿孔可能,因此,在患者有明确腹膜炎征象时,建议首先进行腹部 CT 检查。CT 检查对游离气体的显示具有更高的敏感性,并可明确穿孔部位和大小,可排除其他可能的穿孔原因,在穿孔诊断中发挥着越来越重要的作用<sup>[138]</sup>。明确穿孔后,需识别患者是否合并脓毒症,并通过症状、体征、实验室检查结果等对疾病严重程度进行快速评估。对于生命体征不稳定的 PU 合并化脓性穿孔患者,建议首先恢复生理参数,如平均动脉压 $\geq 65$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),尿量 $\geq 0.5$  mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>,乳酸盐水平在正常参考值范围内等<sup>[98]</sup>,且需要在 1 h 内快速复苏,以降低相关死亡率<sup>[139-140]</sup>;同时进行外科会诊、微生物培养和抗菌药物治疗。非手术治疗包括禁食、静脉补液、胃肠置管减压、抑酸、使用抗菌药物,以及 4~6 周后的内镜检查。需要注意的是,手术每延迟 1 h,相关死亡率就会增高 2.4%;特别是对于老年患者,如果非手术治疗失败,可能导致高死亡率,因此,必须谨慎选择非手术治疗<sup>[141]</sup>。应当尽量避免使用止血夹、纤维蛋白凝胶封闭或支架置入等内镜下治疗。对于合并严重疾病或诊断延迟者,应进行内镜检查和支架放置<sup>[142]</sup>,或在放射学引导下放置引流管等作为标准治疗的替代,但其有效性仍需进一步验证。对于有明显腹腔积气、造影剂外渗或腹膜炎迹象的 PU 穿孔患者,建议在排除禁忌证的情况下进行手术治疗<sup>[98]</sup>。女性、高龄、穿孔与手术时间间隔 $>36$  h、穿孔面积 $>1$  cm<sup>2</sup>均为影响术后相关死亡率的重要因素<sup>[143]</sup>。

#### 九、PU 的复发、监测和预防

**【陈述 9-1】Hp 感染、NSAID (含阿司匹林) 的使用和 IPU 是溃疡复发的主要原因。**

证据质量: B; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 95.65%

预防溃疡复发是降低 PU 发病率和相关死亡率最重要的长期目标。成功根除 Hp 后 1~2 年,患者的溃疡复发率将降至 20% 以下。经抗菌药物治疗的 PU 复发最常见的原因是未能成功根除 Hp。一旦成

功根除 Hp, 每年再感染率 $<0.5\%$ 。导致 Hp 阴性 PU 患者复发的主要因素是高龄、男性和合并慢性肾脏疾病<sup>[144]</sup>。Hp 根除延迟会增加复杂 PU 发生风险和 PU 复发风险,故建议对 PU 患者早期 (PU 诊断 120 d 内) 检测和根除 Hp<sup>[145-146]</sup>。需要注意的是,仍有一部分患者,包括反复尝试根除治疗却未成功的 Hp 阳性 PU 患者,有 Hp 阳性病史但在成功根除后复发的 PU 患者,以及 IPU 患者,均需长期使用 PPI 以防止溃疡复发。此外,在所有 PU 复发患者中,应排除 NSAID 的使用和胃酸高分泌状态 (包括胃泌素瘤)。

**【陈述 9-2】对于使用 NSAID 的 PU 中度风险患者,应换用选择性 COX-2 抑制剂或联合使用 PPI 或 P-CAB 等抑酸剂;对于 PU 高风险患者,应换用选择性 COX-2 抑制剂并联合 PPI 或 P-CAB 等抑酸剂,以预防 PU 复发。**

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 91.30%

临床医师应仔细权衡 NSAID 治疗的获益与心血管和胃肠道并发症的风险,同时选择合适类型的 NSAID,降低并发症发生风险;无论何种 NSAID,均建议应以最低有效剂量和最短必要时间使用。NSAID 主要通过抑制 COX 引起 PU 和消化道并发症。选择性 COX-2 抑制剂不增加药物诱发 PU 的风险<sup>[147-149]</sup>。同时使用选择性 COX-2 抑制剂和 PPI 亦能有效预防药物所致 PU 的发生<sup>[150]</sup>。根据 2020 年亚太胃肠病学协会联合亚太风湿病学协会联盟、亚太消化内镜学会、亚太高血压学会、亚太肾脏病学会等多个学会共同发布的关于高血压、心血管、肾脏或胃肠道合并症患者的 NSAID 治疗建议<sup>[37]</sup>定义: PU 低风险患者指没有 PU 病史和心血管疾病的年轻患者; PU 中度风险患者指具有 1 或 2 个危险因素 (年龄 $>65$  岁、有不伴并发症的 PU 病史、同时使用低剂量和高剂量阿司匹林、使用抗血小板药物、使用糖皮质激素或抗凝药) 的患者; PU 高风险患者指有 PU 并发症病史的患者。对于 PU 中度风险患者,建议使用非选择性 NSAID 联合 PPI 或选择性 COX-2 抑制剂单药治疗;对于 PU 高风险患者,需要使用选择性 COX-2 抑制剂联合 PPI<sup>[37]</sup>。P-CAB 亦可作为 NSAID 导致的 PU 的二线预防药物<sup>[151]</sup>。

**【陈述 9-3】应用 PPI 或 P-CAB 等抑酸剂可降低阿司匹林相关 PU 和出血风险。**

证据质量: A; 推荐强度: 强推荐; 共识水平:

91.30%

在临床实践中, LDA 常被用于心脑血管保护。LDA 缺乏全身抗炎作用, 故其不良反应与其他 NSAID 不同<sup>[152-153]</sup>。多项研究结果显示, 东亚人即使接受低剂量抗血小板治疗(如 LDA 的初级预防), 也会表现出更高的消化道出血倾向<sup>[154-155]</sup>, 这可能与 Hp 高感染率和细胞色素 P450 酶基因多态性的遗传差异有关。有研究发现, 在 Hp 根除后重新开始服用阿司匹林的患者中, PU 出血复发者的比例与之前使用 LDA 而未出血者近似<sup>[156]</sup>。因此, 建议对阿司匹林相关 PU 出血患者进行 Hp 根除治疗以降低出血复发风险<sup>[45]</sup>。研究显示, 与对照组相比, 同时使用 PPI 和阿司匹林可使患者的 PU 发生率和 PU 出血发生率分别降低 83% 和 78%<sup>[157]</sup>; 对于接受 LDA 治疗者, PPI 在预防上消化道糜烂、溃疡和出血事件方面均优于 H<sub>2</sub>RA<sup>[158]</sup>。LDA 联合 PPI 治疗既可预防心血管事件发生, 也可降低阿司匹林相关 PU 和出血风险<sup>[159]</sup>。P-CAB 不会影响 LDA 通过抑制花生四烯酸发挥的抗血小板聚集作用<sup>[160]</sup>, 其与 LDA 或 NSAID 一起使用耐受性良好, 且预防作用与 PPI 相当, 因此 LDA 联合 P-CAB 治疗可用于预防 PU 及其相关并发症。

**【陈述 9-4】关于胃溃疡是否会并发癌变仍有争议, 建议对患者定期进行内镜随访。**

证据质量: C; 推荐强度: 强推荐; 共识水平: 86.96%

关于胃溃疡是否会并发癌变尚存争议, 建议对患者进行重复内镜检查和活检。内镜随访可帮助判断患者是否存在继发因素或尚未发现的恶性肿瘤, 排除内镜下为良性外观的恶性溃疡。内镜随访的最佳间隔时间仍有待商榷。由于恶性溃疡可能在 PPI 治疗后暂时愈合, 活检时建议从任何可见的瘢痕组织或愈合溃疡底部进行取样, 以获得充足的含黏膜下层的组织, 从而有利于在早期阶段发现恶性肿瘤<sup>[161]</sup>。

**利益冲突:** 专家组所有成员声明不存在利益冲突

**执笔者:** 张敏敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):** 柏愚(海军军医大学第一附属医院消化内科), 陈卫昌(苏州大学附属第一医院消化内科), 房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科), 郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科), 霍丽娟(山西医科大学第一临床医院消化内科), 李景南(中

国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科), 李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科), 李延青(山东大学齐鲁医院消化内科), 林勇(海军军医大学第二附属医院消化内科), 林志辉(福建省立医院消化内科), 陆红(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科), 吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科), 吕农华(南昌大学第一附属医院消化内科), 沙卫红(广东省人民医院消化内科), 时永全(空军军医大学第一附属医院消化内科), 田宇彬(青岛大学附属医院消化内科), 汪芳裕(解放军东部战区总医院消化内科), 王良静(浙江大学附属第二医院消化内科), 王蔚虹(北京大学第一医院消化内科), 吴开春(空军军医大学第一附属医院消化内科), 谢渭芬(海军军医大学第二附属医院消化内科), 袁耀宗(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科), 曾志荣(中山大学附属第一医院消化内科), 张敏敏(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科), 邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科), 左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

## 参考文献

- [1] LANAS A, CHAN F K L. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2017, 390 (10094): 613-624.
- [2] 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.
- [3] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2013年, 深圳)[J]. 中华消化杂志, 2014, 34 (2): 73-76.
- [4] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡病诊断与治疗规范(2016年, 西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36 (8): 508-513.
- [5] SUNG J J, KUIPERS E J, EL-SERAG H B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29 (9): 938-946.
- [6] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336 (7650): 924-926.
- [7] GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64 (4): 395-400.
- [8] 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.



- [9] 国家卫生计生委统计信息中心. 2013 第五次国家卫生服务调查分析报告[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 19.
- [10] HUANG Y, LI H, LONG X, et al. Lessons learned from upper gastrointestinal endoscopy in asymptomatic Chinese [J]. *Helicobacter*, 2021, 26 (3): e12803.
- [11] XIE X, REN K, ZHOU Z, et al. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population - based study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22 (1): 58.
- [12] LEOW A H, LIM Y Y, LIEW W C, et al. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population: a 20 - year experience over three time periods[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (7): 831-837.
- [13] LAINE L, TAKEUCHI K, TARNAWSKI A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135 (1): 41-60.
- [14] ZHANG B B, LI Y, LIU X Q, et al. Association between vacA genotypes and the risk of duodenal ulcer: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (11): 7241-7254.
- [15] REN S, CAI P, LIU Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (3): 464 - 470.
- [16] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64 (9): 1353-1367.
- [17] PIAZUELO M B, EPPLEIN M, CORREA P. Gastric cancer: an infectious disease[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2010, 24 (4): 853-869, VII.
- [18] MALFERTHEINER P, CHAN F K, MCCOLL K E. Peptic ulcer disease[J]. *Lancet*, 2009, 374 (9699): 1449-1461.
- [19] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V / Florence consensus report[J]. *Gut*, 2017, 66 (1): 6-30.
- [20] YAMAMICHI N, YAMAJI Y, SHIMAMOTO T, et al. Inverse time trends of peptic ulcer and reflux esophagitis show significant association with reduced prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Ann Med*, 2020, 52 (8): 506-514.
- [21] ZAKI M, COUDRON P E, MCCUEN R W, et al. *H. pylori* acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 304 (8): G715-G722.
- [22] EL-OMAR E M, OIEN K, EL-NUJUMI A, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion[J]. *Gastroenterology*, 1997, 113 (1): 15-24.
- [23] FORD A C, DELANEY B C, FORMAN D, et al. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99 (9): 1833-1855.
- [24] EL-SERAG H B, KAO J Y, KANWAL F, et al. Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (7): 992-1002. e6.
- [25] FERNÁNDEZ SALAZAR L, VALLE MUÑOZ J. 2021 guidelines on *Helicobacter pylori*. Coincidences and divergences between the Spanish and World Gastro - enterology Organisation (WGO) guidelines[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2022, 114 (3): 129-132.
- [26] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根治治疗部分)[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42 (5): 289-303.
- [27] WONGRAKPANICH S, WONGRAKPANICH A, MELHADO K, et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly[J]. *Aging Dis*, 2018, 9 (1): 143-150.
- [28] RICHELLE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76 (1): 29-42.
- [29] DAHL J B, NIELSEN R V, WETTERSLEV J, et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58 (10): 1165-1181.
- [30] LANZA F L, CHAN F K, QUIGLEY E M; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID - related ulcer complications[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (3): 728-738.
- [31] BJARNASON I, SCARPIGNATO C, HOLMGREN E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (3): 500-514.
- [32] SCHEIMAN J M. NSAID-induced gastrointestinal injury: a focused update for clinicians[J]. *J Clin Gastroenterol*,

- 2016, 50 (1): 5-10.
- [33] RICCIOTTI E, FITZGERALD G A. Prostaglandins and inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (5): 986-1000.
- [34] ROUZER C A, MARNETT L J. Cyclooxygenases: structural and functional insights[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 Suppl (Suppl): S29-S34.
- [35] LANAS Á, CARRERA-LASFUENTES P, ARGUEDAS Y, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (5): 906-912. e2.
- [36] MASCLEE G M, VALKHOFF V E, COLOMA P M, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (4): 784-792. e9.
- [37] SZETO C C, SUGANO K, WANG J G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations[J]. *Gut*, 2020, 69 (4): 617-629.
- [38] LU C L, CHANG S S, WANG S S, et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60 (1): 34-38.
- [39] BARKUN A, LEONTIADIS G. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease[J]. *Am J Med*, 2010, 123 (4): 358-366. e2.
- [40] SINGH G, TRIADAFILOPOULOS G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications[J]. *J Rheumatol Suppl*, 1999, 56: 18-24.
- [41] LANAS A, GARCÍA-RODRÍGUEZ L A, POLO-TOMÁS M, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33 (5): 585-591.
- [42] MALMI H, KAUTIAINEN H, VIRTA L J, et al. Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39 (5): 496-506.
- [43] LASH J G, GENTA R M. Adherence to the Sydney system guidelines increases the detection of *Helicobacter gastritis* and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38 (4): 424-431.
- [44] LIAO Z, HOU X, LINHU E Q, et al. Accuracy of magnetically controlled capsule endoscopy, compared with conventional gastroscopy, in detection of gastric diseases[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (9): 1266-1273. e1.
- [45] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112 (2): 212-239.
- [46] CASTELLSAGUE J, RIERA - GUARDIA N, CALIN - GAERT B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project)[J]. *Drug Saf*, 2012, 35 (12): 1127-1146.
- [47] NAGATA N, NIKURA R, SEKINE K, et al. Risk of peptic ulcer bleeding associated with *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, and antihypertensive drugs: a case-control study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (2): 292-298.
- [48] XIE Y, BOWE B, YAN Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study [J]. *BMJ*, 2019, 365: 11580.
- [49] ARÉVALO GALVIS A, TRESPALACIOS RANGEL A A, OTERO REGINO W. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy[J]. *Helicobacter*, 2019, 24 (3): e12574.
- [50] KIRCHHEINER J, GLATT S, FUHR U, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors: comparison of effects on intragastric pH[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65 (1): 19-31.
- [51] GRAHAM D Y, TANSEL A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16 (6): 800-808. e7.
- [52] BURGET D W, CHIVERTON S G, HUNT R H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression[J]. *Gastroenterology*, 1990, 99 (2): 345-351.
- [53] HUNT R H, SCARPIGNATO C. Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: what's new?[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16 (4): 570-590.
- [54] HOU X, MENG F, WANG J, et al. Vonoprazan non-inferior to lansoprazole in treating duodenal ulcer and eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37 (7): 1275-1283.
- [55] MARABOTTO E, ZIOLA S, SAVARINO V, et al. Vonoprazan fumarate for the treatment of gastric ulcers: a

- short review on emerging data[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13: 99-104.
- [56] HAN S, CHOI H Y, KIM Y H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of tegoprazan[J]. *Clin Ther*, 2021, 43 (8): 1371-1380.
- [57] HE J, CAO G, YU J, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single ascending and multiple oral doses of tegoprazan in healthy Chinese subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41 (1): 89-97.
- [58] MIWA H, UEDO N, WATARI J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers: results from two phase 3, non - inferiority randomised controlled trials[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45 (2): 240-252.
- [59] CHO Y K, CHOI M G, CHOI S C, et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium - competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52 (5): 789-797.
- [60] KAMADA T, SATOH K, ITOH T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56 (4): 303-322.
- [61] LEE S W, CHANG C S, LEE T Y, et al. Risk factors and therapeutic response in Chinese patients with peptic ulcer disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16 (16): 2017 - 2022.
- [62] SCALLY B, EMBERSON J R, SPATA E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta - analysis of randomised trials[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3 (4): 231-241.
- [63] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与黏膜屏障学组. 胃肠道黏膜保护临床专家共识(2021年,福州)[J]. *中华消化杂志*, 2021, 41 (12): 798-811.
- [64] FRESTON J W. Overview of medical therapy of peptic ulcer disease[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 1990, 19 (1): 121-140.
- [65] TANIGAWA T, WATANABE T, OHKAWA F, et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs - induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48 (2): 149-153.
- [66] GONG Y, HUANG X, CHEN M, et al. Teprenone improves gastric mucosal injury and dyspeptic symptoms in long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug users[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34 (8): 1344-1350.
- [67] YANG R Q, MAO H, HUANG L Y, et al. Effects of hydrotalcite combined with esomeprazole on gastric ulcer healing quality: a clinical observation study[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (7): 1268-1277.
- [68] GARNETT W R. Sucralfate: alternative therapy for peptic ulcer disease[J]. *Clin Pharm*, 1982, 1 (4): 307-314.
- [69] MCCARTHY D M. Sucralfate[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325 (14): 1017-1025.
- [70] WU Y, MURRAY G K, BYRNE E M, et al. GWAS of peptic ulcer disease implicates *Helicobacter pylori* infection, other gastrointestinal disorders and depression [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 1146.
- [71] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42 (11): 745-756.
- [72] YANG J C, LIN C J, WANG H L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (5): 895-905. e5.
- [73] SONG Z, ZHOU L, XUE Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: a randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2020, 25 (6): e12762.
- [74] YANG J, ZHANG Y, FAN L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (3): 437-445.
- [75] HUH K Y, CHUNG H, KIM Y K, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth - containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88 (1): 138-144.
- [76] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. Seven - day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. *Gut*, 2020, 69 (6): 1019-1026.
- [77] FALLONE C A, MOSS S F, MALFERTHEINER P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157 (1): 44-53.
- [78] GRAHAM D Y, DORE M P. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (3): 462-466.
- [79] GRAHAM D Y, LU H, SHIOTANI A. Vonoprazan - containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution



- to global antimicrobial resistance[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36 (5): 1159-1163.
- [80] AGRAWAL N M, CAMPBELL D R, SAFDI M A, et al. Superiority of lansoprazole *vs* ranitidine in healing nonsteroidal anti - inflammatory drug - associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID - Associated Gastric Ulcer Study Group[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160 (10): 1455-1461.
- [81] HAWKEY C J, KARRASCH J A, SZCZEPAŃSKI L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID - Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338 (11): 727-734.
- [82] CHUNG C S, CHIANG T H, LEE Y C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30 (5): 559-570.
- [83] IJIMA K, KANNO T, KOIKE T, et al. *Helicobacter pylori*-negative, non - steroidal anti - inflammatory drug - negative idiopathic ulcers in Asia[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (3): 706-713.
- [84] HUNG L C, CHING J Y, SUNG J J, et al. Long - term outcome of *Helicobacter pylori* - negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128 (7): 1845-1850.
- [85] KANNO T, IJIMA K, ABE Y, et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48 (4): 483-490.
- [86] KANNO T, IJIMA K, ABE Y, et al. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti - inflammatory drugs - negative idiopathic peptic ulcers in Japan[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (5): 842-848.
- [87] DORE M P, SORO S, NIOLU C, et al. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54 (11): 1315-1321.
- [88] KANNO T, IJIMA K, ABE Y, et al. *Helicobacter pylori*-negative and non - steroidal anti - inflammatory drugs - negative idiopathic peptic ulcers show refractoriness and high recurrence incidence: multicenter follow-up study of peptic ulcers in Japan[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28 (5): 556-563.
- [89] WONG G L, WONG V W, CHAN Y, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137 (2): 525-531.
- [90] WONG G L, AU K W, LO A O, et al. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (10): 1124-1129.
- [91] KIM H U. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48 (4): 285-290.
- [92] AKIYAMA T, ENDO H, INAMORI M, et al. Symptomatic gastric sarcoidosis with multiple antral ulcers[J]. *Endoscopy*, 2009, 41 Suppl 2: E159.
- [93] SONODA A, OGAWA R, MIZUKAMI K, et al. Marked improvement in gastric involvement in Behçet's disease with adalimumab treatment[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28 (5): 405-407.
- [94] SAIKIA N, TALUKDAR R, MAZUMDER S, et al. Polyarteritis nodosa presenting as massive upper gastrointestinal hemorrhage[J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63 (6): 868-870.
- [95] ANNUNZIATA M L, CAVIGLIA R, PAPPARELLA L G, et al. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work - up[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57 (6): 1618-1623.
- [96] KATSINELOS P, ZAVOS C, PAROUTOGLOU G, et al. Education and imaging. Gastrointestinal: retained gastric antrum[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (3): 448.
- [97] KAVITT R T, LIPOWSKA A M, ANYANE-YEBOA A, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease[J]. *Am J Med*, 2019, 132 (4): 447-456.
- [98] TARASCONI A, COCCOLINI F, BIFFL W L, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines[J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15: 3.
- [99] 《中华内科杂志》编辑部,《中华医学杂志》编辑部,《中华消化杂志》编辑部,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39 (2): 80-87.
- [100] STANLEY A J, ASHLEY D, DALTON H R, et al. Outpatient management of patients with low - risk upper - gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation[J]. *Lancet*, 2009, 373 (9657): 42-47.
- [101] LAURSEN S B, DALTON H R, MURRAY I A, et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford

- score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (1): 115-121. e2.
- [102] STANLEY A J, LAINE L, DALTON H R, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multi-centre prospective study[J]. *BMJ*, 2017, 356: i6432.
- [103] LAINE L, BARKUN A N, SALTZMAN J R, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116 (5): 899-917.
- [104] CARSON J L, GUYATT G, HEDDLE N M, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage[J]. *JAMA*, 2016, 316 (19): 2025-2035.
- [105] VILLANUEVA C, COLOMO A, BOSCH A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (1): 11-21.
- [106] JAIRATH V, KAHAN B C, GRAY A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial[J]. *Lancet*, 2015, 386 (9989): 137-144.
- [107] CARSON J L, BROOKS M M, ABBOTT J D, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *Am Heart J*, 2013, 165 (6): 964-971. e1.
- [108] COOPER H A, RAO S V, GREENBERG M D, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (8): 1108-1111.
- [109] DOCHERTY A B, O'DONNELL R, BRUNSKILL S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 352: i1351.
- [110] GRALNEK I M, STANLEY A J, MORRIS A J, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: update 2021[J]. *Endoscopy*, 2021, 53 (3): 300-332.
- [111] SUNG J J, CHIU P W, CHAN F K L, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. *Gut*, 2018, 67 (10): 1757-1768.
- [112] LAU J Y, LEUNG W K, WU J C, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (16): 1631-1640.
- [113] GRALNEK I M, DUMONCEAU J M, KUIPERS E J, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (10): a1-a46.
- [114] BARKUN A N, ALMADI M, KUIPERS E J, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171 (11): 805-822.
- [115] ALEXANDRINO G, DOMINGUES T D, CARVALHO R, et al. Endoscopy timing in patients with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *Clin Endosc*, 2019, 52 (1): 47-52.
- [116] JEONG N, KIM K S, JUNG Y S, et al. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gastrointestinal hemorrhage[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37 (2): 277-280.
- [117] KUMAR N L, COHEN A J, NAYOR J, et al. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (5): 945-952. e1.
- [118] JAIRATH V, KAHAN B C, LOGAN R F, et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study[J]. *Endoscopy*, 2012, 44 (8): 723-730.
- [119] LAU J Y W, YU Y, TANG R S Y, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (14): 1299-1308.
- [120] WYSOCKI J D, SRIVASTAV S, WINSTEAD N S. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36 (1): 30-36.
- [121] SACHAR H, VAIDYA K, LAINE L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174 (11): 1755-1762.
- [122] YEN H H, YANG C W, SU W W, et al. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 66.
- [123] SUNG J J, SUEN B Y, WU J C, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic

- therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109 (7): 1005-1010.
- [124] CHENG H C, WU C T, CHANG W L, et al. Double oral esomeprazole after a 3 - day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomized controlled study[J]. *Gut*, 2014, 63 (12): 1864-1872.
- [125] 2019阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识写作组. 2019阿司匹林在心血管疾病一级预防中的应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2019, 2 (1): e1000020.
- [126] DEROGAR M, SANDBLOM G, LUNDELL L, et al. Discontinuation of low - dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (1): 38-42.
- [127] KIM S Y, HYUN J J, SUH S J, et al. Risk of vascular thrombotic events following discontinuation of anti - thrombotics after peptic ulcer bleeding[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 (4): e40-e44.
- [128] SIAU K, HANNAH J L, HODSON J, et al. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival[J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94 (1109): 137-142.
- [129] PATRONO C, MORAIS J, BAIGENT C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (14): 1760-1776.
- [130] BURGER W, CHEMNITIUS J M, KNEISSL G D, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis[J]. *J Intern Med*, 2005, 257 (5): 399-414.
- [131] SOSTRES C, MARCÉN B, LAREDO V, et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastro - intestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50 (8): 919-929.
- [132] ABRAHAM N S, HARTMAN C, RICHARDSON P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients[J]. *Circulation*, 2013, 128 (17): 1869-1877.
- [133] EISENBERG M J, RICHARD P R, LIBERSAN D, et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents[J]. *Circulation*, 2009, 119 (12): 1634-1642.
- [134] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 口服抗栓药物相关消化道损伤防治专家共识[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2021, 4 (1): 1-8.
- [135] GOLDSTEIN J N, REFAAI M A, MILLING T J Jr, et al. Four - factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open - label, non - inferiority, randomised trial[J]. *Lancet*, 2015, 385 (9982): 2077-2087.
- [136] TARASCONI A, BAIOCCHI G L, PATTONIERI V, et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 3.
- [137] SØREIDE K, THORSEN K, SØREIDE J A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer[J]. *Br J Surg*, 2014, 101 (1): e51-e64.
- [138] YEUNG K W, CHANG M S, HSIAO C P, et al. CT evaluation of gastrointestinal tract perforation[J]. *Clin Imaging*, 2004, 28 (5): 329-333.
- [139] CECCONI M, EVANS L, LEVY M, et al. Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75-87.
- [140] SEYMOUR C W, LIU V X, IWASHYNA T J, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 762-774.
- [141] BUCK D L, VESTER - ANDERSEN M, MØLLER M H; Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100 (8): 1045-1049.
- [142] BERGSTRÖM M, ARROYO VÁZQUEZ J A, PARK P O. Self-expandable metal stents as a new treatment option for perforated duodenal ulcer[J]. *Endoscopy*, 2013, 45 (3): 222-225.
- [143] SIVARAM P, SREEKUMAR A. Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018, 44 (2): 251-257.
- [144] YOON H, KIM S G, JUNG H C, et al. High recurrence rate of idiopathic peptic ulcers in long-term follow-up[J]. *Gut Liver*, 2013, 7 (2): 175-181.
- [145] SVERDÉN E, BRUSSELAERS N, WAHLIN K, et al. Time latencies of *Helicobacter pylori* eradication after peptic ulcer and risk of recurrent ulcer, ulcer adverse events, and gastric cancer: a population - based cohort study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88 (2): 242-250. e1.
- [146] CHANG S S, HU H Y. *Helicobacter pylori* eradication within 120 days is associated with decreased complicated



- recurrent peptic ulcers in peptic ulcer bleeding patients [J]. *Gut Liver*, 2015, 9 (3): 346-352.
- [147] SAKAMOTO C, KAWAI T, NAKAMURA S, et al. Comparison of gastroduodenal ulcer incidence in healthy Japanese subjects taking celecoxib or loxoprofen evaluated by endoscopy: a placebo-controlled, double-blind 2-week study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37 (3): 346-354.
- [148] GOLDSTEIN J L, KIVITZ A J, VERBURG K M, et al. A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18 (1): 125-132.
- [149] ROSS S J, ELGENDY I Y, BAVRY A A. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19 (1): 8.
- [150] YUAN J Q, TSOI K K, YANG M, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID - associated gastrointestinal toxicity[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43 (12): 1262-1275.
- [151] KAWAI T, ODA K, FUNAO N, et al. Vonoprazan prevents low - dose aspirin - associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study[J]. *Gut*, 2018, 67 (6): 1033 - 1041.
- [152] PATRONO C, GARCÍA RODRÍGUEZ L A, LANDOLFI R, et al. Low - dose aspirin for the prevention of atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (22): 2373-2383.
- [153] PATRONO C. Aspirin as an antiplatelet drug[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (18): 1287-1294.
- [154] JEONG Y H, KIM R B, TANTRY U, et al. Low - dose aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systemic meta - analysis comparing East Asian versus Western population[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (13 Suppl): 1840.
- [155] MA C. Current antithrombotic treatment in East Asia: some perspectives on anticoagulation and antiplatelet therapy[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107 (6): 1014-1018.
- [156] CHAN F K, CHING J Y, SUEN B Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long - term risk of peptic ulcer bleeding in low - dose aspirin users[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (3): 528-535.
- [157] JOO M K, PARK C H, KIM J S, et al; Korean College of Helicobacter Upper Gastrointestinal Research. Clinical guidelines for drug - related peptic ulcer, 2020 revised edition[J]. *Gut Liver*, 2020, 14 (6): 707-726.
- [158] ABRAHAM N S, HLATKY M A, ANTMAN E M, et al; ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents[J]. *Circulation*, 2010, 122 (24): 2619-2633.
- [159] SUNG J J, LAU J Y, CHING J Y, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (1): 1-9.
- [160] SAKURAI Y, SHIINO M, HORII S, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between vonoprazan and low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a phase 2, open-label, study in healthy Japanese men[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37 (1): 39-49.
- [161] WAN J J, FEI S J, LV S X, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: a clinical controlled study of 513 cases[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (4): 4211 - 4218.
- 原文刊载于:  
《中华消化杂志》2023 年第 43 卷第 3 期 176-192 页