

· 论著 ·

纤维蛋白胶预防内镜黏膜下剥离术后出血疗效的对照研究

王宇晴 刘高双 李培培 沙林玉 于莲珍

【摘要】 目的 探讨内镜黏膜下剥离术(ESD)术中使用纤维蛋白胶喷洒创面预防术后出血的临床效果。**方法** 2015 年 7 月至 2016 年 6 月,因消化道肿瘤在南京医科大学第一附属医院行 ESD 治疗的连续病例纳入研究,2015 年 12 月 31 日前的病例选入观察组,之后的病例选入对照组,观察组退镜结束操作前于手术创面喷洒纤维蛋白胶,对照组则无,对比分析 2 组的术后出血率、平均住院时间及费用等指标。**结果** 观察组的术后出血率为 7.45% (12/161),平均住院时间(9.09±2.65)d,平均住院费用(24 246±5 519)元;对照组的术后出血率为 14.79% (25/169),平均住院时间(9.20±2.99)d,平均住院费用(25 214±6 258)元。观察组术后出血率明显低于对照组($P=0.035$),平均住院时间($P=0.744$)及平均住院费用($P=0.138$)组间差异均无统计学意义。多因素回归分析同样显示,术中使用纤维蛋白胶是 ESD 术后出血的保护因素。**结论** ESD 术中使用纤维蛋白胶能够有效预防术后出血,并且不会明显增加住院时间和费用,是一种有效且经济的方法。

【关键词】 消化系统肿瘤; 纤维蛋白胶; 内镜黏膜下剥离术; 术后出血

Effects of fibrin glue on prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial Wang Yuqing, Liu Gaoshuang, Li Peipei, Sha Linyu, Yu Lianzhen. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: Yu Lianzhen, Email: ylianzhen@126.com

【Abstract】 Objective To study the utility of fibrin glue on prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** Consecutive patients with gastrointestinal tumors who underwent ESD between July 2015 and June 2016 in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were enrolled in the study. The patients receiving ESD before December 31, 2015 were assigned into the fibrin glue group, and patients receiving ESD after December 31, 2015 were assigned into the control group. The fibrin glue group was sprayed with fibrin glue on wound followed by routine hemostasis method, and the control group was given routine hemostasis method only. The bleeding rate after ESD, mean hospital stays and cost were compared between the two groups. **Results** The bleeding rate after ESD in the fibrin glue group was significantly lower than that in the control group [7.45% (12/161) VS 14.79% (25/169), $P=0.035$]. There was no significantly difference in the mean hospital stays (9.09±2.65 days VS 9.20±2.99 days, $P=0.744$) and mean cost (24 246±5 519 yuan VS 25 214±6 258 yuan, $P=0.138$) between the two groups. Multivariate analysis revealed that the use of fibrin glue was a protective factor for bleeding after ESD. **Conclusion** Fibrin glue is safe, effective and economical in prevention of bleeding after ESD.

【Key words】 Digestive system neoplasms; Fibrin glue; Endoscopic submucosal dissection; Postoperative hemorrhage

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种治疗消化道早癌及癌前病变的新

技术,其优点主要是能较完整切除病灶,术后复发率相对较低,目前已广泛应用于临床^[1]。但是随着 ESD 技术的进一步推广,其出血、穿孔等并发症较高等缺点也日渐突出,在一定程度上限制了 ESD 的发展。纤维蛋白胶是生物胶制品,能模拟人体凝血过程中的最后阶段,用人工方式形成纤维蛋白网,起到封闭和

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.05.009

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院消化内科

通信作者:于莲珍,Email:ylianzhen@126.com

止血的作用,其安全性较高^[2],目前在外科手术中应用较多。本研究对纤维蛋白胶预防 ESD 术后出血的效果进行了观察,总结报道如下。

对象与方法

一、研究对象

本研究经我院伦理委员会批准,以 2015 年 7 月至 2016 年 6 月在我院消化内镜中心行 ESD 治疗的消化道肿瘤患者为研究对象。纳入标准:(1)消化道肿瘤患者,符合 ESD 治疗相关指征,且无 ESD 治疗相关禁忌证,术前经内镜超声检查明确病变浸润深度;经活检证实有早癌及癌前病变患者需经 CT 检查排除淋巴结转移;(2)长期服用阿司匹林等抗血小板药物或华法林等抗凝药物者,术前停药 1 周以上,术后继续停药至少 1 周;(3)入选本研究的患者均知情同意并签署相关知情同意书。排除标准:(1)严重心肺功能不全者;(2)凝血功能障碍不能行 ESD 治疗者;(3)对该研究中所使用的纤维蛋白胶制品过敏者;(4)ESD 不成功中转外科治疗者。2015 年 12 月 31 日前的病例纳入观察组,术毕手术创面喷洒纤维蛋白胶;之后的病例纳入对照组,术毕无特殊处理。

二、操作过程

术前禁食、禁饮 8 h 以上,并行必要的胃肠道准备。术中依次常规电凝标记、黏膜下注射(使用 5 mL 靛胭脂、1 mL 肾上腺素、100 mL 生理盐水配制的混合溶液)、环形切开、黏膜剥离及创面处理,创面处理采用 APC 或用热活检钳,必要时使用钛夹夹闭。在完成以上步骤后,对照组退镜完成手术操作;观察组则于手术创面喷洒纤维蛋白胶(猪源纤维蛋白粘合剂,杭州普济医药技术开发有限公司生产,2.5 mL/支),用量依据创面大小而定,创面最大径 ≥ 3 cm 使用 2 支,反之使用 1 支。

三、术后处理

常规禁食,并予止血、抑酸、抗感染、营养支持等治疗。观察患者是否有呕血、黑便等异常情况,若有活动性出血及时处理。常规复查血常规,有异常者及时处理。术后出血定义为:手术结束时无活动性出血,于术后 30 d 内发生的出血,表现为:①术后出现呕血、黑便等,需要采用内镜或外科手术止血;②术后血红蛋白较术前下降 >20 g/L。发生术后出血的患者,均行内镜下检查以明确诊断,并予急诊内镜止血处理。

四、统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足正态分布、方差齐者 2 组间比较使用 t 检验;计数资料 2 组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。ESD 术后出血相关危险因素的多因素分析使用 Logistic 回归分析。

结 果

一、纤维蛋白胶预防 ESD 术后出血的疗效分析

1. 基线资料分析:本研究初始纳入 332 例患者,有 2 例术中转外科手术,最终共纳入 330 例,其中观察组 161 例、对照组 169 例,2 组基线资料比较详见表 1,除创面最大径存在组间差异外,其他基线资料组间差异无统计学意义。

表 1 330 例行内镜黏膜下剥离术患者的基线资料

临床资料	观察组	对照组	P 值
例数	161	169	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.63 $\pm$ 10.80	62.09 $\pm$ 7.96	0.656
性别(男/女)	105/56	118/51	0.372
病变部位(例)			
食管	60	73	0.272
胃	86	74	0.080
肠	15	22	0.287
合并症(例)			
高血压	57	54	0.507
糖尿病	12	14	0.780
冠心病	4	6	0.808
脑梗塞	10	9	0.730
尿毒症透析	1	1	1.000
术前使用抗凝、抗栓药物(例)	10	9	0.730
创面最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	3.02 $\pm$ 1.30	2.71 $\pm$ 1.29	0.031
病变浸润深度(例)			
黏膜层	77	82	0.900
黏膜下层	59	61	0.917
固有肌层	25	26	0.971
病理类型(例)			
平滑肌瘤	5	2	0.407
低级别上皮内瘤变	50	58	0.528
高级别上皮内瘤变	77	81	0.985
早癌	29	28	0.729
手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	73.61 $\pm$ 41.78	68.42 $\pm$ 42.41	0.264
术中使用钛夹(例)	121	125	0.804

2. 术后出血率、住院时间及费用比较:观察组有 12 例(7.45%)发生术后出血,均发生于术后 7 d 内;

平均住院时间(9.09 ± 2.65) d, 平均住院费用($24\,246 \pm 5\,519$)元。对照组有 25 例(14.79%)发生术后出血,7 d 后出血发生率为 1.18%(2/169);平均住院时间(9.20 ± 2.99)d, 平均住院费用($25\,214 \pm 6\,258$)元。观察组的术后出血率明显低于对照组($P=0.035$),术后 7 d 后出血发生率($P=0.499$)、平均住院时间($P=0.744$)及平均住院费用($P=0.138$)组间差异均无统计学意义。

二、ESD 术后出血的相关因素分析

1. 单因素分析:330 例患者按是否发生术后出血进行分组,出血组 37 例、未出血组 293 例,单因素分析结果详见表 2。2 组在创面最大径、手术时间 >120 min、纤维蛋白胶使用率方面差异有统计学意义,其他观察指标组间差异无统计学意义。

2. 多因素分析:将单因素分析提示存在组间差异的观察指标纳入多因素分析,结果显示:创面最大径 ≥ 3 cm 是 ESD 术后出血的独立危险因素($P=0.003$, $OR=3.552$, 95% $CI:1.540 \sim 8.196$),术中使用纤维蛋白胶是 ESD 术后出血的保护因素($P=0.013$, $OR=0.388$, 95% $CI:0.184 \sim 0.821$),手术时间 >120 min 并非 ESD 术后出血的独立危险因素($P=0.071$, $OR=2.441$, 95% $CI:0.927 \sim 6.427$)。

讨 论

近年来,随着内镜技术的发展,一些过去需要外科手术处理的消化道肿瘤现在可以通过内镜切除,对患者的创伤较小,既能减轻患者的痛苦,也能有效缩短患者的住院时间,降低住院费用。ESD 是在 EMR 基础上发展起来的新技术,能够更完整地切除病灶,降低术后复发率,目前已在临床广泛应用^[1]。但由于 ESD 的手术创面大,易导致术后出血等并发症,有研究显示其术后出血的发生率在 0~15.6%^[3-4],这也在某种程度上限制了 ESD 的广泛开展。

纤维蛋白胶是一种生物胶制品,其主要成分为纤维蛋白原及凝血酶,能模拟人体自身凝血机制,形成稳定网状结构纤维蛋白多聚体,覆盖于创面上,有效阻挡红细胞、血小板等渗出,为组织细胞修复提供支撑;同时起到基质及支架的作用,促进内皮细胞及成纤维细胞爬行,促进创面愈合。其在人体内生物降解完全,不会对周围组织及人体的其他功能造成损伤^[5-7]。使用时先将双腔导管从胃镜活检口插入至创面上方,再把推注器与双腔导管连

表 2 消化道肿瘤内镜黏膜下剥离术后发生出血的单因素分析

因素	出血组 (<i>n</i> =37)	未出血组 (<i>n</i> =293)	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.19 $\pm$ 8.120	61.70 $\pm$ 9.594	0.367
性别(男/女)	26/11	197/96	0.710
病变部位(例)			
食管	13	120	0.496
胃	19	141	0.711
肠	5	32	0.846
合并症(例)			
高血压	14	97	0.566
糖尿病	3	23	1.000
冠心病	1	9	1.000
脑梗塞	5	14	0.076
尿毒症透析	1	1	0.212
术前使用抗凝、抗栓药物(例)	5	14	0.076
创面最大径(cm, $\bar{x} \pm s$)	3.57 $\pm$ 1.625	2.80 $\pm$ 1.250	0.008
病变浸润深度(例)			
黏膜层	15	144	0.324
黏膜下层	14	106	0.843
固有肌层	8	43	0.271
病理类型(例)			
平滑肌瘤	2	5	0.179
低级别上皮内瘤变	7	101	0.057
高级别上皮内瘤变	20	138	0.425
早癌	8	49	0.458
手术时间 >120 min(例)	7	22	0.045
术中使用纤维蛋白胶(例)	12	149	0.035
术中使用钛夹(例)	29	217	0.570

接,从而将配制好的纤维蛋白胶喷洒于创面。纤维蛋白胶用量依据创面大小而定,本研究中当创面最大径 ≥ 3 cm 时使用 2 支,反之使用 1 支。为了防止纤维蛋白胶阻塞胃镜活检口,在注射时应将胃镜适当后退,与创面保持 0.5~1.0 cm 的距离,在喷洒完纤维蛋白胶拔管前,再向导管内注入空气,以免拔管时导管前端粘连的纤维蛋白胶阻塞活检口。目前有多篇文献报道纤维蛋白胶在治疗消化性溃疡出血、修补消化道黏膜创面等方面疗效较好^[8-11]。

本研究通过病例对照,分析了纤维蛋白胶对 ESD 术后出血的影响,结果显示,使用纤维蛋白胶组的术后出血率(7.45%)低于未使用纤维蛋白胶组(14.79%),说明使用纤维蛋白胶能有效减少 ESD 术后出血发生率。使用纤维蛋白胶的患者中无一

例于术后 7 d 后发生出血,而未使用纤维蛋白胶的患者中有 2 例(1.18%)于术后 7 d 后发生出血,其比例高于用胶组,但可能由于样本量过小,2 组间差异并无统计学意义,还需要更大样本量的研究来进一步证明。在经济学指标方面,使用纤维蛋白胶组的平均住院时长为 9.09 d,平均住院费用为 24 246 元,未使用纤维蛋白胶组的平均住院时长为 9.20 d,平均住院费用为 25 214 元,提示使用纤维蛋白胶不会明显增加患者住院时间和费用。

为了进一步探讨纤维蛋白胶的使用与 ESD 术后出血的关系,我们又将研究对象依据是否发生术后出血进行分组,结果发现,出血组的用胶比例(32.43%)低于未出血组(50.85%)。进一步的多因素回归分析发现,纤维蛋白胶的使用是 ESD 术后出血的保护性因素,这一结果同样说明使用纤维蛋白胶能有效减少 ESD 的术后出血。另外,有研究指出,创面大小是影响 ESD 术后出血的危险因素,创面越大发生 ESD 术后出血的风险也越高^[4, 12-13]。在本研究中,我们同样发现,创面最大径 ≥ 3 cm 是导致 ESD 术后出血的独立危险因素,这可能是由于创面直径过大时暴露血管增多所导致。当创面过大时,可通过增加纤维蛋白胶的用量来减少术后出血的发生。

综上所述,ESD 术中应用纤维蛋白胶能够有效预防术后出血,且不会明显增加住院时间和费用,是一种有效且经济的方法,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64 (6): 877-883. DOI: 10.1016/j.gie.2006.03.932.
- [2] Takao T, Takegawa Y, Shinya N, et al. Tissue shielding with polyglycolic acid sheets and fibrin glue on ulcers induced by endoscopic submucosal dissection in a porcine model [J]. *Endosc Int Open*, 2015, 3 (2): E146-151. DOI: 10.1055/s-0034-1391-391.
- [3] Nakanishi H, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Pretreatment gastric lavage reduces postoperative bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2): e0149235. DOI: 10.1371/journal.pone.0149235.
- [4] Matsumura T, Arai M, Maruoka D, et al. Risk factors for early and delayed post-operative bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms, including patients with continued use of antithrombotic agents [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14 (1): 172. DOI: 10.1186/1471-230X-14-172.
- [5] Zhang Y, Chen Y, Qu CY, et al. Effects of medical adhesives in prevention of complications after endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (17): 2704-2708. DOI: 10.3748/wjg.v19.i17.2704.
- [6] Becker JC, Beckbauer M, Domschke W, et al. Fibrin glue, healing of gastric mucosal injury, and expression of growth factors: results from a human in vivo study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61 (4): 560-567.
- [7] Wu X, Ren J, Li J. Fibrin glue as the cell-delivery vehicle for mesenchymal stromal cells in regenerative medicine [J]. *Cytotherapy*, 2012, 14 (5): 555-562. DOI: 10.3109/14653249.2011.638914.
- [8] Hiroyuki T, Kohki Y, Hiroe M, et al. A basic study of the effect of the shielding method with polyglycolic acid fabric and fibrin glue after endoscopic submucosal dissection [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4 (12): E1298-1304. DOI: 10.1055/s-0042-118208.
- [9] Tan ES, Wang H, Lua GW, et al. Fibrin glue spray as a simple and promising method to prevent bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Surg*, 2016, 33 (6): 455-461. DOI: 10.1159/000446252.
- [10] Tsuji Y, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Polyglycolic acid sheets and fibrin glue decrease the risk of bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81 (4): 906-912. DOI: 10.1016/j.gie.2014.08.028.
- [11] 赵莹, 朱佳. 医用生物蛋白胶在上消化道出血患者中的应用 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2004, 30 (2): 296. DOI: 10.3969/j.issn.1671-587X.2004.02.080.
- [12] Toyokawa T, Inaba T, Omote S, et al. Risk factors for perforation and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: analysis of 1123 lesions [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (5): 907-912. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07039.x.
- [13] Suzuki S, Chino A, Kishihara T, et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (7): 1839-1845. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1839.

(收稿日期:2017-10-20)

(本文编辑:顾文景)