

· 短篇论著 ·

十二指肠占位性病变内镜黏膜下剥离术后延迟出血的危险因素分析

彭好 沈磊

武汉大学人民医院消化内科 430060

通信作者: 沈磊, Email: leishenwuhan@gmail.com

【摘要】 回顾性分析内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)治疗的 55 例十二指肠占位性病变的临床资料,采用单因素分析、多因素非条件 Logistic 回归分析,明确十二指肠占位性病变发生延迟性出血的危险因素。5 例(9.09%)发生延迟性出血。发生延迟性出血组和未发生延迟性出血组在内镜下未采取闭合治疗($P=0.035$)方面差异具有统计学意义。多因素非条件 Logistic 回归分析显示内镜下未采取闭合治疗($P=0.029$, $OR=0.079$, 95% CI : 0.008~0.776)是十二指肠占位性病变 ESD 术后延迟性出血的独立危险因素。提示年龄 ≥ 60 岁及内镜下未采取闭合治疗患者,其 ESD 术后延迟性出血发生率较高,其中内镜下未采取闭合治疗与术后延迟性出血直接相关。

【关键词】 十二指肠疾病; 出血; 危险因素; 内镜黏膜下剥离术

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00810

Risk factors of delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection treatment for duodenal mass lesions

Peng Hao, Shen Lei

Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Shen Lei, Email: leishenwuhan@gmail.com

【Summary】 Data of 55 patients with duodenal mass lesions treated by endoscopic submucosal dissection (ESD) were retrospectively analyzed. Risk factors of delayed bleeding after ESD were explored by univariate analysis and multivariate unconditional logistic regression analysis. Duodenal delayed bleeding occurred in 5 patients (9.09%). No closure treatment under endoscopy ($P=0.035$) was significantly different between the delayed bleeding group and the non-delayed bleeding group. Multivariate non-conditional logistic regression showed no closure treatment under endoscopy was an independent risk factor for delayed bleeding after ESD in duodenal mass lesions ($P=0.029$, $OR=0.079$, 95% CI : 0.008-0.776). Patients older than 60 years and who did not take endoscopic closure treatment have higher incidences of delayed bleeding after ESD. No closure treatment under endoscopy is directly related to postoperative delayed bleeding.

【Key words】 Duodenal diseases; Hemorrhage; Risk factors; Endoscopic submucosal dissection

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200507-00810

随着内镜诊疗技术的发展,内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)在治疗消化道浅表性占位性病变中应用广泛。浅表性十二指肠占位性病变被定义为仅限于黏膜或黏膜下层的病变,包括腺瘤和腺癌。对于浅表性十二指肠占位性病变,EMR 切除标本的大小为 13~35 mm,无残端率为 93%(95% CI : 89%~97%),整体切除率为 45%,术后随访复发率约为 15%^[1]。对比 EMR,ESD 切除肿瘤直径较大,完全切除率较高(整块切除无阳性边缘),这有助于对垂直和水平的

手术切缘进行准确的组织病理学评估,且局部复发风险较低^[2]。但是,十二指肠的解剖特点使穿孔和出血发生率较高,ESD 治疗十二指肠占位性病变具有一定挑战性。目前对于术后延迟性出血的研究甚少,因此,本研究对 ESD 治疗十二指肠占位性病变发生术后迟发性出血的危险因素进行研究,旨在制定预防措施。

一、病例资料

纳入 2016 年 1 月—2019 年 9 月武汉大学人民医院消化内科接受 ESD 治疗的十二指肠占位性病变患者为研究对

象,排除十二指肠乳头病变患者。共纳入 55 例患者,男 39 例、女 16 例,年龄 (54.71±11.33) 岁,其中发生延迟性出血者 5 例,发生率为 9.09%。患者均进行术前评估,并完善腹部 CT、内镜超声等检查,了解病灶大小、浸润深度、性质等信息,对可行 ESD 的患者择期行 ESD 治疗。患者均接受了关于手术过程、手术收益、风险及替代治疗方案等详细解释,并签署了知情同意书。

二、诊治过程

1. 术前准备:抗凝或抗血小板等药物使用者,ESD 术前 3~5 d 停用药物。普通白光内镜检查发现病灶,完善内镜超声检查初步判断病变大小、性质及其浸润深度(图 1A、1B)。

2. ESD 手术:(1) 标记,应用电凝刀标记病变范围;(2) 黏膜下注射:自肛侧向口侧方向,采用含有亚甲蓝和肾上腺素的生理盐水进行黏膜下注射;(3) 切开病变外侧黏膜;(4) 剥离病变:用 IT 刀或 Flush 刀于病灶下方对黏膜下层进行剥离,对固有肌层或者黏膜下层来源的病变,沿肿瘤边缘仔细解剖,完整切除病灶,或者剥离大部分黏膜后,用圈套器切除病灶;(5) 创面处理:根据不同创面情况,选择氩离子凝固术凝固或者应用生物止血膜、金属夹等方式处理创面(图 1C、1D)。

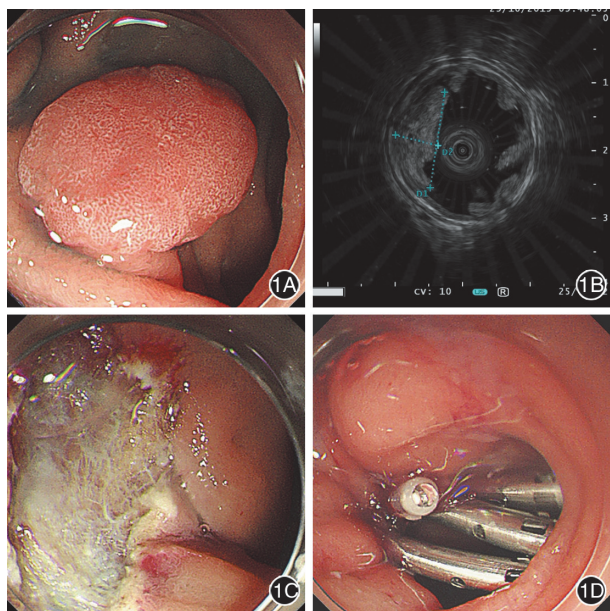


图 1 内镜黏膜下剥离术切除十二指肠黏膜下肿瘤 1A:普通白光内镜下观察十二指肠降部可见一大小约 1.1 cm×1.0 cm 隆起,表面光滑;1B:内镜超声下可见十二指肠降部隆起处一稍高回声区,起源于黏膜肌层,内部回声尚均匀,截面大小约 1.4 cm×0.6 cm;1C:内镜下见一大小约 2.0 cm×1.5 cm 手术创面,表面未见明显渗血;1D:用一次性热活检钳及氩气刀处理创面后,用生物止血膜覆盖创面,并予以金属夹夹闭创面,预防出血

3. 术后处理及随访:术后患者取半卧位,给予禁食禁水、胃肠减压、抑酸护胃、止血补液、预防感染等治疗措施,术后 3 d 患者排气并未见明显呕血黑便、腹痛腹胀等症状,开始流质饮食。术中有穿孔、内镜下闭合的患者适当延长禁食时

间。术后 3 个月复查胃镜,根据创面愈合情况及病理结果,每半年或者一年进行胃镜复查。

三、定义及标准

ESD 术后延迟性出血:是指 ESD 术后 24 h 至 30 d 内发生的呕血、黑便、血便,或者血红蛋白下降 ≥ 20 g/L,并需要内镜介入检查或止血等情况^[3]。病变浸润深度:病变位于黏膜层为 M,病变位于黏膜下层为 SM^[4]。

四、统计学分析

本研究采用 SPSS 21.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示。计数资料以例数 (%) 表示。组间比较首先采用卡方检验,并将 $P < 0.10$ 的因素进一步纳入多因素非条件 Logistic 回归分析,结果采用 OR 值及其 95% CI 表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

五、结果

1. 单因素分析结果:发生延迟性出血组和未发生延迟性出血组在内镜下是否采取闭合治疗 ($P = 0.035$) 方面差异具有统计学意义,详见表 1。

2. 多因素非条件 Logistic 回归分析结果:将患者年龄、内镜下是否采取闭合治疗纳入多因素分析,结果显示内镜下未采取闭合治疗 ($P = 0.029$, $OR = 0.079$, 95% CI: 0.008 ~ 0.776) 是十二指肠占位性病变 ESD 术后发生延迟性出血的独立危险因素,而年龄 ≥ 60 岁不是 ($P = 0.054$, $OR = 9.333$, 95% CI: 0.961 ~ 90.635)。

讨论 由于 ESD 治疗十二指肠非乳头占位性病变具有可靠的临床疗效,该技术正逐渐被临床医生接受^[5]。但是其术后并发症如穿孔、出血发生率较高,ESD 治疗十二指肠占位性病变仍具有较大挑战性。此外,术后延迟性出血难以预测,即使 ESD 手术创面完整,未见明显渗血,但是黏膜下层丰富的血管及创面暴露在胆汁酸和胰液中也可能导致延迟性出血,严重影响患者恢复和预后,甚至危及患者生命。本研究中,十二指肠占位性病变 ESD 术后延迟性出血发生率 9.09%,对比食管、胃、结直肠 ESD 术后延迟性出血,发生率较高^[6-8]。

为了验证十二指肠 ESD 术后延迟性出血的危险因素,本研究比较了延迟出血组和未延迟出血组患者的临床资料和治疗措施:性别、年龄、基础疾病、抗凝或抗血小板药物使用史、病变位置、病变大小、病变浸润深度、内镜下是否采取闭合治疗等。单因素分析显示,延迟性出血组与未延迟出血组在内镜下是否采取闭合治疗方面差异具有统计学意义,内镜下未采取闭合治疗的患者术后延迟性出血发生率较高 (33.3%)。虽然年龄构成 2 组间差异无统计学意义,但 P 值小于 0.10。因此,为了明确导致十二指肠 ESD 术后延迟性出血的直接原因,本研究将患者年龄、内镜下是否采取闭合治疗这两个因素纳入多因素非条件 Logistic 回归分析,结果显示内镜下未采取闭合治疗是十二指肠 ESD 术后发生延迟性出血的独立危险因素,这表明预防性内镜下闭合治疗可减少 ESD 术后延迟性出血。内镜下预防性止血措施包括:使

表 1 内镜黏膜下剥离术后延迟出血相关危险因素的单因素分析

因素	延迟出血 (5 例)	未延迟出血 (50 例)	χ^2 值	P 值
性别			0.000	1.000
男	4	35		
女	1	15		
年龄			3.058	0.080
≥60 岁	4	15		
<60 岁	1	35		
高血压			2.359	0.125
有	4	17		
无	1	33		
糖尿病			0.516	0.472
有	2	8		
无	3	42		
高血脂			0.745	0.388
有	3	15		
无	2	35		
慢性肾脏病				1.000
有	0	3		
无	5	47		
慢性肝衰竭				1.000
有	0	3		
无	5	47		
抗凝或抗血小板药物服用史			1.477	0.224
有	2	5		
无	3	45		
病变位置			0.979	0.613
球部	2	31		
球降交界部	2	11		
降部	1	8		
病变大小			0.156	0.693
≥10 mm	4	30		
<10 mm	1	20		
病灶浸润深度			0.000	1.000
黏膜层	3	32		
黏膜下层	2	18		
穿孔			0.054	0.816
是	1	3		
否	4	47		
内镜下是否采取闭合治疗			4.462	0.035
是	1	38		
否	4	12		

用电凝刀凝固裸露的小血管;使用止血夹或抓取器处理较大的血管^[9]。有研究报道,在胃 ESD 术中预防性凝固裸露血管,可有效减少胃 ESD 术后迟发性出血^[10]。但是由于十二指肠肠壁是胃肠道中最薄的^[11],且十二指肠占位性病变

ESD 术后,创面裸露在胆汁酸和胰液中,固有肌层易受到高浓度消化酶的影响,过多的电凝凝血会加重十二指肠肠壁损伤,易导致迟发型穿孔,因此在十二指肠 ESD 中预防性凝血应保持最低限度^[12]。为此,在本研究中尽量使用止血膜、金属夹等措施处理创面预防术后延迟性出血。其中内镜下闭合技术的选择不仅取决于黏膜缺损的大小,还需要考虑病变位置、大小、可操作性等因素。由于黏膜是保护消化道避免消化酶侵蚀最重要的因素,通过内镜下闭合技术能够封堵缺损黏膜,保证黏膜的完整性,因此无论选择哪种闭合方式,采用内镜下闭合技术封堵缺损黏膜是预防十二指肠 ESD 延迟性出血最有效的方法。

降低出血风险的另一关键因素是遵守内镜治疗患者使用抗血小板药物的管理办法。根据《欧洲胃肠内镜指南》及《美国胃肠内镜指南》建议,对于同时使用阿司匹林和氯吡格雷等抗血小板药物的患者,建议 ESD 术前停用氯吡格雷;单用一种抗血小板药物,术前可不停药^[13-14]。使用抗凝药物的患者,根据术前评估患者发生血栓栓塞的风险决定停药时间,一般建议患者术前停药 4~5 d,术后 3~5 d 恢复药物使用。对于长期使用阿司匹林患者,停药 5 d 易发生血栓栓塞^[15]。在本次研究中,术前通过综合评估患者出血、发生血栓栓塞等相关风险,建议患者术前 3~5 d 停止使用抗凝或抗血小板等药物,术后 3~5 d 恢复药物使用,发现该方法不仅可以有效减少 ESD 术后延迟性出血的发生,而且未增加血栓栓塞的风险,与 Qumseya 等^[16]的研究结果一致。

综上所述,年龄≥60 岁及内镜下未采取闭合治疗的患者,ESD 治疗十二指肠占位性病变术后延迟出血的发生率较高,其中内镜下未采取闭合治疗与术后延迟性出血直接相关。因此,术前应全面评估患者手术相关风险,术中充分评估 ESD 创面情况并根据不同情况选择闭合方式,严密监督患者术前术后抗凝抗血小板等药物的使用情况,密切关注患者术后病情变化,根据患者病情需要采取不同处理方式,有助于减少 ESD 术后延迟性出血的发生。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Navaneethan U, Hasan MK, Lourdasamy V, et al. Efficacy and safety of endoscopic mucosal resection of non-ampullary duodenal polyps: a systematic review[J]. Endosc Int Open, 2016,4(6): E699-708. DOI: 10.1055/s-0042-107069.
- [2] Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor[J]. Dig Endosc, 2014,26 Suppl 2:50-56. DOI: 10.1111/den.12273.
- [3] Elliott TR, Tsiamoulos ZP, Thomas-Gibson S, et al. Factors associated with delayed bleeding after resection of large nonpedunculated colorectal polyps [J]. Endoscopy, 2018, 50(8): 790-799. DOI: 10.1055/a-0577-3206.
- [4] Tanabe S, Ishido K, Matsumoto T, et al. Long-term outcomes of

- endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study[J]. *Gastric Cancer*, 2017,20(Suppl 1):45-52. DOI: 10.1007/s10120-016-0664-7.
- [5] 吴琼, 卢忠生, 令狐恩强, 等. 内镜切除术对十二指肠占位性病变的价值研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(6): 423-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2017. 06. 010.
- [6] 李艳霞, 沈磊, 于红刚. 内镜黏膜下剥离术治疗早期食管癌及癌前病变术后延迟性出血的危险因素分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(2): 118-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2017. 02. 010.
- [7] Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. Complications related to gastric endoscopic submucosal dissection and their managements [J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(5): 398-403. DOI: 10.5946/ce.2014.47.5.398.
- [8] Ogasawara N, Yoshimine T, Noda H, et al. Clinical risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japanese patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12): 1407-1414. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000723.
- [9] Libânio D, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Complications of endoscopic resection techniques for upper GI tract lesions[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016,30(5):735-748. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.09.010.
- [10] Ma DW, Youn YH, Jung DH, et al. Risk factors of electrocoagulation syndrome after esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(10):1144-1151. DOI: 10.3748/wjg.v24.i10.1144.
- [11] Nylund K, Hausken T, Ødegaard S, et al. Gastrointestinal wall thickness measured with transabdominal ultrasonography and its relationship to demographic factors in healthy subjects [J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33(7): E225-232. DOI: 10.1055/s-0031-1299329.
- [12] Inoue T, Uedo N, Yamashina T, et al. Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm [J]. *Dig Endosc*, 2014, 26(2): 220-227. DOI: 10.1111/den.12104.
- [13] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines[J]. *Endoscopy*, 2016,48(4):e1. DOI: 10.1055/s-0042-122686.
- [14] ASGE Standards of Practice Committee; Acosta RD, Abraham NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(1):3-16. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.035.
- [15] Oh HG. Management of antithrombotic therapy for gastroenterological endoscopy from a cardio-cerebrovascular physician's point of view[J]. *Clin Endosc*, 2014,47(4):320-323. DOI: 10.5946/ce.2014.47.4.320.
- [16] Qumseya BJ, Wolfsen C, Wang Y, et al. Factors associated with increased bleeding post-endoscopic mucosal resection[J]. *J Dig Dis*, 2013,14(3):140-146. DOI: 10.1111/1751-2980.12002.

(收稿日期:2020-05-07)

(本文编辑:钱程)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。

5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。