

- fistulotomy is safe in situations where difficult biliary cannulation is expected[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(5): 1384-1390. DOI: 10.1007/s10620-012-2030-x.
- [31] Lopes L, Dinis-Ribeiro M, Rolanda C. Early precut fistulotomy for biliary access: time to change the paradigm of "the later, the better"? [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(4): 634-641. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.014.
- [32] Kim SJ, Kang DH, Kim HW, et al. Needle-knife fistulotomy vs double-guidewire technique in patients with repetitive unintentional pancreatic cannulations[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(19): 5918-5925. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.5918.
- [33] Jin YJ, Jeong S, Lee DH. Utility of needle-knife fistulotomy as an initial method of biliary cannulation to prevent post-ERCP pancreatitis in a highly selected at-risk group: a single-arm prospective feasibility study[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 84(5): 808-813. DOI: 10.1016/j.gie.2016.04.011.
- [34] Jang SI, Kim DU, Cho JH, et al. Primary needle-knife fistulotomy versus conventional cannulation method in a high-risk cohort of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(4): 616-624. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000480.
- [35] Maharshi S, Sharma SS. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(3): 586-593. DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.064.
- [36] Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Effect of precut sphincterotomy on biliary cannulation based on the characteristics of the major duodenal papilla[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(9): 1113-1118. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.014.
- [37] Zhang QS, Han B, Xu JH, et al. Needle-knife papillotomy and fistulotomy improved the treatment outcome of patients with difficult biliary cannulation[J]. Surg Endosc, 2016, 30(12): 5506-5512. DOI: 10.1007/s00464-016-4914-x.
- [38] Haraldsson E, Kylänpää L, Grönroos J, et al. Macroscopic appearance of the major duodenal papilla influences bile duct cannulation: a prospective multicenter study by the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy Study Group for ERCP[J]. Gastrointest Endosc, 2019, 90(6): 957-963. DOI: 10.1016/j.gie.2019.07.014.
- [39] Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 65-72.
- [40] Lopes L, Dinis-Ribeiro M, Rolanda C. Gaining competence in needle-knife fistulotomy - can I begin on my own? [J]. Endosc Int Open, 2016, 4(4): E383-388. DOI: 10.1055/s-0041-109399.
- [41] Archibugi L, Mariani A, Capurso G, et al. Needle-knife fistulotomy vs. standard biliary sphincterotomy for choledocholithiasis: common bile duct stone recurrence and complication rate[J]. Endosc Int Open, 2019, 7(12): E1733-1741. DOI: 10.1055/a-1024-3789.
- [42] Chen DD, Keswani RN. Is needle knife fistulotomy a shortcut to preventing postendoscopic retrograde pancreatitis? [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(4): 535-536. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000553.
- [43] 吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 等. 咪喹莫德、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险 ERCP 患者术后胰腺炎的预防作用[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(21): 1222-1229. DOI: 10.11569/wjcd.v29.i21.1222.
- [44] 苏颖. 术前咪喹莫德联合术中生长抑素泵入预防 ERCP 术后胰腺炎的临床研究[J]. 中外医学研究, 2022, 20(1): 60-63. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2022.01.017.
- [45] Donnellan F, Zeb F, Courtney G, et al. Suprapapillary needleknife fistulotomy: a safe and effective method for accessing the biliary system[J]. Surg Endosc, 2010, 24(8): 1937-1940. DOI: 10.1007/s00464-010-0881-9.

《2021 年欧洲胃肠内镜学会非静脉曲张性上消化道出血的内镜诊断和管理指南》解读

刘爱茹 李昕 张晓岚

河北医科大学第二医院消化内科, 石家庄 050035

通信作者: 张晓岚, Email: xiaolanzh@126.com

【摘要】 2021 年欧洲胃肠内镜学会制定了最新版本的非静脉曲张性上消化道出血的内镜诊断和管理指南。该指南在 2015 年指南的基础上进行了更新, 为非静脉曲张性上消化道出血的临床规范诊治提供了更全面、更新的证据。本文就内镜前管理、内镜中管理、内镜后管理三个方面进行介绍, 重点对指南的更新部分进行解读。

【关键词】 内窥镜检查; 出血; 消化系统; 非静脉曲张; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn321436-20210622-00279

收稿日期 2021-06-22 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 刘爱茹, 李昕, 张晓岚. 《2021 年欧洲胃肠内镜学会非静脉曲张性上消化道出血的内镜诊断和管理指南》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(3): 174-179. DOI: 10.3760/cma.j.cn321436-20210622-00279.



Interpretation of Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—update 2021

Liu Airu, Li Xin, Zhang Xiaolan

Department of Gastroenterology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China

Corresponding author: Zhang Xiaolan, Email: xiaolanzh@126.com

急性上消化道出血是全世界范围内一种常见的消化系统急症,与患者住院率和病死率呈显著相关,非静脉曲张性上消化道出血(nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage, NVUGIH)是其最常见的原因,尤其是消化性溃疡出血。近5年来,随着各学科技术的飞速发展,对于NVUGIH的诊断和治疗又有了新的认识和进展。2021年2月,Endoscopy在线发表了欧洲胃肠内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)最新制定的NVUGIH的内镜诊断和管理指南^[1](以下简称新指南)。新指南在2015年指南的基础上,结合近年来高质量的研究证据,对NVUGIH在内镜诊疗以及诊疗前后的管理进行了更新,为临床规范诊治提供了更有力的依据。本文将从内镜前管理、内镜中管理、内镜后管理三个方面入手,并通过对比两版指南的异同对新指南进行解读。

一、内镜前管理

1. 初始病情评估及血流动力学复苏:ESGE两版指南在液体复苏方面推荐意见一致,均强烈建议对出现急性上消化道出血的患者立即评估血流动力学状态,如果血流动力学不稳定,优先使用晶体液进行快速扩容。

2. 红细胞输注策略:2015年ESGE指南推荐限制性红细胞输注策略,目标血红蛋白值为70~90 g/L,对有严重合并症的患者(如缺血性心血管疾病)可考虑提高目标血红蛋白值。新指南在此基础上进一步分类细化,并具体阐明合并心血管病患者的输血策略及血红蛋白具体阈值。明确指出在血液动力学稳定的急性上消化道出血且无心血管病史的患者中,采用限制性红细胞输注策略,血红蛋白输注阈值 ≤ 70 g/L,目标血红蛋白浓度70~90 g/L较为理想;而对于血液动力学稳定且伴有慢性心血管疾病病史的患者,采用更自由的红细胞输注策略,血红蛋白输注阈值 ≤ 80 g/L,目标血红蛋白浓度 ≥ 100 g/L较为理想。

3. 危险分层:与多部国际指南一致,两版指南均推荐在内镜检查前采用Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford score, GBS)对患者进行危险分层;同时新指南特别指出GBS ≤ 1 的患者再出血和30 d内死亡的风险非常低,若需要医院干预,可以作为门诊患者使用门诊内镜进行安全管理。

4. 抗血栓治疗的管理

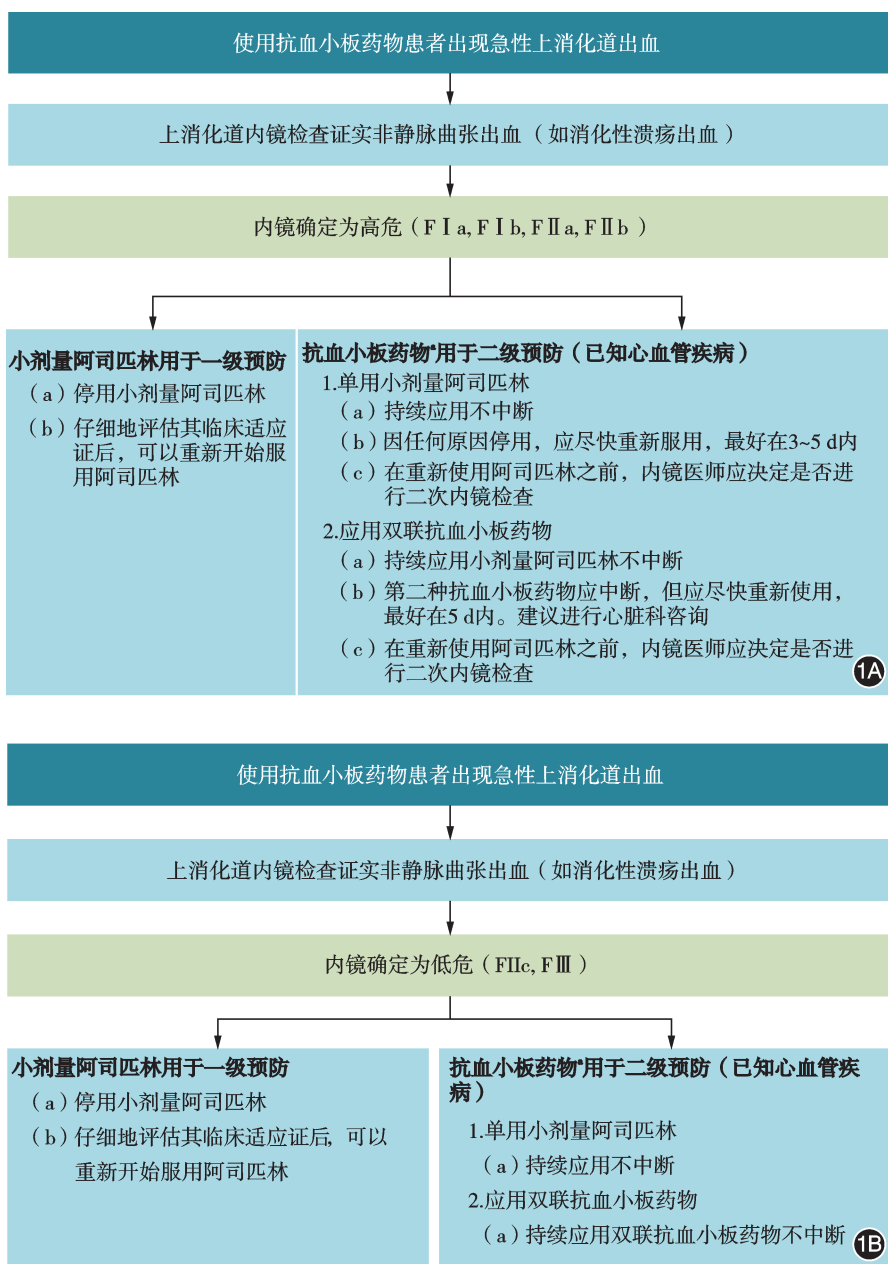
(1) 抗血小板药物:对于急性NVUGIH服用小剂量阿司匹林作为一级心血管预防单药治疗的患者,两版指南均推荐应暂时中断阿司匹林,在重新评估其临床适应证后,可重

新启用;而对于小剂量阿司匹林作为二级心血管预防单药治疗的患者,新指南则明确提出不应中断阿司匹林,如果因任何原因停用,应尽快启用,最好在3~5 d内。一项随机对照试验,将156例服用小剂量阿司匹林用于二级心血管预防导致消化性溃疡出血的患者,经内镜治疗后随机分到接受长期阿司匹林治疗组或安慰剂治疗组,在8周随访中,接受阿司匹林治疗的患者全因死亡率显著低于安慰剂组(1.3%比12.9%)^[2]。在阿司匹林中断5 d后,循环新生血小板占到50%^[3],因此,有再次出血高危因素的患者,可以暂时停用阿司匹林,并在5 d窗口期内恢复服用。此外,对于正在服用双联抗血小板药物作为二级心血管预防的急性上消化道出血的患者,新指南再次重申不应中断阿司匹林,第二种抗血小板药物应停用,并明确指出最好在5 d内尽快恢复使用,同时建议咨询进行心内科医师。急性NVUGIH患者内镜前后抗血小板治疗的管理流程见图1。

(2) 血小板输注:目前没有高质量的证据支持常规血小板输注对服用抗血小板药物的急性上消化道出血患者显示出益处。因此,新指南明确提出不建议对服用抗血小板药物的急性NVUGIH患者进行常规血小板输注。

(3) 抗凝药物:在维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)的应用方面,两版指南均推荐急性上消化道出血的患者停用VKAs,如果血流动力学不稳定,推荐应用小剂量维生素K,静脉应用凝血酶原复合物,若没有凝血酶原复合物可用新鲜冰冻血浆。但新指南突出强调不能因为血流动力学不稳定而延迟内镜检查或内镜止血治疗,并将“患者在行内镜检查前应使国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 2.5 ”这条建议废除。多项研究表明,入院时INR升高的患者与经VKAs抗凝治疗INR正常或在内镜检查前INR纠正到 < 2.5 的患者相比,内镜检查结果是相似的^[4-6]。在直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)应用方面,新指南依然强烈建议应该停用,但内镜检查不延迟。由于DOACs的特殊药理学(起效快,半衰期短,其作用通常在24 h内消失),其抗凝作用可以迅速被其逆转剂抑制,因此对于持续严重出血的患者,新指南提出可以考虑使用DOACs逆转剂或静脉注射凝血酶原复合物。因为目前相关数据有限,使用逆转剂导致血栓栓塞的风险是一个值得关注的问题^[7-8],在临床应用中应该慎重。急性NVUGIH患者抗凝治疗的管理流程见图2。

5. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的应用:



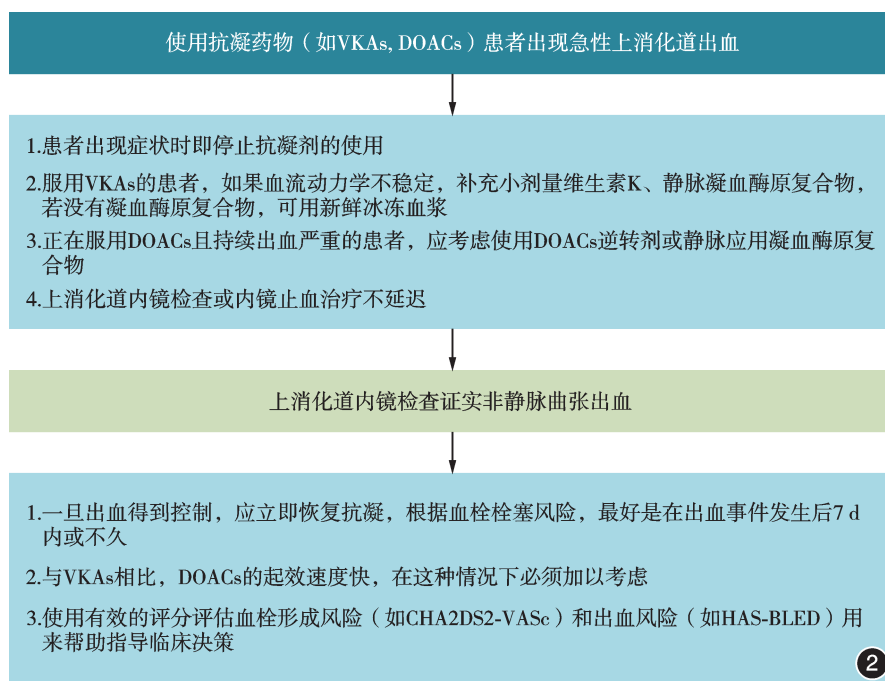
注: *表示使用非阿司匹林抗血小板药物(如噻吩吡啶类)作为单药治疗的患者, 如果没有禁忌证或对阿司匹林过敏, 可以应用小剂量阿司匹林过渡代替

图1 应用抗血小板药物的非静脉曲张性上消化道出血患者的管理流程 1A: 内镜诊断为高危病变; 1B: 内镜诊断为低危病变

2015年版指南中, 对于出现急性上消化道出血等待上消化道内镜检查的患者, “推荐”开始大剂量静脉PPI, 而不应延迟早期内镜检查^[9]。本次更新后的新指南, 通过系统的文献检索, 发现尽管内镜前PPI治疗显著改善了消化性溃疡出血的内镜表现, 减少了内镜下止血的需要, 但PPI对患者的预后没有显著影响, 包括再次出血、手术或死亡率^[10]。最近几个国际循证指南机构也修订了建议。2018年, 亚太共识工作组成员投票否决了在病情稳定且提示急性上消化道出血症状的患者中, 在内镜检查前不加选择地静脉注射PPI。然而, 工作组指出, 当内镜设备或专家在24 h内无法保障时, 使用静脉注射PPI是合理的^[11]。最近英国发布的关于

急性上消化道出血早期临床治疗的共识意见中并没有推荐内镜检查前使用PPI^[12]。基于现有的证据, 本次ESGE新指南进一步修订, 将PPI的推荐力度进一步弱化, “建议”急性上消化道出血的患者在内镜检查前, 可以考虑大剂量静脉PPI治疗, 以减轻内镜下表现, 从而减少内镜治疗的需要, 然而, 新指南仍然强调不应该延迟早期的内镜检查。

6. 气管插管术: 一些急性上消化道出血的患者在上消化道内镜检查之前, 预防性气管插管可以保护患者气道防止胃内容物吸入, 减少心肺不良事件的发生。然而, 最近的系统综述和荟萃分析表明, 急性上消化道出血患者在内镜检查前预防性气管插管可能与吸入性肺炎风险增加、住院



注:VKAs指维生素K拮抗剂;DOACs指直接口服抗凝剂;CHA2DS2-VASc指房颤血栓危险度评分;HAS-BLED指房颤出血风险评分

图2 急性非静脉曲张上消化道出血患者在上消化道内镜检查前后的抗凝治疗

时间延长以及死亡率增加相关^[13-14]。因此新指南强调不建议急性消化道出血患者在上消化道内镜检查前常规预防性气管插管以保护气道,只对一些特殊的急性上消化道出血的患者(如持续性活动性出血、躁动,或者无法充分控制气道的脑病)在内镜检查前行预防性气管插管术。

7.其他:两版指南在氨甲环酸、生长抑素及其类似物、鼻胃管或口胃管抽吸/灌洗,以及红霉素等促动力药的应用方面,推荐意见一致,此处不再赘述。

二、内镜中管理

1.上消化道内镜检查的时机:新指南关于急性上消化道出血患者行内镜检查的时间更新以下定义,紧急 ≤ 12 h、早期 ≤ 24 h、延迟期 > 24 h。建议在血流动力学复苏后,早期(≤ 24 h)进行上消化道内镜检查。但相较于2015年版指南,新指南明确提出不推荐紧急(≤ 12 h或 ≤ 6 h)上消化道内镜检查,因为与早期内镜检查相比,患者预后没有改善或更差。一项高质量的大型随机对照研究表明,在30 d随访中,相比早期胃镜检查,再出血或死亡高风险的患者实行紧急胃镜检查,并不能显著降低其再出血率(7.8%比10.9%)或死亡率(6.6%比8.9%)^[15]。另一项大型前瞻性队列研究表明,紧急内镜检查与较高的住院死亡率和30 d死亡率显著相关^[16]。进一步提示,在这些患者中,内镜检查前优化血流动力学复苏和充分注意合并症可能会改善预后。此外,在急性上消化道出血患者中,抗血栓治疗通常被中断或停止,但多数证据也表明完全逆转这些药物的抗血栓作用在内镜检查或治疗之前并非必须。一项研究对接受抗凝药物治疗的患者再出血的风险进行评估,发现 $INR > 2.5$ 并不是急性上消化道出血患者再出血的危险因素^[17]。因此新指南强烈

建议避免使用抗血小板药物、抗凝药物或预先确定的 INR 阈值,来定义或指导急性上消化道出血患者上消化道内镜检查时机。

2.随叫随到的消化内镜干预能力:两版指南均强调及时的消化内镜干预能力的重要性,推荐掌握内镜下止血技术的医师和会使用内镜下止血器械的护士随时待命,确保每周7 d、每天24 h都能行内镜检查及治疗。

3.内镜诊断:与2015年版指南相比,新指南增加了胶囊内镜的诊断意见,并指出不推荐常规使用胶囊内镜技术评估急性上消化道出血。尽管有一项随机对照研究表明胶囊内镜对急性上消化道出血诊断和评估可能是有帮助的^[18],但限于数据的有限性,成本和技术等问题,胶囊内镜在评估急性上消化道出血患者中的确切作用仍然未知。尚需要更多的高水平研究来进一步评估胶囊内镜在这一患者群体中的诊断价值。

4.消化性溃疡出血的内镜治疗:两版指南对于Forrest Ia、Ib和IIa级溃疡病变的常规内镜止血治疗推荐意见一致。同时基于目前的证据,新指南重点强调了帽式夹的内镜止血作用,特别提出在一些活动性溃疡出血(Forrest Ia、Ib),特别是大小 > 2 cm,可见裸露血管 > 2 mm,位于高危血管区(如胃十二指肠动脉、胃左动脉),或深凹性/纤维化性溃疡,应考虑使用帽式夹,如Over-The-Scope Clips(OTSC)系统,作为内镜止血的一线选择。Brandler等^[19]报道了一项包含60例NVUGIH患者的回顾性研究,该研究将OTSC作为特殊高危溃疡病变的一线选择,结果显示技术成功率达100%,81.3%的患者OTSC止血成功,71.8%的患者30 d内未出现迟发性出血。

此外,新指南明确了持续性出血的定义:标准止血方法难以控制的持续活动性出血。其同样推荐,对于持续性出血的患者,可以考虑局部喷洒或帽式夹止血。而对于所有内镜止血方法都无法控制的持续性出血患者,应该考虑经导管血管造影栓塞术(transcatheter angiographic embolization, TAE),当TAE在当地无法使用或TAE失败后,需要进行手术治疗。

同时,结合最新证据,新指南尚提出考虑使用止血钳作为消化性溃疡内镜下止血治疗的替代选择。最近,3项随机对照试验评估了止血钳治疗消化性溃疡出血的疗效,其中两项研究均表明,与热疗法或机械疗法相比,止血钳初次止血成功率更高,且溃疡再出血的发生率更低^[20-21]。

新指南关于内镜止血治疗的以上建议仅限于消化性溃疡出血,其他原因导致的NVUGIH的内镜下治疗见2015年ESGE共识意见。

三、内镜后管理

1. PPI疗法:与2015年版指南一致,新指南依然推荐对已行内镜下止血治疗和黏附血凝块未行内镜下止血治疗的患者给予大剂量PPI治疗,静脉注射80 mg后连续静脉输注(8 mg/h)至内镜检查或治疗后72 h。目前多项荟萃分析数据表明内镜止血后间歇性大剂量PPI治疗(静脉或口服给药,每日2次)可能与静脉大剂量负荷后加持续PPI输注相媲美^[22-23]。因此,也可给予大剂量PPI静脉注射(每日2次)或口服制剂(每日2次)作为替代治疗方案。

2. 二次内镜检查:新指南再次重申不推荐对NVUGIH患者常规行二次内镜检测。对有复发性出血高危因素的患者(如内镜检查中发现病变活动性出血,内镜检查显示不佳或检查不完整,无法确定出血的确切来源,或内镜医师认为内镜止血不理想)可以考虑二次内镜检查。

3. 复发性出血的管理:新指南明确了复发性出血定义,即初次内镜成功止血后的出血。若临床有证据表明再次出血可重复内镜检查,必要时内镜下止血治疗。如前所述,临床对照试验数据表明,帽式夹可能成为复发性消化性溃疡出血的一线止血方法^[24]。因此新指南强调对于有复发性消化性溃疡出血临床证据的患者,应考虑使用帽式夹止血治疗。

4. 幽门螺杆菌的管理:根除幽门螺杆菌对消化性溃疡出血患者的价值以及成本-效益比已经得到充分的证实。新指南再次重申由消化性溃疡引起的NVUGIH患者急性期应尽快检测幽门螺杆菌,若阳性给予适当的抗生素治疗,若阴性建议复查,应确保在此类患者中根除幽门螺杆菌。

5. 抗血栓治疗的管理

(1) 双联抗血小板治疗和PPI联合治疗:证据表明PPI的应用可以明显降低双联抗血小板药物引起胃肠道出血的风险^[25]。与多项国际指南一致,两版ESGE指南均推荐对需要双联抗血小板治疗且曾发生过NVUGIH的患者同时联合PPI治疗。

(2) 重启抗凝治疗:对需要长期抗凝治疗的患者,新指南在2015年版指南的基础上对重启抗凝剂的时机进行了修订,建议华法林的恢复时间最好是在出血事件发生7 d内或之后不久。同时,鉴于DOACs与VKAs药效学的差异(DOACs起效快,只需要几个小时,而VKAs需要负荷剂量,且需要较长时间才能达到抗凝效果),新指南提出在抗凝剂的重启时应该对此方面加以考虑。此外,使用有效的评分系统来评估血栓形成风险(如房颤血栓危险度评分CHA2DS2-VASc)和出血风险(如房颤出血风险评分HAS-BLED)对指导临床决策有重要意义。

此外,有证据表明PPI对服用抗凝药物的患者具有保护作用。中国的一项回顾性队列研究显示,PPI的应用与服用达比加群且既往有消化性溃疡或出血史的患者胃肠道出血的风险降低相关^[26]。因此,新指南提出对需要长期抗凝并有NVUGIH病史的患者预防应用PPI。

总之,NVUGIH患者数量庞大,其临床诊治是一个极其重要的临床问题,虽然在过去20年中已经取得了实质性的进展,但在诸多方面仍需更多研究支持。本指南的更新充分体现近年来NVUGIH诊疗技术的进步和提高。结合近年来高质量的研究证据,为NVUGIH在内镜诊疗以及诊疗前后的管理提供了规范化的临床建议,但仍需更多高质量的临床证据支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, 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. DOI: 10.1055/a-1369-5274.
- [2] Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(1): 1-9. DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179.
- [3] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.037.
- [4] Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18020. DOI: 10.1038/nrdp.2018.20.
- [5] Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 58(3): 369-373. DOI: 10.1067/s0016-5107(03)00010-5.
- [6] Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage[J]. Am J Gastroenterol,

- 2007, 102(2): 290-296. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00969.x.
- [7] Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5):431-441. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.
 - [8] Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 238-245. DOI: 10.1160/TH16-03-0224.
 - [9] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(10):a1-46. DOI: 10.1055/s-0034-1393172.
 - [10] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 2010(7): CD005415. DOI: 10.1002/14651858.CD005415.pub3.
 - [11] Sung JJ, Chiu PW, Chan F, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. *Gut*, 2018, 67(10):1757-1768. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316276.
 - [12] Siau K, Hearnshaw S, Stanley AJ, et al. British Society of Gastroenterology (BSG)-led multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2020, 11(4):311-323. DOI: 10.1136/flgastro-2019-101395.
 - [13] Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P, et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: a systematic review and meta-analysis [J]. *JGH Open*, 2020, 4(1):22-28. DOI: 10.1002/jgh3.12195.
 - [14] Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B, et al. Prophylactic endotracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2017, 5(3):201-209. DOI: 10.4103/sjmm.sjmm95_17.
 - [15] Lau J, Yu Y, Tang R, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14):1299-1308. DOI: 10.1056/NEJMoa1912484.
 - [16] Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5): 936-944. DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.049.
 - [17] Nagata N, Sakurai T, Moriyasu S, et al. Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0183423. DOI: 10.1371/journal.pone.0183423.
 - [18] Marya NB, Jawaid S, Foley A, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of early video capsule endoscopy with standard of care in the approach to nonhematemesis GI bleeding (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(1): 33-43. DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.016.
 - [19] Brandler J, Baruah A, Zeb M, et al. Efficacy of Over-the-Scope clips in management of high-risk gastrointestinal bleeding[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(5): 690-696. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.020.
 - [20] Nunoue T, Takenaka R, Hori K, et al. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(6): 472-476. DOI: 10.1097/MCG.000000000000190.
 - [21] Toka B, Eminler AT, Karacaer C, et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(4): 792-802. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.011.
 - [22] Sgourakis G, Chatzidakis G, Poulou A, et al. High-dose vs. low-dose proton pump inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. A meta-analysis and meta-regression analysis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(1): 22-31. DOI: 10.5152/tjg.2018.17143.
 - [23] 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4056.
 - [24] Schmidt A, Gölder S, Goetz M, et al. Over-the-Scope clips are more effective than standard endoscopic therapy for patients with recurrent bleeding of peptic ulcers[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):674-686. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.037.
 - [25] Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(3): 507-515. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x.
 - [26] Chan EW, Lau WC, Leung WK, et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 586-595. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.002.