

· 菁英论坛 ·

针状刀乳头开窗术的过去, 现在和未来

皮艺林 宋吉涛 陈晶

哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科, 哈尔滨 150001

通信作者: 陈晶, Email: chenjingxiaohua@126.com

【提要】 通过十二指肠乳头完成选择性胆管插管是经内镜逆行胰胆管造影术的必备条件。然而在困难插管的患者中, 插管失败率高, 同时伴随着术后胰腺炎、穿孔等一系列并发症。过去针状刀乳头开窗术主要用于困难插管或作为常规插管方法失败后的补救措施, 近年来涌现了越来越多的研究将其作为手术的初始术式, 但是何时应用针状刀乳头开窗术仍是亟待解决的问题。

【关键词】 括约肌切开术, 内窥镜; 针状刀乳头开窗术; 十二指肠乳头类型; 应用时机

The past, present and future of needle-knife fistulotomy

Pi Yilin, Song Jitao, Chen Jing

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Chen Jing, Email: chenjingxiaohua@126.com

自 1968 年首次报道经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 以来, ERCP 已成为诊断和治疗各种胰胆管疾病的重要手段。而随着磁共振、磁共振水成像和内镜超声等影像技术的改进, ERCP 的作用逐渐从诊断演变为治疗干预^[1]。ERCP 需要通过十二指肠乳头完成选择性胆总管插管, 然而乳头插管是有一定困难的。据报道, 选择性胆管插管失败比例高达 18%, 即使是有经验的内镜医师, 仍有接近 5% 的失败率^[2-3]。另外, ERCP 和与之相关的胰胆管治疗可能会引起一系列并发症, 包括胰腺炎、出血、穿孔或心肺不良事件, 这些并发症会延长患者住院时间, 加重患者经济负担, 甚至可能会危及患者生命^[4]。因此, 为了提高胆管插管成功率并减少 ERCP 术后并发症, 内镜医师仍需要不断提高和改进 ERCP 插管技术。

与使用标准技术长时间尝试胆管插管相比, 括约肌预切开术可以增加胆管插管的成功率并降低 ERCP 术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) 的发生率。采用针状刀行括约肌预切开的术式主要包括 2 种: 针状刀乳头预切开术 (needle-knife precut papillotomy, NKPP) 和针状刀乳头开窗术 (needle-knife fistulotomy, NKF)^[5]。NKPP 是以 Huibregtse 等^[6]描述的经典技术为基础, 从乳头口开始切开, 在 11~1 点方向之间向上延伸, 直到完成胆总管插管。NKF 指在胆总

管十二指肠内段的突起部位——乳头口上方 3~5 mm, 开始向上移动针头做一个小切口 (图 1~3), 以此进行选择性胆管插管^[7]。NKF 是一种重要的 ERCP 辅助插管技术, 近年研究表明使用 NKF 后 PEP 发生率较 NKPP 更低。但哪种技术更加安全有效, 仍需要全面的基于乳头解剖的临床试验来确定^[8]。本文拟对 NKF 的发展历程、目前进展情况和未来的发展方向进行探讨。

一、NKF 的发展历程

(一) 胆总管十二指肠自然瘘

1977 年 Osnes 和 Kahrs^[9]报道了 2 例内镜下治疗胆总管结石合并胆总管十二指肠瘘的患者, 通过透热圈套扩大了胆总管十二指肠自然瘘, 术后胆总管结石经胆总管十二指肠瘘排出, 且未发生并发症。这说明对此类患者, 通过自然形成的胆总管十二指肠瘘进行手术也许是内镜下乳头切开的替代技术。

(二) 人工开窗行胆总管十二指肠造瘘术

1979 年 Osnes^[10]报道了对 6 例梗阻性黄疸患者使用塑料导管和透热导丝在十二指肠乳头上进行人工开窗, 行胆总管十二指肠造瘘术解除了梗阻, 所有患者术后未发生并发症。该技术在一定程度上有限制, 因为其可能只适用于胆总管十二指肠段相对较长的患者。而且由于患者数量很少, 也不能得出关于技术、结果和并发症的确切结论。但

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211018-00509

收稿日期 2021-10-18 本文编辑 朱悦

引用本文: 皮艺林, 宋吉涛, 陈晶. 针状刀乳头开窗术的过去, 现在和未来[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(3): 169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20211018-00509.



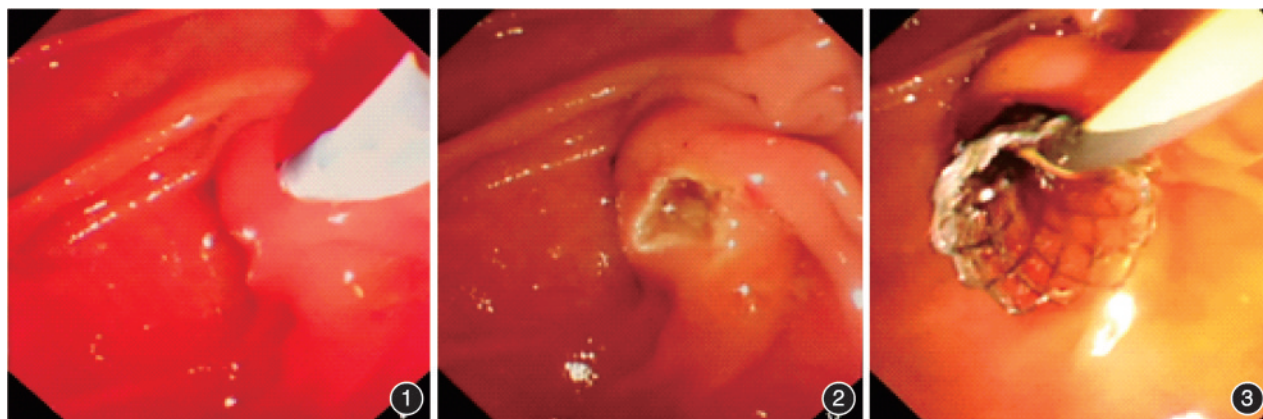


图1 将针状刀伸出并靠近乳头上方1/3和下2/3的交界处(胆总管十二指肠内段的最突起部位),乳头口上方3~5 mm处 图2 从乳头口上方11点位开始向下移动针头,于黏膜表面下2~3 mm处做一个小切口 图3 胆总管插管成功后行支架置入术

是这一研究为后来的内镜医师治疗胰胆管疾病提供了新的思路。

(三)NKF的演变

1980年Caletti等^[11]报道了一种新型的较粗的透热针,使用透热针在十二指肠乳头上方形形成一个直径为1.0~1.5 mm的小瘘管,通过瘘管插入乳头切开刀实现胆总管插管。1999年Mavrogiannis等^[7]详细描述了NKF,即使用针状刀进行胆总管造瘘从而完成胆总管插管。2005年Abu-Hamda等^[12]报道了一项纳入139例针状刀括约肌预切开的回顾性研究,其中NKF与Mavrogiannis等^[7]描述的技术相似,不同之处在于切口是从上到下进行的,研究发现使用NKF后的PEP发生率较NKPP低,这可能是因为在NKF过程中完全避开了乳头口,避免了对胰管开口的刺激或电损伤。此外,de Weerth等^[13]、O'Connor等^[14]和Khatibian等^[15]也证实了NKF在胰腺并发症方面似乎比NKPP更安全。但NKF整体较小的括约肌切口可能会导致难以取出较大的胆总管结石,对机械碎石的需求显著增加,这也与之前Mavrogiannis等^[7]的研究结果不谋而合。

Davee等^[16]表明,单独的括约肌预切开术可能不是PEP的危险因素,而在括约肌预切开之前反复尝试胆管插管(≥ 10 次)才是PEP的真正原因。因此当标准的胆管插管方法失败时,及时应用针状刀预切开技术是很有必要的。Zhang等^[17]和Lopes等^[18]等的回顾性研究也表明NKF是标准插管失败后进入胆道系统安全且高度有效的方法。Vargas^[19]的一项前瞻性研究发现在困难胆管插管手术中,NKF效果良好,且术后并发症低。因此对于困难插管患者,也应将这种方法作为标准技术的替代方法。

二、NKF目前进展情况

(一)何种情况下使用NKF

1. 乳头癌患者:既往研究发现经胆管插管对十二指肠乳头癌患者进行肿瘤切开和支架置入很有必要^[20]。然而由于癌组织质脆,导管探查易出血,且乳头经常变形,故常规方法的胆管插管可能很难穿过肿瘤。2002年Park等^[21]介绍了NKF应用于十二指肠乳头癌患者的一项回顾性研究,其中13例一次插管成功,只有1例出现了轻度出血。

2020年Hong等^[22]比较了NKF和传统插管方法在十二指肠乳头癌患者初次胆管插管中的有效性和安全性,发现NKF治疗十二指肠乳头癌比传统插管方法更有效、安全。故NKF是一种有效、相对安全的胆道引流方法。因此对于乳头癌引起的胆管梗阻和扩张胆管引起的十二指肠乳头口上方隆起的患者,当经乳头胆管插管不成功时,应考虑NKF作为一种替代手术。

2. 易发生感染性休克的患者:胆管结石嵌顿或壶腹肿瘤造成胆管梗阻后胆道感染的患者容易出现早期感染性休克。Christoforidis等^[23]推荐在此情况下应用NKF,因为在扩张的壶腹和胆总管处进行开壶术更快、更安全。

3. Oddi括约肌功能障碍患者:困难胆道通路、机械损伤导致的继发性乳头水肿,以及括约肌切开术导致的热损伤可引起胰腺损伤和继发性胰管乳头梗阻,并可能诱发PEP。故对Oddi括约肌功能障碍患者,Madácsy等^[24]建议早期应用NKF和预防性胰腺支架置入术相结合,从而缩短插管过程,减少对乳头的损伤,以减少PEP的发生。

4. 壶腹周围憩室患者:壶腹周围憩室可能导致ERCP选择性胆管插管困难。Park等^[25]评估了有憩室患者应用NKF的有效性和安全性,研究对于有憩室组和无憩室组均应用了NKF,但两组间总体插管成功率差异无统计学意义,说明对于憩室患者而言,应用NKF可以获得和无憩室患者相当的成功率。且Karaahmet和Kekilli^[26]的研究也表示壶腹周围憩室可能会导致插管困难,但应用NKF并不会增加患者术后并发症发生率。故对于经验丰富的内镜医师,采用NKF后再进行导丝插管可能会提高憩室患者选择性胆管插管的成功率,以达到和无憩室患者相同的收益。

5. PEP高危患者:欧洲胃肠镜协会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE)建议,当患者存在至少1个或2个可能与患者相关或与手术相关的PEP危险因素时(表1),应认为患者是PEP的高危患者,对于这部分患者,及时应用NKF能给患者带来更好的预后^[27]。

(二)应用NKF的时机

1. 早期应用NKF:指标准插管方法5 min后仍未成功而进行的NKF。Zhou等^[29]和Lim等^[30]的研究表明对困难胆管

表 1 PEP 相关危险因素^[27]

分类	危险因素
患者相关	疑似 Oddi 括约肌功能障碍; 女性; 既往 PEP 病史
手术相关	胆管困难插管 ^a ; 导丝进入胰管 > 1 次; 胰腺注射

注: PEP 指经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎; ^a困难插管指在胆管插管过程中存在以下 1 种或多种情况: 在尝试插管时与乳头接触超过 5 次; 在乳头可见后尝试插管时间超过 5 min; 超过 1 次意外的胰管插管^[28]

插管患者, 早期应用针状刀可以节约手术时间, 安全有效, 且不会增加并发症发生率。2014 年 ESGE 发布的预防 PEP 指南中提到, 在胆管插管困难病例中, 早期预切开较持续尝试标准插管相比, PEP 发生率较低, 但两种方式的总体成功率和并发症发生率相似; 与其他预切开技术相比, NKF 的包括 PEP 在内的并发症发生率更低^[8]。因此 ESGE 建议, 对于胆管扩张到乳头口的患者, 应首选 NKF。Lopes 等^[31]的一项前瞻性研究和 Kim 等^[32]的数据也显示早期 NKF 是首选的插管策略, 因为它与晚期 NKF (标准插管方法 15 min 后行 NKF) 一样安全有效, 并大大缩短了 ERCP 的手术时间。

2. 直接应用 NKF: 2016 年 Jin 等^[33]的前瞻性研究首次直接由经验丰富的内镜医师应用 NKF 治疗胆总管结石患者。患者均存在以下 1 个或多个危险因素: 年轻 < 60 岁、女性或胆总管直径正常 (≤ 9 mm)。术后所有患者无 PEP。这说明在胆道内镜专家的指导下, NKF 作为 PEP 高危的胆总管结石患者胆管插管的初始手术方式是可行的。但此研究缺乏相应的对照试验, 因此结论仍存在争议。

2020 年 Jang 等^[34]的一项前瞻性研究直接比较了 NKF 与传统插管方法 (conventional cannulation method, CCM) 在 PEP 高危患者中的有效性和安全性, 研究将存在 1 个或多个 PEP 危险因素的患者随机分为 2 组, 发现直接 NKF 组的胆管插管成功率较高且 PEP 发生率较低。因此对于 PEP 高危患者, 直接 NKF 是一种有效且安全的胆管插管方法。但此试验中直接 NKF 组的平均插管时间和总手术时间均长于

CCM 组, 因此对于手术时长的结论还需要更多的研究来证实。

2021 年 Maharshi 和 Sharma^[35]的一项随机对照试验评估了直接应用 NKF 的安全性和有效性, 患者被随机分为早期 NKF 组和直接 NKF 组, 研究认为由经验丰富的内镜医师直接应用 NKF, 在具有相同插管成功率的情况下可降低 PEP 风险, 且能缩短术中插管时间。

(三) 何种乳头患者应用 NKF

对于困难胆管插管病例, 根据十二指肠乳头的特点选择预切开术, 能提高手术成功率, 降低并发症发生率 (表 2)。2007 年 Horiuchi 等^[36]将十二指肠乳头分为 3 型, 建议对于胆管插管困难的病例, 根据十二指肠乳头特点选择三种预切开术中的一种。2016 年 Zhang 等^[37]进行了一项回顾性研究, 设置了常规 ERCP 组 (对胆管插管困难的患者反复进行胆管插管)、NKPP 或 NKF 组 (对胆管插管困难的患者应用 NKPP 或 NKF), 结果显示 NKPP 或 NKF 组总胆管插管成功率显著高于常规组, 且总体并发症发生率相似; 小乳头组的平均手术时间长于隆起乳头组, 胆管插管成功率也明显低于隆起乳头组。2019 年 Haraldsson 等^[38]的一项前瞻性研究评估了不同类型乳头是否会导致插管困难, 发现十二指肠乳头的内镜下形态对胆管插管的成功率有影响, 2 型小乳头和 3 型突出下垂型乳头通常更难插管。

由此可见, 十二指肠乳头的特点会对手术成功率和并发症发生率产生影响, 因此根据十二指肠乳头特点选择合适的 NKPP 或 NKF 可提高常规插管失败时的胆管插管成功率, 且不增加 ERCP 术后并发症的发生率, 但该结论仍需更多的前瞻性研究和更大的样本量来证实。

(四) 应由经验丰富的内镜医师行 NKF

Katsinelos 等^[39]的研究结果表明, 经验丰富的内镜医师能减少 ERCP 术后并发症的发生。但此研究仅对 1 位医师的数据进行了评估, 因此不具有太大的参考价值。2016 年 Lopes 等^[40]为了评估 3 位内镜医师的 NKF 经验曲线并确定 NKF 手术熟练的最小操作次数进行了一项回顾性研究, 发现熟练的内镜医师可以很容易地掌握 NKF, 而且不良事件

表 2 不同研究者对十二指肠乳头的分型及术式选择

研究	乳头分型	定义	术式选择
2007 年 Horiuchi 等 ^[36]	小	无突起的乳头	经胰括约肌切开术
	大	有突起的乳头	NKPP
	肿胀	突起明显肿胀的乳头	NKF
2016 年 Zhang 等 ^[37]	小	十二指肠乳头的突起长度 < 4 mm	NKPP
	正常	突起的长度 ≥ 4 mm, 宽度 ≤ 5 mm	根据实际情况
	隆起	明显肿胀的突起长度 > 6 mm, 宽度 > 5 mm	NKF
	异常位置	乳头口的位置没有指向适合胆道的方向	NKF
2019 年 Haraldsson 等 ^[38]	小乳头型	小、扁平、直径 ≤ 3 mm	文献中未提及
	规则型	无明显特征	文献中未提及
	突起下垂型	向肠腔内突出或隆起, 有时下垂, 下垂开口指向尾部	文献中未提及
	褶皱脊状型	导管黏膜从开口向远端延伸	文献中未提及

注: NKPP 指针状刀乳头预切开术; NKF 指针状刀乳头开窗术

很少,研究认为所有内镜医师都应该进行NKF培训,应至少行20次NKF来证明受训人员的能力。2016年ESGE发布了ERCP乳头插管和括约肌切开术指南^[28],建议只有使用标准插管技术达到80%插管成功率的内镜医师才能使用预切开技术。Haraldsson等^[38]在2019年进行的一项前瞻性多中心研究发现,如果初学者进行胆管插管,插管失败率可能会更高,而经验丰富的内镜医师插管困难的比例明显较低,因此建议由经验丰富的内镜医师行NKF。

(五)NKF的再干预率

Archibugi等^[41]的回顾性研究表明对于计划外的二次ERCP,NKF组和CCM组之间的再干预率无差异,但是NKF组患者再干预时间明显较短,这可能是由于NKF组术后胆道口宽度小于CCM组。该研究认为对于NKF组患者,在第1次ERCP中延长括约肌切口可以减少结石复发,或在第1次ERCP后6~12个月及时进行随访。

三、NKF未来的发展方向

(一)减少NKF术后并发症

2020年ESGE指南对ERCP术后不良事件进行了重新定义^[27]:PEP指新发或加重的腹痛且ERCP术后超过24h,淀粉酶和脂肪酶高于正常值3倍以上;出血指呕血和(或)黑便或血红蛋白下降 $>20\text{ g/L}$;腹膜后穿孔指影像学显示胃肠道外有气体或肠腔内容物。

1.PEP:PEP是NKF术后最常见且严重的不良事件。尽管PEP的危险因素已被确定,但目前仍在继续研究如何通过一些辅助手段以降低PEP的发生率,从而为NKF的实施提供更安全的保障^[42]。强有力的证据支持NKF搭配以下4种方法可以降低NKF术后PEP的风险^[27]:(1)直肠应用双氯芬酸或吲哚美辛 100 mg ;(2)对PEP高危患者(不慎插入导丝、胰管混浊、双导丝插管)进行预防性胰腺支架置入术;(3)大剂量乳酸林格液静脉水疗;(4)导丝引导插管技术。来自Jang等^[34]的研究未讨论对吲哚美辛和乳酸林格液的使用,而预防性胰腺支架的使用由内镜医师自行决定。因此是否可以通过联合直肠使用吲哚美辛栓、大剂量乳酸林格液静脉水疗和预防性使用胰腺支架来进一步降低PEP的发生率,这仍然是我们研究的热点。令人欣慰的是,近年来国内的一些前瞻性研究给我们带来了福音。吴灶璇等^[43]、苏颖^[44]的研究结果显示术前直肠应用吲哚美辛栓联合术后预防性应用生长抑素可有效预防PEP发生。

2.穿孔:传统的括约肌切开刀可以调节切口深度,而针状刀则不能,这提示NKF穿孔的风险可能更高。而在既往研究中,NKF穿孔率为 $0\sim 1.4\%$ ^[18,30,45]。Jang等^[34]的研究结果显示行NKF的患者未发生穿孔。NKF的穿孔率较低可能与确定进入胆总管后,在乳头开口上穿刺和附加切口延伸有关。此外,将针状刀的针尖设置为 3 mm ,切口深度保持在 $2\sim 3\text{ mm}$ 也有助于防止穿孔^[25,34]。

3.出血:既往研究中,NKF患者出血风险与CCM患者一

样低^[18,30-31]。Jang等^[34]的研究结果显示87例CCM患者中1例发生出血,96例NKF患者中则有3例,所有患者通过球囊导管压迫止血。为减少出血,可在十二指肠乳头 $11\sim 12$ 点钟方向切开,并将内切电流设置为相对较高的凝血状态可以降低出血的风险^[18]。未来仍需要更多的临床前瞻性研究来探索减少NKF术后并发症的方法。

(二)提高医师NKF的掌握能力

熟练的内镜医师可以很容易地掌握NKF,几乎无不良事件。虽然已经出现了一些关于NKF学习曲线的研究,ERCP受训人员可以在大约20次NKF手术后获得能力^[40],但还未形成共识,仍需更多的数据支持。

(三)纳入Oddi括约肌功能障碍或恶性疾病的患者

Jang等^[34]的研究中Oddi括约肌功能障碍患者和恶性疾病患者样本量都很小,因此NKF在这2个亚组中的安全性和有效性尚不确定。而且由于排除了壶腹周围憩室I型或II型的患者,故这部分患者仍需要更多的临床试验来评估NKF的安全性和有效性。

(四)应用NKF的时机

对于PEP高危患者,直接NKF是一种有效且安全的胆管插管方法。但是对于直接NKF、早期NKF、晚期NKF(使用NKF的不同时机)和CCM比较的临床试验还较少,且基于乳头解剖结构对成功率和并发症率影响的研究也可以和NKF的手术时机结合在一起,这都需要更多的临床试验和更清晰的对比来证明。

四、小结

经过40年的发展,NKF从最开始的利用胆总管十二指肠自然瘘到人工造瘘,从透热圈套到透热针到针状刀,从CCM失败后的补救措施到晚期、早期、直接NKF,消化医师对NKF的认识越来越清晰。对于恶性狭窄、壶腹周围憩室、Oddi括约肌功能障碍和感染性休克的患者,应尽早应用NKF。更建议由经验丰富的内镜医师来执行NKF。一般小的、低平的乳头不建议应用NKF,而大的、肿胀突起的乳头推荐应用NKF。然而基于乳头解剖结构的研究未达成共识,仍需要大量的临床研究去证明。对于已经确定的4种可以搭配NKF降低PEP风险的方法,应该根据患者的具体情况进行选择,且应为个体患者确定最佳的干预组合,而不是孤立地研究干预措施。而对于腹膜后穿孔、出血等并发症,未来仍需要更多的临床前瞻性研究探索减少NKF术后并发症的方法。对于PEP高危患者,直接NKF是一个有希望的选择,但在广泛采用之前,还需要进行额外的研究。我们有责任和担当通过严格设计的前瞻性临床研究,探索最佳的治疗策略,为早期和直接NKF提供高质量的中国循证医学证据支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 皮艺林:论文撰写、文献检索;宋吉涛:论文修改;陈晶:论文审校

参 考 文 献

- [1] Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017,85(1):32-47. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.051.
- [2] Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, et al. Are we meeting the standards set for endoscopy? Results of a large-scale prospective survey of endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph practice[J]. *Gut*, 2007, 56(6): 821-829. DOI: 10.1136/gut.2006.097543.
- [3] Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, et al. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(12): CD009662. DOI: 10.1002/14651858.CD009662.pub2.
- [4] Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2012, 22(3): 567-586. DOI: 10.1016/j.giec.2012.05.001.
- [5] Qayed E, Reid AL, Willingham FF, et al. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography cannulation [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2010, 2(4): 130-137. DOI: 10.4253/wjge.v2.i4.130.
- [6] Huibregtse K, Katon RM, Tytgat GN. Precut papillotomy via fine-needle knife papillotome: a safe and effective technique [J]. *Gastrointest Endosc*, 1986, 32(6): 403-405. DOI: 10.1016/s0016-5107(86)71921-4.
- [7] Mavrogiannis C, Liatsos C, Romanos A, et al. Needle-knife fistulotomy versus needle-knife precut papillotomy for the treatment of common bile duct stones[J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(3): 334-339. DOI: 10.1053/ge.1999.v50.98593.
- [8] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - updated June 2014[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9): 799-815. DOI: 10.1055/s-0034-1377875.
- [9] Osnes M, Kahrs T. Endoscopic choledochoduodenostomy for choledocholithiasis through choledochoduodenal fistula[J]. *Endoscopy*, 1977, 9(3): 162-165. DOI: 10.1055/s-0028-1098510.
- [10] Osnes M. Endoscopic choledochoduodenostomy for common bile duct obstructions[J]. *Lancet*, 1979, 1(8125): 1059-1060. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92954-4.
- [11] Caletti GC, Verucchi G, Bolondi L, et al. Diathermy ERCP: an alternative method for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in jaundiced patients[J]. *Gastrointest Endosc*, 1980, 26(1): 13-15. DOI: 10.1016/s0016-5107(80)73251-0.
- [12] Abu-Hamda EM, Baron TH, Simmons DT, et al. A retrospective comparison of outcomes using three different precut needle knife techniques for biliary cannulation[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(8): 717-721. DOI: 10.1097/01.mcg.0000173928.82986.56.
- [13] de Weerth A, Seitz U, Zhong Y, et al. Primary precutting versus conventional over-the-wire sphincterotomy for bile duct access: a prospective randomized study[J]. *Endoscopy*, 2006, 38(12): 1235-1240. DOI: 10.1055/s-2006-944962.
- [14] O'Connor HJ, Bhutta AS, Redmond PL, et al. Suprapapillary fistulosphincterotomy at ERCP: a prospective study[J]. *Endoscopy*, 1997, 29(4): 266-270. DOI: 10.1055/s-2007-1004187.
- [15] Khatibian M, Sotoudehmanesh R, Ali-Asgari A, et al. Needle-knife fistulotomy versus standard method for cannulation of common bile duct: a randomized controlled trial [J]. *Arch Iran Med*, 2008, 11(1): 16-20.
- [16] Davee T, Garcia JA, Baron TH. Precut sphincterotomy for selective biliary duct cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Ann Gastroenterol*, 2012, 25(4): 291-302.
- [17] Zhang QS, Han B, Xu JH, et al. Needle knife precut papillotomy and fistulotomy for difficult biliary cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Digestion*, 2013, 88(2): 95-100. DOI: 10.1159/000352027.
- [18] Lopes L, Dinis-Ribeiro M, Rolanda C. Safety and efficacy of precut needle-knife fistulotomy[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(6): 759-765. DOI: 10.3109/00365521.2014.898085.
- [19] Vargas CG. ERCP: ampulotomy or suprapapillary fistulotomy with needle knife to access bile duct in difficult cannulation [J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2012, 32(4): 371-380.
- [20] Bickerstaff KI, Berry AR, Chapman RW, et al. Endoscopic sphincterotomy for the palliation of ampullary carcinoma[J]. *Br J Surg*, 1990, 77(2): 160-162. DOI: 10.1002/bjs.1800770215.
- [21] Park JJ, Kim SS, Kim YK, et al. Biliary drainage by endoscopic choledochoduodenal fistulotomy in patients with papillary carcinoma[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 55(6): 730-735. DOI: 10.1067/mge.2002.123278.
- [22] Hong J, Zhu H, Zuo W, et al. Cannulation procedure optimization for patients with duodenal papillary tumors[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(10): 5635-5642. DOI: 10.1007/s00464-020-08076-4.
- [23] Christoforidis E, Mantzoros I, Goulmaris I, et al. Endoscopic management strategies in relation to the severity of acute cholangitis[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2006, 16(5): 325-329. DOI: 10.1097/01.sle.00000213744.15773.88.
- [24] Madácsy L, Kurucsai G, Fejes R, et al. Prophylactic pancreas stenting followed by needle-knife fistulotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction and difficult cannulation: new method to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. *Dig Endosc*, 2009, 21(1): 8-13. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2008.00819.x.
- [25] Park CS, Park CH, Koh HR, et al. Needle-knife fistulotomy in patients with periampullary diverticula and difficult bile duct cannulation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(9): 1480-1483. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07201.x.
- [26] Karaahmet F, Kekilli M. The presence of periampullary diverticulum increased the complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(9): 1009-1012. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001172.
- [27] Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.
- [28] Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline[J]. *Endoscopy*, 2016, 48(7): 657-683. DOI: 10.1055/s-0042-108641.
- [29] Zhou PH, Yao LQ, Xu MD, et al. Application of needle-knife in difficult biliary cannulation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2006, 5(4): 590-594.
- [30] Lim JU, Joo KR, Cha JM, et al. Early use of needle-knife

- 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. 吲哚美辛、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. 术前吲哚美辛塞肛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

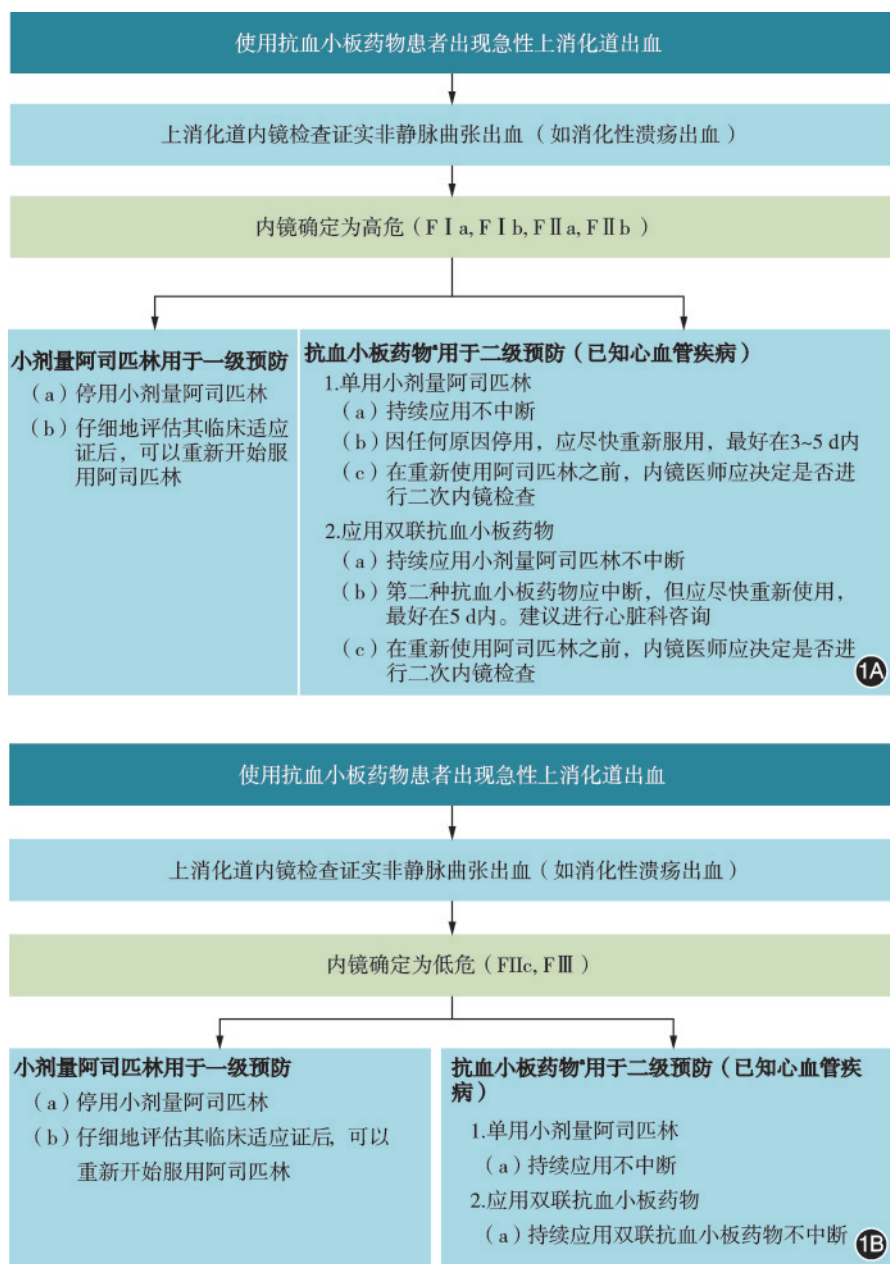
(1)抗血小板药物:对于急性NVUGIH服用小剂量阿司匹林作为一级心血管预防单药治疗的患者,两版指南均推荐应暂时中断阿司匹林,在重新评估其临床适应证后,可重

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:



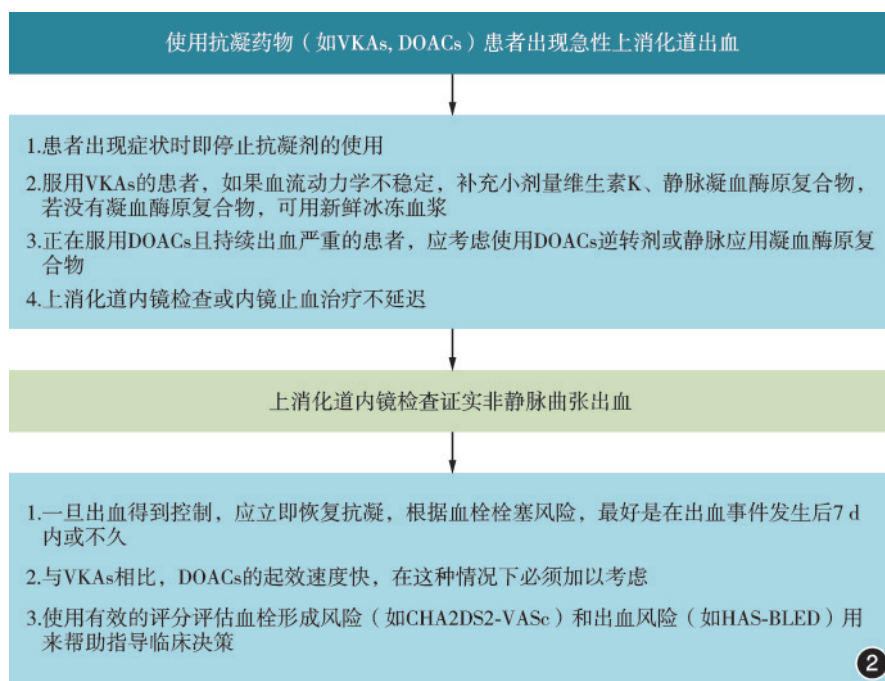
注：“表示使用非阿司匹林抗血小板药物（如噻吩吡啶类）作为单药治疗的患者，如果没有禁忌证或对阿司匹林过敏，可以应用小剂量阿司匹林过渡代替

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.