

· 综述 ·

非甾体类抗炎药及双联抗血小板药物致消化道黏膜损伤和出血的诊断方法

郝璐 廖专 李兆申

目前,非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和其他抗血小板药物在血管栓塞性疾病一级和二级预防中的应用日益广泛,大量临床研究也证实抗血小板治疗使患者获益^[1-2]。小剂量 NSAIDs(如阿司匹林 75~150 mg/d)广泛用于血管栓塞性疾病的预防,如急性心肌梗死、缺血性卒中、稳定型或不稳定型心绞痛、脑卒中或脑缺血、外周动脉疾病、房颤等^[3];对冠脉药物洗脱支架植入术后和急性冠脉综合征的患者,双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)更为重要^[4]。NSAIDs 和其他抗血小板药物通过不同的途径抑制血小板黏附、聚集和释放反应,防止血栓形成和发展,但同时抗血小板治疗也会损伤消化道黏膜,导致溃疡形成和出血,严重时可使患者死亡,联合用药时对消化道黏膜的损伤更为严重。对消化道黏膜损伤和出血进行快速准确的检查、对出血点进行准确定位,是有效治疗消化道黏膜损伤和出血的关键。本文将对 NSAIDs 和 DAPT 药物致消化道黏膜损伤和出血的诊断方法作一综述。

一、实验室检查

对于消化道出血的患者,应进行以下实验室检查:血红蛋白、红细胞压积、尿素氮、肌酐、血小板计数、凝血酶原、部分凝血活酶时间、国际标准比值、肝酶指标(天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶)、血型交叉试验。其中,上消化道出血的患者血红蛋白、总蛋白、乳酸脱氢酶水平显著低于下消化道出血患者^[5]。血尿素氮对于上、下消化道出血的鉴别具有重要意义,血尿素氮>21.0 mg/dL(特异度 93.0%)或血尿素氮肌酐比值>30 提示为上消化道出血(特异度 98%,敏感度 69%)^[5,6]。

二、粪隐血试验

目前 guaiac 法(干法和湿法)和免疫化学法是较为常用的两种粪便潜血试验。对于小肠出血的患者,由于血红蛋白在小肠发生变性,guaiac 法可能优于免疫化学法^[7]。粪便血红蛋白珠蛋白复合物比血红蛋白更稳定,更适用于通过免疫化学法检测小肠出血。美国胃肠病协会建议,对于无症状、无贫血的粪便潜血试验阳性患者,如果结肠镜检查为阴性,则无需进行进一步的检查^[8]。

三、影像学检查

消化道黏膜损伤和出血的影像学检查技术包括螺旋 CT

小肠造影、螺旋 CT 血管造影、磁共振小肠造影^[8]。CT 血管造影是一项较为安全有效的无创检查,可对出血位置进行定位,为进一步治疗方案的选择提供参考,对消化道出血的筛查具有较大意义^[9]。在急诊情况下,无小肠造影的增强 CT 对较大面积黏膜病变亦有重要的诊断价值^[10]。对于肠壁增厚等病变,CT 小肠造影优于增强磁共振小肠造影^[11]。在一项纳入 22 例怀疑小肠病变患者的研究中,胶囊内镜对于病灶的敏感度优于 CT 小肠造影^[12]。当 CT 检查发现肠壁增厚,或狭窄伴近端肠腔扩张时,则不应再选择 CE 检查,需进一步进行肠镜检查。

四、胶囊内镜检查

胶囊内镜可随蠕动通过消化道,直接捕捉到消化道黏膜表面的图像,患者全过程无痛苦,是对小肠疾病诊断的一个重大突破^[13]。随着胶囊内镜的发展,除传统小肠胶囊内镜外,食管专用胶囊内镜、结肠专用胶囊内镜和专用磁控胶囊胃镜也进入临床阶段,提高了特定部位的检出率,且与传统内镜相比大大减轻了患者的痛苦^[14]。

胶囊内镜能够为双气囊小肠镜选择最短的进镜方式(经口或经肛)。与小肠检查的金标准双气囊小肠镜相比,胶囊内镜对消化道出血的检出率为 41%~80%^[8]。但胶囊内镜也具有以下缺点:无法通过手术重建的袢;由于无法充气,不能很好地观察憩室;由于通过速度较快,可能会漏诊十二指肠和近端空肠的黏膜病变^[10,15];在急诊情况下不适用。此外,狭窄部位嵌顿是胶囊内镜的严重不良事件,即使患者无梗阻症状,胶囊也可能在克罗恩病、小肠肿瘤、NSAIDs 诱发膈肌疾病、辐射损伤、缺血性肠炎等引起的各种狭窄部位嵌顿。胶囊内镜检查前行小肠系列检查或 CT 小肠造影并不能有效预测肠腔狭窄^[16]。Agile 探路胶囊主体原料为乳糖和 5% 的硫酸钡,可以通过透视定位,在吞咽后 40~200 h 自行溶解^[17]。胶囊通过排便排出或吞咽 33 h 后在大肠可见完整探路胶囊的影像,且无腹部症状,表明胶囊内镜安全。因此,长期服用 NSAIDs 的患者在行胶囊内镜检查前应先予探路胶囊评估肠腔开放性。但探路胶囊并非完全安全,它可能会引起小肠梗阻,需外科手术治疗^[17];也可能出现胶囊溶解后外膜嵌顿;此外对肠腔开放性评估不准确可能导致胶囊内镜嵌顿。因此,小肠梗阻或小肠梗阻史是探路胶囊和胶囊内镜的禁忌证。

五、内镜检查

消化道黏膜损伤和出血的患者应首选内镜检查。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.09.024

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院消化内科

通信作者:李兆申,Email:zhshi@81890.net

Forrest 分级可用于对出血病灶的描述^[18]: I a, 喷射状出血(动脉性); I b, 活动性渗血(静脉性或微小动脉性); II a, 血管显露; II b, 附着血凝块; II c, 黑色基底; III 级, 基底洁净, 无近期出血迹象。内镜检查的优点在于: 可直视出血点, 进行危险分级, 且可通过镜下操作进行止血。但内镜检查也有一定的局限性: 当大量出血或有血块时, 内镜下视野不清晰, 难以对出血点进行定位^[19]。对于有心肌梗病史的患者, 由于血流动力学不稳定, 行胃镜检查并发症的发生率显著提高(7.5%比1.5%)^[20], 而行结肠镜检查并发症的发生率无明显变化^[21]。

通过胃镜可控制 90% 的上消化道出血^[22]。对于需要输血或血流动力学不稳定(心动过速、血压降低)的患者, 入院 12 h 内需行急诊胃镜检查; 其他患者也应在入院 24 h 内完成胃镜检查^[23]。对于危及生命的上消化道出血, 在 48~72 h 内可重复胃镜检查^[22], 以提高检出率。

结肠镜是下消化道出血的首选检查, 尤其 24 h 内肠镜检查的检出率高达 85%^[24], 与择期肠镜相比大大降低了外科手术率、再出血率和住院时间。但由于肠镜检查需要进行肠道准备, 在急诊情况下的应用有一定局限性^[25]。

双气囊小肠镜是对小肠疾病诊断的一个重大突破。与胶囊内镜相比, 双气囊小肠镜的优势在于可进行镜下操作, 如取活检、止血、球囊扩张、息肉摘除等, 可在清醒或麻醉状态下经口或经肛操作^[26], 成功率为 61%~86%^[27-28], 并发症的发生率为 0.72%^[29]。并发症的发生可能与检查时间较长、狭窄或粘连的肠段强制进镜有关。在双气囊小肠镜进镜时, 也应仔细检查上消化道和结肠, 可能会发现黏膜病变或出血点。行双气囊小肠镜检查前, 重复胃镜或结肠镜检查也有助于发现上消化道和结肠病变。单气囊小肠镜仅在滑动套管顶端有一个气囊。虽然其准备时间更短, 但与双气囊小肠镜相比成功率较低, 漏诊率高^[30]。

六、血管造影

血管造影对于消化道出血的诊断较为准确, 且可在检查后立即进行栓塞止血^[31]。当出血速度 ≥ 0.5 mL/min 时, 肠系膜血管造影可见造影剂渗入肠腔^[32]。但在血流动力学稳定、消化道出血量较少或注射造影剂时无活动性出血的患者中, 血管造影可呈现假阴性结果^[33]。动脉栓塞是治疗急性消化道出血的有效方式, 但肠梗塞是其最严重的并发症, 在急性消化道出血患者中的发生率为 4.3%, 是医院死亡的重要因素^[34]。

七、核素扫描

核素扫描是一项简便易行的无创检查, 且可在放射性同位素注射 24 h 后重复进行, 以检查是否有再次出血^[35]。但随着胶囊内镜的普及, 99m 锝标记红细胞显像或 99m 锝标记人血清白蛋白显像的应用愈加局限, 仅在出血速度为 0.1~0.4 mL/min 时可获得阳性结果^[36], 且对出血位置的定位能力较差^[37]。99m 锝-过锝酸盐扫描可用于消化道出血的检查^[38], 敏感度为 75%~100%^[39]。使用西咪替丁可增加

对过锝酸盐的摄取, 使其敏感度提高^[40]。这一相对无创的检查方法在儿童中尤为适用。

NSAIDs 和 DAPT 在预防血管栓塞性疾病的同时, 也会对消化道黏膜造成损伤, 导致溃疡形成和出血, 严重时可致患者死亡。识别消化道损伤高危人群, 对损伤和出血进行快速准确的检查、对出血点进行准确定位, 是有效治疗消化道黏膜损伤和出血的关键。目前消化内镜检查是诊断消化道黏膜损伤和出血的首选方案, 实验室检查、粪便血试验、影像学检查、胶囊内镜检查、血管造影、核素扫描等也对消化道损伤及出血的诊断和鉴别具有一定意义。但以上各项检查各有其优点和局限性, 在临床应用中应根据患者情况进行个体化选择。

参 考 文 献

- [1] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50 (7): e1-1e157. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.013.
- [2] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51 (2): 210-247. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.001.
- [3] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. BMJ, 2002, 324 (7329): 71-86.
- [4] Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2015, 385 (9985): 2371-2382. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60263-X.
- [5] Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, et al. Laboratory test variables useful for distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (20): 6246-6251. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6246.
- [6] Urashima M, Toyoda S, Nakano T, et al. BUN/Cr ratio as an index of gastrointestinal bleeding mass in children [J]. J Pediatr

- Gastroenterol Nutr, 1992, 15(1):89-92.
- [7] Shiotani A, Tarumi K, Honda K, et al. Application of fecal hemoglobin-haptoglobin complex testing for small bowel lesions[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49 (5): 539-544. DOI: 10.3109/00365521.2014.891260.
- [8] Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding[J]. Gastroenterology, 2007, 133 (5): 1697-1717. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.007.
- [9] Ren JZ, Zhang MF, Rong AM, et al. Lower gastrointestinal bleeding: role of 64-row computed tomographic angiography in diagnosis and therapeutic planning [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (13): 4030-4037. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.4030.
- [10] Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, et al. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69 (4): 866-874. DOI: 10.1016/j.gie.2008.06.008.
- [11] Schmidt S, Lepori D, Meuwly JY, et al. Prospective comparison of MR enteroclysis with multidetector spiral-CT enteroclysis: interobserver agreement and sensitivity by means of " sign-by-sign" correlation[J]. Eur Radiol, 2003, 13 (6): 1303-1311. DOI: 10.1007/s00330-002-1710-x.
- [12] Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis[J]. Endoscopy, 2003, 35 (12): 1009-1014. DOI: 10.1055/s-2003-44583.
- [13] Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, et al. Wireless capsule endoscopy [J]. Nature, 2000, 405 (6785): 417. DOI: 10.1038/35013140.
- [14] Liao Z, Hou X, Lin-Hu EQ, 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.013.
- [15] Honda W, Ohmiya N, Hirooka Y, et al. Enteroscopic and radiologic diagnoses, treatment, and prognoses of small-bowel tumors [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76 (2): 344-354. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.443.
- [16] Concha R, Amaro R, Barkin JS. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic and therapeutic approach [J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41 (3): 242-251. DOI: 10.1097/O1.mcg.0000225616.79223.75.
- [17] Herrerias JM, Leighton JA, Costamagna G, et al. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy [J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67 (6): 902-909. DOI: 10.1016/j.gie.2007.10.063.
- [18] 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.
- [19] Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain[J]. Drugs, 2007, 67 (9): 1343-1357.
- [20] Cappell MS, Iacovone FM. Safety and efficacy of esophagogastroduodenoscopy after myocardial infarction [J]. Am J Med, 1999, 106 (1): 29-35.
- [21] Cappell MS. Safety and efficacy of colonoscopy after myocardial infarction: an analysis of 100 study patients and 100 control patients at two tertiary cardiac referral hospitals [J]. Gastrointest Endosc, 2004, 60 (6): 901-909. DOI: 10.1016/S0016-5107 (04) 02277-1.
- [22] Fox VL. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2000, 29 (1): 37-66, v. DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70107-2.
- [23] Colle I, Wilmer A, Le MO, et al. Upper gastrointestinal tract bleeding management: Belgian guidelines for adults and children [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2011, 74 (1): 45-66.
- [24] Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy [J]. J Gastroenterol, 2015, 50 (12): 1162-1172. DOI: 10.1007/s00535-015-1069-9.
- [25] Al QAR, Satin R, Stern J, et al. Investigative modalities for massive lower gastrointestinal bleeding [J]. World J Surg, 2002, 26 (5): 620-625. DOI: 10.1007/s00268-001-0279-x.
- [26] Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 53 (2): 216-220. DOI: 10.1067/mge.2001.112181.
- [27] Ohmiya N, Yano T, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 66 (3 Suppl): S72-77. DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.041.
- [28] Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2 (11): 1010-1016. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00453-7.
- [29] Xin L, Liao Z, Jiang YP, et al. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use [J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74 (3): 563-570. DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1239.
- [30] May A, Färber M, Aschmoneit I, et al. Prospective multicenter trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105 (3): 575-581. DOI: 10.1038/ajg.2009.712.
- [31] Lipof T, Sardella WV, Bartus CM, et al. The efficacy and durability of super-selective embolization in the treatment of lower gas-

- trointestinal bleeding[J]. Dis Colon Rectum, 2008, 51(3):301-305. DOI: 10.1007/s10350-007-9149-4.
- [32] Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, et al. Gastrointestinal hemorrhage. II. Angiographic diagnosis and control [J]. Adv Surg, 1973, 7:149-198.
- [33] Kim JH, Shin JH, Yoon HK, et al. Angiographically negative acute arterial upper and lower gastrointestinal bleeding: incidence, predictive factors, and clinical outcomes[J]. Korean J Radiol, 2009, 10(4):384-390. DOI: 10.3348/kjr.2009.10.4.384.
- [34] Hongsakul K, Pakdeejit S, Tanutit P. Outcome and predictive factors of successful transarterial embolization for the treatment of acute gastrointestinal hemorrhage [J]. Acta Radiol, 2014, 55(2):186-194. DOI: 10.1177/0284185113494985.
- [35] Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding[J]. Med Clin North Am, 2000, 84(5):1183-1208. DOI: 10.1016/S0025-7105(05)70282-0.
- [36] Alavi A, Dann RW, Baum S, et al. Scintigraphic detection of acute gastrointestinal bleeding [J]. Radiology, 1977, 124(3):753-756. DOI: 10.1148/124.3.753.
- [37] Howarth DM, Tang K, Lees W. The clinical utility of nuclear medicine imaging for the detection of occult gastrointestinal haemorrhage[J]. Nucl Med Commun, 2002, 23(6):591-594.
- [38] Rossi P, Gourtsoyiannis N, Bezzi M, et al. Meckel's diverticulum; imaging diagnosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 1996, 166(3):567-573. DOI: 10.2214/ajr.166.3.8623629.
- [39] Brown CK, Olshaker JS. Meckel's diverticulum [J]. Am J Emerg Med, 1988, 6(2):157-164.
- [40] Baum S. Pertechnetate imaging following cimetidine administration in Meckel's diverticulum of the ileum [J]. Am J Gastroenterol, 1981, 76(5):464-465.

(收稿日期:2017-12-26)

(本文编辑:顾文景)

内镜下射频消融术在早期食管鳞癌及癌前病变治疗中的应用进展

董培雯 王一平 吴俊超 杨锦林

随着消化内镜治疗技术的不断发展,近年来对早期食管癌及癌前病变行内镜下治疗已成为趋势。根据治疗原理分为机械性切除及以物理化学技术为主的治疗技术,前者包括内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)等,后者包括氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)、射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)、光动力治疗等^[1-4]。RFA 用于治疗消化道病变是近年来逐渐兴起的一种微创治疗技术,在欧美国家广泛开展。鉴于我国食管鳞癌高发,我们对内镜下 RFA 在食管早期鳞癌及癌前病变的临床应用作一全面的总结。

一、内镜下 RFA 技术简介

内镜下 RFA 是利用肿瘤细胞对热的耐受能力比正常细胞差的特点来实现诱导肿瘤组织发生凝固性坏死的一种技术。接受射频的区域温度达 60℃~100℃,可诱导肿瘤细胞凋亡、致肿瘤供血血管凝固坏死,从而灭活肿瘤细胞及防治肿瘤的血行播散。其周围温度随传导距离延长而降低,避免了对周围正常组织的过多损伤。因 RFA 使用固定能量发射器和双极消融导管协同作用的技术,能够控制能量传送的深度限定于 500~1 000 μm^[5],进一步降低黏膜结构破坏相关

并发症的风险(如术后狭窄)。

目前临床上采用的内镜 RFA 设备均由能量发生器、治疗电极和中性电极板组成。根据治疗电极的不同分为两种独立的系统,一种为全周消融,主要针对多灶及环周节段病变;另一种为局灶消融,可在内镜直视下对小范围病变进行更精确地治疗。

内镜下 RFA 治疗消化道疾病的步骤尚未统一。目前治疗食管上皮内瘤变的相关文献均采用先全周消融,对病变区域进行初次治疗,在随访时行碘染色检查,若发现残余病变,活检明确病理后再使用局灶消融或 APC 进行进一步治疗。

二、内镜下 RFA 在食管早期鳞癌及癌前病变的临床应用

在欧美国家,内镜下 RFA 主要用于食管腺癌及其癌前病变的治疗,其有效性及安全性均已得到公认,并且作为巴雷特食管合并异型增生的标准治疗方式之一^[6]。

而对于食管鳞状上皮内瘤变,ESD 是被广泛认可的首选治疗方式,可将病变整块切除的同时提供精确的病理诊断^[7-9]。但是对于范围广泛及多发的食管病变进行 ESD 治疗有着较高的不良事件发生率^[10],此类病变一次完整切除难度较大且术后常伴有食管狭窄^[11]。基于此,内镜下 RFA 对于此类病变能否体现出更大的优势成为研究的焦点。Wang 等^[12]在一项回顾性研究中,纳入 65 例病变大于 1/2 周、长径大于 3 cm 的患者,分为 RFA、ESD 两组。两组在均达到完全缓解的前提下,RFA 组手术时间更短(34.8 min 比

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.09.025

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院消化内科

通信作者:杨锦林, Email: mouse-577@163.com