



# 胃病变 ESD 术后出血的危险因素

刘申颖

(九江学院附属医院消化内科, 江西 九江 332000)

**摘要:** **目的** 评估胃ESD术后出血的危险因素并制定相应的预防措施。**方法** 这项回顾性研究是在九江学院附属医院消化内镜中心开展的, 共计328名患者在2017年7月和2021年6月间接受了398例次胃肿瘤的ESD术。主要结局为ESD术后出血与以下因素之间的联系: 年龄、性别、合并症; 每日服用可能与胃损伤/出血有关的药物、病变的位置、大小和组织学深度、溃疡、术者电凝溃疡底部的经验以及手术时间。我们还分析了 ESD 术后出血位置与出血危险因素之间的关系。**结果** 单变量分析揭示了重要的危险因素: 肿瘤位置、电凝者操作经验和可能与胃损伤/出血有关的药物。多变量回归分析证实了显著且独立危险因素: 肿瘤位于胃下三分之一、术者刚入门学习电凝和药物。与经验丰富的专家相比, 初学者进行电凝在溃疡边缘出血的发生率更高。**结论** 刚入门学习电凝的术者、肿瘤位于胃腔及药物是ESD术后出血的危险因素。刚入门学习电凝的术者最常出现溃疡边缘的出血。

**关键词:** 出血; 内镜下粘膜下剥离术 (ESD); 溃疡; 抗血栓药物; 电凝

**中图分类号:** R364.1+6

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.23.012

**本文引用格式:** 刘申颖.胃病变ESD术后出血的危险因素[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(23):70-74.

## Risk Factors for Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Lesions

LIU Shen-ying

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jiujiang University, Jiujiang Jiangxi 332000)

**ABSTRACT: Objective** To assess risk factors for bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection (ESD) and to develop preventive measures. **Methods** This retrospective study was performed in Digestive Endoscopy Center, Affiliated Hospital of Jiujiang University. A total of 328 patients underwent ESD for 398 gastric neoplasms between July 2017 and June 2021. The main outcome was association between post-ESD bleeding and the following: age; sex; comorbidities; daily use of medicine potentially related to gastric injury/bleeding; location, size, and histological depth of lesions; ulceration; experience of operator coagulating the ulcer floor, and duration of operation. We also determined the relationship between the location of post-ESD bleeding and risk factors for hemorrhage. **Results** Univariate analysis revealed significant risk factors: tumor location, coagulator experience and medicine potentially related to gastric injury/bleeding. Multivariate Logistic regression analysis confirmed significant, independent risk factors: tumor in lower third of stomach, beginner coagulator, and medicine. We classified cases of post-ESD bleeding into two groups (bleeding at the ulcer margin vs bleeding at the center) and found that bleeding at the margin occurred more frequently with beginner coagulators compared with experts. **Conclusion** Beginner coagulators, tumor in the antrum, and medicines were significant risk factors for post-ESD bleeding. Bleeding at the ulcer margin frequently occurred with beginner operators.

**KEY WORDS:** bleeding; endoscopic submucosal dissection; ulcer floor; anti-thrombotic drugs; coagulation

## 0 引言

内镜黏膜下剥离术 (ESD) 是浅表性胃癌的一种绝佳的治疗方法, 因为体积较大肿瘤或有溃疡瘢痕病变均可以被成功地整块切除<sup>[1]</sup>。由

于ESD可以获得准确的组织病理学诊断, 能降低局部复发风险, 现在ESD已经是某些特定组织病理学性质的早期胃癌的标准治疗方法<sup>[2]</sup>。然而, ESD在技术上也更加困难, 并且与传统的内窥镜粘膜切除术 (EMR) 相比, 可能导致

更多的并发症。据报道,胃ESD后出血发生率高达7%,并且可能比穿孔等其他并发症发生得晚,有时甚至在出院后发生<sup>[3]</sup>。此外,胃ESD的术后出血可能导致严重的情况,包括大出血和危及生命的失血性休克;因此,预防胃ESD术后出血至关重要。据报道,对病变切除肉眼可见血管的预防性电凝可降低出血概率,但预防性凝血治疗不能完全解决延迟性出血的问题<sup>[4]</sup>。因此,有必要对ESD术后出血的危险因素进行评估。

在本研究中,我们旨在确定胃ESD术后出血的危险因素,并建立相应地技术以最大限度

地减少这些并发症的发生。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

2017年7月至2021年6月期间,共有329例患者在我院接受了399例次的胃肿瘤ESD治疗,包括早期胃癌和胃腺瘤。在分析中排除了一个病变,由于该病变的黏膜下浸润深度很深,ESD被认为无法切除之,因此该病变的ESD术在中途被迫停止。因此,评估了328名患者中的

表 1 研究人群的基线因素

	百分比
性别(男/女)(%男)	302/96(75.6)
年龄(岁)	68.0±10.2
高血压(-/+)(%阳性)	208/190(47.7)
糖尿病(-/+)(%阳性)	349/49(12.3)
与胃损伤潜在相关的药物	330/68(17.1)
出血(-/+)(%阳性)	
位置(中上/下)(%下)	252/146(36.7)
深度(黏膜层/黏膜下层)(%黏膜下层)	343/55(13.8)
溃疡(-/+)(%阳性)	367/31(7.8)
病变直径(cm)	43.1±17.2
手术时间(分钟)	69.0±56.7
电凝操作者(专家/初学者)(%初学者)	182/216(54.3)

398个病变,患者基本信息见表1。

### 1.2 ESD术

在治疗前,向所有患者提供书面知情同意书。患者在手术当日的早晨禁食,兰索拉唑静脉输注(30 mg, bid)。使用内窥镜监视系统(GIF-Q260J; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan)和高频电刀在氟硝西洋和丁丙诺啡的清醒镇静下行ESD术。

ESD术的手术步骤如下述。首先,用Flex刀(Olympus Optical Co., Ltd)在肿瘤边缘外5mm处标记。将肾上腺素(1:100 000盐水溶液)注射到病变周围的黏膜下层,并使用IT刀2(Olympus Optical Co., Ltd)切割标记外点外5mm处的黏膜。切开黏膜后,用IT-Nicker 2进行病灶的黏膜下剥离。切除病灶后,用热活检钳

(Hoya Co.,Ltd.,Pentax Life Care Div.,Japan)和VIO 300D WJGwww.wjgnet.com 2914(快速凝固,效果3.45 W)或ICC 200(强力电凝,65 W)电凝溃疡底的所有可见血管。我们将ESD术后出血定义为导致呕血或黑便,需要内镜治疗的出血。当出血发生时,我们进行紧急内镜检查以确定出血的血管。当血凝块凝附在出血血管中时,将其移除,并暴露出血血管。采用ICC 200.65 W强力电凝模式,用热活检钳夹持或触碰血管将其电凝。

### 1.3 数据分析

我们将398个病灶分为两组:出血组和未出血组。我们回顾了患者的病历,并收集了每个患者的以下数据:年龄、性别、合并症、与胃损伤/出血相关的药物的日常使用、肿瘤深

度、组织学溃疡 (histological ulceration)、肿瘤直径、肿瘤位置以及执行溃疡底凝血的操作人员 (coagulator)。危险因素是基于单个肿瘤进行分析的,因为一些患者切除了不止一个病灶。合并症包括高血压 (收缩压>140 mmHg或接受降压治疗)和糖尿病 (口服降糖药或胰岛素治疗)。可能与胃损伤/出血有关的药物包括抗血小板药、抗凝剂、类固醇或非甾体抗炎药 (NSAIDs)。服用类固醇或非甾体抗炎药的患者被告知在ESD前5天至ESD后1周停止使用NSAIDs。ESD后通过组织病理学确定溃疡和深度;组织学深度分为黏膜内 (m)或累及黏膜下层 (sm)。根据日本的胃癌分类,肿瘤位置分为两组:胃的上或中三分之一 (UM)或下三分之一 (L)。电凝术者是在切除病变后电凝人工溃疡底部的初级医师。在我们医院,ESD新人都是从对溃疡底进行电凝开始培训,因此,切除肿瘤的操作者并不总是电凝溃疡底的人。溃疡底电凝者分为初学者 (完成<50例胃ESD)或专家 (完成>200例胃ESD)。我们还确定了ESD术后出血的位置与出血的危险因素之间的关系,共有23个病灶 (23名患者)发生了ESD术后出血。

#### 1.4 统计分析

分类资料采用 $\chi^2$ 检验 (Yates校正)和Fisher精确检验进行比较。采用 $t$ 检验和Mann-Whitney U检验比较连续资料均值的差异。为了确定ESD术后出血的重要危险因素,单因素分析中 $P$ 值<0.2的预测因素被纳入后向逐步多元logistic回归模型。 $P$ 值<0.05被认为差异有统计学意义,所有试验都是双边的。数据以均值 $\pm$ SD或中值 (范围)表示。所有分析均使用SPSS统计软件 (IBM SPSS statistics version 26)进行。

## 2 结果

398个病灶的治疗过程中,有23例

(5.8%)ESD术后出血。研究样本的人群基线资料见表1。共六位操作者 (两位专家及四位初学者)参与可本项研究。23例ESD后出血中,10例 (43.5%)发生在ESD术后24h内。所有的出血病例经内镜治疗后均控制,不需手术干预;1例需要输血。

单变量分析的结果见表2。胃ESD术后出血的重要危险因素包括:肿瘤位置[L vs UM; 优势比 (OR), 2.86; 95%CI: 1.21-6.79,  $P=0.024$ ]、电凝者 (初学者vs专家; OR, 4.29; 95%CI: 1.43-12.86,  $P=0.009$ )和每日使用与胃损伤/出血潜在相关的药物 (使用者vs非使用者; OR, 2.80; 95%CI: 1.14-6.90,  $P=0.039$ )。作为补充资料,估计出血发生率与肿瘤位置的关系 (U vs M vs L; 4.6%vs 3.2%vs 9.6%,  $P=0.042$ )。多因素logistic回归分析证实以下是胃ESD后出血的独立因素:肿瘤位于胃的下1/3 (OR, 2.47; 95%CI: 1.02-5.96,  $P=0.044$ )、电凝新手 (OR, 3.93; 95%CI: 1.29-11.91,  $P=0.016$ )及每日服用可能与胃损伤/出血有关的药物 (OR, 2.76; 95%CI: 1.09-6.98,  $P=0.032$ ) (表3)。

我们将ESD后出血分为溃疡边缘出血和溃疡中心出血两组,并确定出血部位与上述三个危险因素的关系。我们发现,与专家相比,初学者在边缘出血的发生率更高 (OR, 16.00; 95%CI: 1.22-210.59,  $P=0.040$ ) (表4)。

测定ESD与ESD后出血的间隔时间。中位间隔时间为3天 (范围为0~14d),胃上或中三分之一 (UM)病灶的出血明显早于下1/3病灶 (UM vs L; 9d (范围为0~14d) vs 1 (0~9),  $P=0.019$ )。患者用药与ESD与出血的间隔的关系也被估计。“用药”组中位出血间隔时间为3d (0~14d)，“不用药”组中位出血间隔时间为1d (0~12d)。根据这些数据,药物治疗似乎不影响ESD与ESD后出血的间隔时间 ( $P=0.201$ )。

表 2 与出血相关的背景因素

	出血 (-) (n=375)	出血 (+) (n=23)
性别 (男/女) (% 男)	283/92 (75.4)	19/4 (82.6)
年龄 (岁)	67.8 ± 10.2	70.1 ± 10.0
高血压 (-/+ ) (% 阳性)	198/177 (47.2)	10/13 (56.5)
糖尿病 (-/+ ) (% 阳性)	329/46 (12.2)	20/3 (13.0)
与胃损伤潜在相关的药物 出血 (-/+ ) (% 阳性)	315/60 (16.0)	15/8 (34.8) <sup>a</sup>
位置 (中上/下) (% 下)	243/132 (33.2)	9/14 (60.9) <sup>a</sup>
深度 (黏膜层/黏膜下层) (% 黏膜下层)	324/51 (13.6)	19/4 (17.4)
溃疡 (-/+ ) (% 阳性)	347/28 (7.4)	20/3 (13.0)
病变直径 (cm)	42.7 ± 17.2	48.3 ± 17.3
手术时间 (分钟)	68.8 ± 56.7	72.2 ± 56.4
电凝操作者 (专家/初学者) (% 初学者)	197/178 (52.5)	19/4 (82.6) <sup>a</sup>

注: a:  $P < 0.05$  ( $t$  检验或  $\chi^2$  检验)

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ESD 后出血的预测因素

因素	OR 值	95%CI	P 值
与胃损伤 / 出血潜在相关的药物	2.76	1.09-6.98 <sup>a</sup>	0.032
肿瘤位于胃的下 1/3	2.47	1.02-5.96 <sup>a</sup>	0.044
新手电凝操作者	3.93	1.29-11.91 <sup>a</sup>	0.016

注: a:  $P < 0.05$  ( $t$  检验或  $\chi^2$  检验)

表 4 按出血部位划分 ESD 术后出血的危险因素

	边缘出血 (n=17)	中央出血 (n=6)
与胃损伤 / 出血潜在相关的药物	6 (35.3)	3 (50.0)
肿瘤位于胃的下 1/3	9 (52.9)	5 (83.3)
新手电凝操作者	16 (94.1)	3 (50.0) <sup>a</sup>

注: a:  $P < 0.05$  ( $t$  检验或  $\chi^2$  检验)

### 3 讨论

既往有研究评估了预防ESD术后出血的措施, Takizawa 等人发现在ESD术后对溃疡底部暴露的血管进行电凝, 这被称为ESD后凝血预防治疗(PEC), 降低了延迟出血的风险<sup>[5-6]</sup>。但PEC后的ESD出血发生率仍有3.1%; 因此, 需要额外的措施来预防迟发性出血。Takizawa 等人也报道了肿瘤位置是胃ESD术后迟发性出血的独立危险因素。在他们的研究中, 相较于胃的中1/3及下1/3, 迟发性出血更常出现于胃上1/3。在本研究中, 我们将UM(胃上、中1/3)病灶与L(下1/3)病灶进行比较, 因为我们认为胃窦蠕动活跃和胆汁反流可能导致胃下1/3ESD术后出血的高发生率<sup>[5-7]</sup>。同样, 在

ESD手术中, 术中出血经常发生在UM(中、上1/3)区病变。然而, 术中出血可能会导致更细致的内镜下止血, 最终防止迟发性出血。在另一项研究中, 当内镜黏膜切除术发生即刻出血时, 延迟出血的风险增加<sup>[8]</sup>。然而, 迟发性出血的部位往往与即刻出血的部位不同, 这表明凝血良好的动脉很少出血。

先前的研究报告称, 每日使用与胃损伤/出血潜在相关的药物并不是ESD后出血的危险因素<sup>[9-11]</sup>。然而, 在我们的研究的多因素logistic回归分析显示, 这些药物的使用是ESD后出血的独立危险因素。另一方面, 每日使用这些药物似乎并不影响ESD与出血的间隔时间。中位间期为3d, 即重新开始用药前; 因此, 这些药物对ESD后出血的直接作用似乎是有限的。日



常用药与胃损伤/出血和ESD后出血之间的潜在联系机制尚不清楚。

我们的研究还表明,当初学者在ESD后进行溃疡底电凝时,ESD术后出血发生的频率明显更高。在我们的研究中,专家电凝的ESD术后出血率为2.2%,初学者为8.8%(表2)。

初学者在溃疡边缘出血明显更多。对ESD后暴露在溃疡底的血管进行电凝降低了出血的风险,但潜在的出血血管往往隐藏在残留在溃疡底的脂肪层中,尤其是在溃疡的边缘。因此,仔细凝固溃疡边缘的血管对于防止迟发性出血是很重要的。

总之,胃ESD后出血的危险因素包括初学者对ESD后对的溃疡底电凝,肿瘤位于胃的下三分之一,以及可能与胃损伤/出血有关的药物。ESD后仔细电凝溃疡底的血管,尤其是溃疡缘周围血管,可减少ESD后出血的发生率。此外,ESD后1天进行第二次内镜检查可能有助于防止胃下三分之一肿瘤ESD后出血。

#### 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*,2006,64:877-883.
- [2] Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric cancer[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*,2008,11:119-124.
- [3] Oda I, Saito D, Tada M, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*,2006,9: 262-270.
- [4] Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*,2007,10: 1-11.
- [5] Takizawa K, Oda I, Gotoda T, et al. Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection--an analysis of risk factors[J]. *Endoscopy*,2008,40:179-183.
- [6] Ogoshi K, Tada M, Kaneko E. Measures against patients undergoing antithrombotic regimen in endoscopic treatment. In: *Postgraduate Education Committee of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society (editors). The Guideline for Gastroenterological Endoscopy. 3rd edition*[J]. Bunkyo, Tokyo: Igaku-shoin Ltd,2006: 16-24.
- [7] Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma[J]. 2nd English edition. *Gastric Cancer*,1998,1: 11.
- [8] Jeong HK, Park CH, Jun CH,et al. A prospective randomized trial of either famotidine or pantoprazole for the prevention of bleeding after endoscopic submucosal dissection[J]. *J Korean Med Sci*,2007,22: 1055-1059.
- [9] Okano A, Hajiro K, Takakuwa H,et al. Predictors of bleeding after endoscopic mucosal resection of gastric tumors[J]. *Gastrointest Endosc*,2003,57: 687-690.
- [10] Jang JS, Choi SR, Graham DY,et al. Risk factors for immediate and delayed bleeding associated with endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions[J]. *Scand J Gastroenterol*,2009:1-7.
- [11] Ono S, Kato M, Ono Y,et al. Effects of preoperative administration of omeprazole on bleeding after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled trial[J]. *Endoscopy*,2009,41: 299-303.