

## 消化道早癌内镜黏膜下剥离术术后迟发性出血研究进展

朱睿, 马翠云, 闵敏<sup>△</sup>

解放军总医院第五医学中心 消化内科 (北京 100853)

**【摘要】** 内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)目前已广泛运用于临床中以治疗消化道早癌及癌前病变。该技术术后复发率低,病变位置及范围对其限制小,术后患者恢复快,目前属于消化内镜常规微创手术之一。但受制于各种因素的影响,可能会出现术中及术后出血、穿孔、电凝综合征及管腔狭窄等并发症。尤其是术后迟发性出血,因发病隐匿可能诱发心血管等产生严重后果的相关疾病,因此认识并掌握消化道早癌ESD术后迟发性出血的相关影响因素及防治措施对ESD的进一步发展至关重要,本文就最新防治进展做相关总结和述评。

**【关键词】** 内镜黏膜下剥离术 迟发性出血 并发症 危险因素 治疗

**Research Progress in Delayed Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection of Early-Stage Gastrointestinal Cancer** ZHU Rui, MA Cui-yun, MIN Min<sup>△</sup>. Department of Gastroenterology, Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: minmin823@sina.com

**【Abstract】** Endoscopic submucosal dissection (ESD) has been widely used in the clinical treatment of early-stage and precancerous lesions of the digestive tract. Compared with traditional open surgery, the procedure has a number of advantages, including low postprocedural recurrence rate, the location and scope of lesions not posing much restrictions on the procedure, and quick patients recovery afterwards. The procedure has hence become one of the minimally-invasive procedures commonly performed with gastrointestinal endoscope. However, due to the influence of various factors, complications such as intraoperative and postoperative bleeding, perforation, electrocoagulation syndrome and lumen stenosis may occur. Delayed postoperative bleeding, in particular, may induce cardiovascular and other related diseases due to the insidious nature of its onset, resulting in serious consequences. It is critically important for the further development of ESD that we should acquire thorough understanding and mastery of the relevant influencing factors and preventive measures of delayed bleeding after ESD of early-stage gastrointestinal cancer. We herein summarized and discussed the latest research findings in the preventative and treatment measures.

**【Key words】** Endoscopic submucosal dissection Delayed postoperative bleeding Complication Risk factors Treatment

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是内镜下治疗消化道早期癌症的首选方法之一。与传统外科手术相比,ESD具有侵袭性小,术后患者恢复快、住院时间短等优点,但该技术难度大、耗时长,可出现出血、穿孔及狭窄等并发症。其中出血分为术中出血和术后迟发性出血(delayed postoperative bleeding, DPPB),ESD术后DPPB是指ESD术后患者血红蛋白下降超过20 g/L,或者创面明显出血。多发生在术后24 h内,亦有部分患者的出血发生在术后24 h至2周内。根据文献报道,胃部ESD术后DPPB的发生率为1.8%~15.6%<sup>[1]</sup>,结直肠ESD术后DPPB的发生率为2.7%~8.1%<sup>[2-4]</sup>。虽然在大多数情况下,内镜下止血可以控制ESD术后DPPB,但它可能导致失血性休克等严重后果。即使使用抑酸剂和预防性止血等预防方法,也不能完全避免ESD术后DPPB。虽然有关ESD术后DPPB的相关危

险因素和预防方法已有大量报道,但仍有许多问题未得到解决。本文主要围绕DPPB的危险因素和防治进行相关总结和述评。

### 1 ESD术后DPPB的危险因素

目前主要的研究表明,DPPB的主要危险因素为:长期服用抗血栓类药物、ESD手术病变本身、合并需血液透析的慢性肾脏疾病、手术时间>60 min等,其中以长期服用抗血栓类药物报道最多,合并慢性肾脏疾病发生DPPB的风险最高<sup>[5]</sup>。

#### 1.1 服用抗凝、抗血小板药物

自口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOAC)问世以来,其在处方抗凝药物中的使用比例逐渐增高,DOAC是严重消化道出血的危险因素<sup>[6]</sup>。报道显示,华法林或肝素桥接口服抗凝药物与ESD术后DPPB相关<sup>[7]</sup>。HIROAKI等<sup>[1]</sup>的研究显示,服用抗凝药物的患者延迟出血的发生率(19.5%)明显高于仅服用抗血小板药物的患

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: minmin823@sina.com

者(12.5%)或未服用抗血栓药物的患者(5.6%)。OGIYAMA等<sup>[8]</sup>研究指出,DOAC组DPPB率高于华法林组(23.3% vs. 11.4%),但差异无统计学意义。华法林服用者和DOAC服用者发生DPPB的时间均较晚,平均分别为6.9 d和9.4 d。

在使用抗凝药物的患者中,结直肠ESD术后发生DPPB的风险较高,且DPPB发生较晚。HARADA等<sup>[9]</sup>研究指出,DOAC组出血率(16.0%)高于华法林组(7.7%),但差异无统计学意义,与OGIYAMA等<sup>[8]</sup>的研究一致。但该研究还指出抗凝药物组出血率(11.8%)高于无抗凝药物组出血率(6.6%),差异无统计学意义。因此,虽然服用抗凝剂患者的ESD术后DPPB率较高,但在结直肠ESD治疗中是可行的。

FURUHATA等<sup>[10]</sup>在研究中提出,服用抗血栓药物史是胃早癌患者ESD术后DPPB的独立危险因素。HARADA等<sup>[9]</sup>研究表明服用小剂量阿司匹林(LDA)的情况下接受胃ESD的患者DPPB率为6.9%,持续或间断服用LDA组间出血率差异无统计学意义。但亦有研究显示<sup>[11]</sup>,在不停止服用LDA的情况下,胃ESD可以安全地完成,该研究中LDA组术后出血率为1.9%。

目前,术前不停用阿司匹林是否是ESD术后DPPB的危险因素仍有争议。在临床上应当按照个体化方案,对不同风险患者进行分层和术前评估,酌情延长或缩短停用时间以及考虑其他药物替代方案,术后对患者进行进一步评估,密切观察并及时恢复使用抗凝药物。

## 1.2 ESD手术病变本身因素

ESD的操作难度可能与病变位置、大小、解剖因素、术者手术经验和患者配合不良等多种因素有关。术前需充分评估病变位置、解剖结构及血管供应等情况,根据操作者的经验,规范化地进行手术操作,避免不必要的人为损伤和干扰因素。

在困难的ESD过程中,更容易发生黏膜下层或固有肌层的血管损伤<sup>[12]</sup>。研究显示术中胃窦出血发生率低于胃体中上部出血,因此一般不会对ESD术中和术后对胃窦部进行预防性凝血。然而在ESD术后早期,胃窦收缩和胆汁或消化酶从十二指肠回流,可带来较高的胃窦部早期术后出血发生率<sup>[13]</sup>。因此,ESD术后在人工溃疡床上预防性处理裸露血管对预防术后出血很重要。另外,术后DPPB与病变位于胃中上部三分之一密切相关<sup>[14]</sup>。这主要与其解剖位置有关,该部位血管丛丰富,且需倒镜观察和操作,可能存在术中预防止血不充分;此外,局部大量胃酸分泌,人工溃疡面愈合不良,亦可导致术后出血发生率增高<sup>[15]</sup>。

YAMAMOTO等<sup>[3]</sup>在对结直肠癌ESD术后DPPB相关分析中发现,肿瘤位置(结肠3.1% vs. 直肠9.3%,  $P < 0.05$ )与ESD术后DPPB显著相关。多因素logistic回归分析显示,直肠病变、组织学恶性肿瘤是结直肠病变ESD术后DPPB的独立危险因素<sup>[3]</sup>。SUZUKI等<sup>[16]</sup>研究发现,盲肠病变较结肠其他部位,DPPB发生率高。

ESD术后DPPB亦与病变直径及浸润深度相关<sup>[17]</sup>。由于扩大了对较大病变的适应症,临床上病变范围较大的ESD越来越多。HYEONG<sup>[18]</sup>等研究显示,在单因素分析中,病变直径 $\geq 20$  mm、切除直径 $\geq 30$  mm、伴有浸润等因素差异有统计学意义;在多变量分析中,切除直径 $\geq 30$  mm( $OR = 2.027$ ; 95%CI: 1.021 ~ 4.026;  $P = 0.044$ )、伴有浸润( $OR = 1.870$ ; 95%CI: 1.056 ~ 3.313;  $P = 0.032$ )与术后DPPB密切相关。引起更多出血的原因主要是由于大面积ESD术后导致了更多的血管暴露在溃疡基底上。

## 1.3 合并需血液透析的慢性肾脏疾病

据文献<sup>[5]</sup>报道,需要血液透析的慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者ESD术后DPPB的发生率可高达33.3%。CKD组较非CKD组有更多出血事件发生的倾向( $P = 0.052$ ),住院时间显著延长( $P = 0.001$ )。在亚组分析中,3期CKD患者与非CKD患者的出血风险相当( $HR = 1.35$ ; 95%CI: 0.36 ~ 5.06;  $P = 0.654$ ),而4期( $HR = 5.79$ ; 95%CI: 1.52 ~ 22.0;  $P = 0.010$ )和5期( $HR = 4.80$ ; 95%CI: 1.58 ~ 14.6;  $P = 0.006$ )患者的出血风险高于非CKD患者。在多变量分析中,4/5期CKD是出血的重要危险因素( $HR = 4.99$ ; 95%CI: 1.32 ~ 18.8;  $P = 0.018$ )。NUMATA等<sup>[19]</sup>报道,在63例CKD患者的ESD预后评估中,血液透析患者中发生了2例ESD相关死亡:1例发生ESD后出血致股动脉梗死,1例发生肺泡出血。由于ESD后出血可能会导致继发性不良事件,因此需要对血液透析患者进行ESD后更仔细的处理。

## 1.4 手术操作

ESD虽然创伤小,但手术操作难度高,对术者技术要求高。多项研究<sup>[18, 20, 21]</sup>中已证实手术时间 $> 60$  min、操作者经验不足是ESD术后DPPB的独立危险因素。

另外,有回顾性分析研究发现,对人工溃疡面所见裸露血管未行预防性电凝是ESD术后DPPB的独立危险因素<sup>[20]</sup>。但过度电凝可导致消化道壁固有肌层和(或)浆膜层发生透壁性损伤,从而发生腹痛、腹肌紧张、发热、畏寒等炎症反应综合征,称之为ESD术后电凝综合征,其发生率为4.8% ~ 14.2%<sup>[22-26]</sup>。所以部分术者可能因避免发生后电凝综合征,而未行预防性电凝或电凝不充分,从而增加ESD术后DPPB的发生率。

## 2 DPPB的防治方法

目前预防DPPB的标准方案包括对ESD术后溃疡血管的预处理和应用质子泵抑制剂(PPIs)等。最新的研究也包括一些内镜下新的治疗方法,以期在术前、术中和术后全方位的对DPPB进行全程管控,尽量减少高危患者的暴露和风险。

### 2.1 术前进行风险预测评分

目前,临床上已有研究利用风险预测模型对患者术前进行评估以期降低术后DPPB发生率。TOYA等<sup>[27]</sup>报道了抗凝治疗和切除病变直径 $\geq 35$  mm的因素联合预测胃早癌ESD术后出血的有效性,但该研究的局限性在于统计样本量较小。另一项研究<sup>[28]</sup>建立了一种预测结直肠癌ESD术后出血的风险评分模型,在这个模型中,将直乙状结肠肿瘤的位置、抗血小板药物的使用和肿瘤 $\geq 30$  mm等3个因素纳入预测延迟出血的风险评分模型,但由于低事件率和小样本量,抗凝治疗和CKD的变量没有得到充分的评估,该模型的识别能力(c-statistic, 0.634)有限。

HATTA等<sup>[29]</sup>针对早期胃癌患者ESD术后出血进行了模型预测,确定了10个与术后DPPB相关的独立危险因素,并根据独立因素评分总和划分为低风险、中风险、高危和极高危,其判别能力c-statistic(0.70)刚达到满意值,可用于常规实践中,根据个体出血风险优化ESD患者的管理。对于低风险患者,建议缩短住院时间(如ESD术后3~4 d),这可能有助于降低住院成本。此外,加强对高危患者的监测可以防止出现严重情况,比如消化道大出血。

### 2.2 停用抗凝、抗血小板药物

在2016年欧洲消化内镜协会和英国消化内镜协会发布的《内镜操作期抗凝和抗血小板药物管理指南》<sup>[30]</sup>中指出,ESD为出血高危操作,推荐发生血栓的低危患者需提前5~7 d停用噻吩及吡啶类药物和华法林,48 h前停用口服抗凝药物。而高危患者需请心血管医师会诊,根据病情单药维持抗血小板药物,或根据病情行肝素桥接华法林<sup>[20]</sup>。2020年,日本内镜学会(Japan Gastroenterological Endoscopy Society, JGES)指南<sup>[31]</sup>推荐对将接受ESD/内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)的患者根据血栓栓塞风险分为高风险组和低风险组。对于服用抗栓药物(阿司匹林、硫吡啶)的患者,应仔细实施ESD/EMR操作,并应推迟操作,直到抗栓药物可以停用或推荐用阿司匹林或西洛他唑替代。如果凝血酶原时间-PT-INR(PT-INR)在控制水平之内,服用华法林联合抗血小板药物的患者,ESD/EMR可以在不停用华法林或用直接用DOAC代替华法林的情况下进行。因为口服抗凝剂作

用时间极短,可在手术当天停用。同时服用DOAC和抗血小板药而拟行ESD/EMR的患者,可在手术当天停用DOAC,以阿司匹林或西洛他唑替代。术后恢复使用抗栓药物后,需严密观察有无出血情况。在ESD/EMR期间,考虑停止或继续使用抗栓药物的风险和益处是很重要的。与胃ESD相比,结肠直肠EMR/ESD延迟出血的风险更低,且不致命。

### 2.3 应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)预防迟发性出血

胃部病变ESD术后需常规应用药物抑制酸分泌,促进人工溃疡修复,降低DPPB发生率。在一项低剂量PPIs预防ESD术后出血的多中心随机对照研究<sup>[32]</sup>中显示,间断低剂量组,ESD术后总出血发生率为13例(13/209)(6.2%);持续高剂量组,ESD术后总出血发生率为12例(12/205)(5.9%)。绝对风险降低(absolute risk reduction, ARR)为0.4%(95%CI: -4.2%~4.9%)。ESD术后1个月,低剂量组44例(21.1%),高剂量组39例(19.0%),差异无统计学意义。低剂量PPIs组住院费用低于高剂量PPIs组( $P=0.005$ )。间歇使用低剂量PPIs足以预防ESD术后出血,并降低了PPIs相关费用。

沃诺拉赞(vonoprazan)是一类钾竞争性酸阻断剂,用于治疗胃十二指肠溃疡。KANG等<sup>[33]</sup>提出,与PPIs相比,沃诺拉赞治疗ESD后的人工溃疡更快更有效。但YAMAMOTO等<sup>[34]</sup>的一项研究中指出,对于接受抗血栓治疗的患者,沃诺拉赞在预防胃ESD后延迟出血方面可能并不比常规PPIs更有效。因此,沃诺拉赞预防ESD术后出血的作用仍然需要更多证据支持。

### 2.4 对创面进行预防性止血处理

OGIYAMA等<sup>[35]</sup>一项研究发现,在分析的156个病变中,61个属于未闭锁组,95个属于闭锁组。延迟出血5例(3.2%),闭锁组DPPB发生率为0%(0/95),未闭锁组DPPB发生率为8.2%(5/61)( $P=0.008$ )。预防性关闭手术创面可降低DPPB风险,原因在于减少胃肠内容物的持续刺激,促进创面愈合。尤其对于大面积结直肠病变,预防性关闭ESD术后创面可防止DPPB。徐萍等<sup>[36]</sup>亦提出,组织牵拉夹联合金属夹能安全、有效的闭合ESD术后创面。

聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)和纤维蛋白胶的组织贴片是预防胃ESD术后DPPB最常用的方法之一。KIKUCHI等<sup>[37]</sup>研究中显示,贴片组DPPB发生率(2.6%, 1/38)低于常规组(14.1%, 12/85)。在倾向评分校正后的logistic回归分析中,贴片组的DPPB发生率往往低于常规组( $P=0.070$ )。常规组进行异体输血8例(8/85, 9.4%),贴片组未进行异体输血( $P=0.047$ )。自体纤维蛋白胶加

PGA贴片法可有效预防抗血栓治疗患者胃ESD后DPPB。

## 2.5 出现DPPB时首选内镜下止血

消化道病变ESD术后DPPB的治疗原则与急性消化道出血的原则相同,首选内镜下止血<sup>[38]</sup>。并建议结肠病变ESD术后出血患者在肠道准备完成后1~2 h内尽快行结肠镜检查,清晰的视野可提高止血成功率,有效控制穿孔感染的风险<sup>[21]</sup>。

## 3 小结

目前ESD技术在我国已广泛开展,并获得了良好的治疗效果,其治疗消化道病变,尤其是早期肿瘤方面优势明显,但如何有效控制术中及术后并发症是ESD手术得以长足发展的前提。本文首先通过分析ESD术后DPPB的危险因素,从服用抗凝药物、病变部位及大小和合并其他慢性疾病等方面,将目前对于导致DPPB的主要研究热点进行讨论,尽管目前对于抗凝药的停药还没有明确的定论,但围绕不同患者的个体化用药还是目前的主要观点,临床上应当重视此类患者的停药和恢复用药;另外对于术前病变的评估也进行了相关分析,对于指导术中的操作起到了一定的作用。其次,本文从DPPB的防治角度也进行了分析和论述,将目前主要的防治手段如停用抗凝药物、使用PPIs等最新的文献进行详细解读。

但目前关于合并其他慢性疾病(如高血压、伴有微血管及大血管病变的糖尿病以及伴有凝血功能障碍的肝硬化)等患者ESD术后DPPB发生率研究不足,同时相关患者术前评估、术后出血的防治措施等,目前尚无明确的指导意见。因此,临床医师合理利用风险预测模型,做好术前评估,严格把握手术适应症,操作规范,密切监测术后患者病情变化,及时处理各种并发症,个体化、精准化治疗,可有效提高ESD手术的安全性,使更多患者获益。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] HIROAKI S, KIMIHIRO I, DAI H, *et al.* The risks and characteristics of the delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric carcinoma in cases with anticoagulants. *Scand J Gastroenterol*, 2020, 55(10): 1253–1260.
- [2] YAMASHITA K, OKA S, TANAKA S, *et al.* Use of anticoagulants increases risk of bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*, 2018, 6(7): E857–E864.
- [3] YAMAMOTO K, SHIMODA R, OGATA S, *et al.* Perforation and postoperative bleeding associated with endoscopic submucosal dissection in colorectal tumors: An analysis of 398 lesions treated in Saga Japan. *Intern Med*, 2018, 57(15): 2115–2122.
- [4] CHIBA H, OHATA K, TACHIKAWA J, *et al.* Delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection: When is emergency colonoscopy needed? *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3): 880–887.
- [5] CHOI Y K, AHN J Y, NA H K, *et al.* Outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm in chronic kidney disease patients: Propensity score-matched case-control analysis. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 164–171.
- [6] CHUNG I K, LEE J H, LEE S H, *et al.* Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(7): 1228–1235.
- [7] VINOGRADOVA Y, COUPLAND C, HILL T, *et al.* Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: Cohort study in primary care. *BMJ*, 2018, 362: k2505[2022-03-29]. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2505>.
- [8] OGIYAMA H, INOUE T, MAEKAWA A, *et al.* Effect of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*, 2020, 8(11): E1654–E1663.
- [9] HARADA H, NAKAHARA R, MURAKAMI D, *et al.* The effect of anticoagulants on delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Surg Endosc*, 2020, 34(8): 3330–3337.
- [10] FURUHATA T, KAISE M, HOTEYA S, *et al.* Postoperative bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in patients receiving antithrombotic therapy. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 207–214.
- [11] HIDEAKI H, SATOSHI S, DAISUKE M, *et al.* Feasibility of gastric endoscopic submucosal dissection with continuous low-dose aspirin for patients receiving dual antiplatelet therapy. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(4): 457–468.
- [12] CHOI C W, KIM H W, KANG D H, *et al.* Clinical outcomes of second-look endoscopy after gastric endoscopic submucosal dissection: Predictive factors with high risks of bleeding. *Surg Endosc*, 2014, 28(7): 2213–2220.
- [13] 丁梁, 陈伟, 俞静华, 等. 早期胃癌内镜黏膜下剥离术中出血分级评估及相关因素分析. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2021, 8(2): 51–56.
- [14] HAMADA K, UEDO N, TONAI Y, *et al.* Efficacy of vonoprazan in prevention of bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers: a prospective randomized phase II study. *J Gastroenterol*, 2019, 54(2): 122–130.
- [15] 蓝燕芬, 方超英, 郑晓玲. 消化道早期癌内镜黏膜下剥离术后出血的危险因素分析. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(12): 906–910.
- [16] SUZUKI S, CHINO A, KISHIHARA T, *et al.* Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasms. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1839–1845.
- [17] IKEDA R, HIRASAWA K, SATO C, *et al.* Third-look endoscopy prevents delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection under antithrombotic therapy. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(41): 6475–6487.
- [18] HYEONG S N, CHEOL W C, SU J M, *et al.* Risk factors for delayed bleeding by onset time after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2674[2022-03-29]. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2505>.

- 1038/s41598-019-39381-1.
- [19] NUMATA N, OKA S, TANAKA S, *et al.* Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(10): 1632–1637.
- [20] 国家消化内镜专业质控中心, 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 等. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020, 无锡). *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(6): 390–403.
- [21] KATAOKA Y, TSUJI Y, SAKAGUCHI Y, *et al.* Bleeding after endoscopic submucosal dissection: Risk factors and preventive methods. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(26): 5927–5935.
- [22] 王明珠, 谭诗云, 罗和生, 等. 结直肠病变内镜黏膜下剥离术后电凝综合征的危险因素分析. *中华全科医师杂志*, 2016, 15(9): 698–701.
- [23] WANG M Z, TAN S Y, LUO H S, *et al.* Risk factors of electrocoagulation syndrome after endoscopic submucosal dissection in patients with colorectal lesions. *Chin J Gen Pract*, 2016, 15(9): 698–701.
- [24] 孙迪, 齐志鹏, 钟芸诗, 等. 结直肠内镜黏膜下剥离术后电凝综合征临床特征及危险因素分析. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(6): 662–665.
- [25] ARIMOTO J, HIGURASHI T, KATO S, *et al.* Risk factors for postcolorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) coagulation syndrome: A multicenter, prospective, observational study. *Endosc Int Open*, 2018, 6(3): E342–E349.
- [26] ITO S, HOTTA K, IMAI K, *et al.* Risk factors of postendoscopic submucosal dissection electrocoagulation syndrome for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(12): 2001–2006.
- [27] TOYA Y, ENDO M, OIZUMI T, *et al.* Risk factors for post-gastric endoscopic submucosal dissection bleeding with a special emphasis on anticoagulant therapy. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(2): 557–564.
- [28] SEO M, SONG E M, CHO J W, *et al.* A risk-scoring model for the prediction of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(5): 990–998.e2.
- [29] HATTA W, TSUJI Y, YOSHIO T, *et al.* Prediction model of bleeding after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: BEST-J score. *Gut*, 2021, 70(3): 467–484.
- [30] VEITCH A M, VANBIERVELIET G, GERSHLICK A H, *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. *Endoscopy*, 2016, 48(4): 385–402.
- [31] TANAKA S, KASHIDA H, SATIO Y, *et al.* Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*, 2020, 32(2): 219–239.
- [32] YANG L, QI J, CHEN W, *et al.* Low-dose PPI to prevent bleeding after ESD: A multicenter randomized controlled study. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111251[2022-03-29]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111251>.
- [33] KANG H, KIM BJ, CHOI G, *et al.* Vonoprazan versus proton pump inhibitors for the management of gastric endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e15860[2022-03-29]. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015860>.
- [34] YAMAMOTO S, TAKAYAMA H, SHIMODATE Y, *et al.* Effect of vonoprazan on delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasia among antithrombotic drug users: A single-center, single-arm prospective observational case control study. *Acta Med Okayama*, 2020, 74(3): 245–250.
- [35] OGIYAMA H, TSUTSUI S, MURAYAMA Y, *et al.* Prophylactic clip closure may reduce the risk of delayed bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open*, 2018, 6(5): E582–E588.
- [36] 徐萍, 张国新, 叶必星, 等. 组织牵拉夹联合金属夹在闭合内镜黏膜下剥离术后创面中的应用. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(12): 923–925.
- [37] KIKUCHI D, LIZUKA T, MAKINO S, *et al.* Utility of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheet for preventing delayed bleeding associated with antithrombotic therapy after gastric ESD. *Endosc Int Open*, 2019, 7(11): E1542–E1548.
- [38] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围手术期指南. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(12): 837–851.

(2021-07-31收稿, 2022-04-19修回)

编辑 汤洁