

# 治疗消化道早癌 EMR 与 ESD 两种术式的并发症及处理

李梦颖 齐健

【关键词】EMR;ESD;并发症;处理

doi:10.3969/j.issn.1004-5511.2019.05.003

【中图分类号】R735

【文献标识码】A

【文章编号】1004-5511(2019)05-0473-04

内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗消化道早期癌及癌前病变的有效方法,与外科手术相比,其具有创伤性小、并发症少、住院时间短、费用低等优点。与EMR相比,ESD的操作要求更高、操作风险更大、并发症的发生率更高,更为严重。但随着内镜器械的不断研发改良及内镜操作技术的精进,以及加强了对并发症的预防和控制,使EMR、ESD治疗并发症的发生率不断下降。本文将概述EMR、ESD术中、术后并发症的防治及进展,供临床参考。

## 1 出血

出血是内镜诊疗最常见的并发症。根据出血时间的不同可以将其分为术中出血和术后迟发性出血两种。术中出血指术中需要止血治疗的局部创面出血;术后迟发性出血指术后30天内出现呕血、黑便等症状。EMR和ESD是在黏膜下层进行切开和剥离,黏膜下层血管丰富,出血在所难免,少量出血经内镜下处理多能迅速止血;急性大出血是指手术当日或次日血红蛋白较术前下降20 g/L及以上,需紧急处理。术中急性大出血是指术中活动性渗血或喷射性出血,需内镜下紧急止血,若内镜下止血困难,需中断手术和(或)输血治疗。迟发性大出血指术后30天内出现呕血、黑便或血便,血红蛋白下降20 g/L及以上,或伴有血流动力学不稳定,需再次行内镜下止血和(或)输血治疗。

国内文献报道<sup>[1,2]</sup>,食管EMR出血率1.52%~11.7%,迟发性出血率0%~7.04%,ESD术中出血率为22.9%~59.6%,迟发性出血率为0%~4.88%;胃的ESD术中急性大量出血率为0.6%~22.1%,迟发性出血发生率为0.5%~15.6%;结直肠EMR术中出血率为1.8%~18%,术后出血率0.2%~7.2%,ESD术后出血率为0%~3.6%。食管EMR出血与病灶大

小有关<sup>[3-5]</sup>,当病灶>20 mm时出血的风险明显增加,并且利用混合电流切除者易发生术中出血,凝固电流切除者易发生迟发性出血。而食管ESD出血不仅与病灶大小有关,还与病变部位、类型、剥离层次、病变的黏连程度、血管分布、操作者的熟练程度等相关。胃ESD出血的危险因素为病变直径>40 mm,位于胃上部、合并溃疡等。结直肠ESD出血的危险因素为病变的大小,病变的部位,当病变>2 cm、位于低位直肠时出血的风险更高。总之,对于消化道病变行EMR、ESD治疗时,其出血的风险与病变大小、病变部位、病变层次、操作者的技术等密切相关。

**1.1 术前出血预防 停药抗凝药:**术前使用抗血小板药物及抗凝药物会造成EMR、ESD出血。因此建议对口服抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛),行抗凝(华法林、肝素)治疗的患者,术前需行出血和血栓栓塞风险评估,对于低危血栓栓塞者,术前停用抗血小板药物至少5 d,停用华法林至少5 d,使得INR降低至1.5以下;肝素至少停用1 d;对于高危血栓栓塞患者药物的调整,则需要多学科会诊,优化治疗方案。

**控制血压:**血压的控制情况也会对EMR、ESD术中及术后的出血率造成影响。因此术前将血压控制在正常水平,术中则有效镇静避免血压出现大的波动,当血压明显升高时,可使用降压药物将收缩压控制在120~140 mmHg水平,可减少出血风险。术后维持血压在正常水平。

**术前用药:**研究表明<sup>[6,7]</sup>行胃ESD治疗前使用质子泵抑制剂(PPI)可降低出血风险,原因是PPI使用降低了胃内pH,有利于治疗过程中出血处的凝血,但是目前没有研究表明术前3 d使用PPI其预防出血的效果优于术前1 d使用PPI,因此建议在行EMR、ESD治疗的当天或前一天开始使用PPI。EMR、ESD治疗结束后也需抑酸药物预防出血发生,目前认为PPI是术后预防出血和促进人工溃疡愈合的首选药物,疗程4~8周,且联合使用抗酸药物(铝碳酸镁、氢氧化铝)、胃黏膜保护剂(瑞巴派特、硫糖铝)效果更好<sup>[8]</sup>。而对于止血药物,因其疗效不确切,且有致血栓风险,不推荐作为一线用药使用。

**1.2 术中出血 进行EMR、ESD的过程中发生出血**

作者单位:430000 湖北武汉,武汉市中心医院超声科(李梦颖);

430071 湖北武汉,武汉大学中南医院消化内科(齐健)

通信作者:齐健,副主任医师,副教授,硕士生导师,E-mail:qiqideli-zi@163.com

难以避免。术中预防出血比止血更为重要,盲目的止血容易引起穿孔。

充分黏膜下注射,预处理血管:在操作过程中,行黏膜下注射时确保病变有效抬举,与肌层分离良好,可减少出血的发生;充分黏膜下注射可暴露黏膜下血管,直径小于 1 mm 的静脉血管可使用切开刀预先电凝,再切断,直径较粗的静脉血管或小动脉,应予电凝钳电凝预处理,防止出血。

术中电凝止血:在注射过程中发生的出血一般无需特殊处理,若出血不能自行停止,可行黏膜切开后行止血处理;行病变周围黏膜切开时及剥离过程中发生出血时,首先用生理盐水冲洗,明确出血部位,注意保持视野清晰,若出血量大,可以使用生理盐水或 2% 冰去甲肾上腺素冲洗创面,使微血管收缩,可进一步明确出血部位,有效止血,虽然此方法简便、不良反应少,但对高龄合并心血管疾病的患者而言,使用过程中仍需谨慎。Kim 等<sup>[9]</sup>报道一例因使用去甲肾上腺素导致急性心肌梗死。静脉小血管的出血,可使用切开刀凝固止血;动脉血管出血,可使用止血钳止血,保证剥离时无出血。

处理创面出血及血管残端:剥离完成后,出血则处理原则与周围黏膜切开发生出血相同,并需仔细观察创面的血管残端,充分电凝,预防迟发性出血。因为食管和大肠壁较薄,通过电凝止血会导致迟发性穿孔,可使用双极止血钳,并尽可能减少止血钳与周围正常黏膜、肌层接触。

**1.3 迟发性出血** 术后治疗预防出血:迟发性出血与术中出血相同,应以预防为主,因此要求行 EMR、ESD 治疗术后的患者注意休息、避免活动,根据术中情况确定禁食、禁饮的时间,密切注意患者生命体征情况,观察患者有无呕血、黑便、头晕、乏力、腹痛、肠鸣音是否活跃,监测血常规,观察血红蛋白和红细胞压积变化。关于是否对 ESD 术后 1 天的患者行常规内镜检查,研究表明 ESD 术后第 1 天行常规内镜检查未能减少术后迟发性出血的风险,故不推荐<sup>[10,11]</sup>。

迟发性出血要早期识别及处理:一旦考虑有迟发性出血,一般予以补液、抑酸、止血等治疗,若为少量出血可继续保守治疗,若保守治疗无效,出血量 > 100 ml,则应行内镜下紧急止血,ESD 术后引起出血的止血的首要方法是内镜下止血。内镜下止血的治疗方法主要有局部药物喷洒、热凝法、机械法。若出血仍不能停止,则需介入治疗或外科手术干预。

止血有以下几种:

1) 电凝止血:是通过电极与出血部位相接触时产生大量热能使蛋白质凝固、血管收缩从而达到止血目的。电凝止血适用于喷射状出血、活动性渗血、有半球形血管显露及散在出血的情况。迟发性出血出现血流动力学不稳定,需要内镜下治疗时,一般为上述

血管性出血,电凝止血是内镜下最可靠的止血方式。首先应明确出血部位,当出血量大时,出血部位多为血凝块及新鲜出血覆盖,难以止血,此时需迅速通过附送水内镜冲洗创面,吸出新鲜血液及血凝块,血凝块较大难以清除时,可使用圈套器或螺旋网篮帮助清除,暴露出血部位后以电凝钳电凝止血;若出血部位位于重力低位,出血量大,速度快,出血部位难以暴露,可通过改变患者体位,协助暴露出血部位后,予以电凝止血。应当注意过度电凝易导致穿孔的发生,特别是在食管和结直肠手术过程中,应注意轻提电凝钳,减少电凝对固有肌层及更深层管壁的损伤。

2) 内镜下机械止血:机械止血主要是通过对血管或周围组织的压迫达到止血目的,包括内镜下使用止血夹、圈套结扎。对于反复电凝仍难以止血的活动性出血、电凝止血容易造成穿孔的部位,如十二指肠降部,可使用内镜下机械止血。目前应用最为广泛的是金属夹止血,根据金属夹是否通过内镜钳道,将金属夹分为两大类,即 TTSC (Through the scope clip) 和 OTSC (Over the scope clip)。金属夹止血可应用于活动性出血或动脉搏动性出血。TTSC 操作相对于 OTSC 更为方便,并且止血夹在体内停留时间更短,一般无需人工移除,患者无需进行二次胃肠镜检。但其钳夹力及止血范围不如 OTSC 强大,研究表明<sup>[12]</sup>,TTSC 的闭合内径约在 7 ~ 8 mm,OTSC 的闭合内径可达 10 ~ 14 mm,TTSC 止血失败的患者行 OTSC 治疗能达到止血的目的。因此,部分专家认为可将 OTSC 作为 TTSC 的补救措施<sup>[13-16]</sup>。

3) 局部药物喷洒:适用于非动脉性出血,尤其是弥漫性渗血者。常用药物包括凝血酶、去甲肾上腺素冰盐水、5% ~ 10% 孟氏液和 5% 精氨酸钠溶液,以及生物蛋白胶等。操作时,先行内镜找到出血部位、观察出血情况,然后,通过活检孔送入导管,调整导管前端位置,对准出血灶,自重力方向的高位,直视下喷洒止血药物,留镜观察,若仍有出血,可再次用上述药物同剂量或半剂量喷洒,直至出血停止。

4) 介入治疗:主要是通过栓塞剂栓塞出血的动脉,使得动脉血流量减少,降低动脉压力,促进凝血和血栓形成,主要用于胃、肠内镜止血失败病例,食管供血来源丰富,介入止血疗效欠佳。

5) 联合治疗:对于迟发性出血常需联合两种或以上的办法进行止血,例如电凝止血和内镜下机械止血。

6) 外科手术:对内科保守治疗、内镜下止血无效的患者,应及时给予生命支持,适时手术治疗。

## 2 穿孔

穿孔是 EMR 和 ESD 术中、术后的常见并发症,随着内镜缝合技术的发展,穿孔的修补已日臻完善,关

键在于及时发现。若术中出现气腹、气道压增高、二氧化碳浓度持续增高应考虑术中出现穿孔,此时,应仔细检视所有创面,是否发生穿孔;术中内镜下发现穿孔或术后出现剧烈腹痛、腹膜刺激征、气胸、呼吸困难,腹部 X 线或 CT 提示游离气体,均显示为消化道穿孔。

根据穿孔的时间,EMR 和 ESD 的穿孔分为术中穿孔和迟发性穿孔,前者指在手术过程中发生的穿孔,后者是指在操作完成后 1 d~2 d 内发生的穿孔。根据穿孔部位的不同,消化道的穿孔又分为食管穿孔、胃穿孔、小肠穿孔、结肠穿孔,其中以食管穿孔最多见(51%)。穿孔的主要危害在于消化道内的微生物、消化液、分泌物进入胸腹腔引起胸腹腔感染。穿孔时间越长,污染越严重,修补则越困难,肠道微生物众多,穿孔若不能及时发现,超过 24 h 处理,常需外科手术,并难以一期缝合,应尽力避免。ESD 或 EMR 造成的穿孔以急性穿孔为主,其治疗的主要目的为早期识别穿孔、闭合穿孔及控制污染等。

**2.1 穿孔预防** 目前研究发现<sup>[7,17,18]</sup>,影响 ESD 或 EMR 穿孔的因素包括:操作者经验、病变大小、有无溃疡、创面处肌层有无暴露、CO<sub>2</sub> 气体使用、预防性夹闭肌层破损处等,其中操作者的经验与穿孔发生的相关性最大。根据文献报道<sup>[19]</sup>,对于结直肠的 EMR 和 ESD 而言,复杂的 EMR 和 ESD、使用热活检钳、肿瘤体积大、病变纤维化是穿孔的危险因素,黏膜下注射透明质酸是保护性因素,并且在操作过程中注意抽吸肠内空气有助于预防肠道穿孔的发生。此外,胃肠道的清洁度与内镜操作密切相关,清洁度不佳影响穿孔部位的暴露,应予以足够重视。因此我们认为对于穿孔的预防主要有以下几点:①术前做好肠道的清洁工作;②术中注意黏膜下注射时,保障黏膜下层能隆起一定的高度,与肌层充分分离;③借助透明帽的作用,充分显露黏膜下层,并注意保持切开刀切割的方向和与固有肌层的角度;④在操作过程中注意抽吸消化道内的气体,减轻胃肠道内压力。用 CO<sub>2</sub> 代替空气注入到消化道内可减轻管腔内的压力,避免穿孔的发生。

**2.2 术中穿孔** 术中穿孔根据穿孔部位和穿孔大小等不同采用不同处理方法。

1) 内镜下治疗:穿孔发生后若无大量腔内容物泄漏到纵隔、腹腔、盆腔中,应首先明确有无内镜治疗的可能性。当穿孔微小时,可继续完成 ESD 手术,再行修补,气腹明显,影响消化道管腔充盈,操作困难时,可予注射器腹腔穿刺排气,尽快结束手术,修补创面穿孔。当胃穿孔直径 <1 cm 时,多能经金属夹夹闭穿孔处达到闭合的目的,成功率高达 98.3%;当胃穿孔直径 >1 cm 时,还可以通过内镜吸引网膜至胃内,将其作为补片后用金属夹缝合或荷包缝合、多个金属夹缝合。使用该金属夹时,应保持夹子与穿孔区域接触的角度为 60~90°,夹子两脚应顶紧穿孔部位的两侧

黏膜,使病灶与毗邻黏膜箍紧。当夹子直立于黏膜上时,则提示放置成功。食管、大肠无网膜,若无法通过内镜治疗夹闭穿孔,则需要手术治疗。

2) 辅助器械治疗:目前除了常规使用金属夹外,又研究开发出更多特殊的内镜夹用于穿孔处的闭合,如:QuickClip2、OTSC(Over the scope clip)、Resolution clip 以及 Tri-Clip/Instinct clip、Overstitch 缝合系统、T-tag 及改进 T-tag 等。目前应用较为广泛的是 OTSC。在内镜操作过程中,术者可在内镜前段安装透明帽,然后将 OTSC 安装于透明帽内,通过负压吸引将组织吸入透明帽内后释放 OTSC 从而达到夹闭组织的目的。OTSC 可不受内镜管道限制,其体积更大,翼展可达 12 mm,咬合内径可达 10~14 mm。研究报道称<sup>[20,21]</sup>,OTSC 可用于夹闭 30 mm 以内的消化道穿孔。此外,由于 OTSC 为锯齿状结构,其咬合齿间可供血流通过,因而不会造成组织缺血性损伤,其对消化壁二次损伤更小。彭学等<sup>[22]</sup>回顾性分析了 11 例因胃和十二指肠球部固有肌层占位病变行全层切除后导致穿孔,通过 OTSC 缝合的患者病例资料发现,其临床治疗成功率为 100%,肯定了 OTSC 在内镜治疗中的价值。Timo Weiland 等<sup>[23]</sup>对 17 篇关于 OTSC 在医源性穿孔作用文献的进行分析,显示 OTSC 在术中闭合的成功率在 80%~100%,最终成功率在 57%~100%,造成闭合失败的主要原因是闭合口边缘发生纤维化或炎症。并且在《欧洲消化内镜学会白皮书:医源性穿孔的内镜诊断和管理》指南中,欧洲胃肠道内镜学会(ESGE)指出,胃食管穿孔直径 ≤10 mm 时,推荐使用 TTSC 内镜夹治疗,穿孔直径 >10 mm 选用 OTSC 吻合夹、网膜修补术或者联合使用圈套器和 TTSC 内镜夹。除了特殊内镜夹外,支架这种辅助器械也用于穿孔的治疗,包括部分及全部覆膜自膨金属支架、自膨塑料支架、可降解生物材料支架等。

3) 与气相关并发症:在食管进行 EMR、ESD 操作中发生穿孔并出现皮下气肿时,气道压力持续增高,气胸影响氧饱和度或血流动力学时,应立即停止内镜下治疗,吸尽胃、食管腔中的气体和液体,予以穿孔修补,必要时先予胸腔闭式引流,再尽快修补穿孔。术后与心胸外科医生密切合作,予以禁食禁饮、补液、胃肠减压、抗感染等治疗,监测患者体温、呼吸、循环、炎症指标等的变化情况,行胸部 X 线或 CT 检查。并且根据纵隔气肿、胸腔积气、胸腔积液的情况予以抽液、排气处理,一般穿孔闭合的时间为 3~30 d,待胃肠道造影明确穿孔完全闭合后开始进食。胃穿孔一旦发生,气体漏入腹腔中形成气腹,造成腹腔压力升高、膨胀明显,影响内镜下操作,因此对于影响内镜操作或患者生命体征的明显气腹,应立即予以腹腔穿刺排气处理。可经腹超声引导下采用带侧孔的 14 G 的穿刺针进行腹腔穿刺减压。

**2.3 迟发性穿孔** 迟发性穿孔是一种少见的并发症,发生率为 0.1% ~ 0.45%,多发生在 ESD 术后 1 ~ 2 d。若术后患者出现腹痛、腹胀、发热等腹膜刺激征症状,应及时行胸片、腹部立位平片或胸、腹部 CT 检查,明确是否发生迟发性穿孔。研究发现<sup>[24]</sup>,迟发性穿孔可能与 ESD 治疗期间电灼烧或反复电凝,造成管壁缺血组织坏死有关。因此,在 ESD 期间宜避免过度的电灼烧或反复电凝。迟发性穿孔若发生于食管,在无管腔外脓腔形成时,可予内镜下金属夹或 OTSC 及时修补;若有食管纵隔瘘、脓腔形成时,应充分引流,胃肠减压,穿孔可自行愈合;迟发性穿孔若发生于胃内,多可通过内镜修补、胃肠减压,使创面愈合;迟发性穿孔若发生于肠道,由于感染发生早,不易控制,大多数需行外科手术治疗,少部分可内镜下修补和保守治疗。

此外,EMR、ESD 治疗中还有胃肠镜检查及麻醉相关风险,插管麻醉患者术后应予监护、吸氧,保持清醒 6 h 以上,在此不加赘述。

#### 参考文献

- 1 北京市科委重大项目早期胃癌治疗规范研究专家组,柴宁莉,翟亚奇,等.早期胃癌内镜下规范化切除的专家共识意见(2018,北京)[J].中华胃肠内镜电子杂志,2018,(02):49-60.
- 2 李鹏,王拥军,陈先勇,等.中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年·北京)[J].中国实用内科杂志,2016,(1):20-33.
- 3 Chua T, Fukami N. Upfront endoscopic submucosal dissection for superficial squamous cell carcinoma is superior to upfront surgical therapy[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 88(4):634zhongg-636.
- 4 Baek I H, Kim K O, Choi M H, et al. What Is Most Important to the Endoscopist for Therapeutic Plan? Morphology versus Pathology: A Nationwide Multicenter Retrospective Study in Korea[J]. Am Surg, 2018, 84(5):644-651.
- 5 吴正奇,李世华,张志镒,等.内镜下治疗早期胃癌及癌前病变的安全性分析[J].中国微创外科杂志,2014,(11):977-980.
- 6 Wang J, Zhu X N, Zhu L L, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(26):2878-2885.
- 7 Ishida R, Kanaji S, Maehara R, et al. Significance of Additional Gastrectomy Including Endoscopic Submucosal Dissection Scar for Gastric Cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38(9):5289-5294.
- 8 Asakuma Y, Kudo M, Matsui S, et al. Comparison of an ecabet sodium and proton pump inhibitor(PPI) combination therapy with PPI alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection(ESD) - induced ulcers in early gastric cancer; prospective randomized study [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(94-95):1270-1273.
- 9 Nam H S, Kim H W, Choi C W, et al. Characteristics of overlooked synchronous gastric epithelial neoplasia after endoscopic submucosal dissection[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(39):e12536.
- 10 Pagitz M, Koch M, Hausmann J, et al. [High - Quality Endoscopic Mucosal Resection - The Process Explained] [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(14):1032-1038.
- 11 Feczko A F, Louie B E. Endoscopic Resection in the Esophagus[J]. Thorac Surg Clin, 2018, 28(4):481-497.
- 12 Weiland T, Fehlker M, Gottwald T, et al. Performance of the OTSC System in the endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal perforations; a systematic review [J]. Surg Endosc, 2013, 27(7):2258-2274.
- 13 Meier A, Eigler A. [New endoscopic methods; hemostasis by over - the - scope clip (OTSC) and endoscopic full - thickness resection with the Full Thickness Resection Device (FTRD)] [J]. MMW Fortschr Med, 2018, 160(12):61-64.
- 14 Schempf U, Kratt T, Hoetker M, et al. OTSC - assisted resection of a duodenal neuroendocrine tumor; a case report [J]. Z Gastroenterol, 2015, 53(3):205-207.
- 15 Schurr M O, Hartmann C, Ho C N, et al. An over - the - scope clip (OTSC) system for closure of iatrogenic colon perforations; results of an experimental survival study in pigs [J]. Endoscopy, 2008, 40(7):584-588.
- 16 Honegger C, Valli P V, Wiegand N, et al. Establishment of Over - The - Scope - Clips(OTSC(R)) in daily endoscopic routine [J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(2):247-254.
- 17 Saitoh T, Takamura A, Watanabe G. Endoscopic and clinicopathological features of intramucosal, histologically mixed - type, low - grade, well - differentiated gastric tubular adenocarcinoma with the potential for late - onset lymph node metastasis [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1):189.
- 18 Jung D H, Youn Y H, Kim J H, et al. Secondary endoscopic submucosal dissection for locally recurrent or incompletely resected gastric neoplasms [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(33):3776-3785.
- 19 Song S, Feng M, Zhou H, et al. Submucosal Tunneling Endoscopic Resection for Large and Irregular Submucosal Tumors Originating from Muscularis Propria Layer in Upper Gastrointestinal Tract [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018, 28(11):1364-1370.
- 20 Kirschniak A, Subotova N, Zieker D, et al. The Over - The - Scope Clip(OTSC) for the treatment of gastrointestinal bleeding, perforations, and fistulas [J]. Surg Endosc, 2011, 25(9):2901-2905.
- 21 Galizia G, Napolitano V, Castellano P, et al. The Over - The - Scope - Clip(OTSC) system is effective in the treatment of chronic esophagojejunal anastomotic leakage [J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(8):1585-1589.
- 22 彭学, 谢霞, 樊超强, 等. OTSC 金属夹系统在消化道内镜治疗中的应用 [J]. 局解手术学杂志, 2017, (01):26-29.
- 23 Fischer A, Hoppner J, Utzolino S, et al. Over - the - scope clip (OTSC) closure of a gastrobronchial fistula after esophagectomy [J]. Endoscopy, 2014, 46 Suppl 1 UCTN:E638-E639.
- 24 Nam H S, Choi C W, Kim S J, et al. Endoscopic predictive factors associated with local recurrence after gastric endoscopic submucosal dissection [J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(8):1000-1007.

(收稿日期:2018-12-01)