

不明原因消化道出血的诊治进展

冯业全¹综述,高青²审校(1.重庆市渝北区中医院内科 401120;2.重庆医科大学附属第一医院 400016)

【关键词】 胃肠出血; 胃镜检查; 结肠镜检查

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.041 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0078-03

消化道出血是一种常见的症状,大部分消化道出血经胃镜或肠镜检查均能明确病因,但仍有近 5% 的患者无法明确,称之为不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB),即“经胃镜和结肠镜等常规检查未能发现出血部位的间歇性或持续性消化道出血”。其病变部位主要位于小肠,最常见的病因为血管畸形,其他则可见于平滑肌瘤、淋巴瘤、Meckel 憩室和小肠 Crohn 病等。OGIB 在临床上分为两种类型:(1)隐性出血,表现为反复的大便隐血试验阳性和(或)缺铁性贫血。(2)显性出血,表现为黑便或便血^[1]。现将近年来 OGIB 的诊治进展综述如下。

1 检查方法

1.1 内镜检查

1.1.1 重复胃镜、结肠镜检查 35%~75% 的消化道出血患者可于首次胃镜和(或)肠镜检查明确病因^[2],但由于内镜检查医生技术或经验的不足、检查最佳时机的错过、贫血、血容量减少及镇静药物的使用等原因导致首次检查未能发现出血部位。研究表明,尽管 OGIB 患者行胶囊内镜检查前已行胃镜、结肠镜、消化道钡餐等多项检查,但非小肠部位病变的漏诊率仍有 8%^[3]。故多数专家推荐行小肠检查前有必要重复胃镜或结肠镜检查,以审视和减少首次检查的漏诊率。

1.1.2 探头式小肠镜检查 探头式小肠镜于 1977 年发明,被用于 OGIB 需行全小肠检查的患者。其长度不一,最长可达 400 cm,一般镜长约 270 cm,镜身纤细柔软,由肠蠕动将其推进小肠,检查耗时约 6~8 h,到达回肠末端成功率约 80%,通过撤镜方式观察肠腔和黏膜情况。因无角度控制装置,须依靠压腹调整视野方向,因此难以观察到全部小肠黏膜,仅有 40%~70% 的肠黏膜能得到充分观察,阳性检出率为 40%~50%,无活检和治疗作用,常见的并发症有鼻出血、肠穿孔等^[4]。

1.1.3 传统推进式小肠镜检查 对已行胃镜和结肠镜检查而结果阴性的患者,可考虑行传统推进式小肠镜检查。该方法插入深度可达屈氏韧带后 15~160 cm 不等,相关研究发现其对 OGIB 的诊断率为 38%~75%,但在这部分病例中的 28%~75% 患者的出血部位仍为上消化道,可通过胃镜检查明确诊断^[5]。推进式小肠镜-小肠钡灌肠联合检查的应用可进一步改善对 OGIB 的诊断率,尽管仅能提高 8% 的阳性率,但可缩短小肠钡灌肠的插管时间、减少射线暴露量和镇静药物的使用量,并帮助诊断或排除血管畸形外的远端小肠病变^[6]。由于推进式小肠镜检查需专用外套管、检查时间长、患者痛苦、依从性较差,并可导致腹痛、急性胰腺炎、咽-食管-贲门黏膜撕裂症等并发症,因此该方法已逐渐被双气囊推进式小肠镜、胶囊内镜等方法所替代。

1.1.4 双气囊推进式小肠镜检查 2001 年,日本学者 Yamamoto 首次报道了使用双气囊推进式小肠镜进行全小肠的检查,与传统推进式小肠镜相比,其镜身先端部和外套管各多了一个用于固定肠腔的气囊,以避免内镜的结襻。操作者通

过对气囊交替充气、放气,滑行外套管和钩拉等操作,使镜身缓慢、均匀推进到深部小肠。双气囊推进式小肠镜可经口或经肛门进入,或两种方法结合使用,从而实现全小肠的检查。张晨莉等^[7]对 34 例 OGIB 患者行双气囊推进式小肠镜检查,结果表明经口进镜者中 63.6% 检出病灶,经肛门进镜者中 66.7% 检出病灶,单项进镜和双向进镜的总体检出率为 91.2%,高于小肠钡灌肠检查病变的总体检出率(50.0%)。国外研究表明,双气囊推进式小肠镜对整个小肠的完整检查率高达 86.0%,小肠出血的诊断率为 76.0%,并发症发生率为 1.1%。提示该方法的诊断率可与胶囊内镜相媲美^[8]。同时双气囊推进式小肠镜具有安全性较高、可控制镜头移动、有效选择观察病灶的视角、提供高质量图片、进行活检甚至治疗等特点,目前已广泛应用于临床。其主要缺点是依从性不如胶囊内镜,必要时需行二次操作,费时费力。

1.1.5 术中小肠镜检查 术中小肠镜主要适用于其他检查未能确诊、输血依赖或失血程度影响了其他检查的安全性,并考虑持续失血的危险大于手术风险的患者,可采用经口、经肛门或经胃肠道切口途径置入内镜。术中小肠镜检查通常认为是诊断小肠疾病的金标准,其诊断阳性率为 70%~93%^[9]。其缺点是需剖腹探查,手术风险大,手术切口可能成为再次出血的来源,故评估其临床转归意义仅为 41%^[1,10]。此外还可导致黏膜撕裂、腔内血肿、小肠缺血、小肠梗阻、压迫性溃疡等多种并发症。该方法最具创伤性,术前准备和术后恢复期长,并发症多,整个过程花费大,多发病灶往往因切除不全面而导致手术失败,故为二线或最终检查手段。

1.1.6 胶囊内镜检查 胶囊内镜是密闭的由具有生物适合性和抗消化液材料组成的塑料胶囊,大小为 27 mm×11 mm,每秒可捕捉 2 帧图像,电池可持续工作 6~8 h,整个过程可获取约 50 000 帧图像资料。其图像特点包括:140°视野、1:8 的放大率、1~30 mm 的视野深度、最小分辨率距离为 0.1 mm。2001 年 8 月获得美国食品和药品监督管理局认证,2002 年 10 月通过我国国家药品监督管理局获准在国内临床使用。自胶囊内镜应用于临床以来,多项研究提示其对小肠疾病的诊断具有显著优势,多位专家在 2005 年的国际胶囊内镜会议上达成共识,推荐将其作为检查小肠黏膜病变的首选方式^[11]。胶囊内镜对 OGIB 患者的诊断阳性率为 55%~81%,阳性率的差异主要与患者入选条件,肠道准备的清洁程度及缺乏胶囊内镜图像的判读标准等因素相关^[12]。Pennazio 等^[13]研究发现明显出血组、隐性出血组及以往有出血史、目前无出血组的病因检出率分别为 92.3%、44.2% 和 12.9%,研究表明胶囊内镜检查时间的选择对出血原因的检出率有重大影响,提示出血后择时行胶囊内镜检查有望提高检出率。陈翔等^[14]对不明原因消化道出血的诊断研究进行荟萃分析,结果提出胶囊内镜的阳性检出率高于单一进镜的双气囊推进式小肠镜,而且此检查为非侵入性,检查过程中活动不受限制,安全性高,更容易被患者所

接受。但此检查尚存在单项费用高,不能随意控制、不能取活检和无治疗作用等缺点;其并发症主要为胶囊滞留和运行异常,尤其见于有克罗恩病、手术史、放射治疗史和正在服用非甾体抗炎药物的患者^[15]。胶囊内镜是消化道内镜技术的一场革命,随着其设备的不断改进和创新,将有望成为 OGIB 患者常规选择的检查方法之一。但尚需更多的临床研究评估其经济价值以及对临床转归的指导意义。

1.2 非内镜检查

1.2.1 小肠钡餐、钡灌和 CT 或 MRI 小肠造影 小肠钡餐和钡灌曾是常用的小肠检查方法,对于肠道黏膜有明显改变者意义较大,但对 OGIB 诊断率低,小肠钡餐的诊断率仅为 0.0%~5.6%,而小肠钡灌的诊断率也只有 10%~21%^[1],且此两种检查显示的均为间接征象,定位粗略,无定性作用,目前临床应用甚少。CT 或 MRI 小肠造影技术不仅可使肠腔显现,还能对肠壁结构的改变进行观察和判别,但同样仅对肠黏膜结构有明显改变的病灶具有诊断意义。Voderholzer 等^[16]研究发现,CT 监视下行小肠钡灌对 8 例 OGIB 患者的阳性诊断率仅为 12.5%,远低于胶囊内镜 50.0%的阳性诊断率。Golder 等^[17]对 14 例 OGIB 患者行 MRI 小肠造影,无一例发现阳性结果。但上述两项研究属小样本研究,其临床价值有待进一步验证。

用^[10]。总之,由于 OGIB 的病程往往呈慢性、间断性,而核素扫描和血管造影的检出率与出血量及出血速度密切相关,故诊断价值有限。

1.3 检查方法的选择 对于 OGIB 应首先采用胃镜和结肠镜检查排除食管、胃十二指肠及结、直肠病变,然后应用相关检查明确小肠病变的部位。选择检查方法一般按照从普通到特殊、从简单到复杂、从无创到有创的顺序。诊断流程图见图 1^[18]。

2 治疗

根据出血部位及病因选择内镜下治疗、内科保守治疗或外科治疗。

2.1 一般处理 去除诱发出血的因素,如停用非类固醇类抗炎药、抗血小板药物或抗凝药物。对于出血量较大的患者,在补充血容量、稳定生命体征的基础上根据具体情况选择适合的检查和治疗措施。

2.2 内镜或介入治疗 通过相关检查明确病灶或出血部位者,可通过内镜或介入的方式治疗。内镜下治疗手段包括注射、电切、灼烧、热探头凝固、氩气刀、Nd:YAG 激光等。介入治疗是治疗血管畸形的最有效手段,方式包括局部注射血管加压素和局部血管栓塞术。

2.3 内科保守治疗 OGIB 患者中有 25%~40% 由于再出血风险高而不能行内镜、介入或手术处理,故只能行内科药物保守治疗。除已运用于临床的抑酸、止血等药物外,目前运用的药物还包括^[19]:(1)雌激素,是血管畸形最常用的治疗药物,已运用于遗传性出血性毛细血管扩张症、血管性血友病因子缺乏病及不明原因出血者。有资料表明,激素治疗对血管病变伴有肾衰竭及遗传性出血性毛细血管扩张症患者最为有效,但血管病变的止血作用或减少出血量的治疗效果尚难肯定。(2)生长抑素及其衍生物,国外报道奥曲肽 0.05~0.1 mg 皮下注射 2~3 次/天,对小肠血管病变的出血患者有减少出血量的效果。但目前对生长抑素治疗 OGIB 的研究多为个案报道,需进一步扩大规模进行临床验证,且因其价格昂贵限制了其使用范围。(3)沙利度胺(商品名:反应停),此药物参与抑制血管生长因子的表达,从而抑制血管生成。国内外研究均提示其对血管不良所致的 OGIB 治疗效果良好^[20-21],但目前研究尚属个案报道,其疗效及不良反应等有待更多的临床研究证实。

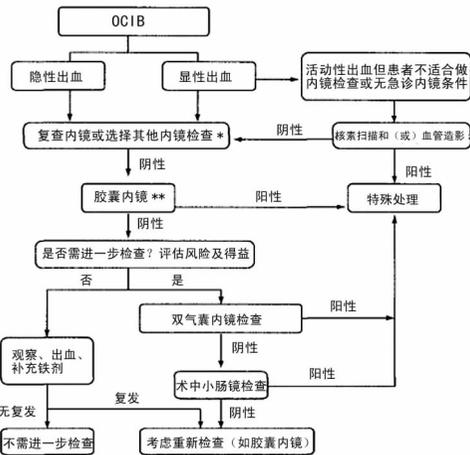
2.4 外科手术 手术治疗的适应证包括肿瘤伴出血,介入手段无法治疗的血管畸形,病变部位局限的炎性反应性肠病或炎性肠病伴穿孔、梗阻、大出血或内科治疗无效者,多发性息肉、巨大息肉及憩室者。

3 小结

对于 OGIB 的诊断,上述各种检查技术各有利弊,目前最具诊断价值和发展前景的是双气囊小肠镜和胶囊内镜,提倡根据患者的具体情况进行选择或互相补充。而对于 OGIB 的治疗则应根据出血的部位及病因选择恰当的治疗方式。

参考文献

[1] Gurudu SR, Leighton JA. Obscure gastrointestinal bleeding the role of endoscopy[J]. Med Gen Med, 2006, 8: 38-43.
 [2] Concha R, Amaro R, Barkin JS. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic and therapeutic approach[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41: 242-251.
 [3] Fireman Z, Friedman S. Diagnostic yield of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding[J]. Digestion,



注: * 决定是否对胃镜或结肠镜进行复查取决于初次内镜检查工程师的技术水平;此时应进行推进式小肠镜检查;应完成结肠镜检查时的逆行回肠检查和根据临床表现。** 一些学者已提出小肠钡灌仅在胶囊内镜滞留的高危人群中检查,如 Crohn 病患者等,但为慎重起见,目前仍建议在做胶囊内镜检查前进行小肠钡灌检查,以减少因严重小肠狭窄所致的胶囊滞留。

图 1 OGIB 诊断流程

1.2.2 核素扫描和血管造影 核素扫描主要是采用⁹⁹Tc^m 标记红细胞的方法实现对消化道出血的诊断,对不明原因的显性、急性出血具有一定的诊断价值,理论上当出血速度达到 0.1~0.4 mL/min 时可有阳性结果^[10]。但其定位不准确,假阳性率较高,目前应用此项检查作为 OGIB 的诊断手段已日益减少。当出血速度大于 0.5 mL/min 时,血管造影可发现出血病灶并准备定位。此检查方法除了适用于急性、活动性消化道出血患者外,还对血管丰富的肿瘤和明显异常的血管病变具有诊断价值。此检查与核素扫描相比虽为创伤性检查,但定位相对准确,必要时可直接行血管栓塞治疗,止血率高^[1]。螺旋 CT 下血管造影是近来兴起的一项影像学技术,与传统的血管造影相比,CT 血管造影为非创伤性检查,在一定程度上可以避免传统血管造影的危险性,但检查较耗时,且无治疗作

- 2004,70:199-200.
- [4] 陆星华. 小肠镜的临床应用[J]. 中国消化内镜, 2007, 1(2):25-34.
- [5] Tang SJ, Haber GB. Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2004, 14:87-100.
- [6] Willis JR, Chokshi HR, Zucherman GR, et al. Enteroscopy-enteroclysis: experience with a combined endoscopic-radiographic technique[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45:163-167.
- [7] 张晨莉, 马天乐, 金承荣, 等. 34 例不明原因疑小肠出血的病因诊断——推进式双气囊小肠镜与小肠钡灌检查对比研究[J]. *胃肠病学*, 2005, 10(1):15-19.
- [8] 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.
- [9] Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100:2407-2418.
- [10] Carretero C, Fernandez-Urien I, Betes M, et al. Role of videocapsule endoscopy for gastrointestinal bleeding[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(34):5261-5264.
- [11] Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N. ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Endoscopy*, 2005, 37:1046-1050.
- [12] Chan FS, Chu KM. Capsule endoscopy for gastrointestinal bleeding of obscure origin[J]. *Asian J Surg*, 2008, 31:96-99.
- [13] Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy; report of 100 consecutive cases[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126:643-653.
- [14] 陈翔, 冉志华, 童锦禄, 等. 胶囊内镜与双气囊小肠镜对小肠疾病诊断的荟萃分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2007, 24(4):269-272.
- [15] Fireman Z, Kopelman Y. Small bowel capsule endoscopy: have we conquered the last frontier? [J] *Isr Med Assoc J*, 2008, 10:298-301.
- [16] Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis[J]. *Endoscopy*, 2003, 35:1009-1014.
- [17] Golder SK, Schreier AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2006, 21:97-104.
- [18] 戈之铮, 冯楠. 老年人不明原因消化道出血的诊治[J]. *实用老年医学*, 2009, 23(1):15-17.
- [19] Molina Infante J, Perez Gallardo B, Fernandez Bermeio M. Update on medical therapy for obscure gastrointestinal hemorrhage[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007, 99:457-462.
- [20] Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, et al. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding[J]. *Gut*, 2004, 53:609-612.
- [21] 徐春红, 戈之铮, 刘文忠, 等. 沙利度胺治疗血管发育不良所致消化道出血的疗效观察[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(5):547-550.

(收稿日期:2010-07-22)

白藜芦醇抗白血病作用的分子机制研究进展

姚君霞 综述, 李永军 审校(河北医科大学附属第二医院检验科, 石家庄 050000)

【关键词】 藜芦; 醇类; 白血病; 细胞增殖; 细胞凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.042 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0080-03

白藜芦醇化学名为 3,4',5-三羟基-1,2-二苯乙烯(3,4',5-trihydrolystil-bene), 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 属于非黄酮类多酚化合物, 是植物在环境恶化和受到紫外线照射、真菌感染等病理情况下产生的一种植物补体, 对植物本身起保护作用。它主要存在于葡萄、花生、虎杖、桑葚等多种植物中^[1], 以新鲜葡萄皮中的含量最为丰富。早期研究发现, 白藜芦醇具有抗心血管疾病、抗菌、抗病毒、抗氧化、抑制血小板聚集、免疫调节等作用^[2]。随着对其研究的深入, 发现白藜芦醇还具有抗肿瘤活性, 并且在肿瘤的起始、促进和发展 3 个阶段均能起到抑制作用^[3]。近年来的研究表明, 白藜芦醇对多种肿瘤如肝癌、食管癌、肺癌、骨髓瘤、白血病等均有抑制作用, 但其作用机制却不尽相同。本文就其在治疗白血病方面的作用机制加以概述。

1 抑制白血病始发的突变

1.1 抑制细胞色素酶 细胞色素酶 P4501A1(CYP1A1)是正常细胞癌变最重要的酶之一, 它能使致癌物质与胞质中的芳香

烃受体(AHR)结合活化为最终致癌物。体外实验表明, 白藜芦醇可以通过抑制 CYP1A1, 从而抑制致癌物与 AHR 的结合, 达到抑制肿瘤始发的突变^[4]。国外报道, 白藜芦醇可以在 CYP1B1 的作用下转化为一种羟基化合物, 这种羟基化合物可以抑制白血病细胞的增殖^[5]。

1.2 抗氧化和抗氧自由基活性 研究表明, 体内的氧化水平高低以及氧自由基的过表达, 可以引起机体 DNA 的损伤, 导致原癌基因的活化和抑癌基因的失活而引起细胞的癌变。白藜芦醇具有较强的抗氧化活性, 能通过抑制二巯基谷胱甘肽的形成, 使谷胱甘肽处于还原状态, 从而抑制体内氧自由基的形成, 起到抑制肿瘤的始发突变作用^[6], 在对白血病、肝癌、黑色素瘤等的研究中均有此类报道。

2 抑制白血病细胞增殖

2.1 阻滞细胞周期 细胞周期是细胞生命活动的基本过程, 细胞周期的调控依赖于细胞周期素依赖激酶(CDK), 细胞周期