

· 综 述 ·

疑似小肠出血诊断方法研究进展

李 林 综述, 詹 学 审校

(重庆医科大学附属儿童医院消化科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病
研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 疑似小肠出血在早期被称为不明原因消化道出血,其被定义为不明原因的显性或隐匿性出血,在包括结肠镜和胃十二指肠镜在内的初步阴性的双向内窥镜检查后持续或复发,约占消化道出血的 5%~10%。随着视频胶囊内镜(VCE)、血管造影术和辅助小肠镜(DAE)小肠成像技术的发展,大多数不明原因消化道出血的患者能识别出为小肠来源的出血。因此,美国胃肠病学会(ACG)和美国胃肠内窥镜指南(ASGE)指出,在胃镜和结肠镜检查呈阴性后,适宜用“疑似小肠出血”(SSBB)取代“不明原因的消化道出血”(OGIB)一词。尽管如此,由于小肠生理结构的特殊性,其一度被称为“人体黑匣子”,因此,疑似小肠出血的诊断以及治疗对胃肠科医生来说仍然是一项挑战。因此,该文对疑似小肠出血的诊断方法进行系统综述,为临床提供参考。

[关键词] 小肠出血; 诊断; 胶囊内镜; 双气囊内镜

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.031 **中图法分类号:**R725.7

文章编号:1009-5519(2023)05-0874-0

文献标识码:A

Study on the diagnosis method of suspected small bowel bleeding

LI Lin, ZHAN Xue

(Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National
Clinical Research Center for Child Health and Disease/The Ministry of Education Key
Laboratory of Child Development Disease Research/Key Laboratory of
Pediatrics of Chongqing, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Suspected small bowel bleeding (SSBB) is called obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) in the early stage, and it is defined as obscure overt or occult bleeding, which persists or recurs after the initial negative two-way endoscopic examination, including colonoscopy and gastroscopy, accounting for about 5%~10% of gastrointestinal bleeding. With the development of small bowel imaging techniques, including video capsule endoscopy (VCE), angiography and device-assisted enteroscopy (DAE), most patients with obscure gastrointestinal bleeding can recognize bleeding from the small bowel. Therefore, the American College of Gastroenterology (ACG) and American Gastrointestinal Endoscopy Guidelines (ASGE) point out that after gastroscopy and colonoscopy are negative, it is appropriate to use SSBB instead of OGIB. However, because of the particularity of the physiological structure of the small bowel, it was once called "the human black box", so the diagnosis and treatment of SSBB is still a challenge for gastroenterologists. Therefore, this paper systematically reviews the diagnosis methods of SSBB, in order to provide reference for clinical practice.

[Key words] Small bowel bleeding; Diagnosis; Capsule endoscopy; Double-balloon endoscopy

不明原因胃肠道出血(OGIB)是指经胃镜和结肠镜检查后食管、胃和十二指肠和结肠仍存在不明来源的胃肠道出血,OGIB可分为显性出血和隐匿性出血:显性出血是指呕血、便血或黑便;隐匿性出血是指粪便隐血阳性或无法解释的缺铁性贫血,OGIB约占所有消化道出血的5%~10%。随着包括视频胶囊内镜(VCE)、血管造影术和辅助小肠镜(DAE)在内的

小肠成像技术的发展,大多数OGIB患者能识别出为小肠来源的出血^[1],因此,美国胃肠病学会(ACG)和美国胃肠内窥镜指南(ASGE)指出,在胃镜和结肠镜检查呈阴性后,适宜用“疑似小肠出血”(SSBB)取代“不明原因的消化道出血”(OGIB)一词。SSBB的诊断和治疗对胃肠科医生来说仍然是一项挑战。本文对SSBB的诊断方法进行系统综述,为临床提供参考。

1 诊断方法

1.1 造影检查

1.1.1 血管造影 1940 年代兴起的血管造影是被广泛用于出血性疾病检测的传统诊断方法。标准肠系膜血管造影对于 SSBB 有一定的诊断价值,但诊断率低且并发症风险高。CT 血管造影(CTA)是将 CT 增强技术与薄层、大范围、快速扫描技术相结合,通过后处理,可清晰显示全身各部位血管细节。CTA 相对标准血管造影是一种非侵入性操作,能更简易、快速识别消化道出血。但其更高的辐射量与造影剂代谢过程中可能导致的肝肾功能损害限制了临床推广。

双能 CT(DECT)是从同一解剖区域获得 2 个具有不同千伏峰值(KVP,通常为 80、140 KVP)的数据集,并基于不同能级衰减差异的材料分解,从而生成同一解剖区域的 2 个不同能级的图像。相对于单能 CT(SECT),DECT 生成的虚拟非对比度(VNC)图像可代替真实平扫图像,可免去非增强阶段,减少 CT 采集阶段数和辐射剂量,同时可增强对活动性出血的诊断能力,但是 DECT 存在以下不足,临床应用受限:(1)光束硬化伪影和光子匮乏倾向于在较低能级时增加;(2)能量较高的 X 射线束源覆盖较小的视场;(3)很难区分潜在的小肠病变和出血灶^[2]。

1.1.2 肠造影术 肠造影术从 1960 年代发展到现在,最主要为 CT 肠造影术(CTE)和磁共振肠造影术(MRE)。20 世纪 90 年代开展的 CTE,主要优点在于结合了 CT 的分辨率和中性的口服造影剂,可对小肠进行详细的可视性观察,但敏感性和特异性较差,通常作为胶囊内镜的补充检查。多相 CT 小肠造影(MCTE)是在 CTE 基础上的增强检查,对于胃肠道出血的检测更敏感,但诊断率仍不够高且多相图像采集会导致大量辐射暴露^[3]。

21 世纪起应用的 MRE 与胶囊内镜相比,花费相对较少,还可提高 Meckel 憩室、肠重复和小肠息肉等(在儿童中发生率高于成人)的检出率。图像质量与患者检查前充分准备和检查时屏气,以及对造影剂的耐受性密切相关,儿童患者可采取镇静方式以获得相对较好质量图像。虽然 MRE(诊断率为 73%)有着与胶囊内镜相当的诊断率,但 MRE 很难识别诸如浅表溃疡和血管发育不良这种早期、浅表或细微的黏膜异常^[4]。

对于儿童患者,CTE 和 MRE 多用于炎症性肠病,尤其是克罗恩病的检查。美国放射学会建议:对于疑似或已知的克罗恩病使用 CTE 或 MRE 检查,但 CTE 检查存在辐射风险,同时,对于不能耐受造影剂

者,CTE 及 MRE 均可能无法满意进行^[5]。儿童 MRE 可选择钆特酸葡胺(0.1 mmol/kg)作为造影剂,检查前 1 d 予以聚乙二醇-4000(20 mg/kg),并以生理盐水灌肠,检查时予以静脉注射东莨菪碱(0.5 mg/kg)以获得肠道低张状态^[6]。

1.1.3 核素显影 20 世纪 80 年代初开发出^{99m}Tc 核素显影。^{99m}Tc 标记的红细胞核素扫描照相对出血性疾病具有优越的敏感性,在检测和定位消化道出血方面的敏感性可达到 94.4%^[7],迄今已有较多研究证明其假阳性率高,且出血点定位不准,因此在小肠出血检测中的应用受限^[8]。

1.2 内镜检查

1.2.1 推进式小肠镜(PE) 1980 年,PE 成为可靠的检查小肠近端内窥镜检查方法,能活检取样和治疗,但插入深度一般仅限于空肠近端,无法检查小肠远端病变,虽然对近端小肠病变的检出率较高,但是对远端小肠病变检查率极低,导致总体诊断率低。

1.2.2 胶囊内镜(CE) CE 采用光学原理拍摄病变部位的图像,能够直观地观察小肠、大肠和食道的黏膜。自 2000 年问世以来,CE 在小肠疾病的评估中发挥了重要作用,目前,CE 已经成为 SSBB 一线检查。

目前,临床上多采用无线胶囊内镜,常见规格为 11、25~11、32 mm,应用年龄从 8 个月至 92 岁。

1.2.2.1 CE 优点 (1)非侵入性且安全,接受 CE 检查的患者只需口服胶囊,不会造成任何损伤。胶囊滞留于胃肠道是其主要的也几乎是唯一不良反应^[9],且发生率通常极低,多项研究表明,胶囊滞留发生率低于 1%^[10-11]。(2)诊断率高,研究显示 CE 的诊断率在 60%~80%^[10-11]。ROBERTSON 等^[12]提出,尽管 CE 有着较高的临床诊断率,CE 仍可能会漏掉包括恶性肿瘤在内的临床相关和严重的病变,因此重复甚至多次复查 CE 是有必要的,尤其是症状或临床表现持续存在的患者。

1.2.2.2 缺点 (1)图片阅读时间长,研究报告平均或中值阅读时间为 42.5~96.6 min^[13-14]。(2)发现病变后不能直接取得病变部位组织活检。(3)不能直接对病变进行干预治疗。(4)不能控制胶囊运行等。

1.2.2.3 禁忌证 (1)吞咽困难。(2)怀疑或已知肠道梗阻、狭窄或瘘。(3)不能配合吞下胶囊或可能会损坏装置的患者。

关于 CE 检查前的肠道准备,欧洲胃肠内窥镜学会(ESGE)及我国小肠胶囊内镜临床应用指南均建议患者在小肠 CE 检查前服用泻药^[1,15]:(1)聚乙二醇(PEG):成人口服 2 L,儿童推荐 25 mL/kg(总量小于

或等于 1 L); 有关于 CE 检查时 PEG 使用时机的研究(纳入对象为成人)发现,当胶囊到达十二指肠后使用导泻液相对能获得更好的视野且不会影响胶囊通过时间(小肠段通过时间为 130~370 min,通过时间主要受到疾病种类影响)^[16-17]。(2)磷酸钠口服液(一种低容量高渗溶液,通过渗透性腹泻达到清洁肠腔的作用):成人 45 mL,儿童 0.50~0.75 mL/kg(总量 45 mL,<12 岁儿童避免使用)。(3)番泻叶(通过作用于肠黏膜和神经丛刺激肠道蠕动达到导泻效果):成人口服 20 g+2 000 mL 开水,儿童按每岁每天 1 g 的剂量(总量小于 6 g/d)+400 mL 开水口服,其主要不良反应包括胃肠道损害及神经紊乱;有胃溃疡或消化道出血病史者禁用。(4)乳果糖口服液:成人口服 200 mL 加 2 L 清水,儿童 1 岁以下乳果糖 20~30 mL,温开水 100~200 mL,1~<3 岁乳果糖 30~50 mL,温开水 200~300 mL,3~<7 岁乳果糖 50~80 mL,温开水 300~500 mL,7~14 岁乳果糖 80~200 mL,温开水 500~1 000 mL^[18]。

针对胶囊内镜的不足,目前主要的研究:(1)读图软件:疑似血液指示器(SBI)软件能够快速检测和识别小肠出血,帮助读图者快速回顾最重要的小肠 CE 发现,其灵敏度能达 98.8%,但对于不出血的动静脉畸形和不出血的溃疡敏感性很低^[19]。CÁTIA ARIEIRA 等^[20](2019 年)报道, TOP100 软件(通过程序自动识别重要病变并可筛选出 100 张病变图片,显著减少阅读时间)可确定活动性出血的所有部位和绝大多数(83.5%)重大病变;需特别指出的是,该软件还发现了大于 95%的血管扩张。(2)治疗胶囊:KIM 等^[5]报道了电磁驱动系统(EMA)具有主动运动和释药机制的药物输送胶囊内窥镜模型,将药物输送胶囊(DDCE)送达病变部位,并通过胶囊内部气体(CO₂)压力释放药物,此系统也让 CE 的治疗功能成为可能。(3)可控胶囊内镜:MANH 等^[21]研究报道,在体外使用磁控胶囊内镜装载可伸缩活检针取得组织,能耗小,且能可视化观看活检过程,目前尚未用于临床。有研究报道了一种磁控机器人胶囊内镜(MCRCE)可以控制胶囊的运动,当患者吞下胶囊内镜后,可通过操作磁控手柄和改变患者的位置来检查食管和胃黏膜的各个部分,(患者年龄 14~95 岁,平均 50.1 岁)。MCRCE 可为有绝对或相对传统内镜禁忌证者(如严重心、肺或脊柱疾病)提供及时的内镜检查、早期诊断和治疗。MCRCE 禁忌证为吞咽困难、已知或怀疑有肠道梗阻、狭窄或瘘者^[22]。

1.2.3 双气囊内镜(DBE) DBE 的应用克服了 CE

无法获得组织活检,也无法进行直接干预的缺点。靠可控制的内镜和外套管,实现顺行和逆行相结合的检查。SSBB 为 DBE 的主要适应证。禁忌证为急腹症、严重的急性炎症、一般健康状况不佳、严重的凝血障碍、精神状态不稳定等危重患者^[22]。

1.2.3.1 优点 (1)可获取活检组织。(2)DBE 可行多种治疗,如息肉切除、氩离子凝固术(APC)和肾上腺素注射硬化疗法等。(3)诊断率高,研究表明,DBE 对于小肠疾病的诊断率在 60%~70%^[23]。《欧洲指南(2015)》建议将 DBE 作为最初阳性诊断检查的后续检查方式^[24]。

1.2.3.2 缺点 (1)为侵入性操作:据报道,与 DBE 相关的不良事件发生率为 3.2%,主要不良事件(成人)为急性胰腺炎(0.9%)、肠道出血(1.3%)和肠穿孔(0.2%)。BRENDAN HALLORAN 等^[25]研究结果与之相近。但朱仲生等^[26]在儿童诊疗的研究中发现,所有患儿对 DBE 耐受良好,无严重并发症。不良事件发生率相对较低,且症状相对较轻,如黏膜损伤和轻症急性胰腺炎。(2)检查时间长(约 2 h)^[23]。此外,即使同时进行口腔和肛门检查,其有时也无法实现全消化道检查,且需要住院和长时间镇静。PATTNI 等^[27]关于 DBE 诊断率及治愈率受镇静效果影响的研究发现,较高剂量的麻醉药品下,诊断率和治愈率均较低剂量麻醉效果明显。

因 DBE 可获取组织、直接干预病变,而 CE 损伤小,诊断率及安全性高,因此可将 CE 和 DBE 在 SSBB 的诊断和治疗中的作用互补,CE 发现出血部位后应选择 DBE 进行治疗或组织学诊断。在 DBE 之前使用 CE,显著提高了 DBE 的诊断率,同时可以预测 DBE 插入路线。对于特殊 SSBB 患者,CE 及 DBE 均有一定的应用价值。ITSKOVIZ 等^[28]一项研究表明,在接受左心室辅助装置的疑似小肠出血患者接受视频胶囊内镜检查仍然是安全的,无明显的心脏不良事件发生。ELIZABETH BOLLINGER 等^[29]研究表明,在接受不间断噻吩吡啶治疗的患者中,DAE 是安全的(包括在同时行 APC 治疗时),噻吩吡啶治疗可能是通过促进病因的活动性出血来提高 DAE 的诊断率。

1.2.4 螺旋小肠镜(SE) 2008 年由 PAUL AKERMAN 等首次报道的 SE 是通过套管和螺旋推动进镜以检查肠道,主要优点:检查时间短,可控制肠镜推进速度和保持肠镜在小肠中的位置。同时,接受 SE 的患者长期随访发现可显著减少和降低显性出血率、输血需求、补铁需求和额外内窥镜检查,同时有助于血

红蛋白值恢复。但接受 SE 检查的患者可能出现严重的并发症,如穿孔、大出血等,此外,黏膜损伤、咽痛等轻症发生率超过 40%。目前暂无儿童应用相关文献报道。

2 结语与展望

尽管不断有肠道影像技术应用于疑似小肠出血(SSBB)的诊断,但因肠道生理解剖特点及 SSBB 症状的不典型,早期识别仍很困难。目前无论是成人或儿童患者,临床最常采用的方法为胶囊内镜或(和)双气囊内镜,但各有不足,根据具体情况,其他检查方法临床亦有应用,互为补充。为更安全、快速且有效的识别 SSBB,急需开发能早期识别 SSBB 的新技术。光学超声胶囊内镜即将应用于食道癌的筛查,希望不久的将来开发出用于 SSBB 筛查的产品。

参考文献

- [1] RONDONOTTI E, SPADA C, ADLER S, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(4): 423-446.
- [2] TRABZONLU T A, MOZAFFARY A, KIM D, et al. Dual-energy CT evaluation of gastrointestinal bleeding[J]. *Abdom Radiol*, 2020, 45(1): 1-14.
- [3] DEEPAK P, PUNDI K N, BRUINING D H, et al. Multiphase computed tomographic enterography: diagnostic yield and efficacy in patients with suspected small bowel bleeding[J]. *Mayo Clin Proceed*, 2019, 3(4): 438-447.
- [4] CASCIANI E, NARDO G D, CHIN S, et al. MR Enterography in paediatric patients with obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 93: 209-216.
- [5] KIM D H, CHANG K J, FOWLER K J, et al. ACR Appropriateness Criteria[®] Crohn Disease[J]. *J Am College Radiol*, 2020, 17(5): 81-99.
- [6] NAPOLITANO M, MUNARI A M, DI LEO G, et al. MR enterography grading of pediatric ileocolonic Crohn disease activity based on a single bowel segment[J]. *Radiol Med*, 2021, 126(11): 1396-1406.
- [7] SPEIR E J, NEWSOME J M, BERCU Z L, et al. Correlation of CT angiography and 99m technetium-labeled red blood cell scintigraphy to catheter angiography for lower gastrointestinal bleeding: A single-institution experience[J]. *J Vascular Interv Radiol*, 2019, 30(11): 1725-1732.
- [8] FARHAT R, KIM D T, FRENCH T D, et al. A novel technique to measure the intensity of abnormality on GI bleeding scans: development, initial implementation, and correlation with conventional angiography[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(2): 82-86.
- [9] KIM S H, CHUN H J. Capsule endoscopy: pitfalls and approaches to overcome[J]. *Diagnostics*, 2021, 11(10): 1765.
- [10] SINGEAP A, COJOCARIU C, GIRLEANU I, et al. Clinical impact of small bowel capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Medicina*, 2020, 56(10): 548.
- [11] INNOCENTI T, DRAGONI G, ROSELLI J, et al. Non-small-bowel lesions identification by capsule endoscopy: A single centre retrospective study[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(1): 101409.
- [12] ROBERTSON A R, YUNG D E, DOUGLAS S, et al. Repeat capsule endoscopy in suspected gastrointestinal bleeding[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54(5): 656-661.
- [13] BEG S, WRONSKA E, ARAUJO I, et al. Use of rapid reading software to reduce capsule endoscopy reading times while maintaining accuracy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 91(6): 1322-1327.
- [14] VUIK F, MOEN S, NIEUWENBURG S, et al. Applicability of colon capsule endoscopy as pan-endoscopy: From bowel preparation, transit, and rating times to completion rate and patient acceptance[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(12): e1852-1859.
- [15] 上海国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化内镜质控中心, 中华医学会消化内镜学分会胶囊内镜协作组, 等. 中国小肠胶囊内镜临床应用指南(2021, 上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(8): 589-614.

- [16] EGEE V J, SÁNCHEZ M A, GARCÍA M A, et al. Influence of demographic and clinical features of the patient on transit times and impact on the diagnostic yield of capsule endoscopy [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2019, 111(7): 530-536.
- [17] AL HILLAN A, CURRAS-MARTIN D, CARSON M, et al. Capsule endoscopy transit time to duodenum: Relation to patient demographics [J]. *Cureus*, 2020, 2020: 112-113.
- [18] LI C, GUO Y, ZHU Y, et al. Comparison of polyethylene glycol versus lactulose oral solution for bowel preparation prior to colonoscopy [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 1-6.
- [19] PHILLIPS F, BEG S. Video capsule endoscopy: pushing the boundaries with software technology [J]. *Translat Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 17.
- [20] ARIEIRA C, MONTEIRO S, DIAS DE CASTRO F, et al. Capsule endoscopy: Is the software TOP 100 a reliable tool in suspected small bowel bleeding? [J]. *Digest Liver Dis*, 2019, 51(12): 1661-1664.
- [21] HOANG M, LE V, NGUYEN K, et al. A robotic biopsy endoscope with magnetic 5-DOF locomotion and a retractable biopsy punch [J]. *Micromachines*, 2020, 11(1): 98.
- [22] NAKAMURA M, YANO T, ESAKI M, et al. Novel ultrathin double-balloon endoscopy for the diagnosis of small-bowel diseases: a multicenter nonrandomized study [J]. *Endoscopy*, 2021, 53(8): 802-814.
- [23] YIN A, HU W, ZHAO L, et al. Diagnosis and therapy using double-balloon endoscopy for small bowel disease: experience from a Chinese tertiary hospital [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10): 1410566092.
- [24] PENNAZIO M, SPADA C, ELIAKIM R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(4): 352.
- [25] HALLORAN B P, JAMIL L H, LO S K, et al. Double-balloon endoscopy in crohn disease: A tertiary referral center experience [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(8): 1248-1255.
- [26] ZHU Z, ZHOU S, CAI H, et al. The diagnostic and treatment values of double-balloon enteroscopy in children's Meckel's diverticular bleeding [J]. *Medicine*, 2021, 100(10): e24823.
- [27] PATTNI J, TATE D J, TERLEVICH A, et al. Device-assisted enteroscopy in the UK: description of a large tertiary case series under conscious sedation [J]. *Front Gastroenterol*, 2018, 9(2): 122-128.
- [28] ITSKOVIZ D, BEN AVRAHAM B, BANAI H, et al. Video capsule endoscopy is safe and effective in suspected small bowel bleeding among left ventricular assist device recipients [J]. *Int J Artif Organs*, 2018, 41(12): 833-837.
- [29] BOLLINGER E E, SPERA M A, RAINES D L. Device-assisted enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding in the setting of thienopyridine antiplatelet therapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(1): e1-4.

(收稿日期: 2022-07-28 修回日期: 2022-11-12)