

# 不明原因消化道出血的处理:进展和挑战

汤铭昱\* 戈之铮#

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(200001)

**摘要** 美国消化病学院于 2015 年提出将原有的“不明原因消化道出血”更新定义为“小肠出血”。小肠出血是指经上、下消化道内镜检查均未发现异常的消化道出血,目前主要通过胶囊内镜、小肠镜等内镜检查和(或)影像学检查明确病因。小肠出血的治疗可分为内镜下治疗、药物治疗和手术治疗。随着技术的进展,小肠出血的诊断和治疗取得了许多进步。本文就小肠出血诊断和治疗的进展和面临的挑战作一概述。

**关键词** 小肠出血; 胶囊内镜检查; 小肠镜检查; 影像学检查; 治疗

**Management of Obscure Gastrointestinal Bleeding: Progress and Challenge** TANG Mingyu, GE Zhizheng. *Division of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)*

**Correspondence to:** GE Zhizheng, Email: zhizhengge@aliyun.com

**Abstract** The American College of Gastroenterology proposed the replacing of diagnostic term “obscure gastrointestinal bleeding (OGIB)” with “small bowel bleeding (SBB)” in 2015. SBB is defined as gastrointestinal bleeding with normal upper and lower endoscopic examination. Currently it is diagnosed by capsule endoscopy, enteroscopy and/or imaging examinations. The treatment of SBB includes endoscopic therapy, medicine and surgical operation. With the technical progress, advancements have been achieved in the management of SBB. This article reviewed the progress and challenge in diagnosis and treatment of SBB.

**Key words** Small Bowel Bleeding; Capsule Endoscopy; Enteroscopy; Imaging Examinations; Therapy

不明原因消化道出血 (obscure gastrointestinal bleeding, OGIB) 过去是指经常规内镜检查 (胃镜和结肠镜) 不能明确病因、持续或反复发作的消化道出血。近年来,得益于胶囊内镜 (capsule endoscopy, CE)、小肠镜和影像学技术的进展,研究发现在 OGIB 病例中,约 75% 病变主要位于小肠<sup>[1]</sup>。鉴于大多数 OGIB 发生于小肠,2015 年美国消化病学院 (ACG) 提议以“小肠出血 (small bowel bleeding)” 一词替代原先的 OGIB,但仍保留 OGIB 一词,特指无法明确病因的任何部位消化道出血<sup>[2]</sup>。小肠出血约占消化道出血的 5% ~ 10%<sup>[2]</sup>,可分为显性出血和隐性出血,前者主要表现为黑便和(或)便血,后者主要表现为反复发作的缺铁性贫血和(或)粪便隐血试验阳性。小肠居于消化道中段(远离口端和肛端),长度达 3.35 ~ 7.85 m,游离于腹膜内并被肠系膜束缚形成多发复合肠襻,给小肠出血的诊断和

治疗带来很大困难。本文就小肠出血诊断和治疗的进展和面临的挑战作一概述。

## 一、诊断

对可疑小肠出血的患者,在进行小肠检查前应首先判断是否需重复胃镜和(或)结肠镜检查,主要根据患者最近一次内镜检查的时间和质量决定。复查诊断率为 25% ~ 60%<sup>[3]</sup>。

### 1. 内镜诊断

① CE: CE 自 2000 年问世以来<sup>[4]</sup>,由于其便捷、无创、不良反应小、临床接受度高等优势,得到大范围的推广使用,成为小肠疾病的重要诊断方法之一,也是小肠出血的首选检查手段。在所有行 CE 检查的患者中,79% ~ 90% 可完成全小肠检查,CE 对可疑小肠出血的诊断率达 38% ~ 83%<sup>[5]</sup>。诊断率受多种因素影响,血红蛋白 < 100 g/L、出血时间较长 (> 6 个月) 的患者更易发现出血原因,显性出血亦较隐性出血诊断率高 (60% 对 46%)。此外,男性、年龄 > 60 岁、住院患者均是阳性诊断的独立预测因素<sup>[6]</sup>。适宜的检查时机是有效提升阳性诊断率的途径之一。研究<sup>[7]</sup>发现,出血后 2 周内行 CE

检查,诊断率得到明显改善(91%对34%)。改善肠道准备、清除肠腔内胆汁、黏液和气泡同样可提高视野清晰度和病变检出率<sup>[8]</sup>。据统计,37%~87%的患者可依据CE检查结果制订合理治疗方案,50%~66%的患者在治疗后可摆脱反复输血,甚至不再有任何出血表现<sup>[9-10]</sup>。CE检查结果阴性的患者再出血风险仅为19%,这部分患者可暂不予处理,仅观察病情变化。如血红蛋白下降 $\geq 40$  g/L、出血由隐性转变为显性或2年后发生再出血,则需重新评估病因<sup>[11]</sup>。尽管CE检查的安全性高于其他内镜检查,但仍存在一定风险,最严重的并发症为胶囊滞留。因可疑小肠出血行CE检查的患者中,胶囊滞留率达1.5%,主要发生于克罗恩病患者<sup>[12]</sup>。因此对于可疑狭窄或梗阻患者,首先应评估胶囊滞留风险,可通过CT肠道造影(CT enterography, CTE)等初步排除梗阻,明确消化道是否通畅<sup>[2]</sup>。

②气囊式小肠镜:可分为双气囊小肠镜(double balloon enteroscopy, DBE)和单气囊小肠镜(single balloon enteroscopy, SBE),两者主要区别在于SBE内镜前端没有气囊,可实现单人操作。前瞻性随机对照试验证实DBE的对接成功率远高于SBE<sup>[13]</sup>。DBE对可疑小肠出血或其他小肠疾病的诊断率达60%~80%<sup>[14-16]</sup>,而SBE的相应诊断率为65%~74%<sup>[17-18]</sup>。腹胀、腹痛曾是DBE和SBE的常见术后症状,应用二氧化碳充气可减轻症状,增加内镜插入深度,提高对接率<sup>[19]</sup>。DBE并发症发生率为1.2%<sup>[20]</sup>,主要包括肠梗阻、胰腺炎和穿孔。ACG指南推荐,CE检查结果异常或临床强烈怀疑小肠疾病时,应完成对接小肠镜检查(强烈推荐,中等证据级别)<sup>[2]</sup>。小肠镜无论是在诊断还是治疗方面均较CE更具优势,不仅可取病理活检、标记、止血、摘除息肉、扩张,还可取出因肠腔狭窄或梗阻而滞留的CE。

③螺旋小肠镜(spiral enteroscopy, SE):SE是一种较新的小肠内镜诊疗技术,由一个螺旋形外套管和内镜组成。SE操作步骤较气囊式小肠镜简单,平均操作时间也更短,约为(35±6)min<sup>[21-22]</sup>。虽然多数专家认为该技术进镜深度不及DBE,但有一例报道称经口SE可在65min内到达回盲部<sup>[23]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>显示,在CE检查结果阳性患者中,SE的诊断率可达57%。SE目前在临床工作中尚未得到推广应用,内镜医师更青睐于气囊式小肠镜。

④术中小肠镜(intraoperative enteroscopy,

IOE):IOE指在剖腹手术中,经口、经肛或经小肠切口完成小肠镜检查。虽然相关研究报道IOE对可疑小肠出血的诊断率达58%~88%<sup>[24]</sup>,但术后再出血率可达60%<sup>[25]</sup>,死亡率高达17%。因此,仅当患者因小肠出血反复发作需多次输血或住院治疗,CE和小肠镜检查结果均为阴性,或因肠黏连等因素无法行小肠镜检查时,方考虑行IOE检查。

## 2. 影像学检查

①CTE/磁共振肠道造影(magnetic resonance enterography, MRE):CTE可分为两种,一种是通过饮用大量对比剂完成肠道造影,另一种则是经由鼻肠营养管直接灌入肠溶性液体。尽管后者能更好地扩张小肠,但因临床接受度低,使用率较低<sup>[26]</sup>。一项纳入18项研究的meta分析显示,CTE对可疑小肠出血的诊断率低于CE(40%对53%)<sup>[27]</sup>。CE检查结果阴性的可疑小肠出血患者,可进一步完善CTE<sup>[2]</sup>。CTE对于发现小肠肠壁肿块有较高的敏感性,特别是对于向腔外生长的肿块,其诊断率明显优于CE<sup>[28]</sup>,故可用于排查小肠肿瘤性病变。此外,CTE还能准确定位肿块位置,从而指导后续检查和治疗。

MRE对空间和时间的要求均高于CTE,临床普及率低于CTE,因此较少使用MRE明确小肠出血病因,仅在患者存在CT检查禁忌或年幼患者需避免放射线暴露的情况下,可选择MRE代替CTE<sup>[2]</sup>。

②CT血管造影(CT angiography, CTA):当患者存在活动性出血但血流动力学稳定时,CTA可用于明确出血部位<sup>[2]</sup>。传统血管造影可发现出血速率为0.5~1.0 mL/min的病灶,而CTA可发现出血速率为0.3 mL/min的病灶。一项纳入9项研究、198例病例的meta分析显示,CTA诊断急性消化道出血的敏感性达89%,特异性达85%<sup>[29]</sup>。CTA还可用于分诊患者,CTA阴性患者24h内血管造影极少有阳性结果。因此目前主张对CTA阴性出血患者保守观察,无需立即完善血管造影。

③数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA):DSA是一项有创检查,不良反应较多,包括肾衰竭、血栓栓塞、穿刺部位感染等,并发症发生率达10%<sup>[30-31]</sup>。一项回顾性研究<sup>[32]</sup>分析了83例次下消化道出血的107张血管造影片,40例次(48%)明确出血部位,其中37例次(45%)行栓塞治疗,介入治疗成功率为76%,重复栓塞治疗会增加并发症发生率。因此仅在出现急性消化道大出

血、血流动力学不稳定时,可使用血管造影明确出血部位并进行相应的介入栓塞治疗<sup>[2]</sup>。

④放射性核素扫描:<sup>99m</sup>Tc 标记红细胞闪烁扫描可检测到出血量 0.2 mL/min 的活动性出血灶,且其可延长观察时间,更有利于发现间歇性出血灶和迟发性出血<sup>[33]</sup>。密切观察放射性核素扫描结果,一旦发现活动性出血则立即行血管造影,可大幅度提升 DSA 对出血部位的诊断率。放射性核素扫描最大的缺陷在于出血部位定位差且无法明确出血原因。其敏感性(33%~93%)、特异性(30%~95%)、诊断率(26%~87%)、定位准确率(19%~100%)在不同研究间亦存在较大差异<sup>[34-35]</sup>。所以,目前使用该方法诊断小肠出血已日益减少。

## 二、治疗

经上述检查手段明确小肠出血病因后,可根据病因制订治疗方案。小肠出血的病因与患者年龄有关,40 岁以下的年轻患者出血多由炎症性肠病或 Meckel 憩室所致;40 岁以上的患者则好发血管畸形或其他血管病变以及非甾体消炎药(NSAIDs)相关肠病。血管病变约占小肠出血病因的 50%,是其最常见的病因<sup>[36]</sup>。针对血管病变,目前主要治疗方式有三类:内镜下治疗、药物治疗和手术治疗。

1. 内镜下治疗:早年,消化道血管畸形主要采用内镜下电凝治疗。2001 年氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)的出现提供了一个新的治疗选择。内镜下治疗血管畸形的疗效未得到普遍认可,目前也缺少相关临床试验比较其与安慰剂疗效的差异。由于无法明确小肠血管病变是否能从治疗中获益,通常将再出血率作为疗效评判标准。未予任何处理的血管扩张患者再出血率为 49.2%,而推进式小肠镜/DBE 治疗患者再出血率亦达 42.7%<sup>[37]</sup>。一项回顾性队列研究<sup>[38]</sup>共纳入 261 例可疑小肠出血患者,其中 133 例诊断为小肠血管病变,129 例接受小肠镜下治疗(主要为 APC),36 个月后随访再出血率达 46%。另有一项前瞻性多中心研究<sup>[39]</sup>结果显示,183 例行内镜下治疗的小肠血管病变患者 1 年随访期内再出血率为 35%。

2. 药物治疗:药物治疗可分为病因治疗和支持治疗。病因治疗包括激素、生长抑素和沙利度胺。关于激素治疗的临床试验大都开展于 CE 发明前,因此无从得知其是否针对小肠病变进行治疗。现已有多中心双盲随机对照临床试验证实,在消化道

血管发育不良患者中,雌激素治疗 1 年预防再出血的疗效与安慰剂相比无明显差异,故明确认为激素治疗对小肠出血无效<sup>[40]</sup>。

使用生长抑素及其类似物治疗血管畸形的热潮始于 1999 年<sup>[41]</sup>。其可能作用机制包括抑制血管新生、减少内脏血流量、增加血管阻力和促进血小板聚集。2010 年,一篇系统综述论述了生长抑素治疗可有效减少患者的输血需求。2014 年一项回顾性研究<sup>[42]</sup>中,98 例内镜下治疗或外科治疗无效的消化道血管发育不良出血患者使用长效奥曲肽治疗,在平均 78 个月的随访期内,患者输血频率大幅降低。2016 年一项前瞻性试验同样肯定了长效奥曲肽在难治性小肠血管发育不良出血患者中的疗效,然而该研究样本量小,随访时间也较短<sup>[43]</sup>。因此,生长抑素对小肠血管畸形的治疗作用目前仍需前瞻性大样本临床试验证实。生长抑素类似物即使有效,长期使用的高昂费用也使其推广应用受到限制。

沙利度胺是一种免疫调节剂,兼具抗肿瘤坏死因子作用,可通过下调血管内皮生长因子抑制血管新生<sup>[44]</sup>。早先已有相关病例报道其对血管畸形具有治疗作用。2011 年笔者等首次通过大样本、随机开放性对照试验证实了这一疗效。该试验将年出血次数下降 $\geq 50\%$  定义为治疗有效,难治性消化道血管畸形出血患者持续服用 100 mg 沙利度胺或铁剂 4 个月后至少随访 1 年,结果显示沙利度胺组 71.4% 的患者治疗有效,疗效显著优于铁剂对照组(3.7%);服药后可能出现的不良反应有疲乏、嗜睡、便秘等<sup>[45]</sup>。

补铁治疗是中等量小肠出血的常用支持疗法,口服或静脉应用铁剂均可<sup>[46]</sup>。补铁不仅可纠正贫血,还可有效降低输血频率。出血量较大时须输血治疗,特别是在病因治疗失败时。

3. 手术治疗:外科治疗过去常被认为是小肠出血的最终处理手段,在没有小肠镜的年代,经验性右半结肠切除术是治疗复发性消化道出血的首选方法。随着科技的进步,手术方案可在 IOE 或 CE 指导下制订。有研究<sup>[47]</sup>显示,47 例 CE 检查结果阴性的可疑小肠出血患者中,73% 经由 IOE 发现出血灶。目前手术治疗主要应用于肠黏连患者(肠黏连松解术),以利于后续小肠镜检查。对于术中发现的多发病灶,可行 IOE 治疗。

## 三、面临的挑战

虽然小肠出血的处理近十年来取得飞速进展,但仍存在诸多缺陷和不足。就诊断而言,CE 的出现对实现全小肠检查具有划时代的意义,然而文献报道 CE 在大部分患者中无法观察到十二指肠乳头,这意味着当胶囊快速通过十二指肠等部位时极易漏诊相关疾病<sup>[48-49]</sup>。提高拍摄频率、加大拍摄视角或许可改善这一不足。此外,无法自主运动、无法定位病灶、无法获取病理活检等均为 CE 需攻克的技术难关。目前已有主动驱动式胶囊、可活检胶囊等技术雏形相继被报道<sup>[50-51]</sup>,但均尚处于研发阶段,未应用于临床。功能多元化将是 CE 未来发展的走向。小肠镜能很好地弥补 CE 无法取活检以明确病理诊断这一不足,但作为一项侵入性检查,其操作技术要求高、费时、费力且临床对接(完成全小肠检查)成功率差异大(16%~86%)<sup>[52-53]</sup>,漏诊在所难免,因此并非小肠出血的首选检查方法。小肠出血约 50% 是由血管病变所致,CE 的诊断优势主要体现在发现血管性和炎症性病灶方面<sup>[27,54]</sup>,而 CTE 对小血管异常的诊断受到技术和经验的限制。此外,放射影像学检查普遍存在定性诊断困难的缺陷。

在治疗方面,血管病变数量、年龄大于 65 岁、空肠病变和心脏瓣膜病是再出血的危险因素<sup>[38,55]</sup>。从临床医师角度考虑,如何根据这些危险因素将患者进行分层以制订最佳治疗方案是一大难题。内镜下治疗仅推荐用于小肠单发血管畸形患者,对于多发灶并不适用。药物支持治疗仅能纠正患者的贫血状态,并不能解决反复出血问题,生长抑素的长期疗效尚未得到证实<sup>[56]</sup>。小肠再出血风险模型和随访数据库的建立可使小肠出血诊治的临床路径更为规范<sup>[57]</sup>。而从患者角度考虑,经济成本也是选择治疗方案时需衡量的重要因素。目前治疗小肠出血的方法相当有限,需开展更多针对病因的机制研究,以期发现更多有效药物。

#### 四、结语

OGIB 患者大多可通过重复胃镜、结肠镜检查明确病因,真正意义上的小肠出血也可通过 CE、小肠镜和(或)放射影像学检查寻找、确定出血灶。随着检查技术的发展,小肠疾病的诊断率逐步提升,但仍存在 20% 左右的漏诊率。如何选择合适的检查方法和检查时机、如何进一步完善和改进各项检查技术,是研究者面临的一大挑战。

小肠血管畸形仍然是小肠出血最常见的病因,

因其病灶隐匿、多发且易于再发,给临床治疗带来极大困难。内镜下治疗和外科手术治疗复发率高,生长抑素和沙利度胺药物治疗成为难治性小肠出血患者的首选治疗方法。寻找更为有效、合理的治疗方案是我们面临的又一大挑战。

#### 参考文献

- 1 Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6 (6): 671-676.
- 2 Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (9): 1265-1287; quiz 1288.
- 3 Gerson LB. Small Bowel Bleeding: Updated Algorithm and Outcomes [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2017, 27 (1): 171-180.
- 4 Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, et al. Wireless capsule endoscopy [J]. *Nature*, 2000, 405 (6785): 417.
- 5 Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: indications, risks and limitations [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (46): 6140-6149.
- 6 Lepieur L, Dray X, Antonietti M, et al. Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10 (12): 1376-1380.
- 7 Bresci G, Parisi G, Bertoni M, et al. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40 (3): 256-259.
- 8 Kotwal VS, Attar BM, Gupta S, et al. Should bowel preparation, antifoaming agents, or prokinetics be used before video capsule endoscopy? A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26 (2): 137-145.
- 9 Estévez E, González-Conde B, Vázquez-Iglesias JL, et al. Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18 (8): 881-888.
- 10 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 (3): 643-653.

- 11 Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (2): 305-317. e2.
- 12 Pennazio M. Capsule endoscopy: where are we after 6 years of clinical use? [J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38 (12): 867-878.
- 13 May A, Färber M, Aschmoneit I, et al. Prospective multi-center trial comparing push-and-pull enteroscopy with the single- and double-balloon techniques in patients with small-bowel disorders[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105 (3): 575-581.
- 14 May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62 (1): 62-70.
- 15 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.
- 16 Zhang Q, He Q, Liu J, et al. Combined use of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding: meta-analysis and pooled analysis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (128): 1885-1891.
- 17 Prachayakul V, Deesomsak M, Aswakul P, et al. The utility of single-balloon enteroscopy for the diagnosis and management of small bowel disorders according to their clinical manifestations: a retrospective review[J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 103.
- 18 Manno M, Riccioni ME, Cannizzaro R, et al. Diagnostic and therapeutic yield of single balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel disease: results of the Italian multicentre study[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45 (3): 211-215.
- 19 Li X, Zhao YJ, Dai J, et al. Carbon dioxide insufflation improves the intubation depth and total enteroscopy rate in single-balloon enteroscopy: a randomised, controlled, double-blind trial[J]. *Gut*, 2014, 63 (10): 1560-1565.
- 20 Möschler O, May A, Müller MK, et al; German DBE Study Group. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany [J]. *Endoscopy*, 2011, 43 (6): 484-489.
- 21 Buscaglia JM, Richards R, Wilkinson MN, et al. Diagnostic yield of spiral enteroscopy when performed for the evaluation of abnormal capsule endoscopy findings[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (4): 342-346.
- 22 Judah JR, Draganov PV, Lam Y, et al. Spiral enteroscopy is safe and effective for an elderly United States population of patients with numerous comorbidities [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8 (7): 572-576.
- 23 Despott EJ, Hughes S, Marden P, et al. First cases of spiral enteroscopy in the UK: let's "torque" about it! [J]. *Endoscopy*, 2010, 42 (6): 517.
- 24 Douard R, Wind P, Panis Y, et al. Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding[J]. *Am J Surg*, 2000, 180 (3): 181-184.
- 25 Zaman A, Sheppard B, Katon RM. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient outcome [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50 (4): 506-510.
- 26 Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, et al. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease [J]. *Br J Radiol*, 2011, 84 (998): 112-119.
- 27 Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2013, 57 (3): 263-273.
- 28 Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding[J]. *Radiology*, 2011, 260 (3): 744-751.
- 29 Wu LM, Xu JR, Yin Y, et al. Usefulness of CT angiography in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16 (31): 3957-3963.
- 30 Ghassemi KA, Jensen DM. Lower GI bleeding: epidemiology and management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2013, 15 (7): 333.
- 31 Strate LL, Syngal S. Predictors of utilization of early colonoscopy vs. radiography for severe lower intestinal bleeding[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61 (1): 46-52.
- 32 Gillespie CJ, Sutherland AD, Mossop PJ, et al. Mesenteric embolization for lower gastrointestinal bleeding [J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53 (9): 1258-1264.
- 33 Howarth DM, Tang K, Lees W. The clinical utility of nuclear medicine imaging for the detection of occult gastrointestinal haemorrhage [J]. *Nucl Med Commun*, 2002, 23 (6): 591-594.
- 34 Currie GM, Kiat H, Wheat JM. Scintigraphic evaluation of

- acute lower gastrointestinal hemorrhage: current status and future directions[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (2): 92-99.
- 35 Friebe B, Wieners G. Radiographic techniques for the localization and treatment of gastrointestinal bleeding of obscure origin[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2011, 37 (4): 353.
- 36 Liao Z, Gao R, Xu C, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71 (2): 280-286.
- 37 Romagnuolo J, Brock AS, Ranney N. Is Endoscopic Therapy Effective for Angiodysplasia in Obscure Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review of the Literature [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 (10): 823-830.
- 38 Samaha E, Rahmi G, Landi B, et al. Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107 (2): 240-246.
- 39 Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, et al. Long-term follow-up of patients undergoing capsule and double-balloon enteroscopy for identification and treatment of small-bowel vascular lesions: a prospective, multicenter study [J]. *Endoscopy*, 2014, 46 (7): 591-597.
- 40 Junquera F, Feu F, Papo M, et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121 (5): 1073-1079.
- 41 Nardone G, Rocco A, Balzano T, et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13 (11): 1429-1436.
- 42 Nardone G, Compare D, Scarpignato C, et al. Long acting release-octreotide as "rescue" therapy to control angiodysplasia bleeding: A retrospective study of 98 cases[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46 (8): 688-694.
- 43 Holleran G, Hall B, Breslin N, et al. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial [J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4 (1): 70-76.
- 44 Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105 (2): 140-156.
- 45 Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (5): 1629-1637. e1-e4.
- 46 De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 42: 16-23.
- 47 Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61 (7): 826-832.
- 48 Kong H, Kim YS, Hyun JJ, et al. Limited ability of capsule endoscopy to detect normally positioned duodenal papilla [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 64 (4): 538-541.
- 49 Clarke JO, Giday SA, Magno P, et al. How good is capsule endoscopy for detection of periampullary lesions? Results of a tertiary-referral center [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68 (2): 267-272.
- 50 Kim HM, Yang S, Kim J, et al. Active locomotion of a paddling-based capsule endoscope in an *in vitro* and *in vivo* experiment (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72 (2): 381-387.
- 51 Morita E, Ohtsuka N, Shindo Y, et al. *In vivo* trial of a driving system for a self-propelling capsule endoscope using a magnetic field (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72 (4): 836-840.
- 52 Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method [J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 53 (2): 216-220.
- 53 Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term[J]. *Endoscopy*, 2006, 38 (1): 73-75.
- 54 Heo HM, Park CH, Lim JS, et al. The role of capsule endoscopy after negative CT enterography in patients with obscure gastrointestinal bleeding [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22 (6): 1159-1166.
- 55 Fan GW, Chen TH, Lin WP, et al. Angiodysplasia and bleeding in the small intestine treated by balloon-assisted enteroscopy[J]. *J Dig Dis*, 2013, 14 (3): 113-116.
- 56 Pasha SF, Leighton JA. Detection of suspected small bowel bleeding: challenges and controversies [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10 (11): 1235-1244.
- 57 Niikura R, Yamada A, Nagata N, et al. New predictive model of rebleeding during follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding: A multicenter cohort study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31 (4): 752-760.