소화성 궤양 출혈의 내시경 치료

최연화, 박준철

연세대학교 의과대학 내과학교실

Endoscopic Hemostatic Treatment of Peptic Ulcer Bleeding

Yeon Hwa Choe, Jun Chul Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Peptic ulcer bleeding is a common complication of peptic ulcer disease and the most common cause of upper gastrointestinal bleeding. Despite advances in drug usage and endoscopic modalities, no significant improvement is observed in the mortality rate of bleeding ulcers. The purpose of this review is to discuss various endoscopic hemostatic methods to treat peptic ulcer bleeding. Endoscopic hemostatic techniques can be classified into injection, mechanical, electrocoagulation, hemostatic powder, and endoscopic Doppler-guided hemostatic therapies (the last mentioned being a newly developed technique). Endoscopic hemostasis can be performed as mono or combination therapy using the aforementioned methods. Endoscopic hemostasis is the most important treatment for patients with peptic ulcer bleeding. Endoscopists should consider the treatment approach for peptic ulcer bleeding based on patient characteristics, the size and shape of the lesion, the endoscopist's expertise, and the resources and circumstances at each hospital. Follow-up studies are needed to evaluate the efficacy of newly developed hemostatic powder therapy and endoscopic Doppler-guided hemostasis. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2018;18:235-241**)

Key Words: Duodenum; Endoscopic hemostasis; Peptic ulcer hemorrhage; Stomach

서 론

소화성 궤양은 위산, 펩신(pepsin)에 의해 위장관 점막의 결손이 발생하는 경우를 말한다. 전체 위장관에서 발생할 수 있으며, 임상적으로는 위, 십이지장에 발생하는 경우를 의미하고,¹ 조직학적으로는 점막하층 이하까지 점막 결손이 발생하는 경우로 정의한다.²

소화성 궤양 출혈은 소화성 궤양에서 발생하는 흔한 합병증 중 하나이며 상부위장관 출혈의 가장 흔한 원인이다. 소화성 궤양 출혈의 역학 차이를 비교한 과거 전향적 다기관 연구에 따르면 1989년과 2000년 각 시기의 출혈률은 10만 인년(person-year)당 각각 51.4, 48.7로 통계적 차이가 없었으며 이는 비스테로이드 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)를 복용하는 노령층의 출혈률 증가, 약물적 치료에 순응하는 젊은 층의 출혈률 감소에 의한 것으로 생각된다.³ 2014년에 출판된 국내 역학 연구의 경우, 8개 병원에서 이루어진

815명의 소화성 궤양 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 출혈이 있다고 보고된 경우는 193명으로 전체의 23.7%였다.⁴

아직까지 약물, 내시경 치료의 발전에도 불구하고 궤양 출혈에 의한 사망률의 큰 감소는 없다. 2004년부터 2011년까지 덴마크 13,498명의 소화성 궤양 출혈 환자를 대상으로 이루어진 전향적 연구에 따르면 2004년보다 2011년 환자군의 항혈전제 사용, 동반질환, 미국마취과학회 신체상태 분류 점수(American Society of Anesthesiologists score)가 높으며, 2010~2011년의 내시경 지혈 성공률은 2004~2006년보다 높으나(94% vs. 89%), 30일 사망률은 양 군 모두 11%로 차이가 없었다.⁵ 상기 연구 결과와 같이 소화성 궤양 출혈의 빈도, 사망률은 여전히 지속되는 상황이나 내시경 시술은 고위험군 환자의 수혈량, 재원 일수 등을 개선할 수 있으며 저위험군 환자에서는 재원일수, 건강 관리 자원 사용을 줄일 수 있어 추천되고 있다.⁶

본 종설에서는 소화성 궤양 출혈의 지혈을 위해 사용되는 내시경 치료법을 소개하고 상황별 적절한 치료법 및 그 임상 성적에 대해 논의하고자 한다.

본 론

내시경 지혈법의 종류에는 대표적으로 주입 치료, 기계적 치

Received: May 30, 2018 Revised: July 24, 2018 Accepted: July 27, 2018

Corresponding author: Jun Chul Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-5221, Fax: +82-2-2227-7877, E-mail: junchul75@yuhs.ac

The author thanks Professor Yunho Jung of Soonchunhyang University Hospital for his figure about OTSC (Fig. 1).

료, 전기응고 치료로 나눌 수 있으며, 최근에는 새로 개발된 지혈 파우더(powder) 치료와 초음파를 이용하여 혈관을 조준하여 치료하는 내시경 초음파 유도 하 혈관 치료술이 시행되고 있다.

1. 주입 치료(injection therapy)

주입 치료는 출혈 부위 근처에 주사액을 국소 주입하여 그로 인해 혈관을 압박하여 지혈 효과를 내는 치료이다. 사용할 수 있는 주입액의 종류에는 에피네프린(epinephrine) 희석액 (1:10,000), 증류수, 생리식염수, 50% 포도당, 에탄올, 피브린 글루(fibrin glue), 시아노아크릴레이트(cyanoacrylate), 에탄올 아민(ethanolamine), 트롬빈(thrombin), 테트라데실황산나트륨(sodium tetradecyl sulfate) 등이 있다. 임상적으로 가장 많이 쉽게 사용하는 주사액은 에피네프린 희석액으로 궤양 기저부 주위에 주입액을 4방향으로 0.5 mL에서 2 mL 주입하여 국소 압박 효과를 얻을 수 있으며 부가적인 혈관 수축, 혈소판 응집 작용이 있어 지혈에 도움이 된다. 이에 비해 증류수, 생리식염수, 50% 포도당의 경우 국소 압박 효과만 있어 지혈효과가 다소 낮다. 반면 에탄올, 에탄올아민 등의 경화제는 혈관 직접 손상에 의한 응고 효과를 이용하며 피사나 천공과 같은 합병증 발생 가능성이 높아 많이 쓰이지는 않는다. 또한 트롬빈, 시아노아크릴레이트, 피브린 글루와 같은 조직 접착제를 사용할 수도 있다.⁷

2. 기계적 치료(mechanical therapy)

기계적 치료에는 클립, 밴드 결찰술 등이 있으며 궤양 출혈의 지혈에는 주로 클립이 사용된다. 기계적 결찰술은 혈관 및 혈관 주변 점막을 함께 결찰하여 직접적으로 지혈하는 방법이며 주변 점막의 재생이나 치유에 악영향을 미치지 않는다는 장점이 있다. 클립은 병변에 고정된 이후 수 일에서 수 주 경과 후 자연적으로 탈락한다.⁸ 섬유화가 진행된 만성 궤양은 기저부가 단단하여 결찰술이 어려우며 위 체부 소만부, 들문부, 십이지장 후벽의 경우 접근하기 어렵다는 단점이 있다.⁹

1) 내시경 클립(through-the-scope clip)

흔히 쓰이는 기계적 지혈법으로 다양한 길이, 각도의 클립이 나와있다. EZ-clip[®] (Olympus, Tokyo, Japan)은 클립 방향의 회전이 가능하나 결찰 후 다시 벌려 재결찰하는 것은 불가능하다는 단점이 있다. Resolution[®] clip (Boston Scientific, Natick, MA, USA)은 재결찰은 가능하나 클립 방향의 회전이 어려우며 상대적으로 비싸다는 단점이 있으며, TriClip[®] (Cook Medical, Limerick, Ireland)은 클립의 날이 3개로 이루어져 있어 이론적으로는 기존 클립보다 나은 효과가 있을 것으로 예상되었으나 실제로는 치료 효과가 기대만큼 좋게 나타나지는 않

았다.¹⁰

과거 메타 분석에 의하면 기계적 치료는 궤양에서 재출혈 위험성을 78% 감소시킬 수 있는 것으로 보고하고 있으며(relative risk [RR] 0.22, 95% confidence interval [CI] 0.09~0.55),¹¹ 2010년 다학제 전문가 패널이 제안한 가이드라인에서 international normalized ratio 상승(>1.5~2.0)을 동반한 궤양 출혈에서 클립 치료 단독 혹은 클립과 에피네프린 병합 치료를 할 것을 권장하고 있다.¹²

클립 지혈술 시 주의할 점은 클립의 끝이 병변 주변에 닿을 때 살짝 누르면서 결찰하는 것이 좋으며 클립을 결찰하게 될 시 내시경 선단에서 가장 가까운 부분으로 모아지기 때문에 클립이 한 쪽으로 치우쳐 잡히지 않도록 주의해야 한다. 특히 활동성 출혈 병변에 클립을 조준하여 결찰 시 첫 번째를 포함한 초기 클립이 지혈 성공률에 가장 영향을 주는 경우가 많아 첫 번째 클립에 신중을 기하는 것이 필요하다. 초기에 클립을 잘못 잡으면 시야를 가려 이후 클립을 잡을 때 방해가 되며 정확한 출혈 위치 조준이 어려워질 수 있기 때문이다.

Fig. 1. Figure shows an over-the-scope clip.

궤양 병변에 클립 결찰 시 급성 소화성 궤양의 경우는 주위 점막이 부드러운 경우가 많아 주위 점막을 같이 잡아 효과적인 지혈이 가능하나 만성 소화성 궤양 등의 딱딱한 병변은 클립 시술 시 넓게 잡기보다는 깊게 잡아 지혈하는 것이 효과적이다. 최근에는 국내에서도 개발 중인 클립이 있어 앞으로 임상에서 사용이 가능할 것으로 기대된다.

2) Over-the-scope clips

Over-the-scope clip (OTSC; Ovesco, Tübingen, Germany)는 최근 개발된 클립으로 어플리케이터 캡(applicator cap), 니티놀 클립(nitinol clip), 핸드휠(handwheel)로 구성되어 있다. 어플리케이터 팁을 병변 가까이 위치시킨 후 조직을 흡입한 뒤 핸드휠을 돌려 클립을 발사하여 지혈을 할 수 있다(Fig. 1). 더 넓은 범위의 조직을 결찰할 수 있으나 OTSC 장치를 부착하기 위해서는 내시경을 다시 회수해야 하며 비용이 고가라는 단점이 있다.¹³ OTSC에 대한 대규모 전향적 연구는 아직 이루어진 바 없으나 단일기관 연구에 따르면 일차 지혈에는 높은 성공률을 보였으며 재출혈 예방률은 80% 가량으로 보고하고 있다.¹⁴ 다른 단일기관 연구에서도 OTSC의 일차 지혈률을 97% (총 30 증례)로 보고하였으며 전통적인 내시경 지혈술에 실패한 난치성 상부위장관 출혈에서의 사용 가능성에 대해 평가하였다.¹⁵

3. 전기응고 치료

전기응고 치료는 전기를 통해 열을 발생시켜 단백 응고, 혈관 수축, 혈액 응고를 유도하여 지혈하는 방법으로 출혈 부위에 직접 접촉하는 접촉 치료와 조직에 접촉하지 않는 비접촉 치료로 나뉜다.

1) 접촉 치료

(1) 전기응고법(electrocoagulation)

단극 혹은 양극, 다극 전기응고법이 있다. 단극 전기응고법은 환자에게 붙이는 접지판과 병변에 접촉하는 전기응고도자가 양 전극 역할을 하며 전기 저항에 의한 발열로 혈관을 파괴하여 지혈한다. 양극 전기응고법은 접지판이 없으며 전기 응고도자가 양 전극의 역할을 한다. 종류로는 Gold Probe (Boston Scientific), Injector Gold Probe (Boston Scientific), Quicksilver bipolar probe (Cook Medical), SolarProbe (Olympus) 등이 있다.

(2) 열 탐침(heat probe)

조직을 압박하며 열을 전달하며 지혈하는 원리이나 최근에는 임상적으로 많이 사용되고 있지 않다.

(3) 지혈 껌자(hemostatic forcep)

생검 껌자와 유사하게 생긴 기구로 방향 회전이 가능하다. 종류로는 Coagrasper (Olympus)와 HemoStat-Y (PENTAX Medical, Tokyo, Japan) 등이 있다. 한 메타분석에 따르면 내

시경 치료를 하지 않는 것보다 열 접촉 치료를 하는 것이 재출혈률을 유의미하게 감소(RR 0.44, 95% CI: 0.38~0.83)시키는 것으로 나타났다.¹¹ 96명을 대상으로 한 소규모 무작위 연구에서는 지혈 껌자와 내시경 클립 간 일차 지혈률에는 차이가 없다고 보고되었다.¹⁶ 50명을 대상으로 한 다른 전향적 연구에서는 지혈 껌자를 사용한 경우가 클립보다 일차 지혈률이 높았으나(100% vs. 78.2%, $P>0.05$) 무작위 배정 연구가 아니라는 한계가 있어 결과 해석 시 고려가 필요하다.¹⁷

2) 비접촉 치료

(1) 아르곤 플라즈마(argon plasma coagulation, APC) 응고법

널리 이용되는 방법으로 고주파 전류를 통해 이온화된 아르곤 가스를 통해 전류가 병변에 전달되어 표면의 탈수가 일어난다. 탐침자 선단을 병변에서 2~8 mm 이내로 접근하여야 목표하는 병변의 지혈을 진행할 수 있다. 탈수 조직의 전류 전도가 감소하기 때문에 침투 깊이는 1 mm 이하로 안전하나 표면에만 작용하기 때문에 큰 혈관은 지혈이 어렵다는 단점이 있으며, 시술 시 아르곤 가스가 발생하기 때문에 중간 중간 가스를 흡입해야 장관의 천공을 예방할 수 있다.¹⁸ 3개의 소규모 무작위 연구에서 APC는 경화제(폴리도코놀) 주입술 혹은 접촉 열 치료(열 탐침)와 비슷한 효과를 나타냈다.¹¹ 2003년 192명을 대상으로 한 무작위 연구에서 에피네프린과 APC 병합 요법은 에피네프린과 열 탐침 병합요법과 비슷한 안전성, 효과를 나타냈다.¹⁹ 2016년 APC와 내시경 비치료 군의 악성 종양 지혈률을 비교한 코호트 연구에서 일차 지혈에는 APC가 효과가 있으나, 30일 재출혈률, 사망률에 두 군 간 차이가 없어 APC의 지혈 효과는 일시적인 것으로 보고하였다.²⁰

4. 지혈 파우더 치료(hemostatic powder therapy)

출혈 부위에 카테터를 통해 파우더를 뿌려 지혈하는 방법(Fig. 2)으로 클립 등으로는 접근하기 어려운 위치에도 지혈제를 적용하기 쉽다는 장점이 있다. 뿌려진 파우더는 물을 신속하게 흡수하여 응고단계를 빠르게 한다. 가루이기 때문에 넓은 범위에도 적용이 가능하며 삼출성(oozing) 출혈에 유용하다. 현재 상용화된 제품으로는 EndoClot polysaccharide hemostatic system (EndoClot Plus Inc., Santa Clara, CA, USA), Hemospray (Cook Medical), Ankaferd Blood Stopper (Ankaferd Health Products Ltd., Istanbul, Turkey) 등이 있다.⁷

최근 시행된 90명을 대상으로 한 단일기관 국내연구에서는 지혈 파우더 치료와 다른 전통적인 내시경 지혈술은 즉각 지혈률, 30일 재출혈률, 안전성에 차이가 없는 것으로 보고하였으며,²¹ 위의 악성 종양을 대상으로 분석한 12명의 소규모 국내연구에서는 일차 지혈률 100%, 재출혈률 16%, 30일 사망률 0%

Fig. 2. Image shows the hemostatic powder therapy (EndoClot[®]; EndoClot Plus Inc.) system/device.

Fig. 3. Image shows the Endoscopic Doppler System (E-DOP; Vascular Technology Inc.).

로 보고되었다.²² 20명의 상부위장관 출혈 환자를 대상으로 한 연구에서 부작용, 사망, 합병증은 관찰되지 않았으며 지혈률은 95%, 7일 이내 재출혈률은 22%로 보고되었다.²³ 최근 88명을 대상으로 진행한 다국가 후향적 연구에서는 지혈 파우더 치료의 일차 지혈률 97.7%, 조기 재출혈률 15%, 지연성 재출혈률 17%로 보고하였다.²⁴ 앞으로 파우더 치료에 대해 추가적인 무작위 전향적, 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

5. 내시경 도플러 유도 하 지혈술(endoscopic Doppler-guided hemostasis)

최근 등장한 치료법으로 기존의 내시경 지혈법에 실패한 환자에서 사용될 수 있다. 정맥류를 제외한 위장관 출혈을 대상으로 한 다기관 무작위 연구에서 내시경 도플러(endoscopic Doppler System [E-DOP]; Vascular Technology Inc., Nashua, NH, USA) 유도 하 내시경 지혈술과 도플러를 사용하지 않은 내시경 지혈술을 비교하였으며 도플러를 사용한 군에서 유의미하게 30일 재출혈률, 수술로의 전환율, 주요 합병증 발생률이 감소하였다고 보고하였다.²⁵ 내시경 도플러는 2.8 mm 이상 크기의 내시경 채널(channel)을 통해 도플러 프로브(probe)를 삽입하여 병변에 접근하면 혈류의 흐름을 청각 신호로 전환하여 내보낸다(Fig. 3). 이를 확인 후 에피네프린 주입, 전기응고치료와 같은 내시경 지혈술을 사용하여 병변을 지혈할 수 있다.²⁶ 내시경 초음파 유도 하 혈관 치료술은 아직 연구가

많지 않으며 앞으로 다른 내시경 치료법과 전향적 비교연구가 필요하다.^{25,27}

6. 지혈법에 따른 임상 성적

상부위장관 출혈 중 80~90%가 비 정맥류 출혈이며 그 중 대부분이 소화성 궤양 출혈이다.²⁸ 전통적 방법에 의한 내시경 지혈술의 실패율은 8~15% 가량으로 보고되며 출혈의 조기 재발은 10~25%에서 관찰된다.^{29,30} 소화성 궤양 출혈의 내시경 소견은 가장 흔하게는 Forrest 분류를 이용하는데 Ia는 분출성 혈관, Ib는 삼출성 혈관, IIa는 비 출혈성 노출 혈관이 속한다. Ia~IIa는 내시경 치료가 필요하며 IIb는 궤양에 혈관이 부착된 경우로 내시경 지혈술이 도움이 되는지에 대한 논란이 있다. IIc, III는 각각 편평하고 착색된 반점, 깨끗한 저부를 말하며 저 위험군으로 내시경 지혈술이 필요 없다.³¹ 내시경 지혈술을 시행하지 않을 시 재출혈 위험성은 Forrest Ia 100%, Ib 50%, IIa 30~40%, IIb 25~35%, IIc 3~5%, III 0~1%로 알려져 있다.³¹

2004년 총 1,673명을 대상으로 한 16개 무작위 연구 메타 분석에서 에피네프린 주입치료를 다른 내시경 치료를 병합할 때 재출혈률(18.4%→10.6%, odds ratio [OR] 0.53, 95% CI 0.40~0.69), 수술로의 전환율(11.3%→7.6%, OR 0.64, 95% CI 0.46~0.90), 사망률(5.1%→2.6%, OR 0.51, 95% CI 0.31~0.84)을 감소시켰다.³² 마찬가지로 2007년 메타분석(20개 연구,

Table 1. Strength and Weakness of Endoscopic Hemostatic Methods

Method	Strength	Weakness
Epinephrine injection therapy	Low price Easy technique	Ineffective for monotherapy (high rebleeding rate) More difficult to find vessels if injected at a wrong place
Mechanical therapy		
Through-the-scope clip	No negative effect on healing and regeneration process of mucosa	Hard to apply at firm base ulcer Have difficult locations to access
Over-the-scope clips	Applicable on refractory upper gastrointestinal bleeding	Expensive Withdrawal of scope is needed to attach a device
Electrocoagulation therapy		
Hemostatic forcep	Focal hemostasis of wanted area	Post-coagulation syndrome
Argon plasma coagulation	Hemostatic method for oozing bleeding and unclear location of target vessels	Difficult to stop bleeding of large vessels Gastrointestinal perforation due to argon gas
Hemostatic powder therapy	Easy to apply powder on a position difficult to access with a clip Hemostatic method for oozing bleeding	Recently developed method and no sufficient studies
Endoscopic Doppler-guided hemostasis	Applicable on refractory upper gastrointestinal bleeding Target treatment can be done by finding active bleeding vessels	Recently developed method and no sufficient studies yet

총 2,472명 대상)에서도 병합치료가 에피네프린 단독치료에 비해 재출혈률을 감소시킨다고 보고되었다.³³ 또한 에피네프린 단독 주입법은 20% 가량의 재출혈이 보고되어 단독 치료보다는 전기응고치료, 기계적 치료 시술 전에 사용하는 것이 권장된다.³⁴

지혈 검자와 APC의 지혈법을 비교한 무작위, 전향적 연구에서 재출혈률은 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 지혈 검자가 소화성 궤양 출혈에서 APC보다 안전한 것으로 보고되었다.³⁵ 2013년의 194명을 대상으로 한 후향적 연구에서 APC와 클립은 상부위장관 출혈(정맥류 제외)에서 재출혈률, 사망률, 수술로 전환 여부, 수혈량에서 두 군 간 차이가 없는 것으로 보고되었다.³⁶

클립 단독 치료는 전기응고법 단독, 접촉 전기응고법과 국소 주입치료의 병합, 클립 치료와 국소주입치료의 병합요법의 치료 결과와 비슷한 것으로 보고되었다.³⁷

결론

내시경 지혈법은 상기에서 서술한 방법들을(Table 1) 단독으로 사용하여 치료하거나 병합하여 사용할 수 있다. 내시경 지혈술은 소화성 궤양 출혈 환자의 치료 중 가장 중요한 시술로 환자 및 병변의 특성, 시술자의 경험, 병원의 사정에 따라 적합한 방법으로 접근해야 한다. 새롭게 등장한 지혈 파워터 치료, 내시경 도플러 유도 하 지혈술의 효과에 대해서는 후속 연구가 필요하다고 하겠다.

ORCID

Jun Chul Park <https://orcid.org/0000-0001-8018-0010>

REFERENCES

- Kim SG, Kim JG, Shin SK, Kim HS, Seol SY. Guidelines of diagnosis for peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 2009; 54:279-284.
- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. Lancet 2009;374:1449-1461.
- Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. Scand J Gastroenterol 2005;40:914-920.
- Lee MY, Kim JS, Kim BW, et al. Clinical characteristics of peptic ulcer disease in Korea. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:31-38.
- Rosenstock SJ, Möller MH, Larsson H, et al. Improving quality of care in peptic ulcer bleeding: nationwide cohort study of 13,498 consecutive patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Am J Gastroenterol 2013;108:1449-1457.
- Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. Arch Intern Med 2001;161:1393-1404.
- Jang JY. Recent developments in the endoscopic treatment of patients with peptic ulcer bleeding. Clin Endosc 2016;49: 417-420.
- Raju GS, Gajula L. Endoclips for GI endoscopy. Gastrointest

- Endosc 2004;59:267-279.
9. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:a1-46.
10. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Endoscopic hemoclip versus triclclip placement in patients with high-risk peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102:539-543.
11. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:33-47; quiz 1-2.
12. Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM, et al. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1710-1718.
13. Kirschniak A, Kratt T, Stüker D, Braun A, Schurr MO, Königsrainer A. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 2007;66:162-167.
14. Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the over-the-scope clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy* 2014;46:428-431.
15. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, et al. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc* 2013;27:3162-3164.
16. Arima S, Sakata Y, Ogata S, et al. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2010;45:501-505.
17. Kataoka M, Kawai T, Hayama Y, et al. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclippping for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospective non-randomized trial. *Surg Endosc* 2013;27:3035-3038.
18. Johanns W, Luis W, Janssen J, Kahl S, Greiner L. Argon plasma coagulation (APC) in gastroenterology: experimental and clinical experiences. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:581-587.
19. Chau CH, Siu WT, Law BK, et al. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2003;57:455-461.
20. Martins BC, Wodak S, Gusmon CC, et al. Argon plasma coagulation for the endoscopic treatment of gastrointestinal tumor bleeding: a retrospective comparison with a non-treated historical cohort. *United European Gastroenterol J* 2016;4:49-54.
21. Park JC, Kim YJ, Kim EH, et al. Effectiveness of the polysaccharide hemostatic powder in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: using propensity score matching. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1500-1506.
22. Kim YJ, Park JC, Kim EH, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy. *Endosc Int Open* 2018;6:E700-E705.
23. Sung JJ, Luo D, Wu JC, et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011;43:291-295.
24. Pittayanon R, Rerknimitr R, Barkun A. Prognostic factors affecting outcomes in patients with malignant GI bleeding treated with a novel endoscopically delivered hemostatic powder. *Gastrointest Endosc* 2018;87:994-1002.
25. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2017;152:1310-1318.e1.
26. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, et al. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2016;83:129-136.
27. Law R, Fujii-Lau L, Wong Kee Song LM, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided hemostatic interventions for resistant nonvariceal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:808-812.e1.
28. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1238-1246.
29. Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013;381:2033-2043.
30. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001;33:969-975.
31. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-397.
32. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-450.
33. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-289; quiz 469.
34. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD005584.
35. Kim JW, Jang JY, Lee CK, Shim JJ, Chang YW. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer--a randomized trial. *Endoscopy* 2015;47:680-687.
36. Peng YC, Chen SW, Tung CF, Chow WK, Ho SP, Chang CS. Comparison the efficacy of intermediate dose argon plasma coagulation versus hemoclip for upper gastrointestinal non-variceal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2013;60:2004-2010.

37. Chung IK, Ham JS, Kim HS, Park SH, Lee MH, Kim SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-18.