

吲哚美辛和胰管支架联合应用预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究

方剑锋 陈志良 沈志宏 鲁葆春

绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)肝胆胰外科,浙江绍兴 312000

[摘要] 目的 探讨吲哚美辛和胰管支架在预防经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)术后胰腺炎和高淀粉酶血症中的临床应用价值。方法 纳入2018年1月至2020年6月绍兴市人民医院肝胆胰外科收治的1063例ERCP患者,分成高危、中危、低危3组,再根据随机双盲原则将高危组分成高危A、高危B、高危C3组,中危、低危组分成中危A、B和低危A、B各2组。在术后常规处理外,对高危、中危、低危A组予吲哚美辛栓塞, B组仅常规处理,高危C组予胰管支架置入联合吲哚美辛栓塞。观察术后3、24h的血淀粉酶及是否有胰腺炎症状体征、CT表现。结果 高危C组高淀粉酶血症发生率为56.6%,胰腺炎发生率为27.7%,较A组、B组明显下降,差异有统计学意义($P<0.001$),中危A组高淀粉酶血症发生率为35.0%,胰腺炎发生率为6.5%,较B组明显下降,差异有统计学意义($P<0.001$),低危A组高淀粉酶血症发生率为4.1%,胰腺炎发生率为0.6%,较B组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对于ERCP术后胰腺炎高危患者,术中胰管支架置入联合术后吲哚美辛栓塞能显著降低术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率。对于ERCP术后胰腺炎中低危患者,术后吲哚美辛栓塞能显著降低术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率。

[关键词] 吲哚美辛;胰管支架;PEP;高淀粉酶血症

[中图分类号] R735.37

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)30-0106-05

Clinical study of pancreatic duct stent combined with indomethacin in preventing pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP

FANG Jianfeng CHEN Zhiliang SHEN Zhihong LU Baochun

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shaoxing People's Hospital (Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical application value of pancreatic duct stent combined with indomethacin in preventing pancreatitis and hyperamylasemia after endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP). **Methods** A total of 1063 Patients received ERCP in the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of Shaoxing People's Hospital from January 2018 to June 2020 were divided into three groups as the high-, medium- and low-risk group. The high-risk group were further divided into three groups as the high-risk group A, B and C, according to the randomized double-blind principle. The medium-risk group were further divided into two groups as the medium-risk group A and B. The low-risk group were further divided into two groups as the low-risk group A and B. The high-, medium- and low-risk group A were given indomethacin anal embolization, in addition to conventional postoperative treatment. The high-, medium- and low-risk group B were only given conventional treatment. The high-risk group C were given pancreatic duct stent implantation combined with indomethacin anal embolization. The levels of blood amylase at 3 and 24 h after operation, whether there were symptoms and signs of pancreatitis, and CT manifestations were observed. **Results** The incidences of hyperamylasemia and pancreatitis in the high-risk group C were 56.6% and 27.7%, respectively, which were significantly lower than those in the high-risk group A and B, the difference was statistically significant ($P<0.001$). The incidences of hyperamylasemia and inflammation in the medium-risk group A were 35.0% and 6.5%, respectively, which were significantly lower than those in the medium-risk group B, the difference was statistically significant ($P<0.001$). The incidences of hyperamylasemia and pancreatitis in the low-risk group A were 4.1% and 0.6%, respectively, which were significantly lower than those in the low-risk group B, the difference was statistically significant ($P<0.05$).

[基金项目] 浙江省自然科学基金资助项目(LY17H030001);

浙江省绍兴市科技计划项目(2017B70034)

significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with high risk of pancreatitis after ERCP, intraoperative pancreatic duct stent placement combined with postoperative indomethacin anal embolization can significantly reduce the incidences of postoperative pancreatitis and hyperamylasemia. For patients with low and medium risk of pancreatitis after ERCP, postoperative indomethacin anal embolization can significantly reduce the incidences of postoperative pancreatitis and hyperamylasemia.

[Key words] Indomethacin; Pancreatic duct stent; PEP; Hyperamylasemia

经内镜逆行胰胆管造影术(Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)引进中国已有 40 多年历史,通过不断普及和发展,已成为临床诊断和治疗胆胰疾病不可或缺的重要手段,其具有诊断确切、疗效好、创伤小、副作用少等优点。但 ERCP 属于有创操作,术后有一定的并发症,包括疼痛、出血、高淀粉酶血症、胰腺炎等。以术后高淀粉酶血症最常见,多数无特殊的临床表现,可发展为 ERCP 术后胰腺炎(Post-ERCP pancreatitis, PEP),总发生率高达 9.7%,病死率有 0.7%^[1],成为阻碍 ERCP 技术发展与应用的因素之一。因此,有效地预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症,降低 ERCP 术后并发症,减少病死率,对促进 ERCP 技术的发展具有极其重要的意义。

目前认为,PEP 发生的高危因素主要可分为患者相关因素、手术相关因素及操作者相关因素三类^[2-4]。其引起的炎症反应、胰管堵塞胰管内高压是 PEP 发生的主要原因。吲哚美辛在炎症反应初期能阻断炎症因子的瀑布效应,胰管支架能解除胰管梗阻,降低胰管内高压,从而预防 PEP 的发生。但它们也有副作用,如消化道出血、支架移位、堵塞等。本研究通过在各危险组患者中选择性使用吲哚美辛栓和胰管支架来明确吲哚美辛和胰管支架在预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症中的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

绍兴市人民医院肝胆胰外科 2018 年 1 月至 2020 年 6 月符合纳入标准的 ERCP 患者共 1063 例,按 ERCP 术后胰腺炎风险评估表分成高危、中危、低危 3 组,再根据随机双盲原则将高危组分成高危 A、高危 B、高危 C 3 组,中危、低危组分成中危 A、B 和低危 A、B 各 2 组。各组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①本院肝胆胰外科因各种胆胰疾病有 ERCP 手术适应证者;②无禁忌证^[5]者;③所有患者签署知情同意书。

表 1 各组患者性别、年龄比较

组别	n	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
		男	女	
高危 A 组	90	51	39	66.3±14.0
高危 B 组	8	3	5	63.5±11.3
高危 C 组	83	41	42	66.1±17.8
中危 A 组	214	113	101	66.6±14.5
中危 B 组	167	84	83	67.2±15.3
低危 A 组	170	86	84	71.0±12.3
低危 B 组	331	180	151	70.3±13.1
χ^2/F 值		1.807		1.037
P 值		0.121		0.300

1.2.2 排除标准 ①胃肠道改道术后者(如 B II 式胃术后);②单纯十二指肠镜检查者;③单纯胆道或胰管支架拔除者;④有吲哚美辛栓使用禁忌者;⑤对吲哚美辛过敏者;⑥急性上消化道出血者;⑦发病前 2 周应用抗凝药者;⑧肾功能不全者;⑨机械性肠梗阻者。

1.3 方法

在术后常规处理(禁食、输液抗炎解痉抑酸护胃补液治疗,不使用生长抑素、奥曲肽等胰酶抑制剂)外,对高危、中危、低危 A 组予吲哚美辛栓(湖北东信药业有限公司,国药准字 H42021462)100 mg 肛塞,B 组仅常规处理,高危 C 组予胰管支架置入联合吲哚美辛栓 100 mg 肛塞。观察术后 3、24 h 的血淀粉酶及是否有胰腺炎症状体征、CT 表现。

1.4 观察指标

①高淀粉酶血症发病率。ERCP 术后复查术后 3 h 和术后 24 h 血淀粉酶,如高于正常上限(碘比色法 ≥ 180 U/L),且无腹痛及胰腺炎相关影像学表现,则提示高淀粉酶血症。②ERCP 术后胰腺炎发病率。ERCP 术后新发生腹痛或原有腹痛加重,伴有术后 24 h 血清淀粉酶超过正常高值的 3 倍(碘比色法 ≥ 540 U/L),则提示 ERCP 术后胰腺炎。同时完善患者影像学检查,若患者无胰腺炎样腹痛或血淀粉酶升高超过正常上限 3 倍者,以影像学检查结果综合判断。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共统计 ERCP 患者 1063 例,其中高危组 181 例,中危组 381 例,低危组 501 例。结果发现高危 A 组 90 例均淀粉酶增高,高淀粉酶血症发生率为 100.0% (90/90),高危 B 组高淀粉酶血症发生率为 87.5%(7/8),高危 C 组高淀粉酶血症发生率为 56.6%(47/83),三组比较差异有统计学意义($P<0.001$);统计中危 A 组 214 例,高淀粉酶血症发生率为 35.0%(75/214),低于中危 B 组的 88.0%(147/167),差异有统计学意义($P<0.001$);低危 A 组高淀粉酶血症发生率为 4.1%(7/170),低于低危 B 组的 13.3%(44/331),差异有统计学意义($P<0.05$)。高危 A 组胰腺炎有 51 例,发生率为 56.7% (51/90),高危 B 组胰腺炎发生率为 62.5%(5/8),高危 C 组胰腺炎发生率为 27.7%(23/83),三组比较差异有统计学意义($P<0.001$);中危 A 组胰腺炎发生率为 6.5%(14/214),低于中危 B 组的 41.3%(69/167),差异有统计学意义($P<0.001$);低危 A 组胰腺炎发生率为 0.6% (1/170),低于低危 B 组的 4.5%(15/331),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2~7。

表 2 高危组各种治疗方式高淀粉酶血症发生率

组别	n	高淀粉酶血症		百分率(%)
		有	无	
高危 A 组	90	90	0	100.0
高危 B 组	8	7	1	87.5
高危 C 组	83	47	36	56.6
合计	181	144	37	
χ^2 值				50.272
P 值				<0.001

表 3 中危组各种治疗方式高淀粉酶血症发生率

组别	n	高淀粉酶血症		百分率(%)
		有	无	
中危 A 组	214	75	139	35.0
中危 B 组	167	147	20	88.0
合计	381	222	159	
χ^2 值				108.264
P 值				<0.001

表 4 低危组各种治疗方式高淀粉酶血症发生率

组别	n	高淀粉酶血症		百分率(%)
		有	无	
低危 A 组	170	7	163	4.1
低危 B 组	331	44	287	13.3
合计	501	51	450	
χ^2 值				10.341
P 值				0.001

3 讨论

ERCP 由于其具有诊断明确、创伤小、恢复快、住

表 5 高危组各种治疗方式胰腺炎发生率

组别	n	胰腺炎		百分率(%)
		有	无	
高危 A 组	90	51	39	56.7
高危 B 组	8	5	3	62.5
高危 C 组	83	23	60	27.7
合计	181	79	102	
χ^2 值				15.929
P 值				<0.001

表 6 中危组各种治疗方式胰腺炎发生率

组别	n	胰腺炎		百分率(%)
		有	无	
中危 A 组	214	14	200	6.5
中危 B 组	167	69	98	41.3
合计	381	83	298	
χ^2 值				66.574
P 值				<0.001

表 7 低危组各种治疗方式胰腺炎发生率

组别	n	胰腺炎		百分率(%)
		有	无	
低危 A 组	170	1	169	0.6
低危 B 组	331	15	316	4.5
合计	501	16	485	
χ^2 值				5.650
P 值				0.017

院时间短等特点,已经成为诊断和治疗胆胰疾病不可或缺的手段。但 ERCP 也有其并发症,最常见的就是 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症。PEP 发生的主要原因是手术引起的炎症反应、胰管堵塞胰管内高压。

吡罗美辛是一种非甾体抗炎药物(NSAIDs),具有环氧合酶(COX)抑制活性,是磷脂酶 A2(PLA2)的拮抗剂。PLA2 在胰腺炎的发病机制中起重要作用,能调节前列腺素、白细胞介素和血小板活性因子等炎症前递质。故吡罗美辛在炎症反应初期能阻断炎症因子的瀑布效应^[6-9]。但是,吡罗美辛的不良反应很多,最常见的是胃肠道损伤,包括炎症、溃疡、穿孔及消化道憩室等。所以 ERCP 术后预防性使用吡罗美辛应有明确的适应证,其应用范围需严格控制。

胰管支架置入可降低因困难的插管、Oddi 括约肌狭窄高压、括约肌的预切开损伤胰管开口等引起的胰管高压,引流胰液,一直被认为是预防 PEP 发生、降低 PEP 严重程度的有效手段,且应用于 PEP 高危患者也能获得良好效果^[10-15]。Troendle 等^[10]进行的一项单盲、随机对照试验也表明,对于高危患者,胰腺支架置入是一种防治 ERCP 术后胰腺炎安全、有效的技术。Mazaki 等^[11]通过一篇涉及 680 例患者的 Meta 分析指出,PEP 的发生率从 19%明显下降至 7%。Freeman^[16]认

为对于那些反复发生胰腺炎、Oddi 括约肌功能异常等患者,胰管支架对于预防 PEP 是必须的,是任何药物治疗不可替代的。但应用塑料支架也有其并发症,最主要的是支架堵塞^[10]、移位^[17-18]、胰管狭窄^[19]、胰管损伤^[20]及出血、穿孔等。同时,胰管支架的置入增加了患者的费用,其经济性不佳。

但目前国内外对预防 ERCP 术后胰腺炎及高淀粉酶血症的研究多为单独、随意使用吡哌美辛或胰管支架,没有明确的使用适应证和风险度分级。与常规处理相比,应用组胰腺炎及高淀粉酶血症几率有降低,但仍有一定量的发生率,且出现副作用、并发症较多。为避免这个问题,所以本研究对 ERCP 术后患者行胰腺炎危险因素评定、分级,区别化处理,统计各危险组使用吡哌美辛和胰管支架的效果,以个体化使用吡哌美辛、胰管支架,在达到效果的同时,减少其并发症。

本研究发现,对 PEP 高危患者,术后吡哌美辛栓肛塞联合术中胰管支架置入与单独使用吡哌美辛栓和术后常规处理组比较,联合使用组术后胰腺炎和高淀粉酶血症的几率明显降低(高淀粉酶血症发生率 56.6%,胰腺炎发生率 27.7%),差异有统计学意义($P < 0.001$)。这可能跟胰管支架置入能解除胰管梗阻,降低胰管内高压,引流胰液有关。同时,吡哌美辛在炎症反应初期能阻断炎症因子的瀑布效应,另有研究显示,非甾体抗炎药物(NSAIDs)可抑制环磷酸腺苷的合成、过氧化物的产生、溶酶体酶的释放等伴随中性粒细胞活化的一系列现象,从而减轻炎症反应^[21]。所以,吡哌美辛和胰管支架联合应用更能降低术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生。

对于中低危患者,术后使用吡哌美辛的中危 A 组高淀粉酶血症发生率为 35.0%(75/214),胰腺炎发生率为 6.5%(14/214),较中危 B 组明显下降[高淀粉酶血症发生率为 88.0%(147/167),胰腺炎发生率为 41.3%(69/167)],低危 A 组高淀粉酶血症发生率为 4.1%(7/170),胰腺炎发生率为 0.6%(1/170),也较低危 B 组明显下降[高淀粉酶血症发生率为 13.3%(44/331),胰腺炎发生率 4.5%(15/331)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,吡哌美辛对于 PEP 中危、低危的患者,均有很好的预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的效果。

对于 ERCP 术后胰腺炎高危患者,术中胰管支架置入联合术后吡哌美辛栓肛塞能显著降低术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率。对于 ERCP 术后胰腺炎中危患者,术后吡哌美辛栓肛塞能显著降低术后胰腺

炎和高淀粉酶血症的发生率。对于 ERCP 术后胰腺炎低危患者,术后吡哌美辛栓肛塞也能降低术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率,加快患者恢复,缩短住院时间。

[参考文献]

- [1] Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81: 143-149.
- [2] Lin Y, Liu X, Cao DQ, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2017, 21(22): 5185.
- [3] Zheng L, Wang XP, Tao Q, et al. Different pattern of risk factors for post-ERCP pancreatitis in patients with biliary stricture[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(5): 604-610.
- [4] Miyatani H, Matsumoto S, Mashima H. Risk factors of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in biliary type sphincter of oddi dysfunction in Japanese patients[J]. *J Dig Dis*, 2017, 18(10): 591-597.
- [5] 王书智, 胡冰. ERCP 护理培训教程[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 114.
- [6] Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A network meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(7): 778-783.
- [7] 周世文, 刘斌, 石向阳, 等. 吡哌美辛对 ERCP 术后高淀粉酶血症及胰腺炎的预防作用[J]. *肝胆外科杂志*, 2017, 25(2): 129-133.
- [8] 李国栋, 董海燕, 庞秋萍, 等. 选择性胰管支架和非甾体类抗炎药预防 ERCP 术后胰腺炎的倾向性评分匹配分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(4): 219-222.
- [9] 刘振, 郝建宇. 环氧酶-2 选择性抑制剂在预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎、高淀粉酶血症中的作用研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(7): 458-462.
- [10] Troendle DM, Abraham O, Huang R, et al. Factors associated with post-ERCP pancreatitis and the effect of pancreatic duct stenting in a pediatric population [J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 81: 1408-1416.

- [11] Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(10): 842-853.
- [12] 孙备, 苏维宏. 2013 年国际胰腺病学会与美国胰腺病学会《急性胰腺炎治疗的循证性指南》解读[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(12): 937-943.
- [13] Kawaguchi Y, Ogawa M, Omata F, et al. Randomized controlled trial of pancreatic stenting to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(14): 1635-1641.
- [14] Conigliaro R, Manta R, Bertani H, et al. Pancreatic duct stenting for tim duration of ERCP only does not prevent pancreatitis after accidental pancreatic duct cannulation: A prospective randomized trial[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(2): 569-574.
- [15] 李运红, 姚玉玲, 贺奇彬, 等. 胰管支架预防困难胆管插管 ERCP 术后急性胰腺炎的前瞻性研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(7): 403-406.
- [16] Freeman ML. Pancreatic stents for prevention of post-ERCP pancreatitis: The evidence is irrefutable[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49: 369-370.
- [17] Lee TH, Moon JH, Choi HJ, et al. Prophylactic temporary 3F pancreatic duct stent to prevent post-ERCP pancreatitis in patients with a difficult biliary cannulation: A multicenter, prospective, randomized study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(3): 578-585.
- [18] Wang ZK, Yang YS, Cat FC, et al. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial[J]. *Chin Med J (En91)*, 2013, 126(13): 2403-2408.
- [19] Eleftheriadis N, Dinu F, Delhaye M, et al. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis[J]. *Endoscopy*, 2005, 37(3): 223-230.
- [20] Morgan DE, Smith JK, Hawkins K, et al. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: Relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(4): 821-826.
- [21] Slater D, Kunnathil S, McBride J, et al. Pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2010, 27: 400-411.

(收稿日期: 2020-11-09)

(上接第 105 页)

- [8] Gharibans AA, Coleman TP, Mousa H, et al. Spatial patterns from high-resolution electrogastronomy correlate with severity of symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13): 2668-2677.
- [9] 王金媛, 谭淑红, 李岩. 功能性消化不良伴精神心理异常 83 例临床分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1): 54-57.
- [10] Magnus Simrén, Hans Törnblom, Olafur S Pálsson, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: Consistent findings from five different patient cohorts[J]. *Gut*, 2018, 67(2): 255-262.
- [11] 付郁, 单国顺, 尹爱凝, 等. 中西医治疗功能性消化不良研究进展[J/OL]. *中华中医刊*: 1-14[2021-04-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210409.1148.004.html>.
- [12] 周剑杰, 王垂杰. 电针治疗功能性消化不良方法及机理研究概况[J]. *实用中医内科杂志*, 2017, 31(12): 75-77.
- [13] Triantafyllou K, Kourikou A, Gazouli M, et al. Functional dyspepsia susceptibility is related to CD14, GNB3, MIF, and TRPV1 gene polymorphisms in the Greek population[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(1): 12-19.
- [14] Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, et al. Functional dyspepsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1): 17-081.
- [15] Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 340-349.

(收稿日期: 2021-03-24)