

吡哌美辛联合生长抑素或奥曲肽预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的回顾性研究

唐敏,陶莉,方倩倩,李玥,张道权,周玉保,章礼久

(安徽医科大学第二附属医院消化内科,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探讨吡哌美辛栓和生长抑素对内镜下逆行胰胆管造影(ERCP)术后胰腺炎的预防作用。**方法** 回顾性分析近6年的ERCP病例,调查其ERCP术后胰腺炎(PEP)发病率及术前使用吡哌美辛栓和术后用生长抑素或奥曲肽的情况。所有病人分为包含吡哌美辛组(共三个亚组分别为单药吡哌美辛组、吡哌美辛+高剂量奥曲肽组、吡哌美辛+生长抑素组);无吡哌美辛组。**结果** 699例病人纳入研究。PEP发病率为9.7%(68/699),重症胰腺炎发病率为0.85%(6/699)。包含吡哌美辛组比无吡哌美辛组ERCP术后胰腺炎发病率明显降低(7.6% vs 13.8%, $\chi^2 = 6.882, P < 0.01$)。三个使用吡哌美辛亚组间比较虽差异无统计学意义($P = 0.064$),但是吡哌美辛+生长抑素组获得了最低的PEP发病率为3.6%(吡哌美辛+高剂量奥曲肽组为8.8%,单用吡哌美辛为11.1%)。**结论** 该研究提示吡哌美辛联合生长抑素可预防ERCP术后胰腺炎,但需要更严格设计的大样本随机对照研究来分析。

关键词:内镜下逆行胰胆管造影术;内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎;药物预防

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.031

Retrospective analysis of different drug groups in prevention of post-ERCP pancreatitis

TANG Min, TAO Li, FANG Qianqian, LI Yue, ZHANG Daoquan, ZHOU Yubao, ZHANG Lijiu

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To investigate the synergistic effect of indomethacin combined with somatostatin in post-ERCP pancreatitis. **Methods** ERCP patients for nearly six years in our hospital were retrospectively analyzed to investigate its incidence of post-ERCP pancreatitis (PEP) and to observe the effect of indomethacin and somatostatin. All the patients were divided into indomethacin groups (including indomethacin group, indomethacin + high-Octreotide group, indomethacin + somatostatin group) and non-indomethacin groups. **Results** 699 patients were included in the present study, among which the incidence of PEP was 9.7% (68/699) and severe pancreatitis was 0.85% (6/699). The incidence of PEP in indomethacin groups was significantly decreased compared with in non-indomethacin groups (7.6% vs 13.8%, $\chi^2 = 6.882, P < 0.01$). Although there was no obvious statistically significance among three subgroups of indomethacin ($P = 0.064$), indomethacin + somatostatin group obtained the lowest incidence of PEP (3.6%). **Conclusion** Our study indicates that there is no obvious synergistic effect of indomethacin combined with somatostatin in PEP. And the large sample and randomized controlled study to investigate this problem are needed.

Key words: Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography; Post-ERCP pancreatitis; Pharmacologic prophylaxis

内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)是胆胰疾病诊治的重要手段,但ERCP术后的并发症如出血、穿孔、感染和急性胰腺炎等仍然不可忽视,尤其是ERCP术后胰腺炎(PEP),文献报道的发病率为1%~10%,高危因素的病人发病率达到30%^[1],重症胰腺炎病人甚至有生命危险。目前非甾体消炎类药物(NSAIDs)预防PEP获得了广泛的认可^[2]。而对于生长抑素预防PEP的作用,欧洲胃肠内镜学会(ESGE)的指南意见认为只是作为NSAIDs禁忌时的替代,而对于奥曲肽则没有推荐^[3]。2015年中华

消化内镜学会的专家共识意见指出生长抑素可作为PEP的预防药物,而奥曲肽的作用不肯定^[4]。然而NSAIDs和生长抑素类药物预防PEP有无协同作用,上述两个指南和共识意见都无阐述。为进一步研究,本文回顾性分析吡哌美辛联合生长抑素或奥曲肽对PEP的预防作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析2010年5月—2016年4月安徽医科大学第二附属医院所有住院行ERCP的病人,分别来自消化内科、内镜科、普外

科、急诊外科、肿瘤科等。纳入标准:住院行ERCP的病人,ERCP的操作为内镜深入十二指肠降部,并有针对乳头的插管操作,不管是否插管成功。排除标准:排除术前发作急性胆源性胰腺炎,以及单纯乳头活检操作的病例。按照上述标准共纳入713例,排除14例,最终699例入选。

1.2 诊断标准和调查内容 PEP的诊断标准参照1991年Cotton等^[5]共识意见,将ERCP术后出现胰腺炎相关临床症状超过24 h,同时伴有血淀粉酶升高超过正常值3倍者诊断为PEP。调查所有ERCP病人的术前和术后6 h及24 h的血清淀粉酶数值,确定PEP的诊断,住院时间延长大于10 d且出现局部或全身并发症者为重症PEP。同时分析所有病人术前术后有无药物预防及其用法用量。由于本研究重点分析药物对PEP的预防作用,胰管支架植入者(PSP)未纳入分析。

1.3 ERCP及分组 所有ERCP由安徽医科大学第二附属医院ERCP操作小组完成,2位操作年龄>5年的内镜医师完成插管。安徽医科大学第二附属医院在2012年9月逐渐引入使用NSAIDs预防PEP,不同科室临床医师使用不同药物预防PEP存在一定的随机性,部分病人未使用药物预防,有单用NSAID、生长抑素和奥曲肽,部分病人联合应用多种药物。按照给药剂量分组,直肠给吡哌美辛栓剂100 mg;联合应用生长抑素入组剂量为≥6 mg/24 h静脉泵入;联合应用奥曲肽的入组剂量为≥4 mg/24 h静脉泵入,未达剂量者计作无。故根据临床实践将所有病人分为吡哌美辛组460例(三个亚组为单药吡哌美辛组63例,吡哌美辛+高剂量奥曲肽组260例,吡哌美辛+生长抑素组137例);无吡哌美辛组239例。

1.4 统计学方法 数据录入SPSS17.0统计软件进行分析。观测资料主要为分类变量,使用例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,均为双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSAIDs与PEP的发病率比较 699例病人中,男性369例,女性330例,年龄16~94岁,平均年龄 (60.8 ± 14.6) 岁。PEP发生68例,总发病率为9.7%(68/699)。其中有6例为重症,发病率为0.85%(6/699),其他为轻中度病人。吡哌美辛组460例,PEP发病率为7.6%(35/460)。无吡哌美辛预防组病人239例,PEP发病率为13.8%(33/239)。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=6.882, P<0.01$)。

2.2 吡哌美辛单用及联合生长抑素或高剂量奥曲肽PEP发病率比较 对使用吡哌美辛组460例病人进行组内分析。三个亚组PEP发生率的比较虽差异无统计学意义($P=0.064$),但是联合用药组的PEP发病率低于单药吡哌美辛组(3.6% vs 8.8% vs 11.1%)。

表1 不同药物组PEP发病率比较/例(%)

组别	例数	无PEP	有PEP
单药吡哌美辛组	63	56(88.9)	7(11.1) ^a
吡哌美辛+高剂量奥曲肽组	260	237(91.2)	23(8.8) ^b
吡哌美辛+生长抑素组	137	132(96.4)	5(3.6) ^c

注:(1)ab相比, $\chi^2=0.309, P=0.578$;bc相比, $\chi^2=3.696, P=0.055$;ac相比,Fisher's Exact Test $P=0.054$ 。

3 讨论

3.1 PEP的发病风险及预防 近年来国内外报道的PEP发病率明显降低,Andriulli等^[6]系统回顾调查报道PEP发病率为3.47%,而最新国内的数据PEP发病率为3.6%(47/1297)^[7]。本组资料总的PEP发病率为9.7%,而使用NSAIDs后发病率为7.6%;亚组分析,使用NSAIDs+生长抑素组的发病率为3.6%,与国内外报道接近。这主要归功于对PEP高危因素的统一认识,结合Freeman的策略和共识意见使我们预防PEP有明确方向^[1]:在病例选择上避免不必要的没有指征的ERCP,注意年轻小于60岁、女性、Oddi括约肌功能失调(SOD)、有PEP病史、无胆红素升高和胆管不扩张的病人;技术操作上尽量保持损伤最小最有效的插管,注意经乳头操作时间过长、胰管探测和高剂量造影、经胰管乳头肌切开、预切开、胆管结石残留、经乳头括约肌扩张术等危险因素,注意乳头肌切开术的切开电流,避免电凝,高风险病人放置胰管支架;加强操作的培训和操作例数;术前术后的药物预防^[-1,3,4]。

3.2 NSAIDs与风险分层 虽然本组资料没有进行风险分层分析,但使用吡哌美辛后的PEP发病率明显降低7.6% vs 13.8% ($\chi^2=6.882, P<0.01$)。多个共识意见根据众多RCT报告和META分析把ERCP术前应用NSAIDs药物作为首选方案^[2,4,7-10],给药途径推荐直肠给药^[11],常用的药物是吡哌美辛栓剂100 mg,或者双氯芬酸栓剂50 mg或100 mg^[12],有分析指出吡哌美辛术前0.5~2 h或者立即给药效果明确,而术前30 min内给药结果不确定^[13]。在分层分析中,多数研究对象为高PEP风险者而低风险被排除,有学者提出低风险组NSAIDs

和安慰剂差异无统计学意义^[14],新近的一项回顾调查研究包含低风险的混合组提示直肠吲哚美辛仍然有很好的效果^[15]。

3.3 药物预防与胰管支架 本研究重点分析药物对 PEP 的预防作用,预防性 PSP 未纳入分析。而 PSP 预防效果仍有争议。毕竟 PSP 失败是 PEP 的独立因素^[16]。一项回顾调查提示高风险病人 PSP 效果优于 NSAIDs^[17]。究竟是药物预防好,还是 PSP 效果更好,还是两者有协同作用? 一项 Meta 分析纳入 29 个 RCT 报告,发现直肠 NSAIDs 给药比 PSP 效果更好,PSP 联合 NSAIDs 预防 PEP 效果并不高于单用 NSAIDs^[8],但是由于样本量不大,且存在内部和外部的差异引起误差和偏倚。Elmunzer 等^[9]发现在高风险的病人中 NSAIDs 比安慰剂有明显的降低 PEP 的风险,但是研究者未对合并使用 PSP 进行分层分析;在随后的倾向指数法分层分析和回归调整分析中,发现单用 NSAIDs 比联合 PSP 能更好的降低 PEP 的风险(7.1% vs 9.5%)^[10]。ESGE 共识意见推荐高风险因素尤其是针对胰管操作病人建议预防使用 PSP^[3]。

3.4 联合用药 参照 ESGE2010 和 2014 年的共识意见^[3],预防 PEP 首选药物是 NSAIDs,替代的药物有生长抑素和口服硝酸甘油,而高剂量的奥曲肽仍不确定,低剂量的奥曲肽无预防作用。故本研究将低剂量奥曲肽(2~3 mg/24 h)忽略不计。对于联合应用 NSAIDs + 生长抑素或奥曲肽国内外的资料报道不多,且研究组为 NSAIDs + 生长抑素或奥曲肽对照组为安慰剂,没有单药和联合用药比较^[18-20]。本研究回顾分析我院联合用药预防 PEP 的效果,吲哚美辛组内比较发现,不同组间虽然差异无统计学意义(Fisher's Exact Test $P=0.064$),但是吲哚美辛 + 生长抑素组获得了最低的 PEP 发病率 3.6%(吲哚美辛 + 高剂量奥曲肽组为 8.8%,单用吲哚美辛为 11.1%),两者联合有无预防 PEP 的协同作用尚需要进一步研究。

总之,本研究为回顾性分析,预防 PEP 药物的使用缺乏随机性,另外本研究未进行 PEP 风险分层分析,PSP 的预防作用未纳入统计分析,可能造成统计结果影响,引起偏差。因此需要大样本多中心的随机对照研究,比较分析 NSAIDs 和生长抑素在预防 PEP 方面有无协同作用。

参考文献

- [1] FREEMAN ML, GUDA NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis; a comprehensive review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(7):845-864.
- [2] PUIG I, CALVET X, BAYLINA M, et al. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92922.
- [3] DUMONCEAU JM, ANDRIULLI A, ELMUNZER B, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Updated June 2014 [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9):799-815.
- [4] 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会胰腺病专业委员会. 内镜下逆行胆胰管造影术后胰腺炎药物预防专家共识意见(2015 年, 上海) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32(12): 794-799.
- [5] COTTON PB, LEHMAN G, VENNES J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management; an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3):383-393.
- [6] ANDRIULLI A, LOPERFIDO S, NAPOLITANO G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications; a systematic survey of prospective studies [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8):1781-1788.
- [7] LUO H, ZHAO L, LEUNG J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography; a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2293-2301.
- [8] 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.
- [9] ELMUNZER BJ, SCHEIMAN JM, LEHMAN GA, et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis [J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(15):1414-1422.
- [10] ELMUNZER BJ, HIGGINS PDR, SAINI SD, et al. Does Rectal Indomethacin Eliminate the Need for Prophylactic Pancreatic Stent Placement in Patients Undergoing High-Risk ERCP? Post hoc Efficacy and Cost-Benefit Analyses Using Prospective Clinical Trial Data [J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(3):410-415.
- [11] ELMUNZER BJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for preventing post-ERCP pancreatitis: why rectal and not intramuscular [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(1):6-7.
- [12] YOSHIHARA T, HORIMOTO M, KITAMURA T, et al. 25 mg versus 50 mg dose of rectal diclofenac for prevention of post-ERCP pancreatitis in Japanese patients; a retrospective study [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(3):e006950.
- [13] 陈小微, 陶丽萍, 金抒清, 等. 不同时段给药对吲哚美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎的作用分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(10):1135-1139.
- [14] PATAI Á, SOLYMOSI N, PATAI ÁV. Effect of rectal indomethacin for preventing post-ERCP pancreatitis depends on difficulties of cannulation; results from a randomized study with sequential biliary intubation [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(5):429-437.