

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.013

◇临床医学◇

内窥镜下逆行胰胆管造影术中导丝进入胰管 与术后高淀粉酶血症的相关性

秦学潜¹, 吴钢²作者单位:¹上海市宝山区仁和医院肝胆外科,上海200431;²复旦大学附属华山医院肝胆外科,上海200040

通信作者:吴钢,男,主任医师,教授,硕士生导师,研究方向为肝胆外科,E-mail:wugang669167@yahoo.com.cn

基金项目:上海市宝山区科技创新专项资金项目(13-E-29)

摘要:目的 研究内窥镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)术中导丝进入胰管次数及胰管内留置时间同术后高淀粉酶血症的关系。**方法** 收集复旦大学附属华山医院及其仁和医院(华山北院宝山分院)2015年1月至2017年12月231例进行ERCP治疗胆管疾病病人资料,比较不同胰管导丝置入状态下ERCP术后淀粉酶升高的情况并分析高淀粉酶血症发生的相关危险因素。**结果** 导丝进入1、2、3、4次胰管,术后淀粉酶较正常高值分别升高(5.8±3.8)、(6.3±4.2)、(8.1±4.1)、(11.6±4.1)倍,导丝进入胰管的次数不同,术后淀粉酶较正常高值升高倍数差异有统计学意义($F=9.047, P<0.001$),而导丝在胰管留置不同时间组间其淀粉酶升高倍数差异无统计学意义($P>0.05$)。危险因素分析发现导丝进入胰管超过两次($OR=3.36, 95\%CI:1.829-6.087, P<0.001$),术后未行鼻胆管或胆道支架引流($OR=0.451, 95\%CI:0.260-0.782, P=0.005$)是高淀粉酶血症的危险因素。**结论** 对于困难插管病例应尽早采取双导丝插管技术,尽量避免导丝多次进入胰管,以避免术后高淀粉酶血症及胰腺炎的发生。

关键词:胰胆管造影术,内窥镜逆行/副作用; 高淀粉酶血症; 胰腺; 插管法/方法; 胆管疾病

The correlation study between guide wire entry into pancreatic duct and postoperative hyperamylasemia in ERCP

QIN Xueqian¹, WU Gang²Author Affiliations:¹Department of Hepatobiliary Surgery, Renhe Hospital, Baoshan District, Shanghai 200431, China;²Department of Hepatobiliary Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Abstract: Objective To study the relationship between the number of guide wires entering the pancreatic duct as well as the time of indwelling in the pancreatic duct and postoperative hyperamylasemia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). **Methods** A total of 231 patients undergoing ERCP for the treatment of biliary tract disease were admitted to Huashan Hospital and Renhe Hospital (Baoshan Branch of North Huashan Hospital) Affiliated to Fudan University from January 2015 to December 2017. The amylase levels after ERCP were compared among different conditions of guide wire entering pancreatic ducts and the risk factors associated with hyperamylasemia were analyzed. **Results** When the guide wire entered the pancreatic duct for 1, 2, 3 and 4 times, the amylase was (5.8±3.8), (6.3±4.2), (8.1±4.1) and (11.6±4.1) times higher than upper limit of normal range respectively after the operation. There was statistically significant difference in the times of amylase increase after the introduction of guide wire into the pancreatic duct at different times ($F=9.047, P<0.001$), while there was no statistically difference in the times of amylase increase between the two groups when the guide wire was retained in the pancreatic duct at different times ($P>0.05$). The analysis for risk factors found that more than two times of entry of the guide wire into the pancreatic duct ($OR=3.36, 95\%CI:1.829-6.087, P<0.001$), and no nasobiliary or biliary stent drainage ($OR=0.451, 95\%CI:0.260-0.782, P=0.005$) were risk factors for hyperamylasemia. **Conclusion** For patients with difficult intubation, double-guide wire intubation should be adopted as early as possible to avoid the guide wire from entering the pancreatic duct multiple times to prevent postoperative hyperamylasemia and pancreatitis.

Key words: Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde/adverse effects; Hyperamylasemia; Pancreas; Intubation/methods; Bile duct diseases

内窥镜下逆行胰胆管造影术(Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP)经过30多年

的不断发展和完善,已成为治疗肝胆胰疾病不可缺少的重要手段,它弥补了传统手术中的不足,不仅

有直观的诊断效能,还具有操作时间短、创伤小等传统开放手术所不可比拟的优越性。但无论是诊断性还是治疗性 ERCP 均是微创或有创性技术,其并发症的发生在一定程度上是难以避免的,ERCP 术后高淀粉酶血症及胰腺炎(Post-ERCP Pancreatitis, PEP)是常见的并发症^[1-2],据统计,无相关危险因素的病人其 PEP 发生率为 1.3%~5.4%,而有相关危险因素的发生率为 9.1%~33.0%^[3]。因此,对可能造成 ERCP 术后高淀粉酶血症及 PEP 的危险因素进行研究具有积极的临床意义。ERCP 术中各种操作均可对胰腺产生影响继而导致高淀粉酶血症及 PEP 的发生,其中,对胰腺的导丝置入中导丝进入胰管仍是较为常见的情况^[4-5]。本研究首次分析了导丝进入胰管次数及其在胰管中留置时间与病人高淀粉酶血症发生率之间的相关性,并希望基于此分析结果提出高淀粉酶血症及 PEP 的有效预防措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 12 月 231 例在复旦大学附属华山医院及其仁和医院(华山北院宝山分院)行 ERCP 病人的临床资料,所有病人均为胆管相关疾病操作病例,其中胆管结石病人 209 例,胆管恶性狭窄 20 例,胆管良性狭窄 2 例。所有病人均无术前淀粉酶升高及既往 PEP 病史,术中均未出现胰管显影并未放置胰管支架,且术后均未预防性使用抑制胰酶及非甾体类药物。

1.2 方法 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。所有入选病人均签署 ERCP 手术知情同意书,告知 ERCP 所获得的益处和风险。ERCP 术前 10 min 肌肉注射地西洋 5~10 mg、哌替啶 50 mg,术中行密切观察,反复尝试直至导丝顺利置入胆管,随后根据病人疾病情况选择乳头括约肌切开、气囊扩张、取石、支架或鼻胆管置入等相应治疗。比较病人术后血淀粉酶较正常值升高倍数与导丝进入胰管次数及胰管内留置时间的关系,并分析病人年龄、性别、体质量指数(BMI)等个体因素及术中插管时间、乳头肌切开、鼻胆管留置,导丝进入胰管情况等操作因素对高淀粉酶血症发生率的影响。

1.3 诊断标准 ERCP 术后高淀粉酶血症的诊断标准为术后查血淀粉酶高于正常高值 3 倍但无明显腹痛症状。PEP 诊断采用 Cotton 标准,术后血淀粉酶高于正常高值 3 倍以上,且合并剧烈腹痛、恶心、呕吐等症状超过 24 h,即诊断为急性胰腺炎^[6]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行数据分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同导丝进入胰管次数及不同导丝留置胰管时间组间 ERCP 前后淀粉酶升高倍

数比较用单因素方差分析,高淀粉酶血症相关的危险因素分析用 χ^2 检验,并纳入多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究的病人中出现高淀粉酶血症共 102 例,发生率为 44.1%。其中 31 例诊断为 PEP, PEP 发生率为 13.4%,所有病人均经过禁食、抗感染、抑制胰酶药物使用等治疗后康复出院。

2.1 ERCP 后血淀粉酶升高倍数与导丝进入胰管次数及胰管内留置时间的关系 231 例病人中有 112 例导丝进入胰管。导丝进入胰管次数不同,ERCP 后血淀粉酶较正常高值的升高倍数差异有统计学意义($P < 0.001$),导丝进入胰管超过 2 次后病人的术后淀粉酶显著升高,见表 1。但研究发现,导丝在胰管留置不同时间组间其淀粉酶较正常高值升高倍数差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 内窥镜下逆行胰胆管造影术治疗胆管疾病不同导丝进入胰管次数组间的淀粉酶较正常高值升高倍数比较

进入胰管次数	例数	术后淀粉酶升高倍数 $\bar{x} \pm s$
1	43	5.8±3.8
2	27	6.3±4.2
3	26	8.1±4.1
4	16	11.6±4.1

注:不同导丝进入胰管次数组间整体比较, $F = 9.047, P < 0.001$

表 2 内窥镜下逆行胰胆管造影术治疗胆管疾病不同导丝留置胰管时间组间的淀粉酶较正常高值升高倍数比较

进入胰管时间	例数	术后淀粉酶升高倍数 $\bar{x} \pm s$
1~15 s	61	7.0±4.4
> 15~30 s	32	7.8±4.9
> 30 s	19	8.1±4.2

注:不同导丝留置胰管时间组间整体比较, $F = 0.585, P = 0.559$

2.2 ERCP 术后高淀粉酶血症相关的危险因素分析 我们将所有 231 个病例根据是否出现高淀粉酶血症分为两组,通过统计学分析来判断哪些临床操作因素与其发生存在相关性。结果显示,单因素分析发现导丝进入胰管超过 2 次,术后未行鼻胆管或胆管支架引流与高淀粉酶血症的发生相关。而年龄、性别、BMI、是否为胆管结石病例、是否行乳头肌切开或扩张、插管时间以及导丝留置胰管时间均与其发生无相关性。多因素分析发现导丝进入胰管超过 2 次,术后未行鼻胆管或胆管支架引流均是 ERCP 术后高淀粉酶血症的危险因素,见表 3。

3 讨论

随着 ERCP 在临床上的广泛应用,其并发症是临床医生关注的一个重要课题,尤其是 ERCP 术后

表3 内窥镜下逆行胰胆管造影术治疗胆管疾病病人231例术后高淀粉酶血症相关危险因素的单因素及多因素分析

变量	无高淀粉酶血症例数	有高淀粉酶血症例数	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)	P值
年龄			0.013	0.910		
<60岁	49	38				
≥60岁	80	64				
性别			0.177	0.674		
男	80	66				
女	49	36				
进入胰管次数			15.372	0.000	3.36(1.829~6.087)	0.000
≤2	104	58				
>2	25	44				
进入胰管时间			3.065	0.08		
<15 s	106	74				
≥15 s	23	28				
乳头肌切开			0.152	0.696		
否	28	20				
是	101	82				
乳头肌扩张			0.016	0.899		
否	30	23				
是	99	79				
鼻胆管/胆道支架引流			7.348	0.007	0.451(0.260~0.782)	0.005
否	49	57				
是	80	45				
BMI			0.040	0.841		
<25 kg/m ²	51	39				
≥25 kg/m ²	78	63				
是否胆管取石			0.017	0.897		
否	12	10				
是	117	92				
插管时间			4.839	0.028	0.547(0.319~0.939)	0.067
<10 min	40	46				
≥10 min	89	56				

注: BMI为体质质量指数

出现PEP及高淀粉酶血症,往往增加了病人的痛苦、住院天数及费用,有时甚至危及病人的生命。目前,ERCP术后PEP和高淀粉酶血症的发病机制尚未完全阐明,导致ERCP后并发高淀粉酶血症和PEP的危险因素有多种,主要包括病人因素和操作因素两个方面^[7-8],其中病人因素包括Oddi括约肌功能障碍和多次发作的胰腺炎病史等。操作因素的影响更为直接,主要包括困难插管、胰腺实质显影、乳头肌切开、扩张以及治疗过程中器材造成的损伤等。操作因素造成术后高淀粉酶血症及PEP的机制主要体现在以下几个方面:(1)导丝及器械对胰管及胰腺实质造成的机械性损伤;(2)造影剂或消化液逆流入胰管造成的化学性损伤;(3)术后括约肌痉挛、乳头水肿导致胰管内压力升高及胰液排泌引流障碍造成的功能性损伤。其中胆管插管过程

中导丝造成的机械性损伤是最为常见的原因之一。

导丝引导下选择性胆管插管技术是ERCP治疗胆管疾病过程中的技术难点,而由于解剖变异、结石嵌顿、乳头狭窄和肿瘤侵袭等诸多原因,导致一些病人行ERCP时选择性插管失败,在部分困难插管病例中,导丝反而容易进入胰管。导丝进入胰管的过程中,首先会对胰管Oddi括约肌造成扩张和摩擦,其造成的术后括约肌痉挛和乳头水肿使胰液引流受阻,是术后高淀粉酶血症及PEP发生的主要原因,此外导丝刚进入胰管时术者往往难以判断导丝的位置,需使导丝在胰管内深入一段距离后观察X线透视下导丝的走行方向了解导丝是否进入胰管,并退出导丝再次尝试胆管插管,导丝在胰管内深入的过程中,会对胰管壁的腺上皮细胞造成摩擦和损伤,并引起术后胰腺的急性炎症反应。再者导丝插

入胰管过程中反复扩张胰管括约肌会造成括约肌的一过性松弛,导致之后胆管造影时造影剂逆流入胰管的可能性大增,而胰管显影可导致胰管上皮和腺细胞的化学性损伤,这种损伤使细胞膜或细胞与细胞间紧密连接破坏,从而使胰管内容物返流至胰腺实质中并出现急性胰腺炎^[9-10]。为了避免这一高淀粉酶血症高危因素的影响,本研究中我们将胰管显影的病人排除在外。

在本研究中我们发现,导丝进入胰管的次数与术后血淀粉酶升高倍数成正比,这是由于每次导丝进入胰管的过程均会对Oddi括约肌及胰管上皮造成刺激,随着进入胰管次数的增加,其影响也会相应累加,因此导丝多次进入胰管的病人其术后高淀粉酶血症的发生率也相应升高。而另一方面,本研究中术后淀粉酶的升高水平与导丝滞留胰管时间并无相关性,这可能是由于导丝位于胰管中时其处于一个相对静止的状态,对胰管括约肌及胰管上皮均无法产生进一步的刺激,因此并不会进一步增加高淀粉酶血症的危险性。

根据本研究结果,对于胆管选择性插管困难的病人,ERCP术中尽量避免导丝多次进入胰管是预防术后高淀粉酶血症及PEP的关键。而由于导丝留置胰管时间与术后淀粉酶升高无关,因此我们建议导丝进入胰管后,可保留胰管内的导丝并尽早采用双导丝插管法。双导丝插管法一方面使留置的导丝可以取直胆管的轴线,导丝更易进入胆管;另一方面导丝留置胰管对再次插管的方向起到指引作用,也可以防止导丝再次进入胰管。从而有效避免了盲目尝试中导丝多次进入胰管造成的损伤。

出于避免各种PEP预防措施对研究结果的影响,本研究中所有病人均未行胰管支架放置和预防性使用非甾体类药物。有研究发现胰管支架可使胰液引流通畅,降低胰管压力,减少酶与底物的反应,对PEP有预防的作用^[11-12]。结合本研究的结论,既然胰管支架置入过程中长时间留置胰管的导丝并不增加术后高淀粉酶血症的危险性,对于困难插管、导丝反复进入胰管的病人,留置胰管支架不失为避免PEP的有效手段,其预防的有效性有待我们进一步深入研究^[13-14]。

此外本研究中我们通过单因素和多因素分析都发现鼻胆管引流和胆道支架是术后高淀粉酶血症的保护因素,这是由于鼻胆管/胆道支架引流能减轻乳头水肿造成的共同通道压力升高,使胆管通畅,避免胆汁反流入胰管,从而间接地有利于胰液的引流^[15-16]。这也与绝大多数研究结论相符合。

综上所述,我们通过研究发现导丝多次进入胰管是术后淀粉酶升高的危险因素,而导丝胰管内长时间留置并不增加术后高淀粉酶血症的风险,因此我们建议对于导丝易反复进入胰管的病人可早期采取双导丝法插管并留置胰管支架以降低ERCP术后高淀粉酶血症和PEP的发生概率。

参考文献

- [1] 孙凯英,周凯,张宏丽.不同剂量叫咪美辛联合奥曲肽预防胆总管结石行内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎及高淀粉酶血症的临床效果[J].解放军医药杂志,2018,30(7):46-49.
- [2] 王振文,朱亮.经内镜逆行胰胆管造影术后并发症防治研究进展[J].中国实用内科杂志,2019,39(11):998-1002.
- [3] WAN J, REN Y, ZHU Z, et al. How to select patients and timing for rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1):43.
- [4] LI GZ, WANG F, FANG J, et al. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: evidence from 1786 cases[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:8544-8552.
- [5] HE QB, XU T, WANG J, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: a retrospective single-center study[J]. J Dig Dis, 2015, 16(8):471-478.
- [6] 马孟霞,蒋超,琚坚.急性胰腺炎评分系统研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(3):350-355.
- [7] 方剑锋.ERCP术后胰腺炎发生的危险因素分析和预测模型建立[D].杭州:浙江大学,2016.
- [8] 王建荣,缪林,张秀华,等.ERCP术后胰腺炎并发危险因素分析及预防措施[J].现代消化及介入诊疗,2015,20(4):399-401.
- [9] 王凤稳,张星河.内镜下逆行胰胆管造影术后引发急性胰腺炎的危险因素及护理对策[J].海南医学,2018,29(18):2656-2658.
- [10] 赵铭宁,杨勇,张文杰,等.ERCP后胰腺炎影响因素分析[J].肝胆胰外科杂志,2010,22(5):389-391,394.
- [11] 鲍峻峻,梅俏,孟翔凌,等.胰管支架预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的临床分析[J].安徽医药,2016,20(9):1712-1715.
- [12] 饶赛赛.ENBD在预防ERCP术后并发症中的意义及其引流时间的探讨[D].重庆:重庆医科大学,2016.
- [13] 孙雄,龚镭,彭晓斌,等.经胰管胆胰管隔膜切开术及双导丝术在困难性插管ERCP中的应用及安全性分析[J].中国内镜杂志,2017,23(8):47-50.
- [14] 杨春建,齐伟,钱小星,等.双导丝技术与早期乳头括约肌预切开术在困难ERCP中疗效分析[J].肝胆外科杂志,2018,26(6):430-432.
- [15] 汪全红,尹志强,李仁宝,等.逆行胰胆管造影诊疗术281例分析[J].安徽医药,2013,17(3):453-454.
- [16] HAUSER G, MILOSEVIC M, STIMAC D, et al. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: What can be done?[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 28, 21(4):1069-1080.

(收稿日期:2019-03-13,修回日期:2020-02-10)