

引用本文:林梓楠,陈晶.内镜下逆行胰胆管造影术后相关性胰腺炎危险因素及风险分级[J].安徽医药,2022,26(11):2161-2166.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.010.



◇综述◇

内镜下逆行胰胆管造影术后相关性胰腺炎危险因素及风险分级

林梓楠,陈晶

作者单位:哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科,黑龙江 哈尔滨 150000

通信作者:陈晶,女,教授,硕士生导师,研究方向为肝病的发生发展机制,Email:chenjingxiaohua@126.com

摘要: 内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)及相关技术已成为在胰胆管疾病诊疗中的重要方式,其最常见的也是最严重的并发症之一是ERCP术后相关性胰腺炎(PEP)。确定PEP的危险因素,并确定风险分级,有助于做好PEP的一级预防及早期干预。该文拟对PEP相关的危险因素及风险分级等方面作一综述,以期指导临床。

关键词: 胰胆管造影术,内窥镜逆行; ERCP术后胰腺炎; 危险因素; 风险分级

Risk factors and risk stratification of associated pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

LIN Zinan, CHEN Jing

Author Affiliation: Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Abstract: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and related techniques have become important methods in the diagnosis and treatment of pancreaticobiliary diseases. One of the most common and serious complications of ERCP is postoperative ERCP-associated pancreatitis (PEP). Defining the risk factors for PEP and determining the risk stratification are helpful for the primary prevention and early intervention of PEP. This article aims to review the risk factors and risk stratification related to PEP to guide clinical practice.

Key words: Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Post-ERCP pancreatitis; Risk factors; Risk stratification

内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及相关技术是胰胆管疾病的常规诊疗技术,相比外科手术,ERCP及相关技术所造成的创伤小,术后并发症也相对较少,因此ERCP及相关技术也逐渐成为了胰胆管疾病中重要的诊疗方法。但ERCP及相关技术仍存在无法避免的并发症,其中最常见也是最严重的并发症之一为ERCP术后相关性胰腺炎(post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)。虽然我们对PEP的认识不断完善,内镜技术不断进步,内镜医师的水平也在不断提高,但我国PEP的发病率仍在5%左右^[1],严重的PEP甚至会导致病人死亡。确定所有存在的PEP危险因素,并依据危险因素做好风险分级,有助于辅助临床医师个体化评估病人PEP发病风险,做好PEP的一级预防及早期干预。

1 PEP诊断

PEP的定义于1991年提出后经过多次修正,

2019年欧洲胃肠内镜学会(European society of gastrointestinal endoscopy, ESGE)的指南^[2]将PEP的定义为病人ERCP术后出现新发腹痛或原有腹痛加重,伴有术后24 h内血清淀粉酶及/或脂肪酶>3倍正常值。而PEP的严重程度ESGE指南定义为:轻度PEP的特点是无症状、无胰腺局部并发症或全身并发症;中度PEP是出现一过性器官衰竭(<48 h)、局部或全身性并发症但不伴持续性器官衰竭(>48 h);而重度PEP的特征是出现持续性器官衰竭或全身炎症反应综合征。PEP须与ERCP术后相关高淀粉酶血症相鉴别,ERCP术后相关高淀粉酶血症是指ERCP术后24 h内血清淀粉酶>3倍正常值,而无腹痛症状^[2]。

2 危险因素

2.1 病人相关因素 相关指南中已经指出了一些病人相关PEP危险因素,包括年龄较小,女性,Oddi括约肌功能障碍(Oddi's sphincter dysfunction, SOD),急性、慢性胰腺炎病史以及PEP病史等^[1-2]。

2.1.1 病人基本情况 性别是影响 PEP 风险的一项重要因素,研究表明,女性病人发生 PEP 的风险性更高,但其原因仍不明确,可能与 PEP 的一些危险因素在女性中发生率相对较高有关^[3]。年龄也是影响 PEP 风险的关键因素,病人年龄越小,发生 PEP 的风险性越大^[2]。这一现象可能与年龄增大导致的胰腺萎缩、纤维化及外分泌功能的进行性下降有关。刘飞等^[4]研究了高龄(≥ 75 岁)对于 PEP 发病率及严重程度的影响,其中高龄组 PEP 发病率(6.5%)远低于低龄组(14.4%)。综上所述,临床医师应警惕年龄较小的女性病人 PEP 的高发病风险。

2.1.2 SOD SOD 是由于 Oddi 括约肌收缩异常,肝胰壶腹部流出受阻,胆汁及胰液反流引起胆胰系统病理生理变化的综合征,其主要临床表现为不明原因的上腹痛^[5]。大量文献表明,SOD 是增加 PEP 发病风险的因素,其原因仍未明确^[1-2,6-7]。有研究报道,SOD 病人 PEP 的发病率可达 20% 以上^[8]。SOD 诊断的金标准为 ERCP 下 Oddi 括约肌测压(sphincter of oddi manometry, SOM),相关文献表明 SOM 可引起 SOD 病人 PEP 发病率增加,其发病率是无 SOD 病人的 2~3 倍^[5]。也有文献报道,在 SOD 病人当中,非测压的 ERCP 及相关技术同样可导致 PEP 高发风险^[6]。因此,对于疑似 SOD 病人,临床医师应做好病史采集,并通过影像学等非侵入性检查以明确病情,谨慎评估 SOM 和非测压的 ERCP 及相关技术的必要性^[7]。

2.1.3 胰腺炎病史 ESGE 及我国指南均指出,急性胰腺炎病史和 PEP 病史可导致病人 PEP 发病率增加,临床医师应在术前充分了解病人病史,做好 PEP 预防^[1-2,7]。之前文献报道,慢性胰腺炎在 PEP 的发生发展中起保护作用,其机制类似于高龄在 PEP 中的作用,可能是长期慢性炎症损伤引起的胰腺外分泌功能减低和胰腺萎缩及纤维化所致^[1]。但最近 Phillip 等^[9]的研究表明,慢性胰腺炎病史能够增加 PEP 发病风险。因此,无论病人存在何种类型的胰腺炎病史,临床医师都应警惕其 PEP 高发风险。

2.1.4 自身炎症反应 急性、慢性胰腺炎及 PEP 病史均可增加病人 PEP 的风险,也有研究证明,患有系统性红斑狼疮的病人胰腺炎的发病率要高于正常人^[10]。上述情况可能与自身炎症介质的作用密切相关。有研究显示,ERCP 术后 6 h C 反应蛋白、胰蛋白酶原-2 及血小板活化因子的异常升高可有助于 PEP 的早期诊断,这说明了炎症介质在 PEP 发生发展中起到一定的促进作用^[11]。王万朋等^[12]的研究发现,Th1 细胞(CD4+T 细胞亚群)可分泌的炎症介质如干扰素- γ 、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- α

等,致使胰腺腺泡细胞受损,受损的腺泡细胞释放炎症介质再反馈作用于 Th1 细胞,从而加剧急性胰腺炎的炎症进展。但仍需要相关研究来进一步证明 ERCP 术前炎症介质的变化对于 PEP 发病率的影响。

2.2 内镜医师经验与医疗中心规模 ERCP 及相关技术的操作难度较高^[7],因此,内镜医师经验、医疗中心的规模对于 PEP 发病风险的影响也在逐渐引起重视。内镜医师经验是影响 PEP 发病风险的一个重要因素。有文献报道,经验不足的内镜医师的 PEP 发病率为 5.6%,而经验丰富的内镜医师发病率为 5.9%,两者之间差异无统计学意义^[13]。但经验丰富的内镜医师所承担的 ERCP 及相关技术难度较高,PEP 风险也会更高,这一定程度上影响了 PEP 的发病率,导致研究结果可能存在偏差。Lee 等^[14]的研究表明,经验不足的内镜医师的 PEP 发病率(12.0%)高于经验丰富者(6.8%),其原因可能是经验不足的内镜医师术中易出现不当操作,从而增加了 PEP 的发病率。但医疗中心的规模对于 PEP 发生的影响不明显。Keswani 等^[15]的研究显示,大规模医疗中心和小规模医疗中心发生 PEP 的风险差别不大。同样,在 Lee 等^[14]的研究中,大规模医疗中心 PEP 发生率为 9.4%,小规模医疗中心 PEP 发生率为 8.0%,两者之间差异无统计学意义。但危重病人及 PEP 发病风险高的病人均倾向于选择前往大规模医疗中心就诊,这在一定程度上会导致大规模医疗中心 PEP 的发病率上升,导致以上研究结果并不完全可信。

2.3 术中操作因素 ERCP 术中不当操作也会增加 PEP 的风险,包括插管困难、导丝进入胰管中辅助插管、胰管内注入造影剂、括约肌预切开术、十二指肠乳头球囊扩张术、胰管括约肌切开术等,这些是 PEP 的独立危险因素^[1,7]。

2.3.1 插管困难 ESGE 指南建议将插管困难定义为尝试插管多于 5 次,插管时间 > 5 min 或 2 次及以上意外胰管插管^[16]。长时间及多次胆道插管会损伤十二指肠乳头,从而增加病人 PEP 的发病风险。Ismail 等^[16]的研究表明,ERCP 操作中出现插管困难的病人 PEP 的发病率可达 12.7%,远高于无插管困难者(2.3%)。也有相关文献报道,PEP 的风险会随着插管次数及时长的增加而逐渐提高^[17]。因此,临床医师应在术前评估病人出现插管困难的可能性,从而及时选择适当的预防措施。近期有研究发现超声内镜有助于预测插管困难^[18],但仍需进一步研究来建立预测的标准。

2.3.2 括约肌预切开术 传统认为,乳头括约肌预

切开术是增加病人 PEP 发病风险的因素^[1-2,7],然而相关研究表明,预切开术本身并不是增加 PEP 发病率的,预切开术 PEP 发病率提高可能是预切开前多次尝试插管所致^[19]。Tang 等^[20]的相关研究显示,相比多次插管失败后再行乳头括约肌预切开术,在胆道插管之前的早期预切开术可以降低病人术后 PEP 的发病率。因此我们建议内镜医师根据病人情况,判断病人是否存在插管困难可能性,从而于胆道插管前早期使用预切开术,并选择合理术式,以减少 PEP 的发生。

2.3.3 乳头括约肌球囊扩张术 内镜下乳头括约肌球囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilation, EPBD)是一种经乳头治疗胆管结石的 ERCP 相关技术,可以减少术后出血、穿孔及胆道感染等并发症^[7,21]。但 EPBD 增加了 PEP 的发病率,其机制可能是 Oddi 氏括约肌扩张不充分所导致的胰管开口水肿^[2,7,21]。有荟萃分析表明,EPBD 术中乳头括约肌扩张不足可导致 PEP 发生率升高^[21],最近 Chou 等^[22]发现乳头扩张时间<3 min 可导致 PEP 发病率明显增加。因此,为了避免 PEP 的发生,内镜医师在选用 EPBD 时应尽量将乳头开口扩张完全。最近 Meng 等^[23]的研究表明,内镜乳头括约肌切开术联合 EPBD 30 s 扩张可降低 PEP 的发病率,这也为降低 EPBD 术后 PEP 发病率提供了一个新思路。

2.3.4 造影剂因素 造影剂因素也可引起 PEP 的发生发展,造影剂注射期间的注射压力及渗透压会损伤导管上皮细胞膜及上皮细胞之间的紧密连接,引起胰管上皮细胞屏障作用减弱,从而导致胰液等物质的回流引发胰腺炎症反应^[17]。据报道,造影剂多次注射(≥ 2 次)可明显增加 PEP 的发病风险^[24]。同样,胰管内注入造影剂也能够增加 PEP 发病率^[2,7,25],并影响 PEP 的严重程度。有研究表明,胰管内造影剂残留与重症 PEP 的发生密切相关^[26]。因此,内镜医师应尽量减少术中造影剂的注射频率,避免胰管内注入造影剂,如在 ERCP 操作中误将造影剂注入胰管内应及时采取预防措施。也有研究人员将目光投向了低渗造影剂的研究(目前常用的造影剂均为高渗造影剂)。Ogura 等^[27]发现,使用高渗造影剂的病人重度 PEP 发病率相比低渗造影剂要更高一些,但两者之间 PEP 总发病率相差不大。目前低渗造影剂仍存在其他诸如价格昂贵等问题,且其对于 PEP 的预防效果并不明显,我们目前不推荐内镜医师选用低渗造影剂来降低 PEP 风险。

2.3.5 导丝进入胰管中辅助插管 导丝辅助胆道插管可以降低 PEP 的风险,是 PEP 的保护性因素。

与造影剂辅助插管相比,导丝辅助胆道插管可以增加插管成功率,降低胰管内注入造影剂的概率,并减少造影剂以及反复插管对十二指肠乳头造成的损伤^[28]。因此,我们推荐内镜医师常规行导丝辅助胆道插管,以降低病人 PEP 的风险。然而,导丝进入胰管中辅助插管却能够导致 PEP 发病率增加^[29]。导丝插入胰管的次数也影响 PEP 的发病,有研究报道,导丝插入胰管两次及以上时 PEP 的发病风险出现显著增加^[30]。因此,内镜医师应避免术中导丝误插入胰管的情况发生。Hakuta 等^[31]的临床研究表明,导丝进入胰管后行预防性胰管支架置入(prophylactic pancreatic stent placement, PSP)可明显降低 PEP 的发病风险。我们建议内镜医师在导丝插入胰管后常规应用 PSP 以防止 PEP 的发生。

2.3.6 胰管乳头括约肌切开术 胰管乳头括约肌切开术是一种应对插管困难的新技术,可以增加术中插管的成功率,但术中对于胰管的操作会导致胰管水肿及堵塞,从而导致 PEP 发病率增高^[7,17]。同样,PSP 对预防胰管乳头括约肌切开术后 PEP 的发病有很好的预防作用^[7],内镜医师在减少对胰管操作的同时,可对胰管乳头括约肌切开术的病人行 PSP 来预防 PEP。

3 风险分级

前文中已经明确了增加病人 PEP 发病风险的因素,而 PEP 的危险因素具有协同作用,每增加一个危险因素,PEP 的风险就会增加^[1-2,17]。基于此观点,我们可以根据危险因素建立预测 PEP 发病率的风险分级模型,系统评估每个病人 PEP 的发病风险,从而做好 PEP 的一级预防及早期个体化干预。近年来,PEP 风险分级的相关研究逐渐得到相关专家学者的重视。

3.1 风险分级的早期研究 早期科研人员尝试对大样本量的 ERCP 及相关技术病例进行回顾性统计分析,筛选出可以评估病人术后 PEP 发病的相关危险因素,并根据统计结果对各项危险因素进行赋值。每项危险因素对应的分值累计相加,根据不同累计分值对应的 PEP 发病率来对 PEP 的发病风险进行分级,从而得出 PEP 的风险分级模型。Jeurnink 等^[32]提出了一个评估 ERCP 术后病人早期出院资格标准的风险分级模型。其危险因素包括:括约肌预切开术、SOD、年龄<60 岁、原发性硬化性胆管炎、女性、胰腺炎病史、胰腺分裂、插管困难。每个危险因素分值为 1 分,原发性硬化性胆管炎分值为 2 分。将病人分为高风险组(总分>3)或中低风险组(总分 ≤ 3)。在此基础上,可为病人制定术后 6 h 出院计划。He 等^[33]对 4 234 例 ERCP 操作进行回顾分析,

建立了一个包含5项危险因素的风险分级模型。其中每项危险因素及对应的分值为:女性1分;胰管插管,隐性黄疸及胰腺造影2分;插管困难3分。得分<6分的病人归为中、低风险组,得分≥6分的归为高风险组。万晓龙^[3]回顾分析了740例病人临床资料,并得出了一项较为简便的风险分级模型。其中包括女性、高血压史各计1分;首次进行ERCP、胰腺造影各计2分;术中结石未取尽、插管困难各计3分。分值>7为高危人群,<4分为低危人群。

以上风险分级模型均存在其优点及不足之处,Jeurnink的风险分级涉及因素较为全面,有助于更加准确地识别病人ERCP术后并发症的风险,然而其中很多因素在小规模医疗中心难以进行识别及诊断,其适用性也难以得到保障。He的风险分级较为简单易行,适用性较强,然而相关研究人员并未对其准确度进行全面的前瞻性研究,其准确性及可信度仍未能完全确定。万晓龙的风险分级所纳入的危险因素在临床中较为容易得到,具有很好的适用性,但建立该风险分级模型时纳入的病例数较少,其准确性仍需进一步的临床研究进行检验。

3.2 风险分级的最新进展及展望 近年来,研究人员根据早期研究建立风险分级模型的方法,建立了一些更为完善的PEP风险分级模型。最近Zheng等^[34]在研究中回顾分析了2 383例ERCP术后病人,得出了一项较为简单易行的风险分级模型,其中每项危险因素及对应的分值为:胃大部切除史5.5分、高直接胆红素(>7.4 mol/L)-3分、高血浆白蛋白(>37.6 g/L)1.5分、胆总管结石-1.5分、乳头开口绒毛型4分、乳头开口结节型7.5分、胰腺导丝辅助插管4分、乳头括约肌预切开术3分,得分≤0的病人是低风险组,得分在1~5之间的为中等风险组,得分>5则归为高风险组,并进行了前瞻性的验证,得出了低、中、高风险组的PEP发病率分别是6.1%, 17.0%以及37.5%。Rodrigues-Pinto等^[35]回顾分析了1 991例ERCP操作,筛选出了可以预测PEP发病率的危险因素。其中术前因素包括:年龄、女性、PEP病史、胆管结石、胆管成像异常、不明原因的胰腺炎、胆源性胰腺炎、拟行壶腹切除术、存在乳头旁憩室;术后因素包括:年龄、女性、PEP病史、存在乳头旁憩室、导丝进入胰管、胰管支架置入、壶腹切除术、胆管取石术、未使用吡哆美辛预防PEP。并基于累计危险因素所对应的PEP发病率开发了术前及术后预测病人PEP发病风险的计算机在线应用程序。

Zheng等^[34]的研究纳入了大量病例,并对风险分级进行了前瞻性验证,风险分级模型所使用的危险因素临床诊疗过程中也较为容易得到,避免了之

前相关研究存在的可信度不高及过于复杂的缺点。Rodrigues-Pinto等^[35]在建立风险分级模型时并未选择将危险因素量化为分值,而是创新性地将风险分级模型开发为在线应用程序,简化了评估病人PEP风险的流程。该研究建立的风险分级模型可分别于ERCP术前及术后评估PEP发病风险。术前模型有助于内镜医师在术前警惕高风险病人,术中尽量避免不当操作,做好PEP的一级预防,从而降低PEP的发病率,术后风险分级可以帮助临床医师在ERCP术后及时对高风险病人采取预防措施,减少PEP的发生。该研究为早期评估病人PEP风险提供了新的思路。

PEP的风险分级模型能帮助临床医师根据病人的不同临床特征确定病人的PEP发病风险,筛选出高发病风险的病人,及时采取预防措施,并减少低风险病人的住院支出,有助于完善PEP的早期及个体化预防。现有的风险分级模型大多依据术前及术中两方面危险因素因素所建立,有助于做好ERCP术后PEP预防。然而仍需要相关研究人员依据病人相关因素,建立于ERCP术前评估PEP发病率的风险分级模型,帮助内镜医师术前筛选高发病风险人群,做好高风险人群的转诊,并在术前及术中及时采取预防措施。目前仍需要大规模多中心的相关研究来建立更加合理的风​​险分级系统,也需要相关专家能够将风险分级作为一项共识指南来推荐给临床医师,以便更好指导PEP预防。

4 药物预防

在充分认识PEP的危险因素及做好风险分级的基础上,我们可以筛选出PEP高发病率的病人。在这些病人当中,采取药物预防可显著降低PEP的发生。ERCP术前100 mg非甾体类抗炎药直肠给药可使PEP风险显著下降^[2]。因此,我们建议为所有无禁忌证的病人ERCP术前常规直肠应用非甾体类抗炎药,可有效降低PEP的发病率。生长抑素及硝酸甘油也有助于预防PEP的发生,对于非甾体类抗炎药禁忌的病人,应该考虑围术期应用静脉注射生长抑素或舌下含服硝酸甘油^[1-2]。静脉补液也有助于防止胰腺低灌注量导致的胰腺组织持续损伤,目前的ESGE指南建议围术期可使用乳酸林格氏液积极水化来降低PEP的发病率^[2]。

5 讨论与展望

PEP是ERCP及相关技术最常见及最严重的临床并发症,PEP的危险因素识别及风险分级对临床中降低PEP发病率十分重要,我们已经识别了很多PEP危险因素,但目前还没有一个标准的风险分级系统来个体化评估病人的发病风险,仍然需要高质

量的研究来找寻评估 PEP 风险的方式。建立合理的风险分级模型有助于临床医师选择适当的预防措施,这将改善 PEP 的防治思路,并促进新预防方案的研究。

参考文献

- [1] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会胰腺病专业委员会, 《中华消化杂志》编辑部, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术围手术期用药专家共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2555-2562.
- [2] DUMONCEAU JM, KAPRAL C, AABAKKEN L, et al. ERCP-related adverse events: european society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149.
- [3] 万晓龙. ERCP 术后胰腺炎危险因素分析及预测效果评价[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(8): 677-680.
- [4] 刘飞, 刘波, 祁春春, 等. 高龄对 ERCP 术后胰腺炎及其严重程度的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(12): 925-929.
- [5] 陶颖, 李敏, 宋陆军. Oddi 括约肌功能障碍的诊治进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2018, 24(7): 495-499.
- [6] JAMRY A. Risk factors of pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. Review of literature and practical remarks based on approximately 10,000 ERCPs[J]. *Pol Przegl Chir*, 2017, 89(5): 29-33.
- [7] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国 ERCP 指南(2018 版)[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(11): 777-813.
- [8] 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.
- [9] PHILLIP V, SCHWAB M, HAF D, et al. Identification of risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a high volume center[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177874. DOI: 10.1371/journal.pone.0177874.
- [10] DIMA A, BALABAN DV, JURCUT C, et al. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis[J]. *Lupus*, 2021, 30(1): 5-14.
- [11] 刘雨晴, 卢启明. 血清 C 反应蛋白、胰蛋白酶原-2、血小板活化因子在 ERCP 术后急性胰腺炎早期诊断中的临床意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(2): 276-278.
- [12] 王万朋, 张岩, 刘海燕, 等. Th1 和 Th2 细胞与急性胰腺炎严重程度的关系[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(7): 880-885.
- [13] VOIOSU T, BENGUS A, VOIOSU A, et al. Trainee caseload correlates with ERCP success rates but not with procedure-related complications: results from a prospective study (the QUASIE cohort) [J/OL]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(4): E409-E414. DOI: 10.1055/s-0042-102248
- [14] LEE HJ, CHO CM, HEO J, et al. Impact of hospital volume and the experience of endoscopist on adverse events related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective observational study[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(2): 257-264.
- [15] KESWANI RN, QUMSEYA BJ, O'DWYER LC, et al. Association between endoscopist and center endoscopic retrograde cholangiopancreatography volume with procedure success and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1866-1875.
- [16] ISMAIL S, UDD M, LINDSTRÖM O, et al. Criteria for difficult biliary cannulation: start to count[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(10): 1200-1205.
- [17] TRYLISKYY Y, BRYCE GJ. Post-ERCP pancreatitis: pathophysiology, early identification and risk stratification[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(1): 149-154.
- [18] SHINOURA S, TOKUSHIGE A, CHINEN K, et al. Endosonographic finding of the simultaneous depiction of bile and pancreatic ducts can predict difficult biliary cannulation on endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0235757. DOI: 10.1371/journal.pone.0235757
- [19] MAHARSHI S, SHARMA SS. Early precut versus primary precut sphincterotomy to reduce post-ERCP pancreatitis: randomized controlled trial (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 93(3): 586-593.
- [20] TANG ZW, YANG Y, YANG ZF, et al. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36): e12213. DOI: 10.1097/MD.00000000000012213.
- [21] FUJISAWA T, KAGAWA K, HISATOMI K, et al. Is endoscopic papillary balloon dilatation really a risk factor for post-ERCP pancreatitis? [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(26): 5909-5916.
- [22] CHOU CK, LEE KC, LUO JC, et al. Endoscopic papillary balloon dilatation less than three minutes for biliary stone removal increases the risk of post-ERCP pancreatitis[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233388. DOI: 10.1371/journal.pone.0233388.
- [23] MENG W, LEUNG JW, ZHANG K, et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 425-434.
- [24] 王平, 葛建新, 黄晓丽. 内镜逆行胰胆管造影术后并发胰腺炎的危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2594-2598.
- [25] KANG X, ZHENG L, ZENG W, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis in high-risk patients receiving post-procedure rectal indomethacin[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018, 22(11): 1903-1910.
- [26] MATSUBARA H, URANO F, KINOSHITA Y, et al. Analysis of the risk factors for severity in post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the indication of prophylactic treatments[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(4): 189-195.
- [27] OGURA T, IMOTO A, OKUDA A, et al. Can iodixanol prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? A prospective, randomized, controlled trial [J]. *Dig Dis*, 2019, 37(3): 255-261.
- [28] MUKAI S, ITOI T. Selective biliary cannulation techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures and prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(6): 709-722.
- [29] ISHIKAWA-KAKIYA Y, SHIBA M, MARUYAMA H, et al. Risk of pancreatitis after pancreatic duct guidewire placement during endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J/OL]. *PLoS*

- One, 2018, 13 (1) : e0190379. DOI: 10.1371/journal.pone.0190379.
- [30] SHIN SH, SO H, CHO S, et al. The number of wire placement in the pancreatic duct and metal biliary stent as risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(7) : 1201-1207.
- [31] HAKUTA R, HAMADA T, NAKAI Y, et al. Early pancreatic stent placement in wire-guided biliary cannulation: a multicenter retrospective study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(6) : 1116-1122.
- [32] JEURNINK SM, SIERSEMA PD, STEYERBERG EW, et al. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge [J]. Surg Endosc, 2011, 25(9) : 2892-2900.
- [33] 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.
- [34] ZHENG RH, CHEN MJ, WANG XY, et al. Development and validation of a risk prediction model and scoring system for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(20) : 1299.
- [35] RODRIGUES-PINTO E, MORAIS R, SOUSA-PINTO B, et al. Development of an online app to predict post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography adverse events using a single center retrospective cohort [J]. Dig Dis, 2021 : 39(3) : 283-293.
- (收稿日期: 2021-01-31, 修回日期: 2021-03-08)

引用本文: 赵越, 苏雁华, 高玉娟, 等. 骨髓增殖性肿瘤非驱动基因突变对疾病表型的影响 [J]. 安徽医药, 2022, 26 (11) : 2166-2170. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.011.

◇ 综述 ◇



骨髓增殖性肿瘤非驱动基因突变对疾病表型的影响

赵越, 苏雁华, 高玉娟, 许鑫

作者单位: 哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者: 苏雁华, 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为恶性血液病, Email: suyanhua163@163.com

基金项目: 哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金(2018Y002)

摘要: 骨髓增殖性肿瘤(MPN)驱动突变包括JAK2、CALR和MPL, 三种突变基因与临床的相关性已被广泛研究, 而近几年随着二代测序技术在临床上推广应用, 使人们对MPN相关受累基因突变有了更深的认识。DNA甲基化修饰剂、染色质修饰剂、剪接体复合物和肿瘤抑制因子等共存非驱动突变被认为是疾病进展和白血病转化的主要途径, 如TET2突变之前获得JAK2突变的病人具有更严重的表型, 并且患血栓形成的风险增加; DNMT3A功能丧失抑制红系增殖并引起骨髓内和肝内纤维化并浸润脾脏, 还会导致异常的自我更新和炎症信号通路; ASXL1和IDH2突变与异体干细胞移植后预后不良相关。本文就几类较为常见的非驱动突变在MPN中与疾病的演变和致病机制进行综述。

关键词: 骨髓增殖性疾病; 基因突变; 白血病转化; 分子机制

Effect of non-driver gene mutation on disease phenotype in myeloproliferative neoplasm

ZHAO Yue, SU Yanhua, GAO Yujuan, XU Xin

Author Affiliation: Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: The driving mutations of myeloproliferative neoplasm (MPN) include JAK2, CALR and MPL. The correlation between the three mutant genes and the clinic has been extensively studied. In recent years, the clinical application of second-generation sequencing technology has made people more aware of MPN. A deeper understanding of related affected gene mutations provides a new clonal molecular marker for disease diagnosis, coexisting non-driver mutations such as DNA methylation modifiers, chromatin modifiers, spliceosome complex components and tumour suppressors are considered to be the main pathways for disease progression and leukemia transformation, such as TET2 mutations patients with JAK2 mutations previously have a more severe phenotype and an increased risk of thrombosis; loss of DNMT3A function inhibits erythroid proliferation and causes intramarrow and intrahepatic fibrosis and infiltrates the spleen, as well as abnormal self-renewal and inflammation signaling pathway; ASXL1 and IDH2 mutations are associated with poor prognosis after allogeneic stem cell transplantation. This article reviews the evolution and pathogenic mechanism of several types of more common non-driver mutations in MPN.

Key words: Myeloproliferative disorders; Gene mutation; Leukemic transformation; Molecular mechanisms