

- against regional tumors[J]. J Immunol, 2004, 173(10): 6025-6032.
- [10] Mizuguchi H, Hayakawa T. Targeted adenovirous vectors [J]. Hum Gene Ther, 2004, 15(11): 1034-1044.
- [11] Liang YR, Liu ZL, Shuai XT, et al. Delivery of cationic polymer-siRNA nanoparticles for gene therapies in neural regeneration[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(4): 690-695.
- [12] Li SD, Huang SL. Gene therapy progress and prospects: non-viral gene therapy by systemic delivery[J]. Gene Ther, 2006, 13(18): 1313-1319.
- [13] Bolhassani A, Javanad S, Saleh T, et al. Polymeric nanoparticles Potent vectors for vaccine delivery targeting Cancer and infectious diseases[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(2): 321-332.
- [14] Im GI. Nonviral gene transfer strategies to promote bone regeneration[J]. J Biomed Mater Res A, 2013, 101(10): 3009-3018.
- [15] Hsu SH, Yu B, Wang XM, et al. Cationic lipid nanoparticles for therapeutic delivery of siRNA and miRNA to murine liver tumor [J]. Nanomedicine, 2013, 9(8): 1169-1180.
- [16] Yang XZ, Du JZ, Dou S, et al. Sheddable ternary nanoparticles for tumor acidity-targeted siRNA delivery[J]. ACS Nano, 2012, 6(1): 771-781.
- [17] Tiera MJ, Shi Q, Winnik FM, et al. Polycation-Based gene therapy: current knowledge and new perspectives [J]. Curr Gene Ther, 2011, 11(4): 288-306.
- [18] Hatakeyama H, Akita H, Ito E, et al. Systemic delivery of siRNA to tumors using a lipid nanoparticle containing a tumor-specific cleavable PEG-lipid [J]. Biomaterials, 2011, 32(18): 4306-4316.
- [19] 丁璐, 陈云超, 刘晓玲, 等. 超声微泡破裂法联合阳离子脂质体介导基因转染的实验研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2013, 22(8): 691-695.
- [20] Gemeinhart RA, Luo D, Saltzman WM. Cellular fate of a modular DNA delivery system mediated by silica nanoparticles[J]. Biotechnol Prog, 2005, 21(2): 532-537.
- [21] 刘洋洋, 钱志余. 基于超声驱动磁性纳米粒子的肿瘤细胞灭杀[J]. 中国科学(生命科学), 2014, 64(5): 502-509.
- [22] 夏婷, 唐萌, 殷海荣, 等. 磁性三氧化二铁纳米粒子对 HepG2 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2008, 41(3): 29-33.
- [23] Im GI. Noviral gene transfer strategies to promote bone regeneration[J]. J Biomed Mater Res A, 2013, 101(10): 3009-3018.
- [24] Qin Z, Liu W, Li L, et al. Galactosylated N-2-hydroxypropyl methacrylamide-b-N-3-guanidinopropyl methacrylamide block copolymers as hepatocyte-targeting gene carriers[J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(8): 1503-1512.
- [25] Kunath K, von HA, fischer D, et al. Galactose-PEI-DNA complexes for targeted gene delivery: degree of substitution affects complex size and transfection efficiency [J]. J Control Release, 2003, 88(1): 159-172.
- [26] 赵红云, 梅浙川, 郑元义, 等. 液态氟碳纳米粒液-气相变治疗肝癌的体外实验[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(2): 114-117.
- [27] Wang HL, Anatelli F, Zhai QJ, et al. Glypican-3 as a useful diagnostic marker that distinguishes hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular mass lesions[J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(11): 1723-1728.
- [28] Shirakawa H, Nishimura Y. Glypican-3 is a useful marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver Cancer[J]. Int J Oncol, 2009, 34(3): 649-656.
- [29] 景周宏, 何承俊, 潘万龙, 等. 载肝癌细胞 GPC3 抗体的纳米级脂质超声微泡制备及体外寻靶研究[J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(5): 449-453.
- [30] 张辉, 冉海涛, 王志刚, 等. 靶向高分子造影剂的制备及其体外寻靶实验[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(3): 193-196.

(收稿日期: 2015-12-25 修回日期: 2016-02-24)

• 综 述 •

内镜逆行胆胰管造影术后胰腺炎药物预防的研究进展

何 鑫¹, 刘 刚²综述, 范德庆^{1△}审校(1. 贵州省遵义医学院 563000; 2. 重庆市涪陵中心医院肝胆外科 408000)

【关键词】 内镜逆行胆胰管造影术后胰腺炎; 药物预防; 研究进展

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 10. 053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)10-1426-03

20 世纪 60 年代内镜逆行胆胰管造影(ERCP)的临床应用, 尤其是 1974 年内镜下乳头括约肌切开术(EST)的临床应用, 使 ERCP 成为胆胰疾病临床诊断和治疗的重要手段。随着内镜技术的不断进步, 其在胆胰疾病诊治中的作用越发重要, 但 ERCP 相关并发症制约了其广泛使用。ERCP 术后并发症

包括急性胰腺炎、出血、穿孔、感染等。急性胰腺炎是 ERCP 术后最常见、最严重的并发症之一, 不同国家、地区, 不同级别研究机构、文献报道 ERCP 发生率不尽相同。Parsi^[1]报道 ERCP 发生率为 1.00%~10.00%, 高危患者发生率 30.00%; Dimagno 等^[2]报道发生率为 1.00%~40.00%。大多数患者 ERCP

术后并发急性胰腺炎(PEP)都为轻、中度,但仍有小部分患者术后发生重度胰腺炎(SAP),严重者甚至可能出现死亡。目前,关于内镜技术及药物预防 PEP 的研究众多,本文就 PEP 药物预防研究进展综述如下。

1 PEP 诊断标准

目前,PEP 诊断标准仍有争议,但国际上较认同 1991 年达成的 cotton 标准:ERCP 术后出现持续性胰腺炎相关性疼痛并持续至术后 24 h 以上,且血清淀粉酶超过正常上限 3 倍;根据患者需住院天数及有无全身并发症确定其病变严重程度,无并发症及住院少于 3 d 者为轻度,住院在 3~10 d 者为中度,有局部或全身并发症及需住院 10 d 以上者为重度。

2 PEP 发生机制及危险因素

目前,PEP 发生机制仍不完全清楚,普遍认为其与机械、化学、细胞因子及感染等多种因素有关:胰腺内镜操作使十二指肠乳头和胰管出现机械性损伤,Oddi 括约肌收缩、痉挛、乳头水肿,胰管内压力升高及胰管局部狭窄、梗阻等原因导致胰液排出、引流障碍;乳头括约肌切开时导致局部组织热损伤;造影剂注入胰管引起化学损伤,使感染扩散;行括约肌切开时电解质溶液灌注入胰管造成流体静压损伤。上述因素均可激活胰腺腺泡内未成熟的胰蛋白酶,从而引起胰腺自体消化;各种趋化因子和细胞黏附分子活化引起炎症因子瀑布效应,导致胰腺内单核吞噬细胞、T 淋巴细胞、嗜中性粒细胞浸润形成对胰腺组织的 2 次打击,加重胰腺损伤、坏死。

关于 PEP 的危险因素,2014 年相关指南认为^[3],可疑的 Oddi 括约肌功能障碍(SOD)、女性、既往胰腺炎史、既往 PEP 史、年轻、无肝外胆管扩张、无慢性胰腺炎、血清胆红素正常等均为 PEP 独立危险因素。

3 PEP 药物预防

近年来,国内外有诸多关于预防 PEP 的相关报道,但大多数报道仍存在争议。目前,预防 PEP 的药物主要包括以下 4 类:阻断炎症反应链药物、降低 Oddi 括约肌压力药物、减少胰腺分泌药物、抑制胰酶活性药物,其他还包括预防细菌感染药物、加强水化等。

3.1 阻断炎症反应链药物 此类药物包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗氧化剂、类固醇激素、抗菌药物以及免疫调节剂等。其中,NSAIDs 已基本证实能显著降低 PEP 发生率,并被逐步推广应用于临床。(1)NSAIDs:具有抑制环氧合酶(COX)活性的药物,通过抑制磷脂酶 A2 活性,阻断急性胰腺炎早期炎症因子瀑布效应,预防和阻止急性胰腺炎的发生发展。Elmunzer 等^[4]对 4 个临床研究(直肠给予吡罗昔芬或双氯芬酸,共 912 例患者)进行 Meta 分析,结果表明经直肠应用 NSAIDs 能显著降低 PEP 发生率,有效率达 64.00%,相对危险度(RR)为 0.36,95%可信区间(95%CI)为 0.22~0.60;同时,并未增加应用 NSAIDs 的相关不良事件。Li 等^[5]综合分析 8 项随机对照试验(RCT),包括 1 883 例患者,发现治疗组 PEP 发生率(7.11%)较对照组(15.68%)显著降低。欧洲胃肠内镜学会指南^[3]指出:NSAIDs 均可降低高危和低危患者 PEP 发生率;有效 PEP 预防只有通过直肠给予双氯芬酸钠或吡罗昔芬才能实现,推荐所有患者在没有禁忌情况下,可在 ERCP 术前或术后即刻常规直肠给予 100 mg 双氯芬酸钠或吡罗昔芬。NSAIDs 给药途径包括口服、肌内注射、静脉注射、经直肠给药等多种途径,但研究表明口服、肌内注射、静脉注射均不能降低 PEP 发

生率^[6-8]。目前,尚不能完全解释直肠给药途径效果更理想的相关原因,可能与直肠给药吸收较迅速及较高生物利用度有关,但对最佳给药时间及给药剂量尚无定论。大多学者采用吡罗昔芬或双氯芬酸钠 100 mg 一次性给药,但 Otsuka 等^[9]在 1 项 RCT 中发现,低剂量(25 mg 或 50 mg)双氯芬酸钠经直肠给药同样有效。关于最佳给药时间及给药剂量尚需进一步研究。

(2)抗氧化剂:因其能抑制炎症反应进程而被国内外学者作为预防 PEP 药物,Gu 等^[10]对 11 项 RCT 进行分析,其中涉及亚硒酸盐、β-胡萝卜素、别嘌醇、N-乙酰半胱氨酸、己酮可可碱等抗氧化剂,最终得出结论:抗氧化剂不能降低 PEP 发生率。(3)类固醇激素:类固醇激素是 1 类甾体激素,主要为皮质醇,可调节糖、脂肪和蛋白质生物合成和代谢,还可抑制免疫应答、抗炎、抗毒、抗休克。Zheng 等^[11]1 项 Meta 分析显示,糖皮质激素在预防 PEP 和高淀粉酶血症方面,并不优于安慰剂组,且因其不良反应显著,临床上很少将其用于预防 PEP。(4)抗菌药物:国外学者的 1 项 RCT 认为,术前 30 min 静滴 2 g 头孢他啶能降低 PEP 发生率,但目前普遍认为抗菌药物对预防 PEP 无效。

3.2 降低 Oddi 括约肌压力药物 此类药物主要包括硝酸甘油、肾上腺素、肉毒杆菌、硝苯地平、利多卡因等。其中舌下含服硝酸甘油在国内外多项高质量研究中表现出较好疗效。其中,硝酸甘油能松弛平滑肌,尤其松弛胆管平滑肌作用较为显著,可持续降低 Oddi 括约肌的基础张力,增加胰腺血流。有学者分析 1 662 例患者的 5 个 RCT^[12-13],2 项 Meta 分析结果均表明,硝酸甘油能显著降低 PEP 发生率(RR 为 0.61;95%CI 为 0.44~0.86),同时研究结果显示肉毒素、肾上腺素、利多卡因和硝苯地平平均不能降低 PEP 的发生率^[14-15]。1 项 Meta 分析研究结果显示,硝酸甘油能显著降低 PEP 发生率(RR 为 0.67;95%CI 为 0.52~0.87),其亚组分析显示舌下含服比经皮肤及局部应用更有效(RR 为 0.47;95%CI 为 0.47~0.28)。有学者进行的 1 个小样本 RCT 表明,舌下含服硝酸甘油联合直肠应用吡罗昔芬,比单独使用吡罗昔芬更能有效降低 PEP 发生率。因舌下含服硝酸甘油存在发生一过性低血压及头痛等不良反应的可能,故 Kubiliun 等^[16]回顾性分析建议,不推荐常规使用硝酸甘油预防 PEP,对使用 NSAIDs 有禁忌证患者或对有 PEP 发生高危因素但不愿意放置胰管支架患者,可考虑联合应用 NSAIDs。为进一步确定硝酸甘油在不同给药途径、不同剂量及联合应用其他药物预防 PEP 的疗效,在确保疗效的同时减少其不良反应的发生,需更大样本、多中心、更严谨的 RCT。

3.3 减少胰腺分泌药物 生长抑素及其类似物奥曲肽是临床上常用胰酶抑制剂,能抑制胰腺外分泌,减少胰液分泌,减轻胰腺自身消化,被广泛用于治疗胰腺炎,但其用于预防 PEP 的疗效尚存在争议。此类药物,特别是生长抑素九剂在近年取得多项阳性研究结果,具有较好研究前景。Zhang 等^[17]对 18 个 RCT 共 3 171 例患者进行 Meta 分析,结果表明奥曲肽组与安慰剂组相比,在预防 PEP 方面并无显著差异,优势比(OR)为 0.77;95%CI 为 0.56~1.05。在对包含 6 个 RCT 共 1 470 例患者的亚组分析后,其结果显示,剂量大于 0.5 mg 时 OR 下降至 0.45(95%CI 为 0.28~0.73),表明不同给药途径(静脉或皮下)及给药时间(术前或术后)的疗效尚不确定。Omata 等^[18]发表 Meta 分析,采用生长抑素(10 个 RCT)和奥曲肽(7

个 RCT) 帮助 3 818 例患者预防 PEP。其中, 生长抑素能降低 PEP 发生率(RR 为 0.52; 95%CI 为 0.30~0.90), 但奥曲肽对降低 PEP 发生率效果不大(RR 为 0.86; 95%CI 为 0.45~1.63); 亚组分析显示, 静脉大剂量(大于 3 mg 持续静脉滴注超过 12 h)或丸剂低剂量(250 μ g)对 PEP 特别是高危人群有效。Katsinelos 等^[19]研究表明, 生长抑素联合双氯芬酸钠能显著降低 PEP 发生率, 但其并非单独应用生长抑素, 不能显示生长抑素独立作用。Wang 等^[20]研究表明, 大剂量生长抑素能显著降低 ERCP 术后高淀粉酶血症, 但不能降低 PEP 发生率。

3.4 抑制胰酶活性的药物 本类药物主要包括茛莫司他、甲磺酸加贝酯(后称加贝酯)、乌司他丁等。其中, 茛莫司他在近期研究中显示出较好疗效。(1)加贝酯: 其为 1 种短效蛋白酶抑制剂, 通过阻断蛋白酶激活, 预防 PEP 的发生。但关于加贝酯预防 PEP 的研究结果并不一致。Kubiliun 等^[16]分析 2006 年以后发表的 7 篇 Meta 分析, 其中 6 篇认为加贝酯对预防 PEP 无效, 表示不推荐临床上使用加贝酯预防 PEP。Yuhara 等^[21]Meta 分析结果及其亚组分析同样显示, 常规剂量加贝酯不能降低 PEP 发生率; 但 Zhang 等^[17]研究表明, 缓慢输注大剂量加贝酯(OR 为 0.44; 95%CI 为 0.25~0.79)或快速输注低剂量加贝酯(OR 为 0.37; 95%CI 为 0.20~0.69)可降低 PEP 发生率。(2)茛莫司他: 其为 1 种低相对分子质量蛋白酶抑制剂, 半衰期比加贝酯长 20 倍, 药物作用效力为加贝酯的 10~100 倍。Yoo 等^[22]研究证实, 茛莫司他组 PEP 发生率(2.80%)较对照组(9.10%)显著降低。Yuhara 等^[21]1 项 Meta 分析表明, 茛莫司他有效率为 60.00%左右(RR 为 0.41; 95%CI 为 0.28~0.59)。但茛莫司他成本较高, 需要长时间输注(7~25 h), 且以上研究均证实只对低危患者有预防作用, 对 PEP 高危人群无预防作用, 故目前仍不推荐将其用于 PEP 常规预防。(3)乌司他丁: 其为 1 种蛋白酶抑制剂, 但疗效仍存在争议, 目前尚不推荐临床应用。国外学者统计近年 8 项高质量 RCT, 其中 6 项结果显示乌司他丁对 PEP 无预防作用, 但 Zhang 等^[17]研究结果显示, 大剂量乌司他丁可降低 PEP 发生率。关于乌司他丁有效剂量及其给药方式仍需进一步研究。

3.5 其他方法 Buxbaum 等^[23]研究表明, 加强水化可降低 PEP 发生率, 但需大规模 RCT 进一步证实。

4 小 结

目前预防 PEP 的诸多药物中, NSAIDs 因其疗效确切, 价格低廉, 给药途径方便, 不良反应小等特点, 在预防 PEP 中显示出巨大优势, 并被欧洲胃肠内镜协会预防 PEP 最新指南推荐常规使用^[3], 其最佳给药时间、最佳给药剂量、药物不良反应等相关问题仍需要进一步研究。硝酸甘油、生长抑素丸剂、茛莫司他等其他有望被广泛临床应用药物在近期研究中显示出较好疗效, 但综合安全性及实用性, 尚不推荐直接应用于临床, 仍需严谨、大样本量 RCT 研究证实。其他药物因其疗效尚存在较大争议, 需进一步研究。此外, 近期数项通过不同作用机制的联合用药方案显示出良好效果, 或将成为研究重点及热点。

参考文献

[1] Parsi MA. NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ready for prime time[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(30):

3936-3937.

- [2] Dimagno MJ, Spaete JP, Ballard DD, et al. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis(PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP[J]. Pancreas, 2013, 42(6):996-1003.
- [3] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline-updated June 2014[J]. Clin Hepatol, 2014, 30(12):1236-1239.
- [4] Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Gut, 2008, 57(9):1262-1267.
- [5] Li X, Tao LP, Wang CH. Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34):12322-12329.
- [6] Kaffes AJ, Bourke MJ, Ding S, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 64(3):351-357.
- [7] Hao JY, Wu DF, Wang YZ, et al. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(3):366-368.
- [8] Nojgaard C, Hornum M, Elkjaer M, et al. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(6):31-37.
- [9] Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8):912-917.
- [10] Gu WJ, Wei CY, Yin RX. Antioxidant supplementation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr J, 2013, 12(1):23-32.
- [11] Zheng M, Bai J, Yuan B, et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2008, 8(1):6-13.
- [12] Bang UC, Nojgaard C, Andersen PK, et al. Meta-analysis: nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(10):1078-1085.
- [13] Shao L, Chen Q, Chen M, et al. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(1):1-7.
- [14] Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(1):71-75.
- [15] Schwartz JJ, Lew RJ, Ahmad NA, et al. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal (下转第 1451 页)