

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.19.050

ERCP 术后胰腺炎的预防

朱晋贤 综述, 龚建平 审校

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010

关键词: 直肠; 吡哌美辛; 预防性胰管支架置入; 内镜逆行性胰胆管造影术; 胰腺炎
中图分类号: R657.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)19-2904-03

随着技术的进步和更多的操作经验积累, 内镜手术越来越安全, 然而, 尽管被认为是安全的, 经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)仍然有很多并发症。1976 年, 在 ERCP 开始将近 6 年后, 出现了第一个评估 ERCP 相关并发症的研究, 该研究基于在美国进行的一项多中心问卷调查, 其中包括 10 435 份关于 ERCP 的数据, 当时, ERCP 主要是诊断性手术, 在这项研究中发现 ERCP 术后并发症包括 1% 的注射胰腺炎、0.8% 的胆管脓肿、0.6% 的药物反应、0.3% 的胰腺脓毒症、0.2% 的器质性损伤、0.1% 的吸入性肺炎, 总共有 15 例患者死亡^[1]。现在, ERCP 主要用于治疗, 并发症的发生率高于以往。本研究对 ERCP 术后胰腺炎(PEP)的危险因素及预防进行了综述。

1 PEP 的概念及发生率

ERCP 是治疗胆道和胰腺疾病的常用方法, 虽然 ERCP 的技术和设备一直在改善, 但由于这种手术具有侵入性, 不能完全避免术后并发症^[2]。一项包括了 16 855 例患者的研究指出, ERCP 术后并发症发生率为 6.85%, 其中发生 PEP 585 例(3.47%), 感染 242 例(1.44%), 出血 226 例(1.34%), 穿孔 101 例(0.60%), 心血管或镇痛相关并发症 173 例(1.03%)。PEP 是继 ERCP 术后最严重、最常见的并发症, 在严重程度, PEP 可分为轻度、中度和重度, 大多数为轻度至中度, 严重者可导致患者死亡。PEP 被定义为: ERCP 术后新发或加重的腹痛, 血清淀粉酶升高, 且在术后 24 h 内达到正常的上限, 并使患者住院时间超过 2 d。

2 PEP 危险因素

PEP 作为诊断和治疗 ERCP 术后最常见、最严重的并发症, 针对其相关危险因素进行预防对降低其发生率非常重要。一项 Meta 分析评估了 18 个可能的危险因素, 结果表明, 女性、既往胰腺炎史、既往 PEP 史、Oddi 括约肌功能障碍(SOD)、胰腺导管内乳头状黏液瘤(IPMN)、困难插管、内镜下括约肌切开术(EST)、括约肌预切开术、主胰管注射是 PEP 的危险因素^[3]。一级和二级胰管显示不清楚, 为 PEP 的独立危险因素^[4], 胆总管结石和胆管结石清除术是 PEP 的两个保护因素^[3]。最近的另一项回顾性对照研究证明妊娠是 PEP 的独立危险因素^[5]。此外, 一项对 141 例患者进行的前瞻性研究指出, 胰岛素抵抗也是 PEP 发生的一项危险因素, 但需要进一步验证^[6]。根据修

订后的亚特兰大急性胰腺炎分级标准, 肥胖被认为是预测中度和重度 PEP 的重要危险因素^[7]。最近一项研究指出, 终末期肾病是 PEP 的危险因素, 与较高的病死率有关^[8]。另有研究指出, PEP 的发生与年龄(60 岁以下)、插管困难、手术时间过长有关, 其中, 年龄小于 60 岁是 PEP 的独立危险因素^[9]。

3 PEP 的预防

PEP 的预防是一个正在积极进行的研究领域, 由于 PEP 的确切病因尚未完全了解, 所以没有确切的预防措施, 只能试探性地综合应用多种方法, 如仔细考虑适应证, 分析风险因素, 避免不必要的诊断性 ERCP, 减少插管次数, 实施预切开, 置入胰腺支架, 使用相关药物和足够的静脉补液等^[10]。

3.1 经直肠使用吡哌美辛

吡哌美辛作为一种廉价的非甾体类抗炎药, 被广泛用于 PEP 的预防。经直肠使用吡哌美辛对高危患者 PEP 的预防作用已经被证实, 但对于中等风险及低风险患者 PEP 的预防作用尚存在争议。2017 年的一项 Meta 分析指出, 在 ERCP 术前或术后给予经直肠使用吡哌美辛与给予安慰剂相比, 对高危患者 PEP 具有保护作用; 然而, 与安慰剂相比, 经直肠使用吡哌美辛对中等风险的患者没有保护作用^[11]。而同年的另一项 Meta 分析指出, 无论给药时间是 ERCP 术前还是 ERCP 术后, 无论应用何种非甾体抗炎药类型(吡哌美辛或双氯芬酸), 单次直肠剂量的非甾体抗炎药在高危、中等及低等风险的患者中均可有效预防 PEP^[12]。对于经直肠使用吡哌美辛的给药时间, 也有不同的观点, 另一项 Meta 分析结果表明, 在预防性经直肠使用吡哌美辛后, PEP 的总发病率明显低于应用安慰剂组, 而且在 ERCP 术前经直肠使用吡哌美辛, 比在 ERCP 术后经直肠使用吡哌美辛预防 PEP 的效果更好^[13]。

大多数研究者都是根据药物代谢动力学来使用吡哌美辛。吡哌美辛的制剂可被迅速吸收(在插入后 30~90 min, 吡哌美辛达到峰值浓度), 生物利用度完整, 效果持续时间足够(消除半衰期为 2 h)^[14], 且研究显示只有直肠路径使用才具有统计学上显著的预防效果^[15]。但也有研究显示, 虽然吡哌美辛是一种简单、廉价的药物, 但预防性胰腺支架植入术仍然是 PEP 更好的预防策略^[16]。

3.2 经直肠使用吡哌美辛联合其他药物

3.2.1 联合乳酸林格液

经证实, 乳酸林格液具有

积极的水合作用,可降低 PEP、中度至重症胰腺炎和高淀粉酶血症的总体发病率,缩短住院时间,减轻疼痛^[17]。美国 Rowan 大学的 Cooper 医学院进行了一项前瞻性随机、双盲、安慰剂对照试验,结果提示吡哆美辛与乳酸林格液具有协同作用,有利于预防 PEP^[18]。但该项研究因为样本量较小,而未能给出明确证据,推测大样本的研究有利于确定这两种药物是否具有协同作用。

3.2.2 联合硝酸甘油 硝酸甘油在防治 PEP 中可能有用,而经皮肤给药是硝酸甘油首选的给药途径^[19],然而,硝酸甘油的使用会明显增加低血压和头痛的风险。因此,不推荐所有接受 ERCP 的患者使用硝酸甘油,且需要进一步的临床试验来证实硝酸甘油在预防 PEP 中的作用。另有研究显示,在 ERCP 术前,相对于单独使用的吡哆美辛栓剂,直肠路径使用吡哆美辛和舌下硝酸甘油含服的联合应用可明显降低 PEP 的发生率^[20]。但需要多中心试验来证实这些发现。

3.2.3 联合肾上腺素 肾上腺素在 PEP 的预防中研究较少,一项临床双盲研究将 192 例患者分为肾上腺素组、吡哆美辛组、肾上腺素与吡哆美辛联合组,该研究中总共有 7 例患者出现 PEP,其中吡哆美辛组 6 例,肾上腺素组 1 例。另外,该研究还发现与单独使用吡哆美辛相比,单独使用肾上腺素,以及联合使用肾上腺素和吡哆美辛能降低 PEP 的发生率^[21]。

3.3 手术技术 胆总管插管困难、导丝入胰管困难、造影剂入胰管困难均可单独增加 PEP 的发生风险。插管困难是指不能成功地胆道插管。在一项由多名内镜医师进行的多中心、前瞻性、随机的选择性胆管插管研究中,比较了导丝辅助和非导丝辅助插管,在使用导丝辅助技术时,成功插管需要的时间和透视时间明显缩短,尽管使用导丝辅助插管对胰管损伤的风险略高,但仍建议应用此方法增加插管成功率^[22]。

当胆总管插管不成功时,应及时进行 ERCP 的改变,避免壶腹过度损伤或误入胰管。一般来说,在 2~3 次失败的插管尝试后,不建议继续使用导丝辅助插管。针对导丝辅助下导管置入失败的情况,有其他几种导管置入技术可供选择,包括双导丝技术、胰管支架旁导丝插管、针刀括约肌预切开术、瘻管切开术,这些技术通常用于解剖困难的情况,例如存在恶性胆道梗阻。虽然这些方法提高了胆道插管的成功率,但它们也有自身的风险,如针刀括约肌预切开术和双导丝技术均可增加 PEP 的风险^[23]。鉴于这一风险,并且由于这些替代方法通常用于解剖困难的情况下,因此在这些病例中应考虑预防性给予胰管支架置入和直肠路径使用非甾体抗炎药。总之,PEP 的风险是通过以最小的创伤有效地插管、减少插管次数及降低胰管压力来降低的。

3.4 预防性胰管支架置入 近年来,越来越多的证据表明,使用胰管支架可以预防 PEP,可能原因在于放置胰管支架可以降低胰管内的压力。1998 年,一项

针对 SOD 和高胰管括约肌压力患者的随机对照试验表明,胆道括约肌切除术后置入胰管支架明显降低了 PEP 的发生率^[24]。2002 年,一项对接受 ERCP 术后发生 SOD 患者的回顾性研究发现,与单纯胆道括约肌切除术相比,胆道括约肌切除术后置入胰管支架的 PEP 发生率明显减少,且与胆道压力无关^[25]。另有 Meta 分析显示,放置胰管支架有助于降低 PEP 的风险,尤其在高危患者中^[26]。除 SOD 外,行 ERCP 时胰管支架置入的常见适应证有胰管括约肌切开术、括约肌预切开术、胰管插管、胰管造影剂注入、壶腹切开术、胰管介入、插管困难等。

尽管有大量证据支持预防性胰管支架置入,但仍有一些风险需要考虑。据报道,在胰管支架置入失败的病例中存在 PEP 风险增加的情况,另外,尝试放置胰管支架可能导致额外的损伤和胰管炎症,且较通过支架降低胰管压力的好处更多^[27]。此外,胰管支架置入对胰管的损伤可导致胰管狭窄甚至破坏,促使重症胰腺炎复发。为了明确胰管支架置入的位置,一项研究纳入了 147 例为胆道检查而行 ERCP 并植入胰管支架以预防 PEP 的患者,分别将胰管支架置入胰头、胰体及胰尾,结果表明支架置入胰体或胰尾可降低 ERCP 术后高淀粉酶血症的发生,可降低 PEP 的发生^[28]。为了更好地避免这些风险,内镜医师应该对胰管支架置入的技术有全面的了解。

4 总 结

PEP 是 ERCP 术后最严重、最常见的并发症。经直肠使用吡哆美辛在预防 PEP 方面有重要价值,能降低 PEP 的发生率和严重程度。吡哆美辛联合乳酸林格液可能会具有协同作用,有利于预防 PEP。相对于单纯使用吡哆美辛,联合硝酸甘油明显降低了 PEP 的发生率,吡哆美辛与肾上腺素的联合应用也可降低 PEP 的发生率。以最小的创伤有效地插管、减少插管次数及胰管压力也可以降低 PEP 的发生率,且预防性胰管支架置入也可降低 PEP 的风险,但费用较直肠吡哆美辛高。未来研究方向为:(1)直肠吡哆美辛用于预防 PEP 的确切病理机制是什么?(2)直肠吡哆美辛在低风险患者中有什么用?(3)有其他协同吡哆美辛预防 PEP 的药物吗?(4)有其他新的插管技术可以降低 PEP 发生率吗?(5)有其他预防 PEP 的方式吗?

参考文献

- [1] BILBAO M K, DOTTER C T, LEE T G, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases[J]. *Gastroenterol*, 1976, 70(3): 314-320.
- [2] TALUKDAR R. Complications of ERCP[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2016, 30(5): 793-805.
- [3] DING X, ZHANG F, WANG Y, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surgeon*, 2015, 13(4): 218-229.
- [4] KATSINELOS P, LAZARAKI G, GKAGKALIS S, et al. Predictive factors for post-ERCP pancreatitis: a large-

- scale single expertized endoscopist study[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2014, 24(6): 512-516.
- [5] INAMDAR S, BERZIN T M, SEJPAL D V, et al. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a national cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(1): 107-114.
 - [6] KOKSAL A R, BOGA S, ALKIM H, et al. Insulin resistance as a novel risk factor for post-ercp pancreatitis: a pilot study[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(8): 2397-2405.
 - [7] KIM E J, CHO J H, OH K Y, et al. The risk factors for moderately severe and severe post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis according to the revised atlanta classification [J]. Pancreas, 2017, 46(9): 1208-1213.
 - [8] SAWAS T, BAZERBACHI F, HAFFAR S, et al. End-stage renal disease is associated with increased post endoscopic retrograde cholangiopancreatography adverse events in hospitalized patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(41): 4691-4697.
 - [9] LIN Y, LIU X, CAO D Q, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(22): 5185.
 - [10] PATAI Á, SOLYMOSI N, MOHÁCSI L, et al. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials [J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(6): 1144-1156.
 - [11] INAMDAR S, HAN D, PASSI M, et al. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(1): 67-75.
 - [12] YANG C, ZHAO Y, LI W, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pancreatolgy, 2017, 17(5): 681-688.
 - [13] 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.
 - [14] MONTAÑO L A, RODRÍGUEZ L X, GARCÍA C J E, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2007, 99(6): 330-336.
 - [15] 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.
 - [16] LI G D, JIA X Y, DONG H Y, et al. Pancreatic stent or rectal indomethacin-which better prevents post-ercp pancreatitis? [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(10): e2994.
 - [17] WU D, WAN J, XIA L, et al. The efficiency of aggressive hydration with lactated ringer solution for the prevention of post-ercp pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(8): e68-e76.
 - [18] SRS M, HO H C, SHAH P, et al. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(5): 1005-1013.
 - [19] BANG U C, NØJGAARD C, ANDERSEN P K, et al. Meta-analysis: Nitroglycerin for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 29(10): 1078-1085.
 - [20] SOTOUDEHMANESH R, ELOUBEIDI M A, ASGARI A, et al. A randomized trial of rectal indomethacin and sublingual nitrates to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(6): 903-909.
 - [21] HATAMI B, KASHFI S, ABBASINAZARI M, et al. Epi-nephine in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary study [J]. Case Rep Gastroenterol, 2018, 12(1): 125-136.
 - [22] ELMUNZER B J. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. Dig Endosc, 2017, 29(7): 749-757.
 - [23] TSE F, YUAN Y, BUKHARI M, et al. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 16(5): CD010571.
 - [24] TARNASKY P R, PALESCH Y Y, CUNNINGHAM J T, et al. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction[J]. Gastroenterol, 1998, 115(6): 1518-1524.
 - [25] FOGEL E L, EVERSMA D, JAMIDAR P, et al. Lehman GA. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone[J]. Endoscopy, 2002, 34(4): 280-285.
 - [26] MAZAKI T, MADO K, MASUDA H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(2): 343-355.
 - [27] FREEMAN M L, OVERBY C, QI D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success[J]. Gastrointest Endosc, 2004, 59(1): 8-14.
 - [28] SUGIMOTO M, TAKAGI T, SUZUKI R, et al. Pancreatic stents for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis should be inserted up to the pancreatic body or tail[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22): 2392-2399.