

双氯芬酸钠和鼻胆管引流预防内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎及高淀粉酶血症的效果

刘鹏飞, 冯义朝, 薛顺和, 王玲

(延安大学附属医院消化内科, 延安 716000)

【摘要】 目的 观察双氯芬酸钠栓剂及术后鼻胆管引流术(ENBD)对内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)后胰腺炎和高淀粉酶血症的预防效果。**方法** 将行 ERCP 手术的 150 例患者按随机数字表法分为双氯芬酸钠组、ENBD 组和对照组, 每组 50 例, ERCP 术前 15 min 分别给予 3 组患者肌注哌替啶 50 mg、山莨菪碱 10 mg 及地西泮 5 mg; 选用 35% 优维显为造影剂, 电子十二指肠镜选用 Olympus TJF260 型。对照组: 给予安慰剂栓剂, 术后予抗炎、补液、抑酸等常规治疗; 双氯芬酸钠组: 在常规治疗的基础上, 术前 1 h 及术后 1 h 予双氯芬酸钠栓剂(湖北人福成田药业有限公司)50 mg 纳肛。ENBD 组: 在常规治疗的基础上, 术后予鼻胆管(日本 Olympus)引流管置入, 并保持引流通畅, 术后禁食至血清淀粉酶正常且无腹痛。观察术前, 术后 2、6、24 h 血清淀粉酶水平, 比较三组 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症发生率。**结果** 术前 3 组 ERCP 患者血清淀粉酶均正常。双氯芬酸钠组 ERCP 术后胰腺炎(PEP, 6.0%)及高淀粉酶血症(4.0%)的发生率及 ENBD 组 PEP(4.0%)及高淀粉酶血症(8.0%)的发生率与安慰剂组比较, 均低于安慰剂组(18.0%和 14.0%)(均 $P < 0.05$)。双氯芬酸钠组[术后 2 h 血清淀粉酶是 (234.3 ± 62.6) u/L, 术后 6 h 检测值是 (178.3 ± 56.6) u/L]和 ENBD 组[术后 2 h 血清淀粉酶 (227.9 ± 76.8) u/L, 术后 6 h 为 (189.4 ± 52.3) u/L]在术后 2、6 h 较安慰剂组 [(345.7 ± 76.1) u/L, (298.3 ± 58.9) u/L]低(均 $P < 0.05$); 但术后 24 h 各组间血清淀粉酶水平比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 双氯芬酸钠栓剂和 ENBD 可有效预防 ERCP 术后胰腺炎及高淀粉酶血症的发生。

【关键词】 胰胆管造影术, 内镜逆行; 手术后并发症; 消炎药, 非甾体类; 引流术

中图分类号: R57 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.023

The prophylactic effect of diclofenac sodium suppository and endoscopic nasobiliary drainage for post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia Liu Pengfei, Feng Yichao, Xue Shunhe, Wang Ling (Department of Digestion, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Corresponding author: Feng Yichao, Email: FYC.2881001@163.com

【Abstract】 Objective To observe the prophylactic effect of diclofenac sodium suppository and Endoscopic Nasobiliary drainage on post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia. **Methods** 150 cases of patients undergoing ERCP surgery were randomly divided into receiving diclofenac sodium suppository ($n = 50$), ENBD group ($n = 50$) and no special medication ($n = 50$). The levels of serum amylase before ERCP and 2 h, 6 h, 24 h after ERCP were measured, and the rate of acute pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP were assessed among the three groups. **Results** Serum amylase levels before ERCP of three groups were all normal. The incidences of pancreatitis and amylase of diclofenac sodium suppository (6.0%, 4.0%) and ENBD group (4.0%, 8.0%) were significantly lower than those of control group (18.0% VS. 14.0%, $P < 0.05$). The mean serum amylase levels in diclofenac group [the mean serum amylase levels is (234.3 ± 62.6) u/L 2 hours after operation, (178.3 ± 56.6) u/L 6 hours after operation] and ENBD group [the mean serum amylase levels is (227.9 ± 76.8) u/L 2 hours after operation, (189.4 ± 52.3) u/L 6 hours after operation] at 2 h, 6 h after ERCP were significantly lower than those in control groups [(345.7 ± 76.1) u/L, (298.3 ± 58.9) u/L, both $P < 0.05$]. While there was no difference among diclofenac sodium suppository, ENBD group and no special medi-

基金项目: 陕西省延安市科研项目(2015HM-04-04)

作者简介: 刘鹏飞, 副主任医师, Email: 464027645@qq.com

通信作者: 冯义朝, 主任医师, 硕士生导师, Email: FYC.2881001@163.com

cation ($P > 0.05$). **Conclusion** Diclofenac sodium suppository and somatostatin can effectively reduce the incidence of acute pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP.

[**Key words**] Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Postoperative complications; Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Drainage

内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)是诊治胆胰疾病的重要手段之一,随着适应证范围的扩大^[1],也出现一系列的并发症。其中胰腺炎是术后最常见并发症之一,发生率为 3%~5%^[2]。该病在临床上具有病情复杂、发病急、并发症高、死亡率高等特点^[3]。目前用于预防 ERCP 术后胰腺炎(PEP)的药物主要有生长抑素、胰酶抑制剂、硝酸甘油等^[4],但价格昂贵,效果欠佳。近年来,非甾体消炎药物(NSAIDs)在预防 PEP 及高淀粉酶血症中的作用已得到国外大规模随机对照试验的证实^[5]。鼻胆管引流术(ENBD)可有效预防乳头水肿或 Oddi 括约肌痉挛所致的胰管引流障碍^[6]。因此,我们采用双氯芬酸钠和鼻胆管引流术来预防 ERCP 术后高淀粉酶血症及 PEP,评价两者的临床疗效。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择延安大学附属医院 2012 年 2 月至 2016 年 2 月拟行 ERCP 治疗的住院患者 150 例。其中男 78 例,女 72 例;年龄 28~91 岁,平均(68±7)岁;其中胆总管结石 109 例,胆管癌 28 例,胰腺癌 13 例。150 例患者按随机数字表法分为 3 组,三组患者性别、年龄、造影剂用量等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均签署知情同意书,研究方案通过延安市伦理委员会审批。

1.2 入选和排除标准 入选标准:年龄 > 18 岁,术前血清淀粉酶在正常范围。排除标准:严重心、肺、肝、肾功能不全的患者;严重胆道感染、急慢性胰腺炎、或糖尿病患者;有消化道穿孔或出血者;有 NSAIDs 过敏史及应用禁忌证者;有精神障碍者。

1.3 治疗方法 ERCP 术前 15 min 分别给予 3 组患者肌注哌替啶 50 mg、山莨菪碱 10 mg 及地西洋 5 mg;选用 35% 优维显为造影剂,电子十二指肠镜选用 OlympusTJF260 型。对照组:给予安慰剂栓纳肛,术后予抗炎、补液、抑酸等常规治疗;双氯芬酸钠组:在常规治疗的基础上,术前 1 h 及术后 1 h 予双氯芬酸钠栓剂(湖北人福成田药业有限公司)50 mg 纳肛。ENBD 组:在常规治疗的基础上,术后予鼻胆管(日本 Olympus)引流管置入,并保持引流通畅,术后禁食至血清淀粉酶正常且无腹痛。

1.4 观察指标 观察 3 组患者 ERCP 术后 2、6、24 h 血清淀粉酶变化情况;腹胀、腹痛、恶心、呕吐、发热及腹部体征等变化情况;并结合 B 超及 CT 检查综合分析。参照 Cotton 等^[7]制定的 ERCP 术后并发症定义的共识意见:单纯血清淀粉酶升高诊断为高淀粉酶血症。术后急性胰腺炎指在 ERCP 术后血清淀粉酶高出正常上限(95 u/L)的 3 倍,且伴腹痛并持续最少 24 h 以上。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 ERCP 术前、术后血清淀粉酶水平 见表 1。

表 1 三组 ERCP 术前、术后血清淀粉酶水平比较($\bar{x} \pm s, u/L$)

组别	例数	术后 2 h	术后 6 h	术后 24 h
对照组	50	345.7 ± 76.1	298.3 ± 58.9	264.2 ± 60.3
双氯芬酸钠组	50	234.3 ± 62.6	178.3 ± 56.6	159.3 ± 76.6
ENBD 组	50	227.9 ± 76.8	189.4 ± 52.3	164.2 ± 86.9
<i>t</i> ₁ 值		3.245	7.342	1.321
<i>P</i> ₁ 值		<0.05	<0.05	>0.05
<i>t</i> ₂ 值		3.376	6.945	1.462
<i>P</i> ₂ 值		<0.05	<0.05	>0.05

注:*t*₁ 值、*P*₁ 值为双氯芬酸钠组与同时段安慰剂组比较结果;*t*₂ 值、*P*₂ 值为 ENBD 组与同时段安慰剂组比较结果

2.2 三组 PEP 及术前、术后血清淀粉酶水平 双氯芬酸钠组 PEP 发生率为 6.0% (3 例),高淀粉酶血症的发生率为 4.0% (2 例),ENBD 组分别为 4.0% (2 例)和 8.0% (4 例),安慰剂组分别为 18.0% (9 例)和 14.0% (7 例);安慰剂组胰腺炎和高淀粉酶血症发生率均高于双氯芬酸钠组和鼻胆管引流组(均 $P < 0.05$);双氯芬酸钠组与 ENBD 组比较,PEP 及高淀粉酶血症发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

PEP 的发病机制目前尚未明确,可能与以下因素有关,乳头和胰管插管引起的机械性损伤,以及内镜及其配件引起的感染^[6];造影剂注射后进入胰管

引起化学或过敏性损伤;蛋白水解酶在胰管腔内激活引起酶损伤;使用电刀行胰胆管括约肌切开术时出现热损伤。Mariani 等^[8]的研究显示,导丝引导下胆管插管术、胰管括约肌切开术以及注射造影剂三者引起 PEP 的概率差异无统计学意义。因此,在 ERCP 手术过程中,操作者应尽量减少插管次数、降低插管难度、避免插管所致的损伤,从而降低 PEP 的发生率。

当前国内外学者探索药物对 PEP 的预防作用,如生长抑素、肾上腺皮质激素、加贝酯、抗生素、肝素、白介素等。目前应用广泛的生长抑素及其类似物对 PEP 具有抗炎症介质及细胞保护作用,但其对预防 PEP 的效果还存在争议^[9],且价格昂贵。Makela 等^[10]提出,非甾体抗炎药可以有效地抑制磷脂酶 A 活性(PLA),抑制急性重症胰腺炎患者中性粒细胞与内皮细胞的粘附,抑制伴随中性粒细胞的一系列炎症级联反应。双氯芬酸钠是最常用的非甾体抗炎药之一,双氯芬酸钠是环氧化酶和磷脂酶 A2 (PLA2) 抑制剂。双氯芬酸钠能通过有效抑制 PLA2,通过调节如前列腺素、IL 和血小板活性因子等炎症前递质,减少早期炎症前递质的产生,从而减轻炎症反应。Ding 等^[11]进行 Meta 分析结果显示非甾体抗炎药可以减少胰腺炎的危险因素减少 PEP 的发生率。本研究结果显示双氯芬酸钠组术后 2、6 h 血清淀粉酶水平,均明显低于安慰剂组,但术后 24 h 血清淀粉酶水平两组差异无统计学意义;双氯芬酸钠组 PEP 发生率为 6.0% (3 例),安慰剂组为 14.0% (7 例);所以双氯芬酸钠可以有效降低急性胰腺炎及高淀粉酶血症的发生率,对早期胰腺炎有很好的预防作用。双氯芬酸钠栓通过直肠给药吸收迅速,其生物利用度是 100%,避免了对胃肠道黏膜的直接损伤,减少了口服用药引起各种并发症的发生。

ENBD 作为临床常用的胆道外引流之一,ENBD 可支撑 Oddi's 括约肌,减轻 Oddi's 括约肌水肿或痉挛,有效地引流胆汁及胰液,解除胆胰管汇合区的暂时性梗阻,进而减少造影剂、胆汁反流入胰管;同时鼻胆管引流还能推开嵌顿于共同通道的结石,避免急性胰腺炎重症化;碎石或胆总管结石内镜 EST 不仅可以防止残余结石嵌入,并可将胆泥和碎石清洗,保证胆管通畅引流和胆管乳头水肿恢复。本研究中 ENBD 组术后 2、6 h 血清淀粉酶水平,均明显低于安慰剂组,ENBD 组 PEP 和高淀粉酶血症发生率分

别为 4.0% (2 例) 和 8.0% (4 例),安慰剂组分别为 18.0% (9 例) 和 14.0% (7 例);安慰剂组胰腺炎和高淀粉酶血症发生率均显著高于 ENBD 组;提示胆总管能起到充分引流胆汁胰液,减轻胆总管、胰管内的压力。

参考文献

- [1] 张侠,张学彦. 胆胰疾病中 ERCP 相关诊疗研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(4):307-310.
- [2] SAKAI Y, TSUYUGUCHI T, HIRATA N, et al. Can endoscopic sphincterotomy be performed safely in elderly patients aged 80 years or older with pancreatic and biliary diseases [J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (126): 1251-1256.
- [3] 洪玲,吴天学,石立新,等. 谷氨酰胺联合亚胺培南对重症急性胰腺炎合并感染患者炎症反应的影响[J]. 中国临床保健杂志,2017,20(1):26-27
- [4] 陈小微,吴建胜,洪万东. 硝酸甘油预防 ERCP 术后胰腺炎的荟萃分析[J]. 中华胰腺病杂志,2010,10(3):206-208.
- [5] ELMLMZMR BJ, SCHEIMAN M, LEHMAN GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (15): 1414-1422.
- [6] DONNELLAN F, BYRNE MF. Prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 20(12): 746-751.
- [7] COTTON PB, LEHMAN G, VENNES J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endoscopy*, 1991, 37(3):383-393.
- [8] MARIANI A, GIUSSANI A, DI LEO M, et al. Guide wire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(2):339-346.
- [9] 金夏,冀子中,陈晓琴,等. 奥曲肽联合中药治疗轻型胰腺炎的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(1):93.
- [10] MAKELA A, KUUSI T, SCHRODER T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997, 57(5):401-407.
- [11] DING X, CHEN M, HUANG S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76 (6):1152-1159.