

# NSAIDs预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展

王 钧, 白飞虎, 周 毅

## ■背景资料

ERCP术后胰腺炎(PEP)是ERCP术后最常见、最严重的并发症之一,常导致住院时间的延长,费用的增加,甚至危及患者的生命。已有多种药物用于预防PEP的发生,但研究结果均不能令人满意。非甾体类抗炎药(NSAIDs)是一类具有环氧合酶(cyclooxygenase)抑制活性药物的总称,近年来,NSAIDs在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持,显示出了良好的应用前景。

王钧, 周毅, 中国人民解放军第451医院消化内科 陕西省西安市 710054

白飞虎, 宁夏医科大学附属医院消化内科 宁夏回族自治区银川市 750004

作者贡献分布: 本文综述由王钧与白飞虎完成; 周毅审校。

通讯作者: 王钧, 副主任医师, 710054, 陕西省西安市友谊东路, 中国人民解放军第451医院消化内科。

wangjundocor@yahoo.com.cn

电话: 029-84734078

收稿日期: 2009-12-27 修回日期: 2010-03-29

接受日期: 2010-04-07 在线出版日期: 2010-05-08

## Recent advances in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with NSAIDs

Jun Wang, Fei-Hu Bai, Yi Zhou

Jun Wang, Yi Zhou, Department of Gastroenterology, the 451<sup>st</sup> Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China

Fei-Hu Bai, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Jun Wang, Department of Gastroenterology, the 451<sup>st</sup> Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China. wangjundocor@yahoo.com.cn

Received: 2009-12-27 Revised: 2010-03-29

Accepted: 2010-04-07 Published online: 2010-05-08

## Abstract

Acute pancreatitis is one of the most common complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and often results in prolonged hospitalization and further intervention. Trials of many pharmacological therapies for post-ERCP pancreatitis (PEP) have yielded disappointing results. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are potent inhibitors of prostaglandin synthesis, phospholipase A2 and neutrophil-endothelial interaction. Recently, prospective clinical trials evaluating NSAIDs in the prevention of PEP have yielded positive results, indicating their promising future in clinical use.

**Key Words:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Pancreatitis; Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Wang J, Bai FH, Zhou Y. Recent advances in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with NSAIDs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1356-1359

## 摘要

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已发展成为肝胆胰疾病的重要诊治手段, ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见、最严重的并发症之一,常导致住院时间的延长,费用的增加,甚至危及患者的生命。已有多种药物用于预防PEP的发生,但研究结果均不能令人满意。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是一类具有环氧合酶(cyclooxygenase)抑制活性药物的总称。近年来,NSAIDs在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持,显示出了良好的应用前景,本文对这方面的研究进展作一综述。

**关键词:** 内镜逆行胰胆管造影术; 胰腺炎; 非甾体类抗炎药

王钧, 白飞虎, 周毅. NSAIDs预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(13): 1356-1359  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1356.asp>

## 0 引言

自1968年首次报道内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)以来, ERCP已发展成为肝胆胰疾病的重要诊治手段,其并发症包括:出血、穿孔、感染等,其中ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见、最严重的并发症之一,其发生率约5%-7%<sup>[1]</sup>。PEP的发生常导致住院日的延长,费用的增加,甚至危及患者的生命。已有多种药物用于预防PEP的发生,如:生长抑素及其类似物、硝酸甘油、蛋白酶抑制剂等,但研究结果均不能令人满意<sup>[1-3]</sup>。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是一类具有环氧合酶(cyclooxygenase)抑制活性药

## ■同行评议者

何裕隆, 教授, 中山大学附属第一医院胃肠胰外科

物的总称, 有较好的抗炎、镇痛、退热作用而广泛应用于临床<sup>[4]</sup>。近年来, NSAIDs在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持, 显示出了良好的应用前景, 本文对这方面的研究进展作一综述。

## 1 PEP的定义及分级

目前关于PEP的定义仍沿用1991年Cotton等专家组<sup>[5]</sup>制定的ERCP术后并发症的定义的共识意见。即: ERCP术后出现持续性的胰腺炎相关的临床症状(如新出现的或加重的腹部疼痛)伴有术后24 h血清淀粉酶超过正常上限的3倍, 且伴有腹痛、恶心呕吐等胰腺炎症状并且需入院1 d以上, 而如只有血尿淀粉酶升高, 则诊断术后高淀粉酶血症。共识意见对PEP严重程度的分级大致如下: 轻型, 需入院治疗或延长原计划入院时间至2-3 d; 中型, 住院天数延长4-10 d; 重度, 住院天数延长10 d以上, 出现局部或全身并发症, 需ICU治疗或侵入性(如经皮穿刺引流或外科手术)治疗。

## 2 PEP发生的危险因素

总体来说, PEP发生的危险因素包括患者及操作技术相关因素<sup>[6-8]</sup>。患者相关的危险因素包括年轻女性、疑有oddi括约肌功能障碍(sphincter of oddi dysfunction, SOD)、有PEP发生史和无血清胆红素升高。操作方面包括: 胰管插入、多次插管、胰管括约肌切开术、乳头括约肌扩张术、多次胰腺显影、十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic spincterotomy, EST)时胰管开口及周围黏膜损伤或过度灼伤等。具有多种危险因素的患者发生PEP的风险会显著增高。

## 3 NSAIDs预防PEP的研究进展

传统的NSAIDs包括阿司匹林、消炎痛、舒林酸等, 其特点是对环氧合酶-1(cyclooxygenase -1, COX-1), 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)均有抑制作用。近年来又研制出了多种COX-2特异性抑制剂, 如NS-398, SC-58125等以及COX-1特异性抑制剂如SC-560等<sup>[9]</sup>。1996年, Makela等<sup>[10]</sup>研究发现NSAIDs能有效抑制重症胰腺炎患者血清的PLA<sub>2</sub>的活性及中性粒细胞/内皮细胞的附着, 从而减少中性粒细胞在损伤组织的积聚。1997年, Simon<sup>[11]</sup>的研究显示NSAIDs可抑制伴随中性粒细胞活化的一系列现象, 包括环磷酸腺苷的合成、过氧化物阴离子的产生、溶酶体酶的释放等, 从而减轻炎症反应。这些研究提示

NSAIDs可能用于预防PEP的发生。随后, 2003年, Murray等<sup>[12]</sup>发表了评价双氯芬酸预防PEP的随机对照临床研究(randomized clinical trial, RCT), 结果显示ERCP术后立即双氯芬酸直肠给药治疗组与安慰剂组相比, PEP的发生率显著降低(6.36% vs 15.5%)。2007年, Sotoudehmanesh等<sup>[13]</sup>报道消炎痛直肠给药可有效、安全地预防PEP的发生, 尤其是对于PEP高风险(如经过胰管造影)病例, 而且药物干预组无一例发生中至重度PEP, 而安慰剂组发生率为2.3%。同年, Montaña Loza等<sup>[14]</sup>报道: 75例怀疑有胆管阻塞的墨西哥ERCP患者被随机分为消炎痛10 mg直肠纳入组及安慰剂组, 结果发现消炎痛组PEP发生率(5.3%)显著低于对照组(16%)。Cheon等<sup>[15]</sup>的涉及207例美国病例的RCT提示: ERCP术前及术后口服50mg双氯酚酸钠不能降低整体人群及高风险人群的PEP发生率及严重程度。2008年, Khoshbaten等<sup>[16]</sup>报道了来自的伊朗的研究, 针对ERCP高风险(如: 需胰管造影)患者, 与安慰剂组(26%)相比, 100 mg双氯芬酸直肠给药组PEP的发生率(4%)显著降低( $P<0.01$ )。2009年, 来自土耳其的Senol等<sup>[17]</sup>报道: ERCP术后立即肌注75 mg双氯酚酸钠并持续静滴生理盐水4 h(5-10 mL/kg体重), 与对照组相比, PEP及术后4、8、24 h血清淀粉酶值无显著差别, 但将患者分层分析后提示: 对未合并SOD的患者, 双氯酚酸钠可显著降低PEP发生。接下来, Elmunzer等<sup>[18]</sup>统计分析了截止2008年的以上4个RCT涉及912个病例研究, 结果提示: NSAIDs可显著降低ERCP术后胰腺炎的发生及严重程度, 使用NSAIDs的患者无一例发生重症胰腺炎, 也不增加EST术后出血几率。而来自我国温州大学第二附属医院的Zheng等<sup>[19]</sup>进一步将以上ERCP病例按其手术操作难度分为高危和低危人群, 将PEP按照Cotton标准分为轻、中、重度, 进行分层统计分析后提示: 直肠给予NSAIDs可显著降低轻度PEP的发生( $RR = 0.40$ ), 可降低中度及重度PEP的发生( $RR = 0.13$ ), 全部912例患者均无死亡, 提示直肠给予NSAIDs是安全有效的。

将以上研究归纳分析: (1)关于给药途径: 既有经口途径<sup>[15]</sup>, 也有经直肠给药的报道<sup>[12-14,16]</sup>, 还有肌肉注射的报道<sup>[17]</sup>。目前哪种给药途径更好尚无定论<sup>[18]</sup>, 但四项RCT证实直肠给药有效<sup>[12-14,16]</sup>, 而一项研究证实口服<sup>[15]</sup>无效, 荟萃分析也证实NSAIDs直肠给药可有效、安全地预防PEP的发生<sup>[19]</sup>。究其原因可能是: 经直肠途径给药的达药

## ■研究前沿

已有多种药物用于预防ERCP术后胰腺炎的发生, 如: 生长抑素及其类似物、硝酸甘油、蛋白酶抑制剂等, 但研究结果均不能令人满意。非甾体类抗炎药(NSAIDs)在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持, 显示出了良好的应用前景, 但目前关于给药途径、给药时间、药物种类等报道不一, 尚有争议, 期待有更多高质量的研究提供更多的证据, 更加合理、有效地降低PEP的发生率。

## ■应用要点

NSAIDs在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持,而且其使用方便,价格便宜,投入-效益比明显,且短期使用无明显的不良反应,已呈现了美好的前景,可能是将来预防PEP最有希望的一类药物。

物峰浓度需30-90 min,其生物利用度是100%,而经口途径,达峰值时间是2 h,生物利用度是50%-60%<sup>[20]</sup>。因此ERCP术前即刻直肠给药起效可能更快,效果可能更好,而且经肛途径也可避免关于NSAIDs可能引发上消化道出血不良反应的担忧。(2)关于给药时间:既有ERCP术后立即给药<sup>[12,16,17]</sup>,也有术前给药的报道<sup>[13]</sup>。还有术术前联合给药的报道<sup>[15]</sup>(给药时间为ERCP术前30-90 min以及术后4-6 h口服),已有分析显示无论是ERCP术前还是术后均可降低PEP的发生及降低其严重程度<sup>[18]</sup>。然而,到底何时给药及持续多长时间可取得最佳效果尚需进一步摸索及更好的临床试验证实。(3)关于药物种类:已有报道包括:消炎痛<sup>[13,14]</sup>和双氯芬酸钠<sup>[15,16]</sup>。关于使用何种NSAIDs效果更佳,目前尚无公论,但有分析提示:其对PEP的预防作用与使用何种药物无关,因其抗炎机制及效应(磷脂酶A2抑制活性)大致相同<sup>[19]</sup>。但其他、尤其是近几年出现的NSAIDs是否会起效更快、效果更好尚需更多的临床研究去探索。(4)关于不良反应:目前所有的RCT均未发现NSAIDs的不良反应,如溃疡、出血、穿孔,表明短期作用是安全的<sup>[20]</sup>。(5)关于其应用人群:适用于普通ERCP危险度人群,更适合于存在PEP发生高风险的ERCP患者(如胰管注射造影剂),这部分患者也最有可能从预防性使用NSAIDs中获益<sup>[21]</sup>。当然其使用也受限,如有活动性溃疡病、肾衰的病例不能使用。对于预测有发生心血管意外的高危患者应全面权衡其利弊<sup>[18]</sup>。

## 4 结论

NSAIDs在预防PEP中的作用已得到多项研究阳性结果支持,而且其使用方便,价格便宜,投入-效益比明显(美国平均治疗每个PEP病例需多花费5 700美元,而预防性使用消炎痛或双氯芬酸仅需2美元<sup>[18]</sup>),且短期使用无明显的不良反应,已呈现了美好的前景,可能是将来预防PEP最有希望的一类药物。当然,目前上述研究还存在一定的局限性,如:仅使用到两种NSAIDs即消炎痛和双氯芬酸钠,仅涉及到三个国家的相关研究,PEP的标准不同<sup>[19]</sup>。而且,既往曾被寄予厚望的其他类多种药物经过数千病例的研究后均未取得预防PEP的理想效果,直至目前尚无预防性使用任何一种药物被列为共识<sup>[21]</sup>。合理选择病例、熟练操作、改进器械、合理运用药物等多方面因素的联合改进才有可能最大限度地降低PEP的发生,我们期待有更多高质量的研究提供更多的证据,

更加合理、有效地降低PEP的发生率。

## 5 参考文献

- 1 Frank CD, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis and its prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 680-688
- 2 Andriulli A, Leandro G, Federici T, Ippolito A, Forlano R, Iacobellis A, Annese V. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 624-632
- 3 Bang UC, Semb S, Nojgaard C, Bendtsen F. Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2968-2976
- 4 Dai Y, Wang WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2884-2889
- 5 Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, Liguory C, Nickl N. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-393
- 6 韩兵, 王宝仁. ERCP术后急性胰腺炎并发症的危险因素及预防研究进展. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1813-1818
- 7 Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 845-864
- 8 Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, Fan ZN, Huang Q, Zhang X, He LP, Sun WS, Zhao Q, Shi RH, Tian ZB, Li YQ, Li W, Zhi FC. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 31-40
- 9 Lanás A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci* 2009; 338: 96-106
- 10 Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 401-407
- 11 Simon LS. Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 169-175
- 12 Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-1791
- 13 Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraie M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-983
- 14 Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F, Fuentes Orozco C, González Ojeda A. [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] *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 330-336
- 15 Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L, Fogel EL, Sherman S, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Lehman GA. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in

- predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1126-1132
- 16 Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e11-e16
- 17 Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3999-4004
- 18 Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SM, Higgins PD. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-1267
- 19 Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1632-1633
- 20 Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 11-16
- 21 Testoni PA. Simple measures to prevent post-ERCP pancreatitis? *Gut* 2008; 57: 1197-1198

#### ■同行评价

本文全面介绍了关于NSAIDs预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的内容, 具有较强的临床意义。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ 。 $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。