

新型NSAIDs药物对ERCP术后胰腺炎发生的影响

王安, 蔡旺, 秦鸣放, 李宁

王安, 天津医科大学研究生院 天津市 300100
蔡旺, 秦鸣放, 李宁, 天津市南开医院微创外科 天津市 300100
王安, 在读研究生, 主要从事肝胆外科疾病腹腔镜、内镜的治疗。
天津市卫生局科技基金资助项目, No. 2013KZ054
作者贡献分布: 本文课题设计由蔡旺与王安完成; 内镜操作由秦鸣放与李宁完成; 资料总结、数据分析及论文撰写由王安完成; 秦鸣放负责全文理论指导。
通讯作者: 蔡旺, 博士, 副主任医师, 300100, 天津市南开区三纬路122号, 天津市南开医院微创外科。caiwangmd@163.com
电话: 022-27435267
收稿日期: 2013-08-19 修回日期: 2013-10-23
接受日期: 2013-10-31 在线出版日期: 2013-12-08

Effects of new-type NSAIDs in preventing post-ERCP pancreatitis

An Wang, Wang Cai, Ming-Fang Qin, Ning Li

An Wang, Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300100, China
Wang Cai, Ming-Fang Qin, Ning Li, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China
Supported by: the Science and Technology Foundation of Public Health Bureau of Tianjin, No. 2013KZ054
Correspondence to: Wang Cai, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Tianjin Nankai Hospital, 122 Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China. caiwangmd@163.com
Received: 2013-08-19 Revised: 2013-10-23
Accepted: 2013-10-31 Published online: 2013-12-08

Abstract

AIM: To compare the effects of new-type versus traditional non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs) in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis (PEP).

METHODS: One hundred and ninety-seven patients who underwent ERCP for choledocholithiasis between May 2012 and May 2013 were randomly divided into three groups: a lornoxicam group, a parecoxib group and a control group. Different drugs were applied for each group. Mean visual analogue score (VAS) and serum levels of amylase and C-reactive protein (CRP) were measured before ERCP and 4, 24 and 48 h after ERCP. Incidences of hyperamylasemia and PEP were observed.

RESULTS: The incidences of PEP in the lornoxicam group, parecoxib group and control group were 4.55%, 9.09% and 10.8%, respectively, and the difference was statistically significant between the parecoxib group and control group ($P < 0.05$), but not between the lornoxicam group and control group ($P > 0.05$). The incidences of post-ERCP hyperamylasemia in the parecoxib group and lornoxicam group were significantly lower than that in the control group (9.09%, 15.2% vs 21.5%, both $P < 0.01$). Serum CRP level at 4 h after ERCP was significantly lower in both treatment groups than in the control group (both $P < 0.01$). Mean VAS at 4 h after ERCP was significantly lower in both treatment groups than in the control group (both $P < 0.01$).

CONCLUSION: NSAIDs like lornoxicam and parecoxib can prevent the occurrence of hyperamylasemia induced by ERCP. Parecoxib could prevent the occurrence of PEP. Both drugs can alleviate pain and inflammatory reactions after the endoscopic procedure. As a new type of NSAIDs, selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors might be more useful in preventing PEP.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Pancreatitis; Hyperamylasemia; Non-steroid anti-inflammatory drugs

Wang A, Cai W, Qin MF, Li N. Effects of new-type NSAIDs in preventing post-ERCP pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(34): 3881-3886 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3881.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i34.3881>

摘要

目的: 观察新型和传统非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)药物对预防经内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)后胰腺炎发生、减轻术后高胰酶血症、缓解术后疼痛的作用。

■背景资料

非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)预防内镜后胰腺炎的作用引起国内外内镜医师的关注。但是目前的研究多应用传统的NSAIDs, 如吲哚美辛栓剂、双氯芬酸等, 尚无应用新型NSAIDs预防内镜后胰腺炎的报道, 本文报道围绕新型NSAIDs对内镜后胰腺炎发生的影响。

■同行评议者

孙诚谊, 教授, 贵阳医学院附属医院

■ 研发前沿

NSAIDs预防内镜后胰腺炎的作用机制以及分子生物学依据是该领域的研究热点,亟待解决的问题是应用NSAIDs预防内镜后胰腺炎的适应症及禁忌证。

方法: 入选2012-05/2013-05于我院行十二指肠镜治疗的胆总管结石患者197例,随机分为氯诺昔康组、帕瑞昔布组和对照组。内镜治疗前后采用新型NSAIDs帕瑞昔布钠及传统NSAIDs氯诺昔康静脉注射。所有患者术前、术后4、24、48 h监测血清淀粉酶、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),并同时记录视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)疼痛评分。

结果: 帕瑞昔布组、氯诺昔康组和对照组PEP发生率分别为4.55%、9.09%、10.8%,两种NSAIDs药物组内镜后胰腺炎(post ERCP pancreatitis, PEP)发生率均比对照组低,其中帕瑞昔布组与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。帕瑞昔布组高胰酶血症发生率(9.09%)与对照组(21.5%)相比有显著统计学差异($P < 0.01$),氯诺昔康组高胰酶血症发生率(15.2%)与对照组(21.5%)相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后4 h帕瑞昔布组和氯诺昔康组的血清CRP水平($23.41 \text{ mg/L} \pm 14.07 \text{ mg/L}$ 、 $36.35 \text{ mg/L} \pm 15.75 \text{ mg/L}$),均比同时相对照组($58.35 \text{ mg/L} \pm 19.07 \text{ mg/L}$)低,且差异有显著统计学差异($P < 0.01$),术后24 h两组的血清CRP水平($13.63 \text{ mg/L} \pm 11.73 \text{ mg/L}$ 、 $21.39 \text{ mg/L} \pm 13.38 \text{ mg/L}$),均比同时相对照组($48.10 \text{ mg/L} \pm 18.42 \text{ mg/L}$)低,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后4 h的VAS疼痛评分帕瑞昔布组(2.73 ± 1.34)、氯诺昔康组(3.28 ± 1.27)均比对照组(6.45 ± 1.89)低,且差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

结论: 帕瑞昔布和氯诺昔康可减少内镜后高胰酶血症的发生,其中帕瑞昔布可能预防内镜后胰腺炎发生。两种方法都可以减轻内镜术后的疼痛和炎症反应。提示新型NSAIDs药物即选择性环氧合酶-2抑制剂在预防内镜后胰腺炎方面有一定应用前景。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内窥镜逆行性胰胆管造影术; 胰腺炎; 高胰酶血症; 非甾体类抗炎药物

核心提示: 帕瑞昔布和氯诺昔康可减少内镜后高胰酶血症的发生,其中帕瑞昔布可能预防内镜后胰腺炎发生。两种方法都可以减轻内镜术后的疼痛和炎症反应。提示新型非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs)药物即选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase 2)抑制剂在预防内镜后胰腺炎方面有一定应用前景。

王安, 蔡旺, 秦鸣放, 李宁. 新型NSAIDs药物对ERCP术后胰腺

炎发生的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(34): 3881-3886
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3881.asp> DOI:
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i34.3881>

0 引言

内镜下逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是临床广泛应用的胆胰疾病的重要诊断及微创治疗手段。ERCP的常见并发症主要包括急性胰腺炎、出血及穿孔等。内镜后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP术后最常见的并发症,文献报道发生率为1%-40%^[1,2]。有少数PEP患者可发展为重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),甚至危及生命。近年来,非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)类药物预防内镜后胰腺炎的作用引起国内外内镜医师的关注。但是目前的研究多应用传统的NSAIDs,如吲哚美辛栓剂、双氯芬酸等,尚无应用新型NSAIDs预防内镜后胰腺炎的报道,我中心围绕新型NSAIDs类药物对内镜后胰腺炎发生的影响进行了一系列随机对照临床研究。报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 我们选取2012-05/2013-05因胆总管结石在我院住院行ERCP检查及治疗的患者197例纳入研究,其中男99例,女98例,年龄31-60岁,平均年龄52.74岁。纳入标准为自愿同意参加试验,并签订知情同意书,本临床试验通过天津市南开医院伦理委员会的批准。经B超、CT或核磁共振证实胆管结石。在天津市南开医院内镜中心行ERCP的患者。排除标准: NSAIDs应用禁忌证(包括消化性溃疡患者、肝肾功能不全、凝血机制不全);曾行内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST); ERCP术前2 wk发生过急性胰腺炎;慢性胰腺炎患者;术前血清淀粉酶异常或影像学检查提示胰腺异常;以及因其他疾病于2 wk内服用NSAIDs类药物者。

1.2 方法

1.2.1 分组: 本临床研究分为帕瑞昔布组($n = 66$)、氯诺昔康组($n = 66$)和对照组($n = 65$)3组。采用计算机软件随机分配的方法,将计算机随机生成的197个随机序列号码分别放入顺序编号1-197并且密封、不透光的信封中,再用计算机将上述随机号码随机分为3组,分别对应上述各组。

将入选患者按照入选先后顺序编号1-197

号. 当入选患者进入内镜中心等待接受ERCP治疗时, 由护士打开相应入选编号的信封, 根据信封中的随机序列号码的组别将受试对象分配进相应的实验组, 在治疗的过程中根据分组给予相应的治疗措施.

1.2.2 治疗: (1)帕瑞昔布组: 采用帕瑞昔布(40 mg/瓶, 辉瑞制药有限公司)静脉注射给药, 在ERCP开始前予帕瑞昔布钠40 mg静脉注射. 常规行ERCP、EST后取石, 取石完成后放置经内镜鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)3 d, 术后6 h再次给予帕瑞昔布钠40 mg静脉注射; (2)氯诺昔康组: 采用氯诺昔康(8 mg/支, Nycomed Austria GmbH)静脉注射给药, 在ERCP开始前予氯诺昔康8 mg静脉注射. 常规行ERCP、EST后取石, 取石完成后放置ENBD 3 d, 术后6 h再次给予氯诺昔康8 mg静脉注射; 所有患者均行相同术前准备. 术前空腹8-12 h, ERCP术前30 min肌注山莨菪碱10 mg、地西洋10 mg、哌替啶50 mg. 治疗均采用日本Fujinon EPX-2200电子十二指肠镜, ERBE ICC80高频电刀, 美国BOSTON公司生产的斑马导丝和造影管, 造影剂选用0.9%氯化钠溶液稀释的50%泛影葡胺注射液(湖南汉森制药有限公司), 乳头切开刀为聪明刀及针状切开刀, 普通取石网篮、机械碎石网篮、取石气囊及9 Fr×1.7 m鼻胆管. 两组术后均禁食水24 h, 常规静脉补液、补充电解质及能量、保护胃肠黏膜治疗. 内镜治疗由相同操作者、护士配合完成, 术后均常规放置ENBD 3 d, 围治疗期不采用其他针对内镜后胰腺炎的预防性药物(如生长抑素及其类似物、胰酶抑制剂、硝酸甘油)或其他预防内镜后胰腺炎的措施.

1.2.3 观察指标: 所有患者术前、术后4、24、48 h取血检测血清淀粉酶及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP), 同时观察ERCP术后腹痛、呕吐、发热等症状及腹部体征, 记录视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)疼痛评分. VAS是一种简单实用的疼痛评价量表, 能够准确地表达患者的感觉. 在临床以疼痛为结局指标的研究中VAS法被认作是测量疼痛最敏感和可靠的方法. 按照1991年由Cotton等制定的关于ERCP术后并发症的共识: ERCP术后淀粉酶高于正常上限(100 U/L)即定义为高淀粉酶血症^[2]. 当术后患者出现胰腺相关腹痛, 持续24 h以上, 同时伴有血清淀粉酶超过正常值上限3倍以上(300 U/L)时, 即可诊断ERCP后胰腺炎^[3]. 若出现PEP

表 1 3组患者性别及年龄情况

| 分组 | n | 男/女 | 年龄(岁) |
|-------|----|-------|---------------|
| 帕瑞昔布组 | 66 | 36/30 | 52.34 ± 10.16 |
| 氯诺昔康组 | 66 | 32/34 | 54.30 ± 15.27 |
| 对照组 | 65 | 31/34 | 51.55 ± 13.74 |

或者高胰酶血症, 则立即给予治疗措施, 并且记录患者血清淀粉酶和症状变化.

统计学处理 对所得数据用SPSS18.0统计软件分析, 血清淀粉酶、血清CRP及VAS评分值以mean±SD表示, 用单因素方差检验比较组间差别; 两组间胰腺炎和高胰酶血症发生率比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 患者一般情况 3组患者性别及年龄无统计学差异($P>0.05$). 所有入选患者均成功完成ERCP及内镜治疗(表1).

2.2 血清淀粉酶、CRP术前、术后检测 术后4 h血清淀粉酶水平帕瑞昔布组和氯诺昔康组(60.63 mg/L±21.92 mg/L、35.54 mg/L±10.45 mg/L), 与对照组(80.63 mg/L±20.66 mg/L)相比较, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 同时相的血清CRP水平(23.41 mg/L±14.07 mg/L、36.35 mg/L±15.75 mg/L), 均比同时相对对照组(58.35 mg/L±19.07 mg/L)低, 且差异有显著统计学意义($P<0.01$), 术后24 h帕瑞昔布组血清淀粉酶水平与同时项对照组相比较, 差异有显著统计学意义(69.43 U/L±20.11 U/L vs 105.55 U/L±28.07 U/L, $P<0.01$), 氯诺昔康组血清淀粉酶水平比对照组低, 且差异有统计学意义(87.65 U/L±23.37 U/L vs 105.55 U/L±28.07 U/L, $P<0.05$), 同时相两组血清CRP水平(13.63 mg/L±11.73 mg/L、21.39 mg/L±13.38 mg/L), 均比同时相对对照组(48.10 mg/L±18.42 mg/L)低, 且差异有统计学意义($P<0.05$). 术后48 h两组血清淀粉酶水平(40.35 U/L±20.23 U/L、45.82 U/L±19.74 U/L), 均比同时相对对照组(51.98 U/L±27.67 U/L)低, 且差异有统计学意义($P<0.05$), 同时相两组的血清CRP水平与对照组相比较, 但差异无统计学意义(表2, 3).

2.3 术前、术后VAS评分 术后4 h的VAS疼痛评分帕瑞昔布组(2.73±1.34)、氯诺昔康组(3.28±1.27)均比对照组(6.45±1.89)低, 且差异有显著

■ 相关报道

2012年Crippa等报道了直肠应用NSAIDs能够降低高风险患者的PEP发生率, 提示了NSAIDs在预防PEP方面应用的巨大潜力. 姜丹等通过对11篇国内外文献进行荟萃分析发现吡罗昔酮可以有效降低ERCP术后胰腺炎及术后高淀粉酶血症的发生率.

■创新盘点

目前国内外尚无应用新型NSAIDs即选择性COX-2抑制剂预防内镜后胰腺炎的报道。本文报道新型NSAIDs帕瑞昔布钠对内镜后胰腺炎发生的影响。

表 2 血清淀粉酶术前、术后检测(U/L, mean \pm SD)

| 分组 | n | 术前 | 术后(h) | | |
|-------|----|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | | 4 | 24 | 48 |
| 帕瑞昔布组 | 66 | 36.34 \pm 11.56 | 60.63 \pm 21.92 ^a | 69.43 \pm 20.11 ^b | 40.35 \pm 20.23 ^a |
| 氯诺昔康组 | 66 | 35.54 \pm 10.45 | 69.18 \pm 18.45 ^a | 87.65 \pm 23.37 ^a | 45.82 \pm 19.74 ^a |
| 对照组 | 65 | 33.16 \pm 10.23 | 80.63 \pm 20.66 | 105.55 \pm 28.07 | 51.98 \pm 27.67 |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组.

表 3 血清C反应蛋白术前、术后检测(mg/L, mean \pm SD)

| 分组 | n | 术前 | 术后(h) | | |
|-------|----|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | | 4 | 24 | 48 |
| 帕瑞昔布组 | 66 | 10.29 \pm 10.33 | 23.41 \pm 14.07 ^b | 13.63 \pm 11.73 ^a | 23.67 \pm 14.66 |
| 氯诺昔康组 | 66 | 9.56 \pm 11.63 | 36.35 \pm 15.75 ^b | 21.39 \pm 13.38 ^a | 24.53 \pm 16.52 |
| 对照组 | 65 | 10.98 \pm 10.96 | 58.35 \pm 19.07 | 48.10 \pm 18.42 | 29.24 \pm 18.47 |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组.

表 4 术前、术后VAS评分(mean \pm SD)

| 分组 | n | 术前 | 术后(h) | | |
|-------|----|-----------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | | 4 | 24 | 48 |
| 帕瑞昔布组 | 66 | 0.60 \pm 1.13 | 2.73 \pm 1.34 ^b | 2.39 \pm 0.97 | 2.48 \pm 0.74 |
| 氯诺昔康组 | 66 | 0.53 \pm 1.21 | 3.28 \pm 1.27 ^b | 2.56 \pm 0.64 | 2.54 \pm 1.04 |
| 对照组 | 65 | 0.69 \pm 1.25 | 6.45 \pm 1.89 | 3.12 \pm 1.62 | 2.52 \pm 1.10 |

^b $P < 0.01$ vs 对照组. VAS: 视觉模拟评分法.

表 5 内镜术后48 h内高胰酶血症及PEP发生情况 n(%)

| 分组 | n | 高胰酶血症 | PEP |
|-------|----|-----------------------|----------------------|
| 帕瑞昔布组 | 66 | 6(9.09) ^b | 3(4.55) ^a |
| 氯诺昔康组 | 66 | 10(15.2) ^a | 6(9.09) |
| 对照组 | 65 | 14(21.5) | 7(10.8) |

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 对照组. PEP: 内镜后胰腺炎.

统计学意义($P < 0.01$)(表4).

2.4 PEP及术后高胰酶血症发生率 氯诺昔康组、帕瑞昔布组、对照组PEP发生率分别为4.55%、9.09%、10.8%, 帕瑞昔布组和对照组的PEP发生率相比均有统计学差异($P < 0.05$), 氯诺昔康组PEP发生率比对照组低, 但没有统计学差异($P > 0.05$)(表5). 30例发生高胰酶血症的患者, 均给予禁食、水, 胃肠减压, 常规抗炎补液、抑酸抑酶治疗, 并在上述治疗基础上行中西医结合治疗(清胰汤或清胰腺胸汤200 mL胃注, 400 mL

灌肠)等治疗, 患者于术后3-4 d内血、尿淀粉酶均恢复正常. 9例PEP患者中, 7例患者, 血、尿淀粉酶于3-4 d恢复正常, 临床症状基本消失, 行CT复查均提示胰腺形态略饱满, 胰腺周围无明显渗出. 2例患者7-8 d血、尿淀粉酶恢复正常, CT复查提示胰周少量渗出液, 胰体或胰尾部轻度水肿. 所有入选患者最终均治愈出院, 无出血、消化道穿孔等其他严重并发症.

3 讨论

ERCP是广泛用于肝胆胰疾病的重要诊治手段, 但是ERCP术后各种并发症困扰着医生和患者, 如穿孔、出血、胰腺炎等, 其中高胰酶血症和PEP就是最常见且难以避免的重要并发症^[4,5]. 虽然大多数PEP患者表现的都是轻型的胰腺炎, 但有少数患者会表现为重型胰腺炎, 甚至危及生命.

综合相关文献分析, PEP的发生可能与机械因素、化学因素、感染性因素、细胞因子等诸

多因素有关^[6]。内镜后胰腺炎在一些危险因素存在的情况下有时很难避免。如何针对PEP的诱因进行有效的预防一直是所有内镜医师探讨和研究热点。

目前针对PEP发生诱因的主要假说为: (1) “胰管梗阻假说”, 即由于ERCP操作导致Oddi括约肌痉挛和乳头水肿, 使壶腹部梗阻, 胆汁和胰液引流受阻, 胰管内压升高诱发PEP^[5]; (2) “损伤后胰酶激活假说”, 即胰管显影和胰管反复插管导致胰管壁和腺泡上皮受损, 其细胞膜或细胞与细胞之间紧密连接被破坏, 胰管内胰液返流至胰腺实质, 从而胰酶被激活, 破坏胰腺组织; 也可能为胰管内高压, 使胰酶分泌受阻, 酶原颗粒在腺泡细胞内聚集, 其与溶酶体融合, 胰酶酶原被提前激活, 诱发PEP^[6]。能否针对上述诱因找到对应的措施预防PEP的发生具有重要意义。

预防胰管梗阻主要通过充分的术前准备^[7], 规范内镜操作, 严格掌握内镜下电切的指征, 减少插管次数, 缩短操作时间, 控制造影剂压力、放置预防性胰管支架^[8]等方法解决。

针对内镜后胰腺炎的“损伤后胰酶激活假说”, 最新研究提示预防和阻断胰腺炎初期的级联炎症反应可预防急性胰腺炎发生, 对于已经发生的急性胰腺炎, 可以降低胰腺炎的严重程度, 改善预后情况。基础研究认为^[9]磷脂酶A2通过调节一系列炎症前介质的释放从而在诱发急性胰腺炎的炎症性瀑布效应中起着重要的作用, 预防和阻断这种瀑布效应可以防止胰腺炎的发生和发展。研究发现NSAIDs能有效抑制胰腺炎患者磷脂酶A2的活性及中性粒细胞、内皮细胞的附着, 达到减少中性粒细胞在损伤胰腺组织积聚的目的, 在抑制初期炎症级联反应中起到重要作用^[10]。另有研究显示NSAIDs可抑制胰腺炎发生过程中环磷酸腺苷的合成、过氧化物阴离子的产生、溶酶体酶的释放等伴随中性粒细胞活化的一系列现象, 从而起到降低炎症反应的作用^[11]。这些研究表明NSAIDs在防治PEP方面可能起到积极的作用。

NSAIDs是一类具有COX抑制活性药物的总称, 因具有抗炎、镇痛、退热作用而广泛应用于临床。选择性COX-2抑制剂是一种新型的NSAID, 通过抑制COX-2阻止炎症前列腺素类物质的产生, 同时对COX-1途径的生理性前列腺素的正常生理功能没有影响。自90年代上市以来, 已经有尼美舒利、美洛昔康、塞来昔布、

罗非昔布和帕瑞昔布等多种选择性COX-2抑制剂被临床广泛应用。现有的COX-2抑制剂对COX-2的抑制强度为COX-1抑制强度的100-800倍以上。这类药物用于抗炎治疗时, 很少发生胃肠道、肾脏、血小板和肺部的不良反应^[12]。能在抑制体内炎症前列腺素合成的同时, 抑制某些细胞黏附分子的阳性表达, 在炎症反应初期阻断炎症因子瀑布效应^[13]。动物实验表明, COX-2在大鼠胰腺炎的发生和发展中具有重要的作用, 选择性阻断COX-2降低了急性胰腺炎大鼠初期炎症反应和后期NF- κ B的激活, 有效抑制了胰腺组织的炎症和坏死的发生^[13]。以上结果提示我们NSAIDs在急性胰腺炎的预防与发病初期的治疗中有较大的应用前景。2012年Elmunzer等^[14]报道了直肠应用NSAIDs能够降低高风险患者的PEP发生率, 提示了NSAIDs在预防PEP方面应用的巨大潜力。姜丹等^[15]通过对11篇国内外文献进行荟萃分析发现吗啉美辛可以有效降低ERCP术后胰腺炎及术后高淀粉酶血症的发生率。

本研究对新型NSAIDs药物预防PEP和内镜后高胰酶血症的效果进行了随机对照观察, 通过对患者内镜术后血清淀粉酶、CRP和VAS评分的记录和统计学计算, 我们发现对于胆总管结石行内镜治疗的患者, 新型NSAIDs帕瑞昔布可能能够预防内镜后胰腺炎的发生, 帕瑞昔布和氯诺昔康均可避免内镜术后高胰酶血症的发生。NSAIDs对内镜术后炎症的抑制作用较明显, 并且可以显著减少术后疼痛感。提示帕瑞昔布等新型的NSAIDs可以用来预防内镜后胰腺炎, 减轻内镜后炎症和不适。但是本研究仅选择因胆总管结石行内镜治疗的患者, 尚缺乏多病种、多中心、大样本的临床试验进一步验证和支持。

4 参考文献

- 1 DiMaggio MJ, Spaete JP, Ballard DD, Wamsteker EJ, Saini SD. Risk models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP): smoking and chronic liver disease are predictors of protection against PEP. *Pancreas* 2013; 42: 996-1003 [PMID: 23532001 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31827e95e9]
- 2 Kubiliun NM, Elmunzer BJ. Preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 769-786 [PMID: 24079789 DOI: 10.1016/j.giec.2013.06.003]
- 3 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 [PMID: 2070995]

■应用要点

通过本实验, 我们发现静脉注射帕瑞昔布钠等新型的NSAIDs或可以用来预防内镜后胰腺炎, 减轻内镜后炎症和不适。而传统NSAIDs也能够降低内镜后高胰酶血症的发生, 减轻内镜后炎症。

■名词解释

内镜后胰腺炎(ERCP后胰腺炎, PEP): 在内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后出现持续性的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的3倍, 并根据患者需住院天数及有无全身并发症确定其病变的严重程度, 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。

■同行评价

本文对新型NSAIDs药物预防ERCP后胰腺炎进行了前瞻性随机对照研究,有一定的学术价值。

- 4 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
- 5 Döbrönte Z, Toldy E, Márk L, Sarang K, Lakner L. [Effects of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP acute pancreatitis]. *Orv Hetil* 2012; 153: 990-996 [PMID: 22714033 DOI: 10.1556/OH.2012.29403]
- 6 袁伟燕, 陆翠华. 经内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎的影响因素. 世界华人消化杂志 2013; 21: 1075-1079
- 7 丁国乾, 秦鸣放, 邹富胜, 赵宏志. 口服硫酸镁对ERCP术后胰腺炎发生和血淀粉酶水平的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20: 1570-1573
- 8 秦鸣放, 丁国乾. 胰管支架在困难内镜下逆行胰胆管造影术中的临床应用. 中国内镜杂志 2011; 3: 280-282 285
- 9 Kahl S, Mayer J, Schuette K, Peuravuori H, Pross M, Schulz HU, Nevalainen TJ, Malfertheiner P. Effect of procainhydrochloride on phospholipase A2 catalytic activity in sodium taurocholate-induced acute experimental pancreatitis in rats. *Dig Dis* 2010; 28: 373-378 [PMID: 20814215 DOI: 10.1159/000319417]
- 10 Szymanski PT, Muley P, Ahmed SA, Khalifa S, Fahmy H. Sarcophine-diol inhibits expression of COX-2, inhibits activity of cPLA2, enhances degradation of PLA2 and PLC(γ)1 and inhibits cell membrane permeability in mouse melanoma B16F10 cells. *Mar Drugs* 2012; 10: 2166-2180 [PMID: 23170076 DOI: 10.3390/md10102166]
- 11 Vázquez-Meza H, de Piña MZ, Pardo JP, Riveros-Rosas H, Villalobos-Molina R, Piña E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs activate NADPH oxidase in adipocytes and raise the H₂O₂ pool to prevent cAMP-stimulated protein kinase a activation and inhibit lipolysis. *BMC Biochem* 2013; 14: 13 [PMID: 23718778 DOI: 10.1186/1471-2091-14-13]
- 12 Muciño-Ortega E, Galindo-Suárez RM, Díaz-Ponce H, Walter-Tordecillas MA. [Economic analysis of parecoxib in the management of postsurgical pain in gynecology]. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80: 685-693 [PMID: 23427637]
- 13 Slogoff MI, Ethridge RT, Rajaraman S, Evers BM. COX-2 inhibition results in alterations in nuclear factor (NF)-kappaB activation but not cytokine production in acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 511-519 [PMID: 15120378]
- 14 Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, Hayward RA, Romagnuolo J, Elta GH, Sherman S, Waljee AK, Repaka A, Atkinson MR, Cote GA, Kwon RS, McHenry L, Piraka CR, Wamsteker EJ, Watkins JL, Korsnes SJ, Schmidt SE, Turner SM, Nicholson S, Fogel EL. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422 [PMID: 22494121 DOI: 10.1056/NEJMoa1111103]
- 15 姜丹, 赖铭裕, 陈家庄, 韦春回. 吗啡美辛预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 14: 1343-1350

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

