

早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系統综述及Meta分析

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生

莫晨, 徐铭宝, 武警总医院干部病房二科 北京市 100039
莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 杨云生, 中国人民解放军总医院消化病中心 北京市 100853
莫晨, 主治医师, 主要从事消化系疾病的诊治研究。
作者贡献分布: 此课题由莫晨、孙刚及杨云生设计; 研究过程由莫晨、张丽、路明亮及王艳芝操作完成; 数据分析由莫晨与徐铭宝完成; 本论文写作由莫晨完成。
通讯作者: 杨云生, 主任医师, 100853, 北京市海淀区复兴路28号, 中国人民解放军总医院消化病中心。
sunny301ddc@126.com
电话: 010-57976580
收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2014-12-12
接受日期: 2014-12-18 在线出版日期: 2015-02-18

Early ERCP vs early conservative management in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis

Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Ming-Bao Xu, Yun-Sheng Yang

Chen Mo, Ming-Bao Xu, Cadre Ward 2, the General Hospital of Armed Force Police, Beijing 100039, China
Chen Mo, Gang Sun, Li Zhang, Ming-Liang Lu, Yan-Zhi Wang, Yun-Sheng Yang, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China
Correspondence to: Yun-Sheng Yang, Chief Physician, Institute of Digestive Diseases, General Hospital of Chinese PLA, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China. sunny301ddc@126.com
Received: 2014-11-16 Revised: 2014-12-12
Accepted: 2014-12-18 Published online: 2015-02-18

Abstract

AIM: To assess the efficacy and safety of early endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the management of severe acute biliary

pancreatitis (SABP).

METHODS: Electronic databases including PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI, CBM and WanFang Data were searched from inception to June 30, 2014 to retrieve randomized controlled trials (RCTs) comparing early ERCP intervention vs early conservative management in SABP patients. Two reviewers independently screened the articles and extracted relevant information. Study quality was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. Meta-analysis was performed using RevMan 5.1 software.

RESULTS: A total of 10 RCTs involving 809 patients were included. The results of Meta-analysis showed that early ERCP strategy significantly reduced mortality (RR = 0.22, 95% CI: 0.10-0.47), organ failure rate (RR = 0.45, 95% CI: 0.28-0.71), the time to abdominal pain relief (MD = -4.74, 95% CI: -5.32--4.17) and the hospitalization time (MD = -13.49, 95% CI: -14.64--12.33).

CONCLUSION: Early ERCP strategy is effective and safe and should be considered in patients with SABP.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Severe acute biliary pancreatitis; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

Mo C, Sun G, Zhang L, Lu ML, Wang YZ, Xu MB, Yang YS. Early ERCP vs early conservative management

背景资料
重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)病情凶险, 病死率高, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心。早期有效解除梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 可能使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术。早期内镜治疗已成为胆源性胰腺炎的一线治疗手段。

同行评议者
郭晓钟, 教授, 沈阳军区总医院消化内科

研究前沿

内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)操作技术难度大, 并且操作本身可出现术后胰腺炎、出血、穿孔、感染等并发症, 因而早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议。因而本文系统评价早期ERCP治疗SABP的临床疗效及安全性。

in patients with severe acute biliary pancreatitis: A systematic review and Meta-analysis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

摘要

目的: 系统评价早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)的疗效及安全性。

方法: 计算机检索Pubmed、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、中国知网(CNKI)、万方和中国生物医学文献数据库(CBM), 查找所有比较早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 检索起止时间均为从建库至2014-06。由两名研究者独立进行文献筛选、资料提取并应用Cochrane偏倚风险工具进行质量评价, 采用Revman5.1软件进行Meta分析。

结果: 最终纳入10个RCT, 共809例患者。Meta分析结果显示: 对于SABP患者, 与保守治疗相比, 早期ERCP治疗可降低病死率($RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.47)及器官衰竭的发生率($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71), 缩短腹痛缓解时间($MD = -4.74$, 95%CI: -5.32--4.17)及住院时间($MD = -13.49$, 95%CI: -14.64--12.33)。

结论: 早期ERCP治疗SABP安全有效, 建议早期ERCP治疗SABP。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 内镜逆行性胰胆管造影术; 重症胆源性胰腺炎; Meta分析; 系统评价; 随机对照试验

核心提示: 本系统综述纳入10项随机对照试验(randomized controlled trial)共809例患者。结果证实, 与早期保守治疗相比, 早期内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能够显著降低重症急性胆源性胰腺炎(severe acute biliary pancreatitis, SABP)患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间。ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全。因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗。

莫晨, 孙刚, 张丽, 路明亮, 王艳芝, 徐铭宝, 杨云生. 早期ERCP与早期保守治疗重症急性胆源性胰腺炎的系统综述及Meta分析. 世界华人消化杂志 2015; 23(5): 813-822 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/813.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i5.813>

0 引言

急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胆总管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎。ABP发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍^[1]。在世界范围内, 胆道疾病均是急性胰腺炎的常见病因^[2]。其中约10%-20%为重症ABP(severe ABP, SABP), 病情凶险, 病死率高, 预后不佳^[3]。

早期有效解除梗阻对缓解ABP的病情发展, 减少机体创伤具有重要的作用。解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不能阻止胰腺炎的病理过程, 使处于应激状态的机体遭受二次打击, 增加并发症和病死率, 因此现不主张急诊外科手术。通过大量的临床研究^[4-7]证实, 早期内镜治疗已成为ABP的一线治疗手段。早期行内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)治疗能发现胆道梗阻的原因, 对于SABP的病因诊断和后续治疗都有很大益处。2002年世界胃肠病大会发布急性胰腺炎诊治指南, 建议ABP达到重症标准或伴胆管炎、黄疸、胆总管扩张时, 应急诊ERCP诊治^[8]。但ERCP操作本身可并发术后胰腺炎, 早期行ERCP联合内镜下乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotomy, EST)或内镜下鼻胆管引流(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)治疗SABP仍存在争议^[9]。van Geenen等^[10]对有关ABP ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识。

本研究拟系统评价早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的疗效及安全性, 为临床实践提供最佳的证据。

1 材料和方法

1.1 材料 本系统综述的报告格式遵照2009年修订的PRISMA声明^[11]。纳入比较早期ERCP与早期保守治疗重症胆源性胰腺炎的随机对照试

验(randomized controlled trial, RCT).

研究对象: 纳入首次入院确诊为SABP的患者。胆源性胰腺炎的诊断标准: (1)胆绞痛病史; (2)上腹痛; (3)血尿淀粉酶明显升高; (4)血清总胆红素 $>50 \mu\text{mol/L}$ 或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $>225 \text{ U/L}$ 或丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT) $>75 \text{ U/L}$; (5)超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)提示胆系疾病。重症胆源性胰腺炎的诊断及分级标准符合1992年亚特兰大标准: 具备ABP的临床表现和生化改变, 且具下列之一者: 局部并发症(胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿); 器官衰竭; Ranson评分 ≥ 3 ; APACHE II评分 ≥ 8 ; CT分级为D、E。非随机对照试验、个案报告、临床观察、回顾性研究等作为排除标准。

早期ERCP治疗组(early endoscopic intervention, EEI组)早期(发病72 h内)行ERCP \pm EST治疗及内科保守治疗。早期保守治疗组(early conservative management, ECM)早期行内科保守治疗, 不论是否实施延迟或选择性ERCP治疗。内科保守治疗方案包括禁食、胃肠减压、吸氧、抑制胃酸分泌、抑制胰液分泌及胰酶活性、维持水电解质及酸碱平衡、营养支持、抗生素预防感染等, 如出现胰腺、胰周感染等并发症、急性胆道梗阻或内科治疗无效时转外科手术或内镜治疗。

结局指标: 纳入研究至少报告以下1项或以上结局指标: 2组SABP患者的病死率; 局部并发症(胰腺坏死、胰周脓肿、胰腺假性囊肿等)的发生率; 器官衰竭的发生率; 腹痛缓解时间; 住院时间; ERCP操作相关并发症。

1.2 方法

1.2.1 资料来源: 计算机检索MEDLINE、EMbase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、中国知网(CNKI)、万方(WanFang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。文献检索起止时间均为从建库至2014-06。纳入中、英文文献。

1.2.2 检索策略: 检索词选择: 英文检索词为: severe acute biliary pancreatitis、acute severe biliary pancreatitis、severe acute gallstone pancreatitis、acute necrotizing biliary pancreatitis; ERCP、EST、endoscopic retrograde cholangiopancreatography、endoscopic sphincterotomy、randomized controlled trial。中文检索词为: 胆源性重症胰腺炎、重症胆源性

胰腺炎、胆石性重症胰腺炎、重症胆石性胰腺炎; 内镜下逆行胰胆管造影术、内镜下乳头括约肌切开术、内镜、逆行性胰胆管造影、括约肌切开术、保守; 随机对照试验。检索步骤: 以PubMed和CBM数据库为例进行检索(表1)。

研究选择: 2名独立评价员(莫晨、张丽)应用预先定义的相关标准进行检索, 然后获取潜在相关文献的全文, 再进入纳入排查。任何分歧均讨论解决或与第3名评价员(孙刚)讨论。

1.2.3 资料提取: 阅读全文后进行资料提取, 由2名评价员(莫晨、张丽)独立完成, 若有分歧则与第3名评价员(孙刚)讨论解决。内容包括: 研究地区、发表年份、患者的纳入标准和样本量、诊断标准、研究对象的基本资料、ERCP操作时机、结局指标、病例退出/失访率和退出/失访的原因。

1.2.4 文献质量评价: 单个研究的偏倚风险使用Cochrane偏倚风险工具来评估。此工具包括6项: 随机分配序列的产生(判定为低风险、高风险、不清楚), 随机分配方案的隐藏(判定为低风险、高风险、不清楚), 盲法(判定为低风险、高风险、不清楚), 强调资料的不完整性(判定为低风险、高风险、不清楚), 免于选择性报告偏倚(判定为低风险、高风险、不清楚)和其他偏倚的控制(判定为低风险、高风险、不清楚)。由2名评价者(莫晨、张丽)独立评估研究质量, 评价被第3名评价者(孙刚)证实。

统计学处理 统计分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件。二分类变量资料计算RR值并用95%CI推断正常分布, 连续性变量资料计算加权均数差值(weighted mean difference, WMD)及其95%CI, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各纳入研究结果间的异质性检验应用 χ^2 检验。若异质性检验结果为 $P \geq 0.10$ 时, 采用固定效应模型进行Meta分析; 如果 $P < 0.10$, 则分析异质性来源, 若无明显临床异质性且无法找到明确的统计学异质性来源时, 则采用随机效应模型进行Meta分析。若临床异质性过大时, 可以放弃资料合并, 而改为单个研究的效应分析。进行敏感性分析和亚组分析探讨异质性产生的原因, 以及去除异质性以后的效应变化情况。

2 结果

2.1 纳入研究的基本情况 初检出相关文献579

相关报道

2012年, Cochrane协作组发表1篇Meta分析, 认为在SABP患者中, 无论是否为重症, 尚无证据表明早期ERCP能够显著影响病死率、局部和全身并发症。2013年van Geenen等对有关胆源性胰腺炎患者ERCP治疗的8篇Meta分析及12个临床指南进行了系统评价, 认为早期ERCP治疗SABP尚未得到共识。

■ 创新点

以往临床试验的研究对象均为所有胆源性胰腺炎患者(包括轻症及重症), 对于SABP治疗的结论均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚。本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚。也是迄今为止国内外第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价。

表 1 检索策略	
数据库	检索策略
PubMed	#1 severe acute biliary pancreatitis OR acute gallstone pancreatitis OR acute necrotizing pancreatitis #2 ERCP OR endoscopic retrograde cholangiopancreatography OR papillotomy OR EST OR #3 randomized controlled trial #4 #1 AND #2 AND #3
CBM	#1 胆源性重症胰腺炎 OR 重症胆源性胰腺炎 OR 胆石性重症胰腺炎 OR 重症胆石性胰腺炎 #2 ERCP OR EST OR 内镜 OR 逆行胰胆管造影 OR 括约肌切开术 #3 随机 #4 #1 AND #2 AND #3

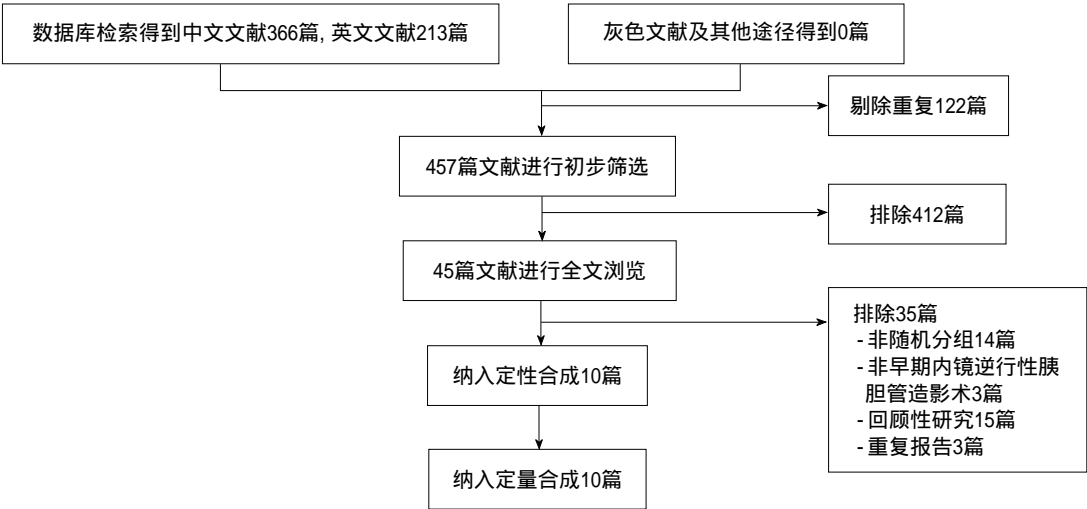


图 1 文献筛选流程及结果

篇, 其中英文213篇, 中文366篇。经阅读标题及摘要, 剔除重复及明显不符合纳入标准的文献534篇, 全文浏览45篇。排除非随机对照临床试验、非早期ERCP研究、回顾性研究及重复报告, 最终10个RCT^[12-21]纳入本研究, 其中英文1篇, 中文9篇。文献筛选流程如图1。

所有纳入的研究发表于美国或中国, 试验地点均在中国, 均为单中心, 时间2001-2013年。受试者人数范围23-264。纳入研究的基本情况如表2。所有研究EEI组均在发病72 h内行ERCP治疗。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 纳入研究中仅2篇^[13,19]描述了随机分组的方法, 均未描述分配隐藏。10个RCT均无失访, 临床资料较为完整(表3, 图2)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 比较2组患者的病死率: 10个纳入研究中有9个研究报告了EEI及ECM治疗SABP的

死亡率, 其中EEI组368例, ECM组361例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.97$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗的病死率更低(1.9% vs 10.2%, $RR = 0.22$, 95%CI: 0.10-0.45)(图3)。

2.3.2 比较2组患者局部并发症的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗局部并发症的发生率, 其中EEI组260例, ECM组268例。各研究结果间有统计学异质性($I^2 = 58\%$, $P = 0.03$), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗局部并发症的发生率更低, 但无统计学意义(7.3% vs 22.8%, $RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)(图4)。

2.3.3 比较2组患者器官衰竭的发生率: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发

表 2 纳入研究的基本情况

纳入研究	ERCP时间(h)	n(EEI/ECM)	死亡n(EEI/ECM)	局部并发症n(EEI/ECM)	器官衰竭n(EEI/ECM)	腹痛缓解时间(h)	住院时间(d)	操作相关并发症n(%)
Chen等 ^[12] 2010	<72	21	0(0.0)	1(4.8)	-	-	-	0(0.0)
钟玉川等 ^[13] 2013	<72	32	2(6.3)	6(18.8)	-	-	-	-
易晓彤 ^[14] 2012	24	24	2(8.3)	6(25.0)	9(37.5)	-	-	-
谢子英等 ^[15] 2011	12-48	30	4(13.3)	6(20.0)	13(43.3)	7.5 ± 3.50	14.5 ± 7.50	-
邱昌福等 ^[17] 2010	72	31	0(0.0)	2(6.5)	-	11.5 ± 4.50	26.5 ± 14.50	-
唐悦锋等 ^[18] 2010	24-48	31	2(6.5)	9(29.0)	-	14.3 ± 3.15	15.81 ± 3.67	0(0.0)
杨勇等 ^[20] 2007	<72	37	-	-	-	23.24 ± 4.32	30.13 ± 4.48	2(14.8)
陈国和等 ^[21] 2006	12-48	43	1(7.4)	1(7.4)	1(7.4)	5.6 ± 2.10	24.5 ± 6.70	2(14.8)
李玉民等 ^[15] 2003	24-72	14	6(28.6)	0(0.0)	6(28.6)	10.8 ± 3.40	48.3 ± 11.40	1(3.3)
彭文洪等 ^[16] 2001	24	21	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	9.76 ± 3.46	19.67 ± 5.14	1(3.3)
		30	2(6.7)	3(10.0)	3(10.0)	15.68 ± 4.94	28.0 ± 7.78	-
		30	2(1.4)	8(5.7)	-	8.1 ± 3.60	15.0 ± 11.00	-
		140	9(7.3)	37(29.8)	-	11.5 ± 4.80	30.0 ± 7.00	0(0.0)
		124	1(2.6)	0(0.0)	5(13.2)	3.5 ± 1.50	18.5 ± 5.50	0(0.0)
		38	3(7.8)	0(0.0)	13(34.2)	7.5 ± 2.50	28.5 ± 7.50	1(1.7)
		58	1(1.7)	-	4(6.9)	-	-	-
		44	8(18.2)	-	10(22.7)	53.2 ± 14.00	-	0(0.0)
		12	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	85.4 ± 16.10	-	-
		11	1(9.1)	0(0.0)	1(9.1)	-	-	-

EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影术。

生率, 其中EEI组176例, ECM组174例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 7\%$, $P = 0.37$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 早期ERCP治疗SABP较早期保守治疗重症胆源性胰腺炎器官衰竭的发生率更低(10.8% vs 26.4% , $RR = 0.45$, $95\%CI: 0.28-0.71$)(图5).

2.3.4 比较2组患者的腹痛缓解时间: 10个纳入研究中有7个研究报告了早期内镜治疗及早期保守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组302例, ECM组298例. 各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 89\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析. 结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎

应用要点
随着国内ERCP技术的发展及普及, ERCP在胆源性胰腺炎患者中的应用似乎过于宽泛, 本文旨在证实早期ERCP治疗SABP是安全有效的. 对于轻症胆源性胰腺炎则需要更多的临床证据.

■名词解释

胆源性胰腺炎: 指由胆道疾病(如结石、寄生虫、乳头狭窄、先天性胰胆管汇流异常、硬化性胆管炎、Oddi括约肌功能紊乱等)引发的急性胰腺炎。其发病机制主要为胰管内高压及胰腺微循环障碍。

表 3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法	资料的不完整性	选择性报告偏倚	其他偏倚来源
Chen等 ^[12] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
钟玉川等 ^[13] 2013	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险
谢子英等 ^[19] 2011	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
易晓彤 ^[14] 2012	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
邱昌福等 ^[17] 2010	高风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚
唐悦锋等 ^[18] 2010	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨勇等 ^[20] 2007	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈国和等 ^[21] 2006	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
李玉民等 ^[15] 2003	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
彭文洪等 ^[16] 2001	高风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

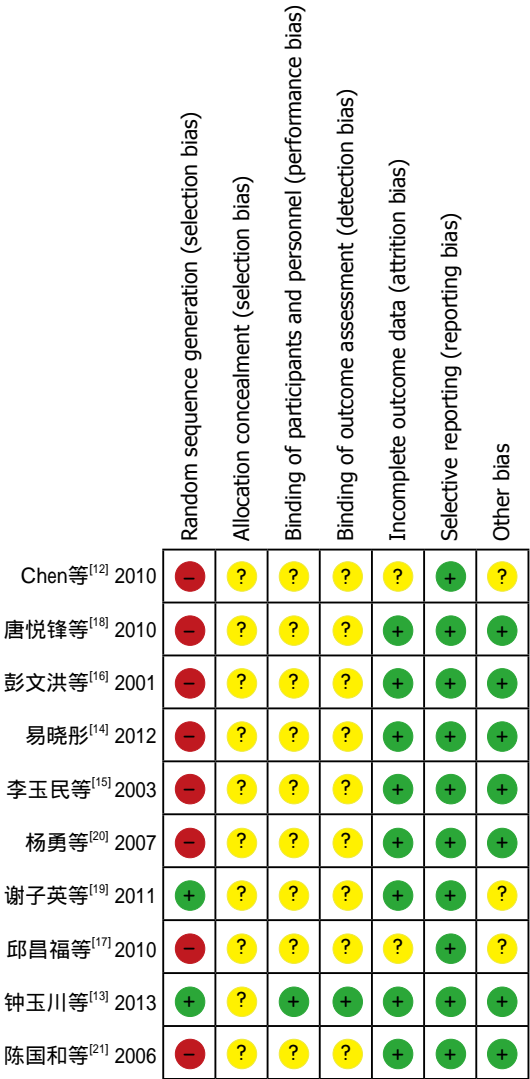


图 2 偏倚风险比例图和偏倚风险汇总表。

的腹痛缓解时间更短(MD = -4.69, 95%CI: -5.24--4.13)(图6)。

2.3.5 比较2组患者的住院时间: 10个纳入研究中有6个研究报告了早期内镜治疗及早期保

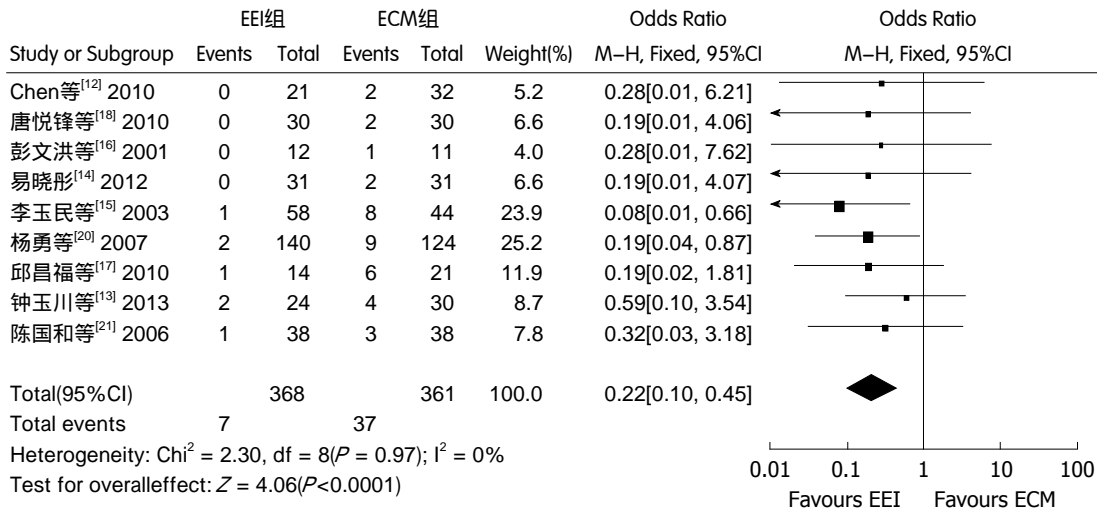
守治疗重症胆源性胰腺炎腹痛缓解的时间, 其中EEI组290例, ECM组287例。各研究结果间无统计学异质性($I^2 = 83\%$, $P < 0.0001$), 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗重症胆源性胰腺炎的住院时间更短(MD = -13.43, 95%CI: -14.56--12.30)(图7)。

2.3.6 ERCP操作相关并发症: 10个纳入研究中7个RCT报告了ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究^[12,16,19,21]未发生任何操作相关并发症, 邱昌福等^[17]报告了2例(14.8%)出血, 唐悦锋等^[18]报告了1例(3.3%)出血, 李玉民等^[15]报告了1例(1.7%)网篮嵌顿。

2.4 发表偏倚 纳入比较病死率的9个RCT的漏斗图呈不对称分布, 提示可能存在发表偏倚(图8)。

3 讨论

重症急性胰腺炎的病程大体可以分为以下三期: 急性反应期、全身感染期和残余感染期。其中急性反应期发生于发病2 wk左右, 常有休克、呼衰、肾衰、脑病等并发症^[22]。因此, 如果在急性反应期阻断疾病的进展过程, 能够缩短疾病的病程及相关并发症的发生, 降低死亡率。SABP的治疗经历了手术、非手术以及个体化综合治疗的变迁, 但死亡率仍较高。多种因素导致胆胰管梗阻, 胆汁反流并诱发SABP, 而尽早解除胆道梗阻、阻止胆胰液反流, 是防治SABP病程进展的核心。解除胆道梗阻最有效的手段为手术及内镜治疗。但手术不仅不能阻断胰腺炎的病理过程, 还使处于应激状态的机体遭受二次打击, 因此现不主张急诊外科手术。早期内镜治疗包括ERCP、EST及ENBD。



同行评价
 本文采用系统综述及Meta分析的方法, 证实早期ERCP治疗SABP较之保守治疗有明显的优势, 再次肯定了早期ERCP的作用及价值, 整篇文章的分析完全符合统计学原理, 结论可靠, 具有很好的临床借鉴价值。

图 3 EEI和ECM治疗SABP病死率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

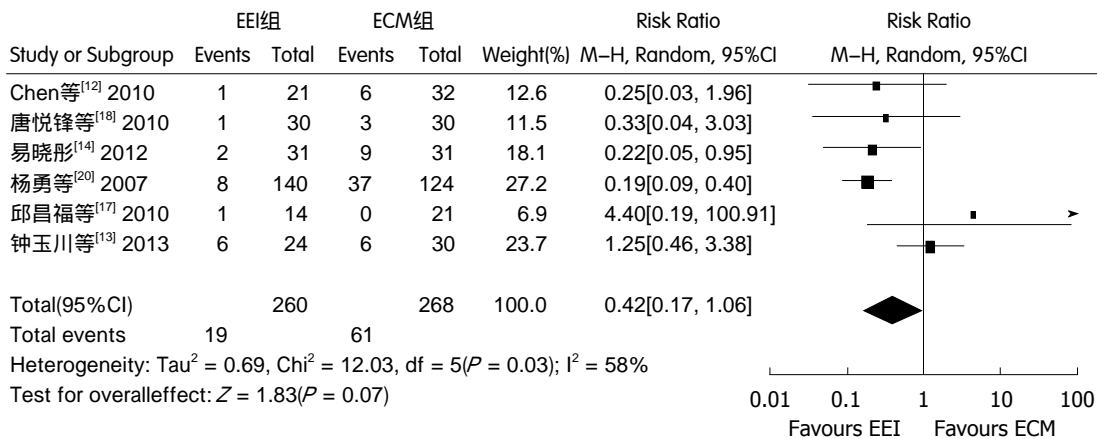


图 4 EEI和ECM治疗SABP局部并发症发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

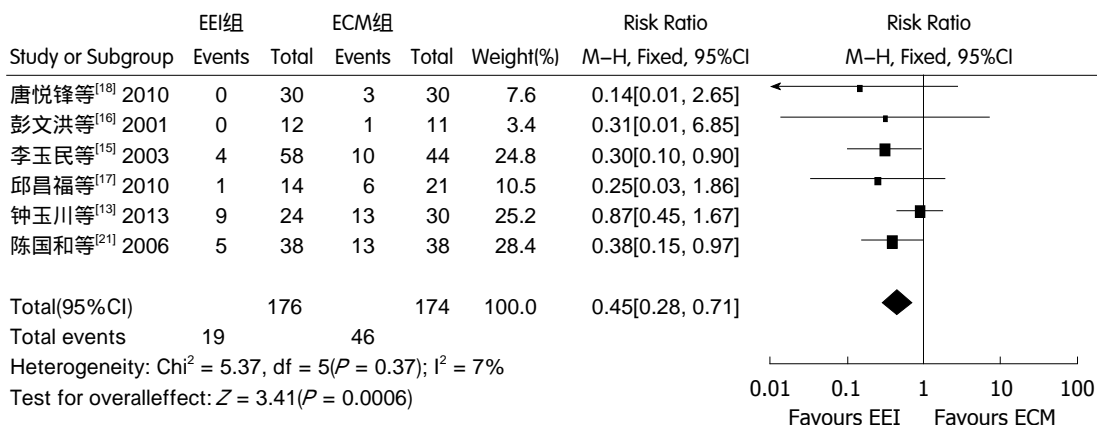


图 5 EEI和ECM治疗SABP器官衰竭发生率的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎。

早期内镜治疗SABP能够解除胆胰管梗阻, 降低胰管内压, 保持胆胰液的排放通畅, 迅速阻止胰酶的释放和激活, 阻断胰腺组织的自身消化及全身炎症反应的病理过程^[23]。

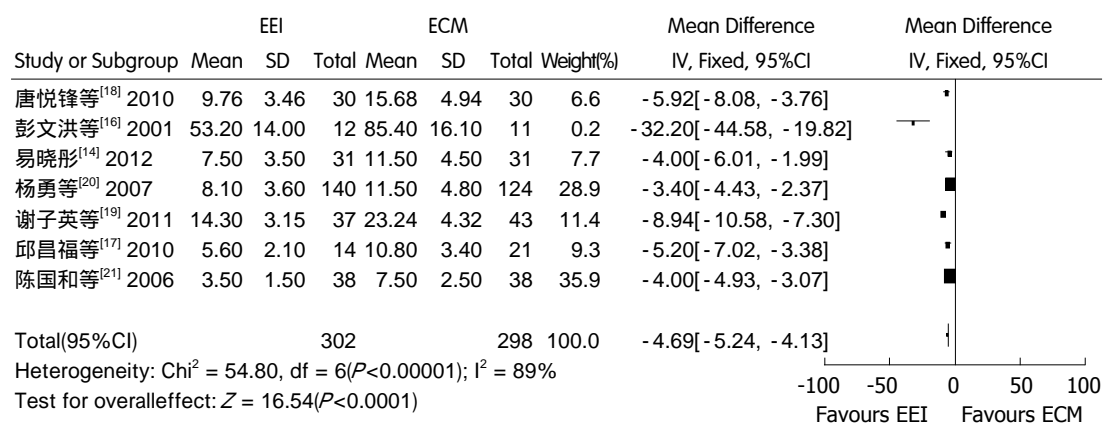


图 6 EEI和ECM治疗SABP腹痛缓解时间的Meta分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

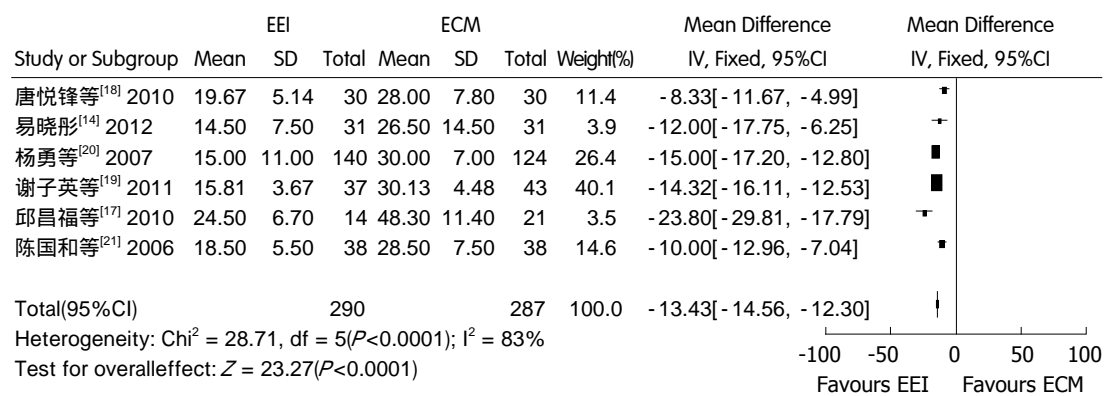


图 7 EEI和ECM治疗SABP住院时间的Meta分析. A: EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

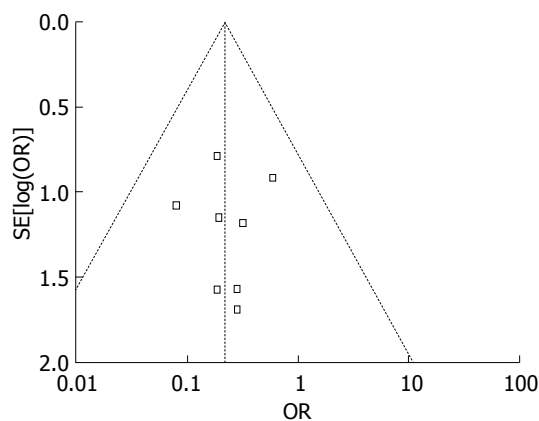


图 8 EEI和ECM治疗SABP病死率的漏斗图分析. EEI: 早期ERCP治疗组; ECM: 早期保守治疗组; SABP: 重症急性胆源性胰腺炎.

目前的临床研究对于早期ERCP治疗SABP的结论不一致, Neoptolemos等^[6]首次提出早期ERCP治疗能够降低SAP患者的并发症和病死率, 缩短住院时间. Fan等^[5]的研究发现SAP患者中, 早期ERCP组较保守治疗组脓

毒症的发生率显著降低, 病死率稍下降, 因而建议行急诊ERCP治疗. Oriá等^[4]的研究提出ERCP/EST在重症胆石性胰腺炎且伴有持续胆道梗阻者有效. 而Fölsch等^[24]的研究发现, 早期ERCP与早期保守治疗2组患者总体并发症发生率相似, 但ERCP组患者发生更多呼吸衰竭等严重并发症. 因此作者得出结论: 非梗阻性黄疸的ABP患者, 早期ERCP是无益的.

但以往的临床试验的研究对象均为胆源性胰腺炎患者, 包括轻症及重症, 对于SABP的试验结果均基于轻症及重症的亚组分析, 因而对于SABP患者的随机化分组存在选择偏倚. 本研究以所有SABP患者为研究对象, 排除了轻症患者, 消除了选择偏倚. 也是迄今为止第一篇评价早期ERCP治疗SABP的系统评价.

3.1 证据总结 本研究的主要结局指标是病死率, 次要结局指标是局部并发症、器官衰竭、ERCP操作相关并发症的发生率、腹痛缓解时间及住院时间. 本研究纳入的9个RCT

比较了早期ERCP治疗与早期保守治疗SABP的病死率, Meta分析结果为早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率。本研究纳入了6个RCT比较局部并发症的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的局部并发症的发生, 但差异无统计学意义($RR = 0.42$, 95%CI: 0.17-1.06)。本研究纳入了6个RCT比较器官衰竭的发生率, 结果发现早期ERCP治疗能够降低SABP患者的器官衰竭的发生, 且差异有统计学意义($RR = 0.45$, 95%CI: 0.28-0.71)。本研究纳入了7个RCT报告ERCP操作相关并发症的发生情况, 其中4项研究中均无操作相关并发症发生, 1项研究报告1例出血, 1项研究报告2例出血, 均止血治疗后治愈; 1项研究报告1例网篮嵌顿, 经手术治疗治愈。7项研究共210例患者行早期ERCP, 均插管成功, 共计发生操作相关并发症4例, 累计发生率1.9%, 无ERCP术后胰腺炎、穿孔、感染等严重并发症。

3.2 局限性 目前对于SABP是否早期ERCP治疗争论的焦点是SABP是否合并胆汁淤积。2009年荷兰的一项多中心的前瞻性研究, 将怀疑为SABP的患者根据是否存在胆汁淤积进行分层分析, 研究表明, 在合并胆汁淤积的患者, ERCP治疗可降低胰腺坏死等并发症($OR = 0.35$, 95%CI: 0.13-0.99)和病死率($OR = 0.44$, 95%CI: 0.08-2.28); 而不合并胆汁淤积的患者, ERCP并未减少并发症($OR = 1.36$, 95%CI: 0.49-3.76)或病死率($OR = 0.78$, 95%CI: 0.19-3.12)。因而认为早期ERCP治疗能够降低合并胆汁淤积的SABP患者的并发症^[7]。因本研究纳入的RCT均为单中心, 且研究人数较少, 均未根据是否合并胆汁淤积进行分组, 故证据水平仍有欠缺。

由于系统评价为二次研究, 其论证强度受到纳入研究的质量等多种因素影响, 故本研究还存在一定的局限性: (1)所有研究均为单中心的临床试验, 部分纳入研究质量较低, 随机化方法报告欠详细, 缺乏高质量、多中心、标准化的RCT; (2)本研究仅纳入了中英文文献, 而且, 虽然我们检索了未发表文章, 但仍不能包含所有未发表资料。通过漏斗图检测发现存在发表偏倚; (3)本研究检索了中英文文献, 但达到纳入标准的仅有1篇英文, 并且作者为中国人, 试验地点也在中国, 未检索到有关SABP早

期ERCP治疗的RCT的国外文献, 故可能存在报告偏倚。

总之, 与早期保守治疗相比, 早期ERCP治疗能够显著降低SABP患者的病死率、器官衰竭的发生率, 缩短腹痛缓解时间及住院时间。ERCP操作相关并发症较低, 操作较为安全。因此, 建议SABP患者早期行ERCP治疗。但受纳入研究数量及质量限制, 需要开展更多高质量、多中心、大样本的RCT进一步论证早期内镜治疗的疗效及安全性。

4 参考文献

- Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1427-1430 [PMID: 19322914 DOI: 10.3748/wjg.15.1427]
- 急性胰腺炎协作组. 中国6223例急性胰腺炎病因及病死率分析. *胰腺病学* 2006; 6: 321-325
- Shen HN, Lu CL. Incidence, resource use, and outcome of acute pancreatitis with/without intensive care: a nationwide population-based study in Taiwan. *Pancreas* 2011; 40: 10-15 [PMID: 20938365 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f7e750]
- Oría A, Cimmino D, Ocampo C, Silva W, Kohan G, Zandalazini H, Szlagowski C, Chiappetta L. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17 [PMID: 17197959 DOI: 10.1097/01.sla.0000232539.88254.80]
- Fan ST, Lai EC, Mok FP, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232 [PMID: 8418402 DOI: 10.1056/NEJM199301283280402]
- Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988; 2: 979-983 [PMID: 2902491 DOI: 10.1016/S0140-6736(88)90740-4]
- van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witterman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; 250: 68-75 [PMID: 19561460 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a77bb4]
- Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S15-S39 [PMID: 12000591 DOI: 10.1046/j.1440-1746.17.

- s1.2.x]
- 9 孙备, 贾光. 重症急性胰腺炎治疗的争议与共识. 中华消化外科杂志 2012; 11: 314-317
- 10 van Geenen EJ, van Santvoort HC, Besselink MG, van der Peet DL, van Erpecum KJ, Fockens P, Mulder CJ, Bruno MJ. Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review. *Pancreas* 2010; 42: 774-780 [PMID: 23774699 DOI: 10.1097/MPA.0b013e318287d208]
- 11 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535 [PMID: 19622551 DOI: 10.1136/bmj.b2535]
- 12 Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010; 39: 398-402 [PMID: 19940798 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181bd6821]
- 13 钟玉川, 崔乃强. 早期非手术治疗与早期内镜治疗在胆源性重症急性胰腺炎中的疗效比较. 中国中西医结合外科杂志 2013; 19: 361-364
- 14 易晓彤. 应用治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的诊治与疗效观察. 贵阳中医学院学报 2012; 34: 150-152
- 15 李玉民, 李汛, 周文策, 曹农, 芦国芳, 张磊, 孟文勃, 李琼. 早期内镜下乳头括约肌切开治疗急性重症胆源性胰腺炎. 中国现代手术学杂志 2003; 1: 20-21
- 16 彭文洪, 费志勇, 陈兴田, 张志刚, 田锋, 沈玉法, 王瑞武. 急诊内镜治疗胆源性重症急性胰腺炎12例. 中华消化杂志 2001; 11: 700-701
- 17 邱昌福, 董家刚, 李生伟, 丁雄. 重症急性胆源性胰腺炎早期内镜治疗的疗效分析. 中华内分泌外科杂志 2010; 4: 213-214
- 18 唐悦锋, 徐杨荣, 廖国庆. 早期内镜治疗在重症急性胆源性胰腺炎治疗中的作用. 中国普通外科杂志 2010; 12: 801-804
- 19 谢子英, 孙大勇, 王卫卫, 宋鸿, 周兰. 内镜治疗急诊高龄急性重症胆源性胰腺炎80例分析. 临床军医杂志 2011; 39: 897-899
- 20 杨勇, 胡兵, 王勇强, 王春晖. 急诊治疗性逆行胆胰管造影对重症急性胆源性胰腺炎的疗效. 中华急诊医学杂志 2007; 16: 383-386
- 21 陈国和, 张放卿. 内镜治疗急性重症胆源性胰腺炎的临床疗效及安全性. 微创医学 2006; 1: 69-71
- 22 张圣道, 雷若庆. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志 2007; 45: 727-729
- 23 Pezzilli R. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis: A question of anesthesiological risk. *World J Gastrointest Endosc* 2009; 1: 17-20 [PMID: 21160646 DOI: 10.4253/wjge.v1.i1.17]
- 24 Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtkke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237-242 [PMID: 8995085 DOI: 10.1056/NEJM199701233360401]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

