

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.07

奥曲肽联合置入胰管支架对胆总管结石伴插管困难患者 ERCP 术后胰腺炎的预防作用

程 珍

(芜湖市第二人民医院 消化内科,安徽 芜湖 241000)

摘要:[目的]旨在探讨奥曲肽联合置入胰管支架预防胆总管结石伴插管困难患者 ERCP 术后胰腺炎的效果。[方法]选取本院内镜中心于 2014 年 1 月~2016 年 6 月间收治行 ERCP 术胆总管结石伴插管困难患者 50 例作为研究对象,随机数字表法将患者分为观察组 25 例和对照组 25 例。行 EPCP 术后,对照组患者接受术后抑酸、抑酶、抗炎、补液、对症支持治疗,在此基础上,观察组患者接受术后静脉泵入奥曲肽注射和术中后置入胰管支架治疗。观察和比较 2 组患者症状消失时间、住院时间和治疗费用。观察和比较 2 组患者术后胰腺炎(PEP)、高淀粉酶血症发生情况。测定和比较 2 组患者术后 3 h 和术后 24 h 血清淀粉酶(AMS)表达、降钙素(PCT)和血清 C 反应蛋白(CRP)表达。[结果]对照组患者 PEP 发生率 44%和高淀粉酶血症发生率 28%明显高于观察组患者 12%和 4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 3 h,对照组患者血清 AMS 表达(1388 ± 468)U/L 明显高于观察组患者 AMS 表达(364 ± 424)U/L,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组患者 PCT 和 CRP 表达差异无统计学意义($P < 0.05$);术后 24 h,2 组患者 AMS 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者 PCT 和 CRP 表达低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者治疗费用高于对照组患者,住院时间低于对照组患者,差异无统计学意义($P > 0.05$),症状消失时间低于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。[结论]奥曲肽联合置入胰管支架可显著降低胆总管结石伴插管困难患者 ERCP 术后 PEP 及高淀粉酶血症发生率,值得临床推广。

关键词:奥曲肽;胰管支架;胆总管结石;插管困难;ERCP 术后胰腺炎

中图分类号:R576 文献标志码:A 文章编号:1671-038X(2017)05-0348-05

Prophylactic effect of Octreotide combined with pancreatic duct stent on postoperative pancreatitis in patients with biliary duct stones complicated with ERCP

CHENG Zhen

(Department of Gastroenterology, Wuhu Second People's Hospital, Anhui 241000, China)

Corresponding author: CHENG Zhen, E-mail: 417282394@qq.com

Abstract:[Objective]To investigate the effect of Octreotide combined with pancreatic duct stent in the prevention of post-ERCP pancreatitis in patients with common bile duct stones complicated with intubation. [Methods]50 cases of patients with common bile duct stones and intubation difficulties who were treated by ERCP were selected as research objects during January 2014 to June 2016 in the Endoscopy center of our hospital. The patients were randomly divided into two groups: observation group ($n = 25$) and control group ($n = 25$). After EPCP surgery, control group were given anti-inflammatory, fluid infusion, symptomatic support therapy. On this basis, observation group were given postoperative Octreotide injection and pancreatic duct stent implantation. The symptoms disappearing time, hospitalization time and treatment costs were observed and compared between the two groups. The incidence of postoperative pancreatitis(PEP)and high amylase of two groups were observed and compared. The expression levels of serum amylase(AMS), calcitonin(PCT)and serum reactive protein(CRP)were measured and compared between the two groups af-

收稿日期:2016-11-11

作者简介:程 珍,女,本科,主治医师,主要从事消化内科的临床科研和教学工作

通讯作者:程 珍,E-mail:417282394@qq.com

ter operation at 3 h and 24 h of post-ERCP. [Results]The incidence of PEP(44%)and the incidence of high amylase(28%)in the control group were significantly higher than that in the observation group(4% and 12%),and the difference was statistically significant($P<0.05$). At 3 h of post-operation,control group's expression level of serum AMS(1388 ± 68 U/L)was significantly higher than observation group's(364 ± 424)U/L,and the difference was statistically significant($P<0.05$). Two groups of patients's expression levels of PCT and CRP were not statistically different($P<0.05$);At 24 h of post-operation,two groups of patients'AMS expression were not statistically different($P>0.05$). Observation group's expression levels of PCT and CRP were significantly lower than control group's($P<0.05$). The treatment cost of observation group was higher than that of the control group,the hospitalization time was lower than that of the control group,but difference was not statistically significant($P>0.05$),the disappearance time of symptoms was lower than those of control group($P<0.05$),the difference was statistically significant. [Conclusion]The incidence of PEP and high amylase in patients with common bile duct stones were significantly reduced by Octreotide combined with pancreatic duct stent,which is worthy of clinical application.

Key words: Octreotide;pancreatic duct stent;common bile duct stones;difficult intubation;pancreatitis after ERCP

内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde-cholangiopancreatography,ERCP)结合微创治疗和快速康复理念^[1],具有较高的安全性和疗效,已成为临床诊疗胆总管结石等其他胆胰疾病的主要方式。报道称^[2],ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis,PEP)发病率达 2%~44%,起病原因为患者生理条件差异、内镜器械不同和医师操作技术及经验差异。Dumonceau 等研究显示^[3],部分胆总管结石患者由于胆总管插管困难,造成插管时间和导丝或造影剂误入胰管概率上升,从而引起乳头水肿和胰液引流阻塞,刺激机体出现局部或整体炎症级联反应,诱发 PEP 或高淀粉酶血症等并发症,严重者甚至会死亡。有研究显示^[4],胆总管结石患者 ERCP 术后置入胰管支架,可有效预防由操作诱发的乳头水肿和(或)由奥狄括约肌痉挛引起的胰管引流障碍,从而有效阻止 PEP 发生,但也有人认为单纯置入胰管支架无法显著改善 PEP 发生率,因此,如何有效预防胆总管结石伴插管困难患者 PEP 发生,仍处于争论之中。本文旨在探讨奥曲肽联合置入胰管支架预防胆总管结石伴插管困难患者 ERCP 术后胰腺炎的效果

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院内镜中心于 2014 年 1 月~2016 年 6 月间收治行 ERCP 术胆总管结石伴插管困难患者 50 例作为研究对象。纳入标准^[5]:①年龄 ≥ 18 岁;②血清淀粉酶值:40~110 U/L;③B 超、CT 或 MRCP 确诊为胆总管结石;④胆总管插管困难,插管成功时间 ≤ 10 min,或误入胰管插管 ≥ 5 次。排除标准^[6]:①有急性胰腺炎,或慢性胰腺炎急性复发

者;②有 PEP 病史和乳头切开史者;③伴发重度胆道感染和化脓性胆管炎,或伴发重度胆道感染和化脓性胆管炎,或肠梗阻及肠腔狭窄者;④合并严重心脑血管、心脏、肝及肾等疾病、精神疾病者;⑤处于哺乳、妊娠期者和其他对造影剂和(或)奥曲肽过敏者。随机数字表法将患者分为观察组 25 例和对照组 25 例。观察组男性 14 例,女性 11 例,年龄 18~67 岁,平均年龄(42.5 ± 6.8)岁;对照组男性 13 例,女性 12 例,年龄 18~66 岁,平均年龄(41.8 ± 6.2)岁。2 组患者性别、年龄及疾病类型等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。全部患者均自愿签订知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 手术器械及药品 JF-260 或者 TJF-260V 型电子十二指肠镜,ERBEARC200 高频电刀外科发生器,三腔括约肌切开刀、黄斑马超滑亲水性软头导丝和取石网篮,5 f 胰管支架 Trapezoid RX 一体式取石/碎石网篮,国产注射用奥曲肽生长抑素(1 ml/0.15 mg/瓶)

1.2.2 治疗方法 术前 10~30 min 静脉推注肌肉注射地西洋(国药准字 H41020631)10 mg+东莨菪碱(国药准字 H37022621)10 mg+哌替啶(国药准字 H21023058)100 mg,视患者年龄和体重可适当减量。如患者不能耐受,术中使用静脉泵入右美托咪定后患者静脉注射舒芬太尼 0.1~0.12 mg/kg+咪达唑仑 0.05~0.08 mg/kg 和丙泊酚 2~3 mg/kg,行常规 ERCP 手术。术中,2 组患者静脉泵入丙泊酚 3 mg/(kg·h),Ramsay 分级法评定其镇静等级达 IV~V 级时行内镜操作,选择三腔括约肌切开刀行胆总管插管,若插管困难选用 0.035 英寸导丝

留置胰管,经胰行乳头预切开再行胆总管插管,若插管失败则行乳头预切开术,切开程度视患者乳头解剖结构,后继续胆总管插管。若最后插管失败则送患者至病房择期再行 ERCP 术,胆总管插管成功则注入造影剂,选择小螺旋或四丝网篮碎石、取石,必要时予以体外碎石器碎石后取石,用取石球囊彻底清除胆道内残余结石,常规留置鼻胆管。术毕,2 组患者均行抑酸、抗炎、补液和对症支持治疗。观察组患者术中后留置胰管导丝后或直接置入 5 F 胰管支架(Cook)或全部操作结束后置入 Cook。术后加用奥曲肽 0.6 mg 静脉泵入,维持 24 h 以上时间,测定 2 组患者术后 3 h,24 h 血清淀粉酶(AMS)表达,C 反应蛋白(CRP),降钙素,如术后无腹痛,24 h 后且腹痛症状消失后,正常进食流质。

1.3 观察指标

观察和比较 2 组患者术后胰腺炎(PEP)、高淀粉酶血症发生情况,PEP 诊断标准^[7]:术后 3 h 或者和 24 h,患者有腹痛、血淀粉酶表达 > 3 倍正常值,且持续时间 > 24 h,高淀粉酶血症诊断标准^[8]:仅 AMS 表达 > 正常值,无腹痛、恶心、呕吐及腹部压痛等症状。术后 3 h 和 24 h,抽取 2 组患者外周静脉血 5 ml,3200 r/min 离心 10 min,取上清液酶联免疫吸附实验(ELISA)法测定血清 CRP 表达;固相免疫色谱法测定血清 PCT 表达,比较 2 组患者 AMS、PCT 和 CRP 表达;比色法测定 AMS 表达。观察和记录 2 组患者症状(腹痛、腹胀、发热、呕吐和腹部压痛等)消失时间、住院时间和治疗费用。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件对本研究数据作统计学处

理,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间和术后 3 h、24 h 组间比较选择 *t* 检验,计数资料选择 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者术后 PEP 和高淀粉酶血症发生情况比较

术后,观察组患者 PEP 发生率(12%)低于对照组患者(44%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者高淀粉酶血症发生率(4%)低于对照组患者(28%),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 患者术后 PEP 高淀粉酶血症发生情况 例(%)

组别	例数	发生情况	
		PEP	高淀粉酶血症
观察组	25	3(12) ¹⁾	1(4) ¹⁾
对照组	25	11(44)	7(28)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 2 组患者 AMS、PCT 和 CRP 表达比较

术后 3 h,对照组患者血清 AMS 表达(1388 ± 468)U/L 明显高于观察组患者 AMS 表达(364 ± 424)U/L,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 组患者 PCT 和 CRP 表达差异无统计学意义($P < 0.05$);术后 24 h,2 组患者 AMS 表达差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组患者 PCT 表达(12.11 ± 4.12)ng/ml 和 CRP 表达(17.49 ± 7.63)mg/ml 低于对照患者的(19.52 ± 4.75)ng/ml 和(29.82 ± 8.71)mg/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者 AMS、PCT 和 CRP 表达比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	AMS/(U · L ⁻¹)		PCT/(ng · ml ⁻¹)		CRP/(mg · ml ⁻¹)	
		术后 3 h	术后 24 h	术后 3 h	术后 24 h	术后 3 h	术后 24 h
		观察组	25	364 ± 424	210 ± 232	2.236 ± 0.725	1.211 ± 0.412 ²⁾
对照组	25	1388 ± 468	252 ± 301 ²⁾	2.311 ± 0.716	1.952 ± 0.475 ¹⁾	43.21 ± 10.45	29.82 ± 8.71 ²⁾

与术后 3 h 比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 2 组患者症状消失时间、住院时间和治疗费用比较

术后,观察组患者症状消失时间(1.5 ± 1.2)d 低于对照组患者(3.6 ± 3.1)d,差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组患者治疗费用(7885.7 ± 423.9)元高于对照组患者(7219.4 ± 384.3)元,住院时间(12.6 ± 1.0)d 低于对照组患者(14.8 ± 1.3)d,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者症状消失时间、住院时间和治疗费用 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	症状消失时间/d	住院时间/d	治疗费用/元
观察组	25	1.5 ± 1.2 ¹⁾	12.6 ± 1.0	25940 ± 1617
对照组	25	3.6 ± 3.1	14.8 ± 1.3	29940 ± 1986

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

诸多研究者通过探究 ERCP 术后并发症的产生、发展及预防机制,提出可通过药物预防和置入胰管支架等手段预防 PEP^[9-11]。Tae 等^[12]报道显示,奥曲肽联合置入胰管支架可显著降低胰腺炎高危患者 PEP 发生率。基于此,本文选取奥曲肽联合置入胰管支架预防胆总管结石伴插管困难患者术后 PEP。本研究中,观察组患者 PEP 发生率为 12%,显著低于对照组患者 44% ($P < 0.05$)。

郑鹏飞等^[2]研究显示,胆总管结石患者 ERCP 术后高淀粉酶血症发生率约为 22.3%,本研究中,对照组患者高淀粉酶血症发生率为 28%,结果基本符合其结论。观察组患者高淀粉酶血症发生率为 4%,显著低于对照组患者 ($P < 0.05$),由结果可知奥曲肽联合置入胰管支架均显著降低胆总管结石伴插管困难患者术后 PEP 和高淀粉酶血症发生率,这可能因为奥曲肽具有与天然内源性生长抑素类似的作用,能够抑制括约肌收缩,降低 ERCP 术插管引起疼痛和胰腺水肿,减轻胰管内造影剂对胰腺组织的损伤,而置入胰管支架便于胆道选择性插管成功,符合 Lee 等^[13]报道认为胰管支架可保证胰液引流通畅,阻断酶和底物反应,避免因奥狄括约肌痉挛和乳头水肿引起的 PEP。在本研究中,笔者发现术后 3 h,对照组患者血清 AMS 表达 (1388 ± 468) U/L 明显高于观察组患者 AMS 表达 (364 ± 424) U/L,术后 24 h,2 组患者 AMS 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$),该结果进一步证明奥曲肽联合置入胰管支架在 ERCP 术后初期便可有效降低 AMS 表达,从而有效预防患者远期发生 PEP^[14]。

有研究认为^[15],胰腺感染是 PEP 潜在的诱发因素之一,而 ERCP 围术期使用抗生素可有效预防 PEP。PCT 属于降钙素前体物质,其半衰期约为 25 h,正常人的血清表达极低,但在细菌感染或损伤时表达可快速上升,可作为感染性疾病鉴别诊断高敏指标之一。CRP 由肝脏合成一种急性时相 R 球蛋白,可调节炎性反应和激活免疫反应,抵御感染或损伤,其表达可反映机体损伤及感染程度。在本研究中,观察组胆总管结石伴插管困难患者 ERCP 术前注射奥曲肽和术后置入胰管支架,结果显示,术后 3 h,2 组患者 PCT 和 CRP 表达均较高,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),术后 24 h,观察组患者 PCT 表达和 CRP 表达显著低于对照组患者 ($P < 0.05$),结果表明术后初期,患者因机体损伤导致 CRP 和 PCT 表达上升,而随着时间推移,观察组患者炎性因子下降幅度明显优于对照组患者,从而证明注射奥曲肽和术后置入胰管支架可显著抑制患者术后感

染及炎症程度,进一步有效预防 PEP,这可能因为奥曲肽可抑制胰腺、胆囊和小肠分泌、释放溶酶体,而胰管支架可缓解狄括约肌痉挛,二者相互作用能够促使血小板活化因子表达下调,保护胰腺实质细胞和预防胰腺炎症。

在研究中,术后,观察组患者症状消失时间均显著低于对照组患者 ($P < 0.05$)。这表明奥曲肽联合置入胰管支架不仅可有效预防胆总管结石伴插管困难患者出现 PEP,还可加快其病情恢复速度。既往研究认为,奥曲肽和置入胰管支架均额外增加治疗费用,给患者带来经济负担,影响其在临床中广泛普及,在本研究中,观察组患者治疗费用略高于对照组患者,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),由此,笔者认为由于奥曲肽和置入胰管支架能够缩短胆总管结石伴插管困难患者住院时间,可有效节省整体治疗成本。

综上所述,奥曲肽联合置入胰管支架可显著降低胆总管结石伴插管困难患者 PEP 及高淀粉酶血症发生率,具有较强的临床推广价值。

参考文献

- [1] 张玉彩. 胰管支架对胆总管结石插管困难患者 ERCP 术后胰腺炎的预防作用[D]. 青岛:青岛大学, 2012.
- [2] 郑鹏飞, 黄利利, 毛杰, 等. 奥曲肽联合兰索拉唑防治胆总管结石患者 ERCP 术后急性胰腺炎和高淀粉酶血症的疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2):247-249.
- [3] 李运红, 姚玉玲, 贺奇彬, 等. 胰管支架预防困难胆管插管 ERCP 术后急性胰腺炎的前瞻性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 31(7):403-406.
- [4] 王安. 胰管支架与 NSAIDs 预防内镜后胰腺炎的随机对照研究[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [5] Lee T Y, Choi J S, Oh H C, et al. Oral udenafil and aceclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a randomized multicenter study[J]. *Kore J Int Med*, 2015, 30:602-609.
- [6] 张瑜. ERCP 术后胰腺炎危险因素分析及其预防[D]. 太原:山西医科大学, 2014.
- [7] 苏楚霞, 周磊. 奥曲肽联合泮托拉唑对内窥镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎预防的效果分析[J]. 吉林医学, 2015, 02(10):2091-2092.
- [8] Taylor C J, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. [J]. *J Ped Gastroenterol Nut*, 2015, 61:144-153.
- [9] 郑丹, 范彦, 黄晓东, 等. 奥曲肽联合 ERCP+留置内支架对胰头癌治疗效果的临床分析[J]. 中华胰腺病杂志, 2014, 14(4):223-226.

- [10] 章福彬, 朱斌, 刘卫, 等. 奥曲肽联合咪喹啉美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 5(7):752-753.
- [11] 黄坤, 吴丽丽, 于久飞. 胰管支架置入术预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(4):317-322.
- [12] Tae HL, Soon OH, Hyun JC, et al. Sequential algorithm analysis to facilitate selective biliary access for difficult biliary cannulation in ERCP: a prospective clinical study[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2014, 14:1-8.
- [13] Lee T H, Jung Y K, Park S H. Preparation of High-Risk Patients and the Choice of Guidewire for a Successful Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedure[J]. *Clinical Endoscopy*, 2014, 47:334-340.
- [14] 王菲. 术前小剂量奥曲肽在预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症中的应用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [15] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline updated June 2014 [J]. *Endoscopy*, 2014, 46:799-815.
- (上接第 347 页)
- [12] 李海军, 郭志梅, 杨新英, 等. 长期抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者生存率的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(4):153-155.
- [13] 庄焱, 谢青. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的新观点[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8):567-570.
- [14] Kim C H, Um S H, Seo Y S, et al. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27:1589-1595.
- [15] 吕娜, 赖新华, 彭福江. 血清同型半胱氨酸浓度变化与乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病关系研究. 医学检验与临床, 2013, 5(3):104-106.
- [16] Wada M, Kuroki M, Minami Y, et al. Quantitation of sulfur-containing amino acids, homocysteine, methionine and cysteine in dried blood spot from newborn baby by HPLC-fluorescence detection[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28:810-814.
- [17] 郭平, 黄鑽, 黄杰, 等. 乙型肝炎患者氨基酸代谢与同型半胱氨酸浓度变化分析[J]. 昆明医科大学学报, 2011, 32(8):62-65.
- [18] Mládková J, Vaněk V, Buděšínský M, et al. Double-headed sulfur-linked amino acids as first inhibitors for betaine-homocysteine S-methyltransferase 2[J]. *J Med Chem*, 2012, 55:6822-6831.
- [19] 门莎莎, 田亚平, 董振南. 同型半胱氨酸在肝脏疾病中的诊断价值[J]. 解放军医学院学报, 2011, 32(4):325-326.
- [20] Choudhury S, Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85:64-67.
- [21] 焦晓磊, 高英堂, 景丽, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、亚甲基四氢叶酸还原酶与 HBV 感染后疾病进展关系的研究[J]. 生物医学工程与临床, 2013, 9(6):595-600.
- [22] 王艾, 谭博, 张爱玲, 等. 同型半胱氨酸对脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 3(1):121-123.