

DOI: 10.12235/E20220594

文章编号: 1007-1989 (2023) 09-0070-06

论著

不同蛋白酶抑制剂预防胆总管结石患者内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的临床对照研究

李江虹, 黄国进, 成翠娥, 虞艳

[南通大学附属常熟医院(常熟市第二人民医院) 消化内科, 江苏 常熟 215500]

摘要: 目的 探讨生长抑素和奥曲肽预防胆总管结石患者内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后胰腺炎的临床效果。**方法** 选取2018年4月—2021年4月该院收治的116例择期行ERCP的胆总管结石患者作为研究对象,通过随机数表法,将其分为观察组和对照组,每组各58例。观察组使用生长抑素治疗,对照组使用奥曲肽治疗。观察两组患者胰腺炎和高淀粉酶血症发生情况,检测两组患者术前、术后3和24 h血淀粉酶水平,通过视觉模拟评分法(VAS)比较两组患者术后3、24和48 h的疼痛程度,记录两组患者住院费用、住院时间和不良反应发生率。**结果** 两组患者术后胰腺炎发生率、高淀粉酶血症发生率、术前、术后3和24 h血淀粉酶水平、术后3、24和48 h的VAS、住院时间和不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组住院费用明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 生长抑素和奥曲肽预防ERCP术后胰腺炎疗效相当,均具有较高的安全性,临床可根据患者的个体情况,采取不同的用药方案。

关键词: 胆总管结石; 内镜逆行胰胆管造影术; 胰腺炎; 生长抑素; 奥曲肽

中图分类号: R657.42

Different protease inhibitors in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for calculus of common bile duct

Li Jianghong, Huang Guojin, Cheng Cui'e, Yu Yan

[Department of Gastroenterology, Affiliated Changshu Hospital of Nantong University (Changshu No.2 People's Hospital), Changshu, Jiangsu 215500, China]

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of somatostatin and octreotide in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for common bile duct stones. **Methods** 116 patients with common bile duct stones underwent ERCP elective surgery from April 2018 to April 2021 were included in the study. They were divided into observation group and control group by random number table method, with 58 cases in each group. The observation group was treated with somatostatin and the control group was treated with octreotide. The incidence of pancreatitis and hyperamylasemia was observed between the two groups. The blood amylase levels of the two groups before operation and 3 and 24 h after operation were detected. Visual analogue scale (VAS) was used to compare the pain degree of the two groups at 3, 24 and 48 h after operation, the hospitalization cost, length of hospital stay, and the adverse reactions between the two groups were observed. **Results** There were no significant differences in the occurrence probability of postoperative pancreatitis and hyperamylasemia, blood amylase level before operation, 3 and 24 h after operation, VAS at 3, 24 and 48 h after

收稿日期: 2022-09-24

[通信作者] 黄国进, E-mail: huangji881036@sina.com; Tel: 13962357693

operation, length of hospital stay, and probability of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The hospitalization cost of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$).

Conclusion The efficacy of somatostatin and octreotide in prevention of postoperative pancreatitis after ERCP is comparable, and both have high safety, and different drug regimen can be adopted according to the clinical situation of patients.

Keywords: common bile duct stones; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; pancreatitis; somatostatin; octreotide

胆总管结石大部分发生在胆总管下端, 以胆色素结石为主要成分, 其病因和具体机制尚无明确定论。但普遍^[1]认为, 胆道感染、胆管狭窄和甲状腺功能减退等, 是发生胆总管结石的预测因素。胆总管结石在胆管无阻塞时, 一般无明显症状, 若结石导致胆管阻塞, 则会表现出腹痛和黄疸等症状^[2]。胆总管结石若治疗不及时, 可能加重病情, 并引发胆源性胰腺炎等并发症。目前, 对于胆总管结石, 通常使用药物和手术治疗等, 主要根据患者情况, 给予不同治疗方案^[3]。胆总管结石手术有胆肠吻合术等术式, 由于内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 具有创伤小等特点, 已成为治疗胆总管结石的重要手段^[4-5]。虽然 ERCP 成功率较高, 却存在术后易发生胰腺炎和胆管炎等不足, 故而临床在进行 ERCP 时, 会给予蛋白酶抑制剂, 来预防胰腺炎的发生^[6-7]。常用的蛋白酶抑制剂有: 生长抑素、乌司他丁和奥曲肽等, 但临床疗效不尽相同。因此, 需要根据不同情况进行选择。本研究对行 ERCP 的胆总管结石患者应用不同的蛋白酶

抑制剂, 并观察临床治疗效果, 以期找到预防术后胰腺炎的理想治疗药物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将本院 2018 年 4 月—2021 年 4 月收治的 116 例择期行 ERCP 的胆总管结石患者纳入研究, 通过随机数表法, 将其分为观察组和对照组, 每组各 58 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

纳入标准: 1) 经 B 超、CT 或 MRI 等影像学检查, 诊断为胆总管结石; 2) 年龄 25~70 岁; 3) 患者对本研究知情且同意。排除标准: 1) 术前患有胰腺炎; 2) 合并胆道感染者; 3) 不能耐受内镜检查者; 4) 合并心、肝等器官功能不全, 或有相关病史者; 5) 对本研究中所用药物过敏者; 6) 有凝血功能障碍者; 7) 合并 ERCP 禁忌证, 如: 上消化道狭窄和病毒性肝炎活动期等。本研究经医院医学伦理委员会审批通过, 伦理编号: 2018010。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	性别/例		年龄/岁	体重指数/(kg/m ²)	发病时间/月	结石性质/例	
	男	女				原发性	继发性
观察组 (n = 58)	32	26	52.14±8.41	22.58±1.64	4.03±1.12	30	28
对照组 (n = 58)	30	28	51.67±8.26	23.05±1.72	4.46±1.16	32	26
χ^2 值	0.14		0.30 [†]	1.51 [†]	2.03 [†]	0.14	
P值	0.710		0.762	0.135	0.045	0.710	

注: †为 t 值。

1.2 方法

1.2.1 术前准备 术前禁食 8 h, 禁水 4 h。手术开始前监测生命体征, 建立静脉通道。术前 10~15 min

静推哌替啶 (生产厂家: 青海制药厂有限公司, 批准文号: 国药准字 H63020022, 规格: 2 mL : 100 mg) 50 mg + 地西洋 (生产厂家: 山东威智百科药业有限

公司，批准文号：国药准字 H37022949，规格：2 mL : 10 mg) 5 mg 静推 + 氢溴酸山莨菪碱（生产厂家：成都第一制药有限公司，批准文号：国药准字 H51021970，规格：1 mL : 10 mg) 10 mg 肌注。

1.2.2 手术方法 采用电子十二指肠镜（生产厂家：奥林巴斯，型号：TJF-260V 型），经口腔达食管、胃和十二指肠，找到胆总管下端壶腹部开口后，伸出管子进入胆总管，注射造影剂，明确胆总管形态及狭窄情况，确定结石大小、数量和硬度等。结石直径 8 mm 以下的，直接采用网篮取石，并清理球囊，结石直径 8 mm 或以上的，采用碎石网篮取石，必要时，用碎石装置碎石后，再取石。

1.2.3 蛋白酶抑制剂的使用 对照组给予常规干预，术后立即给予奥曲肽（生产厂家：国药一心制药有限公司，批准文号：国药准字 H20041559，规格：1 mL : 0.2 mg) 0.4 mg，以 4 mL/h 的速率，持续注射 24 h。观察组给予常规干预，术后立即给予 3.0 mg 生长抑素（生产厂家：海南中和药业有限公司，批准文号：国药准字 H20034150，规格：3 mg），以 4 mL/h 的速率，持续注射 24 h。

1.3 观察指标

1.3.1 术后并发症 比较两组患者术后胰腺炎[根据《中国急性胰腺炎诊治指南（草案）》^[8]中的标准判断]和高淀粉酶血症（血淀粉酶水平超过 110 u/L）发生情况。分别于术前、术后 3 和 24 h 取患者空腹静脉血 3 mL，使用全自动生化免疫分析仪（生产厂家：奥森多，型号：VITROS 5600），通过速率法，对淀粉酶水平进行检测。

1.3.2 疼痛程度 通过视觉模拟评分法（visual analogue scale, VAS），比较两组患者术后 3、24 和 48 h 的疼痛程度。患者在 10 cm 可滑动标尺的背面，

依据自身疼痛情况滑动标尺，标尺两端分别对应无疼痛（0 分）和剧烈疼痛（10 分），分值越高，疼痛程度越强烈。

1.3.3 住院情况 记录两组患者住院费用（包括检验费、检测费、治疗费、药品费、材料费、综合医疗服务类费用等）和住院时间。

1.3.4 不良反应 包括：恶心、呕吐、腹泻和腹痛。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较行 *t* 检验；计数资料以例 (%) 表示，比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后并发症发生率比较

两组患者术后胰腺炎和高淀粉酶血症发生率比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者不同时点血淀粉酶水平比较

两组患者术前、术后 3 和 24 h 血淀粉酶水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者不同时点 VAS 比较

两组患者术后 3、24 和 48 h VAS 比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者住院费用和住院时间比较

观察组住院费用明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组患者住院时间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 2 两组患者术后并发症发生率比较 例 (%)

Table 2 Comparison of incidence of postoperative complications between the two groups *n* (%)

组别	胰腺炎	高淀粉酶血症		
		术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
观察组 (<i>n</i> = 58)	4 (6.90)	17 (29.31)	13 (22.41)	7 (12.07)
对照组 (<i>n</i> = 58)	3 (5.17)	20 (34.48)	16 (27.59)	9 (15.52)
χ^2 值	0.15	0.36	0.41	0.02
<i>P</i> 值	0.697	0.550	0.520	0.894

表3 两组患者不同时点血淀粉酶水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of blood amylase levels between the two groups at different time points (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后3 h	术后24 h
观察组(n = 58)	60.29±17.75	143.23±17.61	179.64±20.43
对照组(n = 58)	58.97±16.88	140.79±17.62	178.26±20.26
t值	0.41	0.75	0.37
P值	0.682	0.457	0.716

表4 两组患者不同时点VAS比较 (分, $\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of VAS between the two groups at different time points (points, $\bar{x} \pm s$)

组别	术后3 h	术后24 h	术后48 h
观察组(n = 58)	4.39±1.08	2.65±0.86	1.56±0.48
对照组(n = 58)	4.17±1.03	2.69±0.87	1.68±0.42
t值	0.97	0.25	1.43
P值	0.334	0.804	0.155

表5 两组患者住院费用和住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of hospitalization costs and duration between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	住院费用/元	住院时间/d
观察组(n = 58)	13 201.21±258.31	2.84±0.79
对照组(n = 58)	15 513.47±328.16	2.96±0.83
t值	42.17	0.80
P值	0.000	0.427

表6 两组患者不良反应发生率比较 例(%)

Table 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups n (%)

组别	恶心	呕吐	腹泻	腹痛	总发生率
观察组(n = 58)	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	0(0.00)	4(6.90)
对照组(n = 58)	1(1.72)	0(0.00)	2(3.45)	2(3.45)	5(8.62)
χ^2 值					0.12
P值					0.729

3 讨论

3.1 胆总管结石的临床治疗

胆总管结石是常见的消化系统疾病之一^[9], 大部分患者预后较好, 不会有后遗症。临床上, 针对不同情况, 给予患者不同的治疗方案, 对于结石直径小于3.5 mm的患者, 通常使其自行排出, 而对于结石直径超过3.5 mm的患者, 则应尽快进行手术^[10-11]。

ERCP是一种微创治疗方法, 先将内镜插入十二指肠降部, 明确十二指肠乳头后, 注入造影剂, 在X线片下, 显示出胰胆管^[12]。虽然ERCP术中创伤较小, 但其术后仍然有继发胰腺炎等并发症的可能。李柯等^[13]研究报道, 在胰胆管合流异常患者的治疗中, ERCP操作成功率为92.80%, 术后胰腺炎发生率为15.40%。为预防和减少ERCP术后胰腺炎的发生, 临床常采用生长抑素干预和胰管支架引流等措施。

3.2 ERCP 术后发生胰腺炎的原因

胰腺炎的发生与胰蛋白酶的活性有密切关系。一般情况下,胰液中的胰酶原活性较低^[14]。胰液由胰腺管道进入十二指肠,在十二指肠中,受到胆汁和肠激酶的作用后,胰酶原活性大幅上升,成为消化酶,当其流出受阻时,就有可能导致胰腺炎^[15]。而 ERCP 过程中,内镜需从十二指肠进入壶腹部,再进入胆管,此过程中的反复摩擦,易导致十二指肠乳头水肿,进而导致出口狭窄,胰液无法排出,胰酶自我激活,从而发生胰腺炎。若术中进入胰管导致胰管破裂,也会造成胰液分泌过多,胰酶原在腺体中则被转化为胰蛋白酶,引起局部的消化自噬作用^[16]。最常见的胰蛋白酶包括弹性蛋白酶、磷脂酶和脂肪酶,这些酶会使胰腺进行自身组织消化,引起胰腺炎。

3.3 生长抑素与奥曲肽预防 ERCP 术后胰腺炎的临床效果

本研究结果显示,两组患者术前、术后 3 和 24 h 血淀粉酶水平、术后 3、24 和 48 h 的 VAS 比较,差异均无统计学意义。提示:生长抑素与奥曲肽预防术后胰腺炎的效果相当。由于胰腺炎的发生与胰蛋白酶关系密切,临床常在术前使用蛋白酶抑制剂,以预防术后胰腺炎的发生。奥曲肽的主要成分为盐酸奥曲肽,属于二硫化物醋酸盐,而生长抑素主要成分为生长抑素醋酸盐。生长抑素可以降低胃泌素水平,预防并治疗胰腺炎^[17]。有研究^[18]表明,应用生长抑素,能够治疗急性胰腺炎,与本研究具有相似之处。奥曲肽的作用与生长抑素类似,且更加长效,是一种人工合成的生长抑素,能够抑制生长激素和胰岛素的分泌,从而调控相应的生理功能,还能够降低缩胆囊素的表达水平,减少胰腺分泌,进而保护胰腺细胞^[19-20]。虽然本研究结果显示,两组患者住院时间无明显差异,但对对照组住院费用明显高于观察组。提示:应综合患者情况,合理应用药物。奥曲肽与生长抑素的半衰期不同,奥曲肽半衰期较生长抑素长。若患者停用生长抑素后再使用该药物,则需要重新使用负荷量。若患者停止使用奥曲肽后再使用该药物,当停用时间不长时,通常不需要使用负荷量。本研究还对用药期间两组患者不良反应进行了观察,发现两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义。提示:两种药物均具有较高的安全性。

综上所述,生长抑素与奥曲肽均能减少 ERCP 术后胰腺炎的发生风险,但奥曲肽成本明显高于生长抑素,应根据患者个体情况,选择不同的药物。

参 考 文 献 :

- [1] SBEIT W, KADAH A, SIMAAN M, et al. Predictors of recurrent bile duct stone after clearance by endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a case-control study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 21(1): 50-55.
- [2] LESMANA C R A, PARAMITHA M S, LESMANA L A. Innovation of endoscopic management in difficult common bile duct stone in the era of laparoscopic surgery[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2021, 13(7): 198-209.
- [3] WU Y, XU C J, XU S F. Advances in risk factors for recurrence of common bile duct stones[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(4): 1067-1074.
- [4] PAYÁ-LLORENTE C, DOMINGO-DEL POZO C, GONZÁLVEZ-GUARDIOLA P, et al. Conversion to open surgery during laparoscopic common bile duct exploration: predictive factors and impact on the perioperative outcomes[J]. *HPB (Oxford)*, 2022, 24(1): 87-93.
- [5] TAKESHITA K, ASAI S, FUJIMOTO N, et al. Comparison of the effects of retrieval balloons and basket catheters for bile duct stone removal on the rate of post-ERCP pancreatitis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(2): 203-204.
- [6] MAEDA N, HIGASHIMORI A, NAKATANI M, et al. A 25 mg rectal dose of diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis in elderly patients[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(9): 1109-1116.
- [7] CHEN Z L, FU H, FANG J F, et al. Preventive and therapeutic significance of octreotide combined with lansoprazole on post-ERCP pancreatitis and its effect on serum amylase, inflammatory factors and immune function[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 251.
- [8] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. *胰腺病学*, 2004, 4(1): 35-38.
- [8] Pancreatic Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis (draft)[J]. *Chinese Journal of Pancreatology*, 2004, 4(1): 35-38. Chinese
- [9] 吴晓露, 王震宇. 内镜超声在非确定性胆总管结石经内镜逆行胰胆管造影术前的应用价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(7): 556-559.
- [9] WU X L, WANG Z Y. Clinical value of endoscopic ultrasonography in preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography for undetermined common bile duct stones[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2021, 38(7): 556-559. Chinese
- [10] 李国栋, 庞秋萍, 翟海兰, 等. SpyGlass 直视下激光碎石术与腹腔镜胆总管探查术治疗胆总管巨大结石的非劣效对照研究[J]. *中华*

- 消化内镜杂志, 2021, 38(2): 127-132.
- [10] LI G D, PANG Q P, ZHAI H L, et al. SpyGlass-guided laser lithotripsy versus laparoscopic common bile duct exploration for large common bile duct stones: a non-inferiority trial[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2021, 38(2): 127-132. Chinese
- [11] 吴波, 彭慈军, 冯赞杰, 等. 直径 ≥ 10 mm胆总管结石手术治疗研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(10): 1107-1110.
- [11] WU B, PENG C J, FENG Z J, et al. Research progress in surgical treatment of common bile duct stones with a diameter of ≥ 10 mm[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2019, 39(10): 1107-1110. Chinese
- [12] 王飞, 缪林. 经内镜逆行胰胆管造影术最新指南解读[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(3): 225-231.
- [12] WANG F, MIAO L. Interpretation of the latest endoscopic retrograde cholangiopancreatography guidelines[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2021, 34(3): 225-231. Chinese
- [13] 李柯, 薛魁金, 常虹, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术在胰胆管合流异常诊治中的价值分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(11): 871-875.
- [13] LI K, XUE K J, CHANG H, et al. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pancreaticobiliary maljunction[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2021, 38(11): 871-875. Chinese
- [14] HAN S Y, PAPACHRISTOU G I, SHAH R J, et al. Effect of pancreatic endotherapy on quality of life in chronic pancreatitis patients: a systematic review[J]. World J Gastrointest Endosc, 2021, 13(8): 336-355.
- [15] 林钰洁, 肖继红, 刘鑫, 等. 坏死性凋亡在急性胰腺炎作用机制中的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(3): 329-332.
- [15] LIN Y J, XIAO J H, LIU X, et al. Research progress in mechanism of necroptosis in acute pancreatitis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2022, 34(3): 329-332. Chinese
- [16] 郑智, 曲元旭, 丁乙轩, 等. 急性胰腺炎发病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(2): 152-155.
- [16] ZHENG Z, QU Y X, DING Y X, et al. Research advances on the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2021, 27(2): 152-155. Chinese
- [17] ZHAO S H, YU J H. Preventive effect of somatostatin on pancreatitis and hyperamylasemia after therapeutic ERCP[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(4): 400.
- [18] 王双养, 周医宾, 唐跃华. 生长抑素注射剂治疗胰腺炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2193-2195.
- [18] WANG S Y, ZHOU Y B, TANG Y H. Clinical trial of somatostatin injection in the treatment of patients with pancreatitis[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(15): 2193-2195. Chinese
- [19] 陈美如, 张丽贤, 张莉. 低分子肝素联合奥曲肽对高脂血症性急性胰腺炎的治疗效果及对患者血脂的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5547-5551.
- [19] CHEN M R, ZHANG L X, ZHANG L. Therapeutic effect of low molecular weight heparin combined with octreotide on hyperlipidemic acute pancreatitis and its effect on blood lipid of patients[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(24): 5547-5551. Chinese
- [20] 陈静锋, 陈海燕, 陈雪梅, 等. 奥曲肽不同给药方式治疗急性胰腺炎临床效果Meta分析[J]. 安徽医药, 2020, 24(2): 402-408.
- [20] CHEN J F, CHEN H Y, CHEN X M, et al. Meta-analysis of the clinical effect of octreotide in different administration on acute pancreatitis[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2020, 24(2): 402-408. Chinese

(曾文军 编辑)

本文引用格式:

李江虹, 黄国进, 成翠娥, 等. 不同蛋白酶抑制剂预防胆总管结石患者内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的临床对照研究[J]. 中国内镜杂志, 2023, 29(9): 70-75.

LI J H, HUANG G J, CHENG C E, et al. Different protease inhibitors in prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography for calculus of common bile duct[J]. China Journal of Endoscopy, 2023, 29(9): 70-75. Chinese