

双氯芬酸及吲哚美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的效果分析

武向鹏, 崔薇, 武向丽, 温桂海, 李恩君, 连晓华

(邯郸市中心医院 外科, 河北 邯郸 056001)

【摘要】目的:探讨与对比双氯芬酸及吲哚美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后胰腺炎(PEP)的效果。**方法:**选取2012年9月至2017年1月在邯郸市中心医院行ERCP的患者94例,根据随机数字表法随机分为观察组与对照组,各47例。观察组在ERCP术后肌肉注射双氯芬酸,对照组在ERCP术后肛塞吲哚美辛,记录2组PEP发生情况。**结果:**观察组术后发生PEP 2例(4.3%),低于对照组的8例(17.2%), $P < 0.05$ 。2组均无其他严重不良反应的发生。2组术后6、24 h血清淀粉酶均高于术前,观察组术后6、24 h血清淀粉酶低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组术后2、24 h的白细胞计数均低于对照组术后($P < 0.05$)。观察组术后6、24 h的NAG-1表达水平高于对照组和本组术前($P < 0.05$)。**结论:**相对于吲哚美辛,双氯芬酸能更加有效预防PEP,降低白细胞计数与血清淀粉酶含量,其作用机制可能与促进NAG-1表达有关。

【关键词】 吲哚美辛; 双氯芬酸; 经内镜逆行胰胆管造影术; 胰腺炎

【中图分类号】 R982

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0070-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.017

Effects of diclofenac and indomethacin on prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography

WU Xiang-peng, CUI Wei, WU Xiang-li, WEN Gui-hai, LI En-jun, LIAN Xiao-hua

(Department of Surgery, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056001, China)

【Abstract】 Objective: To investigate and compare the effects of diclofenac and indomethacin on the prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (PEP). **Methods:** From September 2012 to January 2017, 94 cases with endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Handan Central Hospital were selected as the research objects, and were randomly divided into the observation group (47 cases) and the control group (47 cases). The observation group was given injection of diclofenac after ERCP, and the control group was given anal plug of indomethacin after ERCP. The occurrence of PEP was recorded in the 2 groups. **Results:** The incidence rate (4.3%) of PEP in the observation group was lower than that in the control group (17.2%), $P < 0.05$. There were no other serious adverse reactions in the 2 groups. The postoperative 6h, 24h serum amylase levels in the 2 groups were both higher than preoperative levels, and the postoperative 6h, 24h serum amylase in the observation group were lower than that in the control group, $P < 0.05$. The postoperative 6h, 24h white blood cell counts in the observation group were lower than that in the control group ($P < 0.05$). The postoperative 6h, 24h NAG-1 levels in the observation group were higher than that in the control group and before the operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with indomethacin, diclofenac can effectively prevent the occurrence of PEP, decrease the white cell counts and serum amylase levels, and its mechanism may be related to the promotion of NAG-1 expression.

【Key words】 indomethacin; diclofenac; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; pancreatitis

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)具有创伤小、不良反应少、恢复快等优点^[1-2]。ERCP术后胰

腺炎(post ERCP pancreatitis, PEP)是ERCP见的并发症之一,主要表现为患者术后胰性腹痛持续24 h以上,伴有血清淀粉酶 \geq 正常水平3倍^[3-4]。虽

[收稿日期] 2018-02-22

[作者简介] 武向鹏,男,硕士研究生,主治医师;研究方向:普通外科临床治疗;Tel: 18903107693; E-mail: hdxp1890@163.com

然 ERCP 技术在不断进步, 但是 PEP 的发生率却没有明显降低。PEP 不仅给患者带来痛苦, 增加住院时间与费用, 病情严重时还危及生命^[5-6]。目前临床中用于预防 PEP 的措施分为非药物和药物预防, 非药物预防如胰管支架植入引流的应用能减轻痉挛和炎症梗阻, 通畅胰液引流, 减少 PEP 的发生, 但是在应用中可能会引起其他方面的损伤^[7-8]; 在药物预防中, 主要药物包括奥曲肽、加贝酯、非甾体类抗炎药等, 特别是非甾体类抗炎药是胰腺炎患者血清中磷脂酶 A₂ (PLA₂) 的有效抑制剂, 能够抑制环氧化酶活性, 减少多种重要炎症介质的生成, 从而能缓解 PLA₂ 对一些重要器官和组织的损伤^[9-10]。NAG-1 又称作巨噬细胞抑制因子-1 (macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)、前列腺衍生因子 (prostaglandin derived factor, PDF), 是转化生长因子- β (Transforming growth factor β , TGF- β) 超家族的重要成员之一, 作为炎症抑制因子在巨噬细胞激活的过程中起重要作用^[11-12]。本研究对比分析双氯芬酸及吡哌美辛预防 PEP 的效果, 以探讨其对 PEP 预防的应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2012 年 9 月至 2017 年 1 月在邯郸市中心医院行 ERCP 的患者作为研究对象。纳入标准: 术前影像学及血清学证实未合并胰腺炎; 术前血清淀粉酶在正常范围; 无非甾体类药物使用禁忌证及术前未使用非甾体类药物; 未合并心、肺、肝、肾疾病及凝血功能障碍; 对本研究知情同意。排除标准: 有严重精神神经障碍不能配合手术; 近 1 周服用过非甾体抗炎药或有非甾体抗炎药使用禁忌; 既往有消化道溃疡、出血、穿孔、梗阻; 胆管或胰腺恶性肿瘤; 既往有胰腺炎病史; 妊娠期或者哺乳期患者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 根据随机数字表法, 将研究对象随机分为观察组与对照组。

1.2.2 治疗方法 手术由外科同一位经验丰富的主任医师独自操作, 建立静脉通道, 按常规 ERCP 操作进行, 术中根据患者病情选择球囊取石、鼻胆管引流、十二指肠乳头预切开、网篮取石、支架植入等操作。观察组在 ERCP 术后肌肉注射奥芬芬 1

支 (含双氯芬酸钠 75 mg, 生产厂家: 齐鲁制药有限公司, 规格: 2 mL: 双氯芬酸钠 75 mg 和盐酸利多卡因 20 mg, 批准文号: 国药准字 H20050534)。对照组在 ERCP 术后口服吡哌美辛 100 mg (生产厂家: 北京双吉制药有限公司, 规格: 100 mg, 批准文号: 国药准字 H11022394)。2 组 ERCP 术后均禁食 24 h, 注意补充水及电解质, 常规给予抑酸药、抗生素治疗。

1.2.3 观察指标 ①PEP: 当患者新出现腹痛或原有腹痛加重, 伴有术后 24 h 血清淀粉酶超过正常上限 3 倍。轻度, 住院时间延长 2~3 d; 中度, 住院天数延长 4~10 d; 重度, 住院天数延长 >10 d。同时记录 2 组其他严重不良反应发生情况。②2 组患者术前、术后 6 h、术后 24 h 的血清淀粉酶水平。③2 组患者术后 2、24 h 的白细胞计数。④血清 NAG-1 水平测定: 2 组患者在术前、术后 6 h、术后 24 h 空腹采集静脉血 5~10 mL, 1000 r·min⁻¹, 离心 10 min, 取上清液保存于 -80 °C 冰箱, 采用酶联免疫法进行集中检测。

1.2.4 统计分析 选择 SPSS 20.00 软件对数据进行统计分析, 计量资料使用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料采用率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入研究对象 94 例, 观察组与对照组各 47 例。观察组与对照组患者在性别、年龄、疾病诊断、体重指数和 ERCP 手术时间各方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 一般情况

| 项目 | 观察组 | 对照组 | t/χ^2 值 | P 值 |
|----------------------------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 性别 (男/女) | 27/20 | 25/22 | 0.214 | >0.05 |
| 年龄 (岁) | 57.63 \pm 4.51 | 57.13 \pm 5.62 | 0.432 | >0.05 |
| 疾病诊断 [n (%)] | | | 0.201 | >0.05 |
| 胆总管结石 | 22 (46.8) | 24 (51.1) | | |
| 梗阻性黄疸 | 20 (42.6) | 18 (38.3) | | |
| 胆囊疾病 | 5 (10.6) | 5 (10.6) | | |
| 体重指数 (kg·m ⁻²) | 22.78 \pm 2.41 | 22.19 \pm 3.78 | 0.498 | >0.05 |
| ERCP 手术时间 (min) | 49.58 \pm 7.24 | 49.13 \pm 8.56 | 0.371 | >0.05 |

2.2 PEP 发生情况

观察组术后发生 PEP 2 例 (4.3%), 均为轻度; 对照组术后发生 PEP 8 例 (17.2%), 其中轻度 5 例, 中度 2 例, 重度 1 例; 2 组 PEP 发生率比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.835$, $P < 0.05$)。2 组 PEP 给予胃肠减压、支持补液、预防感染等治疗后均痊愈; 均无其他不良反应的发生。

2.3 不同时间点血清淀粉酶水平

2 组术后 6、24 h 血清淀粉酶均高于术前 ($P < 0.05$), 观察组术后 6、24 h 血清淀粉酶低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清淀粉酶水平 ($\bar{x} \pm s$, U · L⁻¹)

| 时间点 | 观察组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
|---------|-----------------|------------------|-------|-------|
| 术前 | 51.44 ± 12.84 | 51.39 ± 11.92 | 0.067 | >0.05 |
| 术后 6 h | 88.64 ± 17.49** | 126.30 ± 20.69** | 9.134 | <0.05 |
| 术后 24 h | 73.98 ± 16.78* | 105.83 ± 22.17* | 6.793 | <0.05 |

注: *与术前相比, $P < 0.05$; *与术后 24 h 相比, $P < 0.05$

2.4 不同时间点白细胞计数

观察组术后 2、24 h 的白细胞计数均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 2 组术后 2 h 白细胞计数均高于本组术后 24 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同时间点白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9 \cdot L^{-1}$)

| 时间点 | 观察组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
|---------|--------------|--------------|-------|-------|
| 术后 2 h | 11.35 ± 0.46 | 13.26 ± 0.58 | 3.964 | <0.05 |
| 术后 24 h | 6.78 ± 0.54* | 7.56 ± 0.23* | 5.063 | <0.05 |

注: *与术后 2 h 相比, $P < 0.05$

2.5 不同时间点血清 NAG-1 表达水平

2 组术前血清 NAG-1 表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组术后 6、24 h NAG-1 表达水平均高于对照组和本组术前 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同时间点血清 NAG-1 表达水平 ($\bar{x} \pm s$, pg · mL⁻¹)

| 时间点 | 观察组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
|---------|------------------|----------------|-------|-------|
| 术前 | 125.30 ± 26.39 | 120.87 ± 33.19 | 0.324 | >0.05 |
| 术后 6 h | 146.20 ± 40.10** | 121.98 ± 34.20 | 5.782 | <0.05 |
| 术后 24 h | 124.29 ± 23.44* | 118.30 ± 28.01 | 4.116 | <0.05 |

注: *与术前对比, $P < 0.05$; *与术后 24 h 对比, $P < 0.05$

3 讨论

目前, ERCP 是临床诊治胆胰疾病的重要手段之一, 这种微创手术虽然疗效较好, 但在操作中可因反复插管致十二指肠乳头及括约肌损伤使胰管内压升高, 引起 PEP^[1,13-15]。

当前临床上防治 PEP 的措施包括非药物和药物治疗。其中塑料支架引流、鼻胆管引流、胰管支架植入等非药物治疗措施可明显降低高淀粉酶血症及 PEP 的发生率^[16]。但是各种支架的应用会使患者胆汁、电解质丢失, 进而引起消化道功能紊乱、水电解质失衡等。防治 PEP 的药物包括以下几种: ①解除 Oddi 括约肌的痉挛, 如硝酸甘油、钙离子拮抗剂等; ②抑制腺泡内胰蛋白酶原的激活, 如加贝酯、乌司他丁等; ③减少胰酶分泌的药物, 如奥曲肽、生长抑素; ④阻断炎症级联瀑布反应的药物, 如非甾体类抗炎药等^[4]。

有研究表明非甾体类抗炎药具有预防 PEP 的临床疗效, 可通过抑制前列腺素 (prostaglandins, PG) 的合成和阻断胰腺炎的炎症级联反应来预防 PEP 的发生^[17]。吲哚美辛在减少 PEP 发生的同时, 还可以降低胰腺炎的严重程度^[18]。双氯芬酸是异丁芬酸类的衍生物, 具有抑制环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 的药理作用, 能抑制溶酶体酶的释放, 从而减少炎性细胞浸润, 促进炎性细胞凋亡, 预防 PEP 的发生^[19-20]。本研究结果显示, 2 组术后 6、24 h 血清淀粉酶均高于术前, 观察组术后 6、24 h 血清淀粉酶低于对照组, 观察组术后 2、24 h 的白细胞计数均低于对照组, 双氯芬酸的应用与吲哚美辛相比, 具有更好的安全性。从机制上分析, 双氯芬酸及吲哚美辛减少多种重要炎症介质生成, 能阻止嗜中性粒细胞到达组织, 从而阻止白细胞聚集, 达到降低白细胞计数与血清淀粉酶水平的目的。特别是双氯芬酸还能阻止与炎症和细胞损伤相关联的一氧化氮合酶的表达, 减轻对重要脏器的损伤和功能障碍^[21]。

NAG-1 是 TGF- β 超家族的重要成员之一, 包含 167 个氨基酸, 含有糖基化位点。NAG-1 可参与炎症、凋亡和肿瘤形成过程, 但是具体生物学功能还不明确。有研究表明 NAG-1 是巨噬细胞激活的产物, 可能有抑制肿瘤进展的作用^[22]。本研究结果显示观察组术后 6、24 h NAG-1 表达水平高于对照组和本组术前, 表明双氯芬酸具有促进 NAG-1 表达的

作用,从而更加有效地防治 PEP 的发生。但是本研究的样本量较少,研究结论还需更多相关研究的数据支持。

综上所述,相对于吡哌美辛,双氯芬酸能更加有效预防 PEP 的发生,降低白细胞计数与血清淀粉酶水平,其作用机制可能与促进 NAG-1 表达有关。

【参考文献】

- [1] Tomoda T, Kato H, Mizukawa S, et al. A multicenter, prospective, randomized controlled trial evaluating the efficacy of rectal diclofenac and sublingual nitrate as a combined prophylactic treatment for post-ERCP pancreatitis [J]. *Acta Med Okayama*, 2017, 71(4):357-362.
- [2] 周伟, 王桂君. 吡哌美辛栓剂对 ERCP 术后急性胰腺炎的预防作用 [J]. *医学与哲学*, 2017, 38(10):46-49.
- [3] 唐敏, 陶莉, 方倩倩, 等. 吡哌美辛联合生长抑素或奥曲肽预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的回顾性研究 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(6):1091-1094.
- [4] Yang C, Zhao Y, Li W, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Pancreatology*, 2017, 17(5):681-688.
- [5] Rainio M, Lindström O, Udd M, et al. Diclofenac does not reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in low-risk units [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(8):1270-1277.
- [6] 赵孝文, 鲍峻峻, 胡翠, 等. 双氯芬酸钠预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎机制的临床研究 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(10):575-578.
- [7] 廖雯斐, 王红玲, 江平, 等. 不同方法预防 ERCP 术后胰腺炎效果的 Meta 分析 [J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(9):702-708.
- [8] Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, et al. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(6):1144-1156.
- [9] Shen C, Shi Y, Liang T, et al. Rectal NSAIDs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in unselected patients: systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Endosc*, 2017, 29(3):281-290.
- [10] 霞明, 程建国, 朱杰伦, 等. 双氯芬酸、奥曲肽和奥美拉唑联合应用防治胰胆管造影术后胰腺炎 [J]. *局解手术学杂志*, 2012, 21(1):77-78.
- [11] Mohammad Alizadeh A H, Abbasnazar M, Hatami B, et al. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(3):349-354.
- [12] Patil S, Pandey V, Pandav N, et al. Role of rectal diclofenac suppository for prevention and its impact on severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients [J]. *Gastroenterology Res*, 2016, 9(2-3):47-52.
- [13] 赖薇, 王炬, 邓明明, 等. 双氯芬酸预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效与安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(4):470-476.
- [14] Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I, et al. No benefit of oral diclofenac on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(11):3292-3301.
- [15] Buxbaum J, Yu C Y. Indomethacin and lactated Ringer's hydration to prevent post-ERCP pancreatitis: right combination but wrong volume [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5):925-926.
- [16] Lu G, Pan Y, Kayoumu A, et al. Indomethacin inhabits the NLRP3 inflammasome pathway and protects severe acute pancreatitis in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):827-832.
- [17] 牟国华. 非甾体类抗炎药预防内镜下逆行胰胆管造影术后胰腺炎的荟萃分析 [J]. *中国综合临床*, 2012, 28(8):853-859.
- [18] Vadalà di Prampero S F, Faleschini G, Panic N, et al. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12):1415-1424.
- [19] 周世文, 刘斌, 石向阳, 等. 吡哌美辛对 ERCP 术后高淀粉酶血症及胰腺炎的预防作用 [J]. *肝胆外科杂志*, 2017, 25(2):129-133.
- [20] Mariani A, Di Leo M, Giardullo N, et al. Early precut sphincterotomy for difficult biliary access to reduce post-ERCP pancreatitis: a randomized trial [J]. *Endoscopy*, 2016, 48(6):530-535.
- [21] Ang T L, Kwek A B, Song M, et al. Comparative study of strategies for preventing post-ERCP pancreatitis after early precut sphincterotomy for biliary access [J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(10):692-696.
- [22] Leerhøy B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S, et al. Effect of body weight on fixed dose of diclofenac for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(8):1007-1012.