

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.016

吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析

黄 坤,于久飞[△]

(民航总医院消化内科,北京 100123)

摘要:目的 评价吡哌美辛预防内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后胰腺炎(PEP)的作用。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆(1970 年 1 月至 2013 年 6 月)、Pubmed(1966 年 1 月至 2013 年 6 月)、EMBASE(1966 年 1 月至 2013 年 6 月)和中国生物医学文献资料库(1978 年 1 月至 2013 年 6 月),查找吡哌美辛预防 PEP 的随机对照试验及其参考文献。由 2 名研究者独立选择试验、提取资料和评估方法学质量,采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行统计分析。结果 共有 7 篇文献,包括 2 170 例患者纳入该研究。Meta 分析结果显示,与安慰剂/空白对照组比较,使用吡哌美辛可以有效预防 PEP($RR=0.45,95\%CI:0.33\sim 0.60,P<0.05$)及高胰淀粉酶血症($RR=0.51,95\%CI:0.37\sim 0.70,P<0.05$)的发生,并可以有效减轻 ERCP 术后胰腺炎的严重程度($RR=0.43,95\%CI:0.23\sim 0.78,P<0.05$)。结论 吡哌美辛能够预防 PEP 及 ERCP 术后高胰淀粉酶血症的发生,并可以减轻 PEP 的严重程度。

关键词:吡哌美辛;Meta 分析;内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎

中图分类号:R576

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4322-04

Indomethacin for prevention of post ERCP pancreatitis: a meta analysis

Huang Kun, Yu Jiufei[△]

(Department of Gastroenterology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of indomethacin in the prevention of post ERCP pancreatitis (PEP). **Methods** The literatures and corresponding references of randomized controlled trials (RCT) on indomethacin in the prevention of PEP were searched from Cochrane Library (Jan 1970 to June 2013), Pubmed (Jan 1966 to June 2013), EMBASE (Jan 1966 to June 2013) and China Biology Medicine disc (Jan 1978 to June 2013). Literature screening, data extraction and methodological quality assessment were individually performed by two researchers. The software RevMan 5.2 of Cochrane Collaboration was used for statistical analysis. **Results** A total of 7 trails, 2170 patients were included in this study. Meta analysis results showed; indomethacin could effectively prevent from PEP ($RR=0.45,95\%CI:0.33-0.60,P<0.05$) and Hyperamylasemia ($RR=0.51,95\%CI:0.37-0.70,P<0.05$) compared with placebo, and could effectively alleviate the severity of pancreatitis after ERCP ($RR=0.43,95\%CI:0.23-0.78,P<0.05$). **Conclusion** Indomethacin could effectively prevent from PEP and Hyperamylasemia, and could effectively alleviate the severity of PEP.

Key words: indomethacin; Meta analysis; post ERCP pancreatitis

内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatograph, ERCP)近年来已被广泛应用于肝胆胰疾病的诊断与治疗,但同时也带来一系列并发症,包括胆道感染、出血、穿孔、高淀粉酶血症和急性胰腺炎等^[1],而其中 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是最常见也是最为凶险的并发症,其发生率可达 2%~15%^[1-3]。PEP 的发生不仅加重患者的心身痛苦,还大大增加了患者的住院时间与住院费用,同时也是困扰广大临床医生已久的难题。PEP 的发病机制目前尚未明确,研究发现可能与感染、十二指肠乳头的痉挛、机械性及化学性损伤等因素导致的胰酶激活,及其继发的一系列炎性反应有关。为了减少 PEP 的发病率,国内外学者们进行了大量的研究,研究显示胰酶抑制剂、生长抑素类制剂、肝素、皮质类固醇及抗菌药物等多种药物对于预防 PEP 有一定的疗效^[4],但是上述药物存在诸如费用高、不良反应较大等问题而影响其应用的推广。近年来,吡哌美辛在 PEP 预防中的作用逐渐引起了人们关注,吡哌美辛不仅应用方便,价格也低廉,易于推广,但应用吡哌美辛预防 PEP 的疗效尚无定论。本研究旨在通过荟萃分析的方法对吡哌美辛预防 PEP 作用进行

系统评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 Cochrane 图书馆(1970 年 1 月至 2013 年 6 月)、Pubmed(1966 年 1 月至 2013 年 6 月)、EMBASE(1966 年 1 月至 2013 年 6 月)和中国生物医学文献资料库(1978 年 1 月至 2013 年 6 月)中收录的文献。英文检索关键词:post-ERCP pancreatitis、indomethacin;中文检索关键词:ERCP 术后胰腺炎、吡哌美辛。纳入标准:(1)公开发表的文献;(2)采用盲法、前瞻性、随机对照研究,干预组仅预防性使用吡哌美辛,并设接受安慰剂或空白对照组;(3)试验有明确的纳入、排除标准;(4)有明确的 PEP 诊断标准。排除标准:(1)非盲法、前瞻性、随机对照研究;(2)非预防性使用吡哌美辛;(3)无明确的纳入或排除标准;(4)综述、专门的不良反应报道及药理学、药代动力学等非临床试验研究。

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价 文献的筛选由 2 名研究者独立完成,首先阅读文献的题目,选取符合标准的题目继续阅读文献摘要以及全文。最后两位研究者进行交叉评价,如遇意见不统一等

表 1 吡哌美辛预防 PEP 相关文献质量评价

作者(年份)	n	实验用药方法	PEP 发生率		高淀粉酶血症发生率		Jadad 评分(分)
			吡哌美辛组	对照组	吡哌美辛组	对照组	
Montano 等 ^[7] (2007)	150	术前 2 h 吡哌美辛 100 mg 纳肛	4/75(5.3%)	12/75(16%)	16/75(21.3%)	38/75(50.7%)	4
Sotoudehmanesh 等 ^[8] (2007)	442	术前吡哌美辛 100 mg 纳肛	7/221(3.2%)	15/221(6.8%)	—	—	5
夏挺松等 ^[9] (2010)	60	术前 30 min 吡哌美辛 100 mg 纳肛	3/30(10.0%)	10/30(33.3%)	—	—	3
徐俊荣等 ^[10] (2011)	168	术前 30 min 吡哌美辛 100 mg 纳肛	5/83(6.0%)	9/85(10.6%)	15/83(18.1%)	32/85(37.6%)	4
钱建清等 ^[11] (2011)	348	术前 30 min 吡哌美辛 100 mg 纳肛	6/182(3.3%)	14/166(8.4%)	17/182(9.3%)	18/166(10.8%)	4
林涛等 ^[12] (2012)	400	术前 30 min 吡哌美辛 100 mg 纳肛	5/200(2.5%)	19/200(9.5%)	11/200(5.5%)	27/200(13.5%)	3
Elmunzer 等 ^[13] (2012)	602	术后吡哌美辛 100 mg 纳肛	27/295(9.2%)	52/307(16.9%)	—	—	5

—:表示此项无数据。

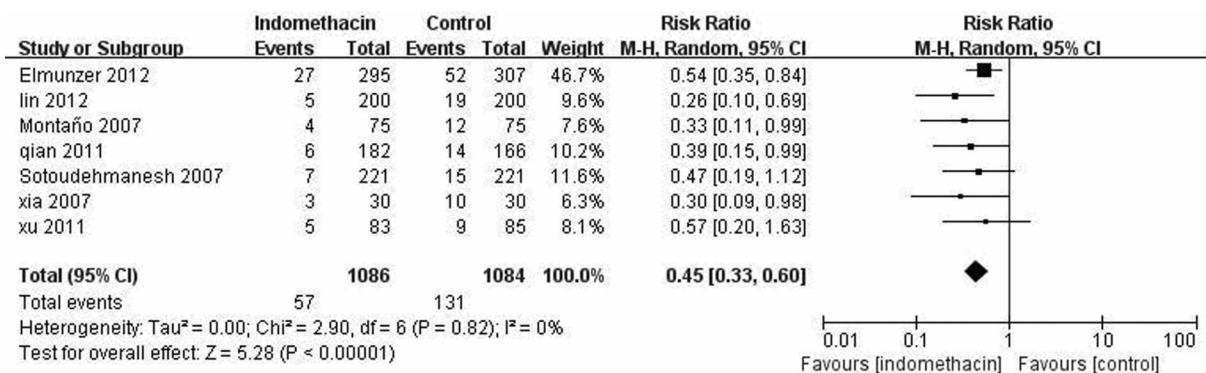


图 1 吡哌美辛组与对照组 PEP 发生率的比较

情况,则请第三者进行评判。并采用 Jadad 量表^[5](0~2 分为低质量,3~5 分为高质量)评价纳入论文的质量。

1.2.2 观察指标 观察指标包括吡哌美辛组与安慰剂/对照组的 PEP 发生率,轻、中、重度 PEP 发生率和 ERCP 术后高淀粉酶血症发生率,同时包括对不良反应、并发症及死亡病例的报道。PEP 的定义采用 1991 年 Cotton 等^[6]建议的诊断标准:ERCP 术后当患者有持续 24 h 以上的腹痛,同时伴有血淀粉酶超过正常上限 3 倍以上可诊断 PEP。严重程度分级:轻度,临床胰腺炎,术后患者住院时间持续 3 d 以内;中度,住院时间为 4~10 d;重度,住院时间持续 10 d 以上。ERCP 术后高淀粉酶血症定义为 ERCP 术后 24 h 血清淀粉酶超过正常范围上限时,并无其他 PEP 的症状(腹痛等),定义为 ERCP 术后高淀粉酶血症。

1.3 统计学处理 采用 Cochrane 图书馆提供的 RevMan 5.2 软件进行统计学分析,结果采用二分类变量计算相对风险系数(RR)值及 95% 可信区间(CI)表示。评价文献的统计学异质性采用 χ^2 检验,如文献异质性差异无统计学意义($P > 0.05$),采用固定效应模型;如果文献异质性差异有统计学意义($P < 0.05$),则进行敏感性分析找出异质性原因,并采用随机效应模型。

2 结 果

2.1 资料数量和质量评价 根据主题词共检得英文文献 17 篇,中文文献 4 篇。通过剔除重复文献及非临床试验研究、或研究目的不相符的文献,最后共有 7 篇文献^[7-13]入选,3 篇英文文献及 4 篇中文文献,文献特征及质量评价,见表 1。各文献纳入患者的年龄、性别等的差异在该文献内差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 PEP 发生率比较 入选总例数 2 170 例,其中吡哌美辛组 1 086 例,57 例发生 PEP,对照组 1 084 例,131 例发生 PEP,两组 PEP 发生率分别为 5.2% 和 12.1%。纳入的 7 篇文献行异质性检验,差异无统计学意义($P > 0.05$),故采用固定效应模型。Meta 分析两组患者 PEP 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),合并 $RR = 0.45, 95\% CI: 0.33 \sim 0.60$,见图 1。

2.3 PEP 的严重程度分析 7 项研究中有 6 项^[7-10,12-13]研究对 PEP 的严重程度进行了描述,其中 4 项研究^[8-9,12-13]中发生了中、重度的胰腺炎。总例数 1 822 例,吡哌美辛组 904 例,13 例发生中、重度 PEP,对照组 918 例,38 例发生中、重度 PEP,两组中、重度 PEP 发生率分别为 1.4% 和 4.1%,见表 2。行异质性检验,结果差异无统计学意义($P > 0.05$),采用固定效应模型,Meta 分析两组患者中、重度 PEP 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

意义 ($P < 0.05$), 合并 $RR = 0.43, 95\%CI: 0.23 \sim 0.78$, 见图 2。
2.4 ERCP 术后高淀粉酶血症的发生率比较 纳入的 7 项研究中有 4 项研究^[7,10-12] 描述了 ERCP 术后高淀粉酶血症发生情况(表 1), 入选总例数 1 066 例, 其中吲哚美辛组 540 例, 59 例发生高淀粉酶血症, 对照组 526 例, 115 例发生高淀粉酶血症, 两组 ERCP 术后高淀粉酶血症的发生率分别为 10.9% 和 21.9%。纳入的 4 篇文献行异质性检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 故亦采用固定效应模型。Meta 分析两组患者 ERCP 术后高淀粉酶血症发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 位于无效线左侧, 合并 $RR = 0.51, 95\%CI: 0.37 \sim 0.70$, 见图 3。

2.5 不同用药时间的亚组分析 7 项研究中 4 项^[9-12] 于 ERCP 术前 30 min 应用吲哚美辛 100 mg 纳肛, 总例数 976 例, 吲哚美辛组 495 例, 19 例发生 PEP, 对照组 481 例, 52 例发生

PEP, 行异质性检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Meta 分析两组患者 PEP 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 合并 $RR = 0.36, 95\%CI: 0.22 \sim 0.61$, 如图 4。

表 2 吲哚美辛组与对照组中/重度 PEP 发生率

作者(年份)	中/重度 PEP 发生率	
	吲哚美辛组	对照组
Montano 等 ^[7] (2007)	0/75(0%)	0/75(0%)
Sotoudehmanesh 等 ^[8] (2007)	0/221(0)	5/221(2.2%)
夏挺松等 ^[9] (2010)	0/30(0)	1/30(3.3%)
徐俊荣等 ^[10] (2011)	0/83(0)	0/85(0)
林涛等 ^[12] (2012)	0/200(0)	5/200(2.5%)
Elmunzer 等 ^[13] (2012)	13/295(4.4%)	27/307(8.8%)

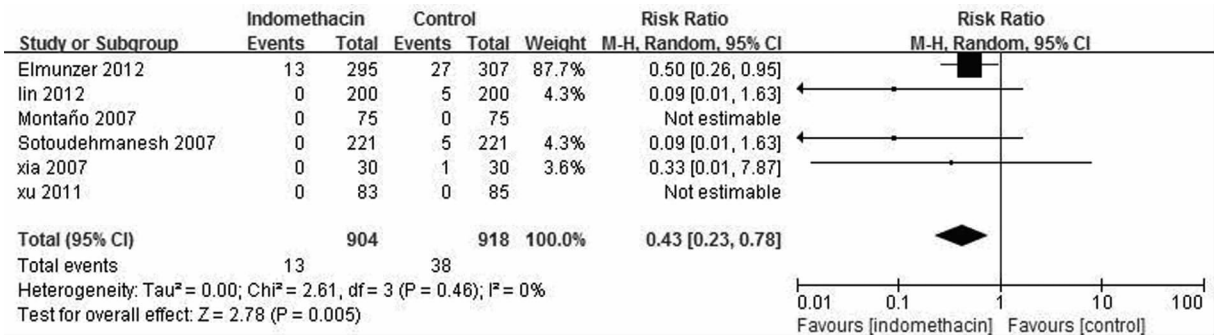


图 2 吲哚美辛组与对照组发生中/重 PEP 的比较

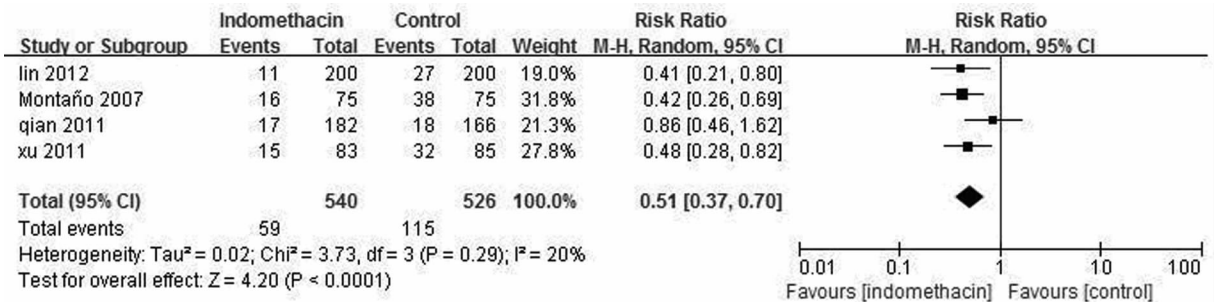


图 3 吲哚美辛组与对照组 ERCP 术后高淀粉酶血症发生率的比较

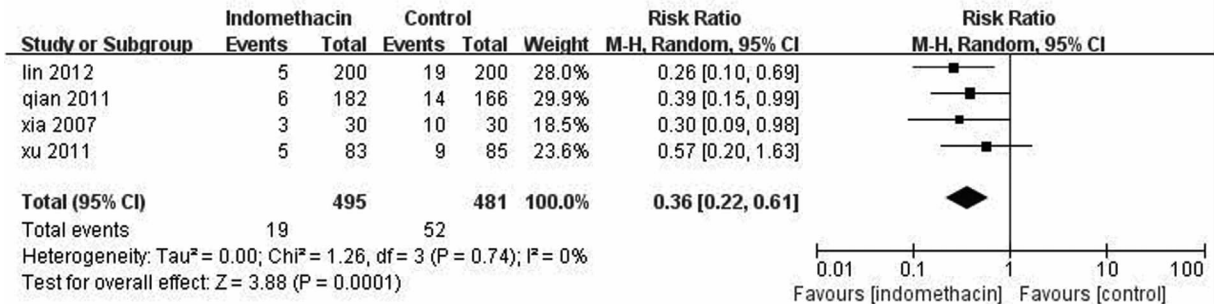


图 4 吲哚美辛组与对照组 PEP 发生率的比较

2.6 不良反应及并发症发生率分析 7 篇文献中有 4 篇^[7-8,11,13] 对研究的不良反应及并发症情况进行了描述, 3 篇^[7-8,11] 报道无不良反应及并发症的发生。Elmunzer 等^[13] 报道了 11 例消化道出血病例, 其中吲哚美辛组 4 例, 对照组 7 例, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。另外还有 2 例急性肾衰竭病例的报道, 均发生于对照组。纳入的所有研究中无死亡病例报道。

3 讨论

ERCP 术后高淀粉酶血症、PEP 是 ERCP 术后常见并发症, 预防上述并发症除了要求内镜操作医师的技术熟练之外, 预防性应用药物治疗也显得越来越重要。吲哚美辛作为非甾体类解热镇痛抗感染药, 其机制是通过抑制环氧酶的合成而减少前列腺素的合成, 制止炎症组织痛觉神经冲动的形成, 抑制炎

性反应,包括抑制白细胞的趋化性及溶酶体酶的释放等。近年研究发现,围术期应用吡罗昔辛可能会预防 PEP 的发生^[14-15]。由于吡罗昔辛具有价格低廉、应用简便等诸多优势,如果其预防 PEP 疗效确定,那么它作为 PEP 的预防药物,将会使患者、医生以及社会均受益。

本研究共纳入 7 项随机对照研究,包括 2 170 例患者,均采用固定效应模型行 Meta 分析,分析结果提示吡罗昔辛组的 PEP 发生率($RR=0.45, P<0.05$)及高淀粉酶血症的发生率($RR=0.51, P<0.05$)显著低于安慰剂/空白对照组。并且预防应用吡罗昔辛后其所发生 PEP 的严重程度($RR=0.43, P<0.05$)也较安慰剂/对照组明显为轻,从而可以得出吡罗昔辛能有效的预防 PEP 的发生之结论。另外,本研究未发现应用吡罗昔辛预防 PEP 可引发严重不良反应或并发症,表明应用吡罗昔辛预防 PEP 安全性较好。

对于吡罗昔辛应用时间的选择,ERCP 术前 30 min 应用吡罗昔辛纳肛被证实相较于安慰剂/空白对照组可有效降低 PEP 发生率($RR=0.36, P<0.05$)。Montano 等^[7]于 ERCP 术前 2 h、应用吡罗昔辛,Sotoudehmanesh 等^[8]于 ERCP 术前立即应用吡罗昔辛及 Elmunzer 等^[13]于 ERCP 术后立即应用吡罗昔辛,3 组研究也均提示应用吡罗昔辛后 PEP 发生率明显降低,但是单从用药时间方面考虑尚缺乏更多试验数据支持。从吡罗昔辛的药代动力学角度分析,口服药物 1.0~4.0 h 即可达到血药浓度峰值,通过直肠给药吸收则更迅速,血浆蛋白结合率为 99%,其半衰期约为 4.5 h^[16],因此提示我们于 ERCP 术前应用药物可能更有利于术中即达到有效血药浓度,从而更有效的预防 PEP。

综上所述,吡罗昔辛具有使用方便、价格低廉、不良反应少等优点,围术期应用吡罗昔辛可有效的预防 PEP 的发生,且安全可靠。本研究的结论建立在多个临床随机对照试验的基础上,行 Meta 分析“倒漏斗图”显示不对称,考虑可能存在发表偏倚。同时荟萃分析并非试验性研究,质量控制标本并不能保证完全一致,还需要更严谨的大样本多中心随机对照试验的进一步验证。

参考文献:

- [1] 李兆申,许国铭,孙振兴,等.诊断性与治疗性 ERCP 早期并发症与处理[J].中华消化内镜杂志,2002,19(2):77-80.
- [2] Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review [J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(7): 845-864.
- [3] Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risk factors for post ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(1): 139-147.
- [4] Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3): 280-286.
- [5] Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, et al. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia [J]. *Lancet*, 1992, 339(8806): 1367-1371.
- [6] Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus [J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3): 383-393.
- [7] Montano Loza A, Rodriguez Lomeli X, Garcia Correa JE, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007, 99(6): 330-336.
- [8] Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(5): 978-983.
- [9] 夏挺松,刘鹏飞.直肠非甾体类抗炎药对 ERCP 术后胰腺炎的预防作用[J].中华消化内镜杂志,2010,27(6):301-302.
- [10] 徐俊荣,楚有良,韩坤,等.吡罗昔辛在预防 ERCP 术后胰腺炎中作用的研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(9):858-860.
- [11] 钱健清,戴建军,王卫军,等.吡罗昔辛对内镜下逆行性胰胆管造影术后胰腺炎的预防[J].中华胰腺病杂志,2011,11(5):326-328.
- [12] 林涛,周毅,王钧,等.吡罗昔辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究[J].中华消化内镜杂志,2012,29(4):185-187.
- [13] Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15): 1414-1422.
- [14] Gross V, Leser HG, Heinisch A, et al. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis [J]. *Hepato-gastroenterology*, 1993, 40(6): 522-530.
- [15] Makela A, Kuusi T, Schroder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1997, 57(5): 401-407.
- [16] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:1359-1361.

(收稿日期:2014-07-15 修回日期:2014-09-22)

(上接第 4321 页)

- the effect of beta2-microglobulin on articular chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(11): 1336-1342.
- [8] 王宓,王梅,甘良英,等.血液透析患者血浆胎球蛋白 A 水平及其与血管钙化的关系 [J]. *中国血液净化*, 2007, 6

(5):263-266.

- [9] 蔡宏,严玉澄,陆任华.腹主动脉钙化评分可预估血液透析患者的冠状动脉钙化程度 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(4): 189-194.

(收稿日期:2014-06-10 修回日期:2014-09-22)