

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.020

吲哚美辛预防老年胆总管结石患者 ERCP 术后胰腺炎的疗效分析

陈月莉,张建国,王昭月
(航空总医院消化内科,北京 100012)

[摘要] **目的** 探讨吲哚美辛在老年胆总管结石患者经内镜逆行胆胰管造影(ERCP)术后胰腺炎中的应用价值。**方法** 将 90 例老年胆总管结石患者按照随机数表法分为观察组与对照组,每组 45 例。两组均接受常规的 ERCP 方案进行治疗,其中,对照组患者在术前使用地西洋、哌替啶、山莨菪碱,观察组患者在对照组的基础上术前加用吲哚美辛。比较分析两组治疗效果。**结果** 观察组术中胃蠕动次数、手术时间均明显低于对照组($P < 0.05$)。术后 6、24 h,观察组血清淀粉酶水平明显低于对照组($P < 0.05$)。术后 24 h,观察组血清 C 反应蛋白(CRP)与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组胰腺炎及高淀粉酶血症的发生率、不良反应发生率均明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 吲哚美辛能有效减少术中胃蠕动次数、术后高淀粉酶血症与急性胰腺炎发生率,降低血清炎症因子水平,不良反应少,值得应用。

[关键词] 吲哚美辛;胆总管结石;经内镜逆行胆胰管造影;胰腺炎;老年人

[中图分类号] R575.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1212-03

Effect analysis of indometacin for preventing pancreatitis after ERCP surgery in patients with common bile duct stones

CHEN Yueli, ZHANG Jianguo, WANG Zhaoyue

(Department of Gastroenterology, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of indomethacin in pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography(ERCP) in the patients with choledocholithiasis. **Methods** Ninety elderly patients with choledocholithiasis were divided into the observation group and control group according to the random number table method, 45 cases in each group. The two groups received the therapy of conventional ERCP scheme. The control group used diazepam, pethidine and anisodamine before operation. The observation group was preoperatively added with indomethacin on the basis of the control group. The therapeutic effects were analyzed and compared between the two groups. **Results** The number of intraoperative gastric peristalsis and operation time in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). The level of serum amylase at postoperative 6, 24 h in the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The level of serum CRP and MMP-9 at postoperative 24 h in the observation group was significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). The incidence rates of pancreatitis and hyperamylasemia in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Indomethacin can effectively reduce the number of intraoperative gastric peristalsis, postoperative hyperamylasemia and incidence rate of acute pancreatitis, reduces the level of serum inflammatory factors, and has fewer adverse reactions, which is worthy of application.

[Key words] indomethacin; choledocholithiasis; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; pancreatitis; elderly

胆总管结石属于临床常见的一种疾病,多发于老年人。随着近年来人们饮食习惯发生较大的变化,老年胆总管结石患者的发病人数呈逐渐上升的趋势,需要给予高度重视。目前,治疗老年胆总管结石的主要方法为经内镜逆行胆胰管造影(ERCP)手术疗法^[1]。ERCP 手术具有创伤较小及术后康复较快等特点,在临床上日益受到人们的关注,并得到广泛的应用^[2-3]。然而,ERCP 术后患者容易发生急性胰腺炎及胆管炎等并发症,直接影响患者的预后及生存质量^[4]。有研究表明,ERCP 术后发生以腹痛、淀粉酶上升等为主要表现的胰腺炎与手术操作者的经验、胆胰壶腹(Oddi)括约肌功能紊乱、患者年龄等因素密切相关^[5]。吲哚美辛是一种重要的非甾体类抗炎药物,在预防急性胰腺炎中可能存在一定的应用价值。本文主要探讨吲哚美辛在老年胆总管结石患者 ERCP 术后胰腺炎中的预防效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择本院 2014 年 2 月至 2016 年 11 月收治的行 ERCP 治疗的老年胆总管结石患者 90 例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,各 45 例。其中,观察组患者男 29 例,女 16 例;平均年龄(65.4±1.5)岁;合并胆囊结石 7 例、胆囊切除后胆总管

结石 5 例。对照组患者男 30 例,女 15 例;平均年龄(65.8±1.7)岁;合并胆囊结石 6 例、胆囊切除后胆总管结石 4 例。两组患者在性别、年龄与 ERCP 操作等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合胆总管结石的临床诊断标准^[6],经 CT 及肝功能等检查确诊,且年龄大于或等于 60 岁;(2)行 ERCP 术的患者;(3)术前血清淀粉酶均在正常范围;(4)知情同意接受本研究。排除标准:(1)合并其他重要器官疾病者;(2)存在胰腺炎与高淀粉酶血症病史者;(3)存在吲哚美辛治疗禁忌者;(4)术前严重胆道感染者;(5)术前 1 周服用过非甾体类抗炎药物者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均采用 ERCP 术式治疗。两组患者在 ERCP 术前给予禁食 10 h,开展心、肝、肺、肾与凝血功能评估;行碘过敏性的试验,结合试验结果合理选择造影剂,试验结果呈阴性者则运用泛影葡胺,试验结果呈阳性者则运用优维显;在术前的 10 min 肌内注射地西洋(天津金耀药业有限公司,批准文号:国药准字 H12020957,规格 2 mL:10 mg)10 mg、山莨菪碱[上海现代哈森(商丘)药业有限公司,批准文号:国药准字 H20044606,规格 1 mL:10 mg]10 mg、哌替啶(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字 H42022074,规格

1 mL : 50 mg)100 mg。观察组患者 ERCP 术前使用上述方法的同时,在术前 45 min 直肠内给予吡哌美辛栓(江苏远恒药业有限公司,批准文号:国药准字 H32023327,规格:0.1 g)100 mg。两组患者行 ERCP 术后均给予禁食、禁水 24 h,并静脉给予补充液体、电解质及能量,胃肠减压与保护胃肠黏膜等进行常规治疗。

1.2.2 观察指标及疗效评判 (1)观察两组患者手术中胃蠕动次数与手术时间。(2)观察两组患者术前、术后 6、24 h 血清淀粉酶水平,采用速率法测定。(3)观察两组患者术后高淀粉酶血症与胰腺炎发生率。胰腺炎诊断标准:术后持续性胰腺炎相关性腹痛,持续至术后 24 h 以上,血清淀粉酶超出正常值 3 倍及以上。高淀粉酶血症诊断标准:血清淀粉酶大于 110 U/L,未出现腹痛、发热、恶心呕吐等其他症状。(4)观察两组患者术前及术后 24 h 血清 C 反应蛋白(CRP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,操作步骤严格按照 CRP、MMP-9 检测试剂盒(上海彩佑生物发展有限公司)说明书执行。(5)记录两组患者不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者术中胃蠕动次数与手术时间的比较 观察组患者术中胃蠕动次数、手术时间均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者术中胃蠕动次数与手术时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术中胃蠕动次数(次)	手术时间(min)
观察组	45	1.5 ± 0.4 ^a	35.3 ± 5.2 ^a
对照组	45	4.4 ± 0.7	49.6 ± 8.3

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.2 两组患者血清淀粉酶的比较 两组患者术前血清淀粉酶水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 6、24 h,观察组患者血清淀粉酶水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者血清淀粉酶的比较($\bar{x} \pm s, c \cdot U^{-1} \cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 6 h	术后 24 h
观察组	45	54.2 ± 11.7	83.8 ± 17.5 ^a	70.3 ± 21.6 ^a
对照组	45	55.4 ± 12.2	123.6 ± 25.7	111.7 ± 32.5

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.3 两组患者术后胰腺炎与高淀粉酶血症发生率的比较 观察组患者胰腺炎、高淀粉酶血症的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者术后胰腺炎与高淀粉酶血症发生率的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胰腺炎	高淀粉酶血症
观察组	45	1(2.2) ^a	1(2.2) ^a
对照组	45	7(15.6)	3(6.7)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

表 4 两组患者血清 CRP 与 MMP-9 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)		MMP-9(ng/mL)	
		术前	术后 24 h	术前	术后 24 h
观察组	45	117.6 ± 9.8	93.6 ± 7.3 ^a	103.2 ± 8.5	87.7 ± 6.2 ^a
对照组	45	118.5 ± 10.2	101.4 ± 6.5	104.4 ± 9.1	96.1 ± 7.7

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.4 两组患者血清 CRP 与 MMP-9 水平的比较 两组患者

术前血清 CRP 与 MMP-9 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 24 h,观察组患者血清 CRP 与 MMP-9 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组患者不良反应的比较 观察组患者不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应的比较

组别	<i>n</i>	恶心呕吐 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	低血压 [<i>n</i> (%)]	躁动 [<i>n</i> (%)]	不良反应 发生率(%)
观察组	45	1(2.2)	1(2.2)	1(2.2)	1(2.2)	8.8 ^a
对照组	45	5(11.1)	5(11.1)	2(4.4)	3(6.7)	33.3

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

3 讨 论

胆总管结石是老年人的常见疾病,此病容易引发较为严重的胆道并发症,直接威胁老年患者的身心健康^[7]。传统开腹手术疗法在治疗老年胆总管结石患者中虽然可取得一定的疗效,但是存在手术创伤比较大、术后机体康复慢、术后并发症多等缺陷,致使传统开腹手术疗法在临床应用上受到限制^[8-9]。相关研究显示,ERCP 治疗老年胆总管结石患者疗效较好^[10]。也有研究显示,行 ERCP 术后患者可能会发生急性胰腺炎与高淀粉酶血症等并发症,不利于患者的手术预后^[11]。

诱发 ERCP 术后胰腺炎的因素比较多,比如反复插管诱发的局部水肿、胰管引流不畅、炎症反应及由感染、化学因素等引起的损伤等^[12]。虽然 ERCP 术后胰腺炎的诱发因素比较多,但是主要因素可能是乳头插管所致的 Oddi 括约肌痉挛、乳头水肿使胰液引流受阻。这是因为 Oddi 括约肌痉挛、乳头水肿使胰酶在体内分泌不畅,会导致人体腺泡细胞中的酶原颗粒逐渐聚积,进而在人体大腺泡中和溶酶体进行融合,不断激活胰腺腺泡中的尚没有成熟的胰蛋白酶,发生胰腺本身的自体消化现象。近年来,也有研究认为,患者乳头切开时造成的组织受损会激活胰酶应激性。术中造影剂若运用不恰当,也会诱发胰管压力急剧上升,损伤胰腺组织,进而提高患者术后胰腺炎的发生率。为此,针对上述引发急性胰腺炎的危险因素,在临床上可以运用生长抑素松弛 Oddi 括约肌,以及采用非甾体类抗炎药来预防炎症反应等多种措施以降低胰腺炎的发生率。目前预防术后急性胰腺炎的发生尚无特效的预防措施,积极探索有效预防急性胰腺炎发生的方案显得尤为必要。

非甾体类抗炎药物是一类具有环氧化酶抑制活性药物的总称,具有良好的抗炎、镇痛及退热功效。吡哌美辛则是一种常见的非甾体类抗炎药物,是环氧化酶的一种非选择性的抑制剂。有研究显示,吡哌美辛在胰腺炎损伤组织中能够降低中性粒细胞的聚集,可抑制中性粒细胞发生活化,降低炎症反应,进而能够阻碍胰腺炎的发生和发展。本研究对观察组于术前运用吡哌美辛,研究结果显示:观察组患者术中胃蠕动次数、手术时间均明显低于对照组;术后 6、24 h,观察组患者血清淀粉酶水平明显低于对照组;观察组患者胰腺炎的发生率明显低于对照组;观察组患者高淀粉酶血症的发生率明显低于对照组;术后 24 h,观察组患者血清 CRP 与 MMP-9 水平明显低于对照组;观察组患者不良反应发生率明显低于对照组。这表明吡哌美辛能够明显降低胰酶水平,降低炎症因子表达水平,减轻胰腺组织损伤,不良反应少。本研究结论与 LUO 等^[13]的研究观点一致,证实了术前应用吡哌美辛预防老年胆总管结石患者 ERCP 术后胰腺炎的效果。

综上所述,在常规的 ERCP 手术方案的基础上术前加用吡哌美辛能有效减少术中胃蠕动次数,缩短手术时间,减少术后高淀粉酶血症与急性胰腺炎发生率,降低血清炎症因子水平,不良反应少,值得推广。

参考文献

- [1] 付晓林,赵竑,乔强,等.熊去氧胆酸治疗 ERCP 术后复发性胆总管结石患者疗效观察[J].中国冶金工业医学杂志,2016,33(1):27-28.
- [2] KATSINELOS P, LAZARAKI G, CHATZIMAVROUDIS G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2 715 cases performed by a single endoscopist[J]. *Ann Gastroenterol* 2014, 27(1): 65-72.
- [3] 林蕤,顾卫,黄慧.间苯三酚预防胆总管结石 ERCP 术后胰腺炎的效果[J].海南医学,2016,27(12):1960-1962.
- [4] CONCEPCIÓN-MARTÍN M, GÓMEZ-OLIVA C, JUANES A, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(10):851-856.
- [5] 翟莉莉,黄坤,于久飞.吡啶美辛栓预防内镜逆行胆胰管造影术胆总管取石术后胰腺炎的研究[J].中国医药,2016,11(6):836-838.
- [6] AHMAD D, LOPEZ KT, ESMADI M A, et al. The effect of indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(3):338-342.
- [7] 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]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(5):602-609.
- [8] 彭晓斌,王小云,吴高珏,等.吡啶美辛栓对 ERCP 术后血清淀粉酶、炎症因子和免疫功能的影响[J].海南医学院学报,2016,22(19):2290-2293.
- [9] TRIKUDANATHAN G, ARAIN M A, ATTAM R, et al. Advances in the endoscopic management of common bile duct stones [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(9):535-544.
- [10] 刘云燕,丁百静,陈明镔,等.吡啶美辛栓预防高危人群发生内镜逆行胆胰管造影术后胰腺炎给药时机的前瞻性研究[J].中国内镜杂志,2016,22(3):23-28.
- [11] ELKHATIB I, SAVIDES T J. Endoscopic papillary balloon dilation versus sphincterotomy for removal of small common bile duct stones in young patients: unresolved issues for an expanding technique[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(5):902-904.
- [12] ELMUNZER B J, SCHEIMAN J M, LEHMAN G A, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(15):1414-1422.
- [13] LUO H, ZHAO L, LEUNG J, et al. Routine pre-procedural rectal indomethacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2293-2301.

(收稿日期:2017-10-21 修回日期:2017-12-16)

(上接第 1211 页)

参考文献

- [1] IMRAY C, WRIGHT A, SUBUDHI A, et al. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6):467-484.
- [2] WEST J B. Con: headache should not be a required symptom for the diagnosis of acute mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(1):23-25.
- [3] NUSSBAUMER-OCHSNER Y, SCHUEPFER N, SIEBENMANN C, et al. High altitude sleep disturbance monitored by actigraphy and polysomnography[J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(3):229-236.
- [4] MODESTI P A, RAPI S, PANICCIA R, et al. Index measured at an intermediate altitude to predict impending acute mountain sickness[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(10):1811-1818.
- [5] WINDSOR J S, RODWAY G W. Con: pulse oximetry is useful in predicting acute mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(4):442-443.
- [6] HSU T Y, WENG Y M, CHIU Y H, et al. Rate of ascent and acute mountain sickness at high altitude[J]. *Clin J Sport Med*, 2015, 25(2):95-104.
- [7] WAGNER D R, FRY J P. Oximetry fails to predict acute mountain sickness or summit success during a rapid ascent to 5640 meters[J]. *Wilderness Environ Med*, 2012, 23(2):114-121.
- [8] LEICHTFRIED V, BASIC D, BURTSCHER M, et al. Diagnostics and prediction of the occurrence of acute mountain sickness measuring oxygen saturation-independent of absolute altitude? [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1):435-442.
- [9] MANDOLESI G, AVANCINI G, BARTESAGHI M A, et al. Long-Term monitoring of oxygen saturation at altitude can be useful in predicting the subsequent development of moderate-to-severe acute mountain sickness[J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(4):384-391.
- [10] FAULHABER M, WILLE M, GATTERER H, et al. Resting arterial oxygen saturation and breathing frequency as predictors for acute mountain sickness development: a prospective cohort study [J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(3):669-674.
- [11] SCHULTZ M G, CLIMIE R E, SHARMAN J E. Ambulatory and central haemodynamics during progressive ascent to high-altitude and associated hypoxia[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(12):705-710.
- [12] KOEHLE M S, GUENETTE J A, Warburton D O. Heart rate variability and the diagnosis of mild-to-moderate acute mountain sickness[J]. *Eur J Emerg Med*, 2010, 17(2):119-122.
- [13] BHAUMIK G, DASS D, BHATTACHARYYA D, et al. Heart rate variability changes during first week of acclimatization to 3 500 m altitude in Indian military personnel [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2013, 57(1):16-22.

(收稿日期:2017-10-20 修回日期:2017-12-04)