doi:10.11659/jjssx.02E018039

·临床研究·

吲哚美辛栓预防十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术后胰腺炎的作用

武向鹏,崔 薇,武向丽,温桂海,李恩君,连晓华 (邯郸市中心医院普外六科,河北 邯郸 056001)

[摘 要] **目的** 探讨吲哚美辛栓预防十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术后胰腺炎的作用。**方法** 选择2012年9月至2017年1月在我院诊治的胆总管结石患者144例,根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组,各72例。所有患者都给予十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石治疗,观察组在术前30 min给予吲哚美辛栓剂100 mg直肠内置入,对照组不予以吲哚美辛栓剂干预,记录2组患者预后情况。**结果** 所有患者顺利完成手术,观察组与对照组的手术时间分别为(41.87±5.62)min和(43.29±7.14)min,2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组与对照组术后胰腺炎发生率分别为5.6%和18.1%,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组的胰腺炎发生级别也低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者术后穿孔、出血、胆管炎发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),所有并发症经过对症处理后好转,无死亡病例。2组患者术后4 h的疼痛评分、CRP值高于本组术前与术后24 h($P<0.05$),且观察组术后4 h、24 h疼痛评分、CRP值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石治疗胆总管结石具有很好的应用可行性与安全性,应用吲哚美辛栓能缓解疼痛,抑制炎症因子的释放,减少术后胰腺炎的发生。

[关键词] 十二指肠乳头小切开;球囊扩张取石;胆总管结石;胰腺炎
[中图分类号] R657.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-05-13

Effects of indomethacin suppositories on prevention of pancreatitis after small incision of duodenal papilla combined with balloon dilatation

WU Xiang-peng, CUI Wei, WU Xiang-li, WEN Gui-hai, LI En-jun, LIAN Xiao-hua (Department of General Surgery, Handan Central Hospital, Handan Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of indomethacin suppositories on prevention of pancreatitis after small incision of duodenal papilla combined with balloon dilatation. **Methods** From September 2012 to January 2017, 144 patients with common bile duct stones in our hospital were selected and randomly divided into this study, and they were divided into the observation group ($n=72$) and the control group ($n=72$) according to draw lots. All patients were given small incision of duodenal papilla combined with balloon dilatation treatment; the observation group was given 100 mg indomethacin suppositories transrectally in 30 minutes before operation, the control group was not given any drugs, and the prognosis of two groups were recorded. **Results** All patients underwent the operation successfully, and the operation time in the observation group and the control group was (41.87±5.62) minutes and (43.29±7.14) minutes respectively, and there was no statistical significance compared between the two groups ($P>0.05$). After operation, the incidences of pancreatitis in the observation group and the control group were respectively 5.6% and 18.1%, and the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). And the level of pancreatitis in the observation group was also lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidences of postoperative perforation, bleeding and cholangitis between the two groups ($P>0.05$). All complications were improved after symptomatic treatment, and there were no deaths. The pain scores and CRP values in the two groups for 4 hours after operation were higher than those of preoperative and postoperative 24 hours ($P<0.05$), and the pain scores and CRP values 4 hours and 24 hours after the operation in the observation group were also lower than those of the control group and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The small incision of duodenal papilla combined with balloon dilatation in the treatment of common bile duct stones is of great feasibility and safety in application and indomethacin suppositories can reduce the incidence of pancreatitis, relieve postoperative pain, and inhibit the release of inflammatory factors.

Keywords: small incision of duodenal papilla; stone removal with balloon dilation; common bile duct stone; pancreatitis

胆总管结石是胆道外科常见病、多发病,在我国的发病率越来越高[1-4]。胆总管结石的传统治疗方法为开腹胆总管切开取石联合T管引流术,治疗成功率比较高,但是对于患者的创伤比较大,导致患者术后恢复比较慢[5]。随着医学技术的发展,十二指肠内镜因其微创、高效的优势,在胆总管结石的治疗中占有重要的位置,特别是十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术能避免Oddi括约肌切开,有效减少穿孔、出血等并发症,减少术后反流性胆管炎发生率[6-11]。非甾体类抗炎药具有易于使用、物美价廉、副作用较少等优

[通信作者]武向鹏,E-mail:hdwxp1890@163.com

点[12]。本文具体探讨了非甾体类抗炎药吲哚美辛栓预防十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术后胰腺炎的作用,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2012年9月至2017年1月在我院诊治的胆总管结石患者144例作为研究对象。纳入标准:术前经过CT或MRI证实为胆总管结石;具有手术指征;有非甾体类抗炎药禁忌证患者;临床表现为黄疸、右上腹或剑突下疼痛、发热等症状。排除标准:妊娠与哺乳期妇女;合并胰、胆管恶性肿瘤者;无法耐受内镜治疗者;严重凝血机制障碍及出血性疾病者。根据随机信封抽签原则分为观察组与对照组,各72例。2组患者一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。本研究经医院伦理委员会同意,患者知情并同意。

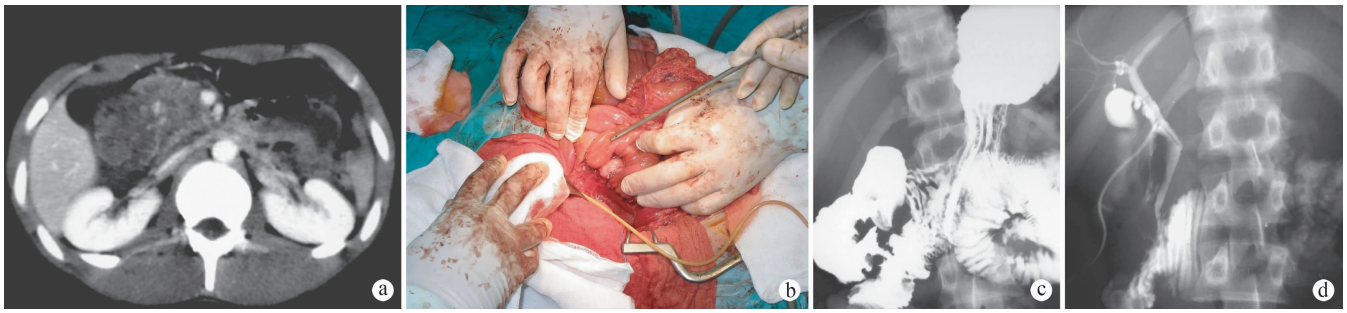
1.2 方法

所有患者都给予十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石治疗,均由熟练的高年资内镜医师操作手术。手术前空腹8~12 h,于术前15 min肌肉注射哌替啶50 mg、地西泮10 mg、山莨菪碱10 mg。观察组在术前30 min予以非甾体类抗炎药-吲哚美辛栓剂100 mg直肠内置入。对照组不给予吲哚美辛栓剂干预。

患者取平卧位,插入十二指肠镜入十二指肠降段,记录十二指肠乳头形态等指标,使用十二指肠乳头括约肌切开刀与导丝配合进行插管,记录胆总管形态等指标,以导丝作为支撑引导,从乳头开口开始沿乳头纵轴方向逐步切开,电凝止血。将取石网篮插入胆总管,将结石套入网篮内后取出。选择取石球囊顺导丝置入胆总管上段,球囊充盈,直视下扩张十二指肠乳头括约肌,充分扩张开十二指肠乳头括约肌。放置胆道外引流管于胆总管上端,固定后进行引流。所有患者术后禁水6 h、禁食12 h,术后积极监测生命体征,术后应用抗生素2 d。典型病例资料见图1。

表1 2组患者一般资料对比($n=72$)

组别	性别(男/女,例)	结石直径(mm)	年龄(岁)	身体质量指数(kg/m^2)	结石数量(个)
观察组	42/30	14.78±2.41	56.22±4.81	23.76±2.41	2.28±0.44
对照组	40/32	14.43±3.12	56.83±3.78	23.77±3.78	2.21±0.52
t/χ^2	0.214	0.374	0.410	0.078	0.172
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05



a:CT示胆总管结石;b:十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石;c:术后20 d行上消化道造影,无病理发现;d:术中重建后胆道成像显示造影剂通过,患者痊愈

图1 典型病例资料

1.3 观察指标

观察指标:①记录2组患者术后1周胰腺炎发生情况,如术后发生明显的恶心、呕吐、腹痛、发热等腹部体征,或发生其他影像学检查与血淀粉酶检查提示的胰腺炎表现。腹痛,血清淀粉酶水平升高但小于正常水平的2倍为1级;腹痛,血清淀粉酶水平大于或等于正常水平2倍但小于3倍为2级;腹痛伴血清淀粉酶水平大于或等于正常水平3倍为3级;出血坏死性胰腺炎、胰腺假性囊肿,需要清创手术或外科引流治疗为4级。②记录2组术后1周其他并发症发生情况,包括穿孔、出血、胆管炎等。③疼痛评定,在术前、术后4 h与24 h采用视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)进行评估,分数越高,疼痛越严重。④记录与测定术前、术后4 h与24 h的C反应蛋白(CRP)值,抽取患者2 mL新鲜血液,送至检验中心由专业检测人员应用HITACH7600型全自动生化分析仪进行检测。

1.4 统计学方法

选择SPSS 22.00统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验与轶和检验进行分析比较,检验水准为$\alpha=0.05$,$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺炎发生情况比较

观察组与对照组的手术时间分别为(41.87±5.62)min 和(43.29±7.14)min,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组与对照组术后胰腺炎发生率分别为5.6%和18.1%,观察组低于对照组($P<0.05$),且观察组的胰腺炎发生级别也低于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 2组术后胰腺炎发生情况比较[$n=72$,例(%)]

组别	1级	2级	3级	4级	合计
观察组	2(2.8)	1(1.4)	1(1.4)	0(0)	4(5.6)
对照组	5(6.9)	3(4.2)	3(4.2)	2(2.8)	13(18.1)
Z/χ^2		3.552			4.782
P		0.023			0.014

2.2 其他并发症发生情况比较

2 组患者术后穿孔、出血、胆管炎发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),并发症都经过对症处理后好转,无死亡病例,见表3。

表3 2组术后其他并发症发生情况比较[$n=72$,例(%)]

组别	胆管炎	出血	穿孔
观察组	2(2.8)	1(1.4)	0(0)
对照组	1(1.4)	1(1.4)	1(1.4)
χ^2	0.045	0.000	0.032
P	0.933	1.000	0.978

2.3 疼痛评分比较

2 组患者术后 4 h 的疼痛评分高于术前与术后 24 h($P<0.05$),观察组术后 4 h、24 h 疼痛评分也都低于对照组($P<0.05$),见表4。

表4 2组患者手术前后疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$,$n=72$,分)

组别	术前	术后4 h	术后24 h
观察组	1.58±0.67	3.40±1.38*#	2.31±0.56*
对照组	1.52±0.65	5.38±1.45*#	3.20±1.25*
t	0.231	5.835	4.863
P	0.781	0.009	0.012

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后 24 h 比较,$P<0.05$

2.4 CRP 对比值比较

2 组患者术后 4 h 的 CRP 值高于本组术前与术后 24 h($P<0.05$),观察组术后 4 h、24 h 的 CRP 值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表5 2组患者手术前后 CRP 值比较($\bar{x}\pm s$,$n=72$,mg/L)

组别	术前	术后4 h	术后24 h
观察组	9.45±2.41	24.55±5.10*#	14.59±7.13*
对照组	10.01±3.56	46.29±4.78*#	27.49±8.42*
t	0.521	9.145	5.787
P	0.344	0.000	0.009

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与术后 24 h 比较,$P<0.05$

3 讨论

胆总管结石是临床的常见病、多发病,随着年龄增长,其发病率明显升高。虽然一些小的结石可以自行排除,但是绝大多数结石需要手术取石治疗。特别是胆总管结石可导致胆汁排泄不畅,易引起胆汁细菌滋生,严重时可引发梗阻化脓性胆管炎、重症胰腺炎等,甚或导致患者死亡。开腹胆总管切开取石联合 T 管引流术为胆总管结石的主要治疗方法,但是存在恢复时间长、手术创伤大及并发症发生率高等缺点[13]。术后胰腺炎在临床上依然比较常见,其发生原因多与 Oddis 括约肌痉挛受到刺激、十二指肠乳头水肿、机械性损伤等有关,可造成胆汁或胰液反流,严重影响手术效果。随着微创技术的发展,内镜下乳头括约肌切开取石术得到了广泛应用,但是可能引起出血、乳头括约肌受损、穿孔等并发症[14]。十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术可以局部麻醉下减轻胆道压力从而有效控制胆系感染,也具有保护乳头括约肌功能等优势,无需放置 T 管[15]。研究表明内镜下留置胰管支架引流联合非甾体类抗炎药可降低胰腺炎的发生率,不过由于胰管支架的置入技术要求高、费用也比较昂贵,在临床上很难推广应用[16]。

本研究显示,观察组与对照组术后胰腺炎发生率分别为5.6%和18.1%,观察组低于对照组,且观察组的胰腺炎发生级别也低于对照组;2 组术后穿孔、出血、胆管炎发生率对比差异无统计学意义,所有并发症经过对症处理后好转,无死亡病例,表明应用吲哚美辛能减少术后胰腺炎的发生,且并不会增加其他并发症的发生率。术后胰腺炎是十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术后的主要并发症,主要病因在于乳头水肿或痉挛致胰管排泄通道受阻,具有一定的致死性[17-19]。药物预防的目标是降低胰腺内胰酶的水平,预防胰酶与溶酶体水解酶在细胞内的局部融合,阻断胰酶炎症瀑布效应的激活链,降低术后 Oddi 括约肌压力[20]。生长抑素主要通过直接抑制消化酶的分泌来达到影响胰腺的外分泌功能的目的,但是在胰腺炎高危患者中预防性短期使用生长抑素很难能降低胰腺炎的发生率[21]。非甾体类抗炎药能持续降低 Oddi 括约肌的基础张力,可减少细胞内溶酶体酶的释放。吲哚美辛为临床广泛应用的非甾体类抗炎药之一,其在临床应用中能减轻炎症反应[22]。

球囊扩张的优势是保留乳头括约肌功能,能有效预防结石复发,但是也可导致患者术后功能恢复比较慢,且在围手术期伴随有一定的疼痛状况[23]。本研究显示 2 组术后 4 h 的疼痛评分高于术前与术后 24 h,观察组术后 4 h、24 h 疼痛评分也都低于对照组,主要原因在于吲哚美辛经直肠给药的方式简单易行,患者的应激反应比较小,可避免术前禁食的矛盾,而且可以

降低胃肠道的不良反应,缓解患者的不适,从而有利于缓解疼痛。同时十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石术行可减少对胰管的刺激,保留了十二指肠乳头括约肌功能,也有利于缓解疼痛[24]。

吲哚美辛具有良好的镇痛、抗炎等作用,其可通过诱导胰腺腺泡细胞的凋亡来减轻炎症反应,还可抑制细氧自由基和炎症介质产生,减轻全身的炎症反应[25]。有研究表明吲哚美辛能够通过抑制氧自由基而抑制炎症因子的释放,也可减轻级联反应中胰酶的自身活化抑制胰腺炎的发生[26]。本研究显示2组术后4 h的CRP值高于术前与术后24 h,观察组术后4 h、24 h的CRP值也都低于对照组,也表明吲哚美辛的应用能有效抑制炎症反应。

综上,十二指肠乳头小切开联合球囊扩张取石治疗胆总管结石具有很好的应用可行性与安全性,吲哚美辛栓的应用能减少术后胰腺炎的发生,缓解疼痛,抑制炎症因子的释放,有很好的应用效果。由于纳入研究数量较少,结果具有局限性,而且本研究仅从近期并发症方面探讨吲哚美辛的临床应用疗效,对于其远期疗效的研究仍有待进一步开展。

[参考文献]

[1] Majidi S,Golembioski A,Wilson SL,et al. Acute pancreatitis:etiology,pathology,diagnosis,and treatment[J]. South Med J,2017,110(11):727-732.

[2] Somani P,Sunkara T,Sharma M. Role of endoscopic ultrasound in idiopathic pancreatitis[J]. World J Gastroenterol,2017,23(38):6952-6961. doi:10.3748/wjg.v23.i38.6952.

[3] 周世文,刘 斌,石向阳,等. 吲哚美辛对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.

[4] 杨新弘. 吲哚美辛栓术前术后塞肛预防ERCP术后患者发生急性胰腺炎临床效果观察[J]. 内科,2017,12(3):399-401. doi:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.03.35.

[5] 尹福忠,师水生. 生长抑素联合吲哚美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的作用[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(5):358-359. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.05.014.

[6] Xu XD,Chen B,Dai JJ,et al. Minor endoscopic sphincterotomy followed by large balloon dilation for large choledocholith treatment[J]. World J Gastroenterol,2017,23(31):5739-5745. doi:10.3748/wjg.v23.i31.5739.

[7] McPherson SJ,O'Reilly DA,Sinclair MT,et al. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals:findings from a national quality of care study[J]. Br J Radiol,2017,90(1080):20170224.

[8] 苏秀丽,高 强,张英剑. 吲哚美辛栓剂预防经内镜逆行胰胆管取石术后胰腺炎的疗效观察[J]. 中国内镜杂志,2015,21(4):411-413. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2016.11.011.

[9] 唐 敏,陶 莉,方倩倩,等. 吲哚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. doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.031.

[10] Okamoto H,Miura K,Itakura J,et al. Current assessment of choledochoduodenostomy:130 consecutive series[J]. Ann R Coll Surg Engl,2017,99(7):545-549. doi:10.1007/s10396-007-0142-2.

[11] Shen YH,Yang LQ,Yao YL,et al. Dilation time in endoscopic papillary balloon dilation for common bile duct stones[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech,2017,27(5):351-355. doi:10.1097/SLE.0000000000000431.

[12] 韩耀震,聂占国,雷 婷,等. 吲哚美辛栓预防ERCP术后胰腺炎的随机对照研究[J]. 胃肠病学,2016,21(9):545-548. doi:10.3969/j.issn.1008-7125.2016.09.008.

[13] Shaikh AR,Ali SA,Munir A,et al. Single incision laparoscopic cholecystectomy with conventional instruments and ports:Initial experience at tertiary care public sector Hospital[J]. Pak J Med Sci,2017,33(3):654-658.

[14] 宗 伟,俞 晨,崔建辉,等. 吲哚美辛栓直肠给药预防ERCP术后胰腺炎的临床分析[J]. 陕西医学杂志,2014,43(8):984-985. doi:10.3969/j.issn.1000-7377.2014.08.021.

[15] Aghdassi AA,Schneider A,Kahl M,et al. Analysis of lifestyle factors in patients with concomitant chronic pancreatitis and liver cirrhosis[J]. Pancreatology,2017,17(5):698-705.

[16] 邵佳亮,黎顺松,周小娟. 生长抑素联合吲哚美辛预防ERCP术后胰腺炎的研究[J]. 实用临床医学,2016,17(10):19-20. doi:10.13764/j.cnki.lcsy.2016.10.007.

[17] Joshi MR,Rupakheti S,Bohara TP,et al. Single stage management of concomitant cholelithiasis and choledocholithiasis[J]. JNMA J Nepal Med Assoc,2017,56(205):117-123.

[18] Hedström J,Nilsson J,Andersson R,et al. Changing management of gallstone-related disease in pregnancy:a retrospective cohort analysis[J]. Scand J Gastroenterol,2017,52(9):1016-1021.

[19] 刘云燕,丁百静,陈明锴,等. 吲哚美辛栓预防高危人群发生内镜逆行胰胆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. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2016.03.005.

[20] Badru F,Saxena S,Breeden R,et al. Optimal timing of cholecystectomy in children with gallstone pancreatitis[J]. J Surg Res,2017,7(215):225-230. doi:10.3969/j.issn.1009-6612.2004.03.020.

[21] Muraki T,Memis B,Reid MD,et al. Reflux-associated cholecystopathy:analysis of 76 gallbladders from patients with supra-Oddi union of the pancreatic duct and common bile duct(pancreatobiliary maljunction) elucidates a specific diagnostic pattern of mucosal hyperplasia as a prelude to carcinoma[J]. Am J Surg Pathol,2017,41(9):1167-1177. doi:10.1097/PAS.0000000000000882.

[22] 翟莉莉,黄 坤,于久飞. 吲哚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. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2016.06.014.

[23] 刘 菁. 吲哚美辛及硝酸甘油对ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的预防效果研究[J]. 北方药学,2016,13(7):56-57.

[24] Green R,Charman SC,Palser T. Early definitive treatment rate as a quality indicator of care in acute gallstone pancreatitis[J]. Br J Surg,2017,104(12):1686-1694. doi:10.1002/bjs.10578.

[25] Donatelli G,Dumont JL,Cereatti F,et al. Revision of biliary sphincterotomy by recut,balloon dilation or temporary stenting:comparison of clinical outcome and complication rate (with video)[J]. Endosc Int Open,2017,5(5):E395-E401. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01367.x.

[26] 詹 翔,周玉保,金 树,等. 吲哚美辛栓预防ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症临床效果研究[J]. 肝胆外科杂志,2016,24(6):409-412. doi:10.3969/j.issn.1006-4761.2016.06.004.

(编辑:左艳芳)