

吡哌美辛栓预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎有效性的系统评价再评价^Δ

赵成思^{1*}, 姚维杰², 彭波¹, 杨亚飞¹, 兰柱¹, 董桐桐¹, 史金平¹, 王佐正^{2#} (1. 宁夏医科大学临床医学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院肝胆外科, 银川 750004)

中图分类号 R453.9; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2114-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.12



摘要 目的:对吡哌美辛预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎(PEP)的有效性的系统评价进行再评价,为该药预防PEP提供可靠的循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和维普网,收集吡哌美辛预防PEP的系统评价,检索时限均为建库起至2020年11月。应用AMSTAR2量表、PRISMA声明和GRADE方法对纳入研究的方法学质量、报告质量和证据质量进行评价,并对PEP的预防有效性进行描述性分析。结果:最终得到23篇系统评价,其中中文12篇、英文11篇。22篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂能有效降低PEP的发生率;8篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂显著降低了中重度PEP的发生率;5篇系统评价显示,吡哌美辛相比于安慰剂可以降低患者术后高淀粉酶血症的发生率;3篇系统评价显示,吡哌美辛对PEP发生的高风险人群也有较好的预防效果。纳入系统评价的PRISMA得分在15.0~25.0之间;纳入系统评价的AMSTAR2方法学质量评价偏低,报告完整的关键条目为4、9、11、13;对纳入系统评价进行的GRADE证据质量评价结果显示,证据质量集中在低水平。结论:吡哌美辛在预防PEP方面具有一定效果。但由于所纳入文献整体证据质量不高,该结论需高质量临床研究进一步证实。

关键词 经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎;吡哌美辛;有效性;系统评价;再评价

- Dis, 2009, 16(2):399-407.
- [24] HARTZ S, GETSIOS D, TAO S, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation[J]. BMC Neurol, 2012, 12(2):1-12.
- [25] MACLAINE G, GETSIOS D, BLUME S, et al. Updated cost-effectiveness projections for donepezil in the treatment of patients with mild-to-moderately severe Alzheimer's disease in the UK[J]. Alzheimer's and Dementia, 2009, 5(4):409.
- [26] PERMSUWAN U, NIWATANANUN W, PIMKRAI A. Cost-utility analysis of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Thailand[J]. Value in Health, 2012, 15(7):648.
- [27] FUH J L, WANG S J. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23(1):73-78.
- [28] GETSIOS D, BLUME S, ISHAK K J, et al. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation[J]. Pharmacoeconomics, 2010, 28(5):411-427.
- [29] MESTERTON J, BY Å, SANDELIN R, et al. Cost-effectiveness of donepezil in Alzheimer's disease in Sweden [J]. Value in Health, 2009, 12(7):369.
- [30] CHEN T S, LANG H C. Cost-effectiveness analysis of donepezil and rivastigmine for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan[J]. Value in Health, 2013, 16(3):104.
- [31] CHYR L, YAPICI H, PADULA W. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease: an update[J]. Value in Health, 2018, 21(4):S206.
- [32] DA SILVA L R, VIANNA C M M, MOSEGUI G B, et al. Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil[J]. Braz J Psychiatry, 2019, 41(3):218-224.
- [33] ALMASRI D, LAI L. A markov chain analysis for comparing cost-effective pharmacotherapy in Alzheimer's disease[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(4):S36.
- [34] NICHOLS E, SZOEKE C E I, VOLLSET S E, et al. Global regional and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1):88-106.
- [35] 吴凡, 鲍亚玲, 赵炎军. 57家医院阿尔茨海默病患者用药情况[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1):63-67.

^Δ 基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划项目(No. 2021BEG03042, No. 2020BEG02002);宁夏回族自治区科技惠民专项项目(No. 2021CMG03013)

* 硕士研究生。研究方向:胰腺炎的诊治。电话:0951-6743245。E-mail: zcsym1@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:胰腺炎的诊治。电话:0951-6743245。E-mail: wangzuozheng2008@sina.com

(收稿日期:2021-03-09 修回日期:2021-06-02)

(编辑:刘明伟)

Effectiveness of Indomethacin Suppositories in the Prevention of Post-endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Reevaluation of Systematic Review

ZHAO Chengsi¹, YAO Weijie², PENG Bo¹, YANG Yafei¹, LAN Zhu¹, DONG Tongtong¹, SHI Jinping¹, WANG Zuozheng² (1. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Dept. of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To overview the systematic review on the effectiveness of indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP), and to provide reliable evidence-based reference for the prevention of PEP. **METHODS:** Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, CBM, CNKI, Wanfang database and VIP, systematic review on indomethacin in the prevention of PEP were collected during the inception to Nov. 2020. The methodological quality, report quality and evidence quality of the included studies were evaluated by AMSTAR2 scale, PRISMA statement and GRADE method. The effectiveness of PEP prevention was described. **RESULTS:** Finally, 23 systematic reviews were obtained, including 12 in Chinese and 11 in English. Twenty-two systematic reviews showed that compared with placebo, indomethacin could effectively reduce the incidence of PEP. Eight systematic reviews showed that indomethacin significantly reduced the incidence of moderate and severe PEP compared with placebo. Five systematic reviews showed that indomethacin could reduce the incidence of postoperative hyperamylasemia compared with placebo. Three systematic reviews showed that indomethacin also had a good preventive effect on people with high risk of PEP. PRISMA score of included systematic reviews ranged from 15 to 25. The quality evaluation of AMSTAR2 methodology included in systematic reviews was low, and the key items of complete report were 4, 9, 11 and 13. The GRADE evidence quality evaluation of the included systematic reviews showed that the quality of the evidence was concentrated in the low level. **CONCLUSIONS:** Indomethacin has a certain effect in the prevention of PEP, but the overall evidence quality of the included literatures is generally not high. It needs to be further validated by high-quality clinical research.

KEYWORDS Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; Indomethacin; Effectiveness; Systematic review; Reevaluation

急性胰腺炎是消化系统常见疾病,发病率逐年上升,其中重症急性胰腺炎病死率可达30%以上^[1]。通过对急性胰腺炎的发病机制的不断探索,经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)在急性胰腺炎的诊治中被广泛应用。伴随科技水平的提高,ERCP相关并发症的发生率不断降低,但ERCP术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)作为其中最危险的并发症,其发生率仍然较高,在高危人群中甚至高达30%^[2]。在一些前瞻性的研究中发现,围手术期给予直肠吲哚美辛栓可降低PEP发生的风险^[3-4]。基于这些研究结论,欧洲胃肠内镜学会(ESGE)指南(2014年)及日本肝胆胰外科学会(2015年)建议,对接受ERCP且无禁忌证的患者使用100 mg吲哚美辛栓直肠给药预防PEP^[5-6]。然而一些高质量的随机对照试验(RCT)并没有发现吲哚美辛栓在预防PEP中的显著效果,甚至安慰剂组患者的PEP发生率更低^[7-8]。这种相互矛盾的结论使得吲哚美辛在预防PEP中的有效性受到质疑。

系统评价作为循证医学重要的证据来源,可为临床治疗提供指导,因此许多学者尝试通过系统评价来评价吲哚美辛栓在预防PEP中的价值。但是众多相关的系统评价可能存在一定的报告缺陷,导致证据质量下降,可能对医务工作者造成误导。目前尚无吲哚美辛栓预防PEP的系统评价再评价的相关报道,因此本文将从方

法学质量、报告质量和证据质量等3个方面对相关系统评价进行再评价,旨在分析当前相关系统评价存在的不足,同时为吲哚美辛栓预防PEP提供更加可靠的循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 本文纳入关于吲哚美辛预防PEP的Meta分析/系统评价。

1.1.2 研究对象 研究对象为接受ERCP治疗的患者,患者年龄、性别、病程、病情不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予吲哚美辛栓,直肠给药;对照组患者给予安慰剂或空白对照,安慰剂的给药方式同试验组。

1.1.4 主要结局指标 本研究的主要结局指标包括PEP发生率、不良反应发生率、高淀粉酶血症发生率、高危人群PEP发生率、中重度PEP发生率、术前或术后用药与PEP发生的关系。需要说明的是,PEP和高淀粉酶血症都表现为淀粉酶水平增高,但PEP还伴有腹痛或者腹痛加重的症状,本文引入高淀粉酶血症相关指标是为了更全面地评价吲哚美辛的效果。

1.2 排除标准

本研究的排除标准包括:①重复发表的文献;②无法获取全文的文献;③以系统评价命名的综述;④非单一用药或笼统概况为非甾体抗炎药的文献;⑤网状Meta

分析;⑥非 Meta 分析/系统评价。

1.3 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库和维普网,收集吡哌美辛预防 PEP 的系统评价,检索时限均为各数据库建库起至 2020 年 11 月。检索采用主题词结合自由词的方式进行。中文检索词包括“胰腺炎”“吡哌美辛”“消炎痛”“非甾体抗炎药”“Meta 分析”“系统评价”“荟萃分析”“系统综述”等;英文检索词包括“pancreatitis”“indomethacin”“systematic review”“Meta-analysis”等。以 PubMed 为例,其具体检索策略示例见图 1。

检索步骤	检索策略
#1	pancreatitis [Mesh]
#2	pancreatitis [Title/Abstract]
#3	#1 OR #2
#4	indomethacin [Mesh]
#5	(indomethacin [Title/Abstract] OR(indometacin [Title/Abstract]) OR(NASAID [Title/Abstract]) OR(non-steroidal anti inflammatory drugs [Title/Abstract]))
#6	#4 OR #5
#7	meta-analysis [Publication Type]
#8	meta-analysis [Title/Abstract]
#9	systematic [Title/Abstract]
#10	review [Title/Abstract]
#11	#7 OR #8 OR (#9 AND #10)
#12	#3 AND #6 AND #11

图 1 PubMed 检索策略示例

Fig 1 PubMed retrieval strategy

1.4 文献筛选与资料提取

由 2 名评价者独立筛选文献,按照预先设计好的数据提取表进行数据提取。资料提取内容主要包括:第一作者、发表年份、发表期刊、研究对象、干预措施、质量评价工具、结局指标、主要结论等。

1.5 评价方法

1.5.1 纳入系统评价的报告质量评价 采用 PRISMA 声明评价纳入系统评价的报告质量,根据文献报告条目信息的完整程度进行评分^[9]。PRISMA 声明共包括 27 个评估条目,若文献报告了该条目信息则计 1 分,若该条目信息报告不全则计 0.5 分,若未报告该条目信息则计 0 分,满分共 27 分。PRISMA 规范得分 ≤ 15 分者为报告有相对严重的信息缺陷, $> 15 \sim 21$ 分者为报告有一定缺陷, $> 21 \sim 27$ 分者为报告相对完全^[10]。

1.5.2 纳入系统评价的方法学质量评价 采用 AMSTAR2 工具评价纳入系统评价的方法学质量,判断纳入文献是否符合条目标准。该标准包含条目分别为:①条目 1——研究的问题和纳入标准是否包含 PICOS? ②条目 2——是否有预先发表的方案? 研究与方案是否有明显偏倚? ③条目 3——作者是否解释了纳入的研究的设计类型? ④条目 4——是否使用了全面的文献检索策略? ⑤条目 5——是否进行了重复的研究筛选? ⑥条目

6——是否进行了重复的数据提取? ⑦条目 7——是否提供了排除文献的清单,并说明了排除理由? ⑧条目 8——是否详细描述了纳入研究? ⑨条目 9——是否使用了合理的工具评估每个纳入研究的偏倚风险? ⑩条目 10——是否报告了纳入研究的基金来源? ⑪条目 11——若进行了 Meta 分析,是否使用了恰当的方法对结果进行统计合并? ⑫条目 12——若进行了 Meta 分析,是否在结果中说明偏倚风险的影响? ⑬条目 13——若进行了 Meta 分析,是否在讨论中说明偏倚风险的影响? ⑭条目 14——是否在讨论中对异质性进行合理解释? ⑮条目 15——若进行了定量分析,是否对发表偏倚进行充分调查,并讨论其可能的影响? ⑯条目 16——是否报告了任何潜在的利益冲突? 针对上述条目分别作出是(Y)、部分是(PY)、否(N)的判断。其中关键条目为 2、4、7、9、11、13、15,其余为非关键条目。可信度等级评价指标如下:高等级为非关键条目不符合数 ≤ 1 ;中等级为非关键条目不符合数 > 1 ;低等级为关键条目不符合数 $= 1$;极低等级为关键条目不符合数 > 1 ^[11]。

1.5.3 纳入系统评价的证据质量评价 采用 GRADE 系统来评价纳入系统评价的主要结局指标的证据质量^[12]。对 GRADE 系统中所包括的 5 个降级因素(偏倚风险、不直接性、不精确性、不一致性和发表偏倚)进行综合评估,将证据等级分为 4 个等级,分别为高质量(不降级)、中等质量(降 1 级)、低质量(降 2 级)和极低质量(降 3 级)。

1.6 统计学方法

对 PEP 预防的有效性进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

通过检索数据库初步获得文献 309 篇,经过层层筛选后最终得到 23 篇文献^[13-35],其中中文 12 篇^[13-24],英文文献 11 篇^[25-35],详见图 2。

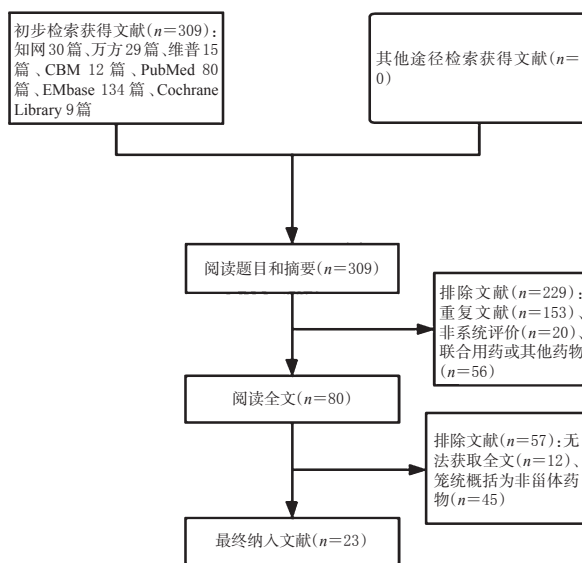


图 2 文献筛选流程图

Fig 2 Literature screening process

2.2 纳入系统评价的基本特征

纳入系统评价的基本特征见表1。

2.3 纳入系统评价的主要结局指标

2.3.1 PEP发生率 纳入的23篇系统评价都对PEP发生率的效应量进行了合并评价^[13-35]。其中22篇结果显示, 吗啡美辛栓相比安慰剂能显著降低PEP的发生率且很少出现安全事件^[13-31, 33-35]; 但是Feng等^[32]的研究显示, 吗啡美辛栓对PEP没有显示出显著的预防作用。

2.3.2 术前或术后用药与PEP发生的关系 2篇系统评价结果显示, 吗啡美辛栓在ERCP术前直肠给药对PEP的预防效果优于术后给药^[22, 29]。3篇系统评价结果显示, 吗啡美辛栓无论是术前还是术后给药都能降低PEP发生率, 两者比较差异无统计学意义^[13, 15, 20]。

2.3.3 高淀粉酶血症发生率 5篇系统评价将高淀粉酶血症发生率进行了合并评价, 结果显示, 吗啡美辛栓相比安慰剂可降低术后高淀粉酶血症的发生率^[14, 15, 17-19]。

2.3.4 不良反应发生率 2篇系统评价将不良反应发生情况进行了合并评价, 结果显示, 试验组与对照组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义^[13, 24]。

2.3.5 中重度PEP发生率 9篇系统评价将中重度PEP发生率进行了合并评价, 其中8篇系统评价显示, 吗啡美辛栓相比安慰剂可以降低中重度PEP的发生率^[16, 18-19, 23, 27, 30-31, 33]; 但是1篇系统评价显示, 试验组与对照组的中重度PEP发生率比较, 差异无统计学意义^[32]。

2.3.6 高风险人群PEP发生率 3篇系统评价对高风险人群的PEP发生率进行了合并评价, 结果显示, 吗啡美

表1 纳入系统评价的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included systematic reviews

第一作者及发表年份	纳入文献数(病例数)	干预措施		结果描述	RCT 偏倚风险评估工具	PRISMA 评分	发表期刊或类型
		试验组	对照组				
刘雪莲2017 ^[31]	18(4 923)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛栓能有效预防 PEP, 术前 0.5~2 h 和术后给药均能减少 PEP 的发生, 不增加出血并发症的发生风险	Jadad 评分	19.0	《中国新药与临床杂志》
孙江阳2012 ^[44]	6(1 818)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	直肠内应用吗啡美辛对预防 PEP 和 ERCP 术后高淀粉酶血症有较好效果, 且未见明确报道与吗啡美辛相关的药物不良反应	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具(4.2.8版)	21.5	《中华胰腺病杂志》
陈小薇2013 ^[35]	8(2 398)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛能有效预防 PEP, 术前 0.5~2 h 和术后给药能明显降低 PEP 的发生率, 术前 30 min 内给药的效果尚不肯定; 吗啡美辛可以有效预防术后高淀粉酶血症, 降低中重症 PEP 发生率	Jadad 评分	18.0	《中国现代应用药学》
陈小薇2013 ^[36]	8(2 398)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛能有效预防 PEP, 并降低中重症 PEP 发生率	Jadad 评分	17.0	《温州医学院学报》
姜丹2013 ^[37]	11(2 718)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛可以有效降低 PEP 及术后高淀粉酶血症的发生率	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具(5.1.0版)	20.0	《世界华人消化杂志》
黄坤2014 ^[38]	7(2 170)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛能够预防 PEP 及 ERCP 术后高淀粉酶血症的发生, 并可以减轻 PEP 的严重程度	Jadad 评分	16.0	《重庆医学》
张媛媛2017 ^[39]	7(1 887)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛可以安全有效地预防 ERCP 术后高淀粉酶血症及 PEP 的发生, 在临床上可作为一种药物干预选择	Jadad 评分	15.5	《中国妇幼健康研究》
葛安琪2017 ^[30]	8(3 241)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛能够预防 PEP 的发生	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	23.5	硕士论文
陈龙2014 ^[21]	8(1 376)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛能减少 PEP 及 ERCP 术后高淀粉酶血症的发生	Jadad 评分	17.5	《中华消化内镜杂志》
王胤2019 ^[22]	7(3 082)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛能够预防 PEP 的发生	Jadad 评分	18.0	《中华保健医学杂志》
郭志国2013 ^[33]	4(1 422)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛栓剂能够明显降低 PEP 发生率	Jadad 评分	19.0	《胃肠病学和肝病学杂志》
姜宜羽2019 ^[34]	8(3 240)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂或空白对照	吗啡美辛直肠给药能够有效降低 PEP 的发生率, 且无严重不良反应	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具(5.3版)	15.0	《中国基层医药》
He 2018 ^[25]	10(6 094)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛直肠给药是一种有效的方法, 可预防 ERCP 高风险人群和平均风险人群的 PEP 发生	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	25.0	<i>Gastroenterol Res Pract</i>
Garg 2018 ^[26]	6(2 229)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	ERCP 术前直肠给予吗啡美辛可以预防 PEP	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	17.0	<i>Indian J Gastroenterol</i>
Inamdar 2017 ^[27]	8(3 778)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛可预防 ERCP 高风险人群和平均风险人群的 PEP 发生	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	23.5	<i>Gastrointest Endosc</i>
Patai 2017 ^[28]	17(4 741)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	在 ERCP 术前或术后直肠给予吗啡美辛栓可以预防 PEP	Jadad 评分	24.5	<i>Gastrointest Endosc</i>
Wan 2017 ^[29]	7(1 013)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛对高危患者预防 PEP 是安全有效的	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	23.0	<i>BMC Gastroenterology</i>
Shi 2015 ^[30]	3(1 342)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛直肠给药可降低 PEP 的总体发生率和严重程度	Jadad 评分	20.5	<i>Turk J Gastroenterol</i>
Yaghoobi 2018 ^[31]	8(3 324)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛术前给药可显著减少所有患者中重症 PEP 的发生和死亡	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	24.0	<i>J Can Assoc Gastroenterol</i>
Feng 2017 ^[32]	6(2 473)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛对 PEP 没有显示出显著的预防作用	Jadad 评分	23.0	<i>Dig Endosc</i>
Ahmad 2014 ^[33]	4(1 422)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛显著降低了 PEP 的发生率	Jadad 评分	18.5	<i>Pancreas</i>
Yaghoobi 2013 ^[34]	4(1 074)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛可显著降低风险和高风险患者的 PEP 发生率降低一半	Cochrane 协作网偏倚风险评估工具	23.5	<i>Aliment Pharmacol Ther</i>
Sethi 2014 ^[35]	3(1 194)	吗啡美辛栓剂 100 mg, 直肠给药	安慰剂	吗啡美辛显著降低了 PEP 的发生率	Jadad 评分	23.0	<i>Pancreas</i>

辛栓相比安慰剂可降低高风险人群的PEP发生率^[25,27,34]。

2.4 纳入系统评价的质量评价结果

2.4.1 报告质量评价结果 纳入系统评价的PRISMA声明得分为15.0~25.0分,所有系统评价都较全面地报告了标题、理论基础、信息来源;报告质量缺陷问题主要表现在方案与注册、研究偏倚、资金来源等方面。PRISMA声明各条目评分情况见表2。

2.4.2 方法学质量评价结果 纳入系统评价的AMSTAR2方法学质量评价结果显示,关键条目4和9的报告率为100%,另外关键条目11及13的报告率也较高(为86.96%),其余关键条目存在报告不完整的问题。非关键条目中,条目14报告率为95.65%,条目1、3、5、6、8报告率为100%。纳入系统评价的AMSTAR2质量评价结果见表3。

2.4.3 证据质量评价结果 采用GRADE系统对纳入系统评价的主要结局指标的证据质量进行评价,结果显示,大部分系统评价的主要结局证据质量评价为中或低。导致质量评价较低的原因主要是在于纳入的随机对照试验(RCT)在随机、分配隐藏或盲法上存在的偏倚较大以及纳入研究数较少,可能存在较大的发表偏倚。纳入系统评价的GRADE质量等级评价结果见表4。

3 讨论

PEP是ERCP术后最常见的主要并发症,其发生率为1%~10%,在高危患者中的发生率则高达25%~30%^[36-37]。目前的研究已经提出了多种方式来降低PEP

表2 纳入系统评价的PRISMA各条目评分

Tab 2 PRISMA scores of included systematic reviews

PRISMA 条目	具体项目	完全满足		部分满足		不满足	
		n	占比,%	n	占比,%	n	占比,%
标题	标题	23	100	0	0	0	0
摘要	结构性摘要	1	4.35	21	91.30	1	4.35
前言	理论基础	23	100	0	0	0	0
方法	目的	17	73.91	6	26.09	0	0
	方案和注册	3	13.04	0	0	20	86.96
	纳入标准	17	73.91	6	26.09	0	0
	信息来源	23	100	0	0	0	0
	检索	18	78.26	3	13.04	2	8.70
	研究选择	21	91.34	0	0	2	8.70
	资料提取	20	86.96	0	0	3	13.04
	资料条目	9	39.13	7	30.43	7	30.43
	单个研究存在的偏倚	21	91.30	2	8.70	0	0
	概括效应指标	22	95.65	1	4.35	0	0
结果	结果综合	18	78.26	4	17.39	1	4.35
	研究间偏倚	12	52.17	0	0	11	47.83
	其他分析	15	65.22	0	0	8	34.78
	研究选择	12	52.17	8	34.78	3	13.04
	研究特征	19	82.61	4	17.39	0	0
	研究内部偏倚风险	15	65.22	2	8.70	6	26.08
	单个研究结果	21	91.30	2	8.70	0	0
	结果综合	21	91.30	2	8.70	0	0
	研究间偏倚	10	43.48	0	0	13	56.52
	其他分析	18	78.26	0	0	5	21.74
讨论	证据总结	0	0	23	100	0	0
	局限性	15	65.22	1	4.35	7	30.43
	结论	10	43.48	13	56.52	0	0
资金支持	资金	9	39.13	0	0	14	60.87

表3 纳入系统评价的AMSTAR2质量评价结果

Tab 3 AMSTAR2 quality evaluation result of included systematic reviews

第一作者及发表年份	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	可信度
刘雪莲 2017 ^[1]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	N	N	Y	Y	N	极低
孙江阳 2012 ^[4]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
陈小微 2013 ^[5]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	N	N	Y	Y	N	N	极低
陈小微 2013 ^[6]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	N	Y	Y	N	N	极低
姜丹 2013 ^[7]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
黄坤 2014 ^[8]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	N	N	N	Y	N	N	极低
张嫚嫚 2017 ^[9]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	N	N	N	N	N	N	极低
葛安琪 2017 ^[20]	Y	N	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	中
陈龙 2014 ^[21]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	N	极低
王胤 2019 ^[22]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
郭志国 2013 ^[23]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
姜宜羽 2019 ^[24]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	N	N	Y	N	N	极低
He 2018 ^[25]	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	PY	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Garg 2018 ^[26]	Y	N	Y	PY	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Inamdar 2017 ^[27]	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Patai 2017 ^[28]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	中
Wan 2017 ^[29]	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	中
Shi 2015 ^[30]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	极低
Yaghoobi 2018 ^[31]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	极低
Feng 2017 ^[32]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	N	Y	极低
Ahmad 2014 ^[33]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	极低
Yaghoobi 2013 ^[34]	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	极低
Sethi 2014 ^[35]	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	PY	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	中
P+PY 占比,%	100	13.04	100	100	100	100	8.67	100	100	0	86.96	43.47	86.96	95.65	56.52	43.48	

表4 纳入系统评价的GRADE质量等级评价结果
Tab 4 GRADE quality grade evaluation result of included systematic reviews

第一作者及发表年份	结局指标	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	等级
刘雪莲2017 ^[3]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	不同给药时间下的PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	出血并发症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
孙江阳2012 ^[4]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	降1级	不降级	低
	高淀粉酶血症的发病率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
陈小薇2013 ^[5]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	高淀粉酶血症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
陈小薇2013 ^[6]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	中/重度PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
姜丹2013 ^[7]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	不降级	中
	高淀粉酶血症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
黄坤2014 ^[8]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	高淀粉酶血症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	中/重度PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
张媛媛2017 ^[9]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	高淀粉酶血症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	中/重度PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
葛安琪2017 ^[10]	PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
陈龙2014 ^[11]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	降1级	降1级	极低
	高淀粉酶血症发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
王胤2019 ^[21]	PEP发生率	降1级	降1级	不降级	不降级	降1级	极低
郭志国2013 ^[22]	重度PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
	PEP病死率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
姜宣羽2019 ^[4]	PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
He 2018 ^[23]	PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	不降级	高
Garg 2018 ^[20]	PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
Inamdar 2017 ^[7]	不同风险人群的PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
Patel 2017 ^[20]	不同风险人群的PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	不降级	高
	不良事件发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
	术前与术后给药的差异	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
Wan 2017 ^[20]	不同风险人群的PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
Shi 2015 ^[30]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
Yaghoobi 2018 ^[31]	不同风险人群的PEP发生率	不降级	不降级	不降级	不降级	降1级	中
Feng 2017 ^[32]	不同风险人群的PEP发生率	不降级	降1级	不降级	不降级	降1级	低
Ahmad 2014 ^[33]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
Yaghoobi 2013 ^[34]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
Sethi 2014 ^[35]	PEP发生率	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低
	术前与术后给药的差异	降1级	不降级	不降级	不降级	降1级	低

的发生率,包括技术改进、预防性胰管支架和药物预防^[38-39]。其中,吡哆美辛栓在—项美国的大型多中心双盲随机对照试验后获得了普遍关注。该试验结果显示,接受该疗法的ERCP患者发生PEP的风险显著降低了46%^[40]。本研究所纳入的系统评价结果也显示,吡哆美辛栓相比安慰剂减少了近50%的PEP发生,且极少见不良反应,为临床PEP的预防提供了一定参考。

但本研究纳入的系统评价在方法学质量上存在以下问题:(1)约90%的系统评价没有在前—期制订研究计划和注册研究方案,因此增加了系统评价中的偏倚风险;(2)超过50%的系统评价没有全面检索文献,主要体现在没有补充检索纳入RCT的参考文献、临床试验或研究注册平台、咨询专家、灰色文献;(3)几乎所有系统

评价都没有列出排除文献的清单和排除理由;(4)对纳入文献的基本特征缺乏详细描述——文献的基本特征至少应包含研究对象、干预措施、对照措施和结局指标、随访时间等,详细的描述有助于分析异质性的来源;(5)基金来源报告缺乏——大部分系统评价没有详细报告文章的基金来源,使得读者无法通过这些信息判断资金赞助情况是否会对系统评价产生偏倚;(6)发表偏倚分析的缺陷——部分文献未进行发表偏倚评估,可能对其研究结果的真实性造成影响,可对药品使用者产生误导;(7)利益冲突报告不规范——没有详细描述资金赞助情况、赞助方在研究中扮演的角色(是否参与研究的设计、实施、数据分析、文章撰写等)、如何处理潜在的利益冲突关系,而同行评议专家和读者可根据这些信息来判断是否有偏倚存在。

在报告质量方面,PRISMA声明评价结果显示,纳入系统评价多数存在以下的报告缺陷:(1)没有报告研究方案及注册号;(2)没有详细评估可能影响数据综合结果的可能存在的偏倚;(3)在结果的报告中没有给出每一步排除文献的原因、研究特征报告不全、没有说明研究间可能存在偏倚的评价结果;(4)缺乏研究间偏倚性评价及讨论偏倚对研究结果的可能影响。

在证据质量方面,纳入系统评价的主要结局指标证据的质量评价普遍不高,提示其真实效应很可能与预期效应存在较大差异。造成系统评价结论可靠性降低的主要原因在于:(1)纳入文献在随机、分配隐藏或盲法上存在的偏倚较大;(2)漏斗图不对称;(3)样本量小,可信区间较宽;(4)纳入研究数较少,可能存在较大的发表偏倚。

从本研究的结果来看,吡哆美辛栓在预防PEP上的确显示出较好的效果,同时在预防术后高淀粉酶血症、降低中/重度PEP及高危人群术后胰腺炎的发生率上也有较好表现。但由于相关系统评价的方法学质量参差不齐、报告质量存在缺陷、证据强度普遍较低,因此本研究的结果还需以辨证及谨慎的眼光看待。吡哆美辛栓预防PEP的有效性还需要更加可靠的证据提供支持。对于未来吡哆美辛栓预防PEP有效性的系统评价/Meta分析,笔者建议:在研究开始前制订详细的方案并完成注册,可以减少系统评价操作中的偏倚风险;实施全面检索,尤其是灰色文献的检索;提供排除文献的清单及排除理由,便于读者评估纳入文献的完整性;详细描述纳入文献的基本特征,以助于在Meta分析时寻找异质性的来源;对文献进行发表偏倚的评估,可以减少对其研究结论真实性产生的影响,也避免对证据使用者产生误导;在讨论时应该考虑偏倚风险及其对系统评价结果的影响、评估自身局限性、提出对未来研究的建议。通过

完善以上报告内容,可以进行更加科学、严谨、全面、可靠的系统评价,为临床治疗提供更可靠的参考。

临床异质性较大地影响了本研究中系统评价结论的可靠性,通过分析笔者发现:在吡哌美辛预防 PEP 的 RCT 中,给药时间、给药次数、给药剂量、对照组干预措施以及患者病情的轻重等差异都可能是异质性的来源。在未来的系统评价/Meta 分析中进行对应的亚组分析,可以减少异质性带来的偏倚。

本研究的局限性包括:(1)由于语言限制,本研究只纳入了中、英文文献;(2)评价者在评价时的主观性可能对结果产生一定偏倚;(3)纳入文献的方法学质量参差不齐、报告质量存在缺陷、证据强度普遍较低,使得本研究结论可靠性降低。

综上所述,吡哌美辛在 PEP 的预防方面具有一定疗效。但由于所纳入文献的整体证据质量普遍不高,建议进一步开展高质量临床研究,为评价吡哌美辛预防 PEP 的临床疗效提供更可靠的依据。

参考文献

[1] 岑菁,陈和莉,夏培元,等.预防性应用碳青霉烯类抗生素对重症急性胰腺炎有效性的 Meta 分析[J].中国药房,2019,30(9):1266-1270.

[2] FREEMAN M L, GUDA N M. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(7):845-864.

[3] LUO H, ZHAO L, LEUNG J, et al. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10035):2293-2301.

[4] FOGEL E L, LEHMAN G A, TARNASKY P, et al. Rectal indometacin dose escalation for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high-risk patients: a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(2):132-141.

[5] DUMONCEAU J M, ANDRIULLI A, ELMUNZER B J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: updated June 2014[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9):799-815.

[6] SHEN Y, WANG Z, YANG T. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(6):405-432.

[7] LEVENICK J M, GORDON S R, FADDEN L L, et al. Rectal indometacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients[J]. *Gastroenterology*, 2016,

150(4):911-917.

[8] DÖBRÖNTE Z, SZEPES Z, IZBÉKI F, et al. Is rectal indometacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis?[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29):10151-10157.

[9] MCINNES M, MOHER D, THOMBS B D, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement[J]. *JAMA*, 2018, 319(4):388-396.

[10] 李青,夏芸,牟钰洁,等.国内中文期刊发表的中医药系统综述和 Meta 分析文献质量再评价[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(3):28-33.

[11] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.

[12] GUYATT G, OXMAN A D, AKL E A, et al. GRADE guidelines: 1: introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):383-394.

[13] 刘雪莲,杨见权,潘昭杰.直肠使用吡哌美辛预防内镜逆行胰胆管造影取石术后胰腺炎的 Meta 分析[J].中国新药与临床杂志,2017,36(4):238-244.

[14] 孙江阳,刘光磊,袁玉峰,等.直肠内应用吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J].中华胰腺病杂志,2012,12(6):397-401.

[15] 陈小微,陶丽萍,金抒清,等.不同时段给药对吡哌美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎的作用分析[J].中国现代应用药学,2013,30(10):1135-1139.

[16] 陈小微,陶丽萍,吴小丽,等.吡哌美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎的系统性评价[J].温州医学院学报,2013,43(6):383-386.

[17] 姜丹,赖铭裕,陈家庄,等.吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J].世界华人消化杂志,2013,21(14):1343-1350.

[18] 黄坤,于久飞.吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J].重庆医学,2014,43(32):4322-4325.

[19] 张嫚嫚,孙妍,王旷靖.吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(S2):458-459.

[20] 葛安琪.吡哌美辛预防 ERCP 术后胰腺炎的系统综述及 Meta 分析[D].长春:吉林大学,2017.

[21] 陈龙,徐岷,王良晶,等.吡哌美辛预防国人经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎及高淀粉酶血症效果的 Meta 分析[J].中华消化内镜杂志,2014,31(3):159-162.

[22] 王胤,柴亚光,王要军.吡哌美辛直肠给药减少经内镜下逆行性胰胆管造影术后胰腺炎发生的荟萃分析[J].中华保健医学杂志,2019,21(1):50-52.

- [23] 郭志国,辛毅.吡哌美辛直肠给药预防 ERCP 术后胰腺炎随机对照试验的 Meta 分析[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(4):317-320.
- [24] 姜宣羽,钟松阳.吡哌美辛直肠给药预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎随机对照试验的 Meta 分析[J].中国基层医药, 2019, 26(10):1246-1249.
- [25] HE X, ZHENG W, DING Y, et al. Rectal indomethacin is protective against pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018;9784841.
- [26] GARG R, MOHAN B P, KRISHNAMOORTHY R, et al. Pre-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) administration of rectal indomethacin in unselected patients to reduce post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(2):120-126.
- [27] INAMDAR S, HAN D, PASSI M, et al. Rectal indomethacin is protective against post-ERCP pancreatitis in high-risk patients but not average-risk patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1):67-75.
- [28] PATAI A, SOLYMOSI N, MOHACSI 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.
- [29] WAN J, REN Y, ZHU Z, et al. How to select patients and timing for rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterology*, 2017, 17(1):43.
- [30] SHI N, DENG L, ALTAF K, et al. Rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2015, 26(3):236-240.
- [31] YAGHOUBI M, ALZHRANI M A, MCNABB-BALTAR J, et al. Rectal indomethacin prevents moderate to severe post-ERCP pancreatitis and death and should be used before the procedure: a meta-analysis of aggregate subgroup data[J]. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2018, 1(2):67-75.
- [32] FENG Y, NAVANEETHAN U, ZHU X, et al. Prophylactic rectal indomethacin may be ineffective for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in general patients: a meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2017, 29(3):272-280.
- [33] AHMAD D, LOPEZ K T, ESMADI M A, et al. The effect of indomethacin in the prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(3):338-342.
- [34] YAGHOUBI M, ROLLAND S, WASCHKE K A, et al. Meta-analysis: rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(9):995-1001.
- [35] SETHI S, SETHI N, WADHWA V, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2):190-197.
- [36] VAN DER MERWE J, TRAPP E, PRISTAUZ G, et al. Post-ERCP pancreatitis: new momentum[J]. *Endoscopy*, 2002, 34(4):325-329.
- [37] VANDERVOORT J, SOETIKNO R M, THAM T C K, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(5):652-656.
- [38] NAIK R, YI-CHUN Y, SLATTERY D, et al. Guide wire-assisted cannulation for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(8):605-618.
- [39] BASSAN M S, HOLT B A, MAHADY S, et al. Guidewire biliary cannulation does not reduce post-ERCP pancreatitis compared with the contrast injection technique in low-risk and high-risk patients[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(1):339-346.
- [40] 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.

(收稿日期:2021-03-04 修回日期:2021-05-13)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅