

加贝酯在不同时期应用预防 ERCP 术后高淀粉酶血症及胰腺炎的临床研究

邹宇*, 张俊文[#](重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

中图分类号 R657.51;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1688-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.19

摘要 目的:观察加贝酯在不同时期应用对预防内镜逆行胰胆管造影(ERCP)术后高淀粉酶血症及胰腺炎的疗效。方法:将381例行ERCP术的胆胰疾病患者根据加贝酯的不同应用时期分为4组,分别为术前组88例、术后组97例、完全组101例及对照组95例。术前组、术后组及完全组均为用药组,术前组在ERCP术前6 h内予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;术后组在术后12 h内予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;完全组在ERCP术前6 h开始予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,并于术后12 h内再予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;对照组用0.9%氯化钠注射液静脉滴注。ERCP术后24 h查血清淀粉酶并观察有无急性胰腺炎的临床表现。结果:各用药组术后24 h血清淀粉酶水平显著低于对照组($P<0.05$);ERCP术前组、术后组、完全组及对照组术后高淀粉酶血症的发生率分别为28.41%、26.80%、15.84%、46.32%,急性胰腺炎的发生率分别为3.41%、3.09%、1.98%、9.47%,用药各组术后高淀粉酶血症及胰腺炎发生率均显著低于对照组($P<0.05$);完全组术后24 h血清淀粉酶水平及高淀粉酶血症发生率均显著低于术前组、术后组($P<0.05$),但3组间术后胰腺炎发生率差异无统计学意义。结论:加贝酯可有效地降低ERCP术后24 h血清淀粉酶水平,减少术后高淀粉酶血症及胰腺炎的发生率;推荐加贝酯的应用方式为:ERCP术前6 h 600 mg静脉滴注,术后12 h内600 mg静脉滴注。

关键词 加贝酯;内镜逆行胰胆管造影;胰腺炎;高淀粉酶血症

Clinical Study of Prophylactic Effect of Gabexate on Pancreatitis and Hyperamylasemia after ERCP during Different Periods

ZOU Yu, ZHANG Jun-wen (Dept. of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the therapeutic efficacy of gabexate for pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP during different periods. METHODS: According to different periods of gabexate, 381 patients underwent ERCP were divided into preoperative group (88 cases), postoperative group (97 cases), complete group (101 cases) and control group (95 cases). Preoperative group was given gabexate 600 mg dissolved in 0.9% Sodium chloride injection 500 ml intravenously 6 h before ERCP; postoperative group was given same dose of drugs intravenously 12 h after ERCP; complete group was given same dose of drugs intravenously 6 h before ERCP and 12 h after ERCP; control group was given normal saline intravenously. Serum amylase was detected 24 h after ERCP, and clinical manifestations of acute pancreatitis were also observed. RESULTS: 24 h after ERCP, serum amylase of administration groups was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). The incidence of hyperamylasemia in preoperative group, postoperative group, complete group and control group were 28.41%, 26.80%, 15.84% and 46.32%, the incidence of acute pancreatitis were 3.41%, 3.09%, 1.98% and 9.47%, respectively. The incidence of above 2 indicators in administration groups were significantly lower than in control group ($P<0.05$). The level of serum amylase and the incidence of hyperamylasemia in complete group were significantly lower than in preoperative group and postoperative group 24 h after operation ($P<0.05$); the incidence of pancreatitis had no statistical significance among 3 groups after operation. CONCLUSIONS: Gabexate can effectively reduce serum amylase level and the incidence of pancreatitis and hyperamylasemia 24 h after ERCP. The best way to use gabexate is that intravenous infusion of gabexate 600 mg 6 h before ERCP and 12 h after ERCP.

KEYWORDS Gabexate; Endoscopic retrograde cholangio pancreatography; Pancreatitis; Hyperamylasemia

内镜逆行胰胆管造影(Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, ERCP)是胆胰疾病的重要诊治手段,目前已广泛应用于临床,同时其术后并发症也日益受到人们重视,其中以术后胰腺炎(PEP)及术后高淀粉酶血症(PEHA)最常见。加贝酯为小分子非肽类蛋白酶抑制剂,在临床上治疗急性胰

腺炎取得了很好的疗效,其在预防PEP的疗效中也广泛受到临床医师的关注,目前多数研究表明加贝酯能有效地预防PEP的发生,但也有部分学者持否定态度^[1]。不同结论可能与加贝酯的用量及应用时期的不同有关。本文旨在探讨加贝酯在不同时期的应用对预防PEHA及PEP的疗效,以明确加贝酯的最佳使用时期。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取重庆医科大学附属第一医院消化内科2004年2月—

* 硕士研究生。研究方向:胰腺炎、消化内镜治疗。E-mail: zouyu0623@126.com

[#]通信作者:副主任医师,副教授。研究方向:消化系统肿瘤防治、消化内镜治疗。E-mail: zhangjw1207@163.com

2013年11月收治的因胆胰疾病行ERCP诊疗的患者381例,术前血清淀粉酶正常并排除胰腺炎及胰腺疾病患者。其中男性221例,女性160例;年龄14~88岁,中位年龄62岁;胆总管结石192例,Oddi括约肌功能紊乱121例,壶腹部癌28例,胆管癌40例。均为治疗性ERCP,根据加贝酯的应用时间分为术前组(88例)、术后组(97例)、完全组(101例)及对照组(95例)。各组患者在性别、年龄、疾病分布及胰管显影次数方面基本一致,各组间差异无统计学意义。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有研究均经患者及其家属同意,术前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

各组患者均于ERCP术前10~15 min予以肌注盐酸哌替啶100 mg、地西洋10 mg、东莨菪碱10 mg、阿托品1 mg。造影剂为76%泛影葡胺用0.9%氯化钠注射液稀释成20%泛影葡胺。胰管显影均控制在3次以内,避免胰腺泡显影,常规X线摄片,术后常规安置鼻胆引流管,术后禁食72 h。术前组、术后组及完全组均为用药组,术前组在ERCP术前6 h内予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;术后组在术后12 h内予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;完全组在ERCP术前6 h开始予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注,并于术后12 h内再予以加贝酯600 mg,溶于0.9%氯化钠注射液500 ml中静脉滴注;现尚无相关指南要求ERCP术前术后需常规予以加贝酯滴注,故对照组予0.9%氯化钠注射液静脉滴注。

1.3 观察指标

观察各组患者术后腹痛、发热、呕吐及腹部体征,且各组患者均于术后24 h检测血清淀粉酶(血清淀粉酶正常值<140 U/L,速率法)。ERCP术后单纯血清淀粉酶升高而无明显腹痛、呕吐及腹部体征者诊断为PEHA;ERCP术后血清淀粉酶超过正常上限至少3倍且伴腹痛、腹部压痛明显持续24 h以上者诊断为PEP^[2]。

1.4 统计学处理

使用SAS 8.0统计软件。血清淀粉酶水平用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间分别两两行非配对 t 检验;PEHA和PEP发生率用百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ERCP术后24 h血清淀粉酶水平分析

术前组、术后组、完全组术后24 h血清淀粉酶水平明显低于对照组($P < 0.05$),完全组术后24 h血清淀粉酶水平显著低于术前组、术后组($P < 0.05$),见表1。

表1 ERCP术后24 h血清淀粉酶水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	24 h后血清淀粉酶水平, U/L
对照组	95	353 ± 91
术前组	88	209 ± 62*
术后组	97	189 ± 78*
完全组	101	125 ± 52**

与对照组比较: * $P < 0.05$;与术前组、术后组比较: ** $P < 0.05$

vs. control group: * $P < 0.05$; vs. preoperative group and postoperative group: ** $P < 0.05$

2.2 ERCP术后PEHA及PEP发生率分析

术前组、术后组、完全组术后PEHA的发生率(28.41%、26.80%、15.84%)、急性PEP的发生率(3.41%、3.09%、1.98%)

均明显低于对照组(PEHA 46.32%、PEP 9.47%),差异均有统计学意义($P < 0.05$);完全组术后PEHA发生率显著低于术前组、术后组($P < 0.05$);用药各组间两两比较术后PEP发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 ERCP术后PEHA及PEP发生率[例(%)]

Tab 2 The incidence of pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP [case (%)]

组别	例数	PEHA	PEP
对照组	95	44(46.32)	9(9.47)
术前组	88	25(28.41)	3(3.41)
术后组	97	26(26.80)	3(3.09)
完全组	101	16(15.84)	2(1.98)

3 讨论

胆胰疾病是消化系统的常见病,ERCP及其相关治疗的开展为胆胰疾病的诊治提供了新的思路和途径,成为胆胰疾病诊治的重要手段,在临床应用日趋广泛。但ERCP有较多的术后并发症,最常见的并发症为PEP^[3]。有关研究表明,ERCP术后PEHA及急性PEP的发生有多种原因,可能同以下因素有关^[4-6]:(1)术者操作不熟练,反复插管导致乳头水肿以及Oddi括约肌痉挛致引流受阻,胰胆管内压增高;(2)造影剂充盈胰管、胰管损伤或造影剂进入胰腺实质;(3)插管时或Oddi括约肌切开时对胰管损伤,尤其是过度电凝使胰管开口周围水肿,胰液引流障碍;(4)碎石或取石后残留结石造成梗阻;(5)曾多次发作胰腺炎者;(6)造影导管消毒不严等原因可致细菌的带入。

如何减少和预防ERCP术后PEHA及PEP的发生,一直是内镜医师的研究课题。临床经验及相关研究发现,除通过提高操作技能外,术前术后预防性用药对防止ERCP术后PEHA和急性PEP的发生是十分必要的。加贝酯作为一种蛋白酶抑制剂,对胰蛋白酶、舒血管素、纤维蛋白酶、磷脂酶A等均有抑制作用,在临床上用于治疗急性PEP已比较广泛,其在预防PEP的疗效方面也受到临床医师的关注。有研究表明,加贝酯可解除Oddi括约肌痉挛,其对Oddi括约肌的作用和剂量呈正相关^[7],且加贝酯可有效地降低ERCP术后PEHA及PEP的发生率^[8]。本文资料显示,ERCP术前组、术后组及完全组术后PEHA、急性PEP的发生率均明显低于对照组($P < 0.05$),表明加贝酯可以有效地预防ERCP术后PEHA和PEP。同时笔者发现,术前使用加贝酯的患者,较术前未使用的患者更容易插入胆管,考虑可能与加贝酯松弛Oddi括约肌有关;并且选择性插入胰管也更容易,是否与其松弛胰管括约肌有关,有待进一步研究。

加贝酯的预防作用,不同研究结果却有不同,考虑可能与加贝酯应用剂量不同及使用时期不同有关,故研究加贝酯的使用剂量及时期是非常有必要的。已有研究表明,ERCP术前应用小剂量加贝酯(200 mg, qd)不能降低PEHA的发生率,也不能预防PEP的发生^[9]。目前使用较多的剂量是加贝酯0.9~1 g, qd, PEP的发生率为1.2%~2.9%^[10-11]。本研究中所用加贝酯剂量为600 mg, qd, PEHA和PEP发生率显著低于对照组,考虑每日600 mg剂量的加贝酯亦能有效地降低PEHA和PEP的发生率,但需扩大样本进一步研究。

本研究通过加贝酯不同用药时期的对比分析发现,用药各组PEHA和PEP的发生率均显著低于对照组($P < 0.05$),3个用药组两两之间的PEP发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),但完全组PEHA发生率显著低于术前组及术后组($P < 0.05$)。

广东省 223 例抗结核药不良反应报告分析

李祥^{1*},陶涛^{1#},王宏²(1.广州市胸科医院药剂科,广州 510095;2.广东省药品不良反应监测中心,广州 510080)

中图分类号 R969.3;R978.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1690-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.20

摘要 目的:了解广东省基层结核病防治机构抗结核药不良反应(ADR)的发生情况,为临床结核病的防治提供参考。方法:采用回顾性和描述性研究方法,对广东省药品不良反应监测中心在2012年度收集的省内基层结核病防治医疗机构上报的抗结核药ADR报告223例进行统计、分析。结果:223例ADR报告以男性患者为主(69.06%);口服制剂引发的ADR居多,占93.72%;各类抗结核药引起的ADR以药物性肝损害为主(占79.84%),其次为全身性损害(占8.23%);严重的ADR有47例(占21.08%);大部分ADR都有较好的转归,对原患疾病的影响也较小。结论:抗结核药引发的ADR较多,长期的服药将会影响患者的依从性。临床应重视ADR并及时发现和治疗,以取得更好的临床效果。

关键词 抗结核药;药品不良反应;监测;报告

Analysis of 223 ADR Cases Caused by Anti-tuberculosis Drugs in Guangdong Province

LI Xiang¹, TAO Tao¹, WANG Hong²(1. Dept. of Pharmacy, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China; 2. Guangdong Provincial Center for ADR Monitoring, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence of ADR induced by anti-tuberculosis drugs in primary institutions from Guangdong province, and to provide reference for the prevention and treatment of tuberculosis. METHODS: By retrospective and descriptive study, a total of 223 cases of anti-tuberculosis drug caused ADR reports collected by Guangdong Center for ADR Monitoring in 2012 were analyzed statistically. RESULTS: Among 223 ADR reports, 69.06% of ADR patients were male, 93.72% drugs were taken orally, and main ADR was drug-induced liver injury (79.84%), followed by systemic injury (8.23%); there were 47 severe ADR (21.07%); most ADR were well healed and had little effect on primary disease. CONCLUSIONS: Anti-tuberculosis drugs could cause many ADR, and long-term medication influence patients' compliance. Great importance should be attached to ADR so as to timely find and treat ADR and achieve sound therapeutic efficacy.

KEYWORDS Anti-tuberculosis drugs; ADR; Monitoring; Report

因此,我们认为,术前行加贝酯可增加插管成功率,减少操作时间及操作相关PEHA和PEP的发生,同时联合术后继续用加贝酯可进一步减少术后胰腺炎发生,故术前术后联合用药是比较可取的用药时期。推荐剂量为加贝酯术前6 h内600 mg静脉滴注,术后12 h内600 mg静脉滴注。

参考文献

- [1] Andriulli A, Leandro G, Federici T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(4):624.
- [2] 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.
- [3] Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis [J]. *Endoscopy*,

2010, 42(6):503.

- [4] Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2001, 54(4):425.
- [5] 张东海,李兆申.中国ERCP的常见并发症及防治研究进展[J].中国内镜杂志,2002,8(1):32.
- [6] 张筱凤,张啸.ERCP后高淀粉酶血症和胰腺炎的相关危险因素[J].中华消化内镜杂志,2004,24(4):287.
- [7] 吴叔明,徐华,戈之铮,等.加贝酯对Oddi括约肌运动的影响[J].中华消化杂志,2004,24(8):464.
- [8] 王润芝,韩真.加贝酯预防ERCP术后胰腺炎疗效分析[J].国际消化病杂志,2013,33(2):136.
- [9] 刁凌云,沈云志,汪良芝,等.小剂量加贝酯预防ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的临床研究[J].中华腹部疾病杂志,2006,6(6):402.
- [10] 彭国林,李兆申.加贝酯防治急性胰腺炎应用现状[J].胰腺病学,2005,5(3):177.
- [11] 李奇,李治,李健.加贝酯预防ERCP术后胰腺炎及高淀粉酶血症的临床分析[J].中华胰腺病杂志,2011,11(2):137.

(收稿日期:2014-01-11 修回日期:2014-03-09)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学、药物制剂学。电话:020-83595977-4561。E-mail:life2012@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-83595977。E-mail:taotao9888@163.com