

· 综述 ·

急性胰腺炎治疗研究进展

霍晓霞, 李 辉, 张晓岚

(河北医科大学第二医院 消化内科, 河北 石家庄 050000)

摘要: 急性胰腺炎是一种复杂的炎症反应性疾病, 发病率持续升高, 可导致多器官损伤甚至衰竭, 急性发作时病死率高, 近年来研究已经对急性胰腺炎的发病机制取得了深入性进展, 但其治疗仍面临严峻挑战, 由于该病病情复杂, 常累及多种组织器官, 且个体差异大, 因此在选择具体治疗方法时应采取全面综合并具有个性化特点的治疗方案。本文将对急性胰腺炎的最新治疗进展进行论述。

关键词: 胰腺炎; 个体化; 治疗

中图分类号: R576 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2019)11-1030-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2019.11.015

急性胰腺炎是一种累及胰腺、多器官及全身的急腹症, 具有高发病率与病死率的临床特点, 发病率逐年增加, 产生的医疗负担繁重。众所周知的病因有胆石症、过量酒精摄入、高脂血症、内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)和各种药物, 前述病因可以引发病理性细胞通路和细胞器功能障碍进而引起胰腺内胰酶激活进一步导致全身炎症反应综合征(SIRS)^[1-2]。发展为重症急性胰腺炎的患者可发生 SIRS 和多器官功能障碍综合征, 其病情险恶、并发症多, 病死率高, 且治疗复杂, 涉及到多器官、多时期、个体化治疗策略。例如营养支持的时间和方式, 胆囊结石相关急性胰腺炎的胆囊切除术时机以及感染性坏死的处理。本文对急性胰腺炎临床诊治工作中变化做进一步的综述, 以期为提高疗效、降低病死率、改善预后及生活质量提供参考。

1 最初 72 小时内提前管理

急性胰腺炎一旦确诊, 即刻应根据严重程度分级评估工具对患者进行分类。在所有预后工具中, SIRS 是急性胰腺炎严重程度和病死率的常用有效预测因子^[3]。根据其能够快捷地计算, 且其成分(体温, 心率, 白细胞计数和呼吸频率)是容易获得的临床变量。早期管理的其他重要因素包括液体复苏、营养支持、病因和镇痛。

2 静脉注射液体复苏

早期足量的液体给药是急性胰腺炎治疗的关键^[4]。乳酸林格氏溶液目前优于其他晶体, 是急性胰腺炎的首选液体类型。一项随机对照试验比较不同剂量乳酸林格氏液进行液体复苏, 其结果显示积

极复苏组的临床改善率明显高于低剂量组。虽然也有报道称对于重症急性胰腺炎的患者, 积极的液体复苏可能是有害的。但大量的循证医学数据表明, 积极的液体复苏会改善发病率和生存率^[5-6]。

当进行静脉输液治疗时, 重要的是密切关注患者的血管内容量状态以防止容量超负荷。对于有液体隔离风险的患者, 密切监测容量状态至关重要, 因为它们可能会发展危及生命的腹腔间隔室综合征, 其特点是腹部压力增加引起的器官功能障碍^[7]。同时对液体复苏的监测参数仍需大样本研究来验证。

3 营养支持

大量证据及指导共识均支持在轻度或中度重度胰腺炎患者中安全地早期引入固体, 低脂肪饮食, 而不采取逐步方法(即禁食, 然后是液体, 然后是固体饮食)^[8]。对于那些能够耐受口服饮食的患者, 首选低脂固体饮食。这些早期和积极的喂养方法减少了轻度或中度重度胰腺炎患者的住院时间。对于在 3~5 天内不能耐受自主进食的轻中度急性胰腺炎患者, 应考虑肠内营养。传统上鼻空肠置管比鼻胃管行肠内营养更受欢迎, 因为理论上患者应该对它更耐受。将营养管定位在空肠中避免了对已经发炎的胰腺刺激, 从而减轻了疼痛。然而, 比较鼻胃管与鼻空肠喂养的研究确实显示出相似的耐受率^[9]。

然而, 在重症急性胰腺炎的患者中, 与 72 小时开始的口服进食相比, 早期肠内营养(在出现后 24 小时内进行肠内营养)尚未显示出改善预后的结果。一项临床随机对照研究显示早期肠内营养与 72 小时后开始肠内营养在病死率和感染率上无明显差异^[10]。同时在患者发生肠梗阻或发生阿片类镇痛并发症时, 肠内营养则是禁忌。因此, 在预计患有严重

急性胰腺炎的患者中,等待至少72小时并尝试口服进食是合理的。因此,应该努力通过监测和纠正电解质紊乱恢复肠道功能,合理地使用阿片类镇痛药。当肠内营养受阻时,肠外营养被认为是最后的手段,但与肠内营养相比,它与感染率和病死率的增加有关^[11]。

4 镇痛

临床治疗过程中麻醉镇痛常常使用,但其对急性胰腺炎预后的影响尚缺乏研究。动物实验研究表明,吗啡的使用与急性胰腺炎严重程度的增加和胰腺再生的预防有关^[12]。另外,在对来自重症监护病房的患者进行主要含有非麻醉性麻醉药的硬膜外镇痛与重症急性胰腺炎患者的标准治疗相比,病死率显著降低。但考虑到患者依赖阿片类药物的风险,需要探索其他有效镇痛方式,如非甾体类抗炎药,作为急性胰腺炎的一线镇痛药^[13]。

5 72小时后管理

5.1 病因 对于轻度胆源性胰腺炎患者,其住院期间的胆囊切除术可防止复发并降低治疗花费。中重度和重度胰腺炎患者的胆囊切除术时机还需进一步探究,但由于担心这种情况下的早期手术会增加手术发病率,通常会等待至少6周才能解决手术问题,急性期建议采用引流治疗^[13]。

研究已经证实,戒酒和戒烟的干预措施可减少急性胰腺炎的复发和再入院率^[15-16]。高甘油三酯血症可诱发轻度至中度急性胰腺炎进展为重度急性胰腺炎^[17]。在无胰腺炎或慢性胰腺炎病史的胰管扩张患者中,主导管内乳头状黏液性肿瘤应考虑在内,因为其具有很高的恶性潜能,因此必须相应地识别和处理它们。胰腺癌是另一个重要原因,可占所有急性胰腺炎病因的约1%,对于40岁以上的患者,后续影像学检查或内镜超声检查对于排除肿块非常重要。

5.2 内镜逆行胰胆管造影(ERCP) 在严重的胆源性急性胰腺炎和伴随的胆管炎和(或)持续性胆道梗阻的情况下进行紧急ERCP(48小时内)的益处已经获得认可。但也有研究显示胆总管结石是一过性的,因此,大多数胆道急性胰腺炎患者不需要ERCP^[18]。目前仍需对紧急ERCP在重症胆源性急性胰腺炎患者中的作用进行评估。

5.3 抗生素预防 许多试验研究了预防性抗生素对重症胰腺炎或坏死性胰腺炎患者的潜在益处。然而,结论并未显示出抗生素对其明显的益处,因此,

指南建议不要在急性胰腺炎中常规使用抗生素预防^[19]。

6 局部并发症

6.1 急性坏死物包裹 常采用的干预措施包括微创手术(视频辅助腹腔镜后清创术或腹腔镜检查)、内镜下狭窄切除术、内镜下坏死切除术和经皮导管引流术。对其干预的时机和方式是关注的重点。当局部包裹物证实感染时,应及时干预,但无菌性的包裹物应避免干预。干预的时间对结局也有明显的影响,观察性研究和随机临床试验表明延迟胰腺干预与较低发病率和病死率相关^[20]。在病程早期(即疾病发作后<4周)感染胰腺坏死的患者,尽管静脉应用了抗生素,建议使用经皮引流管进行减压,病程超过4周者,可以考虑进行清除术。那么,在干预方式上使用微创内镜干预的方法是最有益的干预模式^[21],但当患者不适于应用微创治疗时,才考虑选择创伤较大的坏死切除术。这种逐步进阶的方式降低了多器官衰竭、穿孔、瘘管或死亡的发生率^[22]。

6.2 胰管离断综合征 胰管离断综合征是一种并发症,其中胰腺导管在坏死性胰腺炎发作后失去了完整性。高达50%的胰液收集患者可能存在潜在的胰管离断,导致腹痛^[23]。使用分泌素刺激的磁共振胰胆管造影术,可以最好地识别胰管离断综合征。研究显示,长期植入支架保持胰管的完整性和通畅性是安全、有效的,同时可避免外科手术造成的并发症^[24]。

6.3 血管并发症 急性胰腺炎血管并发症(SVC)包括静脉血栓形成和动脉和/或静脉假性血管瘤。重症急性胰腺炎和胰腺坏死是SVC发展的危险因素。根据目前研究,大多数急性胰腺炎的SVC鉴于其良性自然史而不需要抗凝治疗。极少发生的脾静脉血栓形成可能导致局部门静脉高压伴有孤立性胃底静脉曲张或肠系膜上静脉血栓形成。假性血管瘤被认为是胰腺炎的罕见并发症,然而,在支架介入手段增加的同时,医源性假性血管瘤的发生频率明显升高且可以危及生命^[25]。

7 长期并发症

7.1 内分泌和外分泌并发症 急性胰腺炎的内分泌和外分泌并发症尚未确定。但目前研究显示大约1/3的患者会在5年内患上前驱糖尿病或糖尿病,但机制和风险因素仍有待确定。同样,外分泌胰腺功能不全在急性胰腺炎后很常见,发生率为24%~40%。有研究报道,急性胰腺炎后外分泌胰腺功能不全的

危险因素包括胰腺坏死、重症急性胰腺炎和酒精相关的病因^[26]。

7.2 生活质量 一项前瞻性观察性研究报告说,与没有胰腺炎的年龄匹配和性别匹配的个体相比,在急性胰腺炎中存活的患者的长期健康相关生活质量降低。经历多系统器官衰竭,持续性腹痛需要镇痛和/或残疾的患者生命质量降低的风险增加。重要的是,在患有广泛性胰腺坏死的患者中,53%在出院后1年内被登记为残疾人^[27]。

急性胰腺炎是胰腺常见、危及生命的炎症性疾病。患者常会出现长期的不良后果,如糖尿病、外分泌腺功能不全、慢性胰腺炎和生活质量低下。通过基础实验和临床试验的研究,对急性胰腺炎的认识取得了进展,这也为临床管理方面提供了依据并取得突破,如营养支持、轻度急性胰腺炎的液体治疗、预防轻度胆石性胰腺炎复发和治疗感染性坏死。但仍存在很多机制需要探讨,很多治疗方案需要临床的考证,许多潜在治疗靶标需要临床试验中进行测试。这就为急性胰腺炎的诊治研究提出了挑战,也为我们建立医院协作网络以进行临床试验、基础研究提供了机遇。

参考文献:

- [1] Gukovskaya AS, Pandol SJ, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(5):429-435.
- [2] Stenwall A, Ingvast S, Skog O, et al. Characterization of host defense molecules in the human pancreas[J]. *Islets*, 2019, 11(4):89-101.
- [3] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 1096-1101.
- [4] Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5):797-803.
- [5] Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotizing pancreatitis[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1044-1051.
- [6] 周洁, 杨耀鹏. 大容量液体复苏降低重症急性胰腺炎死亡风险[J]. *临床荟萃*, 2019, 34(2):140-143.
- [7] Koutroumpakis E, Wu Bu, Bakker OJ, et al. Erratum: admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(8):1216.
- [8] Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(12):883-892.
- [9] Machado JD, Shuster D, Rogers MAM, et al. Practice patterns and utilization of tube feedings in acute pancreatitis patients at a large US referral center[J]. *Pancreas*, 2018, 47(9):1150-1155.
- [10] Yao H, He C, Deng L, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(1):66-68.
- [11] Bakker OJ, Van Brunschot S, Van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21):1983-1993.
- [12] Barlass U, Dutta R, Cheema H, et al. Morphine worsens the severity and prevents pancreatic regeneration in mouse models of acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2018, 67(4):600-602.
- [13] Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmele T, et al. Thoracic epidural analgesia and mortality in acute pancreatitis: a multicenter propensity analysis[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(3):e198-e205.
- [14] Van Dijk SM, Hallensleben ND, Van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials [J]. *Gut*, 2017, 66(11):2024-2032.
- [15] Nikkola J, Laukkarinen J, Huhtala H, et al. The intensity of brief interventions in patients with acute alcoholic pancreatitis should be increased, especially in young patients with heavy alcohol consumption[J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52(4):453-459.
- [16] Xiang JX, Hu LS, Liu P, et al. Impact of cigarette smoking on recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(47):8387-8394.
- [17] Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis[J]. *J Am A Intern Med*, 2016, 176(12):1834-1842.
- [18] Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(5):52-55.
- [19] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):1096-1101.
- [20] Sun J, Yang C, Liu W, et al. Conservative treatment and percutaneous catheter drainage improve outcome of necrotizing pancreatitis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2015, 62(137): 195-199.
- [21] Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-

- based multidisciplinary guidelines [J]. *Endoscopy*, 2018, 50(5):524-546.
- [22] Van Brunschot S, Van Grinsven J, Van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 51-58.
- [23] Larsen M, Kozarek RA. Management of disconnected pancreatic duct syndrome [J]. *Curr Treat Opt Gastroenterol*, 2016, 14(3): 348-359.
- [24] Tellez-Avina FI, Casasola-sanchez LE, Ramirez-Luma MA, et al. Permanent indwelling transmural stents for endoscopic treatment of patients with disconnected pancreatic duct syndrome: long-term results [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(1):85-90.
- [25] Stecher SS, Simon P, Friessecke S, et al. Delayed severe bleeding complications after treatment of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents [J]. *Gut*, 2017, 66(10): 1871-1872.
- [26] Nikkola J, Laukkarinen J, Lahtela J, et al. The long-term prospective follow-up of pancreatic function after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: recurrence predisposes one to pancreatic dysfunction and pancreatogenic diabetes [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(2): 183-190.
- [27] Di MY, Liu H, Yang ZY, et al. Prediction models of mortality in acute pancreatitis in adults: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(7):482-490.

收稿日期:2019-09-14 编辑:王秋红