

· 菁英论坛 ·

经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎预防策略研究进展

胡世平 朱宏斌 王东旭

解放军联勤保障部队第 983 医院消化内科,天津 300142

通信作者:王东旭,Email: dongxuwang36@yahoo.com

【摘要】 经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)已成为诊治胆胰系统疾病的主要手段。在 ERCP 介入治疗越来越多的趋势下,术后不良事件发生率也呈上升趋势。其中,ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是最常见的术后并发症,严重时甚至会威胁患者生命,并使 ERCP 广泛开展受到一定困扰。如何有效预防和减少该并发症发生是目前临床研究的热点和难点。本文对 PEP 的定义、发病机制、危险因素和预防措施的研究现状进行综述,并对其优化的预防策略进行概括和总结。

【关键词】 胰胆管造影术,内窥镜逆行; 术后胰腺炎; 预防策略

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672462)

DOI:10. 3760/cma.j.cn321463-20200113-00617

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)自 1968 年问世以来,一直是胆胰系统疾病的有效诊疗手段。近年来,由于磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)和内镜超声检查(endoscopic ultrasonography, EUS)等非侵入性和侵入性较低检查方法的改进和普及,ERCP 已发展成为一种以治疗为主的技术手段。作为一项侵入性诊疗技术,其不可避免地会带来一些并发症,主要包括胰腺炎、出血、穿孔、感染和急性胆管炎等,其中以 ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)最为常见,严重者可危及生命,这在一定程度上限制了 ERCP 技术的推广应用^[1]。如何预防 PEP 发生,降低其严重程度已经成为广大消化科医师关注和探究的重点。本文就 PEP 的定义和发病机制、相关风险因素以及预防措施作一综述,并对其优化的预防策略进行概括和总结。

一、PEP 的定义

目前关于 PEP 的定义尚不统一,以往关于 PEP 的研究大多采用 Cotton 等^[2]在 1991 提出的共识标准,即 ERCP 术

后新发腹痛或腹痛加重,血清淀粉酶升高达正常上限 3 倍或以上,至少需要住院治疗 2 d。由于该诊断标准具有很强的主观性,目前临床上多采用 2012 年新修订的关于急性胰腺炎定义和分类的亚特兰大国际共识^[3],该共识指出 PEP 诊断至少需满足以下 3 个标准中的 2 个:(1)腹痛符合急性胰腺炎特征(持续的、严重的上腹部疼痛急性发作,通常放射至背部);(2)血清脂肪酶或淀粉酶活性较正常上限至少高 3 倍;(3)增强 CT、MRI 或腹部超声具有急性胰腺炎的特征性表现。这两种指南都对 PEP 的严重程度进行了划分,具体见表 1。

二、PEP 的发病率、发病机制及危险因素

1. PEP 的发病率:由于人群及内镜医师操作方式不同,PEP 的发病率存在一定差异。最近一项研究对 1977—2012 年 108 项随机对照试验中的 13 296 例患者的 PEP 发病率进行了回顾性分析,结果显示 PEP 总体发生率为 9.7%,病死率为 0.7%,而在 2 345 例高风险患者中 PEP 发病率达到了 14.7%^[4]。2007 年一项包含 21 项前瞻性研究涉及 16 855 例患者的系统评价结果表明 PEP 发生率为 3.47%^[5]。PEP

表 1 经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的定义和严重程度

标准	轻度	中度	重度
Cotton 等 ^[2] 提出的共识标准	- 临床胰腺炎 - 经内镜逆行胰胆管造影术后血清淀粉酶升高超过正常上限至少 3 倍 - 需要住院治疗或住院时间延长 2~3 d	胰腺炎需住院 4~10 d	- 住院治疗超过 10 d - 坏死性胰腺炎,坏死或假性囊肿,或需要介入治疗(经皮穿刺引流或手术)
新修订的亚特兰大定义和分类标准 ^[3]	- 至少存在下列中的两项: - 急性胰腺炎特征的持续腹痛 - 血清淀粉酶或脂肪酶$\geq$正常上限 3 倍 - 典型影像学改变和无器官功能不全或并发症	- 短暂的器官衰竭≤ 48 h - 局部或全身并发症但无持续器官衰竭	- 持续的单一或多器官功能衰竭>48 h - 存在或持续全身炎症反应综合征

平均发生率在 3%~10%, 在 ERCP 高危患者中, 患者的危险因素越多, PEP 发生率越高^[6-8]。

2. PEP 的发病机制: PEP 发病的确切机制目前尚不清楚, 多项研究表明其病理生理是多因素的, 主要包括以下几个方面: (1) 机械损伤: 由于器械操作导致的乳头和胰管机械损伤, 导致胰腺阻塞或损伤; (2) 化学损伤: 造影剂注入胰管造成的化学伤害; (3) 液压损伤: 由于造影剂注入胰管导致的静水损伤; (4) 热损伤: 由于胆道或胰管括约肌切开的电外科电流引起的热损伤; (5) 酶学损伤: 将活化的蛋白水解酶引入胰管的酶损伤; (6) 细菌感染: 由于肠道细菌移位进入胰管导致的微生物损伤。上述因素最终导致胰酶激活, 进而导致腺泡细胞损伤和胰腺炎发生^[9-11]。

3. PEP 的危险因素: PEP 的危险因素可分为患者相关因素、技术相关因素和术者相关因素 3 类(表 2)^[8]。PEP 的危险因素具有协同作用, 对危险因素较多的患者行 ERCP 时应多加注意。

表 2 经内镜逆行胆胰管造影术后胰腺炎的危险因素^[8]

分类	危险因素
患者相关	· 怀疑或已知的 Oddi 括约肌功能障碍 · 经内镜逆行胆胰管造影术后胰腺炎病史 · 女性 · 年龄 < 40 岁 · 胆红素正常 · 急性复发性胰腺炎病史
技术相关	· 困难乳头插管 · 胆管括约肌预切开 · 胰管括约肌切开 · 内镜下乳头切除术 · 内镜下乳头球囊扩张术 · 胰管注射 · 胆管结石清理失败
术者相关	· 培训不当 · 缺乏经验 · 进修生参与

患者方面, Oddi 括约肌功能障碍是 PEP 的重要危险因素。一项纳入 10 997 例患者的 Meta 分析显示, Oddi 括约肌功能障碍患者 PEP 发生率为 10.31%, 而非 Oddi 括约肌功能障碍患者 PEP 发生率为 3.87% ($P < 0.001$)^[12]。如果患者既往有 PEP 病史, 这也是一个危险因素。其他与患者相关的危险因素包括: 女性、年龄 < 40 岁、胆红素正常和既往急性复发性胰腺炎病史^[1, 13-14]。有趣的是, Freeman 等^[15]的研究表明慢性胰腺炎是 PEP 的保护因素, 这可能与胰腺萎缩和酶活性下降有关。

PEP 发生的技术相关危险因素主要包括: 困难乳头插管、乳头括约肌预切开、胰管括约肌切开、胰管注射造影剂、胆管球囊扩张术等^[16-17]。困难插管的定义为: 在标准 ERCP 操作中, 10 min 内或 5 次选择性胆管插管不能成功, 或无法接近主乳头。插管难度可分为 3 个等级, 难度越大, PEP 发生率越高。插管前持续时间越长, PEP 发生率越高, 持续时间 < 5 min 和 > 5 min 的 PEP 发生率分别为 2.6% 和

11.8%^[18]。许多研究认为, 胆管括约肌预切开是 PEP 的独立危险因素。然而 2015 年的一项研究却得出不同结论, 认为乳头损伤是由于括约肌切开术前反复尝试插管所致, 该研究将 375 例插管困难患者随机分为早期预切组和标准技术组, 早期预切组 PEP 发生率显著低于标准技术组 (5.4% 比 12.1%)^[19]。内镜下乳头球囊扩张或内镜下乳头括约肌大球囊扩张曾被认为是 PEP 的危险因素。然而, 最近一项随机试验结果表明, 球囊扩张持续时间是 PEP 发生的关键, 而不是过程本身, 该研究发现球囊扩张 1 min 与 5 min 后 PEP 发生率分别为 15.1% 和 4.8% ($P = 0.038$), 提示短时间大球囊扩张与术后胰腺炎相关, 较长时间大球囊扩张可降低胰腺炎发生^[20]。

术者相关的危险因素主要包括: 培训不当、缺乏经验及进修生参与。韩国进行的一项多中心前瞻性研究发现 PEP 在经验较少的内镜医师(每周少于 1 例)进行手术时更为常见, 其发生率为 12.0%, 显著高于经验丰富的医师 (6.7%), 该研究还发现医院的规模等级对 PEP 发病率无明显影响^[21]。内镜操作医师只有充分了解 PEP 的相关危险因素, 并做好针对性的预防措施, 才能最大限度减少 PEP 的发生。

三、PEP 的预防

即使是经验丰富的内镜医师, 也不能避免 PEP 的发生。因此, 作为 ERCP 最常见和最严重的并发症, 我们应该尽量预防。预防 PEP 可从患者选择、药物预防、液体复苏和操作技术 4 个方面进行探讨。

(一) 患者选择

避免 PEP 发生的最好方法就是严格掌握 ERCP 适应证, 尽量减少不必要的 ERCP 操作, 用其他方法代替诊断性 ERCP, 如侵入性低的 MRCP 和 EUS 均可以提供清晰准确的胆胰管图像, 且其并发症风险较低。荟萃分析结果表明这两种方法对胆总管结石检测都高度准确, 尽管在伴发胆囊和胆管结石患者中, MRI 对直径小于 6 mm 结石的敏感度可能低于 EUS^[22-24]。研究表明 EUS、MRCP 等非侵入性方法在诊断其他胆胰管病变(如慢性胰腺炎、恶性肿瘤和渗漏)方面也很准确, 通常无须诊断性 ERCP^[22, 25]。因此, 尽量做到在明确 ERCP 获益的情况下, 才行 ERCP 及相应操作。

(二) 药物预防

1. 非甾体类抗炎药物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs): NSAIDs 是目前各种指南唯一推荐的预防 PEP 的药物。NSAIDs 通过抑制磷脂酶 A2 活性来降低胰腺的炎症级联反应, 从而预防 PEP 的发生^[26]。自 2003 年研究者首次发现 NSAIDs 能够预防 PEP 以来^[27], 学者们对不同药物、给药途径、给药剂量和给药时机进行了一系列研究。

(1) 有效药物与给药途径: 最近一项研究选取了 21 项随机对照研究中的 6 854 例患者进行 Meta 分析, 结果发现应用 NSAIDs 可以显著降低 PEP 发生率, 对轻度胰腺炎治疗效果最为显著, 在不同种类的 NSAIDs 预防效果中, 双氯芬酸、吲哚美辛预防效果最突出, 且经直肠给药效果最好^[28]。

(2)有效剂量:日本胃肠病内镜学会(JSGE)2017 年预防 PEP 临床实践指南指出,50 或 100 mg 吡哌美辛或者双氯芬酸塞肛可预防 PEP^[26]。2016 年美国胃肠病内镜学会(ASGE)指南提出高危人群予 NSAIDs 直肠给药可降低 PEP 的发生率和严重性^[1]。Lai 等^[29]进行的一项随机对照研究比较了单剂量和双剂量吡哌美辛直肠给药对于预防 PEP 的疗效,结果表明单剂量即 100 mg 吡哌美辛足以预防普通或高危人群胰腺炎;且困难乳头插管仍会增加胰腺炎发病率。

(3)给药时机:Pavel 等^[30]对 211 例 ERCP 患者进行了一项前瞻性单中心随机对照研究,评估分开剂量吡哌美辛与加用 N-乙酰半胱氨酸的治疗效果,结果表明术前、术后分别给予 50 mg 吡哌美辛与加用 N-乙酰半胱氨酸,与术后单次给予 100 mg 吡哌美辛相比无明显差别。Levenick 等^[31]进行的一项前瞻性双盲安慰剂对照试验比较了术中直肠给予 100 mg 吡哌美辛与安慰剂后 PEP 发生率的差别,结果表明术中给予吡哌美辛并不能降低 PEP 发生率。国内由西京医院牵头进行的一项多中心单盲随机对照试验发现,术前或术后经直肠给予 100 mg 吡哌美辛 PEP 发病率分别为 4% 和 8%,表明术前应用吡哌美辛栓效果更好^[32]。

(4)药物联合应用:Hatami 等^[33]进行的一项单中心双盲随机对照研究评估了肾上腺素局部喷洒及联合吡哌美辛预防 PEP 的效果,结果表明肾上腺素术后局部喷洒联合术后吡哌美辛栓可能减少高危患者 PEP 发生。然而 Kamal 等^[34]最近发表的研究结果却得出了相反的结论,即肾上腺素术后局部喷洒联合术后吡哌美辛栓不能减少高危人群 PEP 发生。因此,对任何可能增加 PEP 风险的患者,除非患者有诸如对 NSAIDs 过敏等绝对禁忌证,均应于 ERCP 之前或术中,通过直肠途径单次应用 100 mg 吡哌美辛。

2.其他药物:其他可能有效的药物包括蛋白酶抑制剂(如甲磺酸加贝酯、甲磺酸奈莫司他)、胰腺分泌抑制剂(如生长抑素、奥曲肽)、Oddi 括约肌舒缓剂(如舌下含服硝酸甘油、局部肾上腺素)和抗生素^[35]。一些小型研究对这类药物的作用进行了探讨,但目前尚缺乏大型临床试验证据。Guglielmi 等^[36]进行的一项随机病例对照研究比较了甲磺酸加贝酯与吡哌美辛预防 PEP 的区别,结果显示 PEP 发生率分别为 3.31% 和 1.03%,表明加贝酯对预防 PEP 有一定作用,但其效果劣于吡哌美辛栓。有研究表明奈莫司他可以降低低风险患者 PEP 发生率,但对高风险组无效^[37]。关于硝酸甘油,两项包括 9 个随机对照试验共 2 516 例患者的荟萃分析发现,舌下含服硝酸甘油相对于其他给药途径更为有效,其给药时间可在 ERCP 术前 5~60 min^[38]。至于生长抑素,一项包括 9 个随机对照试验的荟萃分析显示其对预防 PEP 无积极作用。然而 Wang 等^[39]最近进行的一项荟萃分析结果表明,高危 PEP 患者应用较大剂量生长抑素受益显著(0.25 mg/h 泵入至少 10 h),而低危患者运用生长抑素无显著意义。Zhu 等^[40]进行的一项包含 13 项病例对照研究的荟萃分析讨论了预防性使用乌司他汀对 PEP 发生率的影响,

结果表明 ERCP 术前或术中预防性使用乌司他汀可显著降低低风险或者正常风险患者 PEP 发生率,但对高风险患者无明显效果。在 PEP 发病中感染性因素起着一定作用,所以预防性使用抗生素可能会降低 PEP 发生率。2001 年,Ray 等^[41]发表了评价头孢他啶预防 PEP 的随机对照试验,该研究共纳入 321 例患者,结果显示治疗组与对照组比较,PEP(2.6% 比 9.4%)及胆管炎(0 比 4.4%)的发生率都明显降低,推荐将抗生素常规用于 ERCP 术后并发症的预防。

目前尚无证据表明糖皮质激素、白细胞介素 10、肝素、抗氧化剂以及降低 Oddi 括约肌压力药物如肉毒毒素、利多卡因、硝苯地平类药物可降低 PEP 发生率。

(三)液体复苏

液体复苏是所有急性胰腺炎的基础治疗,其机制可能是能够防止由于微血管低灌注而引起的胰腺进一步损伤。有研究提示术前给予足量液体静脉输注可预防 PEP 出现,其中以输注乳酸钠林格液预防效果较为明显。Buxbaum 等^[42]进行的一项纳入 62 例患者的病例对照研究发现与标准液体补充相比,接受乳酸钠林格液液体补充的患者 PEP 发生率降低(0 比 17%, $P=0.016$)。Choi 等^[43]进行的一项规模更大的双盲随机对照试验纳入了 3 个中心共 510 例患者,实验组术前给予乳酸钠林格液 10 mL/kg,术中 3 mL/(kg·h),术后 10 mL/kg 持续 8 h;标准组术中及术后均为 1.5 mL/(kg·h),持续 8 h,结果发现,围手术期积极的乳酸钠林格液静脉滴注能降低患者 PEP 发生率(4.3% 比 9.8%, $P=0.016$)和严重程度(0.4% 比 2.0%, $P=0.040$),且无不良事件发生。Park 等^[44]最近进行的一项纳入 395 例患者的多中心随机对照临床试验发现,实验组[术中给予乳酸钠林格液 3 mL/(kg·h),操作结束后立即给予 20 mL/kg,术后 3 mL/(kg·h)持续 8 h, $n=132$]与对照组[术中及术后均给予乳酸钠林格液 1.5 mL/(kg·h),持续 8 h, $n=129$]相比,PEP 发生率显著下降(3.0% 比 11.6%, $P=0.03$),表明术中及术后快速静脉滴注乳酸钠林格液对 PEP 均有一定预防作用。此外,还有研究表明吡哌美辛联合乳酸钠林格液预防 PEP 效果更佳^[45]。与生理盐水相比,乳酸钠林格液具有抗炎特性,更不容易引起胰腺炎患者代谢性酸中毒,从而为酶原激活创造了一个不太有利的环境。因此,基于目前的研究结果,采用乳酸钠林格液积极水化是预防 PEP 安全有效的方法。

(四)技术预防

PEP 技术预防的主要目标是预防因胰管注射造影剂和反复插管造成的机械和化学损伤,并且促进胰腺引流。具体方法包括使用导丝引导插管、早期预切开、放置胰管支架、内镜鼻胆管引流术和乳头球囊扩张术等。

1.导丝引导插管:与传统的造影剂辅助插管技术相比,导丝引导插管技术能显著降低 PEP 发生率。早在 2009 年 Cheung 等^[46]进行的一项 Meta 分析就发现导丝插管降低了 PEP 风险,且其插管成功率明显高于常规对照组。Tse 等^[47]

对 12 项病例对照研究共 3 450 例患者进行 Meta 分析, 结果发现, 导丝引导插管与造影剂辅助插管相比能够显著降低 PEP 发生率, 此外导丝引导插管也能提高首次插管成功率并且减少括约肌预切开术。最近一项多中心单盲随机对照研究探讨了不同直径导丝对 ERCP 插管成功率和不良事件的影响, 结果发现应用 0.025 in (1 in = 2.54 cm) 与 0.035 in 导丝插管, PEP 发生率差异无统计学意义^[48]。目前对双导丝引导插管的优势观点不一。de Tejada 等^[49]进行的一项纳入 188 例患者的多中心随机对照研究发现, 与单导丝引导插管技术相比, 双导丝引导插管成功率并无改善, 且其 PEP 发生率明显升高。然而另一项纳入 2 843 例患者的回顾性研究发现, 双导丝引导插管与单导丝相比 PEP 发生率差异无统计学意义^[50]。最近一项多中心随机对照试验也发现, 早期应用双导丝插管技术与单导丝插管相比 PEP 发生率差异无统计学意义^[51]。还有研究发现, 胰管导丝预切开与双导丝插管技术相比, PEP 发生率差异无统计学意义, 但可提高插管成功率^[52-53]。因此, 对于困难插管患者可考虑导丝引导插管, 不推荐使用双导丝引导插管。

2. 括约肌预切开: 以往研究认为括约肌预切开会增加 PEP 风险, 现在越来越多的研究者认为 PEP 风险增加与预切开前插管次数多有关, 而与预切开技术本身无关^[54]。2010 年 Cennamo 等^[55]发表的一篇纳入 6 项随机对照研究共 966 例患者的 Meta 分析发现, 早期预切开组和传统方法组的插管成功率均为 90%, 但是早期预切开会显著降低 PEP 风险 (2.5% 比 5.3%)。2016 年一项共纳入 375 例困难插管患者的多中心随机对照试验发现, 早期预切开可以明显降低 PEP 发生率 (5.4% 比 14.1%)^[19]。最近一项纳入 7 项随机对照试验的 Meta 分析发现, 括约肌预切开本身不会增加患者 PEP 风险, 由经验丰富的内镜医师操作胆管括约肌预切开可显著降低 PEP 风险^[56]。关于预切开过程中使用何种切开刀, Lee 等^[57]的研究发现, 与传统切开刀相比, 应用 IT 刀进行十二指肠乳头切开并未降低 PEP 发生率。Kurita 等^[58]最近进行的一项随机单中心试验显示可旋转式切开刀与传统切开刀相比, 插管成功率与 PEP 发生率差异均无统计学意义。

关于选择何种预切开术方式, Miao 等^[59]的研究发现, 经胰隔膜预切开术和针刀括约肌预切开术均可以显著改善选择性胆管插管成功率, 经胰隔膜切开比针刀括约肌预切开更安全有效。Wen 等^[60]的研究发现, 经胰隔膜切开与针刀造瘘术均能提高插管成功率, 并发症发生率差异无统计学意义, 在胆管插管困难的情况下根据情况选择合适的切开方法或者两种方法同时使用, 能总体提高插管成功率。因此, 在传统插管方式失败时尽早使用括约肌预切开方法可降低 PEP 风险。

3. 放置胰管支架: 放置胰管支架可有效避免壶腹部损伤、Oddi 括约肌痉挛以及过多造影剂注入等所致的胰管引流障碍, 促进胰液引流, 防止 PEP 发生。Mazaki 等^[61]对 8 项随机对照试验共 680 例患者进行了 Meta 分析, 结果显示预

防性应用胰管支架可将 PEP 的风险减少至 0.32 (95% CI: 0.19~0.52, $P<0.001$)。Cha 等^[62]进行的一项随机对照研究发现, 胰管支架植入能够将 PEP 发生率降至 4.3%。在支架的选择上, 一般认为 5F 是首选, 这也是欧洲胃肠镜协会推荐的^[6]。Afghani 等^[63]对 6 项随机对照试验共 561 例胰管支架置入患者进行 Meta 分析, 比较了 5F 支架与 3F 支架预防 PEP 的效果, 结果发现 5F 支架在预防高危人群 PEP 方面优于 3F 支架。因此, 对于存在较高 PEP 风险的患者, 应预防性应用胰管支架。此外, 放置胰管支架技术难度较大, 应该由经验丰富的内镜医师选择性地熟练放置胰管支架。

4. 其他技术: 经内镜鼻胆管引流术是最传统的胆道引流方法之一, 虽然近些年胆道内引流技术有了明显进展, 但对于乳头切开+扩张患者, 经内镜鼻胆管引流术可显著降低 PEP 发生率 (10.4% 比 1.28%)^[64]。内镜下乳头球囊扩张术是一种可暂时放松胆管括约肌的替代方法, 据报道, 在保留 Oddi 括约肌部分功能的同时, 内镜下括约肌小切术和球囊扩张术联合治疗结石的疗效与单纯内镜下括约肌切术相似。国内兰州大学李迅教授团队进行的一项多中心单盲随机对照试验发现, 内镜下括约肌小切术和球囊扩张术联合应用, 球囊 (直径 1~1.2 cm) 扩张最佳时间为 30 s, 可降低 PEP 发生率, 并被确定为切除胆总管结石的最佳扩张时间^[65]。

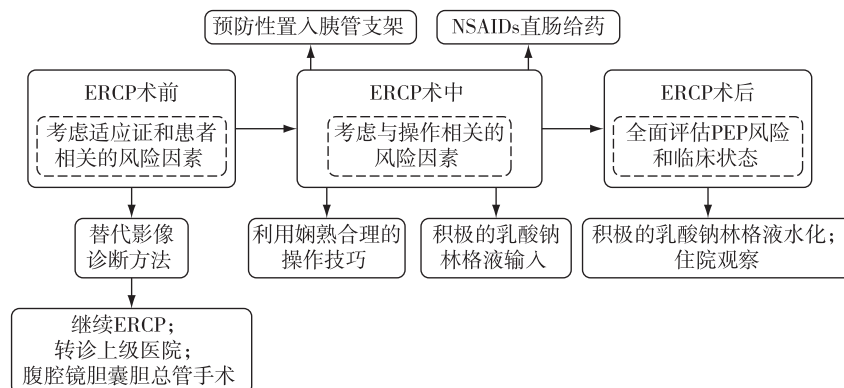
四、总结

ERCP 是治疗胆管疾病的重要手段之一, 内镜医师在 ERCP 术前必须充分了解和认识到与患者及手术相关的风险因素, 分析每一个考虑行 ERCP 患者的风险效益比, 充分利用现有的最有效的药物和操作技术, 从术前、术中及术后 3 个环节入手制定一个全面、优化的风险降低策略, 以最大程度降低 PEP 发生及其危害, 进而提高 ERCP 治疗质量, 造福广大患者。术前严格筛选患者, 考虑适应证和患者相关的风险因素, 尽可能采用 MRCP 等无创技术代替诊断性 ERCP, 对于无 ERCP 指征的患者可以行腹腔镜下胆囊切除术+胆总管探查术; 术中应综合考虑与操作相关的风险因素, 预防性放置胰管支架, 经直肠给予 NSAIDs, 积极输入乳酸钠林格液, 尽量由经验丰富的内镜医师来操作; 术后全面评估 PEP 风险和临床状态, 积极的乳酸钠林格液水化, 多种措施联合应用以降低 PEP 发生 (图 1)^[66]。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 32-47. DOI: 10.1016/j.gie.2016.06.051.
- [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): 383-393. DOI: 10.1016/s0016-5107(91)70740-2.
- [3] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and defi-



注:ERCP 表示经内镜逆行胰胆管造影术;NSAIDs 表示非甾体类抗炎药物; PEP 表示 ERCP 术后胰腺炎

图 1 预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的 3 个主要环节^[66]

- nitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [4] Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(1): 143-149. e9. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045.
- [5] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(8): 1781-1788. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01279.x.
- [6] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014 [J]. Endoscopy, 2014, 46(9): 799-815. DOI: 10.1055/s-0034-1377875.
- [7] Enochsson L, Swahn F, Arnemo U, et al. Nationwide, population-based data from 11,074 ERCP procedures from the Swedish Registry for Gallstone Surgery and ERCP [J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(6): 1175-1184. DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.047.
- [8] Shih HY, Hsu WH, Kuo CH. Postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(4): 195-201. DOI: 10.1002/kjm2.12040.
- [9] Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: pathophysiology, early identification and risk stratification[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(1): 149-154. DOI: 10.17219/acem/66773.
- [10] Donnellan F, Byrne MF. Prevention of Post-ERCP Pancreatitis [J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012: 796751. DOI: 10.1155/2012/796751.
- [11] Maranki J, Yeaton P. Prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2013, 15(11): 352. DOI: 10.1007/s11894-013-0352-2.
- [12] Masci E, Mariani A, Curioni S, et al. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis[J]. Endoscopy, 2003, 35(10): 830-834. DOI: 10.1055/s-2003-42614.
- [13] Moffatt DC, Coté GA, Avula H, et al. Risk factors for ERCP-related complications in patients with pancreas divisum: a retrospective study[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(5): 963-970. DOI: 10.1016/j.gie.2010.12.035.
- [14] Wang P, Li ZS, Liu F, et al. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(1): 31-40. DOI: 10.1038/ajg.2008.5.
- [15] Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 54(4): 425-434. DOI: 10.1067/mge.2001.117550.
- [16] Ding X, Zhang F, Wang Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Surgeon, 2015, 13(4): 218-229. DOI: 10.1016/j.surge.2014.11.005.
- [17] Parekh PJ, Majithia R, Sikka SK, et al. The "Scope" of Post-ERCP Pancreatitis[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(3): 434-448. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.10.028.
- [18] Halttunen J, Meisner S, Aabakken L, et al. Difficult cannulation as defined by a prospective study of the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy (SADE) in 907 ERCPs[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(6): 752-758. DOI: 10.3109/00365521.2014.894120.
- [19] Mariani A, Di LM, Giardullo N, et al. Early precut sphincterotomy for difficult biliary access to reduce post-ERCP pancreatitis: a randomized trial[J]. Endoscopy, 2016, 48(6): 530-535. DOI: 10.1055/s-0042-102250.
- [20] Liao WC, Lee CT, Chang CY, et al. Randomized trial of 1-minute versus 5-minute endoscopic balloon dilation for extraction of bile duct stones[J]. Gastrointest Endosc, 2010, 72(6): 1154-1162. DOI: 10.1016/j.gie.2010.07.009.
- [21] Lee HJ, Cho CM, Heo J, et al. Impact of hospital volume and the experience of endoscopist on adverse events related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective observational study[J]. Gut Liver, 2020, 14(2): 257-264. DOI: 10.5009/gnl18537.
- [22] Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Endoscopic ultra-

- sound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2(2): CD011549. DOI: 10.1002/14651858. CD011549.
- [23] Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(7): 547-557. DOI: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
- [24] Tse F, Liu L, Barkun AN, et al. EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(2): 235-244. DOI: 10.1016/j.gie.2007.09.047.
- [25] Fernández-Esparrach G, Ginès A, Sánchez M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(8): 1632-1639. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01333.x.
- [26] Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(9): 1013-1022. DOI: 10.1007/s00535-017-1359-5.
- [27] Murray B, Carter R, Imrie C, et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(7): 1786-1791. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00384-6.
- [28] JPR S, de Moura DTH, Bernardo WM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7(4): E477-486. DOI: 10.1055/a-0862-0215.
- [29] Lai JH, Hung CY, Chu CH, et al. A randomized trial comparing the efficacy of single-dose and double-dose administration of rectal indomethacin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15742. DOI: 10.1097/MD.00000000000015742.
- [30] Pavel L, Bălan GG, Nicorescu A, et al. Split-dose or hybrid nonsteroidal anti-inflammatory drugs and N-acetylcysteine therapy for prevention of post-retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(3): 300-310. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i3.300.
- [31] Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL, et al. Rectal Indomethacin Does Not Prevent Post-ERCP Pancreatitis in Consecutive Patients[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 911-917; quiz e19. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.040.
- [32] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5.
- [33] Hatami B, SMH K, Abbasnazari M, et al. Epinephrine in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Preliminary Study[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(1): 125-136. DOI: 10.1159/000479494.
- [34] Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, et al. A Randomized Trial of Topical Epinephrine and Rectal Indomethacin for Preventing Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis in High-Risk Patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2): 339-347. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000049.
- [35] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国医师协会胰腺病专业委员会, 《中华消化杂志》编辑部, 等. ERCP 围手术期用药专家共识意见[J]. *中华消化内镜杂志*, 2018, 35(10): 704-712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.10.003.
- [36] Guglielmi V, Tutino M, Guerra V, et al. Rectal indomethacin or intravenous gabexate mesylate as prophylaxis for acute pancreatitis post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22): 5268-5274. DOI: 10.26355/eurev_201711_13851.
- [37] Kim SJ, Kang DH, Kim HW, et al. A randomized comparative study of 24- and 6-hour infusion of nafamostat mesilate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective randomized comparison trial [J]. *Pancreas*, 2016, 45(8): 1179-1183. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000625.
- [38] Shao LM, Chen QY, Chen MY, et al. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(1): 1-7. DOI: 10.1007/s10620-008-0709-9.
- [39] Wang G, Xiao G, Xu L, et al. Effect of somatostatin on prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and hyperamylasemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pancreatol*, 2018, 18(4): 370-378. DOI: 10.1016/j.pan.2018.03.002.
- [40] Zhu K, Wang JP, Su JG. Prophylactic ulinastatin administration for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3036-3056. DOI: 10.3892/etm.2017.4910.
- [41] Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, et al. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics[J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(4): 339-345; discussion 345. DOI: 10.1016/s1091-255x(01)80059-7.
- [42] Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(2): 303-307. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.026.
- [43] Choi JH, Kim HJ, Lee BU, et al. Vigorous periprocedural hydration with Lactated Ringer's solution reduces the risk of pancreatitis after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(1): 86-92. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.06.007.
- [44] Park CH, Paik WH, Park ET, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(4): 378-385. DOI: 10.1055/s-0043-122386.

- [45] SRS M, Ho HC, Shah P, et al. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5):1005-1013. DOI: 10.1016/j.gie.2016.10.033.
- [46] Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(6):1211-1219. DOI: 10.1016/j.gie.2009.08.007.
- [47] Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, 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. DOI: 10.1055/s-0032-1326640.
- [48] Bassan MS, Sundaralingam P, Fanning SB, et al. The impact of wire caliber on ERCP outcomes: a multicenter randomized controlled trial of 0.025-inch and 0.035-inch guidewires[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6):1454-1460. DOI: 10.1016/j.gie.2017.11.037.
- [49] de Tejada A H, Calleja JL, Díaz G, et al. Double-guidewire technique for difficult bile duct cannulation: a multicenter randomized, controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(4):700-709. DOI: 10.1016/j.gie.2009.03.031.
- [50] Xinopoulos D, Bassioulas SP, Kypreos D, et al. Pancreatic duct guidewire placement for biliary cannulation in a single-session therapeutic ERCP[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(15):1989-1995. DOI: 10.3748/wjg.v17.i15.1989.
- [51] Sasahira N, Kawakami H, Isayama H, et al. Early use of double-guidewire technique to facilitate selective bile duct cannulation: the multicenter randomized controlled EDUCATION trial[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(5):421-429. DOI: 10.1055/s-0034-1391228.
- [52] Sugiyama H, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Transpancreatic precut papillotomy versus double-guidewire technique in difficult biliary cannulation: prospective randomized study[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(1):33-39. DOI: 10.1055/s-0043-118000.
- [53] Huang C, Kung J, Liu Y, et al. Use of double wire-guided technique and transpancreatic papillary septotomy in difficult ERCP: 4-year experience[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(10):E1107-1110. DOI: 10.1055/s-0042-115407.
- [54] Bailey AA, Bourke MJ, Kaffes AJ, et al. Needle-knife sphincterotomy: factors predicting its use and the relationship with post-ERCP pancreatitis (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(2):266-271. DOI: 10.1016/j.gie.2009.09.024.
- [55] Cennamo V, Fuccio L, Zagari RM, et al. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(5):381-388. DOI: 10.1055/s-0029-1243992.
- [56] Tang Z, Yang Y, Yang Z, et al. Early precut sphincterotomy does not increase the risk of adverse events for patients with difficult biliary access: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(36):e12213. DOI: 10.1097/MD.00000000000012213.
- [57] Lee TH, Park SH, Yang JK, et al. Is the isolated-tip needle-knife precut as effective as conventional precut fistulotomy in difficult biliary cannulation? [J]. *Gut Liver*, 2018, 12(5):597-605. DOI: 10.5009/gnl17572.
- [58] Kurita A, Kudo Y, Yoshimura K, et al. Comparison between a rotatable sphincterotome and a conventional sphincterotome for selective bile duct cannulation[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(9):852-857. DOI: 10.1055/a-0835-5900.
- [59] Miao L, Li QP, Zhu MH, et al. Endoscopic transpancreatic septotomy as a precutting technique for difficult bile duct cannulation[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(13):3978-3982. DOI: 10.3748/wjg.v21.i13.3978.
- [60] Wen J, Li T, Lu Y, et al. Comparison of efficacy and safety of transpancreatic septotomy, needle-knife fistulotomy or both based on biliary cannulation unintentional pancreatic access and papillary morphology[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2019, 18(1):73-78. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.11.007.
- [61] Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(10):842-853. DOI: 10.1055/s-0030-1255781.
- [62] Cha SW, Leung WD, Lehman GA, et al. Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy-associated pancreatitis? A randomized, prospective study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(2):209-216. DOI: 10.1016/j.gie.2012.08.022.
- [63] Afghani E, Akshintala VS, Khashab MA, et al. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(7):573-580. DOI: 10.1055/s-0034-1365701.
- [64] Huang Q, Shao F, Wang C, et al. Nasobiliary drainage can reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis after papillary large balloon dilation plus endoscopic biliary sphincterotomy: a randomized controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(1):114-119. DOI: 10.1080/00365521.2017.1391329.
- [65] Meng W, Leung JW, Zhang K, et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6):425-434. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30075-5.
- [66] Leerhøy B, Elmunzer BJ. How to avoid post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28(4):439-454. DOI: 10.1016/j.giec.2018.05.007.

(收稿日期:2020-01-13)

(本文编辑:朱悦)