

· 讲座与综述 ·

对 2013 年急性胰腺炎诊治指南的理解

黄帆, 耿小平

【关键词】 急性胰腺炎; 治疗

【中图分类号】 R 658 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2014)03-0231-03

从 1889 年 Fitz 的系统介绍重症急性胰腺炎 (SAP) 到 2002 年国际胰腺协会 (IAP) 系统地提出规范化急性胰腺炎处理指南, 历时 113 年, 临床医师们先后 4 次认识上的升华。近十多年来, 急性胰腺炎的治疗再次取得了实质性的进展。2013 年, 由 IAP/APA (美国胰腺协会) 在循证医学证据基础上, 合作制定了最新版急性胰腺炎处理指南。现对新指南的理解和分析进行如下阐述。

1 目前有更新指南的必要么?

一个领域的指南需要更新, 需满足以下几个条件: 1) 出现了有利于或有损于现行治疗的证据; 2) 治疗结果出现重大改变; 3) 出现了新的实用技术/治疗方法; 4) 有证据说明现行实践是最佳方法; 5) 治疗需要的价格发生变化 (更加经济的方法); 6) 出现更多可使用的医疗资源^[1]。结合新的急性胰腺炎指南, 自从 1992 年亚特兰大急性胰腺炎定义颁布以来, 特别是 2002 年提出规范化急性胰腺炎处理指南以后, 急性胰腺炎特别是急性重症胰腺炎的治疗出现很多重大的进步。例如渐进法治疗感染坏死性胰腺炎^[2], 较之传统开放式坏死组织清除术能减少主要的短期并发症 (如新发多器官功能衰竭, 切口疝) 及长期并发症 (内分泌功能不全) 发生率, 并且能减少花费。不建议对胰周积液常规行经皮细针穿刺细菌学检查, 因为对大多数患者而言, 临床征象 (如: 持续发热、炎症标记物增高) 和影像学征象 (如胰周出现液气平面) 能够准确诊断感染性坏死。尽管细针穿刺能够证实感染, 但结果存在假阴性^[3]。再如早期开放坏死组织清除术会导致预后不良^[4]。指南中所列出的大量新出现的技术、方法及理念都深深地改变了急性胰腺炎的处理结局, 这也是这次指南更新的基本条件。这也是 IAP/APA 遵照通行标准^[1]及时对前指南进行更新的重要依据。另外, 针对急性胰腺炎处理的进展变化很快, 有学者建议临床指南应当持续更新, 这显然也是不切实际的。指南中的未来计划中, 明确启动新的制定工作需遵照指南制定通行标准进行, 除此之外, 还规定最长更新时间不超过 10 年。这也体现了 IAP/APA 委员会“与时俱进”严谨的科学态度。

2 首次采用 GRADE 系统制定急性胰腺炎处理指南

新指南的制定的核心方法是采用了 GRADE 系统 (Grad-

ing of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system)。什么是 GRADE 系统? GRADE 的优点在哪里? 首先, 新指南是明确了是在循证医学基础上的处理指南。众所周知, 基于随机对照试验 (RCT) 的系统评价/Meta 分析是 GRADE 系统出现之前公认的最高级别证据。对于临床实践来说, 证据的真实性、重要性及适用性 (与具体病人的相关程度) 都是必须兼顾的, 而证据的真实性最为关键。在此次指南出现之前, 有很多指南和系统评价针对急性胰腺炎个别治疗处理问题提出不同的看法和意见。这些标准方法各异, 标准不一, 甚至彼此矛盾。比如说, 指南问题 17: 急性胰腺炎全身预防性使用抗生素对于防止感染并发症有效么? 就这个问题而言, 很多临床医师很难确切给予肯定或否定的回答。因为从文献上看, 一些 RCT 研究认为没有证据支持对重症胰腺炎患者常规预防使用抗生素可有效预防感染^[5], 另一些研究认为用亚胺培南能够减少胰腺感染, 预防性区域动脉联系灌注抗生素有一定应用前景^[6]。出现这些情况原因是, 系统评价制作者们主要对纳入的单个文献进行质量评价, 并对同质研究进行合并。在对合并后的结果进行解读时, 由于没有综合考虑总的证据质量, 故下结论时可能存在偏颇和误导。将各种证据进行分级, 加以推荐力度来减少结论中出现的偏颇和误导。这就是新指南在循证医学的基础上采用 GRADE 系统的原因, 其目的是最大化使用当前各种循证医学证据来尽可能完整、无偏倚地解答、评估当前临床上各种实际问题。证据级别 (level of evidence) 和推荐强度 (strength of recommendation) 的标准是规范证据质量和推荐强度的, 但针对当前证据级别及推荐强度不足, 由世界卫生组织 (WHO) 在内的 19 个国家和国际组织于 2000 年成立“推荐分级的评价、制定与评估 (GRADE)”工作组, 并于 2004 年正式推出了 GRADE 证据质量分级和推荐强度系统 (GRADE 系统), 成为证据发展史上的里程碑事件。目前已被 WHO 和 Cochrane 协助网等 58 个国际组织或协会采用 (<http://www.gradeworkinggroup.org/society/index.htm>)。GRADE 系统则考虑到证据质量和推荐强度。系统详细地描述了影响证据质量的因素并给出了分级的定量标准。GRADE 系统将证据质量 (level of evidence) 分为“高、中、低和极低”四等, 也有组织根据需要“低”和“极低”合并成“低”。将推荐强度 (strength of recommendation) 分为“强推

【作者单位】安徽医科大学第一附属医院, 合肥 230022

荐和弱推荐”两个等级。在 GRADE 分级方法中,无严重缺陷的 RCT 为高质量证据,无突出优势或有严重缺陷的观察下研究属于低质量证据。对于证据质量划分,GRADE 有严格的定义,使得指南的制定更加科学,临床医师更加容易理解并加以灵活应用。同时患者也可以从指南中得到易理解的信息。

总之,GRADE 系统的优势在于:1)由一个具有广泛代表性的国际指南制定小组制定;2)明确界定了证据质量和推荐强度;3)清楚评价了不同治疗方案的重要结局;4)对不同级别证据的升级与降级有明确、综合的标准;5)从证据评级到推荐意见强度全程透明;6)明确承认患者价值观和医院关系;7)就推荐意见的强弱,分别从临床医师、患者、政策制定者角度做了明确实用的诠释;8)适用于制作系统评价、卫生技术评估及指南。

3 专家意见 (expert opinion) 在指南制定的作用

尽管采用新的循证医学理论,指南的制定过程中,仍有值得商榷之处。新指南创造性用专家意见(共识程度)对 GRADE 系统结果进行评估补救。很显然一些有高级证据和高度共识的意见是值得信任的。但是如何解读一些低级别研究证据同时又是高度共识的意见呢?

指南中 38 个临床问题中有 33 个结论为高度共识,5 个为低度共识。低度共识问题如何入选指南?其对临床意义究竟如何?例如问题 18:急性胰腺炎患者行选择性肠道清洗对于预防感染性并发症有效么?急性胰腺炎患者行选择性肠道清洗对于预防感染性并发症显示了一些益处,但需要进一步的研究。(GRADE 2B,低度共识)在评论中只有 1 项 RCT 入选,且其结论解读还掺杂了其他因素^[7]。对这样证据级别低,专家共识低的意见需结合病人个体情况,充分考虑其利弊后选择应用。

此外,对高度共识的问题中存在低级别的证据,如何正确理解?本指南除了应用 GRADE 系统评价结论外,另外加上了专家意见即所谓的共识程度(强/弱)。这样能避免一些虽然没有高级别证据支持,但患者可能明显获益的意见能得到采用。例如问题 24:肠外营养的作用是什么?当急性胰腺炎患者需要营养支持而鼻空肠营养管不能耐受的情况下,肠外营养可以作为二线治疗。(GRADE 2C,高度共识)另外还有问题 16:ACS 如何治疗?其结论 GRADE 分级同样为 2C,但专家意见为高度共识。主要是目前仍缺乏 ACS 时外科减压与其他疗法间比较的 RCT 研究。但临床上对 ACS 剖腹手术存在明显弊端有清醒认识,更加倾向于低侵袭性减压。现在问题是在这些证据级别低的结论中,专家意见可能是影响了临床医师的判断和患者的理解。

4 一些结论仍有其他解释,非指南推荐或推荐弱的证据,在临床上仍有其适用的价值

例如问题 34:对怀疑或证实有感染性坏死患者,经皮或经胃穿刺置管引流总是首选操作么?推荐意见是肯定的而且 GRADE 系统给出 1A,最强证据及推荐,专家意见高度共识。然而临床上一些病人证实或怀疑感染性坏死,直接经皮

穿刺置入大直径多孔的引流管,效果可能更佳。一些患者到引流后期,引流液多呈稠厚,固体样坏死,这些引流管会加速引流效果。当肾周、腹膜后大量积液坏死,合并急性肾功能不全时,解决肾功能不全除了积极肾功能支持治疗外,积极迅速解除肾周坏死组织压迫亦是当务之急,粗大引流管效果更好。

新指南认为对大多数急性胰腺炎患者来说,CT 不是必须诊断手段,不推荐早期 CT 检查。但在临床实践中早期行 CT 检查和定期随访 CT 检查,可在诊断的同时从形态学上动态观察病情,对一些需要行外科操作的患者,特别是需要多次外科操作的患者,对确定穿刺部位和路径有非常重要的作用。CT 检查还可了解腹腔其他可能存在的疾病,避免漏诊。所以,不能片面地理解为 CT 在急性胰腺炎诊断过程中并非必需。

对于怀疑或证实有感染性坏死的胰腺炎患者,最佳外科治疗方法是行影像学引导下经皮腹腔/腹膜后穿刺引流或内镜下经胃穿刺置管引流,如有需要,则行内镜下或外科手术坏死组织清除。(GRADE 1A,高度推荐)学术界对这个问题已是高度共识,RCT 研究也已经证实^[1,8]。当所有人的目光、热情都高度集中在经皮穿刺引流,内镜下穿刺等等操作时,避开不谈其局限性,也是不科学的。例如,开腹手术在感染坏死性胰腺治疗的作用及地位目前究竟如何?如何界定开放手术的时机?经皮或经胃穿刺置管引流有无并发症?各种外科操作并发症如何处理?这些都应该思考并研究的。经皮穿刺置管引流、经胃引流置管,常常不是单次操作就能解决问题的,多数病人需要反复置管或更改穿刺点,再次置管并调整引流管位置来满足治疗需要。但这些操作原则在指南中均难觅踪影。

新指南中,没有对急性胰腺炎严重程度分级做出推荐。自 1992 年亚特兰大急性胰腺炎定义及分类标准颁布以来,学术界一直以“轻症”和“重症”划分胰腺炎。近年来,已有多个国际胰腺病社团组织全世界各个国家有关方面专家和学者,提出了对急性胰腺炎严重程度新的分级。例如将急性胰腺炎划分为“轻、中、重”三个等级^[9],主要是以有无器官功能衰竭,和是否为持续性器官衰竭来划分,也有提出“轻、中、重、危重”四个等级^[10],是以“是否合并胰腺(或胰周)坏死,是否合并器官功能衰竭(持续性、一过性)”来区分。而此次新指南明确指出,报告结果是以修订版的亚特兰大标准来制定的,即前者将严重程度划分为三级划分。新指南无视其他新标准划分,并没有对此做出过解释。就像亚特兰大标准的发起人——Edward L. Bradley III 说的那样,可能急性胰腺炎严重程度划分对实际临床工作的影响程度不如以前那么重要了^[11]。但对于临床研究,学术讨论,消除不同群体差异还是有重要作用的,最终还是会影响到临床工作和指南的制定的。因此关于急性胰腺炎新的严重程度分级标准此次指南并没有涉及。

5 如何正确理解和贯彻好新指南

目前为止,任何一个新指南也无法全面解释急性胰腺炎

发生发展的全部问题。对于临床一线医生来说,充分了解指南中一些“标杆”意见,即高级别证据,高度共识的推荐意见,是临床实践中必须严格执行的准则。但任何一个高质量的推荐意见,只是说明其中一个问题,或者一个问题的其中一部分,并没有给出后续、或综合的意见。这需要我们一线临床医师密切观察病人病情变化,做出高度“个体化”治疗计划,并随时加以更改。既不能机械地理解和依赖指南,更不完全脱离它,这些都可能会延误病情,甚至导致治疗失败。

急性胰腺炎在治疗上是高度个体化的疾病,这种高度个体化一百多年来吸引了无数各学科专家对其进行研究,这也它的“魅力”所在。新指南将近十年来对它认识做了又一次高度地提炼,是目前医学界对这个疾病所能理解的最高程度。但指南不是万能药,针对个体,灵活应用,综合各种方法,最终达到减少死亡率,减少并发症,降低费用的最终目标。当然,新指南效果最终如何,只有“the proof of the pudding is in the eating.——《堂·吉珂德》by Miguel de Cervantes”。

参考文献

- 1 Paul S, Martin P E, Jeremy MG, et al. When should clinical guidelines be updated? *BMJ*, 2001, 323:155 - 157.
- 2 Van Santvoort HC, Besselink MC, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2010, 362:1491 - 1502.
- 3 Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*, 2008, 247:294 -

299.

- 4 Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1254 - 1263.
- 5 Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46:261 - 270.
- 6 Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas*, 2010, 39:863 - 867.
- 7 Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*, 1995, 222:57 - 65.
- 8 Bakker OJ, Van Santvoort HC, van BS, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307:1053 - 1061.
- 9 Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013, 62:102 - 111.
- 10 Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant - base classification of acute pancreatitis severity - an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*, 2012, 256:875 - 880
- 11 Bradley EL 3rd. Revisiting the severity stratification system for acute pancreatitis. *Ann surg*, 2012, 256:881 - 882.

(本文编辑 赵义军)

《国际胰腺协会/美国胰腺协会循证医学基础上的急性胰腺炎处理指南》读后感

张志功

【关键词】 急性胰腺炎;治疗

【中图分类号】 R 658 【文献标识码】 C 【文章编号】 1006-4761(2014)03-0233-02

2013年7月,笔者收到了美国胰腺协会(American Pancreas Association, APA)的电子邮件,附件中是刊登于最新一期《Pancreatology》上的《国际胰腺协会/美国胰腺协会循证医学基础上的急性胰腺炎处理指南》。读完这篇指南,整体印象可以归纳为“实用、权威”,堪称近10年来最优秀的一篇急性胰腺炎诊疗指南。下面就该指南的一些特点谈一下笔者的感想:

1 急性胰腺炎临床实践催生指南更新

急性胰腺炎危害严重,病情复杂多变,治疗方面既强调

“个体化”,同时学界也期盼以循证医学证据为基础且获得广泛认同的指南作为指导。国际胰腺学会及美国胰腺学会作为胰腺疾病研究领域的顶尖组织,通常每10年更新一次指南,充分考虑在此期间源自 RCT 实验和系统评价的循证医学新证据。

2 指南编写过程中的规范性和科学性

众所周知,疾病诊疗指南的修订要求极为严格,应最大程度体现客观性和科学性,避免所谓“权威意见”(C级证据)对结果的干扰。在本指南的修订过程中,无论是总体工作计划的制订,还是“指导委员会”、“执行委员会”及“专家裁判委员会”的选举组成,都体现了规范性和学术上的民主。而参与指南编撰的12个具体工作组,则由各领域的顶尖专

【作者单位】安徽医科大学第一附属医院,合肥 230022