

基于ClinicalTrials.gov探讨慢性胰腺炎治疗研究新进展

姜凌莹, 韩超, 胡良皞

姜凌莹, 海军军医大学基础医学院 上海市 200433

韩超, 中国人民解放军91876部队医院 河北省秦皇岛市 066203

韩超, 海军军医大学海军特色医学中心消化内科 上海市 200052

胡良皞, 海军军医大学第一附属医院消化内科 上海市 200433

姜凌莹, 海军军医大学临床八年制本科生。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82270679和No. 82070664.

作者贡献分布: 姜凌莹和韩超对此文所作贡献均等; 此述评在胡良皞指导下完成, 由韩超进行资料搜集整理, 由姜凌莹完成写作, 由胡良皞进行审阅和校对。

通讯作者: 胡良皞, 副主任医师, 副教授, 200433, 上海市杨浦区长海路168号, 海军军医大学第一附属医院消化内科. lianghao-hu@smmu.edu.cn

收稿日期: 2024-08-05

修回日期: 2024-08-23

接受日期: 2024-09-03

在线出版日期: 2024-09-28

Progress in treatment of chronic pancreatitis: A review based on the ClinicalTrials.gov database

Ling-Ying Jiang, Chao Han, Liang-Hao Hu

Ling-Ying Jiang, School of Basic Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Chao Han, Hospital of 91876 Troops of Chinese People's Liberation Army, Qinhuangdao 066203, Hebei Province, China

Chao Han, Department of Gastroenterology, Naval Medical Center, Naval Medical University, Shanghai 200052, China

Liang-Hao Hu, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82270679 and No. 82070664.

Corresponding author: Liang-Hao Hu, Associate Chief Physician, Associate Professor, Department of Gastroenterology, First Affiliated

Hospital of Naval Medical University, No. 168 Changhai Road, Yangpu District, Shanghai 200433, China. lianghao-hu@smmu.edu.cn

Received: 2024-08-05

Revised: 2024-08-23

Accepted: 2024-09-03

Published online: 2024-09-28

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) is a chronic progressive fibro-inflammatory disease of the pancreas caused by various etiologies, characterized by recurrent upper abdominal pain and pancreatic exocrine dysfunction. ClinicalTrials.gov is the most commonly used clinical trial database, including information of clinical trials which have been completed or are ongoing, or upcoming. Based on the ClinicalTrials.gov database, we retrieved all clinical studies registered before June 30, 2024, screened out recent clinical studies related to CP, and summarized and integrated highlights and directions of these studies from the perspectives of nutritional support, medication, endoscopy, *etc.*, aiming to provide new ideas for the design of CP clinical studies in the future.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic pancreatitis; Endoscopy; Pain; Clinical trial; ClinicalTrials.gov

Citation: Jiang LY, Han C, Hu LH. Progress in treatment of chronic pancreatitis: A review based on the ClinicalTrials.gov database. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2024; 32(9): 635-644

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i9/635.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v32.i9.635>

摘要

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是指各种病因引起的胰腺慢性进行性炎症性纤维化疾病, 临床表现为反复发作的上腹部疼痛和胰腺外分泌功能不全。ClinicalTrials.gov是目前国际上应用最广泛的临床试

验数据库, 主要包含已完成的、正在开展的和即将进行的临床研究的信息. 本文通过对ClinicalTrials.gov数据库中所有于2024-06-30前注册的临床研究进行检索, 筛选出最新的CP相关的临床研究, 从营养支持、药物、内镜等角度整理归纳CP临床研究的方向和热点, 旨在为今后CP临床研究的设计拓展新思路.

© The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性胰腺炎; 消化内镜; 疼痛; 临床试验; ClinicalTrials.gov

核心提要: ClinicalTrials.gov是目前国际上应用最广泛的临床试验数据库. 本文通过对该数据库进行检索, 梳理出关于慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的最新临床研究, 从营养支持、药物、内镜、新兴治疗手段等角度对CP临床研究的热点和方向进行述评.

文献来源: 姜凌莹, 韩超, 胡良峰. 基于ClinicalTrials.gov探讨慢性胰腺炎治疗研究新进展. 世界华人消化杂志 2024; 32(9): 635-644

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v32/i9/635.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v32.i9.635>

0 引言

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是以胰腺纤维化为主要病理改变的慢性、进行性、不可逆的炎症性疾病. 据统计, 全球范围内CP的患病率为36/10万-560/10万不等, 并且呈逐年增长趋势^[1-4]. 在中国, CP的患病率同样呈上升趋势, 从1996年的3.08/10万人, 增加至2003年的13.52/10万人^[5]. 近期, 一项四川省流行病学调查显示, 2021年四川省CP的患病率为45.52/10万人^[6]. CP患者常表现为反复发作上腹部疼痛, 可伴有胰腺外分泌功能受损、胰管结石和胰腺假性囊肿等. ClinicalTrials.gov是目前国际上应用最广泛的临床试验数据库, 主要包含已完成的、正在开展的和即将进行的临床研究的信息. 本文通过对ClinicalTrials.gov数据库中所有于2024-06-30前注册的临床研究进行检索, 筛选出最新的CP相关临床研究, 从营养支持、药物、内镜等角度整理归纳CP临床研究的方向和热点, 以期为未来的CP临床研究设计开拓新思路.

1 营养支持

根据全球领导人营养不良倡议(Global Leadership Initiative on Malnutrition)标准, CP患者中营养不良的患病率为46.4%^[7]. 然而, 既往关于CP营养不良的研究多应用身高体重指数和血液生化指标, 缺少针对性强的统一的筛查和评估标准. 治疗中仍以胰酶替代治疗(pancreatic

enzyme replacement therapy, PERT)和微量营养元素补充为主.

1.1 PERT 研究表明, 42%-99%的CP患者伴发胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)^[8]. 然而, 临床上PEI的诊断却困难重重, 至今尚未推广普及. 长海医院消化团队正致力于通过检测粪便弹力蛋白酶1建立PEI的分级和通用标准(NCT06006312), 同时英国伯明翰大学研究团队正从代谢物角度出发, 通过血清学和呼气检查构建更简便的定量诊断PEI的方法(DETECTION研究, NCT05980221). 在治疗方面, 尽管补充外源性胰酶是PEI的标准疗法, 但其应用现状并不乐观. 欧洲一项涉及1006名CP患者的横断面研究显示, 仅64%的患者接受了PERT治疗^[9]. 我国研究也显示, PERT的依从率仅为12.8%^[10]. 美国马萨诸塞州研究团队则从真实世界研究角度探究CP合并PEI的患者的诊治需求和社会医疗负担, 为进一步优化治疗策略、提高医保效力等提供参考(PACT-CP研究, NCT05762445).

近年来, 胰酶的剂量及其对疼痛的影响等临床问题备受关注. 2016年和2017年的两项Meta分析显示, PERT可以改善CP患者的营养状况, 但二者在PERT的镇痛效果方面却得出了相反的结论^[11,12]. 由印度的亚洲消化病研究所牵头开展的一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)正针对非肠溶型制剂的胰酶对胆囊收缩素的负反馈作用是否能够缓解CP患者腹痛进行研究(NE-PERT研究, NCT05042284). 研究人员也尝试从其他角度评价PERT对CP的疗效. 俄罗斯莫斯科国立大学研究团队从肠道菌群角度出发, 建立前瞻性队列以探究PERT对CP患者肠道菌群构成的影响(NCT05132309). 美国斯坦福大学、佛罗里达大学和约翰霍普金斯大学等研究团队联合开展了一项前瞻性观察性临床研究来评估口服胰酶对CP患者的胰腺外分泌功能和精神心理的影响(CisCP研究, NCT04949828). 上述两项研究已分别于2024-02-03初步完成, 但尚未公布研究结果.

1.2 微量营养元素补充 合并PEI的CP患者常存在脂溶性维生素吸收不良. 研究显示, CP患者的骨质疏松或骨质减少等骨病的患病率为36.5%-75.8%, 可能与维生素D缺乏有关^[13-18]. Bang等^[19]曾研究紫外线照射和补充维生素D对CP患者血液生化和免疫指标的影响, 结果显示CP患者的CD4⁺Treg水平比正常人更高, 且与活性维生素D的增加相关. 然而, CP患者补充维生素D是否能够缓解症状或延缓病程, 至今尚无定论. 2016年芬兰坦佩雷大学医院发起一项为期3年的临床研究, 探究补充维生素D是否能够预防和延缓急性胰腺炎后进展为CP(NCT02965898). 但这项临床研究至今尚未开始招募参与者.

1.3 饮食管理 合理饮食对CP患者的营养健康至关重要。欧洲肠内肠外营养学会建议CP患者应均衡饮食, 维持正常的脂肪摄入量^[20]。2017年, 一项来自巴西巴伊亚联邦大学研究团队的前瞻性双盲RCT显示, 合生元可以改善CP患者的消化道功能和部分血清生化指标, 但营养状况未见明显差异^[21]。此外, Ahn-Jarvis等^[22]研究发现, 食用大豆面包进行短期饮食干预能使CP患者血清学炎症指标得到改善(NCT02577640)。然而, 该研究最大的局限性是纳入CP患者例数过少, 其结论还需要进一步验证。

2020年, 德国Wiese等^[23]通过分析11项RCT研究结果, 发现均衡饮食有利于预防CP患者营养不良的发生。随后, 他们进行了横断面观察性队列研究发现超过半数的CP患者合并中度或重度营养不良(NCT04474743)^[24]。基于上述研究, 他们正探究强化营养治疗(一种商品化的口服营养补充剂)能否改善CP患者的营养状况(NCT04476056)。

2 药物治疗

腹痛是CP患者最常见的症状, 严重影响其生活质量。常用的止痛药物包括非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和阿片类药物^[25]。梅奥诊所通过分析体液生化指标、疼痛指数和生活质量评分, 探究口服吡哌美辛能否延缓CP病程以及长期口服治疗的可能性(PAIR研究, NCT04207060)^[26]。该研究已于2023年初步完成, 其研究结果有助于加深对NSAIDs治疗CP的理解。印度的亚洲消化病研究所则从疼痛模式入手, 旨在根据CP不同的疼痛机制, 制定最佳的止痛策略(PIP研究, NCT05713344)。此外, 由于药物的成瘾和滥用风险, 阿片类药物在慢性非癌症性疼痛中的应用需谨慎把握适应症。虽然在大多数临床研究中, 阿片类药物的应用剂量常被用作评价止痛治疗的有效性指标之一, 但目前CP止痛治疗的应用中, 仍缺乏针对阿片类药物剂型、应用剂量和疗程等方面的相关研究。

抗氧化剂也是CP药物治疗的研究热点。多项研究曾尝试应用抗氧化剂治疗CP, 结果显示CP患者的血清中抗氧化应激和纤维化相关指标得到了一定程度的改善, 这表明抗氧化剂可能在改善CP患者氧化应激和缓解胰腺纤维化方面具有潜在作用, 但这些研究在缓解疼痛和提高生活质量方面的结论各异^[27-29]。另外, 也有多项Meta分析和系统综述表明, 抗氧化剂可能具有缓解疼痛的效果^[30,31]。最近的一项关于抗氧化剂治疗CP的研究是印度Singh等开展的一项双盲RCT。该研究显示抗氧化剂对胰腺纤维化、胰腺功能、疼痛以及生活质量等方面均无显著影响^[32]。目前现有临床证据尚不足以支持应用抗氧化剂治疗CP。

普瑞巴林是一种γ-氨基丁酸类似物, 临床中多应用于治疗带状疱疹后神经痛和纤维肌痛。既往研究表明, CP患者应用普瑞巴林治疗, 可能是通过皮层下机制介导抑制中枢敏化, 进而发挥止痛作用, 且其在CP人群中的药代动力学特征与普通人群无异^[33-35]。2016年, 印度Talukdar等^[36]研究发现, 与单独接受结石清除治疗相比, 接受结石清除治疗后续以抗氧化剂联合普瑞巴林治疗的CP患者疼痛缓解更为明显。2020年, 印度Sureshkumar等^[37]研究发现抗氧化剂联合普瑞巴林治疗可显著缓解疼痛, 减少住院次数。然而, Talukdar等的研究中的CP患者平均年龄仅29.3岁, Sureshkumar等^[37]的研究并未纳入接受过内镜或外科手术治疗的CP患者, 这两项研究的局限性较大。因此, 抗氧化剂联合普瑞巴林能否缓解CP患者的疼痛尚无确切结论。此外, 单独应用普瑞巴林治疗CP的短期或长期疗效以及安全性均尚不清楚, 未来还需要更多高质量、大样本量的临床研究来提供证据。

除了上述药物, 研究人员也试图从其他药物中寻求治疗CP的新方法。美国俄亥俄州立大学Hart等开展的一项双盲RCT表明卡莫司他(丝氨酸蛋白酶抑制剂)对CP患者的腹痛并无显著影响(TACTIC研究, NCT02693093)^[38]。美国乔治城大学Ciofoaia等^[39]在动物试验基础上, 针对应用丙谷胺(一种胆囊收缩素受体拮抗剂)治疗CP开展了I期临床研究, 结果显示口服丙谷胺(每次400 mg, 每日3次)可显著缓解CP患者腹痛程度(ProCP研究, NCT05551858)。美国西达赛奈医学中心的Pandolf等正探究帕立骨化醇(一种维生素D受体激动剂)是否能够缓解CP患者腹痛甚至改变CP病程(ALLIANCE研究, NCT05664880)。同时, 该研究团队基于辛伐他汀对胰腺腺泡细胞稳定的维持和对炎症纤维化信号通路的介导作用, 正在CP患者群体中开展I期临床试验, 以探究辛伐他汀在CP治疗中的潜在价值(SMV in CP研究, NCT05771675)。其他药物研究, 包括应用利多卡因的临床研究(LIDOPAN研究, NCT05906615), 拉考沙胺的临床研究(STTEPP研究, NCT05603702)和托珠单抗的临床研究(TOPAC研究, NCT06426160)等也都正在进行中。

3 内镜治疗

3.1 碎石治疗 胰管结石是CP的特征性表现, 可导致胰液流出道梗阻, 胰管腔内压力增加, 引起腹痛。体外震波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)是一种有效清除胰管结石的方法, 特别是对于直径>5 mm的结石^[40,41]。既往回顾性队列研究表明, 对于老人^[42]、儿童^[43]、外科术后^[44]以及合并假性囊肿^[45]的CP患者, ESWL都是安全有效的。2023年印度的亚洲消化病研究所完成了对比内镜治疗, 即ESWL+内镜逆行胰

管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 与假手术组疗效的临床研究(SCHOKER研究, NCT03966781). 该研究的12周随访结果显示, 内镜治疗组的CP患者在疼痛缓解程度、无腹痛天数、止痛药用量以及焦虑抑郁和生活质量评分等方面均优于假手术组, 但这些差异并未持续至24周随访^[46]; 同时该研究团队正针对影响ESWL术后疼痛缓解的因素开展临床研究(NCT04490083). 此外, 比利时布鲁塞尔和意大利罗马的研究团队于2022年初步完成了比较ESWL单独治疗和ESWL联合内镜引流的疼痛缓解率和结石清除率的临床研究, 但相关研究结果尚未发表(NCT00133835). 这些临床研究有助于进一步评价ESWL对胰管结石治疗的有效性.

胰管镜也是治疗胰管结石的有效方法. 德国Gerges等^[47]研究表明, 对于胰腺体尾部3个以下、直径 ≥ 5 mm的胰管结石, 应用单人操作胰管镜的结石完全清除率可达90%. 法国马赛圣约瑟夫医院的研究团队正在招募参与者探究胰管镜用于检测ERCP和CT遗漏结石的效果(NCT04672642). 此外, 为了比较ESWL和胰管镜碎石治疗, 美国印第安纳大学(NCT04158297), 科罗拉多大学(NCT04115826)以及中国长海医院(NCT05326542)的研究团队也正在分别开展相应的临床研究. 然而, 胰管镜碎石的操作较为困难, 必须由经验丰富的内镜医生进行. 在某些特殊情况下(如胰腺结石伴胰管狭窄), 由于空间限制, 胰管镜可能无法有效碎石, 其临床应用还需要进一步探究.

3.2 支架治疗 对于合并胰管或胆管狭窄的CP患者, 内镜下支架置入是有效的治疗手段. 临床中常用的支架包括自膨式金属支架(self-expandable metallic stents, SEMS)或多支塑料支架.

与塑料支架相比, SEMS的内径更大, 支架堵塞发生率更低、所需内镜操作次数更少^[48,49]. 2022年, Tringali等^[50]对19项研究和300例患者进行了系统回顾和荟萃分析, 结果显示在伴有胰管狭窄并接受SEMS治疗的CP患者中, 胰管狭窄缓解率和疼痛缓解率分别为91%和92%. 2023年, Sherman等^[51]通过前瞻性多中心临床研究, 发现应用全覆膜SEMS治疗胰管狭窄的技术成功率为97%, 但支架移位发生率达47.7%, 约一半的患者在置入SEMS后90天内需再次置入塑料支架(NCT02802020). 此外, Ko等^[52]发现全覆膜SEMS治疗CP合并胰管狭窄的狭窄缓解率为82.9%, 但支架导致的新生狭窄发生率达48.6%. 目前, 应用SEMS治疗CP合并胰管狭窄的安全性和有效性的研究仍有待进一步探究.

此外, 由于胆胰系统的特殊解剖结构, 10%-15%的CP患者合并良性胆道狭窄(benign biliary stricture,

BBS)^[53,54]. 对于CP合并BBS的治疗, 临床研究大多聚焦于对比SEMS和塑料支架的治疗效果. 2015年, Haapamäki等^[55]对60名合并BBS的CP患者进行了2年的随访, 结果显示置入SEMS和塑料支架对CP引起的BBS均有效. 2021年, 在由Ramchandani等^[56]完成的一项包含164例CP合并BBS的患者的前瞻性多中心RCT中, 所有患者接受SEMS或塑料支架治疗12个月, 并接受12个月的随访, 结果显示, 二者在解决胆道狭窄方面都是安全有效的, 其中置入SEMS的患者在研究期间所需的内镜干预次数更少. 目前, 芬兰赫尔辛基大学中心医院Leena等正针对置入SEMS的最佳时间和直径选择进行研究(NCT01929538). 该研究将有助于优化CP合并BBS的内镜治疗策略. 随着材料科学和医学工程的快速发展, 支架的材料和结构不断更新优化, 将为CP合并胰胆管狭窄的患者提供更多治疗选择.

3.3 并发症相关研究 与外科手术相比, 内镜治疗的创伤更小, 更容易被CP患者接受. 然而, 内镜治疗后也可能出现出血、穿孔、感染、胰腺炎等并发症. 2017年, Zhao等^[57]对2028例接受ERCP治疗的CP患者进行资料分析, 发现CP患者的ERCP术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)发病率与胆道疾病患者无明显差异, 但CP患者PEP的严重程度降低, 且随着CP病程进展而降低. 此后, 该团队进一步针对PEP和ESWL后胰腺炎的危险因素开展研究, 研究共纳入714例CP患者, 其中发生PEP和ESWL术后胰腺炎的患者分别占4.6%(33/714)和11.2%(80/714), 结果显示脂肪泻、多发结石和胰头伴有体尾部结石是PEP的保护因素, 而CP急性发作史、ESWL术后胰腺炎发作史和内镜下进行狭窄扩张操作是PEP的危险因素^[58].

目前, 多数指南均推荐术前应用吡哆美辛栓纳肛预防PEP^[59-61]. 然而, 该方法对预防ESWL术后胰腺炎是否有效尚不清楚. 2022年, Qian等^[62]完成了一项单中心双盲RCT, 共纳入1370例CP患者(RIPEP研究, NCT02797067). 结果显示术前30分钟接受吡哆美辛栓纳肛的CP患者ESWL术后胰腺炎发生率为9%(60/685), 而安慰剂组的ESWL术后胰腺炎的发生率为12%(84/685). 该研究提示吡哆美辛栓纳肛对预防ESWL术后胰腺炎同样有效. 目前, 该研究团队正针对乳酸钠林格氏液水化对预防ESWL术后胰腺炎是否有效开展临床研究(HYPER研究, NCT05772234).

3.4 内镜治疗相关的其他研究 超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)具有诊断和治疗双重作用, 在CP内镜治疗中具有重要意义. 美国奥兰多大学(EPOCH研究, NCT06178315)和印第安纳大学(CPN研究, NCT04403074)正探究EUS引导下腹腔神经阻滞术对CP患者腹痛的缓解作用. 美国俄亥俄州辛辛那提儿童医院

研究团队正针对EUS联合弹性成像技术在儿童CP群体中的诊断价值开展研究(NCT06068426)。此外, 网篮和球囊是ERCP中的常用器械。长海医院消化团队正在进行一项单盲RCT, 通过评估内镜操作时间、结石清除率和术后并发症来比较ERCP中应用网篮和球囊清除胰管结石的效果(NCT05289362), 该研究将为在ERCP中如何使用网篮或球囊提供指导。

与内镜治疗效果相关的影响因素研究也是CP内镜治疗研究的重要方面。美国科罗拉多大学(QOLAPI研究, NCT03632616)和俄亥俄州立大学(EQuiPP研究, NCT05012150)的研究团队正探究内镜治疗对CP患者的生活质量、疼痛和胰腺功能的影响及相关预测因素。美国纽约大学朗格尼医学中心研究团队正试图通过生物标志物来预测CP患者的内镜治疗效果(NCT06267365)。

4 内镜治疗与手术治疗

除了内镜治疗, 手术也是治疗CP的有效方法。由于内镜和手术的后续治疗过程差异很大, 因此, 根据患者实际情况和现有医疗条件选择合适的治疗方式至关重要。

2010年前, 有两项重要的RCT针对内镜和手术治疗CP效果的比较进行了研究。其中, 2003年捷克Dite等^[63]开展了一项单中心RCT研究, 共纳入了140例合并胰管梗阻且病程超过5年的疼痛性CP患者。结果显示, 手术组和内镜组的疼痛缓解率均为90%, 但5年随访后发现, 手术组和内镜组CP患者的疼痛完全缓解率分别为33.8%和15%, 其中手术组在疼痛缓解和体重恢复方面效果更好, 这表明手术治疗在长期疼痛缓解方面优于内镜治疗。另一项研究是2007年荷兰Cahen等^[64]开展的单中心RCT研究, 共纳入了39例合并胰管梗阻的疼痛性CP患者。内镜组在ERCP前对直径>7 mm的结石行ESWL, 支架植入后每3个月行ERCP支架置换, 直至狭窄消失。2年随访结果显示手术组平均Izbicki疼痛评分低于内镜组, 手术组和内镜组CP患者的疼痛完全或部分缓解率分别为75%和32%, 对于CP合并胰管梗阻的患者来说, 手术治疗比内镜治疗更有效。2011年, 同一队列的79个月随访结果显示, 手术组的患者疼痛完全或部分缓解率为80%, 高于内镜组的38%, 且随访期内医疗干预次数更少, 而内镜组中47%的患者最终又接受了手术治疗^[65]。基于上述两个队列研究的两篇系统综述也显示梗阻性疼痛性CP患者接受手术治疗后的疼痛缓解优于内镜治疗, 但二者在并发症发生率和死亡率方面无显著差异^[66,67]。2020年Issa等^[68,69]开展了ESCAPE研究, 共纳入了88例疼痛性CP患者, 通过比较手术与内镜治疗, 发现接受手术治疗的疼痛评分更低, 干预次数更少, 但二者在并发症、死亡率、住院率、胰腺功能和生活质量方面无显著差

异。尽管上述三项研究结果均提示疼痛性CP患者手术治疗优于内镜治疗, 但这些研究中存在的局限性使其结论仍尚存争议。例如, Ahmed Ali等^[67]认为捷克Dite等的研究设计中随机化方法存在明显局限性, 且当时内镜技术尚不成熟; Wong等^[70]认为荷兰Cahen等的研究中将支架更换的频率和狭窄消失作为内镜治疗终止标准可能降低内镜治疗的疼痛缓解率; 且每3个月进行1次ERCP可能会导致发生塑料支架相关并发症, 包括胰源性疼痛的恶化等。虽然上述国外RCT研究表明外科手术的治疗效果更好, 但CP疼痛类型是决定采取何种治疗方式的关键因素。国外的一项队列研究显示约91.6%的CP患者伴疼痛, 其中持续性疼痛约占59.8%^[71]。与国外不同, 国内CP患者中持续性疼痛占比仅约5%, 而大多数CP患者的疼痛均为间歇性、复发性^[72]。因此, 对于国内CP患者来说, 外科手术是否更具有优势仍有待进一步研究。

对于CP治疗选择手术还是内镜治疗, 国内外均有指南针对不同病情提供参考。2018年中国医师协会胰腺病专业委员会牵头制定的《慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州)》中提出了MEES(Medicine-ESWL-Endotherapy-Surgery)的升阶梯治疗模式^[73]。国际胰腺病协会在《2019年国际共识指南: 慢性胰腺炎的手术治疗及干预时机》中建议在CP早期进行手术可获得更大收益^[74]。美国胃肠病学会在《2020年慢性胰腺炎临床指南》中建议一线内镜引流失败的梗阻性CP患者采用手术治疗缓解长期疼痛^[75]。由国际胰腺病协会、美国胰腺协会、日本胰腺学会和欧洲胰腺俱乐部联合发表的《2020年国际指南: 慢性胰腺炎内镜介入治疗》中提出, CP患者在外科手术治疗前, 可选择内镜治疗缓解疼痛^[76]。目前, 虽然手术治疗在疼痛缓解方面优于内镜治疗, 但内镜治疗的创伤小, 可重复操作, 对于符合内镜治疗适应症的CP患者, 仍建议优先考虑内镜治疗; 对于内镜干预效果欠佳或疼痛长期不缓解的患者, 可考虑进行外科手术治疗。

5 新兴治疗手段

5.1 神经调节 2013年, Bouwense等^[77]发现CP患者可能伴有痛觉中枢改变, 提示通过神经调节可能会影响CP患者的疼痛。丹麦奥尔堡大学研究团队正通过刺激颈部迷走神经探究对腹痛的影响(NCT03357029)^[78]。结果显示虽然刺激可减少边缘结构的功能连接, 但与假手术组相比, 疼痛并无明显缓解^[79,80]。同时, 该研究团队也尝试通过应用低压电流高频(1000赫兹)刺激脊髓的方法探究神经调节对CP患者腹痛的影响, 但结果显示这种方法同样也不能缓解CP患者的疼痛(NCT06230120)^[81]。尽管上述两项研究均未得到阳性结论, 神经调节相关研究却为CP的治疗提供了新思路。

5.2 认知行为疗法 2021年, Palermo等^[82]开展了一项基于互联网进行疼痛干预的临床研究(IMPACT研究, NCT03322644), 30例CP患者被随机分为认知行为疗法(cognitive-behavior therapy, CBT)组和对照组. CBT组患者接受8周的认知学习课程, 主要包括对胰腺炎疼痛的认识等, 对照组患者继续常规治疗. 结果显示, CBT组患者自我管理疼痛的能力高于对照组. 这是首个证明CBT可以提升CP患者疼痛自我管理能力的临床研究, 提示CBT可能是CP患者缓解疼痛的一种新方法. 在此基础上, 该研究团队正在儿童CP群体(NCT03707431)和更大规模的成人CP群体(IMPACT-2研究, NCT06386224)中开展进一步研究. 此外, Pandol等正尝试通过居家虚拟现实技术, 对CP患者进行CBT治疗并评估其对疼痛是否具有缓解作用(NCT06362187), 而Talukdar等从随访的角度出发, 探究个体化的疾病宣教对CP患者疼痛的影响(PEPCP研究, NCT04654377).

5.3 能量疗法 与其他治疗方法相比, 能量治疗具有无创、非接触、非药物和纯天然的优点. 英国国王学院医院研究团队正探究能量疗法对由CP或炎症性肠病引起的儿童慢性疼痛的疗效(ET&CP研究, NCT05394272).

5.4 针灸治疗 针灸治疗也是一有效的止痛治疗方法. 美国密歇根大学的研究团队试图通过经皮电针灸技术治疗CP患者腹痛(NCT06015945). 尽管该研究拟纳入仅仅10例CP患者, 但其应用针灸技术作为止痛策略在CP的临床治疗中具有前瞻性的意义.

5.5 干细胞治疗 间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)是一种成体干细胞, 具有自我更新、多向分化、易于获取等特点, 目前已广泛应用于炎症免疫调节、运动损伤修复等多个研究领域^[83]. 美国拉尔夫·约翰逊退伍军人医疗中心研究团队(MSCPainRelief研究, NCT05925036)和南卡罗来纳医科大学研究团队(STEMCAP-1研究, NCT06205342)正开展 I 期临床研究, 旨在从缓解疼痛和提高生活质量等方面初步探究单次注射自体骨髓干细胞来源的MSCs治疗CP的安全性和耐受性.

6 疼痛评估和风险预警

CP患者的腹痛程度常常动态变化, 且难以定量评估. 近年来, 一系列标准化的定量感觉测试量表(quantitative sensory testing, QST)正作为研究和评估慢性疼痛的新工具用于CP的临床研究. 国外研究团队正在招募参与者, 评估胰腺QST(P-QST)用于CP患者疼痛对侵入性治疗反应的预测能力(NCT03434392), 以及构建预测CP患者治疗反应的个体化模型(NCT04996628). 由于国内外CP患者的疼痛类型不同, 国外针对CP评估疼痛和预测疗效的

方法可能并不适用于国内CP患者. 未来国内研究团队还应开展更多的高质量临床研究, 建立系统化、精细化、更加适合国内CP患者的疼痛评估和疗效预测的方法和工具.

此外, 风险预警也是CP临床研究的热点. 目前, 一种动态多变量CP预后评分系统已初步应用于评估CP患者住院和出院后再入院风险(NCT04907266)^[84,85]. 爱尔兰都柏林大学研究团队正开展一项探究智能手机软件在对CP患者进行跟踪评估、日志记录、病情预警以及生活质量评估等方面的应用价值的研究(SmartCP研究, NCT05899335).

7 结论

本文通过检索ClinicalTrials.gov数据库筛选出最新的CP相关临床研究, 归纳总结了CP临床研究的热点和方向. 目前, CP的治疗遵循个体化原则, 内镜和手术仍是一线治疗方法, 同时越来越多的研究正针对二者的疗效、并发症以及影响疗效的因素等方面进行深入探究. 然而, 由于国内外CP患者的疼痛类型不同, 国外的部分研究成果可能并不能直接适用于国内CP患者. 药物仍作为CP的辅助性、补充性治疗手段; 随着新药研发的加快, 将会有更多的新药和特效药用于缓解疼痛和改善胰腺纤维化. 此外, 神经调节、CBT、能量疗法、针灸治疗和干细胞治疗等新兴治疗手段为CP治疗拓展新思路、提供新选择.

8 参考文献

- 1 Garg PK. Chronic pancreatitis in India and Asia. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14: 118-124 [PMID: 22327961 DOI: 10.1007/s11894-012-0241-0]
- 2 Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, Kihara Y, Satoh A, Kimura K, Tsuji I, Kuriyama S; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatol* 2012; 12: 79-84 [PMID: 22487515 DOI: 10.1016/j.pan.2012.02.005]
- 3 Machado JD, Dudekula A, Tang G, Xu H, Wu BU, Forsmark CE, Yadav D. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001-2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatol* 2019; 19: 813-818 [PMID: 31350077 DOI: 10.1016/j.pan.2019.07.003]
- 4 Oh TK, Song IA. Five-year mortality trends associated with chronic pancreatitis in South Korea: A population based cohort study. *Pancreatol* 2020; 20: 828-833 [PMID: 32646739 DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.024]
- 5 Wang LW, Li ZS, Li SD, Jin ZD, Zou DW, Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009; 38: 248-254 [PMID: 19034057 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31818f6ac1]
- 6 Cai QY, Tan K, Zhang XL, Han X, Pan JP, Huang ZY, Tang CW, Li J. Incidence, prevalence, and comorbidities of chronic pancreatitis: A 7-year population-based study. *World J Gastroenterol* 2023; 29: 4671-4684 [PMID: 37662860 DOI: 10.3748/wjg.v29.i30.4671]

- 7 Gopi S, Qamar S, Singh N, Agarwal S, Yegurla J, Rana A, Gunjan D, Saraya A. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatology* 2022; 22: 367-373 [PMID: 35210181 DOI: 10.1016/j.pan.2022.02.004]
- 8 Li BR, Pan J, Du TT, Liao Z, Ye B, Zou WB, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Wang D, Lin JH, Ning SB, Hu LH, Li ZS. Risk Factors for Steatorrhea in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2,153 Patients. *Sci Rep* 2016; 6: 21381 [PMID: 26877248 DOI: 10.1038/srep21381]
- 9 Erchinger F, Tjora E, Nordaas IK, Dimcevski G, Olesen SS, Jensen N, Dahl EE, Borch A, Nøjgaard C, Novovic S, Barauskas G, Ignatavicius P, Vujanovic M, Lóhr M, Laukkanen J, Parhiala M, Drewes AM, Engjom T. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines-A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol J* 2022; 10: 844-853 [PMID: 35981311 DOI: 10.1002/ueg.212276]
- 10 Zhou Y, Huang RQ, Wu QW, Xu JJ, Yi JH, Chen C, Lu GT, Li ZS, Wang D, Hu LH. Adherence to pancreatic enzyme replacement therapy among patients with chronic pancreatitis in East China: a mixed methods study. *Sci Rep* 2023; 13: 17147 [PMID: 37816878 DOI: 10.1038/s41598-023-44519-3]
- 11 de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, Mukherjee R, Nunes QM, Domínguez-Muñoz JE, Sutton R; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66: 1354-1355 [PMID: 27941156 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529]
- 12 Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Cotton PB. Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 8541839 [PMID: 27446871 DOI: 10.1155/2016/8541839]
- 13 Tang XY, Ru N, Li Q, Qian YY, Sun H, Zhu JH, He L, Wang YC, Hu LH, Li ZS, Zou WB, Liao Z. Prevalence and Risk Factors for Osteopathy in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 4008-4016 [PMID: 33433813 DOI: 10.1007/s10620-020-06732-2]
- 14 Koh A, Oyende O, Humes DJ, Lobo DN. Risk of osteopaenia, osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2023; 42: 1086-1094 [PMID: 37271708 DOI: 10.1016/j.clnu.2023.05.019]
- 15 Ramai D, Facciorusso A, Maida M, Capurso G, Chandan S, Spadaccini M, Rossi RE, Hassan C, Repici A, Duggan S, Conwell DL, Hart PA. Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2023; 14: e00623 [PMID: 37477620 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000623]
- 16 Hart PA, Yadav D, Li L, Appana S, Fisher W, Fogel E, Forsmark CE, Park WG, Pandol S, Topazian MD, Van Den Eden SK, Vege SS, Bradley D, Serrano J, Conwell DL; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2005-2013 [PMID: 34571258 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.026]
- 17 Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, Hedstrom A, Kaczka A, Scholdei M, Haas S, Simmaco M, Delle Fave G, Lohr M, Simon P, Capurso G. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9: 197 [PMID: 30323223 DOI: 10.1038/s41424-018-0066-8]
- 18 Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, Ridgway PF, Boran G, Conlon KC. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 336-345 [PMID: 25623657 DOI: 10.1038/ajg.2014.430]
- 19 Bang UC, Brandt L, Benfield T, Jensen JE. Changes in 1,25-dihydroxyvitamin D and 25-hydroxyvitamin D are associated with maturation of regulatory T lymphocytes in patients with chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 1213-1218 [PMID: 22695134 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31824da377]
- 20 Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, Löser C, Madl C, Meier R, Phillips M, Rasmussen HH, Van Hooff JE, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2020; 39: 612-631 [PMID: 32008871 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004]
- 21 Dos Santos PQ, Guedes JC, de Jesus RP, Santos RRD, Fiaconne RL. Effects of using symbiotics in the clinical nutritional evolution of patients with chronic pancreatitis: Study prospective, randomized, controlled, double blind. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 18: 9-15 [PMID: 29132740 DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.01.005]
- 22 Ahn-Jarvis J, Lombardo E, Cruz-Monserrate Z, Badi N, Crowe O, Kaul S, Komar H, Krishna SG, Lesinski GB, Mace TA, Ramsey ML, Roberts K, Stinehart K, Traczek M, Conwell DL, Vodovotz Y, Hart PA. Reduction of inflammation in chronic pancreatitis using a soy bread intervention: A feasibility study. *Pancreatology* 2020; 20: 852-859 [PMID: 32595109 DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.018]
- 23 Wiese M, Gärtner S, Doller J, Tran QT, Frost F, Bannert K, Jaster R, Berlin P, Valentini L, Meyer F, Metges CC, Lamprecht G, Lerch MM, Aghdassi AA. Nutritional management of chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 588-600 [PMID: 32864758 DOI: 10.1111/jgh.15230]
- 24 Wiese ML, Gärtner S, von Essen N, Doller J, Frost F, Tran QT, Weiss FU, Meyer F, Valentini L, Garbe LA, Metges CC, Bannert K, Sautter LF, Ehlers L, Jaster R, Lamprecht G, Steveling A, Lerch MM, Aghdassi AA. Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Front Nutr* 2022; 9: 889489 [PMID: 35719155 DOI: 10.3389/frut.2022.889489]
- 25 Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, Peek D, Lataster A, Mekhail N, van Kleef M, Keulemans YC. 26. Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract* 2011; 11: 492-505 [PMID: 21676159 DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00474.x]
- 26 Han S, Conwell DL, Li L, Cervantes A, Hart PA, Cruz-Monserrate Z, Hao W, Lesinski GB, Mace T, Palermo TM, Saloman JL, Yadav D, Vege SS, Topazian M; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). The phase 1/2 trial of indomethacin in chronic pancreatitis (The PAIR trial): Protocol for a parallel multi-center randomized controlled trial. *Pancreatology* 2023; 23: 42-47 [PMID: 36535851 DOI: 10.1016/j.pan.2022.12.008]
- 27 Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012; 143: 655-663.e1 [PMID: 22683257 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.046]
- 28 Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, Rowlands BJ. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 499-503 [PMID: 16627214 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.08.035]
- 29 Dhingra R, Singh N, Sachdev V, Upadhyay AD, Saraya A. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled

- trial. *Pancreas* 2013; 42: 589-595 [PMID: 23531998 DOI: 10.1097/MPA.0b013e31826dc2d7]
- 30 Cai GH, Huang J, Zhao Y, Chen J, Wu HH, Dong YL, Smith HS, Li YQ, Wang W, Wu SX. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: 521-532 [PMID: 24284838]
- 31 Zhou D, Wang W, Cheng X, Wei J, Zheng S. Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34: 627-634 [PMID: 25035087 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.07.003]
- 32 Singh N, Ahuja V, Sachdev V, Upadhyay AD, Goswami R, Ramakrishnan L, Dwivedi S, Saraya A. Antioxidants for Pancreatic Functions in Chronic Pancreatitis: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Pilot Study. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54: 284-293 [PMID: 30789855 DOI: 10.1097/mcg.0000000000001178]
- 33 Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One* 2012; 7: e42096 [PMID: 22879908 DOI: 10.1371/journal.pone.0042096]
- 34 Olesen SS, Graversen C, Olesen AE, Frøkjær JB, Wilder-Smith O, van Goor H, Valeriani M, Drewes AM. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 878-887 [PMID: 21848870 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04802.x]
- 35 Olesen AE, Olofson E, Olesen SS, Staahl C, Andresen T, Dahan A, Drewes AM. The absorption profile of pregabalin in chronic pancreatitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 385-390 [PMID: 22716224 DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00914.x]
- 36 Talukdar R, Lakhtakia S, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Pradeep R, Banerjee R, Gupta R, Ramchandani M, Tandan M, Murthy HV. Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1654-1662 [PMID: 26945817 DOI: 10.1111/jgh.13332]
- 37 Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, Rajesh BS, Abdulbasith KM, Vijayakumar C, Palanivel C, Pazhanivel M, Kate V. Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 4017-4025 [PMID: 33206270 DOI: 10.1007/s10620-020-06711-7]
- 38 Hart PA, Osypchuk Y, Hovbakh I, Shah RJ, Nieto J, Cote GA, Avgaitis S, Kremzer O, Buxbaum J, Inamdar S, Fass R, Phillips RW, Yadav D, Ladd AM, Al-Assi MT, Gardner T, Conwell DL, Irani S, Sheikh A, Nuttall J; TACTIC Study Investigators. A Randomized Controlled Phase 2 Dose-Finding Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Camostat in the Treatment of Painful Chronic Pancreatitis: The TACTIC Study. *Gastroenterology* 2024; 166: 658-666.e6 [PMID: 38103842 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.008]
- 39 Ciofoaia V, Chen W, Tarek BW, Gay M, Shivapurkar N, Smith JP. The Role of a Cholecystokinin Receptor Antagonist in the Management of Chronic Pancreatitis: A Phase 1 Trial. *Pharmaceutics* 2024; 16 [PMID: 38794273 DOI: 10.3390/pharmaceutics16050611]
- 40 Yi JH, Li ZS, Hu LH. Adverse events of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy: a literature review. *BMC Gastroenterol* 2023; 23: 360 [PMID: 37853330 DOI: 10.1186/s12876-023-02992-0]
- 41 Strand DS, Law RJ, Yang D, Elmunzer BJ. AGA Clinical Practice Update on the Endoscopic Approach to Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 163: 1107-1114 [PMID: 36008176 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.079]
- 42 Hao L, Liu Y, Wang T, Guo HL, Wang D, Bi YW, Xin L, He L, Lin JH, Zhang D, Zeng XP, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Cong ZJ, Wang LS, Liao Z, Xu ZL, Li ZS, Hu LH. Extracorporeal shock wave lithotripsy is safe and effective for geriatric patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 466-473 [PMID: 30552715 DOI: 10.1111/jgh.14569]
- 43 Wang D, Bi YW, Ji JT, Xin L, Pan J, Liao Z, Du TT, Lin JH, Zhang D, Zeng XP, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Li ZS, Hu LH. Extracorporeal shock wave lithotripsy is safe and effective for pediatric patients with chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2017; 49: 447-455 [PMID: 28403504 DOI: 10.1055/s-0043-104527]
- 44 Wang D, Ji JT, Xin L, Bi YW, Pan J, Liao Z, Du TT, Lin JH, Zhang D, Zeng XP, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Li ZS, Hu LH. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Chronic Pancreatitis Patients With Stones After Pancreatic Surgery. *Pancreas* 2018; 47: 609-616 [PMID: 29683971 DOI: 10.1097/mpa.0000000000001042]
- 45 Li BR, Liao Z, Du TT, Ye B, Chen H, Ji JT, Zheng ZH, Hao JF, Ning SB, Wang D, Lin JH, Hu LH, Li ZS. Extracorporeal shock wave lithotripsy is a safe and effective treatment for pancreatic stones coexisting with pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 69-78 [PMID: 26542375 DOI: 10.1016/j.gie.2015.10.026]
- 46 Talukdar R, Olesen SS, Unnisa M, Bedarkar A, Sarkar S, Tandan M, Jagtap N, Darisetty S, Kiran S, Koppoju V, Lakhtakia S, Ramchandani M, Kalapala R, Gupta R, Singh VK, Rao GV, Reddy DN, Drewes AM. Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy and Endoscopy for the Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis: A Sham-Controlled, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2024; 177: 749-758 [PMID: 38801774 DOI: 10.7326/m24-0210]
- 47 Gerges C, Albers D, Schmitz L, Goni E, Cappello A, Schirra J, Casper M, Dormann AJ, Hartmann D, Hollenbach M, Schneider M, Denzer UW, Dechene A, Dollhopf M, Mayerle J, Schumacher B, van Geenen EM, Neuhaus H, Siersema PD, Ellrichmann M, Beyna T; German Cholangioscopy Group. Digital single-operator pancreatoscopy for the treatment of symptomatic pancreatic duct stones: a prospective multicenter cohort trial. *Endoscopy* 2023; 55: 150-157 [PMID: 35672016 DOI: 10.1055/a-1870-3403]
- 48 Schmidt A, Pickartz T, Lerch MM, Fanelli F, Fiocca F, Lucatelli P, Cereatti F, Hoffmeister A, van Steenberg W, Kraft M, Meier B, Caca K. Effective treatment of benign biliary strictures with a removable, fully covered, self-expandable metal stent: A prospective, multicenter European study. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 398-407 [PMID: 28507752 DOI: 10.1177/2050640616663757]
- 49 Khan MA, Baron TH, Kamal F, Ali B, Nollan R, Ismail MK, Tombazzi C, Artifon ELA, Repici A, Khashab MA. Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy* 2017; 49: 682-694 [PMID: 28561199 DOI: 10.1055/s-0043-109865]
- 50 Tringali A, Costa D, Rota M, Adler DG, Costamagna G. Covered self-expandable metal stents for pancreatic duct stricture: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2022; 10: E1311-E1321 [PMID: 36118636 DOI: 10.1055/a-1880-7430]
- 51 Sherman S, Kozarek RA, Costamagna G, Reddy DN, Tamasky P, Shah RJ, Slivka A, Fogel E, Watkins J, Delhaye M, Irani SS, Tringali A, Lakhtakia S, Kedia P, Edmundowicz S, Peetermans JA, Rousseau MJ, Devière J; Pancreatic SEMS in Chronic Pancreatitis Study Group. Soft self-expandable metal stent to treat painful pancreatic duct strictures secondary to chronic pancreatitis: a prospective multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 472-481.e3 [PMID: 36208796 DOI: 10.1016/j.gie.2022.09.021]
- 52 Ko SW, So H, Oh D, Song TJ, Park DH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Long-term clinical outcomes of a fully covered self-expandable metal stent for refractory pancreatic strictures in symptomatic chronic pancreatitis: An 11-year follow-up study. *J Gastroenterol*

- Hepatol* 2023; 38: 460-467 [PMID: 36626274 DOI: 10.1111/jgh.16105]
- 53 Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ* 2024; 384: e070920 [PMID: 38408777 DOI: 10.1136/bmj-2023-070920]
- 54 Kalvaria I, Bornman PC, Marks IN, Girdwood AH, Bank L, Kottler RE. The spectrum and natural history of common bile duct stenosis in chronic alcohol-induced pancreatitis. *Ann Surg* 1989; 210: 608-613 [PMID: 2818030 DOI: 10.1097/0000658-198911000-00007]
- 55 Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M, Lindström O, Grönroos J, Saarela A, Mustonen H, Halttunen J. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2015; 47: 605-610 [PMID: 25590182 DOI: 10.1055/s-0034-1391331]
- 56 Ramchandani M, Lakhtakia S, Costamagna G, Tringali A, Püspöek A, Tribl B, Dolak W, Devière J, Arvanitakis M, van der Merwe S, Laleman W, Ponchon T, Lepilliez V, Gabbrilli A, Bernardoni L, Bruno MJ, Poley JW, Arnelo U, Lau J, Roy A, Bourke M, Kaffes A, Neuhaus H, Peetermans J, Rousseau M, Reddy DN. Fully Covered Self-Expanding Metal Stent vs Multiple Plastic Stents to Treat Benign Biliary Strictures Secondary to Chronic Pancreatitis: A Multicenter Randomized Trial. *Gastroenterology* 2021; 161: 185-195 [PMID: 33741314 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.015]
- 57 Zhao ZH, Hu LH, Ren HB, Zhao AJ, Qian YY, Sun XT, Su S, Zhu SG, Yu J, Zou WB, Guo XR, Wang L, Li ZS, Liao Z. Incidence and risk factors for post-ERCP pancreatitis in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 519-524.e1 [PMID: 28062312 DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.020]
- 58 Ru N, Qian YY, Zhu JH, Chen H, Zou WB, Hu LH, Pan J, Guo JY, Li ZS, Liao Z. Post-ESWL and post-ERCP pancreatitis in patients with chronic pancreatitis: Do they share the same risks? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28: 778-787 [PMID: 34242478 DOI: 10.1002/jhbp.1013]
- 59 Serrano JPR, de Moura DTH, Bernardo WM, Ribeiro IB, Franzini TP, de Moura ETH, Brunaldi VO, Salesse MT, Sakai P, De Moura EGH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019; 7: E477-E486 [PMID: 30957004 DOI: 10.1055/a-0862-0215]
- 60 Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, Papanikolaou IS, Tringali A, Vanbiervliet G, Beyna T, Dinis-Ribeiro M, Hritz I, Mariani A, Paspatis G, Radaelli F, Lakhtakia S, Veitch AM, van Hoof JE. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020; 52: 127-149 [PMID: 31863440 DOI: 10.1055/a-1075-4080]
- 61 李鹏, 王拥军, 王文海. 《中国ERCP指南(2018版)》. 中华消化内镜杂志 2018; 35
- 62 Qian YY, Ru N, Chen H, Zou WB, Wu H, Pan J, Li B, Xin L, Guo JY, Tang XY, Hu LH, Jin ZD, Wang D, Du YQ, Wang LW, Li ZS, Liao Z. Rectal indometacin to prevent pancreatitis after extracorporeal shock wave lithotripsy (RIPEP): a single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 238-244 [PMID: 35085482 DOI: 10.1016/s2468-1253(21)00434-9]
- 63 Díte P, Ruzicka M, Zboril V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-558 [PMID: 12822088 DOI: 10.1055/s-2003-40237]
- 64 Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huijbregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-684 [PMID: 17301298 DOI: 10.1056/NEJMoa060610]
- 65 Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Fockens P, Kuipers EJ, Pereira SP, Wonderling D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1690-1695 [PMID: 21843494 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.049]
- 66 Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007884 [PMID: 22258975 DOI: 10.1002/14651858.CD007884.pub2]
- 67 Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD007884 [PMID: 25790326 DOI: 10.1002/14651858.CD007884.pub3]
- 68 Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, van Goor H, van Santvoort H, Busch OR, Dejong CH, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, van Dullemen HM, Fockens P, Siersema PD, Gouma DJ, van Hoof JE, Keulemans Y, Poley JW, Timmer R, Besselink MG, Vleggaar FP, Wilder-Smith OH, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 49 [PMID: 23506415 DOI: 10.1186/1471-230x-13-49]
- 69 Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, Fockens P, Poley JW, Ahmed Ali U, Bollen TL, Busch OR, Dejong CH, van Duijvendijk P, van Dullemen HM, van Eijck CH, van Goor H, Hadithi M, Haveman JW, Keulemans Y, Nieuwenhuijs VB, Poen AC, Rauws EA, Tan AC, Thijs W, Timmer R, Witteman BJ, Besselink MG, van Hoof JE, van Santvoort HC, Dijkgraaf MG, Boermeester MA; Dutch Pancreatitis Study Group. Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 237-247 [PMID: 31961419 DOI: 10.1001/jama.2019.20967]
- 70 Wong T. Endoscopic versus surgical treatment for chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: author reply 3-4. [PMID: 17507712 DOI: 10.1056/NEJMc070711]
- 71 Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, Cote GA, Singh VK, Lewis MD, Alkaade S, Sandhu BS, Guda NM, Muniraj T, Tang G, Baillie J, Brand RE, Gardner TB, Gelrud A, Forsmark CE, Banks PA, Slivka A, Wilcox CM, Whitcomb DC, Yadav D. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 633-642 [PMID: 28244497 DOI: 10.1038/ajg.2017.42]
- 72 Hao L, Bi YW, Zhang D, Zeng XP, Xin L, Pan J, Wang D, Ji JT, Du TT, Lin JH, Ye B, Zou WB, Chen H, Xie T, Li BR, Zheng ZH, Wang T, Guo HL, Liao Z, Li ZS, Hu LH. Risk Factors and Nomogram for Common Bile Duct Stricture in Chronic Pancreatitis: A Cohort of 2153 Patients. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: e91-e100 [PMID: 28961573 DOI: 10.1097/mcg.0000000000000930]
- 73 李兆申, 廖专. 《慢性胰腺炎诊治指南(2018, 广州)》. 中华胰腺病杂志 2018; 18
- 74 Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, Baron RD, Besselink MG, Büchler M, Erkan M, Fernandez-Del Castillo C, Isaji S, Izbicki J, Kleeff J, Laukkarinen J, Sheel ARG, Shimosegawa T, Whitcomb DC, Windsor J, Miao Y, Neoptolemos J, Boermeester MA; Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 149-157 [PMID: 31870802 DOI: 10.1016/j.pan.2019.12.005]

75 Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 322-339 [PMID: 32022720 DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535]

76 Kitano M, Gress TM, Garg PK, Itoi T, Irisawa A, Isayama H, Kanno A, Takase K, Levy M, Yasuda I, Lévy P, Isaji S, Fernandez-Del Castillo C, Drewes AM, Sheel ARG, Neoptolemos JP, Shimosegawa T, Boermeester M, Wilcox CM, Whitcomb DC. International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020; 20: 1045-1055 [PMID: 32792253 DOI: 10.1016/j.pan.2020.05.022]

77 Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB, van Goor H, Wilder-Smith OH. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study. *PLoS One* 2013; 8: e55460 [PMID: 23405154 DOI: 10.1371/journal.pone.0055460]

78 Muthulingam JA, Olesen SS, Hansen TM, Brock C, Drewes AM, Frøkjær JB. Study protocol for a randomised double-blinded, sham-controlled, prospective, cross-over clinical trial of vagal neuromodulation for pain treatment in patients with chronic pancreatitis. *BMJ Open* 2019; 9: e029546 [PMID: 31603076 DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029546]

79 Muthulingam JA, Hansen TM, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB. Two-Week Cervical Vagus Nerve Stimulation in Chronic Pancreatitis Patients Induces Functional Connectivity Changes of Limbic Structures. *Neuromodulation* 2022; 25: 471-478 [PMID: 35396075 DOI: 10.1111/ner.13482]

80 Muthulingam JA, Olesen SS, Hansen TM, Brock C, Drewes AM, Frøkjær JB. Cervical transcutaneous vagal neuromodulation in chronic pancreatitis patients with chronic pain: A randomised sham controlled clinical trial. *PLoS One* 2021; 16: e0247653 [PMID: 33635894 DOI: 10.1371/journal.pone.0247653]

81 Gulisano HA, Eriksen E, Bjarkam CR, Drewes AM, Olesen SS. A sham-controlled, randomized trial of spinal cord stimulation for the treatment of pain in chronic pancreatitis. *Eur J Pain* 2024 [PMID: 38988274 DOI: 10.1002/ejp.2315]

82 Palermo TM, Law EF, Topazian MD, Slack K, Dear BF, Ko YJ, Vege SS, Fogel E, Trikudanathan G, Andersen DK, Conwell DL, Yadav D; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Internet Cognitive-Behavioral Therapy for Painful Chronic Pancreatitis: A Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12: e00373 [PMID: 34140460 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000373]

83 Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 33096812 DOI: 10.3390/ijms21207794]

84 Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L, Schütte K, Aghdassi AA, Weber E, Weiss FU, Drewes AM, Olesen SS, Lerch MM, Mayerle J. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology* 2017; 153: 1544-1554.e2 [PMID: 28918191 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.073]

85 Maheshwari A, Patra PS, Ray S, Dhali GK, Das K. External validation of Chronic Pancreatitis Prognosis Score (COPPS): A prospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2022; 54: 654-662 [PMID: 34544675 DOI: 10.1016/j.dld.2021.08.022]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2024 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

