

重症急性胰腺炎治疗的争议与共识

孙备 贾光

Controversy and consensus of the therapy for severe acute pancreatitis SUN Bei, JIA Guang. Department of Pancreato-biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: SUN Bei, Email: sunbei70@tom.com

【Abstract】 With the characteristics of complicated etiologic factors, multiple complications and high mortality, severe acute pancreatitis (SAP) has been treated by all kinds of clinical management. Management of SAP is a hot topic in recent decades. Researches on the pathophysiology of SAP have advanced dramatically during the past 20 years. As the number of randomized controlled studies of SAP has steadily increased, mainly in the United States and Europe, evidence based management was demanded for the management of SAP. The main improvement of the treatment results was achieved following internationally accepted recommendations; however, some aspects of the management are different and need to be discussed. There has been no consensus regarding the treatment of SAP. Failure to provide definitive treatment may potentially put a patient at risk of a fatal episode of SAP. The aims of this study, therefore, were to survey the currently adopted practice of the management of SAP, to evaluate the impact of various subspecialty interests on the practice adopted, and to suggest pathways towards a better implementation of the guidelines and other evidence-based management approaches.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Controversy and consensus; Therapy

【关键词】 重症急性胰腺炎; 争议与共识; 治疗

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)病因复杂,发展迅速,是一种特殊类型的急腹症,其治疗的争议从来没有停止过^[1]。随着对 SAP 发病机制研究的深入,其总体治疗方案不断完善,目前形成“以微创为先导,多学科手段交织”的 SAP 综合治疗模式,使 SAP 的疗效有很大提高,但对于 SAP 的规范化治疗仍有较大争议。本文结合国内外文献和笔者单位的临床实践对 SAP 治疗的争议与共识做一简要阐述。

1 SAP 的学科归属

SAP 从 20 世纪 60 年代后期转为外科治疗以来,其治疗方案一直有较大争议。外科治疗虽使较多患者得以救治,但其病死率仍居高不下。研究者经过不懈探索,于 20 世纪 90 年代末在“个体化治疗”的基础上形成“综合治疗体系”,使 80%~90% 的患者可通过非手术治疗痊愈,仅有一部分患者需手术治疗。目前,SAP 多首选非手术治疗,且非手术治疗的效果越来越好,治愈率可达 90% 以上,故引发了关于 SAP 收治归属问题的讨论。内科医师擅长严重器官并发症和持久代谢障碍的治疗;外科医师担负着判断 SAP 患者病情变化、及时中转手术、控制病情发展等重要责任;ICU 医师担负着 SAP 患者早期复苏、器官支持与保护等重要工作。SAP 究竟应归属急诊内科、ICU、消化内科、中西医结合科、普通外科、胰腺外科中的哪一科并没有达成共识。

事实上,导致 SAP 病情加重或死亡的直接原因并不是胰腺疾病本身,而是由其引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和 MODS 等系统性病变。传统医学模式都是以某单一器官为中心来设置学科,故其已不再适用于 SAP 的诊断和治疗。随着 20 世纪 90 年代“个体化综合治疗体系”的完善和发展,目前 SAP 的综合治疗更依赖于多学科综合治疗团队(multidisciplinary team, MDT)。相对 MDT 来讲,SAP 的归属问题不是实质性的内容,SAP 治疗的成功也不是某一学科的“独家产品”,SAP 收治归属的决定性因素也不是学科专业而是疾病的自身需要。围绕疾病自身需要建立 MDT,发挥团队优势,取长补短。故 SAP 学科归属问题的争议已不复存在。

2 SAP 早期是否预防性应用抗生素

SAP 后期死亡的主要原因是胰腺和胰腺周围坏死组织感染引起的 MODS;SAP 继发感染的发生率为 40%~70%;SAP 继发胰腺感染及感染性并发症的病死率高达 50%。由此可见,感染是直接影响 SAP 治愈率的主要因素之一。但 SAP 早期预防性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2012.04.005

基金项目: 卫生公益性行业科研专项经费项目(201202007); 国家自然科学基金(81170431, 81100314, 81101799, 30901437)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院胰胆外科

通信作者: 孙备, Email: sunbei70@tom.com

应用抗生素的疗效一直存在争议。20 世纪 70 年代的随机对照试验结果显示,预防性应用抗生素并未明显降低 SAP 感染性并发症的发生率和病死率。但需要指出的是,当时研究应用的氨苄西林不能有效渗透入胰腺组织,致使该结论受到广泛质疑。20 世纪 90 年代后期, Golub 等^[2]对 8 项预防性应用抗生素治疗急性胰腺炎的随机对照试验进行了荟萃分析,其结果为预防性使用抗生素在降低病死率方面有积极作用,但这种治疗获益仅限于胰腺组织中达到有效抗菌浓度的重症患者,提示早期预防性应用抗生素能有效预防胰腺感染坏死。随后的两个荟萃分析均包括了 6 个高质量的随机对照试验并得出结论:研究方法和预防性应用抗生素与 SAP 的病死率呈负相关,预防性应用抗生素与病死率、胰腺感染和手术干预没有相关性,这两个荟萃分析均不支持预防性应用抗生素治疗 SAP^[3-4]。由于不同时期学者对疾病认识的差异以及研究方法、抗生素疗效的不同,各临床对照试验得出的结论并不一致。高质量、令人信服的随机对照试验更彰显其重要性。最近两个高质量的双盲随机对照试验结果表明,预防性应用抗生素并不能减少胰腺感染的发生、需手术治疗的比率及住院时间^[5-6]。目前,对 SAP 早期预防性应用抗生素的指征已有一定共识:(1)入院 72 h 内有 MODS 和休克表现、发展为 SIRS;(2)有脓毒血症的临床表现或胰腺坏死 > 50%;(3)合并肺炎、菌血症和泌尿系统感染;(4)胆源性胰腺炎合并急性胆囊炎或急性胆管炎。

3 胆源性胰腺炎早期是否行 ERCP 治疗

早期诊断并及时去除病因对胆源性胰腺炎治疗至关重要。胆源性胰腺炎多伴有胆道梗阻及继发胆道感染,早期行 ERCP 治疗能发现胆道梗阻的原因,对于 SAP 的病因诊断和后续治疗都有很大益处。但早期行 ERCP 联合 EST 或 ENBD 治疗 SAP 仍存在争议。基于共同通道学说,大量临床试验研究了早期行 ERCP 治疗对 SAP 治愈率的影响,这也是荟萃分析和指南的基础。1999 年,关于 ERCP 治疗急性胆源性胰腺炎的第 1 个荟萃分析推荐所有胆源性胰腺炎均应早期行 ERCP 治疗;2004 年,第 2 个荟萃分析对有无胆管炎的患者进行了明确区分,结果表明早期行 ERCP 治疗能减少预测重症胆源性胰腺炎的并发症;2008 年,第 3 个荟萃分析结果表明,在伴发或不伴发胆管炎的轻或重症胆源性胰腺炎中,

早期行 ERCP 治疗并不能降低并发症发生率和病死率^[7-9]。还有临床研究结果表明重症胆源性胰腺炎行 ERCP 和 EST 治疗是必要和有效的^[10-11]。基于这些荟萃分析和临床研究,不同国家或组织也制订了相应的指南:美国胃肠学会建议早期行 ERCP 治疗只适用于重症胆源性胰腺炎和胆管炎患者;日本指南建议可疑胆道梗阻和胆管炎的重症胆源性胰腺炎患者行 ERCP 治疗;荷兰指南建议重症胆源性胰腺炎伴有胆管炎或胆道梗阻患者应 24 h 内行 ERCP 治疗,对于无胆管炎或胆道梗阻的重症胆源性胰腺炎患者应 72 h 内行 ERCP 治疗。由此可见,大量研究结果和指南对于早期行 ERCP 治疗胆源性胰腺炎结论并不一致。目前,对于早期行 ERCP 治疗胆源性胰腺炎虽未达成共识,但国内学者更多倾向于对伴有胆管炎或胆道梗阻的患者早期行 ERCP 治疗。

4 SAP 继发腹腔感染的干预时机

感染坏死是影响 SAP 患者预后的重要因素,对感染坏死的干预与治疗是提高 SAP 患者生存率的重要手段。对 SAP 继发腹腔感染的干预时机有两种不同观点:一种认为应早期手术;另一种认为应避免早期手术,尽量延迟手术至发病 4 周后。前者认为 SAP 在发病后 72 h 常伴有的腹内高压导致难以纠正的休克甚至发生 MODS,虽未发生感染也应尽早进行手术,以减缓或终止 SAP 的病情发展。而后者认为早期手术胰腺坏死感染组织尚未充分液化、局限,导致手术清除不甚彻底,且会加重患者的应激反应造成“二次打击”,不但不能减缓 SAP 的发展,反而会加重病情^[12]。近年来, Büchler 等^[13]报道在 SAP 发病 28 d 后手术死亡率明显下降。由此可见,延迟手术能极大地降低 SAP 的病死率。然而,由于 SAP 继发腹腔感染病情凶险、复杂多变,“治疗窗”可能很短暂,手术时机的延迟应该在严密的临床观察下进行,以免错过最佳外科干预时机。目前,国内外学者对 SAP 手术时机已有一定共识:(1)发生感染坏死的 SAP 患者,若生命体征稳定,应首选非手术治疗;(2)感染不是手术的绝对指征,在严密的观察下尽量延迟手术时间(4 周),但也应避免错过最佳时机。

5 胆源性胰腺炎胆囊切除的时机

胆源性胰腺炎占我国胰腺炎发病总数的 50%~70%,其中胆囊结石是其首要病因。胆囊结石病因的存在是胰腺炎复发的重要因素。胆囊切除在预防胆源性胰腺炎复发中有重要意义。胆囊切除的最佳

时机应取决于疾病的临床表现。但由于胰腺炎病情的特殊性,不适当的手术创伤可能会加重病情,胆囊切除手术的时机也存在争议。多个指南对胆源性胰腺炎胆囊切除的时机也不一致。有学者认为入院时或 2 周内行胆囊切除,也有学者认为出院 3~4 周后再次入院行胆囊切除^[12,14-15]。Nguyen 等^[16]的研究结果显示:住院期间未行胆囊切除的胆源性胰腺炎复发率达到 25%~63%。主张早期行胆囊切除的学者认为复发的胆源性胰腺炎病情可能更重甚至是致命的。因此,应尽早于住院期间行胆囊切除,以避免或减少胰腺炎复发。主张延迟行胆囊切除的学者也接受胆源性胰腺炎治疗后复发的风险。他们认为早期胆囊难于分离,可能会加重病情甚至出现更多并发症,如胆道损伤,应让患者从胰腺炎的应激中完全恢复后再行胆囊切除。针对多个指南未能就胆囊切除的时机达成一致,Bakker 等^[17]重新评估了胆源性胰腺炎行胆囊切除的最佳时机。这项多中心的研究结果表明,胆源性胰腺炎患者出院平均 6 周行胆囊切除,其因胰腺炎复发再次住院率达 13.7%,而住院期间行胆囊切除的患者复发率则较低。该研究结果更倾向于同次住院期间早期行胆囊切除。目前,国内尚缺乏有关胆囊切除时机的研究,但国内学者更多主张于住院期间 SAP 病情稳定且趋于康复时行胆囊切除。

6 SAP 液体复苏原则

SAP 早期细胞因子和炎症介质的释放,使有效循环血量锐减,血流动力学不稳定,最终导致胰腺微循环障碍甚至 MODS。液体复苏在 SAP 早期治疗中的作用不可忽视。现阶段对于 SAP 急性反应期液体治疗的主要争论是开放性还是限制性液体复苏。充分的液体治疗是维持器官功能、纠正内环境紊乱、防治 MODS 的关键;而不充分的液体治疗可导致休克、微循环低灌注、急性肾功能衰竭等。但过度的液体治疗则加重液体滞留、心肺超负荷导致 ARDS、急性心功能衰竭等。因此,其实质性的争论是对于液体复苏终点的判断。Rivers 等^[18]的研究结果发现:早期目标导向治疗对于严重脓毒症和脓毒性休克患者具有重要意义,提出了早期目标导向治疗(early goal-directed therapy,EGDT)的概念。目前国内外尚缺乏关于 SAP 早期开放性和限制性液体复苏的临床研究。国内学者的共识是 SAP 急性反应期液体治疗应遵循 EGDT 的基本原则,在保证血流动力学

稳定的基础上,减少液体滞留、防治胰外器官功能障碍、促使液体负平衡尽早出现。EGDT 应需达到的目标:心率 80~110 次/min、尿量 ≥ 0.5 ml/(kg·h)、平均动脉压 ≥ 65 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、中心静脉压 8~12 mm Hg、红细胞比容 $\geq 30\%$ 、中心静脉血氧饱和度 $\geq 70\%$ ^[19]。

7 SAP 的营养支持

SAP 可导致快速营养消耗,约 30% 患者伴有营养不良,免疫功能受损致使脓毒症和 MODS 的风险增加而使病死率增加。我们在临床实践中也意识到了营养支持的重要性。营养支持已成为 SAP 支持治疗中必不可少的一部分^[20]。直到 20 世纪 90 年代中期,国内外学者均认为经口或鼻的肠内营养对胰腺炎是有害的。在胰腺炎的急性反应期主张完全肠外营养满足机体营养需求,减少胰腺外分泌从而使其得到休息,以利于缓解病情。但随着研究的深入,临床研究结果表明,在完全肠外营养阶段,肠道内会迅速发生一系列改变:肠蠕动紊乱、细菌过度繁殖、动脉血流量减少、肠道黏膜屏障通透性增加和细菌异位,导致胰周和(或)胰腺感染坏死甚至全身感染^[21]。而肠内营养能维持肠黏膜的完整性,减少炎症介质的释放和氧化应激及促进 SIRS 的消退。有研究表明,急性胰腺炎患者早期肠内营养能明显改善预后^[22]。Bakker 等^[23]的多中心临床对照试验结果表明:与早期(24 h 内)经口或 72 h 后经鼻空肠管肠内营养比较,早期经鼻空肠管肠内营养能够明显降低病死率和感染发生率。可见,早期经鼻空肠管肠内营养能够避免完全肠外营养的并发症,减少胰腺感染并降低病死率。目前,关于 SAP 营养支持国内学者尚未达成共识,但我们认为,实施符合“个体化”的阶段性的营养支持治疗方案更佳。

8 小结

SAP 病因复杂、并发症繁多,其治疗涉及多学科、多领域。如果对疾病认识的角度不同,就会对治疗方案产生争论,故 SAP 的治疗方案一直处于探索和争论之中。每次争论都能一定程度上推动 SAP 治疗方案的改进和完善。对于 SAP 这样复杂疾病的治疗,需要更多的临床研究及临床实践来进一步探索,这是完全符合事物发展规律的。我们相信随着研究的深入,SAP 的治疗方案会进一步完善并达成共识。

参考文献

- [1] 黄志强, 宋青, 刘志伟, 等. 论重症急性胰腺炎治疗观念的转变. 中华消化外科杂志, 2010, 9(5): 321-325.
- [2] Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. J Gastrointest Surg, 1998, 2(6): 496-503.
- [3] de Vries AC, Besselink MG, Buskens E, et al. Randomized controlled trials of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis: relationship between methodological quality and outcome. Pancreatology, 2007, 7(5/6): 531-538.
- [4] Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. Br J Surg, 2006, 93(6): 674-684.
- [5] Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg, 2007, 245(5): 674-683.
- [6] García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. J Gastrointest Surg, 2009, 13(4): 768-774.
- [7] Sharma VK, Howden CW. Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. Am J Gastroenterol, 1999, 94(11): 3211-3214.
- [8] Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 18(4): CD003630.
- [9] Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus conservative management in acute biliary pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis of randomized trials. Ann Surg, 2008, 247(2): 250-257.
- [10] Lee JK, Kwak KK, Park JK, et al. The efficacy of nonsurgical treatment of infected pancreatic necrosis. Pancreas, 2007, 34(4): 399-404.
- [11] 孙备, 贾光, 王刚, 等. 多元化微创技术在重症急性胰腺炎治疗中的应用. 中华消化外科杂志, 2011, 10(5): 338-340.
- [12] 孙备, 周昊昕, 李军, 等. 重症急性胰腺炎外科综合治疗的经验总结. 中华外科杂志, 2010, 48(18): 1383-1386.
- [13] Büchler MW, Gloor B, Müller CA, et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann Surg, 2000, 232(5): 619-626.
- [14] Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. Gut, 2005, 54 Suppl 3: iii1-9.
- [15] Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol, 2006, 101(10): 2379-2400.
- [16] Nguyen GC, Boudreau H, Jagannath SB. Hospital volume as a predictor for undergoing cholecystectomy after admission for acute biliary pancreatitis. Pancreas, 2010, 39(1): e42-47.
- [17] Bakker OJ, van Santvoort HC, Hagenaars JC, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis. Br J Surg, 2011, 98(10): 1446-1454.
- [18] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and sepsis shock. N Eng J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.
- [19] 孙备, 张太平, 王春友. 重症急性胰腺炎液体治疗推荐方案. 中国实用外科杂志, 2011, 31(7): 629-630.
- [20] 张军港, 赵刚, 钦琦, 等. 免疫调控营养对重症急性胰腺炎的治疗作用. 中华消化外科杂志, 2010, 9(5): 350-352.
- [21] Fritz S, Hackert T, Hartwig W, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. Am J Surg, 2010, 200(1): 111-117.
- [22] Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. Br J Nutr, 2009, 101(6): 787-793.
- [23] Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Pancreatitis, very early compared with normal start of enteral feeding (PYTHON trial): design and rationale of a randomized controlled multicenter trial. Trials, 2011, 12: 73.

(收稿日期: 2012-05-21)

(本文编辑: 陈敏)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎访问《中华消化外科杂志》网站



<http://www.zhxhwk.com>