

我国重症急性胰腺炎临床救治现状与思考

郭晓榕 李兆申*

第二军医大学长海医院消化内科(200433)

摘要 经过国内外学者的共同探索和努力,重症急性胰腺炎的治疗理念日趋完善,疗效有显著提高,尤其是内镜和微创技术的广泛应用,带来了重症急性胰腺炎治疗策略上的变化,但仍面临着巨大的历史挑战。如何进一步规范重症急性胰腺炎的治疗,提高救治成功率,同时真正规范地开展相关临床科研,提高该领域的研究质量,还需作出很大的努力。

关键词 胰腺炎; 重症急性胰腺炎; 内镜治疗; 策略,实验性; 循证医学

Current Status and Thinking of the Treatment of Severe Acute Pancreatitis in China GUO Xiaorong, LI Zhaoshen. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai (200433)

Correspondence to: LI Zhaoshen, Email: zhsl@81890.net

Abstract Through the efforts of scholars worldwide the principles and efficacy of the treatment of severe acute pancreatitis have been improved markedly. The treatment strategy of severe acute pancreatitis alters with the wide application of endoscopic and minimal invasive therapeutic techniques, and it still faces an unprecedented historical challenge. Great effort should be made to improve the status of treatment of severe acute pancreatitis as well as the related clinical study for improving the quality of investigation.

Key words Pancreatitis; Severe Acute Pancreatitis; Endoscopic Therapy; Strategy, Experimental; Evidence-Based Medicine

近年来,随着重症监护、影像学和介入技术的发展,重症急性胰腺炎(SAP)的疗效已有显著提高,治疗方案逐步形成共识,带来了治疗策略上的变化。但有关 SAP 的发病机制、诊断、治疗和预后等多个方面的问题尚未解决,其死亡率仍达 10%~20%。提高疗效,缩短疗程,是今后努力和探索的目标。

一、基本概念

1992 年美国亚特兰大国际急性胰腺炎(AP)共识会议上提出了“以临床为基础的 AP 分类系统”^[1]。此分类对 AP、轻症 AP(MAP)、SAP 及其四大并发症(急性液体积聚、胰腺坏死、假性囊肿、胰腺脓肿)的定义、临床表现以及病理特点作了明确描述。亚特兰大会议共识提出的基于临床的分类体系确立了 AP 的定义及其并发症的国际标准,便于对照病情严重程度、评估疗效和确定随机前瞻性研究的患者入选标准。

根据亚特兰大会议共识意见,AP 是指胰腺的急性炎症过程,不同程度累及胰周组织和(或)远处

器官。SAP 定义为 AP 伴有器官功能障碍(尤其是休克、肺功能不全、肾功能衰竭、胃肠道出血)和(或)局部并发症(尤其是胰腺坏死、胰腺脓肿、假性囊肿)。

二、国内相关指南介绍

随着对 AP 认识的逐步深化和技术的逐渐成熟,我国胰腺病专家相继讨论并制定了中国急性胰腺炎的诊断、分级和处理指南,对规范和指导 AP 的临床和科研工作起到了积极的指导作用。

根据 1992 年美国亚特兰大国际 AP 共识会议和 2002 年泰国曼谷世界胃肠病大会颁布的 AP 处理指南^[2],结合我国具体情况,中华医学学会消化病学分会胰腺疾病学组于 2003 年制订了《中国急性胰腺炎诊治指南(草案)》^[3],规定了 AP 的术语和定义。

随着认识和实践的进步,SAP 的治疗观点发生了质的改变,重症监护以及药物和内镜的多项技术的发展,使 SAP 的治疗需要多学科协作的个体化治疗观点逐渐为人们所接受。中华消化病学分会胰腺疾病学组在总结国内外文献和临床实践的基础上,制订了《重症急性胰腺炎内科规范治疗建议》^[4],以规范 SAP 的内科治疗。

中华医学会外科学会胰腺学组在 1996 年贵阳会议上制订了我国 AP 的临床诊断及分级标准^[6]。诊治方案的讨论从 2000 年杭州会议上制定草案,得到推广,到 2004 年威海会议和 2006 年西宁会议讨论修订为诊治指南^[9]并公开发表。

指南是对疾病治疗的总体指导,且指南所传达的理念并不局限于字面含义,因此需要临床医师根据自己的临床实践经验进行治疗。

三、SAP 的临床研究

1. 急性胆源性胰腺炎(ABP)内镜治疗的开展: 2005 年英国 AP 诊治指南^[7]和 2006 年美国胃肠病学院及其实践委员会制定的 AP 临床指南^[8]中,均将内镜治疗列为 ABP 的早期治疗措施予以推荐。在我国胆石症仍是 AP 的主要致病因素,目前内镜逆行胰胆管造影(ERCP)进行内镜下乳头括约肌切开术(EST)和(或)内镜鼻胆管引流(ENBD)已成为 ABP 的重要治疗手段,并取得了较为满意的疗效。我国指南^[4]对 ABP 的早期内镜介入治疗已达成共识:“当怀疑 SAP 或确定有胆石性病因或伴有明确的胆管炎、黄疸、胆管扩张、病情恶化时,应及时进行内镜诊疗,推荐在发病后 24~48 h 内行急诊内镜治疗”。

我院自 2000 年 1 月~2002 年 1 月对 13 例伴梗阻性黄疸、化脓性胆管炎、胆总管扩张的重症 ABP 在 4~72 h 内行急诊 ERCP 和 ENBD,术中可见浓缩胆汁和脓液涌出。患者术后病情改善,住院时间、并发症发生率和病死率显著低于常规治疗组^[9]。国际上有关 ERCP+EST 治疗 ABP 的疗效和治疗原则主要来自 4 项单中心或多中心的前瞻性随机临床研究^[10-13]。研究表明,急诊 ERCP 和 EST 在胆石性胰腺炎中具有确切的治疗价值。这些研究对照了早期 ERCP+EST 与后期或择期 ERCP。病例入选标准和胆管结石诊断标准各项研究之间明显不同。其中两项研究显示,早期 EST 和取石对 SAP 和伴有上行性胆管炎的患者明显有益。提示,对有胆总管结石和胆管炎的重症 ABP 患者,有指征行 ERCP 和 EST(首选入院 24 h 内)。我院曾报道^[14]66 例 ABP 早期行 ERCP 及乳头取石和 ENBD 的疗效。ERCP 组腹痛缓解天数和平均住院天数分别为(11.5±3.6) d 和(21.7±5.0) d,明显短于对照组(15.4±7.8) d 和(33.0±6.8) d,血清淀粉酶恢复时间无显著差异,未发生与操作相关的并发症,提示 AP 早期 ERCP 和内镜治疗完全有效,对 ABP 应尽早行 ERCP 和内镜治疗。

2. 多学科协作模式逐渐完善,形成个体化救治观点:SAP 的治疗历经早期外科手术-内科治疗-针对不同病因个体化治疗的多次变革,其临床疗效有很大的改善,但目前各医院在实施治疗方案时差异较大,方法、时机不统一,因而规范 SAP 诊治章程,建立一整套有效、实用、多学科合作的 SAP 综合治疗新模式有着重要的意义。当前 SAP 的诊治重点是缩短疗程、减少费用,并进一步提高疗效。近年来国内外胰腺病专家积极倡导 SAP 的多学科协作诊治,已相继开创了多学科合作的新模式^[9]。

四、我国 SAP 的临床研究方向

近年治疗观念的不断更新、重症监护治疗和微创外科技术的发展使 SAP 患者的疗效明显提高,但仍存在一些问题亟待解决。

1. 完善 SAP 的临床流行病学资料: 目前在美国每年约有 22 万患者因 AP 住院^[15],发病率逐年上升。我国地域广阔,人口众多,SAP 临床流行病学的研究资料却很少。只有不断完善我国 SAP 的临床流行病学资料,明确 SAP 相关病因,才能对国内 SAP 的防治采取有效措施。有条件的医院和疾病中心,应尽早开展 SAP 的临床流行病学研究。

2. 内镜治疗的相关问题:

①明确特发性胰腺炎(IAP)病因,预防复发: AP 患者中有 10%~30%常规检验手段(如血生化和非侵入性影像学检查)无法明确其病因,称 IAP。IAP 的治疗仅能对症处理,不能去除病因,故易复发。只有确定 IAP 的病因,才能合理治疗,降低复发率,提高患者的远期预后。指南^[9]指出:“胆源性的病因有时很隐蔽,如胆泥阻塞,需要通过密切的临床观察、肝功能化验和影像检查加以识别”。内镜超声检查(EUS)和 ERCP 技术的应用有助于病因学诊断,在病因隐匿的患者中如能在发病早期发现胆道病因并予以解除,就能显著提高这部分患者的疗效。

②内镜处理 SAP 并发症的相关问题: 近年来 AP 的治疗取得了重大进展,总病死率已降至 5%,SAP 病死率为 10%~20%。随着重症监护技术、脏器功能支持技术、影像学、放射介入治疗和其他微创介入手段的发展,SAP 的早期救治成功率明显提高,越来越多的患者进入疾病中后期。在发病中后期,约 40%~70%的 SAP 患者出现胰腺坏死并发感染,感染的风险与胰腺内外组织的坏死程度密切相关,导致器官功能障碍进一步恶化。即使是及时治疗,SAP 坏死感染的病死率仍有 15%~50%。因此,如

何处理 SAP 并发症,降低后期死亡率已成为目前降低 SAP 的总体病死率的主要目标。

内镜对胰腺假性囊肿的治疗价值:

胰腺假性囊肿多发生于 SAP 起病 4 周后,患者常有胆管阻塞和上消化道梗阻的表现。外科手术引流曾是胰腺假性囊肿的惟一治疗手段。内镜下胰腺假性囊肿引流术是近年来治疗胰腺假性囊肿的新技术,目前已广泛应用于临床。在某些选择性病例中已有取代外科手术的趋势,其复发率和死亡率均较外科手术为低。其治疗的方法主要有内镜下胰腺假性囊肿胃肠道置管引流术。

Giovannini 等^[4]报道 15 例 EUS 引导下胃肠道胰腺假性囊肿内引流术,成功率为 88.5%,引流管于术后 7~10 d 拔出,平均随访 27 个月,仅 1 例复发。

进行操作前首先应行胰管造影以明确囊肿是否与胰管相通。若囊肿与胰管相通,即胰腺假性囊肿为交通性囊肿时,应行鼻胰管引流或胰管内置支架术,以促进囊肿经胰管引流。支架或引流管应尽量放入囊腔中,或尽量靠近囊腔,该方法是治疗与胰管相通的胰腺假性囊肿的安全、有效的方法。非交通性囊肿囊壁厚度<1 cm 时,经腔内穿刺引流应列为首选。经 CT 或 EUS 证实囊肿与胃壁或十二指肠紧贴者可在 EUS 引导下以针状刀行囊肿胃造瘘术或囊肿十二指肠造瘘术,气囊扩张后放置内支架。如腔内引流 4~6 个月后囊肿仍不消退,可经内镜重新扩张后更换内支架,如经 3 次治疗仍不缓解者,宜行外科手术治疗。

虽然内镜下胰腺假性囊肿引流术已逐渐推广,并因其微创和安全性逐步成为胰腺假性囊肿治疗首选,但临床应用中仍存在一定风险,早期主要有出血和穿孔,晚期最常见的是感染。如何提高安全性,扩大适应证,减少并发症的发生,值得进一步研究。

内镜对胰腺脓肿的治疗价值:

胰腺脓肿通常需外科手术治疗,以确保充分引流。近年来随着内镜技术的进展,尤其是大孔道 EUS 的应用,对胰腺脓肿的治疗措施已不再局限于外科手术。某些已液化的胰腺脓肿可行内镜下感染灶内引流术。通常是在 EUS 下经胃壁或十二指肠放置引流管进行充分引流。Giovannini 等^[10]在 EUS 引导下对 18 例胰腺脓肿成功放置鼻囊肿引流管,术后复查 CT 发现,囊肿明显缩小。该技术为内镜治疗胰腺感染坏死提供了新的思路,但由于应用病例数尚少,其确切价值和安全性还有待进一步评价。

3. 探索暴发性 AP(fulminate acute pancreatitis, FAP)发病机制,提高救治成功率:对临床上 SAP 患者中病情极其凶险者命名为 FAP,或早期重症 AP(ESAP)。目前 FAP 的概念已逐渐被广泛接受。Isenmann 等^[17]将入院时即存在器官功能衰竭的 SAP 称为“ESAP”,ESAP 的特征是胰腺坏死广泛,并发症多,多发展为难治性脏器功能衰竭。由于这些病例绝大部分属无菌性坏死(占 77%),因此核心问题不是感染,而在于早期的难治性脏器功能衰竭。

目前 SAP 的治疗基本上已经规范,FAP 的治疗上升为主要矛盾,成为进一步提高疗效的关键^[18]。因此应对这一类患者进行特别关注,才能提高 SAP 的总存活率。早期 FAP 有一系列问题需处理,首要解决的难点是早期复苏,若能处置好早期复苏和相关问题,后续就可逐步纳入 SAP 的治疗轨道。

诊治指南^[9]要求“在早期进行正规的非手术治疗包括充分液体复苏和去除病因治疗的同时,密切观察脏器功能变化,如脏器功能障碍呈进行性加重,即可及时判断为 FAP,需要争取早期手术引流”。

FAP 的治疗应在积极的非手术治疗(包括液体复苏和脏器功能维护)基础上,强调在早期进行外科干预,而非一定出现腹腔感染才进行手术。手术重点不在于胰腺坏死组织清除的彻底与否,而主要目的是建立可靠的胰周灌洗,后腹膜减压,减缓腹腔间隔室综合征(ACS),改善肠道灌注和肾血流灌注,保护内脏功能和肠黏膜屏障功能,减少肠道内毒素易位,并可行胆道引流,争取达到切断内毒素作用的目的。与此同时可联合血液滤过,进一步阻断过度炎症反应,改善内环境,以保护脏器功能。

4. 规范科研设计,提高研究质量

我国目前在 SAP 领域需解决的问题很多,要强调合理的科研设计,只有这样才有可能得到明确而可靠的结论。我国有大量的 SAP 患者,但在国际医学领域,尤其是在制定胰腺炎诊治指南所采用的临床证据方面,鲜有来自我国的数据和资料,其根本原因在于科研设计不完善以及研究过程不规范。在 1999~2008 年间,包括《新英格兰医学杂志》、《柳叶刀》等在内的全球前 4 本医学顶尖杂志共刊登临床研究论文 1880 篇,但来自我国(大陆地区)的论文仅占其中的 0.21%;我国自然知识数据库中关于 20 种常见病的随机对照试验,方法学中仅有 7%符合国际标准;与此同时,全球大多疾病临床实践指南中,很少有来自我国的研究成果和临床证据。究其原因,大

致有两点:一是临床医师缺乏系统培训,对临床经济学、卫生统计学等交叉学科知之甚少,导致临床数据的收集和应用、论文的规范化等难以达标;二是临床试验尚无正规的大资金渠道,大多由横向基金资助课题开展,研究成果的客观公正性难以使人信服^[9]。

毋庸置疑,循证医学在我国已得到普及,但要真正做到真正用循证医学理念通过临床研究产生高质量的证据,还须作出很大的努力。对此,我们应从以下几方面着手提高临床研究水平:首先,完善研究思路、规范科研设计。其次,实施严谨,确保观察指标的准确性。最后,重视挖掘研究资料,确保科研论文结果可信。

总之,根据 SAP 发病规律和病程特点,探索 SAP 综合治疗新模式,提高 SAP 救治成功率,降低死亡率和住院费用,规范开展 SAP 的科学研究,成为今后的努力方向,争取在不久的将来 SAP 的治疗效果能取得新的突破。

参考文献

- 1 Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg, 1993, 128 (5): 586-590.
- 2 Uhl W, Warsaw A, Imrie C, et al; International Association of Pancreatology. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. Pancreatology, 2002, 2 (6): 565-573.
- 3 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案). 中华内科杂志, 2004, 43 (3): 236-238.
- 4 中华医学会消化病学分会胰腺病学组. 重症急性胰腺炎内科规范治疗建议. 中华消化杂志, 2009, 29 (2): 75-78.
- 5 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996年第二次方案). 中华外科杂志, 1997, 35 (12): 773-775.
- 6 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南. 中华外科杂志, 2007, 45 (11): 727-729.
- 7 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-iii9.
- 8 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.
- 9 王东, 李兆申, 张文俊, 等. 急性胆源性胰腺炎内镜治疗疗效及安全性. 世界华人消化杂志, 2003, 11 (10): 1550-1553.
- 10 Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. N Engl J Med, 1993, 328 (4): 228-232.
- 11 Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. Lancet, 1988, 2 (8618): 979-983.
- 12 Fölsch UR, Nitsche R, Lütke R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. N Engl J Med, 1997, 336 (4): 237-242.
- 13 Nowak A, Marek TA, Nowakowska-Duława E, et al. Biliary pancreatitis needs endoscopic retrograde cholangiopancreatography with endoscopic sphincterotomy for cure. Endoscopy, 1998, 30 (9): A256-A259.
- 14 李兆申, 许国铭, 孙振兴, 等. 急性胰腺炎早期 ERCP、内镜治疗的应用价值及安全性. 第二军医大学学报, 1998, 19 (5): 408-410.
- 15 DeFrances CJ, Hall MJ, Podgornik MN. 2003 National Hospital Discharge Survey. Advance data from vital and health statistics. No. 359. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2005.
- 16 Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. Endoscopy, 2001, 33 (6): 473-477.
- 17 Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. Pancreas, 2001, 22 (3): 274-278.
- 18 张圣道, 汤耀卿. 重症急性胰腺炎当前应关注的问题. 临床肝胆病杂志, 2010, 26 (5): 449-450.
- 19 Wang J. Evidence-based medicine in China. Lancet, 2010, 375 (9714): 532-533.

(2011-04-18 收稿)