



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.018
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(3):386-389.

· 简要论著 ·

生大黄预防 ERCP 术后胰腺炎的疗效观察

王翀, 李国华, 叶鹏, 陈幼祥, 周小江

(南昌大学第一附属医院 消化内科, 江西 南昌 330006)

摘要

目的: 观察生大黄对内窥镜逆行胰胆管造影 (ERCP) 术后胰腺炎 (PEP) 及高淀粉酶血症的预防作用。
方法: 选择 2012 年 10 月—2013 年 10 月共 800 例术前血清淀粉酶正常行 ERCP 患者, 患者随机分为观察组和对照组, 每组各 400 例, 术后均予常规治疗外, 观察组于 ERCP 术后口服生大黄浸泡液 (1 次/3 h) 至通便为止。比较两组术后相关临床指标。
结果: 与对照组比较, 观察组 PEP (2.0% vs. 7.5%)、高淀粉酶血症 (5.0% vs. 16.3%)、术后腹痛发生率 (15.0% vs. 51.3%) 发生率均明显降低 (均 $P < 0.05$), 而且术后排便时间明显缩短 (10.61 h vs. 19.51 h) ($P < 0.01$)。
结论: 生大黄可降低 PEP 及高淀粉酶血症的发生率, 减轻术后腹痛的发生率。

关键词

胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 胰腺炎; 大黄
中图分类号: R657.5

经内镜逆行性胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 已广泛应用于胆胰疾病的诊断与治疗, 而 ERCP 术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) 是 ERCP 术后最常见、最严重的并发症, 占 ERCP 术后并发症的一半多^[1]。虽然大多数 PEP 属轻型胰腺炎, 但仍有一部分可发展为重症胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP), 甚至危及患者的生命^[2-4], 为了如何预防 PEP, 研究者们进行了大量的工作, 但尚未有理想的控制方法。中国传统医学博大精深, 有研究^[5]表明生大黄对治疗急性胰腺炎有显著的疗效。且大黄价格低廉、副作用小, 因此, 本研究采用随机对照的方法评估生大黄对于预防 PEP 及 ERCP 术后高淀粉酶血症的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

自 2012 年 10 月—2013 年 10 月施行 ERCP 患者

共 800 例, 入选标准: 年龄 18~80 周岁, 术前血清淀粉酶在正常范围, 志愿接受本试验并签署知情同意书者。排除标准为: 患有严重心血管、肾脏、肝脏疾病; 妊娠及哺乳期; 对造影剂、生大黄过敏者; 急性胰腺炎、慢性胰腺炎急性发作、慢性胰腺炎; 有精神障碍无自主决定能力者; 正参加其它临床观察试验者; 拒绝签署知情同意者; 研究者认为不适合的病例。该研究经南昌大学第一附属医院伦理委员会同意并进行监督, 对所纳入的研究志愿者均履行告知义务, 充分征得其同意后签署知情同意书。

1.2 诊断标准

PEP 是指进行 ERCP 检查或治疗术后持续 24 h 有明显的腹痛同时伴有血清淀粉酶升高 3 倍以上, 并使患者住院时间延长 2 d 以上。参照 Cotton 标准, 根据其病情的严重程度分为轻、中、重 3 级: (1) 轻度, 因 PEP 的发生而需要住院治疗或延长原计划入院时间至 2~3 d; (2) 中度, 4~10 d; (3) 重度, 10 d 以上, 出现局部或全身并发症, 需 ICU 治疗或侵入性治疗。术后高淀粉酶血症是指血清淀粉酶高于正常水平但 < 3 倍正常水平, 无胰腺炎症状及体征。

1.3 治疗方法

800 名患者随机分为观察组 (400 例) 和对照组 (400 例)。两组患者均由消化科操作熟练的

基金项目: 江西省卫生厅课题基金资助项目 (20155161)。

收稿日期: 2016-10-24; 修订日期: 2017-02-07。

作者简介: 王翀, 南昌大学第一附属医院主治医师, 主要从事胆道、胃肠道方面的研究。

通信作者: 李国华, Email: liguohua98@sohu.com

医生进行ERCP手术。术后24 h内禁食, 观察组于ERCP术后服用生大黄浸泡液(1次/3 h, 统一来源的生大黄每次50 g开水100 mL泡水10 min)至通便为止。对照组仅禁食24 h。并给予补液等ERCP术后的处理, 但禁止使用生长抑素或其他抑制胰腺分泌的药物。出现大出血、穿孔等手术并发症、须中转开腹手术、出现不可耐受的毒性反应则中断实验。

1.4 观察指标

检测两组患者在ERCP术前和术后3、24 h血淀粉酶水平, 术前和术后24 h肝功能、血常规, 并观察有无腹痛、呕吐、发热等症状、腹部体征及通便时间, 必要时作B超及CT检查。

1.5 统计学处理

应用SPSS 11.0软件统计比较各组数据, 计数数据以百分比表示, 用 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 通过方差分析或 t 检验进行比较, Fisher确切概率法分析胰腺炎程度, 秩和检验分析患者腹痛的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共有800例患者被纳入研究, 观察组与对照组随机各分配400例患者。平均年龄(59.35 ± 13.9)岁; 406例(50.8%)为女性; ERCP最常见的适应证是胆总管结石(75.8%, 606/800)。观察组和对照组的患者统计资料, 相关的既往病史和适应证差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表1)。

表1 ERCP术患者基本情况、既往病史及诊断

项目	观察组 (n=400)	对照组 (n=400)	P
基本资料			
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.6 \pm 13.6	60.1 \pm 14.1	>0.05
性别[女, n(%)]	202(50.5)	204(51)	>0.05
既往病史[n(%)]			
急性胰腺炎	5(1.2)	2(0.5)	
ERCP史	35(8.8)	44(11.0)	
胆囊切除	58(14.5)	50(12.5)	>0.05
胆囊结石	40(10.0)	42(10.5)	
无特殊病史	262(65.5)	262(65.5)	
ERCP诊断[n(%)]			
胆管结石	309(77.2)	297(74.2)	
胆管癌	54(13.5)	53(13.2)	
胰腺癌	4(1.0)	7(1.8)	>0.05
其他胆管疾病	23(5.8)	26(6.5)	
胰管结石	1(0.3)	3(0.8)	
其他	9(2.2)	14(3.5)	

2.2 两组术后情况

800例患者中有38例(4.8%)发生了PEP, 其中观察组8例(2.0%), 对照组30例(7.5%), 两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组中有2例(6.7%)患者并发中度至重症胰腺炎, 观察组无中度至重症胰腺炎, 但无统计学意义($P > 0.05$)。经过保守治疗, 这些患者完全恢复, 并且无任何并发症。观察组中有20例(5.0%)并发高淀粉酶血症, 而对照组中有65例(16.3%)并发高淀粉酶血症, 两组间有统计学差异($P = 0.000$) (表2)。

表2 两组PEP、胰腺炎程度及高淀粉酶血症比较[n(%)]

项目	观察组 (n=400)	对照组 (n=400)	P
高淀粉酶血症	20(5.0)	65(16.3)	0.000
术后并发胰腺炎	8(2.0)	30(7.5)	0.002
胰腺炎程度			
轻度	8(2.0)	28(93.3)	<0.01
中度至重症	0(0.0)	2(6.7)	>0.05

观察组中有60例(15.0%)出现腹痛症状, 而对照组中有205例(51.3%)出现腹痛, 两组间差异有统计学意义($P = 0.000$) (表2), 但两组患者腹痛程度无统计学意义($P > 0.05$), 观察组术后通便时间比对照组更短($P < 0.01$)。ERCP术前及术后, 观察组及对照组的白细胞(WBC), 血清总胆红素(TBIL), 谷丙转氨酶(ALT)的血清水平均无统计学差异(均 $P > 0.05$) (表3)。

表3 临床表现与实验室指标

项目	观察组 (n=400)	对照组 (n=400)	P
术后通便时间(h, $\bar{x} \pm s$)	10.61 \pm 4.96	19.51 \pm 5.91	0.000
术后腹痛[n(%)]			
有	60(15.0)	205(51.3)	0.000
无	340(85.0)	195(48.7)	
腹痛程度[n(%)]			
1度	41(10.3)	135(33.8)	
2度	19(4.7)	67(16.7)	>0.05
3度	0(0.0)	3(0.8)	
4度	0(0.0)	0(0.0)	
WBC($\times 10^9$, $\bar{x} \pm s$)			
术前	6.36 \pm 2.93	6.87 \pm 3.96	>0.05
术前术后差值	0.89 \pm 4.01	1.01 \pm 4.1	>0.05
TBIL($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)			
术前	62.61 \pm 91.2	73.71 \pm 92.4	>0.05
术前术后差值	9.81 \pm 49.63	9.87 \pm 31.36	>0.05
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)			
术前	110.1 \pm 110.7	109 \pm 115.4	>0.05
术前术后差值	28.20 \pm 76.90	16.14 \pm 121.28	>0.05

2.3 术后其他并发症及生大黄的安全性

生大黄性味苦寒，过量服用可引起呕吐、头昏等症状。在观察组未出现生大黄相关的不良反应。所有患者均治愈出院。

3 讨论

从1974年首次进行EST以来治疗性ERCP的适应证范围不断扩大，并逐渐取代传统外科手术，成为胆胰疾病首选治疗手段，但其术后并发症，尤其是PEP限制了它的广泛开展^[6-7]。目前对于PEP的发病机制一直尚未明确，有研究^[8]提示ERCP对胰腺的损伤是PEP的诱发因素，消化酶和溶酶体水解酶在胞浆空泡中积聚，引起全身性的炎症级联反应。近年来随着操作技巧的不断完善，消化内镜和配件的改进，目前出血、穿孔、感染等发生率较前有明显下降，但PEP的发生率并没有明显下降，使其成为ERCP术后最常见、最严重的并发症。从ERCP问世以来研究者们就对如何预防PEP进行不断的研究。如通过预防性的置入胰胆管支架或留置鼻胆管^[1, 9]；使用药物阻止胰蛋白酶原活化为胰蛋白酶等。由于受到不同地域操作者本身熟练程度及器械改良费用问题限制，研究者们更趋向药物预防的研究。药物预防目前可分为以下方面：(1) 抑制胰酶的分泌，阻止消化酶积聚，如生长抑素及其类似物奥曲肽，加贝酯等^[10-12]；(2) 阻断炎症级联反应，如rIL-10、类固醇激素、非甾体类抗炎药（NSAIDs）等^[13-14]；(3) 缓解术后Oddi括约肌的高压，如硝酸甘油等^[15]。尽管近年进行了大量的研究工作，但仍未找出一种有效的、价格低廉、使用安全、副作用小的药物^[16-18]。

因此，研究人员不断地研究一些有效且副作用较小的药物来预防PEP^[19]。目前有研究^[5]表明生大黄对治疗急性胰腺炎有显著的疗效。这可能与生大黄不仅具有抑制胰蛋白酶、糜蛋白酶、脂肪酶的作用，还能减少炎症细胞因子和自由基的释放，有一定的松弛Oddi括约肌功能，具有广谱抗菌、维护肠道屏障功能以及免除肠菌易位的作用有关^[20]。生大黄的使用有着几千年的历史，《本草纲目》等著作都对它有详细的记载，生大黄味苦性寒，主要成分为大黄素、大黄酸、蒽醌等，为含蒽醌类衍生物。传统医学认为大黄有下瘀血、荡涤胃肠、清热解毒的功效。现代医学将大黄的药用价值进一步发掘，比如用于治疗消化道

出血、急性胰腺炎等。我科早在90年代就使用生大黄对胰腺炎患者进行治疗，效果显著。

为了探讨生大黄是否有预防PEP的作用，本研究结果发现，观察组PEP发病率和高淀粉酶血症要明显低于对照组，且观察组术后无中重度PEP的发生。这可能与生大黄抑制胰蛋白酶原激活，松弛Oddi括约肌功能，抑制炎症级联反应有关。由于生大黄同时具有止血功能，笔者认为生大黄可能具有NSAIDs的抗炎活性，却没有NSAIDs的副作用。生大黄的主要成分是大黄素，有研究^[21]提示，大黄素明显减少了血清淀粉酶，IL-6，过氧化物酶（MPO）和TLR4表达，减少胰腺和肺损伤。本研究同时发现，生大黄可以明显减轻患者术后腹痛的发生率，而且排便时间明显短于对照组。这可能与生大黄可以刺激胃肠道的蠕动，降低腹内压有关。同时在观察期间，患者未出现明显的药物毒副作用，说明生大黄的使用是安全的。通过以上研究，可以推测生大黄可能通过抑制胰腺外分泌，减少消化酶分泌，促进胃肠排空，改善全身内毒素血症，抑制炎症反应，松弛Oddi括约肌等因素从而预防PEP的产生。

总之，生大黄可能在预防PEP的发病率和严重程度以及高淀粉酶血症问题中发挥至关重要的作用。

参考文献

- [1] Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2):343-355. doi: 10.1007/s00535-013-0806-1.
 - [2] Iorgulescu A, Sandu I, Turcu F, et al. Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors[J]. *J Med Life*, 2013, 6(1):109-113.
 - [3] Feurer ME, Adler DG. Post-ERCP pancreatitis: review of current preventive strategies[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3):280-286. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283528e68.
 - [4] Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(6):503-515. doi: 10.1055/s-0029-1244208.
 - [5] 邹忠东, 王烈, 姜胜波. 大黄早期辅助血液滤过治疗重症急性胰腺炎的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(6):949-951. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2009.06.045.
- Zou ZD, Wang L, Jiang SB. Effect of high-volume continuous hemofiltration eady aided by rhubarb on treatment of severe acute

- pancreatitis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25(6):949–951. doi:10.3969/j.issn.1006–5725.2009.06.045.
- [6] 何祎,张佩翡. 内镜下逆行胰胆管造影术后引发急性胰腺炎的危险因素分析[J]. 中国内镜杂志, 2010, 16(5):462–464.
He Y, Zhang PF. Study on risk factors of acute pancreatitis after ERCP[J]. China Journal of Endoscopy, 2010, 16(5):462–464.
- [7] 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.
- [8] Troendle DM, Abraham O, Huang R, et al. Factors associated with post-ERCP pancreatitis and the effect of pancreatic duct stenting in a pediatric population[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(6):1408–1416. doi: 10.1016/j.gie.2014.11.022.
- [9] 李汛,朱晓亮,周文策,等. 经内镜胰管支架置入在预防ERCP术后胰腺炎高危患者中的临床应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(10):1006–1009.
Li X, Zhu XL, Zhou WC, et al. Clinical Application of ERCP in Postoperative Pancreatitis Prevention for High-Risk Patients after Endoscopic Duct Stents[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2010, 17(10):1006–1009.
- [10] Yoo YW, Cha SW, Kim A, et al. The use of gabexate mesylate and ulinastatin for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. Gut Liver, 2012, 6(2):256–261. doi: 10.5009/gnl.2012.6.2.256.
- [11] 郑鹏飞,黄利毛,毛杰,等. 奥曲肽联合兰索拉唑防治胆总管结石患者ERCP术后急性胰腺炎和高淀粉酶血症的疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(2):247–249. doi:10.7659/j.issn. 1005–6947.2014.02.021.
Zheng PF, Huang LL, Mao J, et al. Combined effects of octreotide and lansoprazole on prophylaxis and therapy of choledocholithiasis pancreatitis and hyperamylasemia after ERCP in patients with choledocholithiasis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(2):247–249. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2014.02.021.
- [12] 钟腾猛,黄俊玲. 奥曲肽联合泮托拉唑预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(3):333–336. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2013.03.015.
Zhong TM, Huang JL. Octreotide plus pantoprazole for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(3):333–336. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2013.03.015.
- [13] Katsinelos P, Fasoulas K, Paroutoglou G, et al. Combination of diclofenac plus somatostatin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Endoscopy, 2012, 44(1):53–59. doi: 10.1055/s–0031–1291440.
- [14] Gu WJ, Liu JC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77(4):672–673. doi: 10.1016/j.gie.2012.11.035.
- [15] Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9):1400–1415. doi: 10.1038/ajg.2013.218.
- [16] Bang UC, Semb S, Nojgaard C, et al. Pharmacological approach to acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(19):2968–2976.
- [17] Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al. Evaluation of Pharmacologic Prevention of Pancreatitis After Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Systematic Review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(7):1231–1239. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.038.
- [18] Arain MA, Freeman ML. Pharmacologic prophylaxis alone is not adequate to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(6):910–912. doi: 10.1038/ajg.2014.123.
- [19] Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years[J]. Eur J Med Res, 2014, 19:26. doi: 10.1186/2047–783X–19–26.
- [20] 张德发. 大黄煎剂预防ERCP术后胰腺炎的临床研究[J]. 山西中医学院学报, 2008, 9(1):32. doi:10.3969/j.issn.1671–0258.2008.01.018.
Zhang DF. Clinical analysis of using light decoction of rhubarb for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2008, 9(1):32. doi:10.3969/j.issn.1671–0258.2008.01.018.
- [21] Li ZF, Xia XM, Huang C, et al. Emodin and baicalein inhibit pancreatic stromal derived factor-1 expression in rats with acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(2):201–208.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 王翀,李国华,叶鹏,等. 生大黄预防ERCP术后胰腺炎的疗效观察[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(3):386–389. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.018

Cite this article as: Wang C, Li GH, Ye P, et al. Observations on the therapeutic effect of raw rhubarb in prevention of pancreatitis after ERCP[J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(3):386–389. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.03.018