



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.006
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.006
China Journal of General Surgery, 2024, 33(9):1398-1405.

· 述评 ·

重症急性胰腺炎的早期精准诊疗进展

孙泽芳^{1, 2, 3}, 黄耿文^{1, 2, 3}

[中南大学湘雅医院 1. 普通外科胰腺外科 2. 普通外科疝和腹壁外科中心, 湖南 长沙 410008; 3. 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅), 湖南 长沙 410008]



黄耿文

摘要

重症急性胰腺炎(SAP)是一种起病急骤、病情复杂的消化系统急症,常伴有严重的局部和全身并发症,病死率较高。近年来,随着治疗理念的不断更新,尤其是内镜和外科微创技术的不断进步,SAP患者的预后得到明显改善。但临床上,尤其在病程早期,仍普遍存在不规范、不精准的诊疗行为,这是病程后期出现严重并发症的重要原因之一,也是SAP患者预后不佳的主要原因之一。鉴于此,本文系统回顾近年高质量文献,并结合笔者团队的最新临床研究成果,总结SAP早期精准诊疗方面的进展,为SAP的规范化诊疗提供新的依据,必将有助于进一步提高SAP的总体治疗效果。

关键词

胰腺炎, 急性坏死性/诊断; 胰腺炎, 急性坏死性/治疗; 综述

中图分类号: R657.5

Advances in early precision diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis

SUN Zefang^{1,2,3}, HUANG Gengwen^{1,2,3}

[1. Division of Pancreatic Surgery, Department of General Surgery 2. Division of Hernia and Abdominal Wall Surgery, Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya), Changsha 410008, China]

Abstract

Severe acute pancreatitis (SAP) is a rapid onset and complex acute digestive system emergency, often accompanied by severe local and systemic complications, leading to a high mortality rate. In recent years, with the continuous update of treatment concepts, especially the advancement of endoscopic and minimally invasive surgical techniques, the prognosis of SAP patients has significantly improved. However, in clinical practice, particularly in the early stages of the disease, there are still widespread issues of non-standard and imprecise diagnostic and therapeutic practices, which are important factors contributing to the occurrence of severe complications in the later stages of the disease and a major reason for the poor prognosis of SAP patients. In light of this, this article systematically reviews high-quality literature from recent years and combines the latest clinical research findings from the authors'

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2023JJ30885)。

收稿日期: 2024-08-20; 修订日期: 2024-09-20。

作者简介: 黄耿文, 中南大学湘雅医院主任医师, 主要从事胆胰外科和疝外科方面的研究。

通信作者: 黄耿文, Email: huangengwen@csu.edu.cn

team to summarize advancements in early precise diagnosis and treatment of SAP, providing new evidence for standardized treatment of SAP, which will undoubtedly help further improve the overall treatment outcomes for SAP.

Key words

Pancreatitis, Acute Necrotizing/diag; Pancreatitis, Acute Necrotizing/ther; Rerview

CLC number: R657.5

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 起病急骤, 病情凶险, 是急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 的严重形式, 具有较高的并发症发生率和病死率^[1-2]。过去, SAP 常呈现两个死亡高峰: 第一个高峰以多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 为显著特征, 第二个高峰以继发感染性胰腺坏死 (infected pancreatic necrosis, IPN) 等局部并发症为主要表现^[3]。近年来, 随着“微创升阶梯”和“内镜升阶梯”治疗模式的应用, 由 IPN 等并发症引起的死亡高峰逐渐下降^[4-5]。在疾病早期对 SAP 患者进行精准诊疗不仅可有效降低早期死亡风险, 而且可以避免或延缓后期出现感染等并发症的发生风险, 从而整体改善患者预后。本文系统回顾近年高质量文献, 并结合笔者团队的最新临床研究成果, 从早期液体复苏、早期肠内营养、早期病原学检测、早期抗生素使用等四个方面对 SAP 的早期精准诊疗进行阐述。

1 SAP 早期精准液体复苏

液体复苏是 SAP 患者早期治疗过程中的重要举措。由炎症因子引发的级联反应中, 常常出现毛细血管渗漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS), 导致全身内皮细胞损伤和血管通透性增加, 使得血管内血浆等富含蛋白的液体大量流失至组织间隙和第三间隙, 引起弥漫性凹陷性水肿、渗出性浆膜腔积液、腹膜后或肠壁水肿等表现, 严重者可出现低血容量性休克^[6-7]。早期液体复苏可以补充血容量, 增加胰腺灌注, 从而防止胰腺细胞坏死和胰酶持续释放, 可有效改善不良结局^[8]。目前, 在病程早期对 SAP 患者进行液体复苏已是普遍共识, 但对液体复苏的策略、起始时间、液体类型仍存在较多争议^[9-10]。

鉴于 SAP 患者早期可能存在低血容量和组织低灌注状态, 既往的 AP 诊疗指南^[11]建议, 除合并心衰或肾衰外, 所有患者均应在入院后进行积极

的液体复苏。然而有研究^[12-13]发现, 尽管应用积极的液体复苏策略可能改善血容量不足, 但也可能导致多种与容量负荷相关的并发症, 甚至可能增加患者的死亡风险^[14]。因此, 有研究^[15]建议采用目标导向性液体治疗 (goal directed fluid therapy, GDFT) 策略, 将血管内容量指标如心排血量、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 等维持在正常范围内进行容量复苏更为安全。然而, 后续的研究^[16]表明, 通过 GDFT 策略进行液体复苏时, 24 h 内补充的液体总量较积极的液体复苏并未减少, 且患者的全身炎症水平无明显改善, 临床疗效并不显著。随后, 适量的液体复苏这一概念逐渐被关注和重视。有研究^[17-19]发现, 疾病早期进行适量的液体复苏对于改善全身灌注的效果与积极的液体复苏相当, 且可以降低容量负荷过重所带来的并发症发生风险以及外科干预可能。近期, 一项来自欧洲的多中心随机对照临床研究 (WATERFALL)^[9]证实了这一结论。该研究推荐, 对于不存在明显低血容量表现的患者, 初始液体复苏量不应超过 1.5 mL/ (kg·h)。而对于低血容量的患者, 应以更快的速率进行液体复苏, 在初始液体复苏量的基础上按 10 mL/kg 进行额外容量补充。目前的证据表明, 在进行早期液体复苏时, 应结合患者实际情况制定补液方案, 积极的液体复苏并非“黄金准则”, 在患者病情稳定后需对补液量和补液速度进行调整以减少容量负荷带来的并发症和死亡风险。

对于多数患者而言, 在 SAP 起病 24 h 内进行液体复苏相较于 48 h 或 72 h 内进行液体复苏更具疗效, 可更有效地改善全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 和肾功能不全, 降低病死率^[20]。在起病最初的 24 h 内, 输注液体量应控制在 3~4 L 以内, 并根据体质量指数和患者临床表现进行综合评估。对于早期出现 MOF 的 SAP 患者或合并胰周感染的危重型胰腺炎患者, 液体量应进一步限制以降低容量负荷,

并应动态评估各器官功能以实时调整液体输注量。密切观察液体负荷情况是SAP患者在病程早期液体复苏的关键^[21-22]，心率、血压、尿量等临床参数以及红细胞压积（hematocrit, HCT）、BUN等实验室参数可作为监测指标^[23]。液体复苏过程中HCT、BUN降低提示循环灌注和肾脏灌注逐步改善，与SAP病死率下降显著相关^[24-25]，上述实验室参数应在入院后6~8 h内获取，以评估SAP患者液体负荷和全身灌注情况^[26]。对于老年以及合并心脏和（或）肾脏疾病史的SAP患者，在进行液体复苏时需警惕可能发生急性肾损伤、肺水肿和腹腔间室综合征等并发症。对于这部分患者，放置中心静脉导管测量中心静脉压是评价容量负荷状态的常用方法。然而近期数据^[27]表明，相比于中心静脉压，胸内血容量指数（intrathoracic blood volume index, ITBVI）与心脏指数具有更好的相关性，可以更准确地评估SAP患者的液体负荷状况。

在SAP患者的早期液体复苏中，晶体液和胶体液的合理使用至关重要。目前，晶体液中乳酸林格氏液比生理盐水更受推崇。在其他疾病的液体复苏过程中，乳酸林格氏液已被证明可以改善电解质平衡和长期预后^[28-29]。乳酸林格氏液可通过提供钙离子与游离脂肪酸结合而降低炎症程度，从而减少AP过程中的胰腺损伤^[16,30-31]。目前已有多项研究^[10,16,32]表明，乳酸林格氏液比生理盐水在液体复苏过程中带来的临床价值更大，可有效改善SIRS，缩短重症监护室（intensive care unit, ICU）治疗时间，降低医疗成本。对于炎症反应以及CLS较为严重的患者，单纯晶体液的补液效果往往不佳，即使经过大量液体输注，有效循环血量仍难以有效补充。而白蛋白等胶体液的使用可提高血浆胶体渗透压，降低毛细血管通透性，减少血浆蛋白渗漏，提升液体复苏效率^[33]。目前，白蛋白与利尿剂联合使用是针对CLS的一线治疗手段，可有效改善CLS带来的“补液困境”。对于利尿剂应用效果不佳的肾脏功能不全的患者，可采用肾脏代替治疗去除组织间隙和第三间隙内多余液体，改善全身性水肿^[7]。

总体而言，在起病24 h内对患者进行适量液体复苏是SAP早期精准治疗的关键措施之一，在满足容量需求的同时，也可避免了容量负荷过重带来的风险。与生理盐水相比，乳酸林格氏液更为适用早期液体复苏，可减少炎症所致的胰腺损

伤。此外，联合使用胶体液、利尿剂和血滤等手段可有效纠正CLS导致的顽固性低血容量，提升液体复苏效率。在整个治疗过程中，应密切监测患者生命体征和实验室参数以便于调整液体管理策略，达到更好的临床疗效，改善SAP患者的整体预后。

2 SAP早期精准肠内营养

SAP发生后，患者机体处于应激状态，能量消耗增多，代谢速度加快，容易出现负氮平衡、低蛋白血症等表现^[34]。同时，SAP所致的炎性渗出致使肠道屏障受损，肠道菌群出现易位，导致肠源性感染的发生。通过肠内营养可满足患者能量需求并同时调节肠道菌群，预防感染性并发症。既往的研究^[35-36]表明，与给予肠外营养的患者相比，给予肠内营养的SAP患者的感染性并发症、器官功能衰竭发生率和病死率均显著降低。即使予以滋养性肠内营养，肠道屏障功能也能有所改善，可降低感染的风险^[37-38]。因此，对于SAP患者，特别是出现胰腺坏死的患者，应早期启动肠内营养。对于存在腹痛等症状的患者，无须等到疼痛消退后再行肠内营养。一项纳入8项随机对照试验、包含727例SAP患者的Meta分析^[39]表明，与延迟性肠内营养（>24 h）或肠外营养相比，在入院后24 h内启动肠内营养能降低MOF的发生率。来自美国胃肠病学协会（American Gastroenterological Association, AGA）、急性胰腺炎质量工作组和质量指标专家组的指南亦推荐应在24~72 h内开始进行肠内营养^[40-41]。肠外营养仅推荐用于没有肠内营养途径、无法耐受肠内营养或不能满足热量需求的患者。

尽管国内外指南均推荐通过肠内营养给予SAP患者营养支持，但在临床实践中对于肠内营养制剂的选择仍存在一定争议^[42]。目前，常用的肠内营养制剂分为要素型和非要素型。要素型肠内营养制剂以短肽类（SP）应用较为广泛。由于SP制剂不需要经过胰酶消化即可直接被吸收利用，可减少对胰腺的刺激，适用于胃肠功能较差的患者^[43]。非要素型制剂包括含膳食纤维的整蛋白肠内营养制剂（TPF-DM）和不含膳食纤维的整蛋白肠内营养制剂（TP-MCT），该制剂蛋白质结构完整，但对患者消化吸收功能有一定要求。TPF-DM

制剂包含木薯淀粉和果糖等碳水化合物,能降低患者空腹血糖和餐后血糖水平,增加周围组织胰岛素的敏感性,减少患者葡萄糖负荷,常用于糖尿病患者和糖耐量异常群体。TP-MCT制剂富含利于脂肪代谢吸收的中链脂肪酸,适用于脂肪吸收不良、代谢紊乱及肝功能异常的患者^[37]。研究^[42,44]表明,上述三种肠内营养制剂均能改善患者营养情况,且不同制剂对患者的总体预后影响并无差别。因此,在进行营养支持治疗时,可根据患者实际情况进行个体化的制剂选择。

肠内营养的有效进行,需建立合适的营养途径。目前常用的途径包括鼻-胃管途径和鼻-空肠管途径。通过鼻-空肠管途径进行营养支持可避免营养物质引起的胃相刺激,减少胃液分泌,但通常需要在放射介入或内镜辅助下进行营养管放置,价格较为昂贵。而鼻-胃管途径的建立较为简单,对于营养条件不足的患者可迅速建立营养通路,但长期留置鼻胃管可能增加误吸导致的吸入性肺炎和窒息风险,因此应用时需评估胃内容物残余量及适时调整患者体位以减少不良事件发生。研究^[45-47]表明,鼻-胃管途径对于SAP患者是安全且耐受性良好的。美国胃肠病协会(American College of Gastroenterology, ACG)最新指南^[21]提出,由于鼻-胃管途径和鼻-空肠管途径的安全性和有效性相当,通过鼻-胃管途径更便于迅速建立肠内营养通路,但对于合并上消化道出血、胃十二指肠动力障碍或不全性梗阻的患者,鼻-空肠管途径更为适用。并且,肠内营养的连续输注更有助于重症患者肠道的营养物质吸收,优于周期性输注或一次性大剂量输注^[48]。

肠内营养的早期合理应用可有效提供营养支持,并可改善肠道屏障功能,预防感染的发生。在患者无明显禁忌证的情况下,推荐在入院后24 h内启动肠内营养。选择和调整营养制剂的类型时,应综合评估患者的胃肠道功能、血糖水平以及耐受情况,并根据患者的个体情况选择适宜的肠内营养途径和方案。

3 SAP早期精准病原诊断

IPN是SAP的严重并发症,感染的发生显著增加SAP患者的死亡风险^[49-50]。随着内镜和外科技术的进步以及升阶梯治疗策略的临床应用,IPN患者

的预后得到了显著的改善,但其病死率仍较高。早期病原学精准诊断是后续进一步改善IPN患者预后的突破口之一。

既往,通过外科或内镜干预获取引流液或坏死组织进行病原学检查是诊断IPN的金标准,但鉴于目前大多数指南及共识均推荐对IPN进行延迟性干预的治疗策略,早期获取胰腺周围积液或坏死组织进行病原学检查存在较大困难。因而,目前临床上对于IPN的早期诊断主要依靠临床表现、血清炎症标志物、影像学特征以及外周血微生物培养结果等。但这些早期诊断方式均存在短板,目前临床上尚无理想且公认的方法能对IPN进行早期诊断^[51-52]。近年来,宏基因组二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)技术作为一种新型的病原学诊断方法逐渐在临床上得到应用,其通过高通量测序技术能高效地检测出样本中的病原体,为指导抗感染治疗提供有价值的证据。笔者团队一直致力于探索mNGS在SAP患者临床诊治中的作用。在前期的一项单中心前瞻性临床研究^[53]中初步发现,血mNGS早期诊断IPN的敏感度明显高于血培养,而两者诊断IPN的特异度差异无统计学意义;与血培养相比,血mNGS诊断IPN病原学相符率高、检测时间缩短近2/3、检测费用仅占患者总治疗费用的1.3%左右,具有较大的临床应用前景。随后,研究^[54]也证实,血mNGS能早期准确地对IPN进行病原学诊断。

为了提供更详实、更高质量的循证医学证据以更好地指导临床,笔者团队牵头联合国内7家胰腺炎诊治中心开展mNGS在IPN早期诊断应用的多中心、前瞻性、观察性临床研究^[55],发现血mNGS对于诊断IPN的敏感度(92.9%)显著高于血培养(25.0%, $P<0.001$)、气泡征(17.9%, $P<0.001$)、持续性器官功能衰竭(60.7%, $P=0.004$)和降钙素原(60.7%, $P=0.002$),且在特异度(79.4%)和阳性预测值(78.8%)方面表现出较好的效能。该项多中心临床研究证明,血mNGS在早期诊断IPN方面与包括炎症标志物、微生物培养和影像学特征在内的临床现有的传统诊断手段相比具有显著的优势,其诊断周期短、准确率高,且与IPN患者最终的胰周病原学培养结果相符度高达82.1%。因而,将血mNGS整合到IPN的早期诊断中,对于胰腺炎领域的精准医学意义重大。目前,mNGS技术正在国内多家胰腺炎治疗中心逐步应用^[54,56]。通过

mNGS检测可以快速准确地提供病原学检测结果,有助于精准指导患者后续临床治疗决策,从而更好地减轻患者的经济负担、改善患者的预后,有效地避免医疗资源的过度浪费。

与此同时,其他的病原微生物检测技术也得到迅速发展。靶向二代测序(tNGS)是一项靶向捕获方法联合NGS的新技术,在疾病诊断领域展现出较大的潜力。通过超多重聚合酶链式反应(PCR)扩增与高通量测序的结合,能够对疾病样本中已知的病原微生物及其毒力和/或耐药基因进行高效检测。与mNGS相比,tNGS对样本中病原体的浓度要求较低,这意味着即使在低浓度的样本中,也能够准确地检测到目标微生物的存在,这对于临床诊断和病原体检测具有重要意义。例如,在肺部感染和结核感染等领域,tNGS技术能够快速准确地识别病原微生物,有助于指导临床治疗和疾病管理^[57-58]。目前,tNGS在胰腺炎领域处于初步研究阶段,在本中心正在开展的临床研究中,该技术取得了良好的初步结果,有望在IPN的病原微生物早期精准检测方面发挥重要作用。

除tNGS技术外,新开发的基于宏基因组捕获法(metagenomics capture, MetaCAP)的NGS技术也逐步得到应用。MetaCAP可通过定制百万级别的特异性探针与样本中的微生物核酸进行杂交,实现在多种不同类型样本中的病原精准检测。笔者团队正在进行的一项单中心前瞻性队列研究的初步结果表明,MetaCAP诊断IPN的敏感度(75%)显著优于血培养(0%, $P=0.009$),在阴性预测值方面也有同样趋势,而在特异度和阳性预测值方面与血培养差异无统计学意义(未发表结果)。同时,MetaCAP的检测耗时仅需32(20~49)h、检测费用仅占住院费用的1.25%,存在良好的临床应用前景。随着对于病原微生物的理解逐渐深入,一些伴随实际临床问题应运而生的新技术逐步得到开发。这些新技术的临床应用必将为病原微生物的早期诊断带来新的方向,并有望为IPN的早期无创病原诊断带来新突破。

4 SAP早期精准抗生素使用

抗菌药物在SAP疾病早期的精准使用是目前临床治疗过程中的一项巨大挑战。由于目前临床上缺乏早期精准识别胰周感染的高效手段,SAP患

者在疾病早期的抗生素使用多为预防性和经验性用药。然而,根据世界急诊外科学会(World Society of Emergency Surgery, WSES)以及ACG最新AP诊治指南和建议,SAP患者常规预防性使用抗生素并不能降低IPN等并发症的发生率和病死率^[21,59]。此外,一项来自荷兰胰腺炎研究小组的前瞻性多中心队列研究^[60]发现,69%的SAP患者在未确诊感染的情况下曾预防性使用抗生素。但在后续确诊IPN的患者中,仅50%实现了病原菌的有效覆盖。笔者团队一项多中心真实世界研究^[61]同样表明,对疑似感染的SAP患者经验性抗生素使用率高达92.3%,但抗生素的准确使用率却仅仅只有18.6%。这些结果提示,经验性和预防性使用抗生素并不能为SAP患者带来临床获益。IPN的致病细菌谱种类繁多,较为复杂,在致病菌尚未明确的情况下预防性使用抗生素往往难以有效覆盖病原菌,反而可能加重抗生素的滥用和误用,进而促进多重耐药菌和真菌感染的发生。因此,除非存在高度疑似或已确诊IPN等情况,否则并不推荐对SAP患者进行预防性抗生素使用。

值得关注的是,尽管过去的研究认为SAP患者感染多发生在2周后,但荷兰胰腺炎研究小组开展的一项多中心研究^[62]表明,部分SAP患者在起病2周内已发生胰周感染,并且感染的早期发生与病死率显著相关。笔者团队在临床实践中也发现,部分SAP患者在起病1周内即已发生感染。因此,即使在疾病的早期阶段,仍需警惕胰周感染发生的可能。

对于高度疑似或已确诊的IPN患者,需合理选择抗生素种类。初始应用的抗生素应具有较强的胰腺坏死组织穿透能力,如碳青霉烯类、喹诺酮类、头孢菌素和甲硝唑等^[63-65],并根据病原体耐药情况进行调整。在初始治疗中,抗生素应短程使用,在感染源已得到控制的情况下,可考虑停用抗生素。长程抗生素治疗可导致多重耐药菌与真菌感染出现,导致新发器官功能衰竭,并增加死亡风险^[60]。近期有研究^[66-67]显示,单纯使用抗生素可能控制胰腺感染,可使部分IPN患者避免外科干预。而对于需要进行外科干预的病情稳定的患者,通过合理运用抗生素将坏死组织清除术推迟至首次入院30d后可明显降低病死率。因此,在疾病早期阶段精确使用抗生素可有效控制疾病进展,对于改善SAP患者预后至关重要。

5 总结与展望

总体而言,随着对SAP临床研究的逐渐深入,SAP的早期精准诊疗正在逐步实现。在多学科协作诊疗模式下,SAP的早期诊疗将进入精准时代。这将显著改善SAP患者疾病早期的治疗现状,为后期治疗提供有利条件,并有望在不久的将来进一步改善SAP患者的总体预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明:黄耿文负责文章的构思、设计、修订以及文章的质量控制和审校;孙泽芳负责论文撰写及修订。

参考文献

- [1] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11):2024–2032. doi:10.1136/gutjnl-2016-313595.
- [2] Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, et al. Determinants of severity in acute pancreatitis: a nation-wide multicenter prospective cohort study[J]. Ann Surg, 2019, 270(2): 348–355. doi: 10.1097/SLA.0000000000002766.
- [3] Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, et al. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? [J]. JOP, 2005, 6(5): 438–444.
- [4] van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2018, 391(10115):51–58. doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2.
- [5] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2010, 362(16): 1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa0908821.
- [6] Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, et al. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):354. doi:10.3390/ijms18020354.
- [7] Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management[J]. Kidney Int, 2017, 92(1):37–46. doi:10.1016/j.kint.2016.11.029.
- [8] Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(10):1070–1076. doi:10.1016/j.cgh.2008.05.005.
- [9] de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2022, 387(11):989–1000. doi:10.1056/NEJMoa2202884.
- [10] Lee A, Ko C, Buitrago C, et al. Lactated ringers vs normal saline resuscitation for mild acute pancreatitis: a randomized trial[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 955–957. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.044.
- [11] 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.
- [12] de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(10):1843–1850. doi: 10.1038/ajg.2011.236.
- [13] Gad MM, Simons-Linares CR. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(10): 1098–1106. doi: 10.3748/wjg.v26.i10.1098.
- [14] Li XW, Wang CH, Dai JW, et al. Comparison of clinical outcomes between aggressive and non-aggressive intravenous hydration for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1):122. doi:10.1186/s13054-023-04401-0.
- [15] Lewis RJ. Disassembling goal-directed therapy for sepsis: a first step[J]. JAMA, 2010, 303(8):777–779. doi:10.1001/jama.2010.203.
- [16] Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(8): 710–717. doi:10.1016/j.cgh.2011.04.026.
- [17] van den Berg F, Boermeester MA. Update on the management of acute pancreatitis[J]. Curr Opin Crit Care, 2023, 29(2): 145–151. doi:10.1097/MCC.0000000000001017.
- [18] Sallinen V. Moderate fluid resuscitation is preferable in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2023, 164(3):493. doi: 10.1053/j.gastro.2022.11.015.
- [19] Singh VK, Gardner TB, Papachristou GI, et al. An international multicenter study of early intravenous fluid administration and outcome in acute pancreatitis[J]. United European Gastroenterol J, 2017, 5(4): 491–498. doi:10.1177/2050640616671077.
- [20] Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality[J]. Pancreatology, 2009, 9(6): 770–776. doi: 10.1159/000210022.
- [21] Tenner S, Vege SS, Sheth SG, et al. American College of Gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2024, 119(3): 419–437. doi: 10.14309/ajg.0000000000002645.
- [22] Szatmary P, Gramatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment[J]. Drugs, 2022, 82(12): 1251–1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.

- [23] Crosignani A, Spina S, Marrazzo F, et al. Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1):98. doi:10.1186/s13613-022-01072-y.
- [24] Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2000, 20(4):367-372. doi:10.1097/00006676-200005000-00005.
- [25] Wu BU, Johannes RS, Sun XW, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1):129-135. doi:10.1053/j.gastro.2009.03.056.
- [26] Garg PK, Mahapatra SJ. Optimum fluid therapy in acute pancreatitis needs an alchemist[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3):655-659. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.017.
- [27] Hu B, Xiang H, Liang H, et al. Assessment effect of central venous pressure in fluid resuscitation in the patients with shock: a multicenter retrospective research[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(10):1844-1849.
- [28] Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, et al. Effects of normal saline vs. lactated Ringer's during renal transplantation[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(5):535-539. doi:10.1080/08860220802064770.
- [29] van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis: Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial[J]. *QJM*, 2012, 105(4):337-343. doi:10.1093/qjmed/hcr226.
- [30] Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, et al. Ringer's lactate prevents early organ failure by providing extracellular calcium[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1):263. doi:10.3390/jcm9010263.
- [31] Hoque R, Farooq A, Ghani A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7):1763-1774. doi:10.1053/j.gastro.2014.03.014.
- [32] de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, et al. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: a triple-blind, randomized, controlled trial[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(1):63-72. doi:10.1177/2050640617707864.
- [33] Wollborn J, Hassenzahl LO, Reker D, et al. Diagnosing capillary leak in critically ill patients: development of an innovative scoring instrument for non-invasive detection[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1):175. doi:10.1186/s13613-021-00965-8.
- [34] Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional support in patients with severe acute pancreatitis-current standards[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1498. doi:10.3390/nu13051498.
- [35] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(4):382-390. doi:10.1001/jama.2020.20317.
- [36] Mallédant Y, Malbrain ML, Reuter DA. What's new in the management of severe acute pancreatitis?[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(11):1957-1960. doi:10.1007/s00134-015-3903-1.
- [37] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(13):946-974. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407.
- Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN). Guideline for clinical application of parenteral and enteral nutrition in adults patients in China (2023 edition)[J]. *National Medical Journal of China*, 2023, 103(13):946-974. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407.
- [38] Preiser JC, Arabi YM, Berger MM, et al. A guide to enteral nutrition in intensive care units: 10 expert tips for the daily practice[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):424. doi:10.1186/s13054-021-03847-4.
- [39] Qi D, Yu B, Huang J, et al. Meta-analysis of early enteral nutrition provided within 24 hours of admission on clinical outcomes in acute pancreatitis[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(7):1139-1147. doi:10.1002/jpen.1139.
- [40] Vivian E, Cler L, Conwell D, et al. Acute pancreatitis task force on quality: development of quality indicators for acute pancreatitis management[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(8):1322-1342. doi:10.14309/ajg.0000000000000264.
- [41] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al. American Gastroenterological Association institute guideline on initial management of acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):1096-1101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- [42] Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(11):1243-1252. doi:10.1002/bjs.6862.
- [43] de Lucia SS, Candelli M, Polito G, et al. Nutrition in acute pancreatitis: from the old paradigm to the new evidence[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8):1939. doi:10.3390/nu15081939.
- [44] Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, et al. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):69. doi:10.1186/s13613-018-0414-6.
- [45] Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, et al. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2013, 17(3):R118. doi:10.1186/cc12790.
- [46] Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(8):2342-2348. doi:10.1097/CCM.0b013e318255d87e.
- [47] Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association clinical practice update: management of pancreatic necrosis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1):67-75. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.064.
- [48] Doig G, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission,

- significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(12):2018–2027. doi:10.1007/s00134-009-1664-4.
- [49] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 813–820. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.010.
- [50] 周书毅, 黄耿文, 申鼎成, 等. 急性胰腺炎继发胰周感染的危险因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(9): 1148–1154. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.010.
- Zhou SY, Huang GW, Shen DC, et al. Analysis of risk factors for peripancreatic infection secondary to acute pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(9): 1148–1154. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.09.010.
- [51] 申鼎成, 黄耿文. 急性胰腺炎继发胰周感染的早期诊断[J]. *中华胰腺病杂志*, 2024, 24(3): 186–189. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20240201-00031.
- Shen DC, Huang GW. Early diagnosis of peripancreatic infection secondary to acute pancreatitis[J]. *China Journal of Pancreatology*, 2024, 24(3): 186–189. doi: 10.3760/cma.j.cn115667-20240201-00031.
- [52] 申鼎成, 黄耿文. 感染性胰腺坏死的诊治进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(9): 1006–1011. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002.
- Shen DC, Huang GW. Advances in diagnosis and treatment of infected pancreatic necrosis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2021, 30(9): 1006–1011. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.09.002.
- [53] Lin C, Bonsu AAFK, Li JR, et al. Application of metagenomic next-generation sequencing for suspected infected pancreatic necrosis[J]. *Pancreatology*, 2022, 22(7): 864–870. doi: 10.1016/j.pan.2022.07.006.
- [54] Hong DH, Wang P, Zhang JZ, et al. Plasma metagenomic next-generation sequencing of microbial cell-free DNA detects pathogens in patients with suspected infected pancreatic necrosis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):675. doi:10.1186/s12879-022-07662-2.
- [55] Shen DC, Lin C, Hong XY, et al. Diagnostic performance of plasma metagenomic next-generation sequencing for infected pancreatic necrosis: a prospective multicenter study[J]. *J Infect*, 2023, 87(6):e104–e106. doi:10.1016/j.jinf.2023.10.014.
- [56] Zhang PJ, Lu ZH, Cao LJ, et al. Diagnostic performance of pancreatic fluid aspiration through metagenomic next-generation sequencing for suspected infected pancreatic necrosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2024: S1590–S8658(24)00918–6. doi: 10.1016/j.dld.2024.07.036. [Online ahead of print]
- [57] Wu SH, Xiao YX, Hsiao HC, et al. Development and Assessment of a Novel Whole-Genome-Based Targeted Next-Generation Sequencing Assay for Detecting the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to 14 Drugs[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6):e0260522. doi:10.1128/spectrum.02605-22.
- [58] Rodino KG, Simner PJ. Status check: next-generation sequencing for infectious-disease diagnostics[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(4): e178003. doi:10.1172/JCI178003.
- [59] Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis[J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0.
- [60] Timmerhuis HC, van den Berg FF, Noorda PC, et al. Overuse and misuse of antibiotics and the clinical consequence in necrotizing pancreatitis: an observational multicenter study[J]. *Ann Surg*, 2023, 278(4):e812–e819. doi:10.1097/SLA.0000000000005790.
- [61] Lin C, Li JR, Liu BQ, et al. Metagenomic next-generation sequencing, instead of procalcitonin, could guide antibiotic usage in patients with febrile acute necrotizing pancreatitis: a multicenter, prospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2721–2729. doi:10.1097/JS9.0000000000001162.
- [62] Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(3):267–273. doi:10.1002/bjs.6447.
- [63] Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(12): 2489–2494. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40329.x.
- [64] Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis[J]. *Lancet*, 1995, 346(8976):663–667. doi:10.1016/s0140-6736(95)92280-6.
- [65] Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study[J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(2): 433–438. doi: 10.1016/0016-5085(86)90579-2.
- [66] Hartwig W, Maksan SM, Foitzik T, et al. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(3): 481–487. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00008-2.
- [67] Runzi M, Niebel W, Goebell H, et al. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses[J]. *Pancreas*, 2005, 30(3):195–199. doi:10.1097/01.mpa.0000153613.17643.b3.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 孙泽芳, 黄耿文. 重症急性胰腺炎的早期精准诊疗进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(9): 1398–1405. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.006

Cite this article as: Sun ZF, Huang GW. Advances in early precision diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(9): 1398–1405. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.006