

急性胰腺炎早期抗炎治疗研究进展*

范正阳 吴东*

北京协和医院消化内科疑难重症及罕见病国家重点实验室,北京 100730

摘要 急性胰腺炎是多种致病因素导致的一种胰腺炎症性疾病,表现为急性腹痛、血清胰酶升高。重症患者可出现胰腺坏死、器官衰竭甚至死亡。炎症细胞因子在急性胰腺炎中起关键作用,炎症级联反应是驱动病情进展的主要因素。急性胰腺炎的早期治疗以对症支持为主。近年来,基础和临床研究提示早期应用非甾体类抗炎药(NSAIDs)治疗急性胰腺炎有效。本文对NSAIDs治疗急性胰腺炎的研究进行综述。

关键词 急性胰腺炎; 早期干预; 非甾体类抗炎药; 治疗

中图分类号 R576 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220102

Advances in early anti-inflammatory treatment of acute pancreatitis FAN Zheng-yang, WU Dong*. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Beijing 100730, China

Corresponding author: WU Dong, E-mail: wudong@pumch.cn

Abstract Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the pancreas caused by multiple pathogenic factors, manifested by acute abdominal pain and elevated serum pancreatic enzymes. In severe cases, pancreatic necrosis, organ failure and even death may occur. Inflammatory cytokines play a key role in acute pancreatitis, and the inflammatory cascade response is the main factor driving the progression of the disease. The early treatment of acute pancreatitis is based on symptomatic support. In recent years, basic and clinical studies have suggested that early application of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is effective in the treatment of acute pancreatitis. This article reviews the studies of NSAIDs in the treatment of acute pancreatitis.

Key words Acute pancreatitis; Early intervention; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Treatment

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种致病因素导致的一种胰腺炎症性疾病,表现为剧烈腹痛及血清胰酶水平升高^[1],是消化疾病急诊入院的首要原因。据统计,AP全球发病率约为34/10万^[2]。大多数患者为轻度AP,病程自限,通常在1~2周内好转。约20%的患者会发展为中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MASP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[3],其中MASP伴有一过性(≤ 48 h)器官功能障碍,早期病死率低,如坏死组织合并感染,病死率可提高;SAP伴有持续性(> 48 h)的器官功能障碍和局部并发症,死亡率高达20%~40%^[4,5]。

目前尚不清楚阻断AP病情进展的最佳窗口期。最近一项对1544名AP患者进行的前瞻性多中心观察性研究表明,AP患者从症状出现到出现持续性器官衰竭的中位时间为31 h,这表明在患者就诊后12~24 h内进行干预是最有效的^[6]。目前AP

初始支持治疗包括监测生命体征、液体复苏、止痛和肠内营养支持^[7]。研发有效药物,阻止AP进展出现局部/全身性并发症和死亡是目前热点^[8,9]。

基础研究

研究表明,炎症细胞因子在AP中起关键作用,AP的病情进展是由炎症级联反应驱动的,炎症级联反应是由Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)-核因子B(NF- κ B)激活和腺泡细胞产生细胞因子启动的^[10]。在AP早期,多种促炎介质,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8和COX-2被释放到血液循环中,进而放大炎症级联反应,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官衰竭,甚至死亡^[11,12]。非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)主要通过抑制前列腺素合成发挥抗炎作用^[13]。前列腺

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:32170788)

*通信作者:吴东, E-mail: wudong@pumch.cn, 北京市东城区帅府园1号

素由环氧合酶(cyclooxygenase, COX)产生,分为COX-1和COX-2。根据药理机制,NSAIDs可分为COX-1抑制剂、COX-2抑制剂和非选择性COX抑制剂。

1978年,Lankisch等^[14]首次将吲哚美辛应用于大鼠AP模型中,研究发现治疗组大鼠相较于对照组病死率明显下降,但血清酶学和胰腺组织学损伤无差异。近20年来,我国学者的多项研究表明,吲哚美辛可以降低大鼠血清炎症因子水平^[15]、减少胰腺腺泡细胞凋亡^[16],从而改善胰腺损伤^[17]以及腹腔脏器血流灌注^[18]。

Yan等^[19]研究发现在AP大鼠中存在COX-2过表达而COX-1的mRNA表达无改变。从而推断非选择性的COX抑制剂治疗AP可能效果欠佳,而选择性COX-2抑制剂可能会有更好的疗效^[20]。在AP期间,肠道炎症促进了细菌移位的增加^[21],Hackam等^[22]发现,肠道COX-2过表达增加了小鼠的肠道屏障通透性。因此,COX-2选择性抑制剂可以预防AP患者的细菌移位,显著减轻胰腺炎和全身损害的严重程度^[23],改善患者预后。此外,Ethridge等^[24]发现COX-2基因缺陷小鼠的AP相关肺损伤的严重程度明显减轻。

近年来,除公认的抑制COX通路外,有学者进一步探究NSAIDs在其他炎症反应通路上的抑制作用。Polito等^[25]发现COX-2抑制剂可抑制AP大鼠胰腺NF- κ B活化和TNF- α 信使核糖核酸表达,降低血清TNF- α 、IL-1和IL-6水平。吲哚美辛可通过抑制NLRP3炎症小体通路,从而起到保护胰腺腺泡细胞的作用^[26]。

观察性研究

2018年,英国学者Baxter等^[27]回顾性研究了NSAIDs对AP治疗效果,结果显示NSAIDs组患者胰腺坏死和假性囊肿发生率均明显低于未使用NSAIDs组。近年来,研究者们对NSAIDs预防内镜逆行胆胰管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)术后胰腺炎(post-ERC pancreatitis, PEP)展开了大量临床研究^[28, 29],提示ERCP术后即刻使用吲哚美辛栓可减低高危患者PEP发生率。但也有研究提示阴性结果。Losada等^[30]回顾性分析了116例接受ERCP的患者,结果表明ERCP治疗开始时经直肠给予双氯芬酸并没有降低PEP发生率。此外,最近一项研究回顾性比较2000例接受ERCP的患者,结果提示治疗前经直肠给予

100 mg双氯芬酸的患者PEP率为2.8%,相较于对照组无统计学差异,即双氯芬酸的使用对PEP的风险没有任何影响^[31]。

对于NSAIDs改善AP患者预后的机制,近年来的研究发现,感染性坏死可促进轻到中度AP病情进展,是AP的主要死因。AP初期以非细菌性炎症为特征,继发性感染主要由肠源性致病微生物引起,这些微生物参与了对肠道屏障功能完整性的破坏和对微生物移位的失控,引起感染性胰腺坏死^[27, 32]。2019年,Tan等^[33]对南方医科大学南方医院住院的轻到中度AP患者进行回顾性分析及随访,研究发现入院后12 h内应用帕瑞昔布能显著降低患者腹部感染发生率,改善患者预后。

随机对照试验

40年来,国内外先后开展了多项随机对照研究,发现NSAIDs可以缓解AP患者病情,改善临床预后。1985年Ebbehoj等^[34]发表了首个NSAIDs治疗AP患者的临床研究,治疗组方案为确诊AP后即刻使用吲哚美辛栓(50 mg每天2次,连用7 d)。研究发现,与对照组相比,治疗组患者疼痛时间、阿片类镇痛药物用量显著减低,但血清淀粉酶、血钙平均值以及消化道出血情况无显著差异。

Huang等^[35]在高危SAP患者入院后(从发病到入院时间<48 h)常规治疗基础上,采取帕瑞昔布/塞来昔布序贯治疗方案(帕瑞昔布每天40 mg静脉注射,连用3 d;塞来昔布200 mg口服或管饲,每天2次,连用7 d)。研究结果显示,与常规治疗组相比,治疗组SAP发生率及晚期并发症显著减少,血清IL-6、TNF- α 水平明显降低,住院期间哌替啶用量减少,具有良好的成本效益。

此外,2015年,郭志国等^[36]在中度AP患者发病24 h内应用吲哚美辛栓(100 mg,1次/12 h,连用3 d),与安慰剂对照组相比,治疗组患者24 h和48 h血淀粉酶水平、腹痛程度、疼痛持续时间、治疗7天后Balthazar计算机断层扫描评分和住院时间均明显改善,SIRS及心力衰竭发生率明显减低,但两组间病死率无显著性差异。

对于NSAIDs治疗AP,也有随机对照试验得到阴性结果。2021年,Machicado等^[37]进行的单中心、四盲、随机、安慰剂对照试验选取了已进展为SIRS的高危AP人群,与安慰剂组相比,吲哚美辛栓治疗组患者在24、48和72 h的SIRS评分变化、SIRS受试者比例、SIRS评分分布以及48 h后C反应蛋白水

平无显著差异。针对用药时间分析,此研究纳入的研究对象是临床明确进展为 SIRS 的患者,从症状出现到第一次治疗的中位时间是 45.5 h,从住院开始到第一次治疗的中位时间为 33.5 h,可能推迟了 NSAIDs 的使用,超出了有利的时间窗口,结合上述随机对照研究结果,可以推测,入院早期使用 NSAIDs 抗炎治疗对延缓 AP 进展、改善预后更具意义。

展 望

截至目前,除早期肠内营养及适当液体复苏外^[38, 39],暂无高质量研究证实某一种药物对治疗有效。可喜的是,在动物实验的基础上,陆续出现应用 NSAIDs 治疗 AP 的临床研究,其中部分提示对 AP 患者应用 NSAIDs 抗炎治疗可延缓疾病进展,改善预后,也有研究都否定了 NSAIDs 对预后的影响,这种分歧可能与研究对象选择及应用 NSAIDs 时机的差异相关,亟需大样本随机对照研究评估 NSAIDs 使用时机,以进一步革新 AP 治疗观念,改善患者预后。

参 考 文 献

- Ghatak R, Masso L, Kapadia D, et al. Medication as a cause of acute pancreatitis[J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18: 839-841.
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(1): 45-55.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111.
- Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, et al. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials [J]. *Dig Endosc*, 2020, 32(3): 298-308.
- Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1044-1051.
- Machicado JD, Gougol A, Tan X, et al. Mortality in acute pancreatitis with persistent organ failure is determined by the number type and sequence of organ systems affected[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(2): 139-149.
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 726-734.
- 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.
- Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4):

Cd011384.

- Kylänpää L, Rakonczay Z, Jr., O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it [J]. *Int J Inflamm*, 2012, 2012: 360685.
- Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7): 2008-2023.
- Malmström ML, Hansen MB, Andersen AM, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis; inflammatory response in acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2012, 41(2): 271-277.
- Badri W, Miladi K, Nazari QA, et al. Encapsulation of NSAIDs for inflammation management; overview progress challenges and prospects [J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1-2): 757-773.
- Lankisch PG, Koop H, Winckler K, et al. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat [J]. *Scandin J Gastroenterol*, 1978, 13(5): 629-633.
- 李荣, 韩真, 刘少锋, 等. 吲哚美辛栓对急性胰腺炎大鼠促炎和抗炎因子的影响[J]. *皖南医学院学报*, 2015, 34(6): 530-532.
- 许雪峰, 靳大勇, 吴肇汉. 吲哚美辛对重症急性胰腺炎大鼠胰腺血流和细胞凋亡的影响[J]. *复旦学报: 医学版*, 2004, 31(2): 179-181.
- 许雪峰, 靳大勇, 吴肇汉. 吲哚美辛对重症急性胰腺炎大鼠的作用及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2003, 20(7): 666.
- 许雪峰, 楼文晖, 倪晓凌, 等. 吲哚美辛对重症急性胰腺炎大鼠腹腔脏器器官血流的影响[J]. *外科理论与实践*, 2006, 11(1): 3.
- Yan WW, Zhou ZG, Chen YD, et al. Role of COX-2 in microcirculatory disturbance in experimental pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(14): 2095-2098.
- Zabel-Langhennig A, Holler B, Engeland K, et al. Cyclooxygenase-2 transcription is stimulated and amylase secretion is inhibited in pancreatic acinar cells after induction of acute pancreatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 265(2): 545-549.
- De Souza LJ, Sampietre SN, Assis RS, et al. Effect of platelet-activating factor antagonists (BN-52021, WEB-2170, and BB-882) on bacterial translocation in acute pancreatitis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2001, 5(4): 364-370.
- Hackam DJ, Good M, Sodhi CP. Mechanisms of gut barrier failure in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors throw the switch [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2013, 22(2): 76-82.
- O'Brien G, Shields CJ, Winter DC, et al. Cyclooxygenase-2 plays a central role in the genesis of pancreatitis and associated lung injury [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(1): 126-129.
- Ethridge RT, Chung DH, Slogoff M, et al. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1311-1322.
- Polito F, Bitto A, Irrera N, et al. Flavocoxid a dual inhibitor of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase reduces pancreatic damage in an experimental model of acute pancreatitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(5): 1002-1011.
- Lu G, Pan Y, Kayoum A, et al. Indomethacin inhabits the NLRP3 inflammasome pathway and protects severe acute pancreatitis in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 827-832.

- 27 Baxter KA, Pucher PH, Berry DP, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on severity of acute pancreatitis and pancreatic necrosis[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2018, 100(3):199-202.
- 28 Guglielmi V, Tutino M, Guerra V, et al. Rectal indomethacin or intravenous gabexate mesylate as prophylaxis for acute pancreatitis post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(22):5268-5274.
- 29 Icacan G, Onalan E, Yucesoy M. Comparison of stent and indomethacin suppository efficacy in the prevention of acute pancreatitis after ERCP[J]. *Acta Biomed*, 2021, 92(4):e2021178.
- 30 Losada HF, San Martín PI, Troncoso AI, et al. Rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiography pancreatitis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2):1336-1341.
- 31 Rainio M, Lindström O, Udd M, et al. Diclofenac does not reduce the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in low-risk units [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(8):1270-1277.
- 32 Fishman JE, Levy G, Alli V, et al. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis [J]. *Shock*, 2014, 42(3):264-270.
- 33 Tan JH, Zhou L, Kan HP, et al. Parecoxib improves the outcomes of acute mild and moderate pancreatitis; a 3-Year matched cohort study based on a prospective database [J]. *Pancreas*, 2019, 48(9):1148-1154.
- 34 Ebbelhøj N, Friis J, Svendsen LB, et al. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1985, 20(7):798-800.
- 35 Huang Z, Ma X, Jia X, et al. Prevention of severe acute pancreatitis with cyclooxygenase-2 inhibitors; a randomized controlled clinical trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3):473-480.
- 36 郭志国, 丁平, 许芳, 等. 早期应用吲哚美辛治疗中度急性胰腺炎疗效观察 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(3):191-192.
- 37 Machicado JD, Mounzer R, Paragomi P, et al. Rectal indomethacin does not mitigate the systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis; a randomized trial [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(11):e00415.
- 38 Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(5):797-803.
- 39 Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 Suppl:S46-51.

(2021-12-28 收稿)

欢迎订阅 2022 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护 (ICU) 新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>