

· 中青年学者论坛 ·



**杜奕奇** 海军军医大学(第二军医大学)长海医院消化内科副主任,教授、主任医师,博士生导师。现任中华消化病学会青年委员会副主任委员、胰腺学组副组长,中华消化内镜学会小肠镜学组副组长,中国医师协会胰腺病学专委会常务委员、急性胰腺炎专委会副主任委员,中国研究型医院学会胰腺病专委会副主任委员,上海市消化病学会委员、胰腺学组组长。长期致力于重症急性胰腺炎救治和小肠疾病内镜诊治,累计救治重症急性胰腺炎(包含中度重症及重症)1400余例,救治成功率达95%以上。承担国家自然科学基金5项,作为第1或通信作者发表SCI收录论文30余篇,作为主要完成人获国家科技进步奖二等奖2项。入选原总后勤部科技新星、上海市卫生和计划生育委员会“新百人”计划、上海市青年科技启明星计划、上海市青年科技英才。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.03.0233

## 重症急性胰腺炎治疗焦点的转移

杜奕奇\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院消化内科,上海200433

**[摘要]** 重症急性胰腺炎是消化系统常见的危重急症,临床救治难度大,病死率高。根据2012年亚特兰大新分类标准,临床上将急性胰腺炎的治疗重点聚焦于早期识别、脏器功能的维持、抗炎性反应、肠道功能维护等措施,显著提高了救治成功率。随着更多重症急性胰腺炎患者成功度过急性期,其后期并发症的防治日益受到重视。围绕急性胰腺炎的“二次打击”,有必要开展针对胰周液体积聚、感染性坏死、血管并发症等后期并发症的临床研究,进一步降低后期病死率。这是急性胰腺炎治疗焦点的再次转变,也是急性胰腺炎多学科协作理念的进一步延伸。

**[关键词]** 重症急性胰腺炎; 治疗; 焦点; 并发症; 多学科协作

**[中图分类号]** R 657.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)03-0233-05

### Switch of focus on treatment of severe acute pancreatitis

DU Yi-qi\*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Severe acute pancreatitis is a common critical emergency in the digestive system. It is difficult to treat in clinic and has high mortality. According to the new Atlanta classification standard proposed in 2012, the treatment of acute pancreatitis mainly focused on early identification, maintenance of organ function, anti-inflammatory response, intestinal function maintenance and other measures, so as to improve the success rate of the treatment. As more patients with severe acute pancreatitis have successfully crossed the acute phase, the prevention and treatment of subsequent complications of acute pancreatitis have been increasingly valued. To focus on the “secondary attack” of acute pancreatitis, it is necessary to carry out clinical research on the subsequent complications such as the accumulation of peripancreatic fluid, infectious necrosis, and vascular complications, and to reduce the mortality. This is a change in the focus of acute pancreatitis treatment and a further extension of the concept of multidisciplinary collaboration in acute pancreatitis.

**[Key words]** severe acute pancreatitis; treatment; focus; complication; multidisciplinary collaboration

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(3): 233-237]

**[收稿日期]** 2017-11-06 **[接受日期]** 2018-01-15

**[作者简介]** 杜奕奇, 博士, 教授、主任医师, 博士生导师。

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161347, E-mail: duyiqi@hotmail.com

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是指多种病因引起的胰酶激活, 以胰腺局部炎症反应为主要特征, 伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。按照 2012 年亚特兰大分类标准<sup>[1]</sup>, AP 可按临床严重程度分为 3 类: 轻度急性胰腺炎 (mild acute pancreatitis, MAP)、中度重症急性胰腺炎 (moderately severe acute pancreatitis, MSAP) 和重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)。MSAP 可伴有一过性的器官功能衰竭 (48 h 内可自行恢复), 或伴有局部或全身并发症; SAP 可伴有持续的器官功能衰竭 (持续 48 h 以上, 不能自行恢复的呼吸系统、心血管或肾脏功能衰竭, 可累及 1 个或多个脏器)。

新分类的意义在于将 MSAP 和 SAP 分离, MSAP 通常在急性期内无死亡, 5% 左右的病死率多发生于疾病后期或恢复期, 因此治疗重点在于后期并发症的处理。SAP 病死率高达 36%~50%, 多发生于急性期, 死亡由脏器功能衰竭 (休克、呼吸衰竭、肾功能衰竭等) 引起, 因此 SAP 的治疗重点在于急性期生命体征的维持。随着 SAP 急性期救治措施的完善、治疗理念的转变, 更多的 SAP 患者可进入恢复期, 而由 SAP 恢复而来的患者相较于 MSAP 患者并发胰腺坏死、感染和严重血管并发症的发生率更高, 更易引起致死性并发症, 形成对 AP 患者的“二次打击”。

## 1 SAP 急性期的治疗焦点

SAP 和 MSAP 急性期的治疗重点聚焦于早期识别、脏器功能的支持、抗炎性反应和肠道功能维护等措施<sup>[2]</sup>。

SAP 的早期识别可通过临床生命体征、急性生理和慢性健康评估 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和急性胰腺炎严重程度床边指数 (bedside index for severity of acute pancreatitis, BISAP) 等严重度评分、血细胞比容 (hematocrit, HCT)、乳酸、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等综合判断, 对腹腔高压和腹腔间隔室综合征的判断尤其重要, 腹腔高压的缓解也提示预后的改善。因此, AP 的救治关键在于两个环节, 即 AP 的分级诊断是否准确、MSAP 尤其是 SAP 的救治是否处于重症监护等

级。因在 AP 起病初期很难判断患者是否会进展至 SAP, 因此需要强调 48 h “黄金”观察时间, 对于有重症倾向的 AP 患者, 要定期监测各项生命体征并持续评估。SAP 因伴有多脏器功能衰竭, 病死率高, 需要立即转入重症监护病房 (intensive care unit, ICU), 其抢救成功率决定着所有 AP 的病死率, 这也是新分类的意义所在。目前我国不同医院收治 AP 和 SAP 的专科不同, 因此需要急诊科、消化内科、ICU 和普通外科的协作救治, 在条件允许的情况下, 为 SAP 患者开辟“绿色通道”, 使该类患者能进入具备重症监护条件 (具备血流动力学监测、机械通气和持续血液净化等技术和设备) 的病房, 最大程度地进行早期干预, 维持脏器功能, 从而降低病死率。不具备收治条件的基层医院应尽早将患者转至有 SAP 救治条件的医院。

在脏器功能的支持方面, 近年来一些重症医学的研究进展对于提高 SAP 的抢救成功率有着积极意义<sup>[3]</sup>。如对于休克和胰周大量渗出导致的循环容量减少, 强调“限制性液体复苏”理念, 要有意识控制晶体和胶体液的比例, 防止因补液过多、过量而导致医源性的组织水肿、肺水肿。对于胶体液的选择, 羟乙基淀粉的推荐力度下降 (有导致急性肾损伤风险), 平衡液的推荐力度提升, 新鲜血浆和白蛋白的作用得到肯定。对于血管活性药物的选择, 去甲肾上腺素的地位提升, 多巴胺的地位下降 (有导致心律失常风险)。对于合并急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的治疗, 糖皮质激素的推荐等级下降, 因其改善呼吸的作用不明显并有导致感染的风险。对于合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的治疗, 合并或不合并血容量调整的连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 仍是救治的一线方案。

全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 仍是 AP 急性期救治的重点<sup>[4]</sup>。MSAP 和 SAP 均存在 SIRS, 而 MSAP 的 SIRS 如果控制不力, 将会转变为伴有脏器功能衰竭的 SAP。因此, 无论是 MSAP 还是 SAP, 急性期救治的重点均应以 SIRS 的控制为主。SIRS 的发生机制是以肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素等细胞因子为主的“细胞因子

风暴”，临床表现为高热、心率和呼吸频率加快、CRP水平升高，此时临床医师要着重区分SIRS和感染。如果将SIRS误判为感染而使用高等级抗生素，一方面会导致后期耐药菌感染的发生，另一方面会导致SIRS得不到有效控制。目前SIRS的治疗现状不容乐观，因为尚缺乏有效控制SIRS的药物，针对细胞因子的新药仍处于研发阶段，很多在动物实验中有效的药物应用于人体时效果并不理想。但一些中药在控制SIRS时表现出良好的前景，如有活血化瘀效果的红花、川芎、大柴胡汤等<sup>[5-8]</sup>，另外大黄导泻、芒硝外敷等中药措施对于缓解AP并发的肠功能障碍也有较好的效果<sup>[9-15]</sup>。尽管如此，CRRT对于SIRS的控制被证明有效，是一种非药物治疗措施<sup>[1]</sup>，值得推广，但在临床实际应用中对于CRRT的指征把握不严，需要引起关注。

肠道功能维护对SAP和MSAP的治疗作用日益受到重视。肠内营养(enteral nutrition, EN)作为肠道功能维护的重要措施之一<sup>[4]</sup>，目前开展尚不普遍。据海军军医大学(第二军医大学)长海医院2015—2017年牵头的全国AP大数据调查的初步结果，国内在SAP和MSAP患者中应用EN的比例不足50%，表明还需要对EN加以重视。EN应用比例少可导致后期并发症如假性囊肿和感染性坏死的增多，“二次打击”的发生率增加。究其原因，可能与基层医院不具备空肠营养管的置入条件有关。事实上，空肠营养管可采用床边胃镜引导、X线引导等多种方式留置，需要加强相关的技术培训。对于EN的时机，尽管有研究表明入院24h内最佳<sup>[16]</sup>，并且鼻胃管和鼻空肠管的效果类似，结合我国国情，还是建议以鼻空肠管为主，放置时机以入院后2~3d为宜。

## 2 SAP恢复期的治疗焦点

即使SAP患者顺利度过了急性期，但恢复期仍不能松懈，因为还有可能要面临胰腺假性囊肿、感染性坏死、腹腔出血等严重并发症，这也是AP后期的治疗焦点。新的亚特兰大标准对于胰周液体积聚(peripancreatic fluid collection, PFC)进行了重新定义，包括急性胰周液体积聚(acute peripancreatic fluid collection, APFC)和继发于APFC的胰腺假性囊肿，也包括急性坏死物积聚

(acute necrotic collection, ANC)和继发于ANC的包裹性坏死(walled-off necrosis, WON)，假性囊肿和WON都可以导致感染性坏死(infected necrosis, IN)。上述概念的提出有助于临床医师了解不同种类PFC的起源和区别，从而对不同种类的PFC采取针对性的有效措施。

对于胰腺假性囊肿，目前推荐经胃的支架引流为一线治疗方法。既往多采用单根或多根塑料支架引流，塑料支架对于单纯以液体为主的假性囊肿效果较好，但对于坏死物固体成分较多的WON则效果较差，引起感染的并发症多。近年来，一种双头固定的金属支架(lumen-apposing metal stent, LAMS)的应用成为国内外的研究热点。LAMS支架是一种双蘑菇头覆硅胶膜的金属支架，引流支架主体直径为10mm，两端直径为26mm，具有内径宽、抗移位、可取出等优点，且当存在囊内感染或坏死物较多时可将内镜直接经金属支架置入囊腔内进行探查、引流及清除坏死物等操作，相当于在胃内建立了一条通往胰腺囊肿的途径。LAMS较塑料支架置入治疗PFC临床结局更好，且并发症较少。国外学者报道，单纯假性囊肿和WON采用LAMS的引流成功率(直径<2cm)可分别高达93%和81%，并发症发生率仅为9%<sup>[17]</sup>。来自长海医院的数据也表明，LAMS的并发症发生率仅为5.7%<sup>[18-19]</sup>。此外，来自长海医院的学者还在国际上首次报道了关于因LAMS留置时间过长而导致的“包埋综合征”的处理方法<sup>[20]</sup>。目前LAMS已在美国上市，我国正在开展临床试验，可以预见的是，LAMS在国内用于治疗胰腺假性囊肿和WON将会逐步普及。

胰腺感染性坏死(pancreatic infected necrosis, PIN)既往称为胰腺脓肿，是AP后期的致死性并发症之一。目前主流的治疗方式已经由外科开腹手术转为微创治疗，包括经皮置管引流术(percutaneous catheter drainage, PCD)、经胃内镜引流术(endoscopic transluminal drainage, ETD)，以及在PCD基础上的经皮内镜坏死组织清除术(percutaneous endoscopic necrosectomy, PEN)、在ETD基础上的经胃内镜直视下坏死组织清除术(direct endoscopic necrosectomy, DEN)和以外科腹腔镜为基础的视频辅助腹膜后清创术

(videoscopic assisted retroperitoneal debridement, VARD) 5种方式。以微创模式治疗,患者的病死率和并发症的发生率更低<sup>[21]</sup>。对于 PIN 究竟采用何种治疗方式,取决于患者的一般情况、胰腺脓肿部位、具备的器械和条件等因素。近年来长海医院消化内科与胰腺外科联合开展 PEN,对 6 例 PIN 患者共计进行了 13 次 PEN 治疗,平均每例行 2.2 次,平均引流时间 139 d,平均住院时间 116 d。经 PEN 治疗后,6 例患者病情均明显好转,未发生出血等严重并发症,仅 1 例术后发生胰痿,均未行开腹手术治疗,表明以微创为主的治疗手段在 AP 后期感染中有良好的应用前景<sup>[22]</sup>。

后期的腹腔血管出血也是 SAP 严重的致死性并发症之一,通常继发于胰腺假性囊肿或感染,目前尚无有效的预测和治疗手段。外科急诊手术和血管造影是可以尝试的方法,但有效率有待进一步提高。

### 3 SAP 治疗焦点的转移

实际上,在整个 AP 救治观念转变的过程中,始终伴随着救治“焦点”的转移,例如在 20 世纪末期,关注的焦点在于是否需要早期外科手术,其后转移至胆源性胰腺炎的治疗、抗生素的使用等方面,这可从我国急性胰腺炎指南多次更新的过程中反映出来<sup>[23-26]</sup>。通过上述研究进展可以看出,目前对于 SAP 急性期的治疗措施无根本性变革,救治成功率的提高依赖于重症医学的发展,而针对多脏器功能衰竭的措施很难在短期内取得进展,因此急性期的救治成功率也受制于这一“瓶颈”,很难进一步提高。近年 SAP 急性期的病死率已由前期的 50% 下降至 20%~30%,进一步下降的空间有限<sup>[27]</sup>。而 MSAP 和 SAP 后期的病死率已由先前的 10% 左右下降至 5%,这很大程度上受益于后期假性囊肿和胰腺感染救治方式的改进,因此目前临床关注的焦点也随之“后移”。随着 AP 救治新方法、新理念提出,临床关注的焦点今后还有进一步转换的可能,值得临床医师期待。

### [参考文献]

[1] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, GOOSZEN H G, JOHNSON C D, SARR M G, et al.

Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62: 102-111.

- [2] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见(草案)[J]. 中华胰腺病杂志, 2015, 15: 217-224.
- [3] LANKISCH P G, APTE M, BANKS P A. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2015, 386: 85-96.
- [4] TENNER S, BAILLIE J, DEWITT J, VEGE S S; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108: 1400-1416.
- [5] 中国中西医结合学会普通外科专业委员会. 重症急性胰腺炎中西医结合诊治指南(2014年,天津)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 20: 460-464.
- [6] 邱嘉华, 陈丽, 谢小月. 中药辅助治疗急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12: 40-42.
- [7] 王吉维. 生长抑素联合中药胰炎合剂治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25: 418-420.
- [8] 黄笑欢. 大柴胡汤配合中药灌肠治疗急性胰腺炎 30 例[J]. 河南中医, 2016, 36: 1323-1325.
- [9] 刘建平, 边锦. 清胰汤联合中药外敷治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34: 109-111.
- [10] 黄涛, 姚红艳, 尔启东, 刘书航, 赵凯. 早期限制性液体复苏联合中药治疗对重症急性胰腺炎转归的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33: 1969-1973.
- [11] 石燕燕, 李树才. 中药大黄辅助治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 中医中药, 2015, 13: 220-221.
- [12] 甘辉虎, 黄红根, 胡海燕. 中药联合微生态制剂对急性胰腺炎肠功能障碍的影响[J]. 江西中医药, 2017, 48: 52-53.
- [13] 金伟, 钟娟, 李情洁, 罗晓琼, 谢凌云, 苏维, 等. 中药治疗急性胰腺炎并发急性胃肠损伤的系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18: 700-708.
- [14] 姜景平. 重用中药泻下法在中度重症急性胰腺炎中的疗效观察[J]. 江西医药, 2017, 52: 140-141.
- [15] 邓锋, 黄涛. 重症急性胰腺炎合并胃肠功能障碍治疗中复方中药制剂的影响[J]. 医学理论与实践, 2017, 30: 797-799.
- [16] LI X, MA F, JIA K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2327-2335.
- [17] WALTER D, WILL U, SANCHEZ-YAGUE A, BRENKE D, HAMPE J, WOLLNY H, et al. A novel lumen-apposing metal stent for endoscopic ultrasound-

- guided drainage of pancreatic fluid collections: a prospective cohort study[J]. *Endoscopy*, 2015, 47: 63-67.
- [18] ZHU H, LIN H, JIN Z, DU Y. Re-evaluation of the role of lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collection drainage[J]. *Gut*, 2017, 66: 2192.
- [19] 朱惠云,杜奕奇,金震东. 胰腺假性囊肿治疗的研究进展[J]. *中华消化内镜杂志*,2017,34:81-84.
- [20] ZHU H, DONG Y, XIE P, JIN Z, DU Y. Cumbersome removal of a lumen-apposing metal stent in a case of refractory pancreatic pseudocyst[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86: 235-236.
- [21] VAN SANTVOORT H C, BESSELINK M G, BAKKER O J, HOFKER H S, BOERMEESTER M A, DEJONG C H, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1491-1502.
- [22] 黄华冰,王东,谢静,曾彦博,董元航,陈燕,等. 经皮内镜坏死组织清创术治疗感染性胰腺坏死的初步疗效评价[J]. *中华胰腺病杂志*,2017,17:77-81.
- [23] 中华医学会消化病学分会. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. *中华消化杂志*,2004,24:190-192.
- [24] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J]. *中华消化杂志*,2013,18:428-433.
- [25] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中华外科杂志*,2015,53:50-53.
- [26] 中国医师协会急诊医师分会. 2013 中国急诊急性胰腺炎临床实践指南[J]. *中国急救医学*,2013,33:1057-1071.
- [27] FORSMARK C E, VEGE S S, WILCOX C M. Acute pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1972-1981.

[本文编辑] 孙岩

