

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-020

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

吲哚美辛不同给药时间对食管癌 ERCP 术后并发症的防治效果

王凯, 杨惠珍

(焦作市第二人民医院消化一区风湿免疫科, 焦作 454000)

摘要 **目的** 观察吲哚美辛不同给药时间对食管癌内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)术后并发症的影响。**方法** 选取行 ERCP 术的 107 例食管癌患者,按照随机数字表法分为对照组 53 例和观察组 54 例。对照组术后 2 h 内经直肠注入吲哚美辛配合治疗,观察组术前预先经直肠注入吲哚美辛配合治疗。比较两组术后并发症发生情况,术前、术后的血清淀粉酶(AMS)水平,炎症反应及预后情况。**结果** 观察组的术后并发症发生率和术后 6 h、12 h、24 h 的 AMS 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后 1 d,观察组 IL-6、CRP、TNF- α 均低于对照组, ($P < 0.05$);观察组的中位无进展生存期(PFS)、中位总生存期(OS)均高于对照组,病死率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 术前预先经直肠注入吲哚美辛配合 ERCP 治疗,能降低食管癌术后并发症发生风险,对抑制各类炎性指标水平并改善患者预后均有积极意义。

关键词: 食管癌; 内镜逆行性胰胆管造影术; 吲哚美辛; 炎症因子

中图分类号: R735.1

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0138-05

Preventive and therapeutic effects of different administration times of indomethacin on postoperative complications of esophageal cancer ERCP

WANG Kai, YANG Huizhen

(Department of Rheumatology and Immunology, Digestive District I, the Second People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454000, China)

Abstract **Objective** To observe the effect of different administration times of indomethacin on postoperative complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for esophageal cancer. **Methods** 107 esophageal cancer patients who underwent ERCP were randomly divided into two groups using a number table method. The control group consisted of 53 patients who were received rectal injection of indomethacin for treatment within 2 h after surgery. The observation group consisted of 54 patients who were received preoperative rectal injection of indomethacin for treatment. The postoperative complications, serum amylase (AMS) levels, inflammatory reactions, and prognosis of the two groups of patients were compared. **Results** The incidence of

基金项目: 2020 年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200832)。

第一作者: 王凯, 大专, 主管护师, 研究方向为急性胰腺炎, 13523342604@163.com。

postoperative complications and AMS levels at 6 h, 12 h, and 24 h after surgery in the observation group were lower than those in the control group, and difference was statistically significant ($P < 0.05$); 1 d after surgery, IL-6, CRP, TNF- α in the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$); the median progression-free survival (PFS) and median overall survival (OS) of the observation group were higher than those of the control group, and the mortality rate was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative rectal injection of indomethacin combined with ERCP treatment can reduce the risk of postoperative complications in esophageal cancer, inhibit the levels of various inflammatory indicators, and improve patient prognosis, which has a positive significance.

Keywords: esophageal cancer; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; indomethacin; inflammatory factors

食管癌是一种起源于食管上皮组织、以明显吞咽困难及胸骨后疼痛为主要特征的恶性肿瘤,其发病率、病死率较高,可对生命安全造成严重威胁。手术为治疗早期食管癌患者的主要方法,也是抑制患者病情进展的有效手段,内镜黏膜切除术、内镜黏膜剥离术等均是其常见术式^[1-2]。内镜逆行性胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)为目前治疗各类胆胰疾病的重要术式,对明确病灶情况、指导临床治疗有重要意义^[3]。但相关研究^[4-5]结果表明,ERCP为一种侵袭性微创手术,可给患者胆胰系统造成一定损伤并引发急性胰腺炎、高淀粉酶血症等相关症状,采用吡哌美辛等非甾体抗炎药辅助 ERCP 是防治以上并发症的有效措施。目前,尚未见学者将 ERCP 用于早期食管癌的临床治疗,且关于吡哌美辛最佳给药时间,临床尚存在一定争议。鉴于此,本研究旨在探讨吡哌美辛不同给药时间对食管癌 ERCP 术后并发症的防治效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 6 月至 2022 年 6 月焦作市第二人民医院收治的行 ERCP 术治疗的 107 例食管癌患者,按照随机数字表法分为观察组 54 例和对照组 53 例。观察组男 30 例,女 24 例;年龄 52~78 岁,平均(65.1±5.3)岁;食管癌病程 1~4 年,平均(2.5±0.3)年。病灶位置:食管上段 14 例,食管中段 20 例,食管下段 20 例。病灶直径 1~5 cm,平均(3.3±0.4)cm。对照组男 33 例,女 20 例;年龄 50~80 岁,平均(66.4±5.4)岁;食管癌病程 2~3 年,平均(2.4±0.6)年。病

灶位置:食管上段 15 例,食管中段 22 例,食管下段 16 例。病灶直径 2~4 cm,平均(3.3±0.3)cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得焦作市第二人民医院医学伦理委员会审核批准(批准号:U0291)。

纳入标准:①符合食管癌诊断要点^[6],经临床证实确认为早期患者;②符合 ERCP 手术指征^[7]且自愿接受此术式治疗;③入院时经影像学检查病灶直径均在 5 cm 以内;④患者均已知悉本研究试验目的及内容,同意且自愿参与本研究。

排除标准:①病灶已发生转移的中晚期食管癌患者;②已知对吡哌美辛存在过敏史;③伴胰腺炎、阑尾炎等急腹症;④有其他感染性疾病;⑤有严重出血风险或凝血功能异常;⑥伴精神、认知障碍性疾病。

1.2 方法

两组均行 ERCP 术治疗,具体步骤如下。①术前准备。确认手术时间后嘱患者于术前 12 h 禁食、术前 6~8 h 禁水。于术前 10~15 min 时经静脉注射 10 mg 山莨菪碱(长春长庆药业集团有限公司,国药准字:H22020425)、10 mg 地西泮(天津金耀药业有限公司,国药准字:H12020957),并经肌肉注射 50 mg 哌替啶(青海制药厂有限公司,国药准字:H63020022)进行术前镇静、解痉处理。②手术过程。经咽部麻醉后连接心电监护设备监测生命体征,经咽部置入 Olympus TJF-260V 型十二指肠镜(广州云启医疗设备有限公司)至十二指肠降部后,并将导丝沿十二指肠乳头插入胆总管。切开十二指肠乳头并注入复方泛影葡胺造影剂(陕西大生制药科技有限公司,国药准字:H61023353)探查病灶情况。明确病

灶位置、大小、累及范围后予以内镜下病灶切除,确认病变阶段完整切除后,予以电凝止血并常规留置引流管。③术后处理。嘱患者卧床休养,禁食、禁水 24 h 并予以常规抗感染、抑酸、补液等常规治疗。

对照组术后 2 h 内经直肠注入 0.1 g 吡哌美辛(湖北东信药业有限公司,国药准字:H42021462)配合 ERCP 术。观察组于术前 30 min 即经直肠注入 0.1 mg 吡哌美辛预处理配合 ERCP 术。两组均用药 1 次。

1.3 观察指标

①于术后统计并对比两组患者的 ERCP 相关并发症发生情况,主要包括急性胰腺炎、高淀粉酶血症、消化道穿孔、局部出血等 4 种。②于术前 1 d、术后 6 h、12 h、24 h 分别检测并对比两组的淀粉酶(AMS)水平变化情况,检测样本为抗凝、离心后的血清样本,检测设备为美国 BECKMANCOULTER 公司提供的 AU5800 型全自动生化分析仪,检测方法为酶免法(ELISA)。③于术前 1 d、术后 1 d 分别检测并对比两组的白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平,

检测样本、设备及方法同上。④于术后随访期间,记录并对比两组中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)、中位总生存期(overall survival, OS)及病死率以评估预后情况,自随机分化开始,任何原因导致患者病情进展记录为 PFS 事件,任何原因导致患者死亡记录为 OS 事件^[8-9]。两组随访周期为术后 10 个月。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后并发症

在不同时机下经直肠注入吡哌美辛配合 ERCP 治疗后,观察组的术后并发症发生率 9.26%(5/54) 低于对照组 22.64%(12/53),差异具有统计学意义($P<0.05$),如表 1 所示。

表 1 两组术后并发症发生率比较

组别	n /例	急性胰腺炎/例	高淀粉酶血症/例	消化道穿孔/例	局部出血/例	总发生率/%
观察组	54	1	1	2	1	9.26
对照组	53	4	4	2	2	22.64
χ^2						6.677
P						<0.05

2.2 AMS 水平

术前,两组 AMS 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 6 h、12 h、24 h,观察组 AMS 水平均

低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),如表 2 所示。

表 2 两组 AMS 水平比较

组别	n /例	术前	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
观察组	54	83.11 \pm 10.27	85.45 \pm 15.27	88.33 \pm 15.49	90.88 \pm 15.37
对照组	53	83.29 \pm 10.45	92.47 \pm 10.26*	99.76 \pm 10.28*	107.35 \pm 10.41*
t		0.090	2.786	4.489	6.478
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与术前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 炎症因子

术前, 两组炎症因子水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 术后, 两组炎症因子均上升, 但观察组

的 IL-6、CRP、TNF- α 均低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 如表 3 所示。

表 3 两组炎症因子比较

组别	n/例	IL-6/(ng/L)		CRP/(mg/L)		TNF- α /(ng/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	54	74.35 \pm 10.27	76.45 \pm 10.31	9.15 \pm 1.44	10.26 \pm 3.13	141.33 \pm 20.25	157.33 \pm 50.16
对照组	53	74.22 \pm 10.35	81.44 \pm 10.28*	9.23 \pm 1.14	14.77 \pm 5.35*	140.24 \pm 20.33	180.35 \pm 50.44*
<i>t</i>		0.065	2.507	0.318	5.334	0.278	2.367
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比较, * $P<0.05$ 。

2.4 预后情况

在不同时机下经直肠注入吡哌美辛配合 ERCP 治疗后, 观察组共有 12 例发生中位 PFS 事件, 中位 PFS 为(6.49 \pm 2.23)月, 其中 4 例发生中位 OS 事件, 中位 OS 为(7.49 \pm 2.02)月, 病死率为 7.41%(4/54)。对照组共有 20 例发生中位 PFS 事件, 中位 PFS 为(4.41 \pm 1.23)月, 其中 10 例发生中位 OS 事件, 中位 OS 为(5.11 \pm 1.49)月, 病死率为 18.87%(10/53)。

观察组的中位 PFS、中位 OS 均高于对照组($t=3.416, 2.455$), 病死率低于对照组($\chi^2=5.753$), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

相关流行病学研究^[10]表明, 食管癌多见于中年男性群体, 其发病位置以食管中段最为常见。目前认为食管癌预后与患者症状表现密切相关, 对于病情急性发作期患者, 临床多会在改善进食状况后予以针对性的止血、补充血容量治疗, 待其病情、体征稳定后会择期实施手术治疗。但对于部分晚期患者来说, 在予以手术治疗基础上辅助肿瘤靶向治疗或可增加患者临床获益^[11]。另有研究^[12]结果表明, 在行相关手术治疗前先采取新辅助化疗也能一定程度上降低手术风险。除内镜黏膜剥离术、切除术等常见术式外, 随微创医学的不断发展, ERCP 在多种胆胰疾病患者的临床治疗中逐步得到广泛应用^[13]。与其他内镜治疗技术相比, ERCP 具有创伤小、成功

率高、术后恢复更快等诸多优势。但也有研究^[14]表明, 临床约 30% 高危患者经 ERCP 治疗后, 可发生急性胰腺炎等多种并发症, 对其术后恢复及预后均可产生不利影响。

吡哌美辛为一种非甾体抗炎药, 相关研究^[15]结果表明, 采用吡哌美辛配合 ERCP 术治疗, 能有效降低胰腺炎等术后并发症发生风险, 但现阶段关于此药最佳给药时机方面临床尚未形成统一定论。本研究结果显示, 在不同时机下经直肠注入吡哌美辛配合 ERCP 治疗后, 观察组的术后并发症发生率 9.26%(5/54) 低于对照组 22.64%(12/53), 提示与术后 2 h 经直肠注入吡哌美辛相比, 在术前 10~15 min 经直肠予以吡哌美辛预处理更具临床优势。相关研究^[16]表明, 吡哌美辛经直肠给药及药物浓度可在 30~90 min 后达到峰值, 一旦达到峰值其生物利用度可达 100%, 术前给药后行 ERCP 治疗可确保药物在术中达到最高浓度, 对稳定患者围手术期 AMS 水平有积极作用。AMS 主要有胰腺分泌, 其表达水平会在胰腺组织发生明显损伤时异常升高, 对预测急性胰腺炎、高淀粉酶血症等 ERCP 常见并发症有重要意义^[17]。本研究结果显示, 术后 6 h、12 h、24 h, 观察组的 AMS 水平均低于对照组, 表明观察组在吡哌美辛作用下, AMS 水平更加稳定。吡哌美辛可通过抑制环氧化酶而影响前列腺素的合成机制, 以此阻滞炎症细胞的神经冲动, 当药物浓度达到峰值时, 其产生的抗炎效果更佳^[18]。本研究结果显

示,术后观察组 IL-6、CRP、TNF- α 均低于对照组。李敏利等^[19] 研究表明,ERCP 术前经直肠予以吡哌美辛,能降低术后炎症反应,其 IL-6、TNF- α 等炎症指标水平均低于术后给药的患者,与本研究结果具有一致性。本研究结果显示,随访期间,观察组的中位 PFS、中位 OS 均高于对照组,病死率低于对照组,提示在术前直肠应用吡哌美辛对延长患者生存周期、降低病死风险有重要意义。分析原因考虑与术前给药降低相关并发症发生风险等有关。张亚飞等^[20] 研究表明,术前 30 min 应用吡哌美辛能降低 AMS 水平并预防胰腺炎、高淀粉酶血症等 ERCP 相关并发症,与本研究结论一致。

4 结论

术前经直肠应用吡哌美辛能降低 ERCP 术后并发症发生风险,对维持 AMS、炎症因子稳定,改善患者预后并降低病死风险均有积极意义。

参考文献

- [1] 彭银杰,李印,陈威鹏,等.老年 cTINOMO 食管癌患者内镜和手术治疗预后分析:基于 SEER 数据库[J].临床外科杂志,2018,26(9):651-656.
- [2] SCHMIDT T, BABIC B, BRUNS C J, et al. Surgical treatment of esophageal cancer-new technologies, modern concepts[J]. Chirurg,2021,92(12):1100-1106.
- [3] 刘刚,刘益,周小平,等.传统开腹手术和经内镜逆行性胰胆管造影术治疗急性胆源性胰腺炎疗效对比[J].分子影像学杂志,2022,45(5):754-758.
- [4] 汪少飞,洪江龙,鲍峻峻,等.消化道重建术后胆胰疾病患者经内镜逆行性胰胆管造影术诊治进展[J].肝胆外科杂志,2022,30(3):237-239.
- [5] 王胤,柴亚光,王要军.吡哌美辛直肠给药减少经内镜下逆行性胰胆管造影术后胰腺炎发生的荟萃分析[J].中华保健医学杂志,2019,21(1):50-52.
- [6] 王程浩,韩泳涛.2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(4):285-290.
- [7] 郎琳,吴瑜.经内镜逆行胰胆管造影术后并发上消化道穿孔及其防治[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(3):525-527.
- [8] 吕红博,初建虎,阿迪力·萨来.癌组织 NF- κ B、VEGF 表达与食管癌患者临床特征及预后的相关性[J].临床和实验医学杂志,2022,21(16):1716-1721.
- [9] 贺宇彤,梁迪,杜灵彬,等.5 283 例食管癌患者的临床特征和生存:中国 6 个地区 18 家医院的多中心研究[J].癌症,2021,40(3):113-126.
- [10] UHLENHOPP D J, THEN E O, SUNKARA T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors[J]. Clin J Gastroenterol,2020,13(6):1010-1021.
- [11] 高天慧,张秀娟,张雪娣.阿帕替尼联合放疗对晚期食管癌患者血清肿瘤标志物水平的影响[J].华夏医学,2022,35(2):134-138.
- [12] 师树荫.新辅助化疗后行食管癌根治术 NLR、dNLR 与肺炎发生的关系[J].华夏医学,2022,35(6):69-73.
- [13] 陈宏,李涛,刘磊,等.腹腔镜联合经内镜逆行性胰胆管造影术治疗胆总管结石患者的效果及对肝功能的影响[J].贵州医药,2022,46(11):1706-1707.
- [14] JOHNSON K D, PERISETTI A, THARIAN B, et al. Endoscopicretrograde cholangiopancreatography-related complications and their management strategies: a "scoping" literature review[J]. Dig Dis Sci,2020,65(2):361-375.
- [15] 王飞,缪林.经内镜逆行胰胆管造影术最新指南解读[J].医学研究生学报,2021,34(3):225-231.
- [16] 赵成思,姚维杰,彭波,等.吡哌美辛栓预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎有效性的系统评价再评价[J].中国药房,2021,32(17):2114-2121.
- [17] ALEDREESI M H, ALAWAMY M B. Serum pancreatic enzymes and imaging in paediatric acute pancreatitis: does lipase diagnostic superiority justify eliminating amylase testing? [J]. Saudi J Gastroenterol,2022,28(2):143-148.
- [18] 张培建,刘孟东,刘科霞,等.生长抑素联合吡哌美辛栓剂降低胆管癌 ERCP 术后胰腺炎发生率的效果研究[J].河北医科大学学报,2021,42(3):298-303.
- [19] 李敏利,汪志明,刘炯,等.不同剂量吡哌美辛预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的应用效果[J].医学研究生学报,2020,33(12):1273-1277.
- [20] 张亚飞,潘伟康,武阿丽,等.不同时期应用吡哌美辛栓预防 ERCP 术后胰腺炎及高淀粉酶血症的效果[J].临床医学研究与实践,2019,4(6):15-16.

[收稿日期:2023-09-07]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿,王彦翔]