

· 特约文稿 ·

胰腺炎的预防及其策略

柏小寅* 李景南#

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科(100730)

摘要 随着肥胖、酗酒和吸烟人群的不断增长,以及临床诊断水平的飞速发展,胰腺炎发病率呈逐年上升趋势。疾病本身以及相关后遗症造成巨大的社会经济负担。如何更好地预防胰腺炎成为一个值得关注的医学和社会问题。本文从一级、二级和三级预防三个层面分析胰腺炎的整体预防策略和措施,旨在减少胰腺炎及其后遗症发生,改善患者预后。

关键词 胰腺炎; 三级预防; 胰腺炎后糖尿病

Prevention and Preventive Strategies for Pancreatitis BAI Xiaoyin, LI Jingnan. Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing (100730)

Correspondence to: LI Jingnan, Email: lijn2008@126.com

Abstract Since the rising rates of obesity, alcohol consumption and tobacco smoking, along with the improvement in quality of clinical diagnosis, the incidence of pancreatitis continues growing and causes a huge socioeconomic burden. How to prevent pancreatitis effectively has become a major medical and social issue. This article reviewed the holistic preventive strategies and measures of pancreatitis at primary, secondary and tertiary levels for decreasing the incidence of pancreatitis and its sequelae, and improving the prognosis of patients.

Key words Pancreatitis; Tertiary Prevention; Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus

胰腺炎临床上分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎,两者在临床表现、分型、并发症、预后等方面各有不同。胆系疾病、长期饮酒是我国胰腺炎发病的常见病因。1946年,Comfort等^[1]根据胰腺病变组织学特点,首先提出复发性急性胰腺炎可导致慢性胰腺炎,但这一理论并未得到学界的认同。时至今日,仍有不少教材认为急性胰腺炎和慢性胰腺炎是两个不同的疾病。然而,越来越多的研究发现急性胰腺炎、复发性急性胰腺炎和慢性胰腺炎代表着同一疾病连续发展的不同阶段^[2-3]。研究显示约有20%的急性胰腺炎患者成为复发性急性胰腺炎,而后再人群中又有约35%最终成为慢性胰腺炎^[4]。因此,胰腺炎的预防应将三者视为一个整体,进行全面干预。胰腺炎及其后遗症造成的巨大社会经济负担,也警示我们必须做好全面的预防工作。因此,整体性预防胰腺炎(holistic prevention of pancreatitis,

HPP)概念应运而生^[5]。HPP旨在从一级、二级、三级预防的不同层面出发,全面减少胰腺炎及其后遗症发生。本文拟从预防医学角度出发,对胰腺炎的预防及其策略作一概述。

一、概述

“预防”一词意为“预先做好应对措施”。在临床医学中,预防被分为一级、二级和三级预防三个等级,各等级分别有其明确的干预时间和目标人群。一级预防是指通过去除病因防止疾病发生。二级预防是指早期识别患者,尽早给予有效治疗,阻止疾病进一步发展,其核心内容是早期发现亚临床症状患者并密切随访。三级预防则是在明确诊断后的干预,意在减少并发症发生,降低相关社会经济负担。三级预防的含义近似于早期治疗,不同之处在于三级预防更为强调数月乃至数年后的健康效应,而非局限于短时间内的效果^[6]。

早在20世纪80年代,这一多层次预防理念就已被证实能降低心血管疾病、结核、哮喘等多种疾病的社会经济负担。但这一理念尚未在胰腺疾病的预防中得到充分应用,目前已有的大多数预防研

究目的仅限于减少急性胰腺炎复发^[7-8]。例如,建议胆源性胰腺炎患者尽快行胆囊切除术,酒精性胰腺炎患者尽快戒酒,高三酰甘油性胰腺炎患者严格控制血脂,此种预防模式显然无法满足预防疾病发生、发展的需要。因此,建议使用 HPP 模式开展全面的胰腺炎预防干预^[5]。每一层次的预防均有其对应的核心目标人群:一级预防面向普通人群;二级预防对应处于急性胰腺炎和慢性胰腺炎发病早期的患者;三级预防则着重于具有并发症高危因素的各类胰腺炎患者。

二、一级预防

饮食和不良生活习惯是胰腺炎发生的重要因素。目前针对胰腺炎早期预防的研究均集中于这一方面。Alsamarrai 等^[9]系统性分析了多个胰腺疾病前瞻性队列研究的数据,重点探讨了 31 个与胰腺外分泌疾病相关的危险因素。Meta 分析显示戒烟在一般人群中能减少半数以上的急性胰腺炎发生 (RR = 2.12, 95% CI: 1.59 ~ 2.83), 保持正常体质量能减少近三分之一的发病 (RR = 1.43, 95% CI: 1.09 ~ 1.87), 而控制饮酒能减少四分之一的发病 (RR = 1.33, 95% CI: 0.94 ~ 1.90)。值得注意的是,该研究发现戒烟对于胰腺炎的预防具有重要作用,似与传统认知中胰腺炎的主要病因不符。事实上,近年多项较大样本的流行病学研究发现了吸烟与胰腺炎之间的关联。与此同时,细胞学研究也发现烟草产物可影响胰腺细胞的分泌功能。未来需对其具体机制进行更深入的研究。此外,meta 分析还发现长期食用蔬菜和水果可能减少三分之一以上的胰腺疾病发生(蔬菜: RR = 0.71, 95% CI: 0.57 ~ 0.88; 水果: RR = 0.73, 95% CI: 0.60 ~ 0.90), 其中长期食用蔬菜可显著减少急性胰腺炎发生 (RR = 0.64, 95% CI: 0.50 ~ 0.82)。该系统综述结果令人振奋,但目前需解决的问题是如何应用这些胰腺炎一级预防研究数据解决实际问题,使胰腺疾病的预防更具可操作性。

另外,特别值得消化专科医师关注的是一种医源性胰腺炎——ERCP 术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP)^[10]。PEP 是一种与内镜操作相关的胰腺炎,可由若干因素单独或联合诱发,其中最重要的两个因素是器械操作导致的机械性损伤和造影剂注射导致的流体静力学损伤,其预防和干预

工作主要由消化内科医师完成。目前被证实有效的措施包括加强技术训练,避免不必要的 ERCP 检查,合理应用镇静药和非甾体消炎药置肛,以及优化胰腺炎高危患者的插管技术^[11]。多种药物干预,包括胰液分泌抑制剂、蛋白酶激活抑制剂等也显示出能减少 PEP 的发生,但仍需完善相关临床试验,以期能作为 PEP 的一级预防措施^[11]。与此同时,他汀类药物亦在进行相关临床试验,期待能预防复发性急性胰腺炎发生。

三、二级预防

现今,急性胰腺炎二级预防的核心已从“胰腺休息”(pancreatic rest) 转变为“肠道唤醒”(gut rousing)^[12]。前者是 20 世纪急性胰腺炎治疗体系的重中之重,如今仍可在当年的教材中看到这段历史。而目前越来越多的临床研究表明肠道功能异常是急性胰腺炎患者预后不良的重要原因,而影响肠道功能的关键因素既有疾病本身,也有医源性因素(如随意使用镇痛药和不规范的补液支持)^[13]。基于上述原因,在诊治急性胰腺炎患者时,除注意重要脏器(呼吸、循环、肾脏)功能外,还应特别注意评估肠道功能,目前应用较多的是急性胃肠道损伤 (acute gastrointestinal injury, AGI) 分级^[14]。针对存在肠道功能异常的患者,应尽早采取相应措施进行干预,重点是及时应用合理的肠内营养刺激肠道蠕动,改善肠道功能异常,最终达到重塑正常肠道功能的目的^[15]。对于轻度或中度急性胰腺炎患者,只要能耐受,即可开始经口低脂饮食,这一积极的早期干预措施能明显缩短患者住院天数。而对于预计 3 ~ 5 d 内无法耐受经口进食的急性胰腺炎患者,应积极考虑使用肠内营养管进行营养支持治疗^[16]。目前对何时开始肠内营养仍存有争议,各医疗中心的治疗启动时间窗不尽相同。北京协和医院的前瞻性研究^[17]发现早期(入院 3 d 内)肠内营养支持组继发感染发生率和 AGI 分级明显降低,患者耐受性亦优于延迟肠内营养组。

慢性胰腺炎患者可长时间无症状,病情发展较隐匿,相关二级预防研究相对缺乏。识别早期胰腺外分泌功能不全症状是重要线索之一,避免各种高危因素对胰腺的刺激也是重要方法。寻找发病早期特异性生物学标志物是目前慢性胰腺炎预防研究的一个热点。北京协和医院通过对 502 例胰腺癌

和 210 例慢性胰腺炎的回顾性研究^[18]建立两者鉴别诊断的预测模型,结果显示综合患者年龄、血清 CA19-9 水平、脾静脉受累、胰管不规则扩张和非截断性胰管狭窄五个临床指标的评分系统能较好地地区分胰腺癌与慢性胰腺炎,但该模型距理想的早期生物学标志物仍有一定差距。2017 年,上海长海医院团队利用 GEO 数据库和临床患者外周血标本筛选鉴别慢性胰腺炎和早期慢性胰腺炎的差异表达 miRNAs,发现不同 miRNAs 组合可很好地区分正常人群以及早期和晚期慢性胰腺炎患者^[19]。然而由于样本量较小,该研究结果的临床可行性还需进一步验证。至此,我们希望未来的生物学标志物不仅能揭示慢性胰腺炎的病理学基础,还能甄选出合适的患者参与不同类型的临床研究,以便更好地了解慢性胰腺炎。

四、三级预防

胰腺炎相关并发症中最主要的问题是代谢功能紊乱,目前受到学界最多关注的是胰腺炎后糖尿病(post-pancreatitis diabetes mellitus, PPDM)。我国一项纳入 445 例慢性胰腺炎患者的单中心随访研究^[20]发现,该队列患者发病时糖尿病患病率为 3.6%,内镜或手术治疗后 1 年 PPDM 患病率为 7.5%,10 年后约为 28%,发病 20 年后累积患病率约为 52%。北京协和医院的回顾性研究^[21]也显示糖尿病是慢性胰腺炎最常见的并发症,超过 25% 的患者在随访中出现 PPDM,糖尿病发生的中位时间为慢性胰腺炎发病后 1 年,酒精性与胆源性慢性胰腺炎患者出现 PPDM 的中位时间无明显差异。在急性胰腺炎方面,多项研究显示急性胰腺炎患者的 PPDM 发生风险约为一般人群的 2 倍^[22]。

关于胰腺炎患者何时会出现相关并发症,不同医疗中心的研究结论不一。但可以明确的是,我们有充裕的时间窗实施预防措施。一项纳入 12 284 例急性胰腺炎患者的随访研究^[23]显示,酒精性胰腺炎、复发性急性胰腺炎、男性和 ≥ 65 岁是急性胰腺炎患者发生 PPDM 的独立危险因素。该研究还指出,急性胰腺炎严重程度、Charlson 并发症指数和月收入与急性胰腺炎 PPDM 无关。一项多中心研究^[24]探讨了慢性胰腺炎的 PPDM 相关问题,研究共纳入 1 171 例慢性胰腺炎患者,分析显示超重或肥胖、胰腺外分泌功能不全、胰腺钙化、胰腺手术史、

糖尿病家族史、男性、年龄、胰腺炎病程等多个因素与慢性胰腺炎 PPDM 有明确相关性;有趣的是,未发现酗酒和吸烟与 PPDM 之间存在相关性。上述两项研究的缺陷在于未能计算各个危险因素的权重,一定程度上影响了研究结果的临床应用。为深入分析不同危险因素的影响,PERSEUS 前瞻性队列研究^[25]成为首个关注该问题的多中心研究,其目的为验证患者急性胰腺炎后出现糖尿病前期/糖尿病的高危因素。研究采用患者自评的方式,评估项目包括人体测量数据、社会人口学因素、生活方式相关因素、个人和家族史四个方面,这些评估内容均源自已发表的 2 型糖尿病和糖尿病早期筛查研究结果。PERSEUS 研究设置有训练组和验证组两个独立研究队列,其鉴别糖尿病前期的 ROC 曲线下面积分别为 0.88 和 0.81。该研究最大的亮点为所有评估项目均由患者自评,无需借助任何实验室检查结果。最后研究提出吸烟和腹型肥胖是两个值得干预的危险因素,可有效减少 PPDM 发生。

五、结语

随着肥胖、酗酒和吸烟人群的不断增长,以及临床诊断水平的飞速发展,胰腺炎发病率呈逐年上升趋势。过去对胰腺炎的预防工作较为局限,而现今可从一级、二级、三级预防的不同层面出发,结合不同病因,对急性胰腺炎、复发性急性胰腺炎和慢性胰腺炎进行整体性预防,从而减少胰腺炎及其后遗症发生,改善患者预后,减轻相关社会经济负担。

参考文献

- 1 Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract [J]. *Gastroenterology*, 1946, 6: 239.
- 2 Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99 (11): 2256-2270.
- 3 Li JN, Lai YM, Qian JM, et al. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (21): 3556-3559.
- 4 Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149

- (6): 1490-1500. e1.
- 5 Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (3): 175-184.
 - 6 Patterson C, Chambers LW. Preventive health care [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8965): 1611-1615.
 - 7 Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62 (7): 1702-1712.
 - 8 Shelton CA, Whitcomb DC. Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2014, 12 (3): 359-371.
 - 9 Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, et al. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12 (10): 1635-1644. e5; quiz e103.
 - 10 Leerhøy B, Elmunzer BJ. How to Avoid Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28 (4): 439-454.
 - 11 Wang AY, Strand DS, Shami VM. Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Medications and Techniques [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14 (11): 1521-1532. e3.
 - 12 Petrov MS. Gastric feeding and “gut rousing” in acute pancreatitis [J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29 (3): 287-290.
 - 13 Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2014, 101 (13): 1644-1656.
 - 14 Zhang D, Li H, Li Y, et al. Gut rest strategy and trophic feeding in the acute phase of critical illness with acute gastrointestinal injury [J]. *Nutr Res Rev*, 2019, 28: 1-7.
 - 15 Lodewijkx PJ, Besselink MG, Witteman BJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group. Nutrition in acute pancreatitis: a critical review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10 (5): 571-580.
 - 16 Crockett SD, Wani S, Gardner TB, et al; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (4): 1096-1101.
 - 17 Jin M, Zhang H, Lu B, et al. The optimal timing of enteral nutrition and its effect on the prognosis of acute pancreatitis: A propensity score matched cohort study [J]. *Pancreatol*, 2017, 17 (5): 651-657.
 - 18 Zhang H, Han W, Jin M, et al. Establishment and Verification of a Scoring Model for the Differential Diagnosis of Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2018, 47 (4): 459-465.
 - 19 Xin L, Gao J, Wang D, et al. Novel blood-based microRNA biomarker panel for early diagnosis of chronic pancreatitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40019.
 - 20 Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2011, 40 (2): 206-212.
 - 21 赖雅敏, 郭涛, 丁辉, 等. 北京协和医院 346 例慢性胰腺炎人口学特征、病因变迁及临床特点 [J]. *协和医学杂志*, 2015, 6 (2): 89-95.
 - 22 Shen HN, Yang CC, Chang YH, et al. Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (12): 1698-1706.
 - 23 Ho TW, Wu JM, Kuo TC, et al. Change of Both Endocrine and Exocrine Insufficiencies After Acute Pancreatitis in Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (27): e1123.
 - 24 Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112 (9): 1457-1465.
 - 25 Soo DHE, Pendharkar SA, Jivanji CJ, et al. Derivation and validation of the prediabetes self-assessment screening score after acute pancreatitis (PERSEUS) [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49 (10): 1146-1154.
- (2019-06-05 收稿; 2019-07-09 修回)