

生长抑素及蛋白酶抑制剂用于预防 ERCP 术后胰腺炎及高淀粉酶血症的贝叶斯网状 Meta 分析^Δ

陈健刚^{1*}, 张丹丹¹, 吕旭峰², 杨悦^{2#} (1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R576 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1121-10

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.26

摘要 目的: 系统评价生长抑素及蛋白酶抑制剂预防内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)术后胰腺炎及高淀粉酶血症的临床效果。方法: 计算机检索 Cochrane library、PubMed、Embase 等数据库, 纳入生长抑素、蛋白酶抑制剂等预防 ERCP 术后胰腺炎效果的随机临床对照试验(RCT), 采用 EndNote X8 软件剔除重复文献, 按照 Cochrane 系统评价员手册 5.3.3 版评价文献质量, 采用 R 3.4.3 软件 Gemtc 0.8 程序包通过马尔科夫链-蒙特卡洛(MCMC)方法进行贝叶斯网状 Meta 分析, 采用 Rev Man 5.3 软件评估偏倚风险、Stata 14.0 软件绘制漏斗图以评估发表偏倚。结果: 共纳入 33 篇 RCTs, 共 10 576 例患者, 涉及生长抑素、加贝酯、乌司他丁、茛菪司他 4 种药物。Meta 分析结果显示, 在预防 ERCP 术后胰腺炎方面, 疗效概率从大到小排序为生长抑素(静脉团注) > 茛菪司他 > 乌司他丁 > 生长抑素(大剂量静脉滴注) > 加贝酯, 生长抑素(小剂量静脉滴注)无效。在预防 ERCP 术后高淀粉酶血症方面, 疗效概率从大到小排序为生长抑素(大剂量静脉滴注) > 生长抑素(静脉团注) > 乌司他丁。在预防高风险患者 ERCP 术后胰腺炎方面, 仅茛菪司他有效。结论: 与生长抑素(小剂量静脉滴注)、加贝酯相比, 生长抑素术前静脉团注或大剂量静脉滴注、乌司他丁、茛菪司他等干预措施能较好地预防 ERCP 术后胰腺炎; 虽然茛菪司他不能预防 ERCP 术后高淀粉酶血症, 但可以预防高风险患者 ERCP 术后胰腺炎。

关键词 贝叶斯网状 Meta 分析; 生长抑素; 蛋白酶抑制剂; ERCP 术后胰腺炎; ERCP 术后高淀粉酶血症

- [11] 鲁意, 李玮, 林涛. 欣母沛用于预防前置胎盘剖宫产产后出血的疗效分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(1): 26-27.
- [12] 肖兵, 赵亚芬, 张艳梅, 等. 欣母沛在前置胎盘患者剖宫产术中应用的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(15): 569-570.
- [13] 张永菊. 欣母沛联合缩宫素防治前置胎盘产后出血的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(11): 1702-1703.
- [14] 吴惠琰, 屈慧敏, 胡孟彩, 等. 卡前列素氨丁三醇注射液预防前置胎盘剖宫产产后出血临床观察[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(5): 577-579.
- [15] 陈春燕, 谢妹二, 陈燕鸿. 欣母沛和米索前列醇在剖宫产术中预防前置胎盘产后出血的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(7): 135-136.
- [16] 王敏. 卡前列素氨丁三醇预防前置胎盘剖宫产产后出血的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(1): 9-10.
- [17] 汤淼云, 张志. 卡前列素氨丁三醇预防前置胎盘剖宫产产后出血临床研究[J]. 中国医学工程, 2008, 16(1): 48-50.
- [18] 黄丽. 卡前列素氨丁三醇预防前置胎盘剖宫产产后出血的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(9): 59-60.
- [19] 王惠, 杨树钢, 李春红, 等. 欣母沛与米索前列醇预防前置胎盘产后出血的对比研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(6): 17-18.
- [20] 邓瑜, 郑放明, 龚雪莲, 等. 卡前列素氨丁三醇防治前置胎盘剖宫产术后出血的效果[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(3): 429-431.
- [21] 凌秀兰, 钟宝雁, 洪敬丹, 等. 卡前列素氨丁三醇与米索前列醇在预防前置胎盘产后出血中的临床价值[J/CD]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(4): 45-48.
- [22] 姚慕崑. 卡前列素氨丁三醇预防前置胎盘剖宫产产后出血的应用研究[J]. 中国现代医生, 2011, 49(17): 159-160.
- [23] 许伟荣. 卡贝缩宫素/卡前列素氨丁三醇联合地塞米松防治高危妊娠产妇产后出血的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(12): 1084-1086.
- [24] 尹晴, 李斌飞. 米索前列醇联合 10% 葡萄糖酸钙注射液防治产后出血的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1641-1644.
- [25] 彭方亮, 赵卫兵. 卡前列素氨丁三醇联合缩宫素治疗产后出血的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(32): 3015-3017.
- [26] 高湛. 卡前列素氨丁三醇加宫腔填塞纱条在凶险型前置胎盘中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(36): 6069-6070.
- [27] 林兴喆, 徐慧群, 杨剑辉. 卡前列素氨丁三醇两种给药方式用于产后出血的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 5010-5011.
- [28] 王志梅, 武建利, 李玥华, 等. 高危孕产妇剖宫产术中不同时间应用卡前列素氨丁三醇对其出血量的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(4): 336-338.

Δ 基金项目: 河南省科技发展计划项目(No. 豫科[2016]19-162102310379)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。电话: 024-23986372。E-mail: 330996797@qq.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 药事法规与药品政策。电话: 024-23986372。E-mail: yyue315@vip.126.com

(收稿日期: 2017-06-26 修回日期: 2017-09-21)

(编辑: 张静)

Bayesian Network Meta-analysis of Somatostatin and Protease Inhibitors for the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis and Hyperamylase

CHEN Jiangang¹, ZHANG Dandan¹, LYU Xufeng², YANG Yue² (1. School of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of somatostatin and protease inhibitors in the prevention of post-ERCP pancreatitis (PEP) and hyperamylasemia (PEHA). METHODS: Retrieved from databases as Cochrane Library, PubMed, Embase, RCTs about therapeutic efficacy of somatostatin and protease inhibitors in the prevention of PEP were included. EndNote X8 software was used to eliminate duplicate documents, and the quality of included studies was evaluated according to Cochrane System Evaluator Manual version 5.3.3. Bayesian network Meta-analysis was conducted by MCMC method with R 3.4.3 software Gemtc 0.8 program package. Risk of bias was evaluated by using Rev Man 5.3 software, and risk of publication was evaluated by using Stata 14.0 software draws funnel map. RESULTS: A total of 33 RCTs were included, involving 10 576 patients, somatostatin, gabexate, ulinastatin, nafamostat. Network Meta-analysis showed that in the prevention of PEP, the order of curative effect was as follows: somatostatin (intravenous bolus) > nafamostat > ulinastatin > somatostatin (high-dose intravenous drip) > gabexate, somatostatin (low-dose intravenous drip) was ineffective. In the prevention of PEHA, the order of probability being somatostatin (high-dose intravenous drip) > somatostatin (intravenous bolus) > ulinastatin. Only nafamostat was effective in preventing PEP in high-risk patients. CONCLUSIONS: Compared with somatostatin (low-dose intravenous drip) and gabexate, somatostatin (intravenous bolus) and somatostatin (high-dose intravenous drip), ulinastatin, nafamostat can more effectively prevent PEP. Nafamostat cannot prevent PEHA, but can prevent PEP in high risk patients.

KEYWORDS Bayesian network Meta-analysis; Somatostatin; Protease inhibitors; Post-ERCP pancreatitis; Post-ERCP hyperamylasemia

内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)是一项诊断与治疗胆胰疾病的重要技术,具有诊断确切、疗效好、创伤小、费用低等诸多优点。但是作为侵入性的有创操作,ERCP术后并发症的发生风险较高,常见并发症包括ERCP术后胰腺炎(PEP)、ERCP术后高淀粉酶血症(PEHA)、出血、感染等^[1],其中PEP是最常见、最严重的并发症,一旦进展为重症胰腺炎,患者的生命会受到严重威胁。

目前临床上存在多种药物预防PEP的方法^[2],应用最为广泛的是生长抑素。理论上,生长抑素可通过抑制消化酶的分泌并间接抑制促胃液素及胆囊收缩素的产生,减少胰液的分泌,发挥其对胰腺炎的治疗作用。蛋白酶抑制剂(PI)类药物则可以通过抑制丝氨酸蛋白酶活性,防止腺泡内胰蛋白酶原激活为胰蛋白酶,终止炎症级联反应,从而防治胰腺炎;该类药物中又以加贝酯、乌司他丁、茛莫司他在临床上的应用最为广泛。欧洲消化内镜学会2014年6月更新的《经内镜逆行性胰胆管造影术后胰腺炎的预防指南》^[3]并不推荐使用生长抑素预防PEP,因为其不同给药途径或不同剂量所得到的结果不同;也不推荐使用乌司他丁和加贝酯,因为各个临床试验的结果不一致;对于茛莫司他,该指南的意见是可能对低危患者有效,但对高危患者无效。《2017年日本胃肠病学会经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎临床实践

指南》^[4]的观点也认为,生长抑素对PEP的预防作用可能依赖于给药方案,推荐生长抑素用于研究途径;而对于PI,个别随机对照试验(RCT)结果提示其有可能减少PEP的发生率。

PI、生长抑素用于治疗急性胰腺炎的疗效已得到广泛认可,但其能否有效预防PEP在临床上仍存在诸多争议。鉴于目前研究预防PEP的有效方法逐渐成为热点,寻找到能够安全有效的预防PEP的药物已迫在眉睫。本研究采用贝叶斯网状Meta分析的方法合并PI、生长抑素预防PEP的直接及间接临床研究证据,进一步对不同种类的PI以及生长抑素在不同给药方式、不同剂量下预防PEP的疗效进行确证,并对所有参与比较的干预措施的疗效进行排序,从而寻找到最为有效的干预措施,为临床制订合理的预防PEP方案提供循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型为RCT;②研究对象为年龄>18岁,拟进行ERCP手术(包括诊断性和治疗性ERCP),体质量、性别不限;③干预措施为生长抑素、茛莫司他、乌司他丁、加贝酯,对照药物为安慰剂;④纳入的原始研究必须至少包含1个主要结局指标;⑤纳入的研究需对PEP、PEHA、PEP高风险因素的定义有具体描述,且

分析结果与定义应保持一致。

1.1.2 排除标准 ①研究类型为综述文献、非 RCT 研究(如回顾性研究、动物实验)、数据不全或无法提取原文数据、单臂研究、对照不同剂量/疗程但没有设置对照组的研究;②对象为急性胰腺炎,术前已行括约肌切开术者,病程中已接受 PI 治疗者,对造影剂或试验药物过敏者,合并严重心、脑、肝及肾疾病者,妊娠期或哺乳期妇女,精神紊乱或拒绝参加者的研究;③其他干预措施联合 PI、生长抑素的研究;④仅包含次要结局指标的研究。

1.1.3 结局指标 主要结局指标:①PEP 发生率,②高风险患者 PEP 发生率;次要结局指标:③PEHA 发生率,④血清淀粉酶水平,⑤腹痛发生率,⑥PEP 病死率,⑦不良反应发生率,⑧出血。

1.2 检索策略

以主题词和自由词结合的形式全面检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 等数据库,同时通过文献追溯的方式,手工检索可能符合要求的参考文献。检索有关 PI、生长抑素预防 PEP 的 RCT,检索时间从建库起至 2017 年 12 月 13 日。英文检索词为“Endoscopic retrograde cholangiopancreatography”“ERCP”“Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis”“Post ercp pancreatitis”“Pancreatitis”“Protease inhibitors”“Nafamostat”“Gabexate”“Ulinastatin”“Somatostatin”。

1.3 文献筛选和资料提取方法

对于检索到的文献,采用 EndNote X8 软件剔除重复文献,由两位研究者独立阅读题目、摘要以及全文,排除不符合纳入标准的研究,并交叉核对纳入试验的结果,遇到分歧时通过讨论或向第三位研究者咨询。按设计好的表格提取资料,同时对纳入研究的方法学质量进行评价。对于纳入的文献采用 Excel 2016 软件记录数据,其内容包括纳入研究的基本信息、患者的基线信息、干预措施、结局指标、方法学质量评价信息等。

1.4 文献质量评价方法

按照 Cochrane 系统评价员手册 5.3.3 版^[5]对纳入研究的质量进行评价:1)是否提及随机,随机方法是否正确;2)是否提及隐蔽分组,隐蔽分组方法是否正确;3)是否提及盲法,盲法是否正确;4)结果数据是否完整;5)有无选择性报告;6)其他偏倚,如接受基金资助、提前终止研究、有欺骗行为等导致的偏倚。采用 Rev Man 5.3 软件评估偏倚风险,采用 Stata 14.0 软件绘制漏斗图。

1.5 统计学方法

采用 R 3.4.3 软件 Gemtc 0.8 程序包^[6-7]调用 JAGS 软件及马尔科夫链-蒙特卡洛(MCMC)方法进行贝叶斯网状 Meta 分析。选择 3 条马尔科夫链进行初始值设定,初

次更新迭代次数设定为 5 000,继续更新迭代次数设定为 25 000,前 5 000 次退火用于消除初始值的影响,从 5 001 次后开始抽样,迭代收敛性通过计算潜在尺度减少因子(PSRF)和 Gelman Rubin Brooks 诊断法^[8]来判断,缩减因子的中位值和 97.5%经 n 次迭代计算后趋向于 1 并达到稳定,PSRF 限定于 1~1.05 时达到满意的收敛。参考误差信息准则(DIC)值选择随机或者固定效应模型,一般认为 DIC 值越小越好。两个模型之间的差异值 <5 可认为两个模型的拟合程度是一致的,选择固定效应模型进行分析;否则采用随机效应模型^[9]。

二分类数据采用比值比(OR)作为效应量,并计算其 95% 预测区间(CrI)。使用等级概率图对不同干预措施的疗效进行排序。通过绘制网状关系图呈现不同干预措施间存在的直接比较与间接比较关系。

采用 χ^2 检验分析双臂研究及研究网络的总体异质性,若网络总体 $I^2 \leq 50\%$,则异质性较小,可进行网状 Meta 分析;若网络总体 $I^2 > 50\%$,则异质性较大,分析造成异质性的原因,在排除临床异质性因素后,再进行网状 Meta 分析^[10]。对于闭合环,采用节点分析模型检测不一致性^[11]。使用漏斗图评估是否存在发表偏倚或小样本效应。

2 结果

2.1 文献检索筛选结果及方法学质量评价

共检索相关文献 857 篇,剔除后获得 754 篇;通过阅读题名以及摘要排除试验对象或干预措施不符合纳入标准的文献后获得 80 篇文献,进一步阅读全文排除重复发表、综述文献、非 RCT 研究,最终纳入 33 项 RCT^[12-44],共 10 576 例患者,涉及 4 种药物,分别是生长抑素、加贝酯、乌司他丁、蔡莫司他。文献筛选流程见图 1,纳入研究的基本信息见表 1(表中,结局指标详见“1.1.3”项下)。其中,7 项^[15, 19, 23, 25, 34-35, 37]研究为 3 臂研究,26 项^[12-14, 16-18, 20-22, 24, 26-33, 36, 38-44]为双臂研究;14 项^[13, 15-20, 22-23, 25, 31, 40, 42, 44]研究提及随机分组,但未描述随机方法,9 项^[14, 26, 31-32, 35-36, 38-39, 43]研究描述了分配隐藏,4 项^[12, 18, 25, 31]研究未设置双盲。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

2.2 结果

2.2.1 PEP 33 项 RCT 研究^[12-44](共 10 576 例患者)的结局指标均涉及 PEP。鉴于生长抑素的用法用量存在较大的临床异质性,按照其用法用量分为大剂量静脉滴注组(≥ 3 mg/12 h)、小剂量静脉滴注组(< 3 mg/12 h)、单纯术前静脉团注组。本次网状 Meta 分析网络中总共存在 7 种干预措施,分别是生长抑素(大剂量静脉滴注)、生长抑素(小剂量静脉滴注)、生长抑素(静脉团注)、加贝

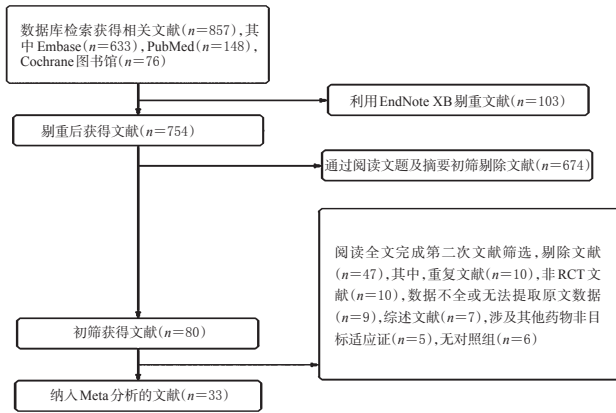


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature scanning procedure

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	发表年份	干预措施	干预组具体措施	研究类型	总例数	性别(男/女),例	平均年龄,岁	结局指标
Bai Y ^[2]	2015	生长抑素(静脉团注+大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	ERCP术前生长抑素250 μg静脉团注+术后持续静脉输液250 μg/h,持续11 h	多中心、非盲、随机、对照试验	900	434/466	62±19	①②③⑦
Ohuchida J ^[3]	2015	蔡莫司他 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他20 mg, ERCP开始时立即静脉滴注,持续2 h	前瞻性、随机、双盲、对照试验	809	502/307	69±12	①②③
Concepción-Martín M ^[4]	2014	生长抑素(静脉团注+小剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素1 250 μg,于识别十二指肠乳头时单次静脉团注+静脉滴注持续4 h	随机、双盲、对照试验	510	241/269	73±13	①②③⑦
Ji YP ^[5]	2014	乌司他丁 vs. 蔡莫司他 vs. 安慰剂	乌司他丁15万U溶于5%葡萄糖注射液1 000 mL中,术前2~4 h至术后6~8 h静脉滴注;蔡莫司他20 mg,术前2~4 h至术后6~8 h静脉滴注	前瞻性、随机试验	159	89/70	60±17	①②③⑤⑥
Wang J ^[6]	2014	乌司他丁 vs. 安慰剂	乌司他丁2万U溶于76%乙醇葡萄糖等渗溶液,术中应用	随机、对照试验	280	122/148	67.6±14.5	①③⑦
Wang ZK ^[7]	2013	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素12 000 μg,于术前1 h或术后1 h开始静脉滴注,持续24 h	随机、双盲、对照试验	92	无数据	无数据	①③
Gong LJ ^[8]	2012	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	术前30 min开始给予生长抑素5 mg,持续12 h	随机、对照试验	72	34/36	53±14	①③
Kwon YH ^[9]	2012	蔡莫司他 vs. 加贝酯 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他50 mg,于术前30 min开始静脉滴注,持续12 h;加贝酯600 mg,于术前30 min开始静脉滴注,持续12 h	随机、对照试验	242	105/137	66±12	①⑧
Park KT ^[10]	2011	蔡莫司他 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他20 mg/50 mg,于术前1 h开始静脉滴注,持续24 h	前瞻性、随机、单中心试验	595	319/276	63±12	①②③⑤
Yoo KS ^[21]	2011	蔡莫司他 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他50 mg,于术前1 h开始静脉滴注,持续6 h	前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、单中心临床试验	286	143/143	63±16	①②③
Moon SW ^[22] (摘要)	2010	蔡莫司他 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他50 mg,静脉滴注	前瞻性、双盲、安慰剂对照试验	100	无数据	无数据	①③
Wei C ^[23]	2009	加贝酯 vs. 生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素6 mg,术前30 min静脉滴注,持续24 h;加贝酯200 mg,术前30 min静脉滴注,持续12 h	随机、对照试验	350	无数据	无数据	①③
Choi CW ^[24]	2009	蔡莫司他 vs. 安慰剂	甲磺酸蔡莫司他20 mg,于术前1 h开始静脉滴注,持续24 h	单中心、随机、双盲对照试验	704	365/339	65±12	①②③
Chan HH ^[25]	2008	生长抑素(静脉团注) vs. 生长抑素(静脉团注+大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	ERCP术前生长抑素250 μg,单次静脉团注;ERCP术前生长抑素250 μg,单次静脉团注+术后生长抑素250 μg/h,持续12 h	随机、对照试验	133	72/61	63±15	①③
Lee KT ^[26]	2008	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素3 000 μg,于术前30 min开始静脉滴注,持续12 h	随机、多中心、对照试验	391	200/191	62±14	①③
Kenichro U ^[27]	2008	乌司他丁 vs. 安慰剂	ERCP术前给予乌司他丁30万U静脉滴注,持续120 min,术后10万U每8 h静脉给药1次直至术后72 h	前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验	40	25/15	70±36	①③
Yoo JW ^[28]	2008	乌司他丁 vs. 安慰剂	乌司他丁10万U于ERCP术后开始静脉滴注,持续5.5 h	随机、双盲、安慰剂对照试验	227	123/104	63±13	①②③⑤
Giampiero M ^[29]	2007	加贝酯 vs. 安慰剂	术前、术后给予加贝酯500 mg,静脉滴注持续6 h	随机、多中心、对照试验	608	328/280	64±17	①③⑤
Ueki T ^[30]	2007	乌司他丁 vs. 加贝酯	乌司他丁总剂量15万U,术前60~90 min开始静脉滴注,持续至术后22 h;甲磺酸加贝酯总剂量900 mg,术前60~90 min开始静脉滴注,持续至术后22 h	前瞻性、随机、对照试验	68	47/21	64±12	①③⑤⑥
Fujishiro H ^[31]	2006	加贝酯 vs. 乌司他丁	乌司他丁低剂量(15万U)/高剂量(45万U)均于术前1 h时,术中、术后11 h快速静脉滴注;甲磺酸加贝酯总剂量900 mg,术前1 h,术中、术后11 h持续静脉滴注	多中心、前瞻性、随机研究	139	75/64	65±13	①⑤⑥

酯、蔡莫司他、乌司他丁、安慰剂,证据关系见图3A[图中,1为安慰剂,2为加贝酯,3为蔡莫司他,4为生长抑素(小剂量静脉滴注),5为生长抑素(大剂量静脉滴注),6为生长抑素(静脉团注),7为乌司他丁,8为生长抑素]。

贝叶斯网状Meta分析结果表明,与安慰剂相比,除小剂量的生长抑素不能降低PEP发生率[OR=1.10, 95%CrI(0.79,1.60)]外,加贝酯、乌司他丁、蔡莫司他、大剂量静脉滴注或术前静脉团注生长抑素均可降低PEP发生率,差异具有统计学意义;大剂量生长抑素静脉滴注的疗效优于小剂量[OR=2.50, 95%CrI(1.50, 4.00)];生长抑素静脉团注的疗效优于加贝酯[OR=2.60, 95%CrI(1.30, 5.70)],网状Meta分析结果见表2(网状Meta

续表 1

Contiued tab 1

第一作者	发表年份	干预措施	干预组具体措施	研究类型	总例数	性别(男/女),例	平均年龄,岁	结局指标
Xiong GS ^[2]	2006	加贝酯 vs. 安慰剂	加贝酯 300 mg 于术前 30 min 开始静脉滴注,持续 4 h	随机、双盲、安慰剂对照试验	193	90/103	62 ± 16	①③⑤
Tsujino T ^[3]	2005	乌司他丁 vs. 安慰剂	乌司他丁 15 W U, 术前 10 min 开始滴注	前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验	406	244/162	65 ± 18	①③⑤
Andriulli A ^[4]	2004	生长抑素(小剂量静脉滴注) vs. 加贝酯 vs. 安慰剂	生长抑素 750 μg, 于术前 30 min 开始静脉滴注,持续 6.5 h; 加贝酯 500 mg, 术前 30 min 开始静脉滴注至术后 6 h	多中心、安慰剂对照、双盲、随机试验	1 127	578/549	65 ± 16	①③⑤
Arvanitidis D ^[5]	2004	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 生长抑素(静脉团注) vs. 安慰剂	生长抑素 240 μg, 于术前 1 h 单次静脉团注; 生长抑素 3 000 μg, 静脉滴注 12 h	双盲、随机对照试验	356	212/144	63 ± 13	①③④
Poon RT ^[6]	2003	生长抑素(静脉团注) vs. 安慰剂	生长抑素 250 μg, 于 ERCP 术前单次静脉团注	随机、双盲、对照试验	270	137/133	68	①③⑤
Andriulli A ^[7]	2002	生长抑素(小剂量静脉滴注) vs. 加贝酯 vs. 安慰剂	生长抑素 750 μg, 于术前 30 min 开始静脉滴注,持续 2.5 h; 加贝酯 500 mg, 术前 30 min 开始静脉滴注至术后 2 h	多中心、安慰剂对照、双盲、随机试验	579	276/303	58 ± 17	①②③⑤
Poon RT ^[8]	1999	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素 3 000 μg, 于术前 30 min 开始静脉滴注,持续 12 h	双盲、随机、对照试验	220	102/118	62 ± 16	①③⑤
Cavallini G ^[9]	1996	加贝酯 vs. 安慰剂	加贝酯 1 g, 于术前 30~90 min 开始静脉滴注,持续至术后 12 h	多中心、安慰剂对照、双盲、随机试验	418	186/232	60 ± 16	①⑤⑦
Persson B ^[40]	1992	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素 1 040 μg, 于术前 30 min 开始静脉滴注,持续 4 h	双盲、随机试验	54	27/27	61 ± 15	①
Guelrud M ^[41]	1991	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素 3 000 μg, 于扩张前 1 h 开始静脉滴注,持续 12 h	随机、双盲、对照试验	16	3/13	20~61	①③⑤
Bordas JM ^[42]	1988	生长抑素(静脉团注) vs. 安慰剂	生长抑素 4 μg/kg, 于识别十二指肠乳头时单次静脉团注	双盲、对照试验	33	15/18	65	①⑤
Bordas J ^[43]	1998	生长抑素(静脉团注) vs. 安慰剂	生长抑素 4 μg/kg, 于识别十二指肠乳头时单次静脉团注	双盲、随机试验	160	96/64	61 ± 12	①⑤
Saari A ^[44] (摘要)	1988	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 安慰剂	生长抑素 1 000 μg, 于手术中开始静脉滴注,持续 3 h	随机、双盲、对照试验	39	无数据	无数据	①③⑤

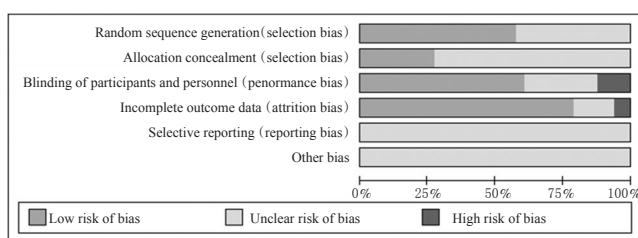


图 2 偏倚风险条形图

Fig 2 Bar graph of bias risk

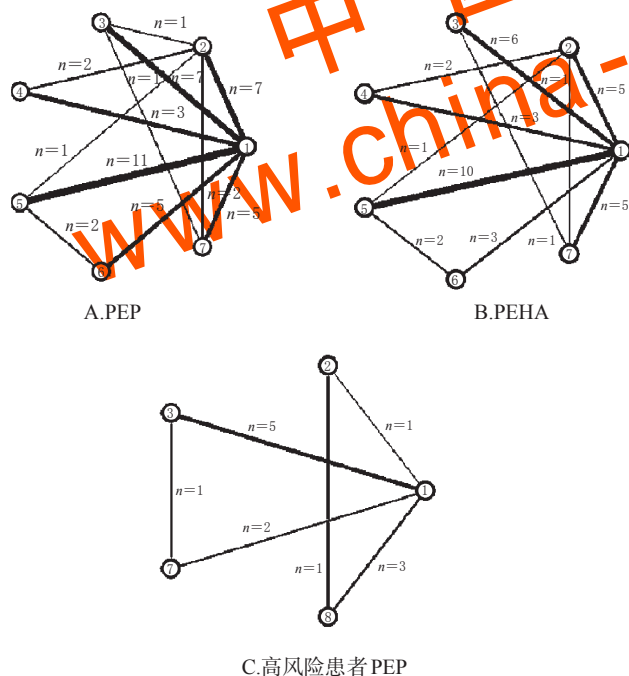


图 3 纳入研究的证据关系

Fig 3 Evidence relationship of included studies

分析结果,以 OR, 95% CrI 的形式呈现,结果可解读为与行所在的干预措施相比,列所在的干预措施的效应值)。

干预措施排序是贝叶斯方法的优势,基于 MCMC 算法可得到有效性的后验概率,由此可以得出不同干预措施治疗有效率的优劣顺序。本研究表明,生长抑素静脉团注出现最有利的结果的概率最大,其余依次为蔡莫司他、乌司他丁、生长抑素(大剂量静脉滴注)、加贝酯,概率排序见图 4(图中,柱的颜色越深代表疗效越好,长度越长表明可能性越大,下同)。

网状 Meta 的异质性检验结果显示,双臂研究间总体 $I^2 = 5.47\%$,一致性模型下研究网络总体 $I^2 = 0$,表明研究具有较好的同质性,可进行网状 Meta 分析。随机效应模型的 DIC 值与固定效应模型的 DIC 值差值 < 5 ,提示两个模型的拟合程度是一致的,采用固定效应模型进行分析。通过 Gelman Rubin Brooks 诊断法绘制的收敛性诊断图提示缩减因子的中位值和 97.5% 经 25 000 次迭代计算后趋向于 1 并达到稳定,贝叶斯模型迭代 25 000 次计算后的 PSRF 为 1.01,提示迭代收敛性较好,详见表 3。使用节点分析模型进行一致性检验,拆分后的所有比较组的 P 值均大于 0.05,提示直接结果和间接结果比较一致,详见表 4。以每个研究效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标绘制漏斗图,漏斗图对称性良好,提示发表偏倚不大,详见图 5。

2.2.2 PEHA 27 项研究^[12-18, 20-30, 32-38, 41, 44](共 9 538 例患者)的结局指标均涉及 PEHA,网状 Meta 分析网络中有 7 种干预措施,分别是生长抑素(大剂量静脉滴注)、生长抑素(小剂量静脉滴注)、生长抑素(静脉团注)、加贝酯、蔡莫司他、乌司他丁、安慰剂,证据关系见图 3B。贝叶斯网状 Meta 分析结果表明,与安慰剂相比,生长抑素(大剂量静脉滴注)[OR=0.55, 95% CrI(0.44, 0.68)],生长抑素

表2 PEP、PEHA 及高风险患者 PEP 的网状 Meta 分析结果

Tab 2 Network Meta-analysis of PEP in PEP, PEHA and high risk patients

疗效指标	干预措施	OR(95%CrI)							
		安慰剂	加贝酯	萘莫司他	生长抑素(小剂量静脉滴注)	生长抑素(大剂量静脉滴注)	生长抑素(静脉团注)	乌司他丁	生长抑素
PEP	乌司他丁	2.20(1.40,3.60)	1.40(0.81,2.40)	0.91(0.52,1.6)	2.50(1.40,4.50)	1.00(0.56,1.80)	0.54(0.22,1.20)		
	生长抑素(静脉团注)	4.10(2.10,8.50)	2.60(1.30,5.70)	1.70(0.81,3.8)	4.60(2.20,10.00)	1.90(0.91,4.10)		1.90(0.83,4.50)	
	生长抑素(大剂量静脉滴注)	2.20(1.60,3.10)	1.40(0.90,2.20)	0.91(0.57,1.50)	2.50(1.50,4.00)		0.53(0.24,1.10)	1.00(0.56,1.80)	
	生长抑素(小剂量静脉滴注)	0.89(0.62,1.30)	0.56(0.37,0.85)	0.37(0.23,0.60)		0.41(0.25,0.65)	0.22(0.10,0.45)	0.40(0.22,0.72)	
	萘莫司他	2.40(1.70,3.40)	1.50(0.98,2.40)		2.70(1.70,4.40)	1.10(0.69,1.80)	0.59(0.26,1.20)	1.10(0.61,1.90)	
	加贝酯	1.60(1.20,2.20)		0.65(0.42,1.00)	1.80(1.20,2.70)	0.72(0.46,1.10)	0.38(0.17,0.79)	0.72(0.41,1.20)	
PEHA	安慰剂		0.63(0.46,0.86)	0.41(0.29,0.58)	1.10(0.79,1.60)	0.46(0.33,0.63)	0.24(0.12,0.47)	0.46(0.28,0.73)	
	乌司他丁	1.40(1.10,1.90)	1.40(0.98,1.90)	1.40(1.00,2.00)	1.10(0.77,1.70)	0.79(0.55,1.10)	0.80(0.52,1.30)		
	生长抑素(静脉团注)	1.80(1.30,2.50)	1.70(1.20,2.50)	1.80(1.20,2.70)	1.40(0.92,2.70)	0.98(0.68,1.40)		1.20(0.80,1.90)	
	生长抑素(大剂量静脉滴注)	1.80(1.50,2.30)	1.70(1.30,2.30)	1.80(1.30,2.50)	1.40(1.00,2.00)		1.00(0.71,1.50)	1.30(0.88,1.80)	
	生长抑素(小剂量静脉滴注)	1.30(0.99,1.70)	1.20(0.92,1.60)	1.30(0.89,1.80)		0.70(0.50,0.97)	0.71(0.47,1.10)	0.89(0.60,1.30)	
	萘莫司他	1.00(0.80,1.30)	0.96(0.72,1.30)		0.79(0.56,1.10)	0.55(0.40,0.76)	0.56(0.38,0.84)	0.70(0.49,1.00)	
高风险患者 PEP	加贝酯	1.00(0.86,1.30)		1.00(0.77,1.40)	0.82(0.62,1.10)	0.57(0.44,0.74)	0.58(0.40,0.86)	0.73(0.52,1.00)	
	安慰剂		0.95(0.79,1.20)	0.99(0.79,1.20)	0.78(0.60,1.00)	0.55(0.44,0.68)	0.56(0.40,0.77)	0.69(0.52,0.92)	
	生长抑素	1.10(0.71,1.60)	0.94(0.47,1.80)	0.56(0.29,1.10)				0.69(0.26,1.80)	
	乌司他丁	1.60(0.66,3.90)	1.40(0.45,4.20)	0.80(0.31,2.20)				1.40(0.55,3.90)	
	萘莫司他	1.90(1.20,3.20)	1.70(0.74,3.80)					1.20(0.46,3.20)	
	加贝酯	1.20(0.61,2.30)		0.59(0.26,1.40)				1.80(0.95,3.40)	
	安慰剂		0.87(0.44,1.70)	0.54(0.32,0.83)				0.74(0.24,2.20)	
								1.10(0.55,2.10)	
								0.64(0.26,1.50)	
								0.93(0.61,1.40)	

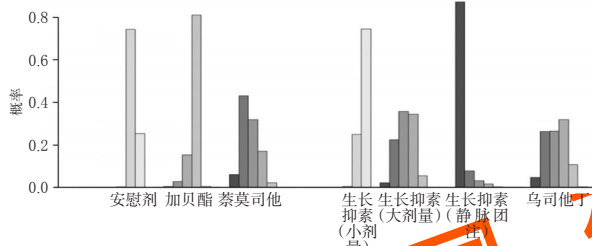


图4 不同干预措施预防 PEP 的疗效概率排序图

Fig 4 Probabilistic ranking of different interventions to prevent PEP

表3 贝叶斯网状 Meta 分析异质性分析及 DIC、PSRF 值

Tab 3 Results of heterogeneity of Bayesian Meta-analysis and DIC, PSRF values

疗效指标	异质性 I ² , %	网络总体 I ² , %	随机效应 DIC	固定效应 DIC	PSRF
PEP	5.47	0.00	119.17	119.11	1.01
PEHA	0	0	96.50	95.06	1.00
高风险患者 PEP	13.9%	29.04	36.96	38.38	1.00

(静脉团注)[OR=0.56, 95% CrI(0.40, 0.77)]和乌司他丁 [OR=0.56, 95% CrI(0.52, 0.92)]可降低 PEHA 的发生

表4 网状 Meta 分析基于节点分析法的一致性评估结果

Tab 4 Consistency evaluation results of Network Meta-analysis based on node analysis

结局指标	干预措施	合并方法	P	logOR(95%CrI)	结局指标	干预措施	合并方法	P	logOR(95%CrI)
PEP	安慰剂 vs. 加贝酯	直接		-0.41(-0.87, 0.02)	PEHA	安慰剂 vs. 加贝酯	直接		-0.03(-0.30, 0.23)
		间接	0.23	-1.50(-3.20, 0.19)			间接	0.09	-1.10(-2.30, -0.11)
		网络		-0.49(-0.89, -0.13)			网络		-0.07(-0.31, 0.17)
	安慰剂 vs. 乌司他丁	直接		-0.94(-1.60, -0.36)		安慰剂 vs. 乌司他丁	直接		-0.50(-0.53, 1.90)
		间接	0.18	0.10(-1.40, 2.00)			间接	0.06	0.57(-0.70, -0.04)
		网络		-0.81(-1.40, -0.28)			网络		-0.37(-0.70, -0.04)
	加贝酯 vs. 萘莫司他	直接		-0.18(-1.70, 1.40)		加贝酯 vs. 生长抑素(小剂量静脉滴注)	直接		-0.26(0.64, 0.14)
		间接	0.77	-0.41(-0.98, 0.21)			间接	0.79	-0.15(-0.86, 0.56)
		网络		-0.39(-0.91, 0.19)			网络		-0.19(-0.53, 0.14)
	加贝酯 vs. 生长抑素(小剂量静脉滴注)	直接		0.21(-0.03, 0.78)		加贝酯 vs. 生长抑素(大剂量静脉滴注)	直接		-0.58(-1.20, 0.00)
		间接	0.10	1.00(0.14, 2.00)			间接	0.91	-0.53(-0.89, -0.13)
		网络		0.59(0.09, 1.10)			网络		-0.54(-0.84, -0.22)
加贝酯 vs. 生长抑素(大剂量静脉滴注)	直接		-0.34(-0.16, 0.95)	加贝酯 vs. 乌司他丁	直接		0.66(-0.47, 1.90)		
	间接	0.95	-0.29(-0.88, 0.31)		间接	0.93	-0.40(-0.79, 0.00)		
	网络		-0.31(0.80, 0.22)		网络		-0.30(-0.71, 0.09)		
加贝酯 vs. 乌司他丁	直接		0.50(-0.95, 2.20)	萘莫司他 vs. 乌司他丁	直接		0.10(-0.71, 0.91)		
	间接	0.24	-0.50(-1.20, 0.20)		间接	0.27	-0.43(-0.86, 0.01)		
	网络		-0.32(-0.94, 0.30)		网络		-0.34(-0.75, 0.07)		
萘莫司他 vs. 乌司他丁	直接		-0.91(-4.50, 1.70)	生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 生长抑素(静脉团注)	直接		0.06(-0.05, 0.62)		
	间接	0.43	0.18(-0.55, 0.90)		间接	0.91	0.02(-0.65, 0.69)		
	网络		0.07(-0.63, 0.75)		网络		0.02(-0.36, 0.42)		
生长抑素(大剂量静脉滴注) vs. 生长抑素(静脉团注)	直接		-0.55(-2.20, 1.00)	高风险患者 PEP 萘莫司他 vs. 乌司他丁	直接		-0.91(-4.5, 2.00)		
	间接	0.90	-0.67(-1.70, 0.31)		间接	0.31	0.82(-1.00, 2.70)		
	网络		-0.62(-1.50, 0.15)		网络		0.11(-1.50, 1.50)		

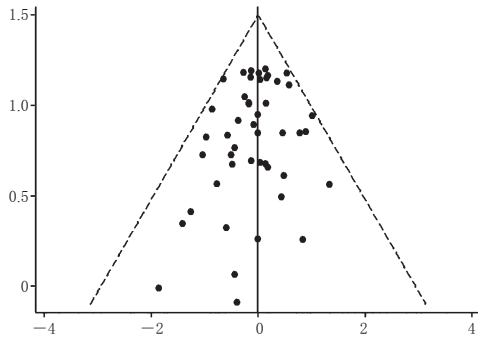


图5 PEP漏斗图结果

Fig 5 Results of funnel plot of PEP

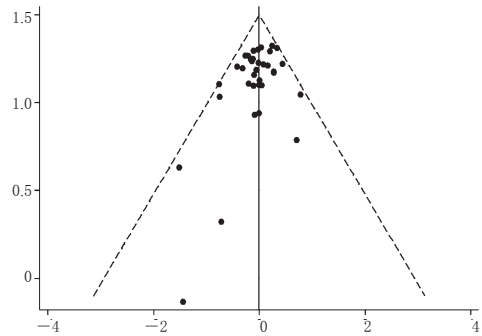


图7 PEHA漏斗图结果

Fig 7 Results of funnel plot of PEHA

率,其余干预措施均无法降低PEHA(如表2所示)。排序概率评估结果表明,生长抑素(大剂量静脉滴注)出现最有利结果的概率最大,其余依次为生长抑素(静脉团注)、乌司他丁、生长抑素(小剂量静脉滴注),疗效概率排序见图6。

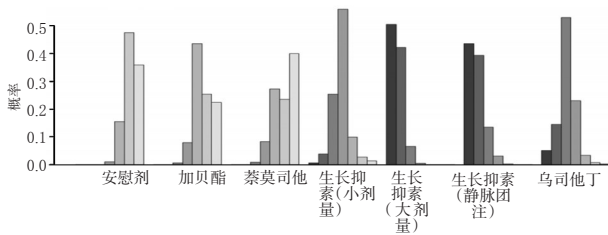


图6 不同干预措施预防PEHA的疗效概率排序图

Fig 6 Probabilistic ranking of therapeutic efficacy of different interventions to prevent PEHA

网状Meta分析的异质性检验结果显示,双臂研究间总体 $I^2=0$,一致性模型下研究网络总体 $I^2=0$,表明研究具有较好的同质性。随机效应模型的DIC值与固定效应模型的DIC值差值 <5 ,提示两个模型的拟合程度是一致的,采用固定效应模型进行分析。通过Gelman Rubin Brooks诊断法绘制的收敛性诊断图提示缩减因子的中位值和97.5%经25 000次迭代计算后趋向于1并达到稳定,且贝叶斯模型迭代25 000次计算后的PSRF值为1,提示迭代收敛性较好(如表3所示)。使用节点分析模型进行一致性检验,拆分后的所有比较组的 P 值均大于0.05,提示直接结果和间接结果比较一致(如表4所示)。以每个研究效应量为横坐标,以效应量的标准误差为纵坐标绘制漏斗图,结果漏斗图稍有不对称,提示可能存在发表偏倚,详见图7。

2.2.3 高风险患者PEP 9项RCT研究^[12-15,20-21,24,28,37](共2 853例患者)的结局指标涉及高风险患者PEP,未将生长抑素按照其用法用量拆分,故网状Meta分析网络中存在5种干预措施,分别为生长抑素、加贝酯、萘莫司他、乌司他丁、安慰剂,证据关系见图3C。贝叶斯网状Meta分析结果表明,与对照组相比,所有干预措施组仅萘莫司他组[OR=0.54,95%CrI(0.32,0.83)]的高风险患者PEP

的发生率降低。其他干预措施组互相比较,其疗效差异均无统计学意义(如表2所示)。

网状Meta的异质性检验结果显示,双臂研究间总体 $I^2=32.47%$,一致性模型下研究网络总体 $I^2=29.87%$,表明研究具有较好的同质性,可进行网状Meta分析。随机效应模型的DIC值与固定效应模型的DIC值差值 <5 ,提示两个模型的拟合程度是一致的,采用固定效应模型进行分析。通过Gelman Rubin Brooks诊断法绘制的收敛性诊断图提示缩减因子的中位值和97.5%经25 000次迭代计算后趋向于1并达到稳定,且贝叶斯模型迭代25 000次计算后的PSRF值为1,提示迭代收敛性较好(如表3所示)。使用节点分析模型进行一致性检验,拆分后的所有比较组的 P 值均大于0.05,提示直接结果和间接结果比较一致(如表4所示)。

3 讨论

目前生长抑素预防PEP的研究较多,生长抑素虽然具有抑制胰酶分泌的作用,但其预防PEP的效果仍有争议,争议的焦点主要是其预防PEP的疗效、使用时间、使用方法、使用剂量。既往的临床研究或循证医学研究就其疗效、给药方式、剂量也曾进行过一定的探索。2007年,Andriulli A等^[45]的系统评价按照使用时间、方式分为长时间静脉滴注(>12 h)、短时间静脉滴注(<12 h)和静脉团注组,结果提示,长时间静脉滴注和静脉团注可以预防PEP,短时间静脉滴注无法预防PEP。2015年,Xie Q等^[46]的Meta分析结果表明,生长抑素短时间静脉滴注无法预防PEP,长时间静脉滴注及静脉团注有效。2016年,潘树波等^[47]就生长抑素预防PEP进行了荟萃分析,其结果提示生长抑素大剂量滴注(>3 mg/12 h)可预防PEP,而小剂量静脉滴注(≤ 3 mg/12 h)和静脉团注没有效果。分析其中原因,可能与生长抑素半衰期短,低剂量、短时间静脉滴注无法维持较高血药浓度有关。

生长抑素的药品说明书中提及该药用于连续滴注给药时,须用1支3 mg的本品配制足够使用12 h的药液,故本研究按其用法用量分为大剂量静脉滴注组(≥ 3

mg/12 h)、小剂量静脉滴注组(<3 mg/12 h)、单纯术前静脉团注组。比较具有争议的是单纯术前生长抑素静脉团注是否能够预防PEP,本次网状Meta分析结果与Xie Q等^[46]的研究结果一致,提示单纯静脉团注可以预防PEP。并且在所有干预措施中为最有效的方式,但对这一排序结果需谨慎看待,因为静脉团注组仅有791例患者,有可能由于样本小、统计效能低,夸大了应用效果。鉴于目前分析生长抑素静脉团注的研究数目不多,样本量不够大,生长抑素静脉团注能否有效降低PEP发生率有待大样本、高质量的临床试验进一步确认。

近些年,有学者使用蛋白酶抑制剂进行预防PEP的研究,临床上运用较多的乌司他丁、加贝酯在一些Meta分析^[48-50]中被认为不能降低PEP的发生率。本次网状Meta分析结果提示,乌司他丁、加贝酯可以预防PEP,乌司他丁可以预防PEHA,而加贝酯则无此作用。潘慧等^[51]的Meta分析检索到2个关于蔡莫司他的RCT,其结果表明蔡莫司他可以预防PEP,但无法预防高风险患者PEP。2015年的一项基于4篇RCT、样本量为1 494的蔡莫司他预防PEP的Meta分析结果提示,蔡莫司他可以预防高风险患者PEP^[52]。本次网状Meta结果提示蔡莫司他既可以预防PEP,也可以预防高风险患者PEP。

本研究经过广泛而全面的检索英文数据库,采用严格的纳入排除标准,纳入33项RCTs,样本量达10 577例,基于贝叶斯网状Meta分析,得到以下结果:在预防PEP方面,生长抑素小剂量静脉滴注无效,其余干预措施均有效,疗效概率排序为:生长抑素(静脉团注)>蔡莫司他>乌司他丁>生长抑素(大剂量静脉滴注)>加贝酯。在预防PEHA方面,生长抑素(大剂量静脉滴注)、生长抑素(静脉团注)、乌司他丁有效,其概率排序为:生长抑素(大剂量静脉滴注)>生长抑素(静脉团注)>乌司他丁。预防高风险患者PEP方面,仅蔡莫司他有效,其余药物均无效。

本次系统评价采用Cochrane偏倚风险评估标准,评估结果表明整体的偏倚风险较低,结果的可信度高,但本研究仍存在一定的局限性:(1)纳入部分摘要文献,部分临床研究的质量较低,存在一定的偏倚风险;(2)未检索国内的研究数据,结果的适用性可能受到一定的局限;(3)漏斗图提示存在一定的小样本效应,可能存在发表偏倚;(4)未对安全性数据进行分析,无法得出安全性评价结论。鉴于研究的局限性,本次Meta分析结果需谨慎看待。

综上所述,基于贝叶斯网状Meta分析结果,蛋白酶抑制剂和生长抑素可能有助于预防PEP,但其用法用

量、给药方式、适用人群仍需多中心、大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] RUSTAGI T, JAMIDAR PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(1):97-106.
- [2] HAUSER G, MILOSEVIC M, STIMAC D, et al. Preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: what can be done? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4):1069-1080.
- [3] 李晓青, 钱家鸣. 欧洲消化内镜学会2014年6月指南更新:经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的预防[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(12):1236-1239.
- [4] 朱奕舟, 王颖, 朱昌, 等. 2017年日本胃肠病学会经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎临床实践指南:摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12):2283-2287.
- [5] HIGGINS JPT, ALTMAN DG, GÖTZSCHE PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343(7829):889-893.
- [6] WARN DE, THOMPSON SG, SPIEGELHALTER DJ. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11):2733.
- [7] LUNN DJ, THOMAS A, BEST N, et al. WinBUGS: a bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility[J]. *Stat Comput*, 2000, 10(4):325-337.
- [8] BROOKS SP, GELMAN A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations[J]. *J Comput Gra Stat*, 1998, 7(4):434-455.
- [9] 靳英辉, 赵晨, 甘惠, 等. 化疗性静脉炎护理干预效果的网状Meta分析[J]. *护理学杂志*, 2016, 31(4):85-90.
- [10] CHOU CY, CHANG YT, YANG JL, et al. Effect of long-term incretin-based therapies on ischemic heart diseases in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15795.
- [11] VALKENHOEF GV, DIAS S, ADES AE, et al. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis[J]. *Res Synth Methods*, 2016, 7(1):80-93.
- [12] BAI Y, REN X, ZHANG XF, et al. Prophylactic somatostatin can reduce incidence of post-ERCP pancreatitis: multicenter randomized controlled trial[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(5):415-420.

- [13] OHUCHIDA J, CHIJIWA K, IMAMURA N, et al. Randomized controlled trial for efficacy of nafamostat mesilate in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis.[J]. *Pancreas*, 2015, 44(3): 415-421.
- [14] CONCEPCIÓN-MARTÍN M, GÓMEZOLIVA C, JUANES A, et al. Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(10):851-856.
- [15] JI YP, JEON TJ, MI WH, et al. Comparison between ulinastatin and nafamostat for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: a prospective, randomized trial[J]. *Pancreatology*, 2014, 14(4):263-267.
- [16] WANG J, SU J, LU Y, et al. A randomized control study to investigate the application of ulinastatin-containing contrast medium to prevent post-ERCP pancreatitis.[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2014, 61(136):2391-2394.
- [17] WANG ZK, YANG YS, CAI FC, et al. Is prophylactic somatostatin effective to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis or hyperamylasemia? A randomized, placebo-controlled pilot trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(13):2403-2408.
- [18] GONG LJ. Somatostatin versus endoscopic nasal biliary drainage in the prevention of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia[J]. *World Chi J Digestol*, 2012, 20(25): 2427-2431.
- [19] KWON YH, KIM JY, LEE SJ, et al. Could nafamostat or gabexate prevent the post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2012, 59(3):232-238.
- [20] PARK KT, KANG DH, CHOI CW, et al. Is high-dose nafamostat mesilate effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis, especially in high-risk patients? [J]. *Pancreas*, 2011, 40(8):1215-1219.
- [21] YOO KS, HUH KR, KIM YJ, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2):181-186.
- [22] MOON SW, KIM TH, JI HJ, et al. Prophylactic effect of Nafamostat on post ERCP pancreatitis: prospective, Randomized, Placebo-controlled trial[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25:A65-A65.
- [23] WEI C, YING C, YANG J, et al. Clinical study of prophylactic effect of proton pump inhibitor combined with somatostatin and gabexate on post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia[J]. *Chi J Gastroenterol*, 2009, 14(7): 414-417.
- [24] CHOI CW, KANG DH, Kim HW, et al. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(4):e11.
- [25] CHAN HH, LAI KH, LIN CK, et al. Effect of somatostatin in the prevention of pancreatic complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *J Chin Med Assoc*, 2008, 71(12):605-609.
- [26] LEE KT, LEE DH, YOO BM. The prophylactic effect of somatostatin on post-therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized, multicenter controlled trial[J]. *Pancreas*, 2008, 37(4): 445-448.
- [27] KENICHIRO U, YOSHIAKI M, YASUO H, et al. Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(5):309-313.
- [28] YOO JW, RYU JS, WOO S, et al. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pancreas*, 2008, 37(4):366-370.
- [29] GIANPIERO M, SANDRO A, GIOVANNI L, et al. Efficacy of postprocedure administration of gabexate mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, controlled, multicenter study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(7):982-987.
- [30] UEKI T, OTANI K, KAWAMOTO K, et al. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a prospective, randomized trial[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(2):161-167.
- [31] FUJISHIRO H, ADACHI K, IMAOKA T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6):1065-1069.
- [32] XIONG GS, WU SM, ZHANG XW, et al. Clinical trial of gabexate in the prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(1):85-90.

- [33] TSUJINO T, KOMATSU Y, ISAYAMA H, et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(4):376-383.
- [34] ANDRIULLI A, SOLMI L, LOPERFIDO S, et al. Prophylaxis of ERCP-related pancreatitis: a randomized, controlled trial of somatostatin and gabexate mesylate 1 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(8):713-718.
- [35] ARVANITIDIS D, ANAGNOSTOPOULOS GK, GIANNOPOULOS D, et al. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(3):278-282.
- [36] POON RT, YEUNG C, LIU CL, et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2003, 52(12):1768-1773.
- [37] ANDRIULLI A, CLEMENTE R, SOLMI L, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(4):488-495.
- [38] POON RT, YEUNG C, LO CM, et al. Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49(5):593-598.
- [39] CAVALLINI G, TITTOBELLO A, FRULLONI L, et al. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy: Italian group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(13):919-923.
- [40] PERSSON B, SLEZAK P, EFENDIC S, et al. Can somatostatin prevent injection pancreatitis after ERCP? [J]. *Hepatogastroenterology*, 1992, 39(3):259-261.
- [41] GUELRUD M, MENDOZA S, VIERA L, et al. Somatostatin prevents acute pancreatitis after pancreatic duct sphincter hydrostatic balloon dilation in patients with idiopathic recurrent pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(1):44-47.
- [42] BORDAS JM, TOLEDO V, MONDELO F, et al. Prevention of pancreatic reactions by bolus somatostatin administration in patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphincterotomy[J]. *Horm Res Paedia*, 1988, 29(2/3):106-108.
- [43] BORDAS J, TOLEDO-PIMENTEL V, LLACH J, et al. Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: results of a randomized study[J]. *Gastrointest Endosc*, 1998, 47(3):230-234.
- [44] SAARI A, KIVILAAKSO E, SCHRODER T. The influence of somatostatin on pancreatic irritation after pancreatography: an experimental and clinical study[J]. *Surg Res Comm*, 1988, 2(4):271-278.
- [45] ANDRIULLI A, LEANDRO G, FEDERICI T, et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(4):624-632.
- [46] XIE Q, LEI WS, XING ZX, et al. Prophylactic Effect of Somatostatin in Preventing Post-ERCP Pancreatitis: an updated meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(6):372-378.
- [47] 潘树波, 耿小平. 生长抑素预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎效果的Meta分析[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(6):466-472.
- [48] SETA T, NOGUCHI Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(4):700-706.
- [49] ZHANG ZF, YANG N, ZHAO G, et al. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(18):2600-2606.
- [50] YUHARA H, OGAWA M, KAWAGUCHI Y, et al. Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3):388-399.
- [51] 潘慧, 张宇龙, 黄晓俊, 等. 蛋白酶抑制剂预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的Meta分析[J]. *中国内镜杂志*, 2012, 18(11):1138-1146.
- [52] 朱伊玫. 茶莫司他预防ERCP术后胰腺炎的Meta分析[D]. 南宁:广西医科大学, 2015.

(收稿日期:2018-01-08 修回日期:2018-03-08)

(编辑:孙冰)