

# 药物预防 ERCP 术后胰腺炎的进展

詹行行<sup>1,2</sup> 樊海宁<sup>2\*</sup>

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院肝胆胰外科 青海西宁 810000

**摘要：**内镜逆行胰胆管造影术（Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography, ERCP）是诊断和治疗胆管系统和胰管疾病的重要治疗方法。虽然 ERCP 的治疗成功率很高，但该手术可能会导致诸多并发症，如急性胰腺炎（PEP）、出血和穿孔<sup>[1]</sup>。其中 ERCP 术后胰腺炎（PEP）为最常见的并发症发生率约为 1.3% ~ 11.0%<sup>[2]</sup>，在高危患者中甚至可能更高。本文旨在描述药物预防 ERCP 术后胰腺炎的有效性和研究进展。为进一步推动临床 ERCP 术后使用药物预防术后胰腺炎提供理论基础。

**关键词：**内镜逆行胰胆管造影术；胰腺炎；药物

## 1 ERCP 术后胰腺炎机制

ERCP 术后 PEP 的机制一直难以有一个准确的阐明。然而，一些研究者已经确定了 ERCP 术后胰腺炎的发生与早期与腺泡细胞的病理反应有关<sup>[3]</sup>。腺泡细胞的作用是合成和分泌蛋白酶，以及刺激胆囊收缩素（CCK）的分泌。在人体的生理上，这些酶仅在小肠中起作用，但在病理条件下，这些酶将过早被激活。进而为 ERCP 术后 PEP 的药物预防提供了潜在的靶点。胰腺有多种机制来防止蛋白酶的过早激活。首先，蛋白酶被合成为无活性的前蛋白酶（酶原），并储存在称为酶原颗粒的单独隔室中，以将它们与其他腺泡细胞组分分开<sup>[4]</sup>。酶原激活会导致腺泡细胞的酶分泌的改变，从而使蛋白酶通过基底外侧膜分泌到腺泡中，导致自身消化<sup>[5]</sup>。这导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的大幅度持续升高，进而导致钙调磷酸酶激活。钙调神经磷酸酶通过 NFAT（活化 T 细胞的核因子）的去磷酸化导致炎症级联反应的活化，NFAT 从细胞溶质易位并导致基因表达。<sup>[6]</sup> 从而导致 NF-κB（κ 轻链增强子 B 的核因子）的转录，NF-κB 作为急性胰腺炎炎症的主要调节因子，导致 IL-6、TGF-β 和 IL-1B 的产生以及考克斯-2 的表达<sup>[7]</sup>。胰蛋白酶还激活细胞因子的产生，包括来自腺泡细胞以及胰腺内和循环巨噬细胞中的 TNF-α<sup>[8]</sup>。这些细胞因子上调粘附分子并触发白细胞迁移、补体激活、中性粒细胞脱粒和氧自由基的产生，从而导致进一步的胰腺腺泡损伤。这导致毛细血管通透性增加，胰腺微循环停滞，导致腺体灌注不足，pH 值降至 7.0 以下<sup>[9]</sup>。酶原活化也可能需要酸性（低 pH）环境。已发现胰蛋白酶原激活的两种主要机制，

即组织蛋白酶 B 激活和胰蛋白酶原自激活需要酸性环境<sup>[10]</sup>。此外，在两种小鼠急性胰腺炎模型（CCK 过度刺激和胆碱缺乏、蛋氨酸补充饮食）中，产生酸性空泡并导致胰蛋白酶原活化<sup>[11]</sup>。随后 Sprague-Dawley 大鼠中进行的研究表明，虽然腺泡内 pH 从 7.4 变化至 6.8 不会引起酶原活化或水肿，但它会增强雨蛙肽诱导的酶原活化和细胞损伤以及淀粉酶水平<sup>[12]</sup>。他们还表明，全身酸负荷使胰腺对雨蛙肽诱导的细胞损伤和生理剂量的 CCK 敏感，从而增加胰腺炎的潜在严重性。这表明酸负荷既可以降低急性胰腺炎的阈值，又可以增加疾病的严重程度。据推测，PEP 有多种潜在原因。与插管创伤相关的机械因素被认为会导致 Oddi 括约肌痉挛和/或水肿在胰腺口引起胰管高压，以与胆源性胰腺炎相似的方式触发胰腺炎<sup>[13]</sup>。此外，与导丝或支架的深部通道相关的胰腺直接创伤被认为会引发炎症。化学因素包括胰管中的放射性造影剂，其是酸性的，具有与导管和腺泡细胞不同的渗透压，并在这些细胞中诱导炎症<sup>[14]</sup>。这些药物也可以激活胰液中的酶。其他有可能与肠道微生物反流相关的感染性触发因素也被认为发挥了作用<sup>[15]</sup>。

## 2 药物预防

### 2.1 抗炎类药物

非甾体抗炎药（NSAIDs）如双氯芬酸或吲哚美辛，已被广泛研究用于预防 ERCP 术后胰腺炎。非甾体抗炎药（NSAIDs）能有效抑制环氧合酶和磷脂酶 A2（PLA2），在实验室研究中已证实它们能抑制胰腺炎患者血清中的 PLA2 活性，而 PLA2 是胰腺炎炎症反应的关键启动因子。NSAIDs

通过降低 PLA2 活性，阻断或减轻炎症反应链，从而减轻炎症的严重性。Hui Luo 等人<sup>[16]</sup>将接受 ERCP 的自体乳头患者以 1:1 的比例（使用计算机生成的列表）随机分配至术前通用吡哌美辛组或仅高风险患者的术后吡哌美辛组，按试验中心分层，区组大小为 10。在通用吡哌美辛组中，所有患者在 ERCP 前 30 分钟内接受单剂量（100 mg）直肠吡哌美辛。共纳入 2600 名患者被随机分配到通用的术前吡哌美辛（n=1297）或风险分层的术后吡哌美辛（n=1303）。总体而言，1297 例接受通用吡哌美辛治疗的患者中有 47 例（4%）发生 ERCP 后胰腺炎，1303 例接受风险分层艾德吡哌美辛治疗的患者中有 100 例（8%）发生 ERCP 后胰腺炎（相对风险 0.47; 95%CI 0.34 - 0.66; p<0.0001）。普通组 305 例高危患者中有 18 例（6%）发生 ERCP 术后胰腺炎，风险分层艾德组 281 例高危患者中有 35 例（12%）发生 ERCP 术后胰腺炎（p=0.0057）。在接受吡哌美辛治疗的普通组（3% [29/992]）中，ERCP 后胰腺炎的发生率也低于未接受药物治疗的风险分层艾德组（6% [65/1022]）（p=0.0003）。除胰腺炎外，通用吡哌美辛组 41 例（3%; 2 例重度）患者和风险分层艾德组 48 例（4%; 1 例重度）患者发生了不良事件。最常见的不良事件是胆道感染（22 例 [2%] 患者 vs 33 例 [3%] 患者）和胃肠道出血（13 例 [1%] vs 10 例 [1%]）。Bonna Leerhøy, BSN, 等人<sup>[17]</sup>纳入了共 400 名患者其中（双氯芬酸组，n = 182），（安慰剂组，n = 218）接受 ERCP 的自体 Vateri 乳头患者。排除有慢性胰腺炎或近期急性胰腺炎病史的患者。在内镜检查后立即给予含 100 mg 双氯芬酸的直肠栓剂。对照组 218 例患者中 ERCP 术后胰腺炎的总发生率为 32 例（14.7%），双氯芬酸组 182 例患者中有 9 例（4.9%）（P = 0.002）。对照组 218 例患者中有 22 例（10.1%）发生中度至重度胰腺炎，双氯芬酸组 182 例患者中有 8 例（4.4%）发生中度至重度胰腺炎（P = 0.036）。J.-M. Dumonceau 等人<sup>[18]</sup>纳入 NSAIDs 和安慰剂预防 ERCP 术后 PEP 疗效的随机对照试验（RCT）。评估的结局包括 PEP 的发生率、胰腺炎的严重程度、给药途径和非甾体抗炎药的类型。结果 21 项 RCT 被认为符合条件，共分析了 6854 名患者。总体而言，3427 例患者在 ERCP 前使用 NSAIDs，3427 例患者未使用这些药物（对照组）。最终，NSAIDs 组诊断出 250 例 ERCP 后急性胰腺炎，安慰剂组诊断出 407 例。NSAID 组的 PEP 风险较低（风险差（RD）：-0.05; 95% 置信区间（CI）：-0.07 至 -0.03; 需

要治疗的人数（NNT），20; P < 0.05）。与使用安慰剂相比，使用非甾体抗炎药可有效预防轻度胰腺炎（2.5 % vs. 4.1 %; 95 % CI, -0.05 至 -0.01; NNT, 33 岁; P < 0.05），但无法完全阐明中度和重度 PEP 的信息。仅直肠给药降低了 PEP 的发生率（6.8 % vs. 13 %; 95 % CI, -0.10 至 -0.04; NNT, 20 岁; P < 0.05）。所以双氯芬酸或吡哌美辛仍是有效预防 ERCP 术后 PEP 的关键药物。

## 2.2 甘油三硝酸酯（硝酸甘油）

硝酸甘油预防胰腺炎的机制可能与其能够放松 Oddi 括约肌、降低胰管内压力以及与其他药物联合使用时的协同效应有关。然而，需要注意的是，关于硝酸甘油的研究结果并不完全一致，有些研究显示其效果有限或无统计学意义，因此对于其在预防 PEP 中的作用仍需进一步的研究来明确。Yunfeng Wang<sup>[19]</sup>等人研究将吡哌美辛 + 硝酸甘油组交替应用于 ERCP 患者，观察其对胰腺炎和高淀粉酶血症的预防作用。在相同的治疗因素下，吡哌美辛 + 硝酸甘油组与 PSP 组的高淀粉酶血症发生率无显著差异。PEP 的发生率低于安慰剂组，且吡哌美辛 + 硝酸甘油组 PEP 的发生率低于 PSP 组。为了在本研究中更准确地检测 PEP 的发生，测量了  $\beta$ -内酰胺酶的浓度。先前的研究表明，在重症急性胰腺炎中， $\beta$ -内酰胺酶浓度显著升高， $\beta$ -内酰胺酶有望成为评估急性胰腺炎严重程度的新标志物<sup>[20]</sup>。硝酸甘油可降低 PEP 的发生率；然而，经皮给药无效（证据等级 1++）。可能会出现短暂时低血压和头痛等副作用。

## 2.3 生长抑素

生长抑素注射液进入人体后可在抑制环磷酸腺苷分泌的同时，降低胰腺部位血流量，抑制迷走神经的兴奋性，一方面可减少胰腺组织对淀粉酶的分泌量，降低高淀粉酶血症的发生风险，另一方面还可缓解局部炎症反应，降低术后胰腺炎的发生风险<sup>[21]</sup>。Konstantinos C<sup>[22]</sup>等人一共纳入 202 名患者进入研究：101 名患者随机接受奥曲肽（A 组），101 名患者（B 组）接受安慰剂 RCP 术后急性胰腺炎的发生率在安慰剂组有统计学显著性差异，奥曲肽组 1 例患者因过敏反应停药。奥曲肽组 ERCP 术后胰腺炎的发生率显著低于安慰剂组（2/10 [2%] vs 9/101 [8.9%]，P Z.03）。除安慰剂组 2 例（1 例中度和 1 例重度）外，所有急性胰腺炎病例均为轻度。LI-NA ZHAO<sup>[23]</sup>等人根据是否给予生长抑素分为 3 组：ERCP 术前 som 组（术前 1h 开始给予生长抑素 0.25mg/

h, 持续 24 h)、ERCP 术后 som 组(术后即刻开始给予生长抑素 0.25mg/h, 持续 24 h)和对照组(不给予生长抑素)。在总共 304 例病例中, 81 例在 ERCP 前接受了生长抑素, 126 例在 ERCP 后接受了生长抑素, 97 例未接受生长抑素。ERCP 术前应用生长抑素组 PEP 发生率为 4.9%, 对照组为 16.5% ( $P=0.017$ )。这种获益在高风险患者中显著(8.9 vs. 26.0%;  $P=0.035$ ), 但在低风险患者中不显著(0 vs. 6.4%;  $P=0.254$ )。对于高危或低危患者, 逆行胰胆管造影后生长激素抑制素对预防 PEP 无效。所以 ERCP 术前生长抑素需大剂量方可预防 ERCP 术后胰腺炎, 且对高危患者 PEP 的风险患者效果更好。

#### 2.4 抗蛋白酶药物

既往研究表明, 乌司他丁可有效预防内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)后胰腺炎。然而, 乌司他丁的常规给药不太可能具有成本效益。Ji Won Yoo, MD<sup>[24]</sup> 纳入共有 227 例患者(平均年龄 63 岁; 54% 为男性)在 ERCP 后立即随机接受安慰剂( $n=108$ )或活性药物( $n=119$ ), 并接受活性药物(100, 000 U 乌司他丁)或安慰剂。比较两组 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的发生率。胰腺炎的总体发生率为 6.2%, 安慰剂组和乌司他丁组患者在胰腺炎(5.6% vs 6.7%)、腹痛或高淀粉酶血症的发生率方面无显著差异。TAKESHI TSUJINO<sup>[25]</sup> 等人在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中, 接受首次 ERCP 的患者随机接受乌司他丁(150, 000 U)或安慰剂, 在 ERCP 前即刻静脉输注 10 分钟。所有患者在 ERCP 后至少 24 小时住院, 以评估临床症状。分别于 ERCP 术前、术后 4 小时、18 小时检测血清胰酶水平。主要终点是 ERCP 术后胰腺炎得发生率, 次要目的是高酶血症得发生率。结果: 共有 406 例患者入组(乌司他丁组 206 例, 安慰剂组 206 例。)两组在基线特征、X 线透视发现详情或内镜手术方面无差异。乌司他丁组高酶血症的发生率显著低于安慰剂组(淀粉酶,  $P.011$ ; 脂肪酶,  $P.008$ )。乌司他丁组 6 例患者和安慰剂组 15 例患者发生胰腺炎(2.9% vs. 7.4%,  $P.041$ )。两组均无重症胰腺炎病例。结论: 乌司他丁预防性短期应用可降低 ERCP 术后胰腺炎和高酶血症的发生率。

#### 2.5 肾上腺素

肾上腺素喷洒乳头可减轻乳头水肿, 从而预防 ERCP 术后急性胰腺炎的发生。局部应用肾上腺素可收缩粘膜小动脉, 但不影响小静脉。MITSUNOBU MATSUSHITA<sup>[26]</sup> 等人

在诊断性 ERCP 后, 将患者随机分为两组, 一组在乳头上喷洒 10 ml 0.02% 肾上腺素(肾上腺素组), 另一组在乳头上喷洒 10 ml 生理盐水(对照组), 并前瞻性分析了两组间 ERCP 后胰腺炎的发生率。我们记录了胰管可视化、胰腺腺泡化的存在、胰管注射次数、使用的造影剂总量和手术持续时间。结果两组在胆管和/或主胰管和副胰管的可视化、胰腺腺泡化的存在、胰管注射次数、使用的造影剂总量和手术持续时间方面没有显著差异。总体而言, 370 例患者中有 4 例(1.1%)发生 ERCP 后胰腺炎。对照组胰腺炎的发生率(4/185)高于肾上腺素组(0/185) ( $P=0.1230$ )。结论: 在乳头上喷洒肾上腺素有预防 ERCP 术后胰腺炎的趋势, 尽管由于胰腺炎的发生率较低, 其在统计学上并不显著。Behzad Hatami<sup>[27]</sup> 等人将 192 例患者随机分为 3 组: 肾上腺素组(A 组)、吡哆美辛组(B 组)和肾上腺素和吡哆美辛联合组(C 组)。手术后, 对患者进行 PEP 发展评估。结果如下: 术中将 66 例患者随机分为肾上腺素组(A 组)、吡哆美辛组(B 组)和吡哆美辛-肾上腺素组(C 组)。肾上腺素组患者的平均年龄为  $59.59 \pm 15.680$  岁, 吡哆美辛组为  $58.06 \pm 17.125$  岁, 联合用药组为  $59.62 \pm 15.369$  岁。在本研究中, 我们未观察到 3 组在性别、年龄、ERCP 前淀粉酶、脂肪酶以及患者和手术风险因素(包括胰管(PD)扩张( $p=0.404$ )、PD 插管( $p=0.329$ )和插管困难( $p=0.076$ )等)方面存在显著差异。192 例患者中有 7 例(3.6%)发生 PEP, 6 例 PEP 发生在吡哆美辛组, 1 例发生在肾上腺素组( $p=0.016$ )。单因素分析显示, 胰腺炎组和非胰腺炎组 PEP 的危险因素无显著差异。结论: 与单独给予吡哆美辛相比, 单次应用肾上腺素以及肾上腺素和吡哆美辛的组合似乎可有效减少 PEP 病例。所以预防 ERCP 后胰腺炎方面的有效性上需要更大样本量的进一步随机临床试验来验证。

#### 2.6 硫酸镁

研究表明, 胰内钙在激活胰酶方面起重要作用; 此外, 胰腺炎的发展需要升高的导管内压。硫酸镁(MS)作为钙拮抗剂和 Oddi 括约肌的肌肉松弛剂, Najmeh Aletaha<sup>[28]</sup> 等人纳入了 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间转诊接受 ERCP 的 270 例患者。他们被分为 MS(2 g)和安慰剂(生理盐水)组, 在手术前 1 小时和手术后 6 小时给药。ERCP 由胃肠病学研究员在专家医师的监督下完成。跟踪 PEP 的发生率和严重程度。MS 组有 12 例(8.9%)患者出现 PEP, 安慰剂组有

17例（12.6%）出现PEP（P值=0.33）。高危患者组PEP发生率（P值=0.017）。所以MS与安慰剂组相比，它可以显著降低干预组高危患者的PEP发生率。与安慰剂组相比，新药组的中位住院时间也显著降低。

### 2.7 利多卡因

利多卡因的局部应用可减弱肠粘膜释放的胆囊收缩素并减少Oddi痉挛的括约肌。Jeremy J Schwartz<sup>[29]</sup>等人共纳入了294名患者，其中145名患者被随机分配到利多卡因组，149名患者被随机分配到安慰剂组。没有患者失访。在患者病史或手术相关变量方面没有发现显著差异。将ERCP的患者被随机分成6组，在插管前将10 mL 1%利多卡因或生理盐水喷洒在头上。观察患者ERCP后胰腺炎的发展情况。记录患者病史和手术相关变量。利多卡因组7例患者和安慰剂组5例患者发生ERCP后胰腺炎（ $p=0.73$ ）。两组之间的插管难易程度没有差异。所以将利多卡因喷洒在头上不会降低ERCP后胰腺炎的发生率。

### 3 总结

综上所述，胰腺炎作为ERCP术后的一种并发症，存在严重后果。所以，预防胰腺炎的发生率是ERCP术后需要关注的重点问题。药物具有良好的预防效果，能够有效缓解患者的疼痛，临床应用价值显著。药物推荐非甾体类抗炎药（NSAIDs）双氯芬酸或吲哚美辛仍是有效预防ERCP术后PEP的关键药物。硝酸甘油可降低PEP的发生率；然而，经皮给药无效（证据等级1++）。可能会出现短暂性低血压和头痛等副作用。ERCP术前生长抑素需大剂量方可预防ERCP术后胰腺炎，且对高危患者PEP的风险患者效果更好。抗蛋白酶药物乌司他丁短期应用可降低ERCP术后胰腺炎发生率。肾上腺素预防ERCP后胰腺炎方面的有效性上需要更大样本量的进一步随机临床试验来验证。硫酸镁与安慰剂组相比，它可以显著降低干预组高危患者的PEP发生率。与安慰剂组相比，新药组的中位住院时间也显著降低。利多卡因喷洒在头上不会降低ERCP后胰腺炎的发生率。虽然目前ERCP应用越来越广泛，术后预防并发症的药物越来越多，但并不能完全减少其术后的并发症，所以临床医生应严格遵守手术适应症，提高自己操作技术，才能从根本上减少ERCP术后并发症。

### 4 小结和展望

本文回顾了ERCP术后胰腺炎的不同定义、影响因素、

相关并发症及不同药物预防ERCP术后胰腺炎疗效，虽然目前药物的选择越来越广泛，但在不同情况下如何选择最有效的药物仍然是摆临床医师面前的一道难题。希望未来更多的研究可以关注如何减少ERCP术后并发症及最有效的药物预防这一难题，为临床医师在ERCP术后并发症的预防提供更有效的循证医学参考。

### 参考文献：

- [1] 高福生, 张川, 展玉涛. 经内镜逆行性胰胆管造影术后并发症相关影响因素分析及防治进展 [J]. 临床荟萃, 2023, 38(06): 550-553.
- [2] 冉文斌, 李婕琳, 甘洁婷, 等. 经内镜逆行胰胆管造影术治疗肝硬化合并胆胰疾病的价值 [J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(2): 121-124.
- [3] Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, Minoli G, Crosta C, Comin U, Fertitta A, Prada A, Passoni GR, Testoni PA. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001 Feb;96(2):417-23. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03594.x. PMID: 11232684.
- [4] Gorelick FS, Thrower E. The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Nov;7(11 Suppl):S10-4. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.036. PMID: 19896090; PMCID: PMC3073378.
- [5] Scheele G, Adler G, Kern H. Exocytosis occurs at the lateral plasma membrane of the pancreatic acinar cell during supramaximal secretagogue stimulation. *Gastroenterology.* 1987 Feb;92(2):345-53. doi: 10.1016/0016-5085(87)90127-2. PMID: 3792771.
- [6] Zhang H, Neuhöfer P, Song L, Rabe B, Lesina M, Kurkowski MU, Treiber M, Wartmann T, Regner S, Thorlacius H, Saur D, Weirich G, Yoshimura A, Halangk W, Mizgerd JP, Schmid RM, Rose-John S, Alge-Hellmich H. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest.* 2013 Mar;123(3):1019-31. doi: 10.1172/JCI64931. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23426178; PMCID: PMC3582130.
- [7] Newton R, Kuitert LM, Bergmann M, Adecock IM, Barnes PJ. Evidence for involvement of NF- $\kappa$ B in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1 $\beta$ .

Biochem Biophys Res Commun. 1997 Aug 8;237(1):28–32. doi: 10.1006/bbrc.1997.7064. PMID: 9266823.

[8] Newton R, Kuitert LM, Bergmann M, Adcock IM, Barnes PJ. Evidence for involvement of NF- $\kappa$ B in the transcriptional control of COX-2 gene expression by IL-1 $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Aug 8;237(1):28–32. doi: 10.1006/bbrc.1997.7064. PMID: 9266823.

[9] Toyama MT, Patel AG, Nguyen T, Ashley SW, Reber HA. Effect of ethanol on pancreatic interstitial pH and blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Ann Surg*. 1997 Feb;225(2):223–8. doi: 10.1097/00000658-199702000-00011. PMID: 9065300; PMCID: PMC1190652.

[10] Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, Ishibashi T, Sato A, Masamune A, Matsuno S. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Jan;30(1):40–9. PMID: 15632698.

[11] Niederau C, Grendell JH. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidified compartment. *J Clin Invest*. 1988 Jan;81(1):229–36. doi: 10.1172/JCI113300. PMID: 3335639; PMCID: PMC442498.

[12] Bhoomagoud M, Jung T, Atladottir J, Kolodecik TR, Shugrue C, Chaudhuri A, Thrower EC, Gorelick FS. Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats.

[13] *Gastroenterology*. 2009 Sep;137(3):1083–92. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.041. Epub 2009 May 18. PMID: 19454288; PMCID: PMC2736307.

[14] Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Feb;3(1):32–40. doi: 10.1093/gastro/gou083. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25406464; PMCID: PMC4324870.

[15] Thaker AM, Mosko JD, Berzin TM. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Feb;3(1):32–40. doi: 10.1093/gastro/gou083. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25406464; PMCID: PMC4324870.

[16] Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M,

Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2293–2301. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30310-5. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27133971.

[17] Leerhøy B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S, Hansen MB, Jørgensen LN. Diclofenac is associated with a reduced incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: results from a Danish cohort study. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1286–90. doi: 10.1097/MPA.000000000000169. PMID: 25003219.

[18] Choi CW, Kang DH, Kim GH, Eum JS, Lee SM, Song GA, Kim DU, Kim ID, Cho M. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2009 Apr;69(4):e11–8. doi: 10.1016/j.gie.2008.10.046. PMID: 19327467.

[19] Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, Testoni PA; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy*. 2010 Jun;42(6):503–15. doi: 10.1055/s-0029-1244208. Epub 2010 May 26. PMID: 20506068.

[20] Xue LN, Wang XY, Tan Y, Lin M, Zhang W, Xu KQ. Significance of resistin expression in acute pancreatitis. *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1438–1442. doi: 10.3892/etm.2015.2270. Epub 2015 Feb 6. PMID: 25780448; PMCID: PMC4353746.

[21] Norouzi A, Ghasem Poori E, Kaabe S, Norouzi Z, Sohrabi A, Amlashi FI, Tavasoli S, Besharat S, Ezabadi Z, Amiriani T. Effect of Adding Intravenous Somatostatin to Rectal Indomethacin on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) Pancreatitis in High-risk Patients: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2023 Feb 1;57(2):204–210. doi: 10.1097/MCG.0000000000001563. PMID: 34049378.

[22] Thomopoulos KC, Pagoni NA, Vagenas KA, Margaritis

VG, Theocharis GI, Nikolopoulou VN. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2006 Nov;64(5):726-31. doi: 10.1016/j.gie.2006.03.934. PMID: 17055865.

[23] Zhao LN, Yu T, Li CQ, Lai Y, Chen QK. Somatostatin administration prior to ERCP is effective in reducing the risk of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients. *Exp Ther Med.* 2014 Aug;8(2):509-514. doi: 10.3892/etm.2014.1733. Epub 2014 May 26. PMID: 25009610; PMCID: PMC4079433.

[24] Yoo JW, Ryu JK, Lee SH, Woo SM, Park JK, Yoon WJ, Lee JK, Lee KH, Hwang JH, Kim YT, Yoon YB. Preventive effects of ulinastatin on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Pancreas.* 2008 Nov;37(4):366-70. doi: 10.1097/MPA.0b013e31817f528f. PMID: 18953247.

[25] Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H, Hirano K, Sasahira N, Yamamoto N, Toda N, Ito Y, Nakai Y, Tada M, Matsumura M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Apr;3(4):376-83. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00671-8. PMID: 15822043.

[26] Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2009;44(1):71-5. doi: 10.1007/s00535-008-2272-8. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19159075.

[27] Hatami B, Kashfi SMH, Abbasinazari M, Nazemalhosseini Mojarad E, Pourhoseingholi MA, Zali MR, Mohammad Alizadeh AH. Epinephrine in the Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: A Preliminary Study. *Case Rep Gastroenterol.* 2018 Apr 13;12(1):125-136. doi: 10.1159/000479494. PMID: 29805355; PMCID: PMC5968254.

[28] Aletaha N, Hamid H, Alipour A, Ketabi Moghadam P. Magnesium Sulfate for Prevention of Post-ERCP-Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Iran Med.* 2022 Mar 1;25(3):148-154. doi: 10.34172/aim.2022.25. PMID: 35429955.

[29] Schwartz JJ, Lew RJ, Ahmad NA, Shah JN, Ginsberg GG, Kochman ML, Brensinger CM, Long WB. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004 Feb;59(2):179-84. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02540-9. PMID: 14745389.