

· 专家论坛 · 热点对话 ·

腹部手术生长抑素类药物规范应用的研究进展

张太平¹ 陈超武² 李非³ 张群⁴ 李洪奇⁵

¹中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院基本外科, 北京 100730; ²湖南省人民医院胃肠外科, 长沙 410005; ³首都医科大学宣武医院普通外科 首都医科大学急性胰腺炎临床诊疗与研究中心, 北京 100053; ⁴北京医院医疗保险管理处, 北京 100730; ⁵北京大成律师事务所, 北京 100020

【摘要】 腹部手术作为临床常见的手术类型, 术后治疗和康复一直是外科医师高度关注的重点。生长抑素类药物常用于腹部手术后出血、门静脉高压症出血、急性胰腺炎等并发症的预防性治疗。临床实践中, 生长抑素类药物的规范应用尚存在许多问题和挑战。本文汇集国内消化外科领域著名专家及其团队、医保专家及律师, 结合各中心经验, 从不同角度探讨腹部手术后治疗和康复的重要意义以及生长抑素类药物的应用策略。张太平教授精简凝练地讲解消化道瘘的发生率及其危害, 指出“如何能够短时间内把瘘愈合”是主要康复目标且治疗方式主要为综合治疗。陈超武教授全面介绍临床实践中几个典型病例的诊断与治疗过程, 分享其团队丰富临床经验, 并提出反思性问题。李非教授从实际病例入手, 重点讲解十二指肠瘘, 包括经内镜逆行术后并发症引起的瘘, 特别强调 Stanford 分型, 以及不同分型的治疗方法。张群女士解读国家医保政策, 强调医保基金监管的重要性, 分享医疗机构自主管理的相关问题。李洪奇律师从政策导向、实践案例等方面, 就合理用药全面提出建议。

【关键词】 腹部手术; 生长抑素; 规范应用; 消化外科; 研究进展

Research advances of standardized application of somatostatin after abdominal operation

Zhang Taiping¹, Chen Chaowu², Li Fei³, Zhang Qun⁴, Li Hongqi⁵

¹Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Gastrointestinal Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China; ³Department of General Surgery, Clinical Center for Acute Pancreatitis, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; ⁴Medical Insurance Administration, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ⁵Beijing Dacheng Law Offices, Beijing 100020, China

【Abstract】 Abdominal surgery as a common type of clinical surgery, postoperative treatment and rehabilitation has always been the focus of surgeons. Somatostatin drugs are commonly used for postoperative bleeding, portal hypertension bleeding, and prophylactic treatment of complications such as acute pancreatitis. However, the standardized application of somatostatin still faces numerous challenges in clinical practice. The famous experts and their teams in the field of digestive surgery, medical insurance expert and lawyer, combined with the experience of their respective centers, under the new national medical insurance policy, explore the significance of treatment and rehabilitation after abdominal surgery and the application strategy of somatostatin drugs from different angles. Professor Zhang Taiping succinctly explained the incidence and harm of gastrointestinal fistula, pointing out that "how to heal the fistula in a short time" is the main rehabilitation goal and the treatment is mainly comprehensive treatment. Professor Chen Chaowu comprehen-

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240506-00235

收稿日期 2024-05-06

引用本文: 张太平, 陈超武, 李非, 等. 腹部手术生长抑素类药物规范应用的研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(5): 676-679. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240506-00235.



sively introduces diagnostic and treatment processes for several representative cases encountered in clinical practice while sharing his team's rich clinical experience and posing reflective questions. Professor Li Fei starts with practical cases, focusing on duodenal fistula, including fistula caused by complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special emphasis on Stanford classification and different types of treatment. Ms. Zhang Qun interprets national medical insurance policies. She emphasizes the significance of supervising medical insurance funds and shares experiences related to issues regarding autonomous management by healthcare institutions. Lawyer Li Hongqi provides comprehensive suggestions on rational use of drug based on policy guidance and practical cases.

【Key words】 Abdominal operation; Somatostatin; Standardized application; Digestive surgery; Research advances

张太平: 消化道相关手术量大, 消化道瘘是术后常见并发症, 胆瘘、胰瘘和肠瘘是其主要类型^[1]。消化道瘘病死率高, 需及时治疗, 应采用分阶段处理模式^[2]。第 1 阶段: 早期发现消化道瘘, 处理相关并发症, 比如胸腔、腹腔感染, 脏器衰竭。第 2 阶段: 处理急症以后, 主要还是营养支持, 保守治疗促进瘘口愈合。第 3 阶段: 如果是非常难以治愈的消化道瘘, 营养状况改善后需行手术治疗。消化道瘘治疗目标是在尽可能短的时间内实现瘘口愈合, 治疗方式主要为综合治疗。除患者因素外, 外科医师精细的操作、围手术期管理对于消化道瘘的预防非常重要, 还有生长抑素的应用。

药物治疗是尽早实现瘘口愈合的重要手段之一, 经典治疗药物生长抑素具有全面抑制消化液分泌, 降低引流量, 提高瘘管自然闭合率, 缩短住院时间, 提升患者生命质量, 减少治疗费用等多重优势, 广泛应用于胆瘘、胰瘘、肠瘘等消化道瘘治疗^[3-5]。以 SPEED 研究为代表的多项研究结果显示: 生长抑素可强效抑制胰腺外分泌功能, 有效预防和治疗胰瘘。对于胰十二指肠切除术后发生胰瘘的中危风险患者, 预防性使用生长抑素可降低临床相关术后胰瘘的发生率^[6-7]。综上, 生长抑素在消化道瘘中应用广泛, 其应用人群及场景应进一步细化, 加强围手术期管理, 根本控制消化道瘘。

消化道瘘多数情况下与手术操作相关, 瘘的部位和性质决定了处置方式及疾病预后转归的不同。生长抑素应用于消化道瘘患者治疗, 为临床医师提供充分的时间和空间, 能更好实现患者转归。胃术后胰瘘的预防及治疗尚待提升, 改良生长抑素类药物的使用方法和适应证, 可促进患者转归。未来期待专家学者制订生长抑素类药物在不同疾病中的应用专家共识或探索性适应证用药规范, 形成高质量的临床共识, 将进一步提高消化道瘘治疗的合

理用药水平, 保障医疗质量和医疗安全。

陈超武: 肠瘘是胃肠手术不可避免的并发症。不同的瘘表现又有差异, 临床实践中早期诊断瘘比较困难。目前普遍观点认为肠瘘需再次手术, 随着技术的革新和手段的增加, 非手术治疗(生长抑素应用于肠瘘)可取得满意疗效。肠瘘的治疗有保守治疗和手术治疗, 其中保守治疗离不开生长抑素, 可发挥至关重要的作用。

14 肽生长抑素于 1973 年首次在下丘脑发现, 约 70% 生长抑素分布于消化系统, 主要发挥抑制性生理作用^[8-10]。人工合成的 14 肽生长抑素与人体存在的生长抑素完全一致, 与 5 种生长抑素受体亚型高度亲和, 具有与天然生长抑素相同的生理机制^[11-12]。生长抑素能够抑制肠液分泌, 减少消化液外漏, 改善水、电解质紊乱, 治疗效果明显, 相较于手术治疗更简单、方便, 患者依从性更好^[3, 13]。与生长抑素类似物奥曲肽不同, 生长抑素的适应证包括肠瘘治疗, 更是多项权威肠瘘指南共识的推荐用药, 为肠瘘患者管理提供了一种有效、安全、简便的治疗选择^[14-17]。

肠瘘严重患者, 直接手术封闭可能不是最佳治疗方式, 由急变缓、由缓变安的原则比较适用。在此过程中生长抑素和营养支持都非常重要。胃肠外科中瘘最基本的治疗为通畅引流, 在此基础上加用生长抑素抑制消化液分泌, 有助于患者病情的改善, 同时在营养支持的情况下, 有助于瘘的愈合^[16, 18]。针对生长抑素在肠梗阻、淋巴瘘等的应用尚需循证医学证据及行业共识支持, 促进适当增加药物适应证, 更好地造福患者。

按病理生理学, 肠瘘分为 3 个阶段: (1) 急性期, 肠瘘容易导致腹腔感染、多脏器功能衰竭、严重出血、营养问题。该阶段重在控制腹腔感染。(2) 稳定期, 转为慢动症状态, 主要是指患者病理生理指

标变为稳定状态,大部分患者在该阶段自愈。(3)部分不能自愈的患者进入第3阶段,确定性手术。生长抑素在肠痿早期用于控制腹腔感染,在肠痿稳定期促进机体营养合成和机体愈合,甚至促进肠痿自愈。

李非:十二指肠痿,包括 ERCP 术后并发症引起的痿,CT 检查影像学判断是鉴别其与胰腺炎特别重要的手段。ERCP 术后十二指肠痿分型有很多种,Stanford 分型对临床应用非常有帮助:1 型为内镜直接造成十二指肠球后段穿孔,应积极行手术修补。2 型通常为壶腹周围穿孔,原因可能为使用电刀切开十二指肠乳头时造成损伤,引起痿。其出现时间相对较晚,而且症状容易被忽略。先做观察保守治疗,如有进展积极行手术治疗。3 型多为胆管、胰管穿刺中导丝放置不当造成穿孔。4 型患者通常无症状,复查时发现穿孔。若患者同时存在十二指肠痿、胰痿和胆痿,在充分引流、控制感染的基础上,使用生长抑素治疗非常必要,并且生长抑素也是多项胆痿、胰痿、肠痿等消化道痿指南推荐的治疗用药^[15,19-20]。

肝胆胰外科开展 ERCP 术后十二指肠穿孔严重并发症发生率较低^[21]。胰痿是肝胆胰外科手术术后最棘手的问题,常合并严重感染及出血,病死率极高^[22]。出血初期采取药物治疗,如患者具有手术干预指征应果断积极止血治疗。

生长抑素在肝胆胰围手术期的应用非常宽泛,急性胰腺炎应用生长抑素属于经验性用药^[23]。且有研究结果显示:生长抑素对于降低胰痿发生率可能意义不大,但可以降低胰痿程度^[22]。外科医师高质量的胰肠吻合以及对高危因素的预判评估是降低胰痿发生率的重要因素,遵循“消化外科道与术”原则认真开展外科决策和思考,尽量避免胰痿是外科医师的目标。

外科医师有“手术”和“药物”2 个武器:精湛的手术可降低相关并发症,但作为创伤学科,并发症不可避免,药物治疗和精细观察可进一步提高外科疗效。生长抑素核心原理是抑制消化道的分泌功能^[3,13]。门静脉高压症、出血、肝门部胆管癌大范围清扫后的乳糜痿,采用生长抑素有助于患者恢复。痿除了吻合技术以外,消化道通畅非常重要,输入通道扭转或狭窄,无论缝合技术如何,痿发生率极大提高。关于医疗保健专业人士发起的超适应证范围用药研究可采用研究性病房或病床,即选择合

适患者在专供研究项目床位及专业研究团队指导下用药,旨在探索药物针对新适应证的研究结果,最终提供循证医学证据,促进相关规范和行业标准指南等撰写制订或修订等,最终造福于广大患者。

张群:随着科技的发展及医疗需求的日益增多,医疗费用增长对医保基金使用管理带来更大压力。一方面有更多的新技术新药品等待纳入医保,另一方面还存在着浪费和“骗保”现象。如何使医保基金合理、有效和安全使用,是医保经办部门面临的重要课题。加大医保基金的监管力度是重要的方法之一,特别是《医疗保障基金使用监督管理条例》出台,使医保基金监管上升到法律层面。医疗机构在接受医保检查过程中,以查促改,规范收费行为,得到医保经办部门的普遍认可。日常管理中发生的“医保拒付”多是因为超医保适应证用药或超药品说明书用药等。例如,生长抑素的全部适应证均纳入医保报销范围,可用于上消化道出血(包括严重急性食管静脉曲张出血、胃或十二指肠溃疡出血、或并发急性糜烂性胃炎或出血性胃炎),消化道痿(包括胰、胆和肠痿的辅助治疗),胰腺术后并发症的预防和治疗以及糖尿病酮症酸中毒的辅助治疗^[1-2]。适应证覆盖范围广,利于临床综合治疗的使用。在医保“飞行检查”和专项检查中,也存在较多超说明书和医保适应证使用的现象,多家医疗机构已被追回并在年终质量考核中被核减(扣分)。因此做好日常的规范管理十分重要。综上,在支付方式改革的当下,医保基金监管更加严格和常态化,医疗机构加强自主管理,防微杜渐,忧在未萌,才会使医保政策执行到位,使医保政策更好地惠及百姓。

李洪奇:《中华人民共和国医师法》第二十九条最新规定,超说明书用药的首要条件是尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况,其次医师需要取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗^[24]。此外,医疗机构应当建立管理制度,对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核,严格规范医师用药行为。超说明书用药主要合规风险包括行政法律风险、民事法律风险和刑事法律风险。国家医疗保障局《基本医疗保险用药管理暂行办法》第二十三条中明确规定,不符合药品法定适应证及医保限定支付范围的费用,医保拒付是符合法律规定的^[25]。因此,建立医疗、医药、医保三方具有系统性、规范性

的防护体系,是防范合规法律风险的重要措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢董家鸿院士、曹晖教授、陈敏教授、陈鸣宇教授、陈汝福教授、陈亚进教授、崔云甫教授、董明教授、樊林教授、何宇教授、郭庆渠教授、胡彦锋教授、李勇教授、李元新教授、卢倩教授、秦仁义教授、沈柏用教授、盛基尧教授、项灿宏教授、姚宏伟教授、殷晓煜教授、余德才教授对该热点对话的指导和参与。

参 考 文 献

- [1] Falconi M, Pederzoli P. The relevance of gastrointestinal fistulae in clinical practice: a review[J]. Gut, 2001, 49(Suppl 4):iv2-iv10. DOI:10.1136/gut.49.suppl_4.iv2.
- [2] 李锐. 消化道瘘内镜处理[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(1):1-3. DOI:10.11768/nkjwzzzz20180101.
- [3] Corleto VD. Somatostatin and the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(1):63-68. DOI:10.1097/MED.0b013e32833463ed.
- [4] Stevens P, Foulkes RE, Hartford-Beynon JS, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of somatostatin and its analogues in the treatment of enterocutaneous fistula [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(10):912-922. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834a345d.
- [5] Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, et al. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas[J]. Can J Gastroenterol, 2004, 18(5):303-306. DOI:10.1155/2004/901570.
- [6] Cao Z, Qiu J, Guo J, et al. A randomised, multicentre trial of somatostatin to prevent clinically relevant postoperative pancreatic fistula in intermediate-risk patients after pancreaticoduodenectomy[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(10):938-948. DOI:10.1007/s00535-021-01818-8.
- [7] 国家医疗保障局. 2023 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案[EB/OL]. (2023-06-29) [2024-05-06]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/6/29/art_109_10921.html.
- [8] Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects[J]. Gut, 1994, 35(3 Suppl):S1-S4. DOI:10.1136/gut.35.3_suppl.s1.
- [9] Shulkes A. Somatostatin: physiology and clinical applications[J]. Baillieres Clin Endocrinol Metab, 1994, 8(1):215-236. DOI:10.1016/s0950-351x(05)80232-0.
- [10] Van Op den Bosch J, Adriaansen D, Van Nassauw L, et al. The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review[J]. Regul Pept, 2009, 156(1-3):1-8. DOI:10.1016/j.regpep.2009.04.003.
- [11] Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, et al. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 198(2):605-612. DOI:10.1006/bbrc.1994.1088.
- [12] Neubig RR, Spedding M, Kenakin T, et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology[J]. Pharmacol Rev, 2003, 55(4):597-606. DOI:10.1124/pr.55.4.4.
- [13] MERCK. 注射用生长抑素说明书[EB/OL]. [2021-09-19]. <https://www.hastenpharma.com/upload/2023-05/168388364584835600.pdf>.
- [14] Kumpf VJ, de Aguilar-Nascimento JE, Diaz-Pizarro Graf JI, et al. ASPEN-FELANPE clinical guidelines[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(1):104-112. DOI:10.1177/0148607116680792.
- [15] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组, 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 完全腹腔镜胃癌手术消化道重建专家共识及手术操作指南(2018 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(8):833-839. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.08.01.
- [16] 中国医师协会外科学分会肠瘘外科医师委员会. 中国克罗恩病并发肠瘘诊治的专家共识意见[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(12):1337-1346. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.002.
- [17] Sobocki J, Jackowski M, Dziki A, et al. Clinical guidelines for the management of gastrointestinal fistula-developed by experts of the Polish Surgical Society[J]. Pol Przegl Chir, 2021, 93(4):57-69.
- [18] 胡石奇, 刘振邦, 陈熙文, 等. 生长抑素对腹部手术后早期肠内营养支持影响的临床观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(4):266-269. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118. 2010. 04.009.
- [19] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会内镜医师分会, 北京医学会消化内镜学分会. 中国胆胰消化内镜诊治专家共识(2020, 北京)[J]. 中华消化内镜杂志, 2021, 38(3):186-194. DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20201208-00951.
- [20] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺疾病专业委员会, 中华外科杂志编辑部. 胰腺术后外科常见并发症防治指南(2022)[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(7):e1-e18. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20230419-00173.
- [21] Alkhateeb HM, Aljanabi TJ, Al-Azzawi KH, et al. Huge biloma after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary sphincterotomy[J]. Int J Surg Case Rep, 2015, 16:7-11. DOI:10.1016/j.ijscr.2015.08.039.
- [22] 刘亮, 徐志航, 王文权, 等. 精准联合综合策略防治胰十二指肠切除术后胰瘘[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5):657-662. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20230401-00143.
- [23] Li J, Wang R, Tang C. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis-basic and clinical studies for three decades[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(16):1594-1601. DOI:10.2174/138161211796196936.
- [24] 国家医疗保障局. 基本医疗保险用药管理暂行办法[EB/OL]. (2020-07-31) [2024-05-06]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/7/31/art_37_3387.html.
- [25] 全国人民代表大会. 中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2024-05-06]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/202108/t20210820_313104.html.