

· 临床研究 ·

慢性胰腺炎的外科诊治体会

黄继超,徐冬,陆子鹏,张凯,苗毅,蒋奎荣*

南京医科大学第一附属医院胰腺中心,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨不同手术方式治疗慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)的安全性和有效性。方法:对2009年1月—2017年12月南京医科大学第一附属医院手术治疗的121例慢性胰腺炎患者临床资料进行回顾性分析。所有患者均由术后病理确诊并全部行外科手术治疗。其中,男91例(75.2%),女30例(24.8%),平均年龄(49.6 ± 11.8)岁。手术方式包括25例(20.7%)行单纯胰管引流术(Partington术);50例(41.3%)行胰腺切除手术,46例(38.0%)行联合手术方式(胰腺切除+引流术)。结果:胰腺切除术患者与联合手术患者比较,总体并发症发生率高(46.0% vs. 15.2%, $P=0.002$)、术后出血风险高(14.0% vs. 0%, $P=0.008$);91例(75.2%)获得有效随访信息,死亡8例(8.8%)。患者的总体疼痛评分为0(0, 11.25)分,生活质量总体评分80.0(80.0, 90.0)分,组间比较,差异不具有统计学意义。结论:不同手术方式治疗CP绝大部分患者能获得较为满意的腹痛缓解和生活质量,因此,CP的外科治疗应当以病理学形态为基础,在排除恶变可能后,依据胰腺形态、病灶特点,同时结合术者的经验,确定适当的切除范围、引流方式,遵循个体化原则,选择最优化的术式。

[关键词] 慢性胰腺炎;外科治疗;疗效

[中图分类号] R657.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)08-1202-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190820

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是指各种病因所致的胰腺组织慢性进行性炎症性疾病,其典型的病理特征包括胰腺萎缩,呈不规则结节样硬化,胰管狭窄伴节段性扩张,伴有胰管结石、假性囊肿形成。临床主要表现为反复发作的上腹部疼痛和胰腺内、外分泌功能不全。CP的治疗目前可以选择药物、内镜及外科手术等多种手段,外科治疗占据着非常重要的地位。但外科治疗术式繁多,如何正确把握手术指征,评价各手术方式相对风险及治疗效果,尚缺少大宗的病例报道。本文回顾性分析行手术治疗的CP患者,总结分析其临床病例特征、诊治经过,拟为CP的外科治疗提供相关经验。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2009年1月—2019年10月南京医科大学第一附属医院胰腺中心行手术治疗的121例CP患者资料。纳入排除标准:①病理学诊断为慢性胰腺

炎;②在本中心行外科手术治疗;③排除仅行胰腺穿刺活检手术及假性囊肿内引流的患者。

手术指征:①引流术(胰管-空肠侧侧引流术, Partington术):主胰管扩张伴胰管结石,可伴有主胰管狭窄,不伴有炎性肿块;②切除手术:合并胰腺炎性肿块或多发性分支胰管结石难以取尽者,伴胆管和(或)十二指肠梗阻,怀疑合并恶性病变需要行根治性切除;③切除+引流:同时合并有上述两种情况。

1.2 方法

分析指标主要包括:①一般情况:年龄、性别、症状、合并症等;②术中情况:术中失血量、手术方式;③围手术期主要并发症情况:胰瘘、出血、胃排空障碍(DGE)、腹腔感染等;④术后病理、随访结果。胰瘘、胆瘘、术后出血、DGE的诊断采用国际胰腺外科研究小组(International Study Group on Pancreatic Surgery, ISGPS)诊断标准,并进行严重程度分级。按照2016年ISGPS胰瘘定义^[1],胰瘘纳入更具临床意义的B级、C级胰瘘,排除A级生化瘘。

采用电话方式进行随访,随访内容包括:①疼痛评分采用Izbicki疼痛评分系统^[2],该系统包括疼痛频率、疼痛VAS得分、口服止痛药物及劳动能力丧失4个部分。生活质量评分采用欧洲癌症研究与

[基金项目] 江苏省临床前沿技术(BE2016788);江苏省医学重点人才(ZDRCB2016004)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jiangkuirong@163.com

治疗组织生活质量调查问卷(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC-QLQ-C30)评分系统^[3],该评分系统涵盖对各项功能、症状以及总体生活质量的评定。各个项目得分为0~100分,为各个子项目得分之和/子项目数。在功能指标中得分越高,表示该功能越好,在症状指标中得分越高,则表示症状越明显。随访时间截至2019年3月。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素ANOVA检验;非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验;计数资料用率和百分比表示,组间比较采用卡方检验或者Fisher确切概率法。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入CP患者121例,所有患者均为慢性

胰腺炎初次手术治疗,其中,男91例(75.2%),女30例(24.8%),男女比例3.03:1。年龄范围12~75岁,平均年龄(49.6±11.8)岁。上腹部疼痛96例(79.3%),为最常见症状,腰背痛31例(25.6%),腹泻21例(17.4%),体重下降35例(28.9%),黄疸20例(16.5%),10例(8.3%)患者体检发现胰管结石就诊。合并糖尿病43例(35.5%)、高血压25例(20.7%),既往有长期吸烟史48例(39.7%),长期饮酒史45例(37.2%)。18例(14.9%)患者既往有胆囊切除史。

2.2 手术方式及围手术期并发症情况

121例均行外科手术治疗(表1),25例(20.7%)行引流术。50例(41.3%)行胰腺切除手术,包括胰十二指肠切除术35例(28.9%)、远端胰腺切除12例(9.9%)、全胰切除2例(1.7%)及中段胰腺切除1例(0.8%)。46例(38.0%)接受了联合手术方式(胰腺切除+引流术),包括Beger术2例(1.7%),Frey术23例(19.0%),Berne术18例(14.9%),Puestow术3例(2.5%)(Puestow术过程上更接近联合术式,故归入联合术式)。121例平均手术时长(225.4±91.0)min,术中出血量100(100~300)mL,19例(15.7%)术中需输

表1 不同手术方式术中情况

手术方式	n	手术时长(min)	术中出血(mL)	输红细胞悬液[n(%)]	输红细胞悬液量(U)	是否输血浆[n(%)]	输血浆量(mL)
引流手术	25	162.8±42.3	100(100~150)	0(0)	—	0(0)	—
切除手术	50	271.0±95.4	225(100~600)	17(34.0)	4.0(2.0,5.0)	15(30)	400(340,750)
联合手术	46	209.6±80.3	100(100~200)	2(4.3)	3.0(2.0,-)	2(4.3)	290(395,-)

注红细胞悬液,平均输注(3.9±1.9)U。17例(14.0%)术中需输注血浆,平均输注(487.6±188.9)mL。

121例总体并发症发生率31.4%。包括胰瘘17例(14.0%),均为B级胰瘘。术后出血10例(8.3%),其中A级2例,B级6例,C级2例,10例均为腹腔出血。胃排空障碍7例(5.8%),其中A级1例,B级4例,C级2例。其他并发症包括乳糜瘘6例(5.0%),切口感染4例(3.3%),腹腔感染5例(4.1%)。二次手术2例(1.6%),1例因术后出血,另1例因术后发生肠扭转导致。无院内死亡病例。不同手术方式并发症发生情况比较详见表2。结果发现,总体并发症发生率、术后出血发生率存在统计学差异,进一步两两比较发现,胰腺切除手术组与联合手术方式组患者比较,总体并发症发生率高(46.0% vs. 15.2%, $P=0.002$),术后出血风险高(14.0% vs. 0%, $P=0.008$),差异具有统计学意义。

2.3 术后病理及生存随访

中位随访时间为43.5(26.8,68.5)个月,121例

中,91例获得有效随访信息(75.2%)。术后病理显示6例(5.0%)为CP合并恶性变,无合并高度不典型增生。6例恶变患者中,3例行胰十二指肠切除术,2例行全胰切除术,1例行Puestow术。术后随访3例失访,2例死亡,1例(全胰切除术后)目前已存活38个月,仅该患者行辅助化疗。另有2例(1.7%)在随访过程中发生恶变,2例手术方式分别为Frey术和Berne术。2例发现恶性变后均未获得再次手术治疗,1例Berne术后接受正规姑息性化疗,已死亡,存活时间18个月。另1例未获得随访信息。此外,另有6例在随访过程发生死亡,2例死亡原因主要为高血糖所致相关并发症,其他患者原因不详。

2.4 患者术后疼痛及生活质量评估

患者的总体疼痛评分为0(0,11.25)分,96例术前明显伴有腹痛者中,失访及死亡26例,在余下的70例中,35例(50.0%)疼痛完全缓解,30例(42.9%)疼痛有较大程度缓解,但仍有慢性腹痛,现疼痛评分11.3(11.3~18.1)分,1例术后无明显缓解,现疼痛

表2 不同手术方式术后并发症发生情况比较

[n(%)]

术后并发症	总体	引流手术(n=25)	切除手术(n=50)	联合手术(n=46)	P值
总体并发症	38(31.4)	8(32.0)	23(46.0)	7(15.2)	0.005
胰瘘	17(14.0)	3(12.0)	11(22.0)	3(6.5)	0.098
出血	10(8.3)	3(12.0)	7(14.0)	0(0)	0.016
DGE	7(5.8)	1(4.0)	4(8.0)	2(4.3)	0.786
乳糜漏	6(5.0)	0(0)	5(10.0)	1(2.2)	0.140
腹腔感染	5(4.1)	2(8.0)	3(6.0)	0(0)	0.179
切口感染	4(3.3)	1(4.0)	1(2.0)	2(4.3)	0.834
再次手术	2(1.6)	2(8.0)	0(0)	0(0)	0.071

评分为72.5分。另5例术前无腹痛,术后出现慢性腹痛,现疼痛评分17.5(13.8~21.9)分。

在访患者的生活质量总体评分80.0(80.0,90.0)分,其中各项评分包括:功能评分100.0(90.0,100.0)分,症状评分9.1(0,21.4)分,医疗负担0(0,0)分,担心身体健康0(0,50.0)分。术前无糖尿病者78例,获得随访58例,术后新发糖尿病15例(25.9%),其中通过胰岛素注射控制血糖5例(33.3%),口服降糖药物3例(20.0%),仅进行饮食调整7例(46.7%),目前该部分患者血糖水平为(8.3±2.4)mmol/L。43例患者术前有糖尿病,获得随访25例,9例(36.0%)术后较前加重,主要表现为血糖控制不佳,术前口服药物或胰岛素注射剂量较术后显著增加,目前该部分患者血糖水平为(11.4±3.7)mmol/L。在获得随访71例中新发脂肪泻37例(52.1%),其中33例

(89.2%)使用胰酶替代治疗,使用胰酶剂量0.9(0.8,0.9)g/d(0.15g,相当于胰脂肪酶10000欧洲药典单位、胰淀粉酶8000欧洲药典单位、胰蛋白酶600欧洲药典单位)。

不同手术方式随访结果详见表3。接受不同手术方式的患者,总体疼痛评分、生活质量评分差异均不具有统计学差异。此外,合并恶性变的CP患者与其余患者相比,生活质量评分、功能评分、症状评分、医疗负担、担心身体健康、糖尿病和胰酶补充情况差异同样不具有统计学意义。

3 讨论

CP的治疗原则是去除病因,控制症状,改善胰腺内、外分泌功能不全,防治并发症和提高生活质量等。手术干预时机仍存争议,尽管目前“保守-内

表3 不同手术方式手术效果情况比较

项目	总体(n=83)	引流手术(n=16)	切除手术(n=35)	联合手术(n=32)	P值
疼痛评分(分)	0(0,11.25)	0(0,0)	11.3(0,12.8)	0(0,13.8)	0.055
新发脂肪泻[n(%)]	37(44.6)	5(31.3)	16(45.7)	16(50.0)	0.334
补充胰酶[n(%)]	33(39.8)	5(31.3)	16(45.7)	12(37.5)	0.895
补充剂量(g)	0.9(0.8,0.9)	0.9(0.8,0.9)	0.9(0.5,0.9)	0.9(0.9,0.9)	0.547
新发糖尿病[n(%)]	15(18.1)	1(6.3)	6(17.1)	8(25.0)	0.315
最高空腹血糖(mmol/L)	8.3±2.4	6.6	7.5±2.6	9.0±2.3	0.450
饮食控制[n(%)]	7(8.4)	1(6.3)	2(5.7)	4(12.5)	0.407
药物控制[n(%)]	3(3.6)	0(0)	1(2.9)	2(6.3)	0.538
胰岛素控制[n(%)]	5(6.0)	0(0)	3(8.6)	2(6.3)	0.314
糖尿病加重[n(%)]	9(10.8)	2(12.5)	4(11.4)	3(9.4)	0.542
最高空腹血糖(mmol/L)	11.4±3.7	11.8±1.8	12.8±5.3	9.4±1.3	0.839
生活质量					
功能评分	100.0(90.0,100.0)	100.0(100.0,100.0)	100.0(90.0,100.0)	100.0(96.0,100.0)	0.137
症状评分	9.1(0,21.4)	0(0,17.1)	11.4(2.9,25.7)	9.1(1.6,18.8)	0.195
医疗负担	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0.335
担心身体健康	0(0,50.0)	0(0,35.0)	0(0,50.0)	0(0,50.0)	0.908
总体生活质量	80.0(80.0,90.0)	90.0(80.0,90.0)	80.0(80.0,90.0)	80.0(77.5,86.3)	0.281

镜-手术”的升阶梯方案仍然是CP治疗的主流观点,但有部分学者认为,早期手术干预有更大可能使腹痛获得长期缓解。因此,目前CP的手术指征主要包括:顽固性疼痛经药物、内镜治疗不能好转;胰管狭窄、胰管结石导致胰管梗阻;并发胆道梗阻、十二指肠梗阻、胰源性门静脉高压、胰腺假性囊肿;以及不能排除恶性病变可能。

CP外科治疗的理想手术方式应当能够达到缓解腹痛,解除胆胰管梗阻的目的,同时也要尽可能保留正常胰腺组织,最大程度延缓胰腺内外分泌功能不全的进展。CP的手术方式纷繁多样,单纯以缓解疼痛为目的的神经切断术因远期止痛效果不理想目前已较少开展,其他手术过程可以归结为炎性肿块的切除以及胰管的通畅引流,基于此将手术方式分为3类,即:胰管引流术、切除性手术以及联合手术(胰腺切除+胰管引流术)。

Partington术是单纯胰管引流术的经典术式,对于仅有胰管狭窄、梗阻的患者临床应用较为广泛,本研究中121例患者中有25例行Partington术,约占总数的20%。Partington术由Puestow术发展而来,Puestow术的主要手术过程包括:胰管纵行切开减压+胰尾及脾脏切除、胰管-空肠侧侧吻合,但因其未能最大限度地保留胰腺组织,同时因胰头疼痛起搏点的存在导致术后疼痛发生率较高,故逐渐被Partington术取代。Partington手术过程相对简单,操作的关键点在于主胰管的切开须达到足够的长度,充分解除狭窄与梗阻,达到不切除胰腺组织同时缓解疼痛的目的。对于不伴有炎性肿块患者,单纯引流即可获得较好疗效。

胰腺切除术多指胰腺规则性切除手术,包括:胰十二指肠切除、胰体尾切除、中段胰腺切除以及全胰切除。胰腺切除术主要适用于CP伴有较大炎性肿块的治疗,尤其适用于压迫胰管、十二指肠引起的梗阻或疼痛。此外,对于难以排除恶变可能的CP也应当按胰腺癌根治术的要求,清扫相应范围淋巴结。本研究中,41.3%的患者行胰腺切除术,尤以胰十二指肠切除术居多(27.8%),随访结果表明,其手术疗效确切,术后长期疼痛完全缓解率约为60%,仍有疼痛者疼痛评分也较低,为11.3~20.0分。胰腺切除术后的近期、远期并发症亦是不可忽视的问题,本研究中,胰腺切除术与切除+引流术患者比较,总体并发症发生率高(46.0% vs. 15.2%, $P=0.002$)、术后出血风险高(14.0% vs. 0%, $P=0.008$),但严重并发症发生率(C级胰瘘、C级出血、再次手

术等)较低,表明随着外科技术的进步以及围手术期并发症处理水平的提高,尤其在一些常规开展胰腺切除手术的中心,该类手术的严重并发症发生率和死亡率都已显著降低,手术安全性显著提高^[4]。2017年1项随机对照试验(RCT)研究显示,在CP患者中规则性切除和保留脏器功能切除术患者的生活质量没有显著差异,既往保留脏器功能切除术的优势在该研究并未得到印证^[5],以Whipple术为代表的胰腺切除仍然在CP的外科治疗中承担了重要角色。

结合了切除和引流术的联合术式在方法、技术的选择上更为灵活。在进行胰腺切除的过程中不再受规则性切除的限制,根据病灶的特点,合理选择切除范围。其手术方式主要包括:Beger术、Frey术以及Berne术。Beger术即保留十二指肠的胰头切除术,于胰颈部肠系膜上静脉或门静脉前方切断胰腺,切除大部分胰头组织,分别行胰颈部残端及胰头创面Roux-en-Y吻合。主要适用于胰头肿块较大的CP患者,该术式与胰十二指肠切除术相比,手术效果与并发症情况相当,但在术后生活质量及住院天数方面更有优势^[5]。国内常用的改良术式指切除更多的胰头组织,仅行胰颈部残端吻合。本研究中Frey术、Berne术开展较多,分别为23例(18.3%)和18例(14.3%)。Frey术在Beger术的基础上提出,其切除范围更为灵活,强调切除胰头腹侧的胰腺组织而不离断胰颈部的同时纵行切开主胰管,并行空肠与胰管、胰腺创面吻合,加强引流效果。同时研究显示,Frey术与Whipple术治疗CP都能获得满意的镇痛效果以及显著改善生活质量,但长期随访发现Frey术患者总体生存时间显著延长[(14.5 ± 0.8)年 vs. (11.3 ± 0.8)年, $P=0.037$]^[6]。Berne术仅行胰头组织的切除及吻合,确保胆胰管的通畅引流,相对Beger术,无需离断胰颈,适合胰颈后面广泛粘连形成而无法行隧道式分离的病例,与Frey术相比,无需进行胰管的纵行切开,手术过程更为简单,并发症发生率更少,而手术效果与Beger术和Frey术接近^[7-8]。1项10年随访的RCT研究表明,Berne术与Beger术术后生存质量不存在显著差异,但Berne术短期获益包括手术时间、住院时间等较Beger术而言更为显著^[9]。本研究中18例Berne术患者,术后并发症发生率低于其他术式,而腹痛缓解率与其他术式相当。

流行病学研究发现CP患者罹患胰腺癌风险较常人增加了14.4~27.7倍^[10]。Midha等^[11]对402例

CP患者平均随访16年后,最终有5例确诊为胰腺癌,其胰腺癌标准化发病率为121。本研究中术后病理提示有6例(5.0%)出现恶变,随访过程中2例(1.7%)发生恶变。显然,CP是胰腺癌发病的危险因素,但CP患胰腺癌的绝对风险不高,仅约5%的非遗传性CP患者经20年左右发展成为胰腺癌^[12],因此目前暂不推荐对CP患者常规进行胰腺癌筛查。但肿块型胰腺炎与胰腺癌鉴别困难,指南建议3个月随访1次,如无异常可延长随访时间。同时一项包含22项研究的Meta分析结果显示,遗传型的CP罹患胰腺癌的相对风险度为69.0(95%CI: 37.0~218.0),显著高于普通人^[14],建议对于CP患者应当仔细询问其家族病史,对有遗传病史的患者进行密切随访。

综上所述,不同手术方式治疗CP患者绝大部分能获得较为满意的腹痛缓解和生活质量,尤其对于不伴炎性肿块的CP患者仅行引流手术即可获得较好的手术效果。因此,CP的外科治疗应当以病理学形态为基础,在排除恶变可能后,依据胰腺形态、病灶特点,同时结合术者的经验,确定适当的切除范围、引流方式,遵循个体化原则,选择最优化的术式。

[参考文献]

- [1] Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after[J]. *Surgery*, 2017, 161(3):584-591
- [2] Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, et al. Quality of life in chronic pancreatitis--results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas [J]. *Pancreas*, 1995, 11(1):77-85
- [3] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85(5):365-376
- [4] 杨雨,吴宝强,蔡辉华,等. 保留幽门的胰十二指肠切除术与传统胰十二指肠切除术治疗胰腺疾病及壶腹周围癌的术后恢复情况对比分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10):1435-1438
- [5] Diener MK, Huttner FJ, Kieser M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10099):1027-1037
- [6] Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, et al. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(5):815-820
- [7] Muller MW, Friess H, Leitzbach S, et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis[J]. *Am J Surg*, 2008, 196(3):364-372
- [8] Koninger J, Seiler CM, Sauerland S, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection - a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764) [J]. *Surgery*, 2008, 143(4):490-498
- [9] Klaiher U, Alldinger I, Probst P, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification [J]. *Surgery*, 2016, 160(1):127-135
- [10] Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(12):699-708
- [11] Midha S, Sreenivas V, Kabra M, et al. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis Is a strong risk factor for pancreatic cancer [J]. *Pancreas*, 2016, 45(10):1478-1484
- [12] Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection [J]. *Best practice & research Clinical Gastroenterology*, 2010, 24(3):349-358

[收稿日期] 2019-03-27