

# 胰体尾切除术后胰漏的危险因素及防治的研究进展

岳夏宇 综述 修典荣\* 审校

(北京大学第三医院普外科,北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)11-1032-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.11.018

胰腺手术是普通外科领域高难度手术之一,其中胰体尾切除术(distal pancreatectomy, DP)用于治疗胰腺体、尾部良、恶性肿瘤,以及慢性胰腺炎等疾病。随着手术技术的发展和医疗水平的提高,DP的安全性相较以往越来越高,术后死亡率不断下降,但术后胰漏(postoperative pancreatic fistula, POPF)作为DP术后并发症之一,发生率较高,文献报道DP术后胰漏发生率高于胰十二指肠切除术<sup>[1,2]</sup>。如何有效防治DP术后胰漏是胰腺外科面临的一大问题。本文对DP术后胰漏的危险因素及防治进行文献总结。

## 1 胰漏的定义

胰漏是胰液的非生理性外漏,主要是由于胰腺导管系统的完整性遭到破坏,主胰管或分支胰管的破裂或断裂,从而导致胰液出现非生理途径外流。2000年以前,关于胰漏的使用了多达20余种不同的定义<sup>[3]</sup>。鉴于胰漏定义和分类的混乱,2005年,国际胰漏研究小组(International Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF)提出胰腺术后胰漏的定义<sup>[4]</sup>,即术后第3或3天以上,任何可测量的引流液淀粉酶含量高于血清淀粉酶正常水平的3倍,同时还将POPF划分为A、B、C三个等级,其中B、C级胰漏不仅有症状性,而且需要治疗性干预,也可称为临床相关胰漏。2016年国际胰腺外科研究小组(International Study Group of Pancreatic Surgery, ISGPS)对2005年胰漏定义基础上进行修订和更新<sup>[5]</sup>,其中A级胰漏对临床无明显影响,被定义为生化漏,不再诊断为胰漏,新定义更加强调胰漏对临床产生的影响。

## 2 DP术后胰漏的危险因素

POPF的危险因素分为两类:与患者相关的因素和与手术相关的因素。研究人员通过各种回顾性、meta分析等方式进行了诸多研究,许多患者相关因素已被报道为DP术后胰漏的危险因素,包括但不限于性别<sup>[6]</sup>、年龄<sup>[7]</sup>、高的体重指数<sup>[7,8]</sup>、白蛋白水平低<sup>[7,9]</sup>、质地软的胰腺<sup>[8,10]</sup>、糖尿病<sup>[2,11]</sup>、慢性胰腺炎<sup>[12]</sup>等。其中一些危险因素,比如体重指数较高、白蛋白水平低,是较多研究均报道的POPF发生的危险因素<sup>[7,9,13,14]</sup>。但仍有许多因素是否为胰漏发生的危险因素还存在争议。比如年龄, Kleeff等<sup>[15]</sup>报道年龄在50岁以下的患者POPF发生的风险降低,但有文献<sup>[7,16]</sup>报道年龄偏小会增加POPF的风险。Distler等<sup>[12]</sup>124例的单中心研究结果显示,慢性胰腺炎是发生POPF的独立危险因素( $P=0.007$ ),但meta分析结果显示较多的研究支持慢性胰腺炎与POPF的发生并无明显关系<sup>[13]</sup>。张浩等<sup>[9]</sup>对150例DP进行回顾性分析,结果显示肿瘤为恶性是DP术后发生严重胰漏的独立危险因素( $OR=4.125, P<0.05$ )。Mendoza等<sup>[8]</sup>143例的回顾性研究中未显示胰腺肿瘤的病理类型与腹腔镜DP术后胰漏的发生存在统计学相关。

与手术相关的因素,包括手术时间延长<sup>[11,13]</sup>、术中出血量多<sup>[13,15,17]</sup>、脾脏切除与否<sup>[18,19]</sup>、残余胰腺体积<sup>[20]</sup>、血管切除<sup>[7,21]</sup>、淋巴结清扫<sup>[21]</sup>等。手术时长及术中出血量是手术常规数据,尽管系统回顾和meta分析认为手术时长较长和术中出血量较大可能会增加POPF的风险<sup>[13]</sup>,但一些大样本研究认为手术时间和术中出血量与POPF的发生无显著关

\* 通讯作者, E-mail: xiudianrong@163.com

系<sup>[7,15]</sup>。关于脾脏切除是否对 POPF 的发生产生影响, Pendula 等<sup>[19]</sup>报道保留脾脏的手术时间更短, 脾切除术导致更多的术中出血量(600 ml vs. 350 ml,  $P < 0.01$ )。然而, 不少研究显示保脾并不一定使手术时间缩短和术中出血量减少, 反而有所增加<sup>[13,22]</sup>。对于联合血管切除或多器官切除对 POPF 的影响也有报道<sup>[21,23]</sup>, 虽然报道称其会影响 POPF 的发生, 但案例较少。

总体而言, 影响 DP 术后胰漏的因素众多, 与患者相关的因素多是客观因素, 临床上无法改变, 且诸多因素之间可能会互相影响, 因此, 不同研究的结论存在差别。手术操作和预防性操作相关, 比如胰腺断端的处理、吻合器闭合、胰肠吻合术、生长抑素类似物、引流管放置, 将在下文中讨论。

### 3 胰漏防治的策略

#### 3.1 胰腺断端的处理

对胰腺残端的处理是胰漏防治的重点之一。目前胰腺残端处理方式有手工缝合、闭合器、胰肠吻合、残端主胰管结扎、自身组织包裹、生物蛋白胶封闭等多种方式单独或联合使用。手工缝合是胰体尾切除术中最为经典、传统的胰腺断端闭合方式, 包括但不限于普通间断/连续缝合、U 形缝合等。手工缝合不宜过于密集, 会影响残端血运; 结扎不宜过紧或过松, 过紧容易导致胰腺实质发生撕裂, 过松则可能导致胰腺断面闭合不良, 以上均会增加 POPF 及其他并发症的发生几率。

1996 年 Gagner 等<sup>[24]</sup>和 Cuschieri 等<sup>[25]</sup>报道腹腔镜胰体尾切除术(laparoscopic distal pancreatectomy, LDP)。随着腹腔镜技术的发展, 腹腔镜技术在各类胰腺手术中的应用渐趋成熟。因腹腔镜下缝合、打结具有一定的操作难度, 故在腹腔镜手术过程中, 多数外科医师采用机械闭合来处理胰腺断面。闭合器处理胰腺断端在多个研究中被证实能够降低 POPF 的发生率<sup>[7,11,26]</sup>。但也有研究者对于闭合器降低 POPF 发生的有效性提出质疑。Kawai 等<sup>[27]</sup>研究证实使用生物可吸收材料的增强型闭合器在闭合胰腺残端是安全的, 但并未得出其减少术后临床相关胰漏发生率的确切疗效[闭合器组 37.7% (23/61) vs. 胰肠吻合组 38.7% (24/62),  $P = 0.332$ ]。Kondo 等<sup>[28]</sup>研究显示增强型闭合器并不能显著降低 DP 术后胰漏发生率[实验组 16.3% (10/61) vs. 对照组 27.1% (16/59),  $P = 0.15$ ]。在使用闭合器时, 需要考虑到的一个重要因素就是胰腺的厚度, 其会对闭

合器的使用产生影响, 胰腺越厚则闭合器对胰腺断端的封闭效果越差<sup>[29]</sup>, 使用闭合器时要使闭合器的规格与胰腺厚度相匹配。当胰腺断端厚度小于 14mm 时, 增强型闭合器可以明显降低 POPF 的发生[实验组 4.5% (2/44) vs. 对照组 21.0% (8/38),  $P = 0.01$ ]<sup>[28]</sup>。

有研究者探讨将胰腺残端与胃肠道进行吻合, 试图降低 POPF 的发生率。Wagner 等<sup>[30]</sup>将胰腺残端与空肠行 Roux-en-Y 吻合, 并与手工关闭胰腺断端(对照组,  $n = 20$ )比较 POPF 发生率, 23 例采用此方法无一例发生 POPF, 对照组 4 例发生 POPF, 但由于样本数太少, 差异无统计学意义, 但此方法延长手术时间, 存在降低 POPF 发生率的可能性。Klein 等<sup>[31]</sup>进行一项单中心研究, 分析胰胃吻合及胰肠吻合与胰腺残端直接关闭对 DP 术后胰漏的影响, 结果表明吻合组 POPF 发生率较低[吻合组 11% (5/47) vs. 直接关闭组 22% (33/151)], 但吻合组术后出血发生率较高[吻合组 11% (5/47) vs. 直接关闭组 7% (11/151)]。Uemura 等<sup>[32]</sup>比较 36 例胰胃吻合(胰管对黏膜)与 37 例手工缝合, 胰胃吻合组与手工缝合组相比, 不仅平均手术时间延长(268 min vs. 197 min,  $P < 0.001$ ), 而且并未降低 POPF 发生率(7/36 vs. 7/37,  $P = 1.000$ )。

组织粘合剂在胰腺外科的使用最早由 Kram 等<sup>[33]</sup>描述, 他们将组织粘合剂应用于胰腺创伤性病变、手工缝合后的区域及胰腺吻合口处, 收到良好的治疗效果。随着生物材料科学的发展, 各种组织粘合剂、手术贴片等的出现, 被认为可以加固胰腺残端的封闭, 从而改善 POPF 的发生。3 项 RCT 和 1 项 meta 分析证明外科手术贴片加固胰腺残端的效果<sup>[34-37]</sup>, Park 等<sup>[34]</sup>报道使用外科手术贴片加固胰腺残端的实验组与对照组相比, 平均手术时间(159.4 min vs. 172.3 min,  $P = 0.081$ )和术后住院时间(10d vs. 9.7 d,  $P = 0.095$ )相似, 但术后 B、C 级胰漏发生率并未显著改变[22.9% (11/48) vs. 28.3% (15/53),  $P = 0.536$ ]。Sa Cunha 等<sup>[35]</sup>的研究也得到了相似的结果[实验组 30.6% (41/134) vs. 对照组 24.3% (33/136),  $P = 0.276$ ]。Jang 等<sup>[37]</sup>报道实验组术后 B、C 级胰漏发生率明显降低[实验组 11.4% (5/44) vs. 对照组 28.3% (15/53),  $P = 0.04$ ]。

#### 3.2 生长抑素及其类似物

生长抑素或生长抑素类似物能抑制胰腺外分泌, 因此, 常在胰腺手术术中或术后使用, 旨在能够

减少胰腺 POPF 的发生率<sup>[38]</sup>。奥曲肽是合成的与内源性生长抑素类似的八肽化合物,具有更特异、更强的抑制作用,常作为胰腺 POPF 的预防用药,国内相关指南也推荐术后高危患者使用<sup>[39]</sup>。除奥曲肽外,研究人员也在寻找其他种类的生长抑素类似物。帕瑞肽与奥曲肽相比,对生长抑素受体亚型表现出更广泛的亲和力。Allen 等<sup>[40]</sup>研究显示帕瑞肽有明显降低 POPF 发生的效果[帕瑞肽组 7.9% (12/152) vs. 安慰剂组 16.9% (25/148),  $P=0.02$ ],此外,该药物还降低胰管扩张患者 POPF 发生率(2% vs. 15%,  $RR=0.11$ , 95%  $CI:0.02 \sim 0.60$ )。但也有研究提出反对意见<sup>[41,42]</sup>,因此,帕瑞肽在降低 POPF 发生率方面的效果仍需要进行进一步的研究,且较贵的市场价格可能会成为使用的制约因素。

### 3.3 引流管的放置

胰腺手术时经常放置引流管,术后引流管通畅是监测、防治胰漏的重要一环。引流不通畅时,应通过超声介入或 CT 引导下穿刺引流;若术后患者白细胞计数、降钙素原、体温均正常,无生化漏,且腹部影像学检查结果显示胰周无积液,推荐尽早拔除引流管<sup>[39]</sup>。引流管可能会引起逆行性腹腔内感染,是否需要预防性放置腹腔引流仍是一个有争议的话题。一些研究报道 DP 组放置引流管与否与 POPF 发生率差异无显著性<sup>[43,44]</sup>。Van Buren 等<sup>[43]</sup>报道 344 例接受 DP,其中 170 例放置腹腔引流,174 例未放置腹腔引流,术后 B、C 级胰漏发生率(18% vs. 12%,  $P=0.11$ )和死亡率(0% vs. 1%,  $P=0.24$ )无明显差异,引流组术后住院时间与非引流组差异有显著性[引流组 5 d(4~7 d) vs. 非引流组 5 d(4~6 d),  $P=0.022$ ]。Behrman 等<sup>[44]</sup>采用美国外科医师学会国家外科质量改进计划胰腺切除示范项目,比较倾向匹配队列下 DP 术中放置腹腔内引流与不放置腹腔内引流,在 761 例中,606 例术中放置引流管,结果表明虽然接受引流的患者胰漏更为常见(21.7% vs. 7.0%,  $P<0.01$ ),但在胰漏的严重程度和术后治疗干预方面与非引流患者是相似的。另外,对于引流液淀粉酶较低的患者,引流管尽早拔除(术后第 3 天或更早)可减少包括 POPF 和腹腔内出血在内的并发症。

### 4 总结与展望

POPF 仍是 DP 术后常见并发症之一,处理不当可能进一步导致腹腔感染、出血、休克,甚至死亡。与 POPF 有关的因素有很多,不同研究得出的结论

差别较大,DP 术后如何减少胰漏仍然是一个挑战。随着手术技术、护理的发展,从可以改变的因素入手,研究如何更好地防治 POPF,降低 POPF 发生率的同时,提高患者术后生活质量,是临床需要关注并解决的问题。

### 参考文献

- Loos M, Strobel O, Legominski M, et al. Postoperative pancreatic fistula: Microbial growth determines outcome. *Surgery*, 2018, 164(6):1185-1190.
- Nakamura M, Wakabayashi G, Miyasaka Y, et al. Multicenter comparative study of laparoscopic and open distal pancreatectomy using propensity score-matching. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(10):731-736.
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg*, 2004, 21(1):54-59.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005, 138(1):8-13.
- 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. *Surgery*, 2017, 161(3):584-591.
- Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, et al. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: Meta-analysis and single-center experience. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0197553.
- Ecker BL, Mcmillan MT, Allegrini V, et al. Risk factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy: Analysis of 2026 resections from the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy Study Group. *Ann Surg*, 2019, 269(1):143-149.
- Mendoza AS, 3rd, Han HS, Ahn S, et al. Predictive factors associated with postoperative pancreatic fistula after laparoscopic distal pancreatectomy: a 10-year single-institution experience. *Surg Endosc*, 2016, 30(2):649-656.
- 张浩, 谭春路, 李可渊. 胰体尾切除术后胰瘘的危险因素分析. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(2):192-197.
- Xia T, Zhou JY, Mou YP, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after laparoscopic distal pancreatectomy using stapler closure technique from one single surgeon. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172857.
- Ban D, Shimada K, Konishi M, et al. Stapler and nonstapler closure of the pancreatic remnant after distal pancreatectomy: multicenter retrospective analysis of 388 patients. *World J Surg*, 2012, 36(8):1866-1873.
- Distler M, Kersting S, Ruckert F, et al. Chronic pancreatitis of the pancreatic remnant is an independent risk factor for pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *BMC Surg*, 2014, 14:54.
- Peng YP, Zhu XL, Yin LD, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a

- systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*,2017,7(1):185.
- 14 Zhou Y, Drake J, Deneve JL, et al. Rising BMI is associated with increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after distal pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg*,2019,85(12):1376-1380.
  - 15 Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg*,2007,245(4):573-582.
  - 16 Yoshioka R, Saiura A, Koga R, et al. Risk factors for clinical pancreatic fistula after distal pancreatectomy: analysis of consecutive 100 patients. *World J Surg*,2010,34(1):121-125.
  - 17 Arima K, Hashimoto D, Okabe H, et al. Intraoperative blood loss is not a predictor of prognosis for pancreatic cancer. *Surg Today*,2016,46(7):792-797.
  - 18 Balzano G, Carvello M, Piemonti L, et al. Combined laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy and islet autotransplantation for benign pancreatic neoplasm. *World J Gastroenterol*,2014,20(14):4030-4036.
  - 19 Pendola F, Gadde R, Ripat C, et al. Distal pancreatectomy for benign and low grade malignant tumors: Short-term postoperative outcomes of spleen preservation - A systematic review and update meta-analysis. *J Surg Oncol*,2017,115(2):137-143.
  - 20 Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, et al. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today*,2017,47(4):416-424.
  - 21 Mech K, Wysocki L, Guzel T, et al. A review of methods for preventing pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Pol Przegl Chir*,2018,90(2):38-44.
  - 22 柴伟,刘汝海,张执全,等.腹腔镜胰体尾切除 30 例报告. *中国微创外科杂志*,2018,18(2):114-117.
  - 23 Kawabata Y, Nishi T, Tanaka T, et al. Distal pancreatectomy utilizing a flexible stapler closure eliminates the risk of pancreas-related factors for postoperative pancreatic fistula. *Eur Surg Res*,2013,50(2):71-79.
  - 24 Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery*,1996,120(6):1051-1054.
  - 25 Cuschieri A, Jakimowicz JJ, Van Spreeuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg*,1996,223(3):280-285.
  - 26 Karabacak I, Satoi S, Yanagimoto H, et al. Comparison of surgical outcomes of three different stump closure techniques during distal pancreatectomy. *Pancreatol*,2017,17(3):497-503.
  - 27 Kawai M, Hirono S, Okada K, et al. Randomized controlled trial of pancreaticojejunostomy versus stapler closure of the pancreatic stump during distal pancreatectomy to reduce pancreatic fistula. *Ann Surg*,2016,264(1):180-187.
  - 28 Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, et al. A Multicenter, Randomized, controlled trial comparing reinforced staplers with bare staplers during distal pancreatectomy (HiSCO-07 Trial). *Ann Surg Oncol*,2019,26(5):1519-1527.
  - 29 Sugimoto M, Kendrick ML, Farnell MB, et al. Relationship between pancreatic thickness and staple height is relevant to the occurrence of pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *HPB (Oxford)*,2020,22(3):398-404.
  - 30 Wagner M, Gloor B, Ambuhl M, et al. Roux-en-Y drainage of the pancreatic stump decreases pancreatic fistula after distal pancreatic resection. *J Gastrointest Surg*,2007,11(3):303-308.
  - 31 Klein F, Glanemann M, Faber W, et al. Pancreatoenteral anastomosis or direct closure of the pancreatic remnant after a distal pancreatectomy: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*,2012,14(12):798-804.
  - 32 Uemura K, Satoi S, Motoi F, et al. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy versus handsewn closure after distal pancreatectomy. *Br J Surg*,2017,104(5):536-543.
  - 33 Kram HB, Clark SR, Ocampo HP, et al. Fibrin glue sealing of pancreatic injuries, resections, and anastomoses. *Am J Surg*,1991,161(4):479-482.
  - 34 Park JS, Lee DH, Jang JY, et al. Use of TachoSil<sup>®</sup> patches to prevent pancreatic leaks after distal pancreatectomy: a prospective, multicenter, randomized controlled study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*,2016,23(2):110-117.
  - 35 Sa Cunha A, Carrere N, Meunier B, et al. Stump closure reinforcement with absorbable fibrin collagen sealant sponge (TachoSil) does not prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the FIABLE multicenter controlled randomized study. *Am J Surg*,2015,210(4):739-748.
  - 36 Hüttner FJ, Mihaljevic AL, Hackert T, et al. Effectiveness of TachoSil<sup>®</sup> in the prevention of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*,2016,401(2):151-159.
  - 37 Jang JY, Shin YC, Han Y, et al. Effect of polyglycolic acid mesh for prevention of pancreatic fistula following distal pancreatectomy: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*,2017,152(2):150-155.
  - 38 Poon RT, Fan ST. Decreasing the pancreatic leak rate after pancreaticoduodenectomy. *Adv Surg*,2008,42:33-48.
  - 39 楼文晖,刘颖斌,梁廷波,等.胰腺术后外科常见并发症防治及预防的专家共识(2017). *协和医学杂志*,2017,8(Z1):139-146.
  - 40 Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, et al. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula. *N Engl J Med*,2014,370(21):2014-2022.
  - 41 Young S, Sung ML, Lee JA, et al. Pasireotide is not effective in reducing the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB (Oxford)*,2018,20(9):834-840.
  - 42 Elliott IA, Dann AM, Ghukasyan R, et al. Pasireotide does not prevent postoperative pancreatic fistula: a prospective study. *HPB (Oxford)*,2018,20(5):418-422.
  - 43 Van Buren G 2nd, Bloomston M, Schmidt CR, et al. A prospective randomized multicenter trial of distal pancreatectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg*,2017,266(3):421-431.
  - 44 Behrman SW, Zarzaur BL, Parmar A, et al. Routine drainage of the operative bed following elective distal pancreatectomy does not reduce the occurrence of complications. *J Gastrointest Surg*,2015,19(1):72-79.

(收稿日期:2020-04-16)

(修回日期:2020-08-07)

(责任编辑:李贺琼)