



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(3):439-442.

· 文献综述 ·

全胰腺切除术联合自体胰岛细胞移植治疗慢性胰腺炎的新进展

罗晓 综述 陈梅福 审校

(湖南师范大学第一附属医院 / 湖南省人民医院 肝胆胰脾外科, 湖南 长沙 410005)

摘要 全胰腺切除术联合自体胰岛细胞移植 (TP-IAT) 治疗慢性胰腺炎可以较好地缓解慢性疼痛以减少对镇痛药物的依赖, 同时又保持了一部分胰岛功能从而减少了胰岛素的使用。TP-IAT 已逐渐成为了慢性胰腺炎的一种理想的治疗方式, 尤其是对于终末期患者。笔者就近年来 TP-IAT 治疗慢性胰腺炎的研究进展进行综述。

关键词 胰腺炎, 慢性; 胰腺切除术; 胰岛移植; 综述文献
中图分类号: R657.5

Recent progress in total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis

LUO Xiao, CHEN Meifu

(Department of Hepatobiliary and Pancreatospenic Surgery, Hunan Provincial People's Hospital/the First Affiliated Hospital, Hunan Normal University, Changsha 410005, China)

Abstract Total pancreatectomy with islet cell autotransplantation (TP-IAT) for chronic pancreatitis can effectively alleviate chronic pain so as to reduce the use of analgesic drugs, and maintain part of the endocrine function at the same time, and thereby reduce the insulin requirement. TP-IAT has become an ideal treatment method for cases of chronic pancreatitis, especially for those in the end-stage. The authors, in this paper, address the recent progress in TP-IAT therapy for chronic pancreatitis.

Key words Pancreatitis, Chronic; Pancreatectomy; Islets of Langerhans Transplantation; Review
CLC number: R657.5

慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 是一种引起顽固性腹痛的慢性消耗性疾病, 随着疾病的进展, 胰腺的内外分泌功能逐渐丧失, 慢性腹痛反复发作, 导致患者对胰岛素的依赖以及镇痛

药物成瘾, 生活质量低下。慢性胰腺炎亦与胰腺癌的发生相关^[1]。慢性胰腺炎的治疗一直备受关注。

1 慢性胰腺炎的特点及治疗概况

急性胰腺炎的反复发作、酗酒、胆道梗阻以及遗传因素是慢性胰腺炎的常见病因, 其中又以酗酒最为常见, 相关流行病学调查提示近年酒精性慢性胰腺炎呈明显上升趋势^[2]。慢性胰腺炎的病

收稿日期: 2015-11-24; 修订日期: 2016-02-19。

作者简介: 罗晓, 湖南师范大学第一附属医院 / 湖南省人民医院硕士研究生, 主要从事胰腺外科方面的研究。

通信作者: 陈梅福, Email: chen_meifu@126.com

理改变主要表现为胰腺腺泡组织萎缩减少以及纤维化,部分伴有胰管扩张及胰管结石形成,急性发作期可形成假性囊肿^[3]。

慢性胰腺炎的治疗包括非手术治疗和手术治疗两个方面,当保守治疗不能缓解疼痛、胰管受压梗阻扩张、出现并发症或者不能排除恶变时,手术治疗是最佳选择。慢性胰腺炎的手术治疗包括胰管引流手术、胰腺切除手术和神经切断术。较常用的是1960年Partington等^[4]提出了主胰管纵行切开、胰管空肠侧侧吻合的术式。

2 全胰腺切除术 (total pancreatectomy, TP) 及其在慢性胰腺炎治疗中的应用

2.1 TP 概述

1943年Rocky^[5]报道了首例TP,之后陆续开展用于胰腺肿瘤及慢性胰腺炎的治疗。1954年Ross^[6]报道并提倡TP用于胰腺癌治疗,认为TP的根治性程度较Whipple术更好,但当时并未得到广泛的认同与开展。20世纪70年代,随着胰腺癌扩大淋巴清扫与神经切除理念的提出,许多学者主张扩大根治术以期获得更好的治疗效果,TP曾风行一时。但是随后人们发现,TP除了手术损伤大之外,其所引起的术后代谢障碍问题不容忽视。Gall等^[7]对117例接受TP的患者的观察显示,约50%的术后晚期死亡继发于低血糖发作。随后几个中心的回顾性研究显示^[8-9],TP相比于传统的Whipple术式没有明显延长胰腺癌患者的生存期。此后,TP的开展逐渐减少。近年随着手术技术及围手术期处理的改进,TP治疗胰腺肿瘤的效果得到了提高。海德堡大学医学中心对434例接受TP的胰腺及壶腹周围肿瘤患者进行回顾,5年生存率27.8%,其中良性肿瘤为93.8%,术后长期随访生活质量评分与正常健康人无明显差异^[10]。TP的价值正在被人们重新认识。

2.2 TP 用于慢性胰腺炎治疗

在慢性胰腺炎的手术治疗中,TP主要适用于弥漫性胰腺病变、顽固性腹痛术后复发以及遗传性慢性胰腺炎恶变不排除的患者。1966年Warren等^[11]报道了8例接受TP治疗的慢性胰腺炎患者,无手术相关死亡,其中5例腹痛明显缓解,但8例患者术后均出现不同程度的脂肪泻和糖尿病。当时,由于手术创伤较大,术后并发症不易控制,TP仅在部分医疗中心展开。1980年之前较大的病例报告

仅见Brassch等^[12]收集的53例。自体胰岛细胞移植(islet cell autotransplantation, IAT)技术开展之后,TP的开展逐渐增多。

3 TP 联合 IAT (TP-IAT)

3.1 IAT 概述

IAT是指从自身胰腺组织中分离出胰岛细胞,将其植入体内以保持其内分泌功能的一种治疗方法。IAT可以减少全胰腺切除患者对胰岛素的依赖,甚至长期保持血糖稳定,同时又避免了异种、同种异体胰腺移植的免疫排斥反应。

3.2 IAT 技术的发展历程

早在1890年Oskar等就在动物实验中发现切除狗的胰腺后将出现糖尿病改变,随后开展了胰腺移植治疗糖尿病的相关研究。直到1972年,Ballinger等^[13]对糖尿病大鼠进行了胰岛细胞腹腔内及大腿肌肉内移植实验,有效地降低了血糖。随后在1977年,明尼苏达大学完成了首例IAT。20世纪80年代多个中心相继报道了同种异体胰岛细胞移植治疗1型糖尿病的治疗结果^[7, 14-16],多数患者移植效果不理想,门脉高压及弥漫性血管内凝血等并发症亦不可忽视。2000年,Shapiro等^[17]在新英格兰杂志上报道了里程碑式的同种异体移植的Edmonton方案,7例患者术后随访1年效果良好,该方案得到了广泛的运用。目前,全球有超过20个医疗中心开展TP-IAT治疗慢性胰腺炎。

3.3 术前评估及手术方式

为了确保术中能够获取足够数量及功能的胰岛细胞,术前应对患者的血糖控制情况及胰岛功能进行常规评估^[18]。包括胰腺外科、消化内科、内分泌科、疼痛专科等在内的多学科讨论对于决定是否进行手术是必要的。患者既往腹部手术情况及胰腺炎症轻重对于手术难度有较大影响,决定手术方案时应当予以全面考虑。目前多数观点认为,胰腺切除的关键在于保持脾动脉、脾静脉及胃十二指肠动脉的血流,尽量减少胰腺的热缺血时间,从而最大限度地保护胰岛细胞^[18-20]。因此,手术过程中要保持胰腺的完整性,并在分离标本前的最后一步才结扎离断上述血管。早期的手术往往将脾脏与胰腺一同切除,随着近年对脾脏功能的重新认识,保留脾脏的全胰腺切除渐渐成为常规。

3.4 自体胰岛细胞的分离与植入

胰岛细胞的获取流程在几个较大的中心已经

较为成熟^[19, 21]。胰腺组织离体之后迅速被放置到低温容器中, 去除十二指肠及脾脏组织, 对主胰管及主要动脉进行插管并使用静态保存液 (static preservation solution, SPS-1) 进行冲洗, 之后经主胰管注入胶原酶、蛋白酶等对胰腺组织进行消化, 注射之后将胰腺切碎为小块组织, 与含酶的溶液一同放置到37℃的容器中, 并通过振动促进其消化过程。消化获得的胰岛细胞经过离心、冲洗、纯化等过程最终与入血清蛋白及肝素混合以备用。胰岛细胞植入有多种途径^[22-24]: (1) 门静脉、肠系膜静脉; (2) 肾包膜下; (3) 脐静脉; (4) 肝穿刺; (5) 网膜; (6) 皮下组织、肌肉组织。经门静脉注入胰岛细胞使之定植于肝脏是最为常用的途径, 主要的并发症是门静脉高压、血栓栓塞, 为了防止并发症发生, 术中需监测门静脉压力并适量使用肝素。

4 TP-IAT 治疗慢性胰腺炎的现况

4.1 TP-IAT 的明尼苏达标准

通常认为TP是慢性胰腺炎治疗的最后选择,

由于手术损伤大, 术后内外分泌功能受损, 进行TP-IAT治疗尤其需要严格把握指征。疾病定义: 慢性腹痛持续超过6个月的慢性胰腺炎, 并且有客观证据证明其持续炎症发作; 6个月内复发超过3次的持续复发性急性胰腺炎, 排除胆石症及其他可纠正的病因; 有记录可查的遗传性胰腺炎, 伴有发作症状。TP-IAT治疗指征: 慢性胰腺炎或者复发性急性胰腺炎伴随严重腹痛导致如下结果: (1) 每日需要麻醉剂治疗超过3个月; (2) 生活质量受影响 (无法正常工作、学习, 频繁住院治疗等); (3) 全面评估病情未发现可逆性的病因; (4) 最大剂量药物治疗及内镜治疗无效; (5) 胰岛功能良好 (C肽正常, 无糖尿病或者无需胰岛素治疗的糖尿病)。禁忌证: 6个月内酗酒史; 6个月内使用非法药物; 胰腺癌; 终末期肺病、肝硬化、严重冠心病; 未得到良好控制的精神疾病; 无法遵从术后治疗方案; 未参加临床试验的IPMN患者不得接受IAT。

4.2 TP-IAT 的多个中心治疗效果回顾

多个较大中心TP-IAT治疗慢性胰腺炎的回顾性研究结果如表1所示。

表1 TP-IAT 治疗慢性胰腺炎的研究结果回顾

Table 1 Review of the studies of TP-IAT in treatment of chronic pancreatitis

作者	时间 (年)	病例数 (n)	术后5年生存率 (%)	术后不依赖胰岛素 (%)	术后生活质量评分	疼痛缓解 (%)
Garcea, 等 ^[25]	1990—2013	60	—	21.6	—	90
Dorlon, 等 ^[26]	2009—2012	74	—	16	改善	—
Johnston, 等 ^[27]	2008—2014	36	94 (2年)	33	—	—
Wilson, 等 ^[28]	2000—2013	166	94.6	38	改善	73
Sutherland, 等 ^[29]	1977—2011	409	98	30	改善	85

5 展望及小结

在过去的10余年中, TP-IAT的开展日益增多, 取得了令人鼓舞的效果, 获得了越来越多的关注, 大量研究结果证明了该治疗方式的安全性, 并在一定程度上减少了患者对胰岛素及镇痛药物的依赖, 生活质量得到改善。严格把握治疗指征是非常重要的, 应当谨慎评估患者能否从该治疗中受益。目前我国开展该治疗的报道尚不多见, 随着该技术的推广以及基础研究的进展, 相信会有越来越多的慢性胰腺炎患者通过该治疗摆脱疾病的困扰。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会胰腺癌专家委员会. 胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(10):970-980. The Chinese Society of Clinical Oncology Pancreatic Cancer Expert Committee. Chinese consensus on pancreatic cancer diagnosis and treatment (2014 version)[J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2014, 30(10):970-980.
- [2] 赖雅敏, 郭涛, 丁辉, 等. 北京协和医院346例慢性胰腺炎人口学特征、病因变迁及临床特点[J]. 协和医学杂志, 2015, 6(2):89-95. Lai YM, Guo T, Ding H, et al. Demographic features, etiology trend and clinical characteristics of chronic pancreatitis: a retrospective study of 346 cases in peking union medical college hospital[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2015,

- 6(2):89-95.
- [3] Conwell DL, Lee LS, Yadav D, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines[J]. *Pancreas*, 2014, 43(8):1143-1162.
- [4] Partington PF, Rochelle RE. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct[J]. *Ann Surg*, 1960, 152:1037-1043.
- [5] Rockey EW. Total pancreatectomy for carcinoma: case report[J]. *Ann Surg*, 1943, 118(4):603-611.
- [6] ROSS DE. Cancer of the pancreas: a plea for total pancreatectomy[J]. *Am J Surg*, 1954, 87(1):20-33.
- [7] Gall FP, Mühe E, Gebhardt C. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis[J]. *World J Surg*, 1981, 5(2):269-275.
- [8] Cooperman AM, Herter FP, Marboe CA, et al. Pancreatoduodenal resection and total pancreatectomy--an institutional review[J]. *Surgery*, 1981, 90(4):707-712.
- [9] van Heerden JA. Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas: Whipple versus total pancreatectomy—an institutional perspective[J]. *World J Surg*, 1984, 8(6):880-888.
- [10] Hartwig W, Gluth A, Hinz U, et al. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(3):537-546.
- [11] Warren KW, Poulantzas JK, Kune GA. Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis: clinical study of eight cases[J]. *Ann Surg*, 1966, 164(5):830-834.
- [12] Braasch JW, Vito L, Nugent FW. Total pancreatectomy of end-stage chronic pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 1978, 188(3):317-322.
- [13] Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats[J]. *Surgery*, 1972, 72(2):175-186.
- [14] Traverso LW, Abou-Zamzam AM, Longmire WP Jr. Human pancreatic cell autotransplantation following total pancreatectomy[J]. *Ann Surg*, 1981, 193(2):191-195.
- [15] Largiadèr F, Kolb E, Binswanger U. A long-term functioning human pancreatic islet allotransplant[J]. *Transplantation*, 1980, 29(1):76-77.
- [16] Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, et al. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient[J]. *Diabetes*, 1990, 39(4):515-518.
- [17] Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(4):230-238.
- [18] Ong SL, Gravante G, Pollard CA, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: an overview[J]. *HPB (Oxford)*, 2009, 11(8):613-621.
- [19] Kesseli SJ, Smith KA, Gardner TB. Total pancreatectomy with islet autologous transplantation: the cure for chronic pancreatitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6:e73. doi:10.1038/ctg.2015.2.
- [20] Kuroki T, Adachi T, Ono S, et al. Pancreatic islet autotransplantation with total pancreatectomy for chronic pancreatitis[J]. *Surgery today*, 2013(7):715-719.
- [21] Webb MA, Illouz SC, Pollard CA, et al. Islet auto transplantation following total pancreatectomy: a long-term assessment of graft function[J]. *Pancreas*, 2008, 37(3):282-287.
- [22] Merani S, Toso C, Emamaullee J, et al. Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(12):1449-1461.
- [23] Ong SL, Pollard C, Rees Y, et al. Ultrasound changes within the liver after total pancreatectomy and intrahepatic islet cell autotransplantation[J]. *Transplantation*, 2008, 85(12):1773-1777.
- [24] Rafael E, Tibell A, Rydén M, et al. Intramuscular Autotransplantation of Pancreatic Islets in a 7-Year-Old Child: A 2-Year Follow-Up[J]. *Am J Transpl*, 2008, 8(2):458-462.
- [25] Garcea G, Pollard CA, Illouz S, et al. Patient satisfaction and cost-effectiveness following total pancreatectomy with islet cell transplantation for chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2):322-328.
- [26] Dorlon M, Owczarski S, Wang H, et al. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *Am Surg*, 2013, 79(7):676-680.
- [27] Johnston PC, Lin YK, Walsh RM, et al. Factors associated with islet yield and insulin independence after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in patients with chronic pancreatitis utilizing off-site islet isolation: Cleveland Clinic experience[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5):1765-1770.
- [28] Wilson GC, Sutton JM, Abbott DE, et al. Long-term outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: is it a durable operation[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(4):659-665.
- [29] Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4):409-424.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 罗晓, 陈梅福. 全胰腺切除术联合自体胰岛细胞移植治疗慢性胰腺炎的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(3):439-442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023

Cite this article as: Luo X, Chen MF. Recent progress in total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(3):439-442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.03.023