

文章编号:1005-6947(2006)10-0772-05

· 临床研究 ·

## 胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素

任学群, 李宜雄, 陈善正, 胡国潢, 应娇茜, 李劲东, 裴海平, 陈志康, 汤恢煊, 吕新生

(中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008)

**摘要:**目的 探讨胰十二指肠切除术(PD)后胰瘘(PF)发生的危险因素及处理措施。方法 回顾性分析近12年来连续完成的218例PD的临床资料,并对围手术期可能与PF有关的16个因素进行单因素及非条件Logistic多因素分析。结果 全组术后并发症发生率为29.8%(65/218),病死率4.1%(9/218)。PF30例,发生率为13.8%,占总并发症的46.1%。PF中25例经引流通畅或B超或CT定位下穿刺引流处理后均痊愈;5例继发腹腔感染者,其中2例拒绝再手术者均死于多器官功能衰竭,1例死于迟发性腹腔大出血,2例经再手术腹腔引流后1例痊愈,1例死亡;PF病死率为13.3%(4/30),占总病死率的44.4%。PF组并发症发生率及病死率均显著高于无PF组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。单因素分析结果显示胰腺质地、胰管直径、胰管引流、手术时间、营养支持及应用生长抑素等6个因素与PF有关,多因素分析结果显示胰腺质地(正常)、胰管直径(细小)是PF的独立危险因素(OR分别为9.394和4.232)。结论 胰腺质地正常、胰管细小是PD后PF发生的危险因素。根据胰腺质地、胰管直径及术者的经验,合理选择胰腺残端处理和吻合方式,是降低PF发生率的关键。早期诊断、早期处理PF及其他相关并发症对改善PF的预后至关重要。

**关键词:**胰瘘/病因;胰腺肿瘤/超声检查;胰腺炎/超声检查;胰十二指肠切除术

**中图分类号:**R735.9;R576

**文献标识码:**A

## Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

REN Xue-qun, CHEN Shan-zheng, LI Yi-xiong, HU Guo-huang, LI Jing-dong,  
PEI Hai-ping, CHEN zhi-kang, YING Jiao-qian, TANG Hui-huan, LU Xin-sheng

(Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the risk factors and management of pancreatic fistula (PF) after pancreaticoduodenectomy (PD). **Methods** Two hundred and eighteen patients who underwent PD consecutively at our hospital from February 1994 to December 2005 were reviewed retrospectively. The management and outcomes of patients with PF were also evaluated. Sixteen factors which potentially affect the incidence of PF were analyzed with univariate and multivariate logistic regression model. **Results** Of the 218 patients, the overall morbidity and hospital mortality were 29.8% (65/218) and 4.1% (9/218) respectively, and PE occurred in 30 patients (13.8%). PE was account for 46.1% in the overall morbidity. Of the 30 patients with PE, 25 had successful management conservatively with effective drainage including under B-ultrasonography guided or CT-guided percutaneous drainage. In the other 5 patients who had intra-abdominal abscess, two patients refused reoperation died of multiple organ failure, and one died of combination of intra-abdominal massive hemorrhage; the other two underwent reoperation for wide drainage, one survived, another died. The mortality of PF was 13.3% (4/30), which was account for 44.4% of overall mortality. Patients with PF had significantly higher morbidity ( $P < 0.01$ ) and in-hospital mortality ( $P < 0.05$ ) than those without PF. In univariate analysis, texture of the remnant pancreas, pancreatic duct size, drainage of pancreatic duct, duration of operation, perioperative nutrition support and use of prophylactic somatostatin analogues were related to occurrence of PF. Multivariate logistic regression analysis revealed that

收稿日期:2006-03-28; 修订日期:2006-08-12。

作者简介:任学群,男,河南正阳人,中南大学湘雅医院博士研究生,主要从事胆道及胰腺疾病方面的研究。

通讯作者:李宜雄 E-mail:liyixiong6@hotmail.com。

normal texture of the remnant pancreas and pancreatic duct size ( $\leq 3$  mm) were independent risk factors (OR = 9.394 and 4.232). **Conclusions** Pancreatic duct size and texture of the remnant pancreas are the independent risk factors of occurrence of PF after PD. If the optimal pancreatojejunal anastomotic technique is selected according to pancreatic duct size, texture of the remnant pancreas and experience of the surgeon, the incidence of PF can be reduced effectively. Early diagnosis and management of PE and other severe complications associated with PF are important to improve its outcome.

**Key words:** Pancreatic Fistula/etiol; Pancreatic Neoplasms/ultrasonogr; Pancreatitis/ultrasonogr;

Pancreaticoduodenectomy

**CLC number:** R735.9; R576

**Document code:** A

胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 是腹部外科的复杂手术之一。虽然围手术期病死率在大的医疗中心已降至 5% 以下,但由于其操作复杂、创伤大,术后并发症发生率仍可高达 40% ~ 50%<sup>[1-3]</sup>。其中,胰瘘 (pancreatic fistula, PF) 是最常见的并发症,与其相关的病死率高达 20% ~ 40%,是导致 PD 术后早期死亡的主要原因<sup>[3]</sup>。笔者进行回顾性分析 1994 年 2 月 ~ 2005 年 12 月 218 例 PD 的临床资料,以探讨 PF 的危险因素及防治措施。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组 218 例 (2002 年前完成 126 例,2002 年后 92 例) 中男 134 例,女 84 例;年龄 14 ~ 76 (平均  $57.6 \pm 11.7$ ) 岁。原发疾病:胰头部肿瘤 57 例 (胰头癌 53 例,胰岛细胞瘤 3 例,血管瘤 1 例),十二指肠肿瘤 68 例 (腺癌 64 例,恶性淋巴瘤 2 例,平滑肌肉瘤 2 例),胆管下段及壶腹部癌 85 例,慢性胰腺炎 4 例,胃癌侵犯胰腺 2 例,外伤 2 例。Whipple 术 206 例,保留幽门 PD (pylorus - preserving pancreaticoduodenectomy, PPPD) 12 例,消化道重建主要采用 Child 术式 (表 1)。手术时间 4.5 ~ 10.0 (平均  $6.1 \pm 1.9$ ) h,术中出血 100 ~ 2 000 (平均  $353 \pm 150$ ) mL。

### 1.2 PF 及其他术后并发症诊断标准

PF 的诊断参照 2005 年国际胰瘘研究组 (International Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF) 制定的诊断标准<sup>[1]</sup>: 术后腹腔引流液中淀粉酶活性超过正常血清淀粉酶活性 3 倍。其余各种并发症的诊断则根据相关临床表现和辅助检查确定。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计学处理。计数资料采用  $t$  检验,计量资料采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确检验或秩和检验。将可能与 PF 发生有

关的 16 个因素先进行单因素分析,将有统计学意义的变量再引入非条件 Logistic 回归模型进行多因素分析,选入变量的检验水准为 0.05,剔除变量的检验水准为 0.1,采用向前逐步回归法进行分析。

## 2 结果

### 2.1 PF 发生率及相关因素分析

本组术后发生各种并发症 65 例 (29.8%),其中 PF 30 例,占全组病例的 13.8%,占并发症的 46.1%,PF 发生率 2002 年前、后分别为 19.0% (24/126),6.5% (6/92),2002 年后 PF 发生率均显著低于 2002 年前 ( $\chi^2 = 7.030, P = 0.008$ )。

单因素分析结果显示:PF 与年龄、性别、原发疾病、术前血清白 (清) 蛋白、总胆红素、合并糖尿病、手术方式、胰残端吻合方式、术中失血量、胆管 T 管引流等因素无关 ( $P > 0.05$ ),而与胰腺质地、胰管直径、胰管引流、手术时间、营养支持及应用生长抑素等 6 个因素有关 (表 1)。

将上述 6 个因素作为自变量,PF 作为因变量,用非条件 Logistic 回归模型进行多因素分析。结果选入回归模型的变量有 2 个,胰腺质地 (正常)、胰管直径 ( $\leq 3$  mm) 是 PF 发生的独立危险因素,OR 分别为 9.394 (2.706 ~ 32.617) 和 4.232 (1.681 ~ 10.656) (表 2)。

### 2.2 PF 的转归

30 例 PF 中有 18 例 (60.0%) 在病程中共再发生 46 例次并发症,其中腹腔积液 11 例次、腹腔感染 5 例次、胃排空障碍 12 例次、切口感染 10 例次、肺部感染 8 例次。30 例 PE 中 14 例引流通畅者无并发症再发生,均顺利痊愈;11 例伴腹腔积液者经 B 超或 CT 定位下穿刺引流后痊愈。5 例继发腹腔感染者中,2 例拒绝再手术者均死于多器官功能衰竭 (MOF),1 例死于迟发性腹腔大出血;2 例经再次手术腹腔引流后,1 例痊愈,1 例死于 MOF。PF 中死亡 4 例,占 13.3% (4/30);占总死亡例数的

44.4%。188例无PF者中,35例(18.6%)发生59例次并发症,其中切口感染22例,腹腔感染9例,胃排空障碍9例,消化道出血7例,胆瘘5例,肺部感染5例,心功能衰竭2例;死亡5例(2.7%)。

PF组并发症发生率及病死率均显著高于无PF组(分别为60.0%:18.6%, $P=0.000$ ;13.3%:2.7%, $P=0.023$ )。

表1 PD术后PF发生影响因素的单因素分析

因素	例	胰瘘		P值	
		例	率(%)		
年龄(岁)	>60	89	13	14.6	0.763
	≤60	129	17	13.2	
性别	男	134	19	14.2	0.821
	女	84	11	13.1	
原发疾病	胰头肿瘤	57	7	12.3	0.633
	十二指肠肿瘤	68	11	16.2	
	胆管下段及壶腹部肿瘤	85	12	14.1	
	其他	8	0	0.0	
血清白蛋白(g/L)	≥30.0	133	17	12.8	0.599
	<30.0	85	13	15.3	
胆红素(μmol/L)	≥171.0	101	16	15.8	0.407
	<171.0	117	14	12.0	
胰腺质地	硬化	91	3	3.3	0.000
	正常	127	27	21.3	
胰管直径(mm)	>3	103	7	6.8	0.005
	≤3	115	23	20.0	
手术方式	Whipple	206	30	14.6	0.379
	PPPD	12	0	0.0	
胰管空肠吻合方式	胰-空肠端端套入式吻合	45	5	11.1	0.247
	捆绑式胰肠吻合	160	25	15.6	
手术时间(h)	>7	13	0	0.0	0.026
	≤7	77	16	20.8	
术中失血量(mL)	≥600	141	14	9.9	0.056
	<600	82	16	19.5	
胰管引流	引流	136	14	10.	0.012
	未引流	81	5	6.2	
胆管T管引流	是	137	25	18.2	0.603
	否	67	8	11.9	
营养支持	是	151	22	14.6	0.048
	否	33	2	6.1	
生长抑素应用	应用	185	28	15.1	0.042
	未应用	151	16	10.6	
合并糖尿病	是	67	14	20.9	0.216
	否	48	4	8.3	

表2 PF影响因素的 Logistic 回归模型

变量	回归系数( $\beta$ )	标准误(SE)	P	OR	95%可信限(CI)
胰腺质地(正常)	2.240	0.635	0.000	9.394	2.706 ~ 32.617
胰管直径( $\leq 3\text{mm}$ )	1.443	0.471	0.002	4.232	1.681 ~ 10.656
常数	-4.414	0.710	0.000	0.012	

注:回归方程  $\chi^2 = 27.722$ ,  $P = 0.000$ , 回代概率预测:总符合率 86.2%, 灵敏度 73.3%, 特异度 97.8%

### 3 讨论

长期以来,由于缺乏统一的定义,文献资料中使用胰瘘(pancreatic fistula)、胰漏(pancreatic leak 或 pancreatic leakage)及胰肠吻合口瘘等多种术语,其发生率文献报道差异也较大<sup>[1-2]</sup>。2005年,ISGPF 推荐统一使用 pancreatic fistula(胰瘘)这一术语,并确定了其诊断和分级标准<sup>[1]</sup>。按此标准,本组 PF 的发生率为 13.8%。而且,本组资料显示:PF 组并发症发生率及病死率显著高于无 PF 组,表明采取合理措施降低 PF 的发生率仍是目前提高 PD 手术成功率的关键。

PD 术后 PF 与患者本身存在客观的因素(如高龄患者、高胆红素血症、低蛋白血症、急诊手术、胰腺质地、胰管直径、胰腺外分泌功能等)、手术相关因素(如术中失血量、手术时间、胰腺残端处理及吻合方式等)以及术后处理(生长抑素应用)等多种因素有关。其中,胰管细小和胰腺实质软、质脆被一致认为是 PF 的主要危险因素<sup>[1-9]</sup>。Yeo 等<sup>[6]</sup>报告 53 例胰腺硬化者无 1 例发生 PF,而胰腺实质软者发生率为 25%。Lin 等<sup>[7]</sup>总结 1 891 例 PD 资料显示胰腺实质软者 PF 发生率为 22.6%,而胰腺硬化者无 1 例发生 PF,胰腺实质软是 PF 独立的危险因素(OR = 20.4)。本文结果亦显示胰腺质地正常、胰管直径  $\leq 3\text{mm}$  是 PF 独立的危险因素(OR 分别为 9.394 和 4.232)。其原因可能在于纤维化而质硬的胰腺残端不仅易于缝合,且往往伴有胰腺外分泌功能不全,且胰管扩张易于行黏膜对黏膜吻合,故术后发生 PF 的可能性较小。

长期以来,学者们为减少 PF 的发生采取了众多预防措施,如术前减黄、胰管堵塞、胆管 T 管引流、胰管引流、胰肠吻合口处喷涂生物蛋白胶、术后预防性应用生长抑素等,但能否降低 PF 发生率

目前尚有争议。胰腺残端处理和吻合方式是预防 PF 发生的关键,也是多年来学者们研究的重点,已有不下数十种吻合方式,目前最为常用者仍为胰-空肠套入式吻合。虽然近年彭淑牖等<sup>[10]</sup>设计的捆绑式胰肠吻合术取得了较好的效果,引起了广泛关注。但近期多数大宗病例报告 PF 发生率仍高达 8.4% ~ 18.0%<sup>[7-9,11-15]</sup>。胰管与空肠黏膜吻合虽然并未能从总体上降低 PF 的发生率,但由于较好地保持了吻合口的通畅率和胰腺功能而应用有增多趋势,而对于胰管细小者操作较困难<sup>[8]</sup>。本组资料显示:PF 与胰腺残端吻合方式、胆管 T 管引流无关,虽单因素分析显示胰管引流、术后预防性应用生长抑素可显著降低 PF 发生率,但多因素分析显示对 PF 发生无影响。

大量证据表明,轻柔精细的操作和缝合、良好的胰腺残端血供、无张力的吻合是确保吻合口良好愈合的基础,而这有赖于术者熟练的操作技术和经验,因此,术者因素可能是影响 PF 发生率最重要的因素之一<sup>[3,15-16]</sup>。本组 2002 年以后 PF 发生率为 6.5%,显著低于 2002 年以前,这主要得益于(1)充分的术前准备;(2)手术相对集中于具有熟练操作技术和经验的医生组施行;(3)采用胰-空肠套入式吻合,充分游离胰腺残端后套入空肠 3 ~ 5 cm。胰管直径  $< 8\text{mm}$  者,吻合前用大小适当的硅胶管置入胰管进行外或内引流;(4)精心细致的术后管理等。笔者认为:根据胰腺质地、胰管直径及术者的经验,合理选择胰腺残端处理和吻合方式,以及精细操作是降低 PF 发生率的关键。PF 发生后的处理关键是通畅引流,如引流不通畅,激活的胰酶流入腹腔,可导致其他一系列并发症的相继发生,是治疗失败和引起死亡的主要原因。本组 25 例引流通畅者,包括 11 例伴腹腔积液者经 B 超或 CT 定位下穿刺引流者均顺利恢

复,5例引流不畅继发腹腔感染者,仅1例经再手术腹腔引流后痊愈,其他4例中1例死于迟发性腹腔大出血,另3例包括2例拒绝再手术者死于多器官功能衰竭。笔者体会,PD后防治PE应注意作好以下几点:(1)术中正确放置引流管并保持引流通畅;(2)术后3d常规查引流物淀粉酶,早期诊断,早期处理;(3)肠功能恢复后可进食少量流质,但如引流物颜色发生变化且引流量增加,提示可能有食物返流,应立即禁食,以避免引流管堵塞,等待引流量明显减少、无腹腔积液或引流管周围瘘管形成后再恢复进食;(4)密切观察全身及腹部情况变化,早期诊断、早期处理其他相关并发症。如发现腹腔积液,应尽早在B超或CT定位下穿刺引流,但如引流不畅、反复感染、发热,尤其是腹腔积液广泛或发现较大的脓腔,应尽早进行再手术引流。发生于术后1~3周的迟发性腹腔大出血是导致PF后死亡的又一重要原因,多是由于激活的胰酶流入腹腔或腹腔感染消化腐蚀血管(尤其是手术区域结扎的动脉血管,如胃十二指肠动脉等)而形成的假性动脉瘤破裂所致,发生率为5%~16%,病死率高达50%以上<sup>[17]</sup>,因此,PF后如CT或血管造影发现假性动脉瘤,应即施行动脉栓塞以防出血。迟发性出血一旦发生,因绝大多数不能经保守治疗愈合,应尽早施行再手术止血或急诊行血管造影检查及动脉栓塞止血,以免错失抢救时机。

#### 参考文献:

- [1] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, *et al.* Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition [J]. *Surgery*, 2005, 138(1):8-13.
- [2] Bassi C, Butturini G, Molinari E, *et al.* Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions [J]. *Dig Surg*, 2004, 21(1):54-59.
- [3] Shrikhande SV, Qureshi SS, Rajneesh N, *et al.* Pancreatic anastomoses after pancreaticoduodenectomy: do we need further studies? [J]. *World J Surg*, 2005, 29(12):1642-1649.
- [4] 鲁建国,高德明,马庆久,等. 降低胰十二指肠切除术后胰瘘发生率及病死率的体会 [J]. *中国普通外科杂志*, 2005, 14(11):863-865.
- [5] 刘威,苗雄鹰,李永国,等. 静脉输注奥曲肽预防胰十二指肠切除术后胰瘘 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(12):927-929.
- [6] Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, *et al.* Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2000, 232(3):419-429.
- [7] Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, *et al.* Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula [J]. *J Gastrointest Surg*, 2004, 8(8):951-959.
- [8] Bassi C, Falconi M, Molinari E, *et al.* Duct-to-mucosa versus end-to-side pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial [J]. *Surgery*, 2003, 134(5):766-771.
- [9] Bassi C, Falconi M, Molinari E, *et al.* Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(6):767-773.
- [10] 彭淑牖,刘颖斌,牟一平,等. 捆绑式胰肠吻合术-150例临床应用 [J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(6):368-370.
- [11] Popiela T, Kedra B, Sierzega M, *et al.* Risk factors of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(59):1484-1488.
- [12] Moon HJ, Heo JS, Choi SH, *et al.* The efficacy of the prophylactic use of octreotide after pancreaticoduodenectomy [J]. *Yonsei Med J*, 2005, 46(6):788-793.
- [13] Barnett SP, Hodul PJ, Creech S, *et al.* Octreotide does not prevent postoperative pancreatic fistula or mortality following pancreaticoduodenectomy [J]. *Am Surg*, 2004, 70(3):222-227.
- [14] Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, *et al.* Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: results in 437 consecutive patients [J]. *Arch Surg*, 2005, 140(9):849-856.
- [15] Duffas JP, Suc B, Msika S, *et al.* A controlled randomized multicenter trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy [J]. *Am J Surg*, 2005, 189(6):720-729.
- [16] Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC, *et al.* National estimates of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25000 patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(9):847-854.
- [17] Niedergethmann M, Farag Soliman M, Post S. Postoperative complications of pancreatic cancer surgery [J]. *Minerva Chir*, 2004, 59(2):175-183.