

- [16] HAN CW, SHIN AS, LEE JH, et al. Dietary calcium intake and the risk of colorectal cancer: a case control study [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):1-11.
- [17] KUO IM, HUANG SF, CHIANG JM, et al. Clinical features and prognosis in hepatectomy for colorectal cancer with centrally located liver metastasis [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(92):1-12.
- [18] DENNIS A. WICHERTS, ROBERT J. DE HAASCHARLOTTE S. VAN KESSEL, ROBERTUS H. C. BisschopsTaro Takahara, et al. Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: an evaluation with different reference standards [J]. European journal of Radiology, 2011, 77(2):305-311.
- [19] 白娇, 张歌, 周印, 等. CT 图像上结直肠癌肝转移灶的分布特点 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(11):1238-1242.
- [20] LANGENHOFF BS, KRABBE PFM, RUERS TJM. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases [J]. EJSO, 2008, 35(2):180-186.
- [21] EASSON AM, BARRON PT, CRIPPS C, et al. Calcification in colorectal hepatic metastases correlates with longer survival [J]. J Surg Oncol, 1996, 63(4):221-225.
- [22] 姜昊, 姜慧杰, 潘文彬, 等. 不同来源肝转移瘤多层螺旋 CT 影像学特征的分析 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(1):41-45. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2017.01.009.
- [23] BERNARDINO ME. Computed tomography of calcified liver metastases [J]. Journal of Computer Assisted tomography, 1979, 3(1):32-35.
- [24] SCATARIGE JC, FISHMAN EK, SAKSOUK FA, et al. Computed tomography of calcified liver masses [J]. Journal of computer assisted tomography, 1983, 7:83-89.

(收稿日期:2019-02-20, 修回日期:2019-04-02)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.027

◇临床医学◇

胰十二指肠切除术后胰瘘危险因素及风险预测

吴耐, 任泽强, 张蓬波, 张秀忠, 张冲, 龚帅, 张易

作者单位: 徐州医科大学附属医院胰腺外科, 江苏 徐州 221003

通信作者: 任泽强, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究, E-mail: rzq0805@163.com

摘要:目的 参照 2016 年国际胰瘘小组更新的胰瘘分级, 探讨胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素, 并尝试建立胰瘘风险预测模型。方法 回顾性分析徐州医科大学附属医院 2014 年 1 月至 2017 年 3 月收治的 161 例行胰十二指肠切除术病人的临床资料, 应用单因素及多因素分析, 确定术后胰瘘发生的独立危险因素, 并以此建立术后胰瘘的风险预测模型, 通过受试者工作特征曲线 (ROC) 及曲线下面积 (AUC) 计算其灵敏度和特异度。结果 本组病人胰瘘发生率 17.39% (28/161), 其中 B 级胰瘘 16.15% (26/161), C 级胰瘘 1.24% (2/161), 多因素分析结果显示, BMI ($P < 0.05$)、胰腺质地 ($P < 0.01$) 和胰管直径 ($P < 0.05$) 为术后胰瘘发生的独立危险因素, 据此建立术后胰瘘预测模型, ROC 曲线下面积 0.750 (95% CI: 0.658 ~ 0.841), 曲线拐点对应的计算概率为 15.36%, 对应的灵敏度为 0.786, 特异度为 0.639。结论 BMI、胰腺质地及胰管直径为胰十二指肠切除术后胰瘘发生的独立危险因素, 建立的术后胰瘘预测模型灵敏度、特异度较高, 可为术后胰瘘的预测提供参考。

关键词: 胰十二指肠切除; 胰瘘; 危险因素; 风险预测

Risk factors and risk prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy

WU Nai, REN Zeqiang, ZHANG Pengbo, ZHANG Xiuzhong, ZHANG Chong, GONG Shuai, ZHANG Yi

Author Affiliation: Department of Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221003, China

Abstract: Objective To explore the risk factors of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy with reference to the updated pancreatic fistula grading in the International Study Group on Pancreatic Surgery in 2016, and to establish the risk prediction model of pancreatic fistula. **Methods** The clinical data of 161 patients with pancreatoduodenectomy were analyzed retrospectively from January 2014 to March 2017 in the Department of Cancer Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. Univariate and multivariate analysis were used to determine the independent risk factors of postoperative pancreatic fistula, and the risk prediction model of postoperative pancreatic fistula was established. The sensitivity and specificity were calculated by the receiver operating characteristic curve (ROC) and the area under the curve (AUC). **Results** The incidence of pancreatic fistula in this group was 17.39% (28/161), including 16.15% (26/161) of grade B pancreatic fistula and 1.24% (2/161) of grade C pancreatic fistula. Multivariate analysis

showed that BMI ($P < 0.05$), pancreatic texture ($P < 0.01$) and pancreatic duct diameter ($P < 0.05$) were the independent risk factors of postoperative pancreatic fistula. The model of pancreatic fistula was established. The area under the ROC curve was 0.750 (95% CI: 0.658 ~ 0.841). The calculated probability of curve inflexion is 15.36%, the corresponding sensitivity is 0.786, the specificity is 0.639. **Conclusion** BMI, pancreatic texture and pancreatic duct diameter are independent risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. The sensitivity and specificity of pancreatic fistula model in postoperative pancreatic fistula model are higher, which may be postoperative pancreatic fistula is provided for reference.

Key words: Pancreaticoduodenectomy; Pancreatic fistula; risk factors; Risk prediction

胰十二指肠切除术 (Pancreaticoduodenectomy, PD) 是治疗胰头及壶腹周围良恶性病变的标准术式, 因手术涉及脏器广、切除范围大、消化道重建多, 故其操作难度大、风险高、术后并发症多、病死率高。据报道, 其术后并发症发生率高达 30%~60%^[1-3], 而胰瘘 (pancreatic fistula, PF) 是 PD 术后最常见而且最严重的并发症, 发生率为 3%~45%^[4], 且其发生与术后病死率较高有显著的相关性^[5]。临床上已采取诸多措施以降低围手术期并发症的发生, 目前, 胰十二指肠切除术后病死率已降到 5% 以下^[2,6]。

本研究回顾性分析 161 例行胰十二指肠切除术病人的临床资料, 探讨胰十二指肠切除术后胰瘘发生的独立危险因素, 并尝试建立胰瘘风险预测模型, 以期对 PD 术后胰瘘 (POPF) 的预防拥有更深入的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 徐州医科大学附属医院胰腺外科 2014 年 1 月至 2017 年 3 月收治的 161 例行 PD 病人, 男性 100 例, 女性 61 例; 年龄范围为 25~83 岁, 平均年龄 60 岁; 术前合并高血压 38 例; 合并糖尿病 56 例; 术后病理类型: 胰腺癌 30 例, 胆管癌 51 例, 壶腹癌 26 例, 十二指肠癌 22 例, 其他 32 例 (主要包括胰腺导管内乳头状瘤、胆管上皮增生、十二指肠乳头炎症、胰头囊肿以及胰腺、十二指肠神经内分泌肿瘤等)。病人及近亲属知情同意并签署同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 手术方式 本组 161 例病人中, 行胰十二指肠切除术 (PD) 151 例, 保留幽门胰十二指肠切除术 (PPPD) 10 例; 开放手术 96 例, 腔镜手术 65 例; 消化道重建方式均采用 Child 术式, 即按胰肠、胆肠、胃肠顺序进行消化道吻合重建; 胰肠吻合方式: 胰管-空肠黏膜吻合 130 例, 胰腺-空肠端侧吻合 31 例; 所有病人均放置胰管支撑管内引流 (放置方法: 探及主胰管, 将胰管支撑管插入主胰管约 2~3 cm, 并缝线固定于胰管周围胰腺组织, 支撑管横跨胰肠吻合口并延肠道走行引流)。

1.3 胰瘘定义、诊断标准、分级 参照 2016 年国际胰瘘研究小组更新的胰瘘定义与分级^[4] 以及 2017 年中华医学会外科学分会胰腺外科学组关于

胰腺术后并发症诊治的专家共识^[7]。

(1) 胰瘘定义: 胰瘘是胰腺导管上皮与其他上皮表面的异常通道, 内有源自胰腺富含酶类的液体^[4]。

(2) 胰瘘诊断标准: 术后 ≥ 3 d 任意量的引流液中淀粉酶浓度高于正常血清淀粉酶浓度上限 3 倍以上, 同时强调必须具有相应临床表现 (如发热、腹痛等)。

(3) 胰瘘分级: 在 2016 年国际胰瘘研究小组更新的胰瘘定义与分级中, 既往认为的 A 级胰瘘被定义为生化瘘 (非胰瘘), B 级胰瘘指需要术后治疗策略变动 (如持续胰周引流 > 3 周、需要通过内窥镜或经皮穿刺引流), C 级胰瘘则明确指那些需要重新手术、导致器官功能衰竭 (尤其是呼吸、肾脏、心脏功能不全) 和 (或) 由此引发死亡的胰瘘。

1.4 统计学方法 本研究采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行分析; 计数资料用例数表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。对单因素分析有统计学意义 ($P < 0.05$) 的相关因素代入 logistic 回归模型进行多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的因素建立 POPF 风险预测模型。

2 结果

2.1 概况 本组 161 例病人中, A 级胰瘘 (非胰瘘组) 133 例, B、C 级胰瘘 (胰瘘组) 28 例, 其中 B 级 26 例 (26/161, 16.15%), C 级 2 例 (2/161, 1.24%)。B 级胰瘘病人经引流管充分引流、经引流管腹腔冲洗、彩超引导下经皮穿刺引流等痊愈。2 例 C 级胰瘘病人, 均为术后引流管短时间内引流出大量血性液体, 分别于术后 9、31 d 行再手术治疗, 术中证实为胰瘘导致的腹腔内出血。本组病人无围手术期死亡病例。

2.2 单因素分析结果 单因素分析表明, 与非胰瘘组病人相比, 胰瘘组病人 BMI 大、胰腺质地软、胰管直径小, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余因素两组间比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 多因素分析结果 将发生胰瘘状态作为因变量 (赋值 1 = 发生, 0 = 无), 胰腺质地、胰管直径作为自变量进行 logistic 回归分析, 发现 BMI 较大、胰腺质地软、胰管直径小为胰瘘发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表1 161例行胰十二指肠切除术后胰瘘相关因素单因素分析

影响因素	胰瘘组 (n=28)	非胰瘘组 (n=133)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别/例				
男	19	81	0.475	0.491
女	9	52		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.54 $\pm$ 11.34	59.98 $\pm$ 12.16	(-0.177)	0.860
BMI/例				
≥ 25 kg/m ²	13	35	4.472	0.034
< 25 kg/m ²	15	98		
高血压/例				
有	9	29	1.371	0.242
无	19	104		
糖尿病/例				
有	8	48	0.576	0.448
无	20	85		
术前 TBil/ (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	203.03 $\pm$ 182.90	145.87 $\pm$ 144.26	(1.814)	0.072
术前白蛋白/例				
≥ 40 g/L	14	70	0.064	0.800
< 40 g/L	14	63		
术前贫血/例				
是	13	59	0.040	0.841
否	15	74		
术前 CA199/例				
≥ 35 U/mL	19	88	0.030	0.863
< 35 U/mL	9	45		
手术时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	351.42 $\pm$ 145.41	315.83 $\pm$ 121.20	(1.363)	0.175
手术方式/例				
开放	14	82	1.305	0.253
腔镜	14	51		
胰腺质地/例				
硬	5	59	6.784	0.009
软	23	74		
胰管直径/例				
≤ 3 mm	23	79	5.151	0.023
> 3 mm	5	54		
保留幽门/例				
是	2	8	0.051	0.822
否	26	125		
吻合方式/例				
胰管-黏膜	25	105	1.590	0.207
端-侧	3	28		
术后病理/例				
胰腺癌/胰腺炎	5	26	0.043	0.837
非胰腺癌/胰腺炎	23	107		

表2 161例行胰十二指肠切除术后胰瘘相关因素
多因素 logistic 分析

变量	回归系数	标准误	Wals 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
胰管直径	-0.501	0.247	4.110	0.043	0.606	0.373 ~ 0.984
胰腺质地	-1.125	0.542	4.308	0.038	0.325	0.112 ~ 0.939
BMI	0.187	0.079	5.623	0.018	1.206	1.033 ~ 1.408
常量	-4.135	2.076	3.969	0.046	0.016	

2.4 胰瘘风险预测模型 根据 logistic 多因素回归分析结果(表2),建立胰十二指肠切除术后胰瘘发

生风险的预测模型,该模型受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积 0.750(95% CI: 0.658 ~ 0.841)(图1),阈值点的灵敏度为 0.786,特异度为 0.639。

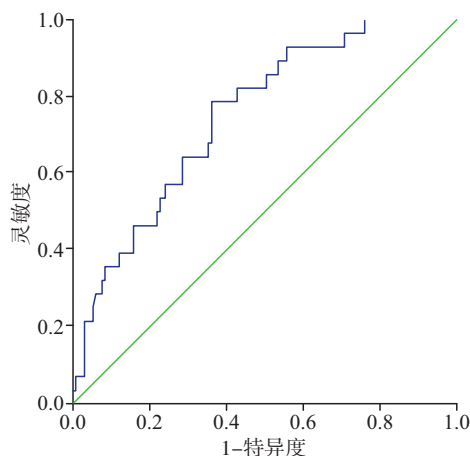


图1 胰十二指肠切除术后胰瘘发生风险的预测模型—ROC 曲线

3 讨论

胰瘘作为 PD 术后最常见且最严重的并发症,一直是临床研究的热点和难点,本组病人胰瘘发生率 17.39%,与文献报道相当。而关于 POPF 的发生机制尚不明确,一方面可能因吻合不确切,加之肠管内消化液的侵蚀,造成吻合薄弱处消化液及胰液漏入腹腔;另一方面可能为缝针穿透细小肠管而引起的单纯性胰液外漏。目前,临床上已经采取多种预防措施以降低 POPF 的发生率,如胰肠吻合方式的改进、生长抑素的应用等。

既往研究认为,POPF 发生的危险因素有病人自身因素(性别、年龄、基础疾病等),疾病相关因素(胰腺质地、胰管直径、病理类型等),手术相关因素(手术时间、术中失血量、吻合方式、胰管引流等)。虽然 POPF 危险因素的研究结果众多,但目前尚无定论。本组研究结果显示 POPF 的发生与体质指数(BMI)、胰腺质地及胰管直径有关。

BMI 反映身体肥胖程度,有研究显示^[8],肥胖(POPF 率:36.8%)与非肥胖(POPF 率:15.1%)病人之间胰瘘发生率差异有统计学意义。更有研究结果^[9-10]直接指出 BMI > 25 kg/m² 是 PD 术后胰瘘的危险因素。随着 BMI 的增加,内脏脂肪含量往往也升高,胰腺组织的脂肪含量亦如此。胰腺脂肪含量的增加一方面会导致胰腺质地较软,增加术中胰肠吻合口缝合的难度,另一方面可能有导致术后吻合口延迟愈合的风险。胰腺质地及胰管直径是目前较为公认的 POPF 的危险因素。软胰腺质地容易被缝线切割,不利于保持吻合口的完整性,Belyaev 等^[11]研究也证实,缝线保持能力与组织硬度呈

正相关,而且他还认为缝合胰管可以增加吻合的机械强度。胰腺质地由胰腺组织脂肪含量及纤维化程度决定,临床上关于胰腺质地的评定尚无定量测量方法,通常由主刀医生用手的触感判断,描述中不乏模棱两可的词语,如尚软、稍硬、韧等,主观性强。目前已有学者^[12]提出胰体部CT值作为胰腺纤维化程度的量化指标,并且其发现胰瘘的严重程度与胰体部CT值呈负相关。胰管直径小作为POPF的危险因素,其原因可能在于,较细的胰管直径一方面增加术中吻合难度,另一方面不利于残端胰液的排出。目前,胰管直径 ≤ 3 mm被认为是POPF的独立危险因素。

胰瘘的危害在于,被激活的胰酶侵蚀临近的组织器官,引起出血、吻合口瘘等,加之消化道细菌移位,造成严重的腹腔内感染。因此,胰瘘的预防至关重要,已有多位学者尝试建立胰瘘风险预测评分系统,以期对POPF的预防提供帮助。Callery等^[13]以术中和术后指标为判断依据,采用胰腺质地、胰管直径、术中出血量和术后病理四项指标建立评分模型。该评分模型包括术后病理,试想,如果胰瘘先于病理结果发生,则该评分模型就失去了胰瘘预测的意义。Yamamoto等^[14]提出的NCCH(日本国立癌症中心医院)术前预测评分系统,采用性别、是否诊断为胰腺癌、主胰管指数(主胰管直径与胰体最短直径比值)、CT判断门静脉是否受侵、腹腔内脂肪厚度(脐水平腹直肌腹腔内侧面至腹主动脉后壁间的距离)五项指标建立预测模型,所有评价指标术前均可获得,但该模型取值较为复杂,很大程度上限制了其临床应用。Wellner等^[15]以年龄、术前诊断、吸烟史、有无体重减轻、有无急性胰腺炎病史建立术后胰瘘评分系统,该评分系统中指标的界定较为模糊,对评定结果的影响较大。

本研究结果显示BMI、胰腺质地、胰管直径为POPF的独立危险因素,因此以其作为指标建立预测模型,量化分析POPF的发生风险,数据简单易得,可为预测POPF的发生提供参考。但本研究仍存在诸多不足,模型中胰腺质地分为软、硬,由术者判断,主观性过强;胰管直径由术中测量胰腺残端得出,有被切割器影响测量结果的可能。今后的研究中,关于胰管直径的测量,可由术前彩超、CT得出,胰腺质地的判断亦可由CT值的高低判断。此外,本研究纳入的样本量尚且不足。在今后的工作中,我们将以当前的模型作为基础进行前瞻性验证,以期进行完善。

参考文献

- [1] MCMILLAN MT, VOLLMER CM. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2014, 399:811-824.
- [2] Malleo G. Postpancreatectomy complications and management [J]. *The Surgical clinics of North America*, 2016, 96(6):1313-1336.
- [3] DEOLIVEIRA ML, WINTER JM, SCHAFER M, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy [J]. *Annals of surgery*, 2006, 244(6):931-937.
- [4] 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.
- [5] VOLLMER CM, SANCHEZ N, GONDEK S, et al. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy [J]. *J Gastrointestinal Surgery*, 2012, 16(1):89-102.
- [6] LERMITE E, SOMMACALE D, PIARDI T, et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management [J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013, 37(3):230-239.
- [7] 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诊治及预防的专家共识(2017) [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(5):328-334.
- [8] NOUN R, RIACHY E, GHORRA C, et al. The impact of obesity on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy [J]. *Journal of the Pancreas*, 2008, 9(4):468-476.
- [9] 张大方, 朱卫华, 李澍, 等. 胰十二指肠切除术后胰瘘的危险因素分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31(5):370-373.
- [10] 胡丙洋, 冷建军, 万涛, 等. 511例胰十二指肠切除术病人胰瘘危险因素分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(6):377-381.
- [11] BELYAEV O, ROSENKRANZ S, MUNDING J, et al. Quantitative assessment and determinants of suture-holding capacity of human pancreas [J]. *The Journal of Surgical Research*, 2013, 184(2):807-812.
- [12] 杨美文, 邓永, 黄涛, 等. 胰十二指肠切除术后胰瘘与胰腺纤维化程度相关关系的临床研究 [J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(5):373-377.
- [13] CALLERY MP, PRATT WB, KENT TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2013, 216(1):1-14.
- [14] YAMAMOTO Y, SAKAMOTO Y, NARA S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy [J]. *World Journal of Surgery*, 2011, 35(12):2747-2755.
- [15] WELLNER UF, KAYSER G, LAPSHYN H, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively [J]. *HPB: the official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 2010, 12(10):696-702.

(收稿日期:2017-09-21,修回日期:2017-11-05)