

· 综 述 ·

胰腺切除术后外分泌功能不全诊治进展

荣华, 申荣喜, 李氏, 王新波

南京大学医学院附属金陵医院 南京军区南京总医院解放军普通外科研究所, 江苏 南京 210000

关键词: 胰腺切除术; 外分泌功能不全; 诊断; 治疗**中图分类号:** R 657.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)05-0701-03

随着对胰腺功能及解剖的进一步了解和胰腺外科技术的进步,21 世纪以来胰腺外科得到了快速发展。胰腺外科手术操作复杂,涉及多器官及消化道切除和重建,术后必将导致机体部分功能改变。胰腺具有内分泌和外分泌功能。内分泌功能主要是调控血糖。外分泌功能主要是合成、储存和分泌胰酶及分泌水和电解质。胰腺切除术后外科医生常关注如出血、感染、胰痿、胃排空障碍等并发症,胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)常被忽视。PEI 在术后发生率较高,但诊断较为困难,如果不及时治疗可能导致生活质量下降和营养不良,甚至危害生命。

1 PEI 的定义

随着对胰腺内外分泌功能研究的深入,PEI 越来越得到专家的重视。2013 版中国 PEI 诊治规范定义 PEI 为由于各种原因引起的人体自身的胰酶分泌不足或胰酶分泌不同步,而导致患者出现营养消化吸收不良等症状^[1]。根据西班牙胰腺病协会定义,胰腺术后,由于胰腺原发病、缺乏胰腺组织、餐后刺激减少、胃排空与胰腺分泌不相协调的原因,使得胰酶分泌水平不足以维持正常消化^[2]。

2 发病机制

术后的 PEI 机制有:(1)手术切除导致的胰腺组织减少:胰十二指肠切除术和胰体尾切除术切除部分正常功能的胰腺组织,必然导致 PEI^[3];其次清扫淋巴结清除的神经丛影响胰腺分泌的 PEI 神经反射,导致 PEI。(2)肠道 pH 改变:胰十二指肠术切除了部分胃和十二指肠,可导致肠道 pH 较低,当胃酸的 pH 值 ≤ 4 时,胰腺分泌的脂肪酶就会出现不可逆的失活^[4]。(3)手术导致的消化道改变:术后重建的胰肠吻合、胆肠吻合导致胰液、胆汁不同步分泌^[5];胰腺术后常见的胃排空障碍也可导致胰液的分泌减少^[3]。(4)胆囊收缩素分泌减少:胆囊收缩素由小肠粘膜 I 细胞释放的一种肽类激素,其主要作用是促进胰腺腺泡分泌各种消化酶;胰十二指肠切除术切除十二指肠和部分小肠,导致胆囊收缩素分泌减少,从而 PEI 出现^[6]。(5)胰肠吻合的阻塞:胰肠吻合术可能出现部分或者完全胰管的梗阻,导致胰液的排除困难,从而导致 PEI^[7]。

3 PEI 的诊断

PEI 的诊断方法大致可以分为直接和间接两种方法。直接检测是指经口或鼻十二指肠置管,收集测定受胰泌素或者胆囊收缩素刺激后胰液,是判断胰腺外分泌功能的金标准。但技术性要求高,临床上难以推广。胰泌素—胰胆管磁共振显像(s-MRCP)应用磁共振观察胰泌素刺激后胰管的形态和功能^[8],从而评估胰腺外分泌功能,目前临床应用较少。间接检测相对于直接检测具有无创、操作简单、费用较低等优点,尽管灵敏度和特异度不及直接检测,但临床应用更为广泛。测定 72 h 粪便脂肪含量是诊断脂肪吸收不良的金标准^[9]。粪便糜蛋白酶和弹性蛋白酶-I 浓度的测定、¹³C 混合甘油三酯呼气试验等也是其他间接测定的方法。

很多文献以出现脂肪泄为 PEI 诊断标准,导致 PEI 发生率较低。脂肪泄只是 PEI 晚期的症状,很多的 PEI 患者尽管没有腹部症状却表现严重的营养不良。胰腺术后的患者往往会限制脂肪的摄入从而更难以出现脂肪泄。故以脂肪泄为诊断 PEI 的依据是不可靠的。胰腺外分泌功能的评估需要联合患者的腹部症状、营养状况和胰腺功能测试。人体测量、饮食情况和临床症状将有助于营养专家评估 PEI。因此,多方面的评估方法有助于 PEI 的诊断。

4 临床表现

PEI 的临床表现可以是亚临床的,也可以为与脂肪消化和吸收不良的相关症状如脂肪泄、胃肠胀气和消化不良和因消化不良造成的营养并发症。胰腺的外分泌功能减少 90% 以上才会出现脂肪泄。PEI 如果不接收治疗可导致体重减轻、切口愈合不良、体内循环缺乏微量营养素、缺乏脂溶性维生素和脂蛋白、营养不良相关并发症和肿瘤治疗副反应增加等。

5 不同胰腺手术术后的 PEI

5.1 胰十二指肠切除术后 PEI 胰十二指肠切除术涉及到部分胃和十二指肠切除、胃肠道改建、胰腺组织切除等,故术后 PEI 的发生率比胰体尾切除术后要高。Matsumoto 等^[10]通过检测粪便弹性蛋白酶评估胰十二指肠切除术前和术后的 PEI 发生率,结果术前 PEI 发生率为 33%,1 年后的 PEI 发生率增加为 73%。根据文献统计,也对于可切除的胰腺肿瘤患者,无论是胰肠吻合还是胰胃吻合,胰十二指肠切除术术后的 PEI

发生率为 70% ~ 100%。胰肠吻合作为胰十二指肠切除术最常见的吻合方式有着独特的优势,但胰胃吻合近年来也为部分专家所推崇^[11-12]。Jang 等^[13]研究比较胰肠和胰胃吻合术后 PEI 的发生率,通过弹性蛋白酶-1 测量,胰肠吻合的 PEI 发生率为 95%,而胰胃吻合为 100%,但其中大多数患者均为无明显症状。

5.2 胰体尾切除术后 PEI 胰体尾切除术由于切除较少的胰腺组织、不涉及消化道重建,所以 PEI 发生率较胰十二指肠切除术较低。胰体尾切除术后 PEI 发生率出入很大,其差异较大主要是测定方法的不同。根据一篇 Meta 分析,胰体尾切除术后的 PEI 发生率为 10.8%^[14]。Speicher 等^[15]用粪便弹性蛋白酶-1 测定胰体尾术后外分泌功能,分为切缘到门静脉左缘和超过门静脉左缘两组,结果超过门静脉左缘组术后有短暂的外分泌不全,但两组在术后 24 个月均恢复到正常。因此推断胰体尾切除如果切除太多的胰腺组织,术后外分泌功能恢复可能需要更长的时间。

5.3 慢性胰腺炎术后 PEI 慢性胰腺炎由于胰腺实质长期进行性炎症反应,导致胰腺组织结构和功能不可逆的损害,常伴有胰腺萎缩、胰管狭窄、扩张及结石形成。故慢性胰腺炎术前有很大程度的外分泌功能不全。Partington-Rochelle 术后脂肪泄的发生率为 32%,80% 患者出现胰腺功能异常^[16-17]。Frey 术后脂肪泄的发生率为 33%,86% 患者出现胰腺功能异常^[18]。保留十二指肠的胰头切除术后脂肪泄的发生率为 26% ~ 34%,超过 80% 患者出现胰腺功能异常^[19-20]。慢性胰腺炎行胰十二指肠切除术后 PEI 发生率高达 60% 以上^[21],所以目前慢性胰腺炎不推荐行胰十二指肠切除术。

5.4 胰腺中段切除术后 PEI 胰腺中段切除由于手术切除胰腺组织不多、不涉及消化道的重建和自身肿瘤多为良性,故术后 PEI 发生率不高。研究表明 28 例行胰腺中段切除术后,发生 PEI 仅为 1 例^[22]。Iacono 等^[23]统计既往报道胰腺中段切除术后 PEI 发生率为不到 10%。

5.5 全胰十二指肠切除术后 PEI 全胰十二指肠切除术切除了整个胰腺,必将导致 PEI。故术后常规使用胰酶制剂代替胰腺外分泌不足。

6 治疗

胰腺术后出现症状的 PEI 严重影响患者预后。营养不良、水电解质紊乱是导致再入院的原因。及时早期的诊断和治疗 PEI 不仅有助于改善预后提高生存质量,还有助于胰腺肿瘤术后辅助化疗的实施。胰酶替代治疗(pancreatic enzyme replacement therapy,PERT)是首选治疗。当患者出现体重减轻、每日粪脂排出 > 15 g(每日饮食含脂量 > 100 g)或脂肪泻,即可使用胰酶替代治疗^[24]。一旦诊断为 PEI 或高度怀疑 PEI 需尽快服用胰酶制剂。临床首选含高活性脂肪酶的肠溶包衣超微微粒胰酶胶囊。推荐餐中服用胰酶制剂,效果优于餐前和餐后服用。胰酶替代治疗的剂量一直存在争议。多个 RCT 研究表明正餐时应服用 72 000 ~ 75 000 Ph. U. 胰酶,少量进食可服用 36 000 ~ 50 000 Ph. U. 胰酶^[25-26]。术后 PERT 可显著改善患者的脂肪吸收,从而改善营养状况。PERT 的并发症大

多轻微,主要有腹泻、恶心、呕吐、胃肠胀气、便秘等。大剂量的胰酶制剂在儿童和囊性纤维化的患者可能导致纤维化结肠炎,但较为罕见。胰十二指肠术切除部分胃和全部十二指肠,必然导致肠道 PH 改变。PH 较低时可破坏胰酶释放,降低其有效性。对于初始足量的 PERT 患者仍无法控制 PEI 症状,可考虑联用质子泵抑制剂等抑制胃酸等药物。

7 结论

胰腺外科迄今仍面临较多术后并发症和长期生存质量的挑战。PEI 虽然发生率高但尚未引起外科医生的足够认识,一方面是诊断较为困难,往往症状严重时才去就诊;另一方面诊断方法较为繁琐。PEI 严重影响患者的生存质量甚至生存期,应该被及时诊断、治疗和随访。目前研究胰腺外科术后 PEI 的研究不多,需要大家共同研究较为简单有效的诊断方法。PERT 是首选治疗方案,但对于胰腺术后常规使用 PERT 尚未达成共识,想必会越来越引起专家学者的重视。

参考文献

- [1] 《中华胰腺病杂志》编委会. 中国胰腺外分泌功能不全诊治规范(草案)[J]. 中华胰腺病杂志,2013,13(1):45-48.
- [2] Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery[J]. Ann Surg, 2016, 264(6):949-958.
- [3] Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, et al. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy[J]. J Gastrointest Surg, 2009, 13(7):1321-1327.
- [4] Tran TC, van Lanschot JJ, Bruno MJ, et al. Functional changes after pancreatoduodenectomy: diagnosis and treatment[J]. Pancreatol, 2009, 9(6):729-737.
- [5] Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(5):e43-e46.
- [6] Sikkens EC, Cahen DL, de Wit J, et al. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function[J]. Br J Surg, 2014, 101(2):109-113.
- [7] Nordback I, Parviainen M, Piironen A, et al. Obstructed pancreaticojejunostomy partly explains exocrine insufficiency after pancreatic head resection[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(2):263-270.
- [8] Matos C, Cappeliez O, Winant C, et al. MR imaging of the pancreas: a pictorial tour[J]. Radiographics, 2002, 22(1):e2.
- [9] Del Rosario MA, Fitzgerald JF, Gupta SK, et al. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystokinin[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 31(1):28-32.
- [10] Matsumoto J, Traverso LW. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase[J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10(9):1225-1229.
- [11] Topal B, Fieuw S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreatoduodenectomy for

- pancreatic or periampullary tumours; a multicentre randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 655 – 662.
- [12] He T, Zhao Y, Chen Q, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Surg*, 2013, 30(1): 56 – 69.
- [13] Jang JY, Kim SW, Park SJ, et al. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy [J]. *World J Surg*, 2002, 26(3): 366 – 371.
- [14] Xu SB, Zhu YP, Zhou W, et al. Patients get more long-term benefit from central pancreatectomy than distal resection: a meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(6): 567 – 574.
- [15] Speicher JE, Traverso LW. Pancreatic exocrine function is preserved after distal pancreatectomy [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(6): 1006 – 1011.
- [16] Jalleh RP, Williamson RC. Pancreatic exocrine and endocrine function after operations for chronic pancreatitis [J]. *Ann Surg*, 1992, 216(6): 656 – 662.
- [17] van der Gaag NA, van Gulik TM, Busch OR, et al. Functional and medical outcomes after tailored surgery for pain due to chronic pancreatitis [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4): 763 – 770.
- [18] Keck T, Wellner UF, Riediger H, et al. Long-term outcome after 92 duodenum-preserving pancreatic head resections for chronic pancreatitis: comparison of Beger and Frey procedures [J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(3): 549 – 556.
- [19] Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (beger procedure) [J]. *World J Surg*, 2003, 27(11): 1217 – 1230.
- [20] Riediger H, Makowiec F, Fischer E, et al. Postoperative morbidity and long-term survival after pancreaticoduodenectomy with superior mesenterico-portal vein resection [J]. *J Gastrointest Surg*, 2006, 10(8): 1106 – 1115.
- [21] Lü WP, Shi Q, Zhang WZ, et al. A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy [J]. *Chin Med J*, 2013(1): 147 – 153.
- [22] Iacono C, Bortolasi L, Serio G. Indications and technique of central pancreatectomy-early and late results [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2005, 390(3): 266 – 271.
- [23] Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7): 873 – 885.
- [24] Lankisch P. G. Appropriate pancreatic function tests and indication for pancreatic enzyme therapy following surgical procedures on the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2001(1): 14 – 26.
- [25] Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(7): 691 – 702.
- [26] Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2276 – 2286.

收稿日期: 2017-02-24 修回日期: 2017-03-25 编辑: 王国品