

## 胰瘘临床治疗分析40例

赵栋, 田力, 侯静

### ■背景资料

胰瘘是胰腺炎性疾病、手术或者创伤的较严重并发症, 由于胰管破裂引起胰液外渗, 从而引起一系列症候群。临床上如处理不当, 可引起感染, 水电失衡, 营养不良等, 甚至临床死亡。

赵栋, 侯静, 首都医科大学附属北京同仁医院ICU 北京市 100730

田力, 吉林大学附属中日联谊医院基本外科 吉林省长春市 130033

作者贡献分布: 赵栋与田力对此文贡献均等; 此课题由田力与赵栋设计, 由赵栋完成; 数据分析由赵栋与侯静完成; 论文写作由赵栋与侯静完成。

通讯作者: 侯静, 100730, 北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院ICU. icuzhao@sohu.com

日期: 2008-04-11 修回日期: 2008-09-03

接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-09-28

### Rational therapy for pancreatic fistula: an analysis of 40 cases

Dong Zhao, Li Tian, Jing Hou

Dong Zhao, Jing Hou, Department of ICU, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Li Tian, Department of General Surgery, China-Japan Union Hospital, Jilin University Changchun

Correspondence to: Jing Hou, Department of ICU, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China. icuzhao@sohu.com

Received: 2008-04-11 Revised: 2008-09-03

Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-09-28

### Abstract

**AIM:** To explore rational therapeutic methods of pancreatic fistula (PF).

**METHODS:** A retrospective analysis was performed of 40 PFs from Jan. 1992 to Dec. 2002 including 20 cases from traumatic complications, 14 cases from acute pancreatitis, 4 cases from pancreaticoduodenectomy and 2 cases from other diseases.

**RESULTS:** Somatostatin significantly reduced amylase and volume of drainage ( $1144 \pm 974.48$  IU/L vs  $12306.33 \pm 21448.46$  IU/L,  $120.83 \pm 119.12$  mL/d vs  $262.22 \pm 212.35$  mL/d, both  $P < 0.05$ ). Conservative management were used in 30 patients, and the effective rate was 90%; 10 patients underwent re-operation and the effective rate was 70%. Compared with biochemical pancreatic anastomotic leak group, clinical pancreatic anastomotic leak group had higher re-operative rate, lower effective rate, and prolonged hospital stay (all  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Somatostatin significantly reduces amylase and volume of drainage and proves effective for pancreatic fistula. Non-surgical treatment works for most of pancreatic fistula cases.

**Key Words:** Pancreatic fistula; Therapy; Somatostatin

Zhao D, Tian L, Hou J. Rational therapy for pancreatic fistula: an analysis of 40 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(27): 3114-3117

### 摘要

**目的:** 探讨胰瘘的治疗方法。

**方法:** 回顾性分析1992-01/2002-12吉林大学附属中日联谊医院发生胰瘘的40例患者, 其中, 外伤术后20例, 急性胰腺炎术后14例, 胰十二指肠切除术后4例, 其他2例。

**结果:** 醋酸奥曲肽明显能够减少腹腔引流液淀粉酶含量和引流量( $1144 \pm 974.48$  IU/L vs  $12306.33 \pm 21448.46$  IU/L,  $120.83 \pm 119.12$  mL/d vs  $262.22 \pm 212.35$  mL/d, 均 $P < 0.05$ )。本组接受非手术治疗30例, 有效治疗率为90%; 接受再次手术治疗10例, 有效治疗率为70%。临床吻合口瘘组与生化吻合口瘘组相比较, 再次手术几率高, 有效治疗率明显低于后者, 住院时间明显延长(均 $P < 0.05$ )。

**结论:** 生长抑素明显能够减少腹腔引流液量, 对治疗胰瘘有一定作用。大多数胰瘘能够通过非手术方法得到有效的治疗。

**关键词:** 胰瘘; 治疗; 醋酸奥曲肽

赵栋, 田力, 侯静. 胰瘘临床治疗分析40例. *世界华人消化杂志* 2008; 16(27): 3114-3117

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3114.asp>

### 0 引言

胰瘘(pancreatic fistula)是胰腺炎性疾病、手术或创伤的并发症, 是导致胰腺疾病患者死亡的重要原因之一。近来国内外学者对胰瘘

### ■同行评议者

巩鹏, 教授, 大连医科大学附属第一医院普外二科

的非手术疗法以及手术治疗进行了许多研究与改进。本文对吉林大学附属中日联谊医院1992-01/2002-12住院中发生胰瘘的40例患者进行回顾分析,旨在探讨胰瘘治疗方法及预防措施,以期减少胰瘘的发生率,提高胰瘘的治愈率,缩短住院时间,节约医疗资源。

## 1 材料和方法

1.1 材料 吉林大学附属中日联谊医院1992-01/2002-12发生胰瘘的40例患者,男32例,女8例,年龄16-71(平均38.2)岁,60岁以上4例。由于大多数病历缺少随访记录,故病程无法统计。住院时间3-175 d,平均33.1±33.74 d。疾病组成:胰腺外伤术后20例,急性胰腺炎术后14例,胰十二指肠切除(PD)术后4例(其中十二指肠恶性肿瘤2例,胰腺大片坏死和慢性胰腺炎各1例),胃小弯溃疡型胃癌术后和胆总管囊肿术后各1例。其中4例合并冠心病。

### 1.2 方法

1.2.1 胰瘘诊断标准:胰瘘诊断标准采用Howard *et al*<sup>[1]</sup>对胰瘘的诊断,即术后腹腔液体经引流部位或切口流出超过5 d,引流液中淀粉酶的浓度高于正常血清淀粉酶上限3倍以上,液体量大于10 mL/d。

根据Lowy *et al*<sup>[2]</sup>提出的方法将胰瘘分为临床吻合口瘘和生化吻合口瘘。临床吻合口瘘是指富含淀粉酶腹腔引流(高于正常血清淀粉酶上限的2.5倍)伴发热(>38℃),WBC>10 000/L及脓毒症。生化吻合口瘘指术后3 d以后引流液淀粉酶增高(高于正常血清淀粉酶上限的2.5倍),但无伴随症状。每日引流量<100 mL,无临床伴随症状可视为好转。胰液引流停止,无症状,能正常进食及不需抗生素治疗可视为治愈。好转及治愈均视为有效。

1.2.2 胰瘘的治疗方法:胰瘘的非手术治疗包括:(1)持续腹腔引流;(2)禁食和持续胃肠减压;(3)应用抑制胰腺外分泌的药物(如醋酸奥曲肽、西米替丁等);(4)营养支持[全胃肠外营养(TPN)、肠内营养(EN)];(5)防治感染(如应用抗生素)。胰瘘的手术治疗包括:(1)胰瘘窦道切除术;(2)胰瘘窦道移植术,瘘管-空肠(或胃)吻合术;(3)切除包括胰瘘在内的远侧胰腺,重建胰液回流道即胰空肠Roux-y吻合术。

**统计学处理** 所有计量数据以mean±SD表示,采用SPSS10.0统计学软件进行 $t$ 检验,计数资料进行 $\chi^2$ 检验等, $P<0.05$ 具有显著性差异。

## 2 结果

40例胰瘘治愈2例(5%),好转33例(82.5%),未愈2例(5%),死亡3例(7.5%)。3例均合并感染死于多器官功能衰竭,其中男性2例,女性1例,分别占男女总数的6.25%(2/32例)和12.5%(1/8例),无显著差异;60岁以上1例,60岁以下2例,占各自年龄段比例分别为25%(1/4例)和5.56%(2/36例),无显著差异。

腹腔引流的患者为95%(38/40例),其中22例(57.9%)的患者定期用2 g/L甲硝唑经引流管行腹腔冲洗。19例(47.5%)的患者持续禁食和胃肠减压1 wk以上;32例(80%)给予营养支持,其中全胃肠外营养(TPN)29例(90.6%),肠内营养(EN)3例(9.4%)。接受抗生素治疗34例(85%);输注白蛋白患者5例(12.5%);接受胰岛素治疗占5例(12.5%)。共31例患者应用醋酸奥曲肽治疗,占77.5%;应用西米替丁治疗17例(42.5%);5-FU治疗5例(15%);另有4例使用中药胰腺消炎汤(医院自制);2例应用生长激素治疗。单独醋酸奥曲肽13例,联合应用醋酸奥曲肽+西米替丁治疗12例(30%)、联合应用醋酸奥曲肽+西米替丁+5-FU占2例(5%)、联合应用醋酸奥曲肽+5-FU占2例(5%)、联合应用醋酸奥曲肽+生长激素占2例(5%)。单独应用醋酸奥曲肽或联合应用醋酸奥曲肽+西米替丁较为多。醋酸奥曲肽能够明显减少腹腔引流液淀粉酶含量和引流量。醋酸奥曲肽治疗胰瘘的效果见表1。

本组接受非手术治疗30例(75%),治愈1例,好转26例,未愈1例,死亡2例,有效治疗率为90%(27/30例);再次手术治疗10例,占25%,其中行清创、腹腔引流术为8例,行胰瘘管空肠Roux-Y吻合术为1例,囊肿外引流术为1例,此2例患者手术前均行窦道造影,证实窦道位置。治愈1例,好转6例,未愈2例,死亡1例,有效治疗率为70%(7/10例)。手术治疗组与非手术治疗组有效治疗率和住院时间相比较,均无显著差别(表2)。

本组胰瘘中临床吻合口瘘占52.5%(21例),其中非手术治疗12例(57.1%),再手术治疗9例,治愈1例,好转15例,死亡3例,未愈2例,有效治疗率(治愈率+好转率)为76.2%(16例);生化吻合口瘘占47.5%(19例),其中非手术18例(94.7%),再手术治疗1例,治愈1例,好转18例,有效治疗率100%(19/19例)。临床吻合口瘘组与生化吻合口瘘组相比较,再次手术治疗率高,有效治疗率明显减低( $P<0.05$ );住院时间明显延长( $P<0.05$ ,表3)。

## ■研发前沿

随着医学影像学、内镜技术、手术技巧、放射技术、新药物的发展,为胰瘘的治疗提供了较多的手段,非手术或侵入性小的内镜治疗逐渐成为胰瘘治疗的主要手段。

## ■相关报道

醋酸奥曲肽可以明显减少胰腺、胃、肠液分泌,预防性应用于胰腺手术,自1979年首次报道以来,在欧洲已被广为接受。但是美国学者研究没有发现预防性应用奥曲肽可以减少术后胰瘘的发生,而且增加住院费用。故醋酸奥曲肽对于胰瘘的治疗作用尚存争议。

## ■创新盘点

本文提出对于胰腺术后引起的胰瘘进行分类, 积极处理临床吻合口瘘, 保持引流通畅, 控制感染, 使临床吻合口瘘转化为生化吻合口瘘, 从而简化治疗, 可节省医疗资源。

表 1 醋酸奥曲肽治疗胰外瘘的效果 (mean ± SD)

分组	n	引流液淀粉酶(U/L)	引流量(mL)
使用组	13	1144 ± 974 <sup>a</sup>	120 ± 119 <sup>a</sup>
未使用组	9	12 306 ± 21 448	262 ± 212

<sup>a</sup>P<0.05 vs 未使用组。

表 2 手术组与非手术组有效治疗率及住院时间 (mean ± SD)

分组	n	有效治疗率(%)	住院时间(d)
手术组	10	90	35.10 ± 25.95
非手术组	30	70	32.43 ± 36.33

## 3 讨论

近30年来, 世界上较大的胰腺外科中心, 胰腺术后的死亡率已经由20%下降到5%, 然而术后并发症发病率仍达到40%-50%<sup>[3-4]</sup>。胰瘘是胰腺术后最常见的并发症, 发生率2%-28%不等<sup>[4-8]</sup>。胰瘘是住院时间延长, 住院费用增加, 引起其他并发症的主要原因<sup>[9-10]</sup>。

胰液本身是胰瘘形成最重要的病理生理因素。胰液富含蛋白酶, 一旦激活, 消化破坏组织, 产生胰瘘。胰瘘形成原因主要有三类: (1)胰腺手术<sup>[11]</sup>; (2)胰腺创伤<sup>[12]</sup>; (3)急性坏死性胰腺炎<sup>[13-14]</sup>。Adam *et al*<sup>[15]</sup>报道345例胰腺切除术病例, 术后胰瘘发生率为9.9%, 胰瘘的死亡率为12%。Yang *et al*<sup>[8]</sup>总结62例胰十二指肠切除术后患者, 胰瘘发生率16.13%, 死亡率4.83%。文献报道胰腺创伤胰瘘发生率11%-12%。本组病例中以外伤和急性胰腺炎引起的占大多数。40例胰瘘中, 外伤术后20例(50%), 急性胰腺炎术后14例(35%), PD术后4例(10%), 其他2例(5%)。

胰瘘形成主要由于胰酶的激活, 因此使用药物抑制胰液分泌, 可以治疗和预防胰瘘。醋酸奥曲肽可以明显减少胰腺、胃、肠液分泌, 预防性应用于胰腺手术, 自1979年首次报道以来, 在欧洲已被广为接受<sup>[16-17]</sup>。Gouillat *et al*<sup>[18]</sup>报道采取随机双盲对照试验, 对因患恶性肿瘤而需行胰十二指肠切除术患者75例术后给予醋酸奥曲肽治疗, 其中试验组38例, 对照组37例。结果显示醋酸奥曲肽可以明显减少胰液与胰酶分泌及胰瘘的发生率试验组(2/38) vs (8/37)。但是美国学者研究没有发现预防性应用奥曲肽减少术后胰瘘的发生, 而且增加住院费用。Yeo *et al*<sup>[19]</sup>采取随机双盲对照试验, 将383例接受PD的患者随机分配到奥曲肽组和对照组进行研究, 结果

表 3 临床吻合口瘘组与生化吻合口瘘组有效治疗率及住院时间 (mean ± SD)

分组	n	非手术 治疗率(%)	有效治 疗率(%)	住院 时间(d)
临床吻合口瘘组	21	57.1	76.2	46.29 ± 41.59
生化吻合口瘘组	19	94.7	100 <sup>a</sup>	18.53 ± 10.85 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 临床吻合口瘘组。

显示预防性应用奥曲肽治疗组和对照组在术后胰瘘发生率、手术并发症发生率及平均住院时间等方面均无明显差异, 预防性应用奥曲肽并不能减少PD后胰瘘或其他并发症的发生, 而且费用昂贵。Connor *et al*<sup>[20]</sup>荟萃分析1918例患者, 证实奥曲肽可减少胰腺术后并发症, 降低生化吻合口瘘发生率, 但不减少临床吻合口瘘的产生。可见, 醋酸奥曲肽用于胰瘘的治疗作用肯定, 但对预防胰瘘的效果报道结果不一。通过对本组胰瘘数据分析, 醋酸奥曲肽可以明显减少胰瘘引流量及淀粉酶, 支持应用醋酸奥曲肽治疗胰瘘。但本研究属于回顾性小样本研究, 胰瘘发生原因以创伤、急性胰腺炎术后为主, 尚需大规模随机对照临床试验来评价。因此, 关于醋酸奥曲肽及其类似物对于胰瘘治疗作用还有待进一步深入研究。

目前胰瘘治疗根据病情, 保守治疗可以达到85%-90%有效率<sup>[21-22]</sup>。其余病例需要再次手术治疗, de Castro *et al*<sup>[23]</sup>报道, 再次手术的患者较保守治疗患者更多出现进展性腹痛及呼吸困难, 同时APACHE II评分大于12分, 优化胰瘘综合治疗可以减少并发症和死亡率。本组非手术治疗有效治疗率为90%; 再次手术治疗有效治疗率为70%。手术治疗组与非手术治疗组有效治疗率相比较, 无显著差别。说明大多数胰瘘能够通过非手术治疗得到有效的治疗, 但对于可确诊为完全性胰瘘的病人应尽早手术治疗。

胰瘘定义无统一标准, 一些定义较为模糊、不规范(如富含胰酶的引流液), 另一些过于严格(引流液≥ 30 mL/d, 淀粉酶≥ 5000U, 超过10 d), 这直接导致文献报道胰瘘发生率的不同。根据Howard及Lowy标准, 本组40例中临床吻合口瘘占52.5%(21/40例), 有效治疗率为76.2%(16/21例); 生化吻合口瘘组(19例), 有效治疗率为100%。临床吻合口瘘组与生化吻合口瘘组相比较, 再次手术几率增加, 而有效治疗率明显低于后者(P<0.05), 住院时间明显延长。Lowy



et al<sup>[2]</sup>报道生化吻合口瘘与临床吻合口瘘相比容易愈合, 而且多能自行愈合。因此在临床工作中, 用此方法对胰瘘进行分类, 将临床吻合口瘘尽量转变为生化吻合口瘘, 简化治疗方法, 可能节省大量医疗资源, 降低住院费用。

总之, 通过对本组病例资料的回顾性分析, 我们发现, 应用醋酸奥曲肽能够明显减少腹腔引流液量, 对治疗胰瘘有一定作用; 临床上大多数胰瘘能够通过非手术方法得到有效的治疗; 对胰瘘进行分类, 积极控制胰瘘并发的感染症状, 保持引流通畅, 将临床吻合口瘘尽量转变为生化吻合口瘘, 可节省大量的医疗资源。

#### 4 参考文献

- Howard TJ, Stonerock CE, Sarkar J, Lehman GA, Sherman S, Wiebke EA, Madura JA, Broadie TA. Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas. *Surgery* 1998; 124: 627-632; discussion 632-633
- Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, Jinnah R, Evans DB. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg* 1997; 226: 632-641
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21: 54-59
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-257; discussion 257-260
- Buchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagnener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87: 883-889
- Ridolfini MP, Alfieri S, Gourgiotis S, Di Miceli D, Rotondi F, Quero G, Manghi R, Doglietto GB. Risk factors associated with pancreatic fistula after distal pancreatectomy, which technique of pancreatic stump closure is more beneficial? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5096-5100
- Tajima Y, Kuroki T, Tsutsumi R, Fukuda K, Kitasato A, Adachi T, Mishima T, Kanematsu T. Risk factors for pancreatic anastomotic leakage: the significance of preoperative dynamic magnetic resonance imaging of the pancreas as a predictor of leakage. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 723-731
- Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2456-2461
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13
- Aranha GV, Aaron JM, Shoup M, Pickleman J. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2006; 140: 561-568; discussion 568-569
- Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, Falconi M, Pederzoli P. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg* 2007; 246: 281-287
- Vassiliu P, Toutouzas KG, Velmahos GC. A prospective study of post-traumatic biliary and pancreatic fistuli. The role of expectant management. *Injury* 2004; 35: 223-227
- Akhrass R, Yaffe MB, Brandt CP, Reigle M, Fallon WF Jr, Malangoni MA. Pancreatic trauma: a ten-year multi-institutional experience. *Am Surg* 1997; 63: 598-604
- Mba Mba C, Bai X, Li Z, Tang Z, Wang W, Yang Z. Diagnosis and treatment of 42 cases of multiple injuries with pancreatic injury. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28: 84-86
- Adam U, Makowiec F, Riediger H, Benz S, Liebe S, Hopt UT. [Pancreatic leakage after pancreas resection. An analysis of 345 operated patients] *Chirurg* 2002; 73: 466-473
- Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay JM, Flamant Y, Fingerhut A, Fagniez PL, Chipponi J. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg* 2004; 139: 288-294; discussion 295
- Buchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, Schafmayer A, Baca I, Lorenz D, Meister R. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg* 1992; 163: 125-130; discussion 130-131
- Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 1456-1462
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, Campbell KA, Choti MA. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000; 232: 419-429
- Connor S, Alexakis N, Garden OJ, Leandros E, Bramis J, Wigmore SJ. Meta-analysis of the value of somatostatin and its analogues in reducing complications associated with pancreatic surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1059-1067
- Shyr YM, Su CH, Wu CW, Lui WY. Does drainage fluid amylase reflect pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy? *World J Surg* 2003; 27: 606-610
- Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 198-203
- de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2005; 92: 1117-1123

#### ■应用要点

本文对于醋酸奥曲肽在胰瘘治疗中的作用持肯定态度, 同时提出对胰瘘病人进行分类, 重点控制胰瘘伴随的感染等并发症, 从而简化疗法, 有一定临床意义。

#### ■同行评价

本文目的明确, 数据可靠, 分析合理, 逻辑清楚, 具有一定的临床意义。

编辑 李军亮 电编 郭海丽