

The Comparison of Different Pancreaticoenteric Reconstructions Designed to Prevent Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy

Longhao Sun, Xianghui He, Tong Liu

Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin
Email: sun_longhao@yahoo.com.cn, humphreyhe@163.com

Received: Feb. 26th, 2012; revised: Mar. 10th, 2012; accepted: Mar. 21st, 2012

Abstract: Pancreaticoduodenectomy (PD) has become an increasingly matured and safe operation for selected patients with benign and malignant periampullary disorders. However, the postoperative morbidity rate is still high. Pancreatic fistula (PF) is the most problematic common complication after PD. This article reviews and compares the available data on the outcome of various methods of pancreaticoenteric reconstruction designed for the prevention of PF. This paper is designed to do a critical analysis of clinical literature including large series, meta-analyses, and prospective, randomized controlled trials (RCTs) in order to compare the different pancreaticoenteric anastomosis and get the best management. As a result, there is no universal agreement as to whether one procedure is safer and less prone to PF than the others.

Keywords: Pancreaticoduodenectomy; Pancreatic Fistula; Pancreaticojejunostomy; Pancreaticogastrostomy; Pancreatic Duct Stent

胰十二指肠切除术中胰消化道重建方式对术后胰瘘发生的影响

孙龙昊, 何向辉, 刘 彤

天津医科大学总医院普通外科, 天津
Email: sun_longhao@yahoo.com.cn, humphreyhe@163.com

收稿日期: 2012年2月26日; 修回日期: 2012年3月10日; 录用日期: 2012年3月21日

摘 要: 胰十二指肠切除术被认为是治疗壶腹周围良恶性肿瘤的一种成熟安全的术式, 但其术后并发症的发生率仍高, 而术后胰瘘是最常见的并发症之一。本文回顾并比较了目前为防止胰瘘发生而设计的各种胰消化道重建术式效果的相关数据, 旨在通过对各项大样本研究, meta 分析, 前瞻性研究, 回顾性研究以及随机对照实验进行客观严格的分析而寻找最有效的吻合术式。但遗憾的是, 世界范围内目前并没有就任何一种术式较其他方法存在优越性达成共识。

关键词: 胰十二指肠切除术; 胰瘘; 胰肠吻合术; 胰胃吻合术; 胰管支架

1. 引言

胰十二指肠切除术被认为是治疗 Vater 壶腹, 胆总管下段, 十二指肠, 胰头和壶腹周围良恶性肿瘤的安全有效的手术方式。1898 年在意大利伊莫拉 Alessandro Codivilla 完成了首例胰十二指肠切除术。1909

年在德国柏林 Walter Kausch 第一次成功进行了 2 阶段的胰十二指肠切除术。1935 年 Allen Whipple 首次报道了一系列成功进行的胰十二指肠切除术, 从那时起, 这个术式开始被称为 Whipple 术。随着影像学的发展, 手术技巧的进步, 标准化的围术期管理和重症监护治疗的支持, 胰十二指肠切除术后的死亡率已显

著的下降至 5% 以下，但即使是经验丰富的术者其相关并发症的发生率仍在 30%~50%^[1]。

胰十二指肠切除术中胰消化道连续性重建仍是尚未解决的问题之一，因其术后高并发症率被视为这一术式的阿基里斯之踵。尽管大部分胰瘘并不引起或仅引起非常小的临床影响，但仍有很多会导致严重的并发症甚至死亡，这包括住院时间和肠外营养时间延长，腹腔脓肿乃至危及生命的腹腔内出血。减少胰瘘发生率的方法包括避免高危因素，提高手术技巧，术后预防性应用生长抑素及其类似物。国际胰瘘研究组 (ISGPF) 对胰瘘的定义为：术后 3 天腹腔引流液淀粉酶水平仍高于血淀粉酶水平的 3 倍^[2]。胰瘘的发生率在质地较硬，胰腺功能及胰液分泌受损的病例中为 17%，而在质地柔软，功能正常胰腺的病例中为 25%。其危险因素包括胰腺质地柔软，胰管较细，潜在的病理改变，局部血供减少以及术者经验^[3]。很多手术技术被改进以降低术后胰瘘的发生率，这其中包括改进胰肠吻合术，胰胃吻合术，胰管支架置入等，而很多处理胰腺断端的方法仍在研究中，包括：单纯胰管结扎，合成橡胶或纤维蛋白原胶水注射胰管栓塞，支架置入，改进空肠吻合方式，如端端和端侧胰肠吻合，包埋和胰管对粘膜吻合，Roux-en-Y 吻合肠管通过单独肠管引流胰液，甚至全胰腺切除等。

对于最佳胰消化道重建方式的选择目前尚未达成共识。本文旨在对比不同的胰消化道重建方式的效果。

2. 胰胃吻合术对比胰肠吻合术

胰肠吻合和胰胃吻合是胰十二指肠切除术中最常见的两种消化道重建方式。最初，胰肠吻合术后死亡率高达 50%。直到 20 世纪 50 年代这一数字仍旧居高不下，因此在 60 年代这一术式险些被废除。直到 80 年代，术后死亡率才降至 10%~20%。近期报道胰十二指肠切除术后死亡率为 10%，而使用胰肠吻合的胰十二指肠切除术后死亡率为 5%^[4]，这说明，大约 50% 的胰十二指肠切除术后死亡是由胰肠吻合引起的。因此，胰胃吻合被认为是一项安全的替代术式，在 1934 年首次被 Tripodi 和 Sherwin 提出。梅奥诊所的 Waugh 和 Clagett 在 1946 年首次将这一术式用于临床。

在这之后，大量关于胰十二指肠切除术中胰胃吻

合的研究成果被报道。Delcore^[5]列举了胰胃吻合在生理和手术操作上的理论优点：1) 在胃内酸性环境中胰蛋白酶无法被激活；胃内不含肠激酶，胰蛋白酶原无法转化为胰蛋白酶而激活其他蛋白酶从而避免吻合口组织的自消化；2) 碱性的胰液分泌可预防吻合口溃疡的发生；3) 胰腺与胃后壁距离近可减少吻合口张力；4) 胃壁良好的血供有利于吻合口愈合，而其厚度和韧性有利于手术操作；5) 鼻胃管减压可持续排空胃，减少吻合口张力；6) 避免了胰腺和胆管间较长的空肠襻，从而避免了胰液和胆汁在其内的积存，减少了吻合口张力。

很多研究机构报道胰胃吻合术后的胰瘘发生率小于 14%，明显低于先前关于胰肠吻合的报道。Mason^[6]关于 1946 年~1997 年间胰十二指肠切除术的综述证实了胰胃吻合术的安全性，1946~1990 年间总共 199 例患者接受了手术，死亡率为 4.5% (9/199)，胰瘘率为 1% (2/199)，所有的 9 例死亡患者均与胰胃吻合无关。1991 年~1997 年间，接受胰胃吻合的患者为 614 例，这一时期胰瘘发生率上升至 4.7% (29/614)，死亡率为 3.3% (20/614)。在这 20 例患者中，3 例死于胰胃吻合相关并发症，其中 1 例为出血，2 例为脓毒血症。Bartoli^[7]主持的一项 meta 分析研究了过去 15 年间关于胰十二指肠切除术后胰瘘发生的文献，他将胰胃吻合术三种不同的胰肠吻合方式(端端胰肠吻合，端侧胰肠吻合和端侧胰管对粘膜胰肠吻合)进行对比，所有结果均显示胰胃吻合可降低术后并发症率和死亡率。Miyagawa 和 McKay 在其各自的研究中也认为胰胃吻合在降低胰瘘发生率和死亡率方面均优于胰肠吻合。Andivot 和 Elie Oussoultzoglou 在其各自的研究中认为胰胃吻合较胰肠吻合可降低再次开腹手术率。

然而，在四项对比胰十二指肠切除术中胰胃吻合和胰肠吻合的随机对照试验中，三项结果并未显示其在预防术后胰瘘中有明显差异，仅有一项显示胰胃吻合可减少胰瘘发生率及总并发症率。在 Yeo^[8]的研究中并未显示这两种吻合方式术后死亡率及并发症率有明显差异，胰胃吻合胰瘘率为 12.3% 而胰肠吻合为 11.1%。Watanabe^[9]发表了一项日本胰腺外科组的临床研究，在对 3109 例患者的研究中并未显示这两种手术方式术后腹腔内出血和脓肿形成以致死亡的发生率有明显差异。

对于这些研究的质疑主要围绕在其并未将胰胃吻合和胰肠吻合术中不同的细节变化纳入考虑并进行有效对比。例如：胰肠吻合中还包含很多不同的操作方式：双层胰管对粘膜吻合，单层端侧吻合和捆绑式吻合等。在胰胃吻合中也存在同样的问题，胰腺断端可被吻合于胃前壁或后壁，可为包埋式吻合也可为胰管对粘膜吻合，以上提到的所有重建方式均可合并或不合并胰管支架置入及生长抑素的预防性使用。另外，进一步的随访还应包括对胰腺远期功能和主胰管通畅度等的评价以对比患者术后远期生存质量。

3. 捆绑式胰肠吻合术对比传统胰肠吻合术

Peng^[10]在 2003 年首次描述了一种新型的吻合术式称为捆绑式胰肠吻合。其主要步骤为外翻空肠残端 3 厘米，以 10% 石炭酸或电刀烧灼破坏粘膜面，游离胰腺残端至少 3 厘米，将其与翻转的空肠以 3~0 丝线环形间断缝扎，注意缝合应位于粘膜层从而避免穿透肌层和浆膜层。若技术上允许则吻合胰肠后壁时应包括胰管后壁，复位翻转的空肠使其包绕胰腺断端，使用可吸收缝线在距空肠切缘 1.5~2 厘米处环绕捆绑胰腺空肠吻合断端，松紧程度以可插入止血钳的钳尖为宜，注意确保捆绑处远端的空肠断端血供。

在其研究中，从 1996 年 1 月~2001 年 5 月，共 150 例患者接受这一术式，其中传统胰十二指肠切除术 120 例，合并肝部分切除的胰十二指肠切除术 17 例，保留幽门的胰十二指肠切除术 10 例，以及保留十二指肠的胰头切除术 3 例。所有患者未发生术后胰瘘，总并发症率 31.3%，其中包括消化道出血 6 例，肺感染 12 例，伤口感染 20 例，胃排空延迟 3 例，切口裂开 4 例，以及肝功能不全 2 例。在 2007 年这一结论被另一项随机对照试验验证^[11]，对比传统的端端胰肠吻合，捆绑式胰肠吻合可显著降低术后并发症率(发病率 24.5%:36.9%；死亡率 2.8%:6.3%)，胰瘘发生率(0%:7.2%)和住院时间(18.4 天:22.4 天)。法国的 Emmanuel Buc^[12]其前瞻性研究中证实了 Peng 的捆绑式胰肠吻合是一项安全的术式。研究中 45 例胰腺质地柔软且没有胰管扩张的患者接受了捆绑式胰肠吻合，其胰瘘发生率仅为 8.9%，其中 1 例患者由于缝合操作问题在术后第 3 天出现胰瘘，而另 3 例患者均在术后 10 天发生，这 4 例患者在出现胰瘘之前均已合并全身和/或局部并发症。

然而在 2006 年 6 月~2008 年 6 月间西方高水平研究中心第一次开展了一项病例对照试验，结论显示捆绑式胰肠吻合并未较传统胰肠吻合有更低的术后胰瘘发生率，反而有更高的术后出血倾向^[13]。

4. 胰管支架置入

胰肠吻合后内支架或外支架置入的临床效果仍在争论中。这些支架可以完全位于肠内或者通过腹壁引出体外，理论上可实现：1) 支撑胰管断端避免其愈合过程中狭窄阻塞；2) 保护吻合口避免有活性的胰酶侵蚀；3) 简化胰管对粘膜吻合的手术操作；4) 外支架可将胰液引流体外而远离吻合口。目前有四项前瞻性随机试验对胰管支架置入术对于术后胰瘘的预防作用进行了分析得到了不同的结论。Winter 等^[14]发现在胰肠吻合术中使用短的胰管内支架并不能降低术后胰瘘的发生率以及严重程度，支架组和非支架组的胰瘘发生率分别为 27.0%和 21.9%。在胰腺质地较硬的患者，支架组和非支架组的胰瘘发生率分别为 6.9%和 11.1%。而对于胰腺质地较软的患者，这一数字分别为 47.4%和 33.9%。对于这一研究的主要疑问在于其胰肠吻合操作并不标准，使用包埋吻合或者胰管对粘膜吻合的选取完全取决于术者的经验，而目前人们存在一个误区，对于胰管较细的胰腺断端，施行胰管对粘膜的吻合技术上较困难，因此一般选择包埋式吻合。对于这一部分患者，胰管支架的优点即被掩盖。在 Imaizumi^[15]的一项非随机对照试验中，168 例胰腺质地柔软的患者接受了端侧胰肠吻合，其术后胰瘘的发生率在支架组和非支架组并无显著差异(5.7%和 6.7%)。

另一方面，Queen Mary 医院^[16]进行了一项通过胰管外支架减少胰十二指肠切除术后胰瘘发生的临床研究。从 2000 年~2006 年，120 名患者被随机分组接受聚乙烯导管置入，在胰管对粘膜的胰肠吻合中，导管一端通过吻合口置入胰腺断端另一端沿空肠输入襻引出前腹壁。支架组和非支架组的胰瘘发生率分别为 6.7%和 20%(P = 0.032)，临床胰瘘发生率分别为 3.3%和 15%，平均 ICU 住院时间分别为 3.3 天和 5.3 天，平均住院时间分别为 17.0 天和 23.0 天。在法国外科学研究所^[17]主持的一项多中心临床研究中，从 2006 年~2009 年间，158 例需胰十二指肠切除术治疗的患者被随机分组接受胰管外支架置入。最终得出结

论：外支架可以有效降低胰瘘发生率，并建议对于胰腺质地柔软，胰管未扩张的患者常规使用外支架。Poon^[18]在一项随机对照试验中对胰管对粘膜的端侧胰肠吻合患者使用外引流支架，结果显示支架的应用可使胰瘘率从 20% 降至 6.7%。因此可以得出结论，对于需进行胰十二指肠切除术的患者特别是胰腺质地柔软，胰管不扩张的高危患者胰管外支架置入可使患者获利，但需注意的是，对于这一类患者移除支架后会在腹壁皮肤上造成胰外瘘。

5. 结论

胰十二指肠切除术切除术被认为是最复杂和最富有挑战性的术式之一。在过去 20 年间，随着围术期管理水平和手术技巧的进步，其术后死亡率已显著降低，在一些高水平的治疗中心甚至已接近于零，但其并发症发生率一直居高不下，约 30%~50%。胰瘘或者其他胰腺断端相关并发症最为常见，也最为严重。很多术式被研究以降低术后胰瘘的发生率。目前争论主要围绕吻合的位置：胰肠吻合还是胰胃吻合；吻合方式：包埋吻合还是胰管对粘膜吻合。人们进行了很多随机对照试验以试图寻找最佳的吻合方式，但不幸的是在临床实践中术者需要根据患者胰腺不同的情况来选择吻合方式，因此在我们的对比和分析中并没有一种吻合方式可以适用于所有病例。另外，大多数随机对照试验缺少对患者术后胰瘘风险因素进行适当的分层。主要的风险因素包括：胰腺质地柔软，胰管管径细，潜在病理改变，血供不良，以及术者手术经验。另外，在最近的一项对比包埋吻合和胰管对粘膜吻合的双盲随机对照试验中，每位术者的手术量也被认为是术后胰瘘发生的一项独立危险因素。手术量大的术者其术后胰瘘发生率较手术量小的术者明显降低，术者对于手术操作的熟悉程度及经验可显著提高手术效果。在未来对于胰十二指肠切除术后胰瘘发生的研究应在高水平研究中心中由经验丰富的术者完成，以减少术者经验对研究结果的影响，并且还应对术式的细节，患者术后胰瘘危险因素以及围术期药物治疗手段有明确而细致的分层。

参考文献 (References)

[1] M. Kawai, H. Yamaue. Analysis of clinical trials evaluating

- complications after pancreaticoduodenectomy: A new era of pancreatic surgery. *Surgery Today*, 2010, 40(11): 1011-1017.
- [2] C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini, et al. International study group on pancreatic fistula definition. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 2005, 138(1): 8-13.
- [3] M. Kawai, M. Tani, S. Hirono, et al. How do we predict the clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. An analysis in 244 consecutive patients. *World Journal of Surgery*, 2009, 33(12): 2670-2678.
- [4] S. M. Strasberg, J. A. Drebien and N. J. Soper. Evolution and current status of the Whipple procedure: An update for gastroenterologists. *Gastroenterology*, 1997, 113(3): 983-994.
- [5] R. Delcore, J. H. Thomas, G. E. Pierce, et al. Pancreaticogastrostomy: A safe drainage procedure after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*, 1990, 108(4): 641-647.
- [6] G. R. Mason. Pancreatogastrostomy as reconstruction for pancreaticoduodenectomy: Review. *World Journal of Surgery*, 1999, 23(3): 221-226.
- [7] F. G. Bartoli, G. B. Arnone, G. Ravera, et al. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Research*, 1991, 11(5): 1831-1848.
- [8] C. J. Yeo, J. L. Cameron, M. M. Maher, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*, 1995, 222(4): 580-588.
- [9] M. Watanabe, S. Usui, H. Kajiwara, et al. Current pancreaticogastrointestinal anastomotic methods: Results of a Japanese survey of 3109 patients. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, 2004, 11(1): 25-33.
- [10] S. Y. Peng, Y. P. Mou, Y. B. Liu, et al. Binding pancreaticojejunostomy: 150 consecutive cases without leakage. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2003, 7(7): 898-900.
- [11] S. Y. Peng, J. W. Wang, W. Y. Lau, et al. Conventional versus binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 2007, 245(5): 692-698.
- [12] E. Buc, R. Flamein, C. Golfier, et al. Peng's binding pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A French prospective study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010, 14(4): 705-710.
- [13] L. Maggiori, A. Sauvanet, G. Nagarajan, et al. Binding versus conventional pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A case-matched study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010, 14(9): 1395-1400.
- [14] J. M. Winter, J. L. Cameron, K. A. Campbell, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2006, 10(9): 1280-1290.
- [15] T. Imaizumi, T. Hatori, K. Tobita, et al. Pancreaticojejunostomy using duct-to-mucosa anastomosis without a stenting tube. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, 2006, 13(3): 194-201.
- [16] V. Smyrniotis, N. Arkadopoulos, M. A. Kyriazi, et al. Does internal stenting of the pancreaticojejunostomy improve outcomes after pancreaticoduodenectomy? A prospective study. *Langenbecks Archives of Surgery*, 2010, 395(3): 195-200.
- [17] P. Pessaux, A. Sauvanet, C. Mariette, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: Prospective multicenter randomized trial. *Annals of Surgery*, 2011, 253(5): 879-885.
- [18] R. T. Poon, S. T. Fan, C. M. Lo, et al. External drainage of pancreatic duct with a stent to reduce leakage rate of pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A prospective randomized trial. *Annals of Surgery*, 2007, 246(3): 425-435.