

DOI:10.19538/j.ejps.issn1005-2208.2019.12.04

美国胃肠病协会关于急性胰腺炎胰腺坏死处理临床实践专家共识更新解读

皋 林,童智慧,李维勤



【摘要】 美国胃肠病协会(AGA)于2019年8月在Gastroenterology(《胃肠病学》)杂志上发表了针对胰腺坏死处理的临床实践专家共识的更新,归纳并总结了当前的临床证据与专家意见,旨在为胰腺坏死这一复杂临床情况的最佳干预提供指导建议。近年来,随着临床实践的不断深入,急性胰腺炎胰腺坏死的处理经历了较大的变革。从一开始的以手术为主的清创策略过渡到现阶段较为成熟的阶梯治疗模式。针对胰腺坏死的治疗主要包含两个方面:非手术治疗和有创干预。其中,非手术治疗主要包括抗菌治疗和营养支持等。一旦坏死组织发生感染或无菌性坏死使病人产生显著临床症状,提示有强烈干预指征时,此时更多地依赖于有创干预。阶梯治疗模式的主要内容为:以经皮引流或透壁内镜引流为首要手段,对于引流无法处理的大量固体坏死,可进行经皮微创或经内镜下坏死清除,若微创手段干预无效可进行开放手术清创。关于选择经皮微创阶梯治疗还是经内镜阶梯治疗,目前尚无研究显示两者之间对病死率等主要临床结局产生影响,不同治疗中心可根据各中心的专业特长和医疗资源,合理选择治疗方案。

【关键词】 胰腺坏死;阶梯模式;内镜清创;外科微创
中图分类号:R6 文献标志码:A

Interpretation of American Gastroenterological Association Clinical Practice update: management of pancreatic necrosis in acute pancreatitis patients

GAO Lin, TONG Zhi-hui, LI Wei-qin. Medical School of Nanjing University; Severe Acute Pancreatitis Treatment Center, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China

Corresponding author: TONG Zhi-hui, E-mail: njzyantol@hotmail.com

Abstract American Gastroenterological Association (AGA) has published the latest clinical practice update in

基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)项目(No. BE2016749);国家自然科学基金(No.81670588)

作者单位:南京大学医学院 东部战区总医院重症胰腺炎治疗中心,江苏南京210002

通信作者:童智慧, E-mail: njzyantol@hotmail.com

Gastroenterology in August 2019. The purpose of this AGA clinical practice update is to review the available evidence and expert recommendations regarding the clinical care of patients with pancreatic necrosis and to offer concise best practice advice for the optimal management of patients with this highly morbid condition. In recent decades, with the improvement in clinical practice, the management of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis (AP) has undergone great changes. The well-defined step-up approach has been more advocated rather than the traditional open surgery. The treatment of pancreatic necrosis mainly includes two aspects, conservative methods, which consist of antimicrobial therapy as well as nutrition support, and invasive interventions. Drainage and/or debridement of pancreatic necrosis is best indicated in patients with infected necrosis or patients with sterile pancreatic necrosis and persistent clinical symptoms, which need proactive management. A step-up approach consists of percutaneous drainage or endoscopic transmural drainage, followed by direct endoscopic/percutaneous minimally invasive necrosectomy, and then surgical debridement is reasonable. As for the comparison between percutaneous surgical or endoscopic step-up approach, no studies have shown that there are differences between the two in the main clinical outcomes, for instance, mortality. Hence, the choice of specific treatment strategy in different AP centers depends mainly on their available clinical expertise and medical resources.

Keywords pancreatic necrosis; step-up approach; endoscopic necrosectomy; minimally invasive surgery

美国胃肠病协会(American Gastroenterological Association, AGA)于2019年8月在Gastroenterology(《胃肠病学》)杂志上发表了针对胰腺坏死处理的临床实践专家共识更新^[1],总结了当前的临床证据与专家意见,旨在为胰腺坏死这一复杂临床情况的最佳干预提供指导建议。此次更新包括15条实践推荐意见,主要涵盖抗菌治疗、营养干预、外科微创清除坏死、经内镜清创、手术清创、胰管中断的处理等方面。笔者对此更新做一整理并解读,以飨读者。

1 主要处理策略

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是最常见的消化系统急症之一,大部分的病人表现为轻型自限性病程,然而有10%~20%的病人出现胰腺和(或)胰周坏死,此部分病人病程迁延复杂,若发生坏死组织感染,病死率可高达20%~30%^[2]。因此,需要多学科团队,包括消化科、外科、介入科、重症监护科以及感染、营养方面的专家共同参与其中,在部分临床条件受限制的医院,建议将严重胰腺坏死的病人转移至专业治疗中心进行干预(推荐意见1)。

1.1 抗菌治疗 胰腺坏死的治疗主要包含两个方面:非手术治疗和有创干预。抗生素的使用作为非手术治疗的重要组成部分,不仅可用于治疗病人所发生的感染,甚至在部分病人中可使其避免后续的有创干预治疗。对于有明确证据证实或强烈怀疑(胰腺坏死积聚中出现气体、发热、菌血症、脓毒症或一般临床情况恶化)胰腺坏死组织发生感染,须进行抗菌治疗,但不推荐对于无菌性坏死常规给予预防性抗菌药物(推荐意见2)。对于胰腺坏死感染,推荐进行胰腺组织渗透能力强的静脉广谱抗生素治疗(如碳青霉烯类、喹诺酮类、甲硝唑、三代及以上头孢菌素类等)^[3],不推荐常规使用抗真菌药物(推荐意见3)。CT引导下细针穿刺进行革兰染色或培养虽然有助于明确感染,但大部分临床感染症状显著的病人无须进行这一操作,该检查存在一定假阴性率且存在有创介入引起感染的风险^[4]。以下临床情况细针穿刺可能有益:对于怀疑感染的病人尽管进行了抗菌治疗,但仍出现临床情况恶化,细针穿刺结果有助于指导抗生素的选择。

1.2 营养治疗 伴有胰腺坏死的重型AP病人,机体通常处于高分解状态。因此,须积极进行营养治疗,预防营养不良或耗竭的出现。除此之外,重症病人易出现胃肠道功能障碍,肠道黏膜完整性丧失,肠道通透性增加,且肠道动力减弱,这些因素均可增加细菌易位的发生风险。因此,对于胰腺坏死病人,早期肠内营养可预防“肠源性感染”,从而降低胰腺坏死感染的发生风险^[5]。推荐对于无恶心、呕吐症状以及没有严重肠麻痹、胃肠道梗阻等表现的病人,立即尝试进行自主经口进食,若不能经口进食,应尽早(24~72 h内)开始肠内营养支持治疗,对于经口或经肠内营养管均不可行或不能耐受的病人,才考虑进行肠外营养(推荐意见4)。在肠内营养实施过程中,鼻胃管与鼻肠管两种营养途径均可进行,不针对何种更优进行推荐,对于不能经鼻置管(如畸形,鼻部易激惹)或预计进行长期营养治疗(>30 d)的病人,推荐放置经皮内镜胃或空肠造口营养管。

2 胰腺坏死干预

对于胰腺坏死的处理,总体须遵循以下几项原则。

相比于开放手术清除坏死,推荐首先行微创治疗(推荐意见5)。

对于内镜或外科微创无法解决的胰腺坏死,可行开放

手术清创(推荐意见6)。

推荐阶梯治疗模式:以经皮引流或透壁内镜引流为首,对于引流无法处理的大量固体坏死,可行经皮微创或经内镜下坏死清除,若微创手段干预无效可行开放手术清创(推荐意见7)。

2.1 胰腺坏死的干预时机 对于发生感染的胰腺坏死,须进行坏死组织引流或清创治疗;对于未发生感染的胰腺坏死,若病人出现持续的不适症状,如腹痛、恶心呕吐、营养实施失败或出现胃肠道梗阻、胆道梗阻、复发性胰腺炎、痿、持续性全身炎症反应(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等并发症时,也须进行坏死组织引流或清创治疗(推荐意见8)。避免在早期急性阶段(发病2周内)行胰腺坏死清创治疗,应尽量推迟至4周后,只有在坏死组织适当包裹且有强烈干预指征时,可较早进行干预(推荐意见9)。

2.2 经皮置管引流 经皮置管引流(percutaneous catheter drainage, PCD)作为可快速有效进行感染控制的手段,其可单独或与其他微创治疗相结合处理感染或有症状的胰腺坏死。对于部分病人,其可作为确定性治疗手段,有研究表明,35%的病人经PCD干预后,无须进行进一步干预^[6]。推荐对于早期出现(发病2周内)需要处理的胰腺坏死或是已形成包裹性坏死的病人,但其一般情况较重,无法承受进行内镜或外科干预,这两种情况优先考虑选用经皮引流。除此之外,以下情况也强烈推荐进行经皮引流:扩展至结肠旁沟或盆腔的胰腺坏死;内镜或外科干预后残余的胰腺坏死(推荐意见10)。PCD的一大优点在于置管形成的窦道可为后续经皮清创提供途径,如视频辅助下后腹膜清创(video-assisted retroperitoneal debridement, VARD)以及经皮内镜清创等。但PCD的缺点也不容忽视,多项研究表明,相比于透壁内镜引流,PCD可显著增加胰外痿的发生风险^[7]。

2.3 透壁内镜引流或清创 对于胰腺坏死,经皮引流或透壁内镜引流均可作为首选微创干预手段,有条件的情况下更推荐进行透壁内镜引流,因其可避免发生胰外痿的发生(推荐意见11)。内镜引流的途径可选择经胃或经十二指肠,这取决于坏死积聚的部位,主要积聚于胰头部位的坏死建议选择经十二指肠途径,其他情况多选择经胃。在支架选择方面,相比于塑料支架,大口径(直径≥15 mm)自扩张金属支架(self-expandable metal stents, SEMS)更有利于坏死组织排出,同时可为后续的内镜下清创提供途径^[8]。新型腔内贴壁金属支架(lumen-apposing metal stents, LAMS)(SEMS的其中一种类型)^[9],因其长度短小(1 cm),更适用于进行内镜引流或清创(相比之下,商业化的覆膜食管SEMS通常>6~7 cm)(推荐意见12)。

对于胰腺坏死,若经大口径LAMS、SEMS或伴有腔内灌洗的塑料支架介入透壁内镜引流后,如效果不理想,可使用内镜引导对腔内坏死进行机械清除,称为内镜下直接坏死组织清除(direct endoscopic necrosectomy, DEN)。值得

注意的是, DEN伴有一定的严重不良事件发生风险,如空气栓塞、腔内出血、穿孔等,因此, DEN应在有一定内镜操作经验且有介入放射和外科手段作为支撑的专业治疗中心进行(推荐意见13)。

关于内镜下引流或清创治疗,还有以下几点问题值得关注。首先关于支架在体内放置时间,塑料支架可长期放置,直到坏死组织完全清除,同时其可在主胰管断裂的病人中发挥一定的预防胰管中断综合征的作用。而LAMS或SEMS不可在体内长期放置,对于放置超过几周的LAMS,有迟发性出血发生的报道^[10]。在化学辅助清创方面,部分研究报道抗生素或双氧水腔内灌洗可用于预防感染或促进坏死清除^[11],但缺乏高质量随机对照试验(RCT)研究结果,因此,不做推荐。部分内镜医生建议,包裹性坏死进行内镜引流的病人应避免使用抑酸药,可发挥胃酸的“化学清创”作用^[12],但这一推荐也缺乏高质量临床证据支撑。

2.4 外科清创 现阶段有多项微创外科技术可进行胰腺坏死清除,包括VARD、腹腔镜下经胃清创、开腹经胃清创等,根据坏死分布范围、病人一般情况、多学科团队的特长和经验等因素,选择最佳干预手段(推荐意见14)。

VARD是指通过左侧腹经皮置管至后腹膜,使用传统腹腔镜设备进行视频辅助下坏死组织清除,清创手术后,可经原窦道继续放置引流管行胰腺坏死灌洗引流或对消化道瘘进行感染控制。VARD最适用于坏死延伸至左侧结肠旁沟的病人,对于扩展至肠系膜血管右侧的坏死组织清除效果不佳。荷兰胰腺炎小组发表的PANTER研究^[13],关注以PCD和VARD为核心的升阶梯治疗,对比传统的开放手术清创,虽然两组间病死率差异无统计学意义,但开放手术组新发器官功能障碍显著增多,且长期随访新发糖尿病和腹部疝的发生率均增高^[14]。

外科经胃清创与内镜经胃清创的原理一致,关键在于构建胃与脓腔之间的引流通道不同。经胃清创主要适用于坏死组织聚集集中的病人,对于向下扩展至结肠旁沟的病人,可导致清创不完全。尽管现阶段对于胰腺坏死的处理大力提倡微创干预,但开放手术清创仍是一项重要治疗手段。特别是处理分散至全腹的大量坏死组织,开放手术清创可发挥不可替代的作用。除此之外,对于胆源性胰腺炎病人,可在开放手术清创的同时行胆囊切除术^[15]。

3 胰管中断综合征的处理

针对胰管中断综合征(disconnected pancreatic duct syndrome, DPDS)的处理,总体推荐意见为:对于有手术储备病人,推荐进行远端胰腺切除的确定性手术;而非手术治疗,如长期放置内镜支架,对DPDS进行干预的效果尚不明确(推荐意见15)。关于手术时机,可选择在胰腺坏死清创的同时,进行远端胰腺切除,但有研究表明,这样虽然只需要1次手术操作,但围手术期并发症发生率较高,包括需要术中输血、术后发生胰瘘、住院时间延长等情况。因此,对于一般情况较差的病人,可选择在胰腺坏死清除干净且病人

一般情况恢复之后,进行择期远端胰腺切除。若切除的胰腺组织体积较大,可考虑同期进行胰岛自体移植,预防术后内分泌功能不全的出现^[16]。尽管目前内镜下放置支架治疗DPDS的效果不明确,但是对于一般情况较差、无法进行手术的病人,可放置支架暂时缓解DPDS引起的症状^[17]。其他的干预手段包括,对于合并DPDS的胰腺坏死病人,推荐经内镜引流或清创,其在处理胰腺坏死的同时,可为DPDS提供有效的内引流途径。

4 总结与展望

胰腺坏死的干预处理经历了较长的发展历史,从以外科手术清创为主的传统观念,转变至现阶段被广泛接受并实践的升阶梯治疗模式。关于选择经皮微创阶梯治疗还是经内镜阶梯治疗,尽管目前有几项研究表明以内镜为主的治疗手段可降低胰瘘发生率,但并不能对病死率等主要研究指标产生影响。因此,不同治疗中心可根据本中心的专业特长和医疗资源,合理选择治疗方案。除此之外,对于有无合并器官功能障碍的胰腺坏死病人的干预时机与指征不尽相同,因此,未来需要更多的随机对照研究关注此类病人的最佳干预时机。胰腺坏死作为AP病人病程中出现的最为复杂严重的情况之一,须引起临床医生高度重视,在遵循指南意见并结合实践经验的同时,根据每例病人的胰腺坏死情况,进行个体化处理。

参考文献

- [1] Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis [J]. *Gastroenterology*, 2019 Aug 31. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. [Epub ahead of print].
- [2] Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis [J]. *New Eng J Med*, 2016, 375(20):1972-1981.
- [3] Otto W, Komorzycycki K, Krawczyk M. Efficacy of antibiotic penetration into pancreatic necrosis [J]. *HPB (Oxford)*, 2006, 8(1): 43-48.
- [4] Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, et al. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: a retrospective, comparative analysis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(1): 81-86.
- [5] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 380-398.
- [6] van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(4): 1254-1263.
- [7] van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 51-58.

(下转 1264 页)

- [14] Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period [J]. *Surgery*, 2004, 135(2): 139-148.
- [15] Ito Y, Kihara M, Takamura Y, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary thyroid carcinoma requiring resection of recurrent laryngeal nerve due to carcinoma extension [J]. *Endocr J*, 2012, 59(3): 247-252.
- [16] McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID, et al. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990 [J]. *Head Neck*, 1994, 16(2): 165-172.
- [17] Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy [J]. *World J Surg*, 2010, 34(6): 1285-1290.
- [18] Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection [J]. *World J Surg*, 2007, 31(11): 2085-2091.
- [19] Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, et al. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography [J]. *World J Surg*, 2008, 32(11): 2494-2502.
- [20] Podda M, Saba A, Porru F, et al. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 193.
- [21] Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination [J]. *World J Surg*, 2007, 31(7): 1417-1424.
- [22] Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2011, 21(7): 751-757.
- [23] Sugino K, Kameyama K, Nagahama M, et al. Does completion thyroidectomy improve the outcome of patients with minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(9): 2981-2986.
- [24] Iihara M, Yamashita T, Okamoto T, et al. A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 1997, 27(3): 128-134.
- [25] Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations [J]. *World J Surg*, 2002, 26(8): 1023-1028.
- [26] Dralle H, Scheumann GF, Proye C, et al. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study [J]. *J Intern Med*, 1995, 238(4): 357-361.
- [27] Machens A, Dralle H, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6): 2655-2663.
- [28] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2015, 25(6): 567-610.

(2019-10-28收稿)

(上接 1259 页)

- [8] Abu Dayyeh BK, Mukewar S, Majumder S, et al. Large-caliber metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(1): 141-149.
- [9] Sharaiha RZ, Tyberg A, Khashab MA, et al. Endoscopic therapy with lumen-apposing metal stents is safe and effective for patients with pancreatic walled-off necrosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(12): 1797-1803.
- [10] Stecher SS, Simon P, Friessecke S, et al. Delayed severe bleeding complications after treatment of pancreatic fluid collections with lumen-apposing metal stents [J]. *Gut*, 2017, 66(10): 1871-1872.
- [11] Othman MO, Elhanafi S, Saadi M, et al. Extended cystogastrotomy with hydrogen peroxide irrigation facilitates endoscopic pancreatic necrosectomy [J]. *Diagn Ther Endosc*, 2017, 2017: 7145803.
- [12] Powers PC, Siddiqui A, Sharaiha RZ, et al. Discontinuation of proton pump inhibitor use reduces the number of endoscopic procedures required for resolution of walled-off pancreatic necrosis [J]. *Endosc Ultrasound*, 2019, 8(3): 194-198.
- [13] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(16): 1491-1502.
- [14] Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1016-1026.
- [15] Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 27.
- [16] Fischer TD, Gutman DS, Hughes SJ, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(4): 704-712.
- [17] Varadarajulu S, Wilcox CM. Endoscopic placement of permanent indwelling transmural stents in disconnected pancreatic duct syndrome: does benefit outweigh the risks? [J]. *Gastrointestinal Endosc*, 2011, 74(6): 1408-1412.

(2019-10-10收稿)