

胰腺手术后发生胰瘘的风险预测研究

徐 翠, 齐向秀

(中国医科大学附属盛京医院 胰腺甲状腺内分泌外科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 建立预测胰腺手术后胰瘘(pancreatic fistula, PF)发生风险的列线图。方法 回顾分析 2000 年 1 月至 2018 年 10 月中国医科大学附属盛京医院因胰腺疾病行胰腺部分切除手术的 540 例患者临床资料。以是否发生胰瘘分组, 统计分析患者的临床特征与胰瘘发生的关系, 建立预测胰瘘发生风险的列线图。结果 年龄、性别、肿瘤良恶性、手术时长、吻合方式、术后第 1 天引流淀粉酶 OR 值分别为 3.878, 3.277, 12.822, 7.900, 0.034, 0.346 ($P < 0.05$), 是胰瘘发生的独立危险因素。使用胰瘘发病的风险因素建立的该病风险预测列线图, C 指数为 0.758。结论 胰瘘风险预测列线图的模型符合度较高, 简单易行, 可以用于个体化评估患者发生胰瘘的风险。

[关键词] 胰瘘; 风险因素; 临床观察; 列线图

[中图分类号] R605 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2019)01-0041-06

[引用本文] 徐翠, 齐向秀. 胰腺手术后发生胰瘘的风险预测研究[J]. 大连医科大学学报, 2019, 41(1): 41-46.

A nomogram to predict the risk of pancreatic fistula after surgery

XU Cui, QI Xiangxiu

(Pancreatic and Thyroid Endocrine Surgery Department, ShengJing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To develop a nomogram predicting the risk of pancreatic fistula (PF) in individual cases and to facilitate clinical frontline staff to predict risk of PF. **Methods** This study was based on the statistical analysis of the patients who were diagnosed as pancreatic diseases and underwent pancreatic resection in our hospital between 2000 and 2018. Patients were divided into two groups including PF group or non-PF (NPF) group. Risk factors of PF were determined by Logistic regression analysis. A PF risk nomogram was built by R soft. **Results** Age, gender, malignancy, operation time, method of surgical anastomosis, amylase level of the first day drainage after surgery were independent risk factors. The OR values were 3.8878, 3.277, 12.822, 7.900, 0.034 and 0.346, respectively ($P < 0.05$). The C-index of nomogram was 0.758. **Conclusion** We have developed a nomogram to predict the risk of PF with high consistency, which could be used in disease diagnosis.

[Keywords] pancreatic fistula; risk factors; clinical observation; nomogram

胰瘘(pancreatic fistula, PF)是胰腺切除术后常见的并发症^[1]。胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)术后胰瘘发生率为 22.6% ~ 28.9%, 远端胰腺切除术(distal pancreatectomy, DP)术后发生率为 15.4% ~ 35.7%, 中段胰腺切除

术(central pancreatectomy, CP)术后发生率 > 40%^[2-3]。术后发生胰瘘不但延长患者住院时间, 加重经济负担^[4], 甚至可能因为渗出胰液的腐蚀导致继发腹腔内出血、感染等, 是造成胰腺手术病人围手术期死亡的主要原因, 同时也是胰腺外科最为关

基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20180550971)

第一作者简介:徐翠(1985-),女,护师。E-mail: 583200143@qq.com

通信作者:齐向秀,主任护师。E-mail: qixx@sj-hospital.org

心的胰腺手术并发症。有效地减少胰痿的发生和对已发生的胰痿进行干预,除了提高医生的手术技巧外,如果能够早期识别胰痿并对其进行干预、采取适当的治疗措施尤为重要。近年来,已有许多学者分析术后胰痿发生的相关危险因素,Yamamoto等^[5]对日本国立癌症中心医院(National Cancer Center Hospital, NCCH)数据进行分析,发现胰痿风险预测系统能够一定程度地预测胰腺手术后的胰痿发生。该模型内容囊括:性别、胰腺癌、主胰管指数(主胰管直径与胰体的最短直径比)、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)5项指标。该方法已被证实具有良好的预测精度,但该模型的取值相对复杂,主胰管指数等连续变量需视为二进制变量参与运算等,一定程度上限制了其临床应用。后续研究表明术后引流液淀粉酶^[6-7],C反应蛋白^[8]等也同胰腺手术后胰痿密切相关。但是,精细、简便的胰腺术后胰痿的预测模型依旧缺乏。

近年来有诸多文献报道了列线图在临床预测中的优势,图形直观,易于量化,便于临床对患者个体化指标进行观察并进行预测^[9-10]。许多国内外学者对列线图方法在胰腺相关疾病预测上的价值进行了应用^[11-13],但鲜见有学者对列线图在胰痿预测方面的应用进行分析。本文对我中心540例胰腺术后患者的临床病理资料进行分析,寻找影响患者胰痿的危险因素,建立胰腺术后患者胰痿的预测列线图。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾2000年1月至2018年10月在中国医科大学附属盛京医院接受胰腺手术的540例患者,男365例,女175例,年龄(62.9 ± 15.8)岁,身体质量指数(BMI) (23.6 ± 3.2) kg/m²。胰腺癌344例,良性病变196例。241例患者术前合并基础疾病(高血压、糖尿病、心脏病)。540例患者均接受相同基础治疗,术前评估患者生理状态,给予补液、抗炎等对症治疗,必要时进行经皮经肝胆管引流(PTCD)和输血。在手术过程中,根据肿瘤部位,进行了295例胰十二指肠切除术。92例患者接受了胰中段切除术,153例患者接受了胰体尾切除术(其中104例联合脾切除术)。根据是否发生胰痿分为两组,胰痿组232例,非胰痿组308例。

1.2 胰痿的诊断

胰痿的诊断按照国际胰痿研究组织(Interna-

tional Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF)标准^[14]:在术后第3天,若引流液中的淀粉酶含量超过正常血液淀粉酶含量3倍,可诊断胰痿。

1.3 术后处理

本研究中所有手术均由工作10年以上的胰腺外科医生完成。使用胰管—黏膜端侧吻合或嵌套端端吻合术进行胰肠吻合,对于胰管直径细小和胰腺组织较软的患者,放置胰管内引流管。引流管放置在胰肠吻合口和文氏孔旁边。所有胰体尾切除的患者在胰管横断后结扎,胰腺末端包埋,放置引流管。手术后每隔1天监测引流液中淀粉酶的含量。无腹胀、恶心及呕吐的患者一般术后5天开始进流质饮食。引流管引流液 <20 mL/d且无胰周积液、脓肿、感染、出血及胰痿表现的患者可拔除引流管。存在胰痿的患者要保持通畅引流,冲洗。

1.4 危险因素分析及风险预测模型建立

设计统一调查表格,整理患者临床资料,包括年龄、性别、BMI、肿瘤良恶性、是否合并基础疾病、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、术前是否减黄、围术期是否输血、术中失血情况、手术时长、门脉是否受侵、手术吻合方式、胰管直径、胆管直径、胰腺质地、术后第1天C-反应蛋白和术后第1天引流淀粉酶等。采用单因素及多因素分析,确定发生胰痿的危险因素,并针对危险因素建立风险模型。

1.5 统计学方法

采用R语言软件“rms”和“glmnet”包进行统计学分析及可视化、绘制列线图。计数资料比较采用 χ^2 检验并纳入有统计学差异的变量,然后对这些变量进行Logistic多元回归分析。使用Calibration进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后胰痿发生的单因素分析

术后胰痿发生的单因素分析发现,患者的年龄、性别、BMI、肿瘤良恶性、手术时长、门脉是否受侵、淀粉酶、吻合模式、胰管直径和胰腺质地等因素与胰痿发生有关($P < 0.05$)。见表1。

2.2 术后胰痿发生的多因素分析

将单因素分析发现与术后胰痿发生相关的因素纳入到多因素分析,结果显示年龄、性别、肿瘤良恶性、手术时长、吻合方式和淀粉酶引流是术后发生胰痿的独立危险因素($P < 0.05$)。Cox & Shell $R = 0.561$, Nagelkerke $R = 0.753$, 预测总体百分比90.7%。见表2。

表 1 胰腺手术后胰发生的瘘单因素分析

Tab 1 Univariate analysis of pancreatic fistula after pancreatic surgery

[n(%)]

因素	胰瘘组 (n = 232)	非胰瘘组 (n = 308)	χ^2	P
年龄 (岁)			12.791	0.000
>60	137 (50.6)	134 (49.4)		
≤60	95 (35.3)	174 (64.7)		
性别			14.056	0.000
男	177 (48.5)	188 (51.5)		
女	55 (31.4)	120 (68.6)		
BMI (kg/m ²)			74.627	0.000
18.5 ~ 23.9	5 (7.7)	60 (92.3)		
24.0 ~ 27.9	94 (35.5)	171 (64.5)		
28.0 ~ 32.0	133 (63.3)	77 (36.7)		
肿瘤良恶性			103.256	0.000
恶性	204 (59.3)	140 (40.7)		
良性	28 (14.3)	168 (85.7)		
基础疾病			0.009	0.931
有	103 (42.7)	138 (57.3)		
无	129 (43.1)	170 (56.9)		
ALT (U/L)			2.234	0.145
>150	73 (38.6)	116 (61.4)		
≤150	159 (45.3)	192 (54.7)		
术前减黄			0.395	0.534
否	177 (42.2)	242 (57.8)		
是	55 (45.5)	66 (54.5)		
输血			2.280	0.155
是	100 (46.9)	113 (53.1)		
否	132 (40.4)	195 (59.6)		
术中失血 (mL)			2.052	0.156
>200	100 (46.7)	114 (53.3)		
≤200	132 (40.5)	194 (59.4)		
手术时长 (h)			16.380	0.000
>6	128 (52.5)	116 (47.5)		
≤6	104 (35.1)	192 (64.9)		
门脉受侵			18.790	0.000
是	82 (58.6)	58 (41.4)		
否	150 (37.5)	250 (62.5)		
吻合方式			180.299	0.000
端侧吻合	19 (8.6)	202 (91.4)		
端端吻合	213 (66.8)	106 (33.2)		
胆管直径 (mm)			0.024	0.916
>10	181 (42.8)	242 (57.2)		
≤10	51 (43.6)	66 (56.4)		
胰管直径 (mm)			46.541	0.000
≤3	121 (62.4)	73 (37.6)		
>3	111 (32.1)	235 (67.9)		
胰腺质地			38.634	0.000
软	75 (69.4)	33 (30.6)		
硬	157 (36.3)	275 (63.7)		
术后第 1 天 CRP (μg/L)			3.806	0.051
>150	68 (37.2)	115 (62.8)		
≤150	164 (45.9)	193 (54.1)		
术后第 1 天引流淀粉酶 (U/L)			179.510	0.000
≤5000	94 (24.6)	288 (75.4)		
>5000	138 (87.3)	20 (12.7)		

表 2 胰腺手术术后胰痿发生的多因素分析

Tab 2 Multivariate analysis of pancreatic fistula after pancreatic surgery

因素	OR	B	95% CI	P
年龄	3.878	1.355	2.006 - 7.499	0.000
性别	3.277	1.187	1.686 - 6.370	0.000
BMI	0.769	-0.263	0.431 - 1.370	0.372
肿瘤良恶性	12.822	2.551	6.117 - 26.874	0.000
手术时长	7.900	2.067	3.985 - 15.661	0.000
门脉受侵	0.605	-0.502	0.268 - 1.365	0.226
术后第 1 天引流淀粉酶	0.034	-3.380	0.012 - 0.096	0.000
吻合方式	0.346	-1.061	0.259 - 0.463	0.000
胰管直径	1.179	0.165	0.628 - 2.212	0.608
胰腺质地	1.192	0.176	0.562 - 2.531	0.647

2.3 预测胰腺手术术后胰痿发生的列线图模型

将通过 Logistic 回归筛选出的 6 个独立危险因素纳入列线图模型,通过回归分析对每一个危险因素进行赋值,最终构建列线图(图 1)。此预测模型整合了胰腺手术术后患者预后有关的 6 个因素的参数,参数具有不同的分值,将术后患者各参数分值相加计算总分数,通过图 1 可以查询患者相应的危险程度。该模型 C-index 指数为 0.758,图 2 为内部

验证曲线(internal validation curve),预测曲线与斜线基本重合,曲线下面积差值 < 10%,预测效能较好。

例如,一名患有胰头癌的 54 岁男性采用端侧吻合,手术时间为 4.5 h,淀粉酶 8300 U/L。则术后危险评分为 0(年龄) + 36(性别) + 74(病理) + 0(手术时长) + 0(端侧吻合) + 90(术后第 1 天引流淀粉酶) = 200 分,发生 PF 的概率约为 35%。

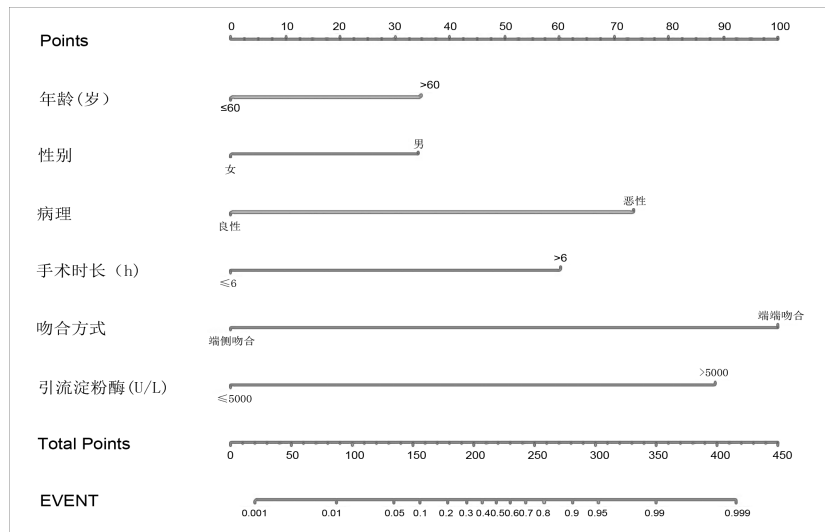


图 1 预测胰腺手术术后胰痿发生的列线图

Fig 1 Nomogram of pancreatic fistula after pancreatic surgery

3 讨论

胰痿的发生与预防一直是伴随胰腺手术术式发展与改良的关键问题。同时胰痿也是胰腺手术最常见、最严重的并发症,平均发生率约为 3% ~ 26%。传统观念认为,胰痿的危险因素包括患者因素和术者因素两方面。患者因素如:体重指数、胰腺质地、胰管直径、疾病性质、黄疸和营养状态等;术者因素包括:吻合术式、手术时间、术中出血量等^[15]。这些因素中部分因素有明确数值可量化,另一部分受术

者习惯及技术水平的影 响,有一定主观性,难以完全量化。但即使是可量化的数据,因其权重不同,在胰痿发生发展过程中的作用也不完全一致。既往基于临床病例的回顾性研究,多以单因素提出若干项危险因素作为研究结果,对胰痿发生的警示作用不够具体^[16]。

近年来,随着循证理念的不断深入,以及生物信息学的发展,有越来越多的疾病诊断、预防的研究受益于数学模型的运用。数学模型通过运用计算机和数学手段,将特定疾病及其相关危险因素的潜在规

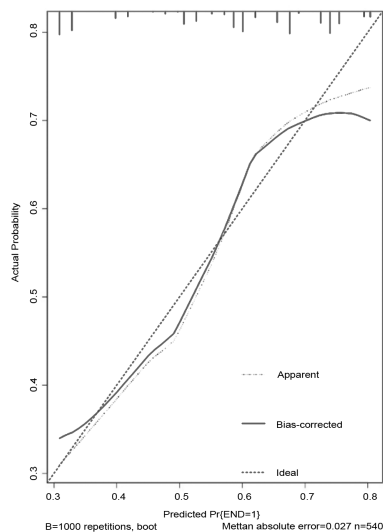


图 2 列线图的内部验证

Fig 2 Internal validation of the nomogram

律,用数字结构表达出来,已成为现代疾病预测和防治的主流手段。通过单因素分析,联合 Logistic 回归或 Cox 比例风险回归建立列线图(nomogram)模型,再通过线性几何图形的整合多参数之间的相关权重,将多个相关参数相结合用于预测特定的临床终点^[17]。具体步骤为:将单因素分析的阳性结果纳入 Logistic 回归,筛选最终纳入建模的变量,并依据纳入变量的回归系数绘制临床使用的列线图模型。对于每个纳入建模变量,通过将相应线段的终点向列线图顶端积分线划垂线,得到相应的积分(默认为 0~100 分),随后将所有变量的得分相加,得到总分。通过列线图底部总分线可以预测相应的患者发生某种疾病的风险值。目前列线图预测型主要通过 R 语言进行建模。我们研究团队认为,列线图模型主要优势在于针对患者个体得出其发生或不发生某种疾病的概率。传统的 ROC 曲线,只有灵敏度、特异性和数值等抽象概念,列线图与之相比,更直观、更具体。在个体化诊疗中运用该模型进行判断也较为合理。同时,列线图的操作方法也较为简便,使用门槛低。

因为胰腺同一部位的恶性肿瘤处理方式无明显不同,比如胰头癌,无论是导管腺癌还是粘液癌均常规行胰十二指肠切除术及相应淋巴结清扫,故在本研究中仅对肿瘤的良恶性进行了分类,并未对病理分型进行进一步分析。通过单因素分析和 Logistic 多因素回归分析得到:年龄、性别、肿瘤良恶性、手术时长、术后第 1 天引流液淀粉酶和吻合方式是胰瘘发生的独立危险因素,该 6 个因素用于在列线图模型中推测患者胰瘘情况。本模型 C-index 指数为 0.758,外部值与偏差修正值的曲线下面积相差

10%,证明模型合理、稳定。众所周知,胰腺外科是普外科中技术难度最高,成长周期最长的专业领域。如果在胰瘘发生早期缺乏合适的干预,有可能会引发严重后果。本研究得到的列线图模型所需数据简单易得,计算方法简单,可重复性高,为围术期胰瘘风险提供了可靠的参考。

本研究列线图共计得到 6 项阳性指标,其中吻合方式和术后第 1 天引流液淀粉酶最具诊断意义。Molinari E 等^[18]在一项纳入 137 例胰腺癌患者的临床试验中指出术后第 1 天引流液淀粉酶 >5000 U/L 对预测术后胰瘘发生敏感性和特异性分别为 93% 和 84%。Ansoerge C 等^[19]推荐血清 C-反应蛋白联合术后引流淀粉酶预测术后胰瘘。Liu Y 等^[20]的荟萃分析认为术后引流淀粉酶在预测胰瘘方面具有重要临床意义。另外,Kojima T 等^[21]认为改良的端侧吻合在预防术后胰瘘方面具有巨大潜力。本研究中的列线图预测模型与国外最新进展相吻合。

本研究结果提示,基于术后第 1 天引流液淀粉酶和吻合方式的风险筛查模型可以有效地预测患者术后胰瘘的风险,为制定和调整治疗方案和管理策略提供参考。本研究仍存在部分不足,我们纳入的样本量有限且为单中心研究,时间跨度较长,所得结果存在一定的偏移性。在今后研究中,我们将继续完善基于该模型的多中心、大样本、前瞻性对照研究。

参考文献:

- [1] Topal B, Fieuws S. Pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy? [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(9): e340-341.
- [2] Harnoss JC, Ulrich AB, Harnoss JM, et al. Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: a systematic review[J]. *Surgery*, 2014, 155(1): 47-57.
- [3] 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.
- [4] Chen JY, Feng J, Wang XQ, et al. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(19): 5926-5933.
- [5] Yamamoto Y, Sakamoto Y, Nara S, et al. A preoperative predictive scoring system for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy [J]. *World J Surg*, 2011, 35(12): 2747-2755.
- [6] Israel JS, Rettammel RJ, Levenson GE, et al. Does postoperative drain amylase predict pancreatic fistula after pan-

- createctomy? [J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(5): 978 - 987.
- [7] Dugalic VD, Knezevic DM, Obradovic VN, et al. Drain amylase value as an early predictor of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8691 - 8699.
- [8] Larson DW, Lovely JK, Cima RR, et al. Outcomes after implementation of a multimodal standard care pathway for laparoscopic colorectal surgery[J]. Br J Surg, 2014, 101(8): 1023 - 1030.
- [9] Lee CK, Goldstein D, Gibbs E, et al. Development and validation of prognostic nomograms for metastatic gastrointestinal stromal tumour treated with imatinib [J]. Eur J Cancer, 2015, 51(7): 852 - 860.
- [10] Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(9): 1188 - 1195.
- [11] Attiyeh MA, Fernandez - Del Castillo C, Al Efishat M, et al. Development and Validation of a Multi - institutional Preoperative Nomogram for Predicting Grade of Dysplasia in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMNs) of the Pancreas: A Report from The Pancreatic Surgery Consortium[J]. Ann Surg, 2018, 267(1): 157 - 163.
- [12] Jang JY, Park T, Lee S, et al. Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas [J]. Ann Surg, 2017, 266(6): 1062 - 1068.
- [13] Xu J, Shi KQ, Chen BC, et al. A nomogram based on preoperative inflammatory markers predicting the overall survival of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(7): 1394 - 1402.
- [14] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition[J]. Surgery, 2005, 138(1): 8 - 13.
- [15] Riediger H, Adam U, Utzolino S, et al. Perioperative outcome after pancreatic head resection: a 10 - year series of a specialized surgeon in a university hospital and a community hospital[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(8): 1434 - 1440.
- [16] El Nakeeb A, Salah T, Sultan A, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. Risk factors, clinical predictors, and management (single center experience)[J]. World J Surg, 2013, 37(6): 1405 - 1418.
- [17] Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(14): 4400 - 4407.
- [18] Molinari E, Bassi C, Salvia R, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients [J]. Ann Surg, 2007, 246(2): 281 - 287.
- [19] Ansorge C, Nordin JZ, Lundell L, et al. Diagnostic value of abdominal drainage in individual risk assessment of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy[J]. Br J Surg, 2014, 101(2): 100 - 108.
- [20] Liu Y, Li Y, Wang L, et al. Predictive value of drain pancreatic amylase concentration for postoperative pancreatic fistula on postoperative day 1 after pancreatic resection: An updated meta - analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(38): e12487.
- [21] Kojima T, Niguma T, Watanabe N, et al. Modified Blumgart anastomosis with the "complete packing method" reduces the incidence of pancreatic fistula and complications after resection of the head of the pancreas[J]. Am J Surg, 2018, 216(5): 941 - 948.

(收稿日期:2018 - 11 - 19;修回日期:2019 - 01 - 02)

欢迎订閱 欢迎投稿