

慢性胰腺炎治疗进展

阳敦学¹, 卢先州¹, 彭秀达²

(1. 南华大学附属南华医院肝胆外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第一医院)

摘要: 慢性胰腺炎的主要病理改变为胰腺慢性纤维化、钙化、胰管慢性炎症和胰管结石,其特征是反复发作上腹部疼痛,不同程度的胰腺内分泌和外分泌功能障碍或丧失。目前治疗慢性胰腺炎的主要目的是控制症状,尤其是缓解疼痛,延缓疾病进展。随着内镜技术的快速发展,其应用于慢性胰腺炎的治疗,在临床上可使大部分慢性胰腺炎患者受益。体外冲击波碎石(ESWL)、激光碎石(LL)、液电碎石术(EHL)及机械碎石等技术的应用,与内镜技术相得益彰。但对于慢性胰腺炎的诊治仍具有挑战性,需要多学科的合作。

关键词: 慢性胰腺炎; 胰管结石; 病因; 治疗进展

中图分类号: R2576 **文献标识码:** A

慢性胰腺炎能致内分泌和外分泌功能障碍。生物矿物沉积形成胰腺结石,胰管阻塞,导致胰管内高压和炎症过程被激活,形成慢性纤维化^[1]。近年来慢性胰腺炎的发病率呈上升趋势,达到(1.6~23)/10万^[2]。其非手术治疗效果不满意,手术治疗创伤大,患者难以接受。随着内镜治疗技术及相关技术的发展,使慢性胰腺炎的治疗有较大进展,对严重的慢性胰腺炎患者可以通过取出结石或用支架处理狭窄进行主胰管(main pancreatic duct, MPD)减压,经内镜胰管括约肌切开、体外震波碎石(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)、激光碎石(laser lithotripsy, LL)、液电碎石术(electrohydraulic lithotripsy, EHL)、机械碎石,还有最近的 SpyGlass (Boston Scientific, Natick, Mass, US)单人操作胆道镜系统应用于胰管结石的治疗。但疼痛并不总是随结石的清除而缓解,特别是长期慢性胰腺炎疼痛,腹腔神经丛阻滞也很少有效^[1]。所以其诊治具有挑战性,需要多学科的合作^[2]。

1 慢性胰腺炎病因

慢性胰腺炎的主要病因是长期酗酒。其中胰管结石发生率为 17%~61%,甚至达到 50%~90%^[2],而吸烟是重要诱因,Cavallini 等^[3]发现在慢性胰腺炎患者中,有 69%吸烟者发生胰管结石,其平均时间为 8 年;而非吸烟者中 55%发生结石,平均时间为 12 年。此外,甲状旁腺功能亢进、高脂血症、

营养不良、血管因素、遗传因素、先天性胰腺分离畸形及急性胰腺炎造成的胰管狭窄与本病发生有关。

胰管结石也会发生在自身免疫性胰腺炎(auto-immune pancreatitis, AIP)中,但其腹痛并不常见。其长段的胰管狭窄和胰腺腺泡及胰管上皮细胞的炎症破坏,明显增加胰管结石发病的风险。狭窄可以导致胰管胆汁滞留,蛋白沉积和钙化。一项研究来自 10 个国家的 1 064 名 AIP 患者,有 7%的患者被检出胰管结石,尤其是 1 型 AIP 患者,病情复发的患者发生胰管结石较无病情复发者明显增加(14.4% vs 4%),日本的 AIP 患者发生胰管结石为 18.3%~40.6%^[4]。Matsubayashi 等^[4]研究 50 例 AIP 患者,随访 59.7 个月,14 例患者在诊断为 AIP 后发生了胰管结石。胰管结石与 AIP 患者接受胆管支架置入治疗呈强相关性,且主胰管或副胰管发生结石时间较所有胰管发生结石的时间要早。所以在 AIP 患者进行支架置入时需要考虑发生胰管结石的风险。

胆胰管合流异常(pancreaticobiliary maljunction, PBM)或合并胆管扩张的患者接受预防性胆囊切除术和分流术,淤积的胰液反流至残余胆管,易导致胰管结石发生。Ende 等^[5]报道 8 例 PBM 行胆肠吻合术后的患者,残留胰管里的结石直径从 5.4~22.9 mm 不等。

总之,慢性胰腺炎的病因学比较复杂,很难明确每个病人发病的主要原因,也缺乏预判最佳治疗方法的参数。

2 临床表现及诊断

慢性胰腺炎的临床表现有腹痛、脂肪泻、消瘦、糖尿病(跟胰管结石相关危险系数达 1.32^[4])及黄疸等症状。

B 超检查简便易行,常作为首选,但对早期病例确诊率较低。超声内镜能经过胃壁和十二指肠壁清楚地观察胰腺实质及胰管。超声造影检查则可提供更精确的血流灌注图像。CT 及 MRI 诊断价值相似,均可以显示胰腺实质的增大或萎缩、胰管的形态及结石分布。逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)能对主、副分支胰管清晰显影,胰石的位置,大小,数量,形态及狭窄的部位,是诊断胰管结石的金标准,对外科治疗参考很重要^[6],现被无创的磁共振胰胆管造影取代,但在诊断困难或者治疗操作时仍选用 ERCP^[7]。各项检查有其优缺点,可利用综合影像检查,为治疗提供可靠依据^[8]。

3 治 疗

3.1 保守治疗 (1)祛除病因:戒烟、戒酒,治疗胆道疾病。(2)饮食疗法。(3)补充胰酶。(4)控制糖尿病。(5)营养支持。(6)镇痛。

3.2 ESWL 治疗 ESWL 目前已成为非手术治疗胰管结石的基石。在经过 ESWL 处理后主胰管结石的清除率可达 59%~80%,长期腹痛缓解率达 60%~90%,有人认为单独使用 ESWL 与在 ERCP 之后使用 ESWL 的效果可达到一致^[2]。在接受 ERCP 失败的病人再接受 ESWL 治疗,可使内镜减压的成功率达 84.6%,然而 ESWL 治疗也受到一定限制,因需要普通麻醉或静脉全身麻醉,主胰管不同部位有多个结石的时候,需要多个频率以促进有效的碎石及主胰管清除,进行 ESWL 治疗定位时还需要有容易被发现的不透 X 线的目标(比如支架头端,钙化结石)^[9]。而且当胰管结石密度比较高,>820.5 CT 值时,使用 ESWL 治疗效果有限,ESWL 的不良事件发生率 5.8%~6.7%,死亡率 0.05%,不良反应主要表现为术后腹痛,出血和感染,脾破裂,胆道阻塞,肠穿孔,肝损伤及坏死性胰腺炎^[2]。

3.3 内镜治疗 主胰管(main pancreatic duct, MPD)狭窄发生率高达 47%,MDP 狭窄阻塞胰液后,腹痛持续,单个塑料支架置入具有较高技术和临床成功率,临时多个塑料支架置入可使 94%的狭窄扩

张,84%随访 3 年无复发,而完全覆盖的自膨胀金属支架(fully covered, self-expandable metal stents, FC-SEMS)放置可扩大慢性胰腺炎的 MPD,90%的患者在 3 年后无症状^[10]。通过取出结石或处理狭窄来进行主胰管减压,增加流入十二指肠腔的胰液量以降低或延迟脂肪泻的发生发展。然而能否达到这个目的还存在争议。周雪峰等^[11]研究了 81 例内镜下治疗慢性胰腺炎患者。术后 1 周重度疼痛明显改善,脂肪泻及营养不良均改善。但安东均等^[12]研究 38 例患慢性胰腺炎胰管结石患者,经 ERCP 及手术治疗后糖尿病和腹泻情况无明显改变。

在没有胰管狭窄的情况下,都可尝试内镜下取石,并适用于伴有胰腺分裂症的胰管结石,但是如果胰管狭窄多发、结石在狭窄后或胰尾处、胰头处有炎性隆起或胰管疾病复杂,内镜治疗效果较差,其并发症较高,需要谨慎考虑内镜下取石^[13]。近年来,在结合 ESWL 技术后大大拓展了胰管结石内镜下治疗的适用范围,使其安全性及有效性得到了进一步提高,可取得良好的长期疗效。Taija Korpela 等^[14]研究了 83 例症状性慢性结石性胰腺炎采用 ESWL 联合内镜治疗,平均结石大小 10 mm,83%患者获得技术成功,临床成功率达到 89%,61 例联合治疗患者平均随访 53 个月,有 93%患者腹痛消失或减少。杨晶等^[15]对 33 例患者共进 52 次 ESWL,碎石成功率 100.00%,ESWL 联合 ERCP 取净结石 27 例(81.82%),术后 6 个月和 4 年随访患者疼痛、脂肪泻缓解,体重增加。

经口胰腺镜(peroral pancreatoscopy, POP)直接观察胆管和胰管可以发现胆胰管造影难以发现的不正常情况。随着 SpyGlass(Boston Scientific, Natick, Mass, US)系统的引入,使 POP 可以广泛应用于胆胰管疾病的评估和治疗,有报道显示在胰管结石清除和腹痛缓解方面跟传统内镜及 ESWL 处理相比较都表现出了很有前景的结果。POP 导向治疗的胰管结石清除率在 43%~100%,个体因素(胆胰管梗阻、主胰管结石)及胰管的扩张程度和炎症程度决定了 POP 操作成功的可能性^[2]。而这种设备可进行大量胰管括约肌切开术,使 SpyGlass 胰管镜可以顺利通过明显扩张的胰管^[16]。但也要重视其相关并发症,研究提示 3 475 例接受 ERCP 治疗的病人,有 402 例病人联合使用了胆管镜(少数病人使用 SpyGlass 系统),各组胆漏和胰腺炎的发生率类似,但接受 ERCP 及胆胰管镜联合治疗的病人胆管炎的发生率明显增高(1% vs 0.2%)^[16]。

3.4 腔内碎石 EHL 和 LL 最好都在经口胰腺镜

(POP) 直视下使用 SpyGlass 或者超细内镜进行操作。有时 POP 被用于处理复杂结石和难以取出结石的第三线治疗方案,因为在机械碎石失败的时候,可以应用 POP 紧急取出结石和脱落的网篮,而在应用 SpyGlass 系统联合 EHL 或 ESWL 治疗后可明显提高成功率^[2]。

EHL 可以通过直接胆胰管镜的视图系统操作。直视内镜系统更优于避免胆管损害。Sasahira N 等^[17]应用 SpyGlass Direct Visualization System (SDVS; Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA), 在 SDVS-guided EHL 下成功治疗 1 例大于 1.5 cm 非钙化性胰管结石。Ito 等^[18]认为当 ESWL 联合内镜治疗失败时,在 EHL 探针导丝能顺利通过狭窄主胰管的情况下,在胆道镜直视下进行 EHL 或 X 线透视下进行 EHL 治疗是一种有效的补救措施。

经口胰管镜引导的胰管内激光碎石术 (POP-LL) 可作为 ESWL 治疗失败的二线治疗,其一些缺点限制它在结石性慢性胰腺炎中的广泛应用:分支胰管的结石,通过 ERCP 联合 ESWL 可以完全清除,主胰管结石的治疗才需要 POP-LL;当经导丝套管插管术不成功时,胰管内 LL 就不能应用;其花费也比较昂贵^[9]。

3.5 手术治疗 目的主要在于减轻疼痛,延缓疾病进展。

(1) 纠正原发疾病:若并存胆石症,应取出结石以祛除病因。

(2) 胰管引流术:①经十二指肠行 Oddi 括约肌切开术引流胰管。②胰管空肠吻合术。

(3) 胰腺切除术:胰腺纤维化严重而无胰管扩张可选用下列手术:①胰体尾部切除术。②胰腺次全切除术。③胰头十二指肠切除术 (Whipple 手术)。④保留幽门的胰头十二指肠切除术 (PPPD)。⑤保留十二指肠的胰头切除术:残留胰腺与空肠施 Roux-en-Y 吻合术,目前仍是外科治疗首选方式^[19]。⑥全胰切除术。

胰管结石的手术适应证为:(1)经内科治疗失败,腹痛发作频繁,ESWL 及内镜治疗失败;当碰到胰尾的孤立结石,或多处主胰管狭窄及多发结石分布于主胰管时,内镜治疗明显受限,很容易出现内镜治疗失败的情况,需要考虑外科手术治疗,但此时外科手术治疗的不良反应发生率和死亡率相对比较高,尤其是外科切除术,分别为 18%~53% 和 0%~5%,其中主胰管胰漏造成的死亡率达到 0%~4%^[2]。(2)内镜治疗后腹痛、腹泻反复发作,且药物治疗无效;(3)胰管狭窄或慢性炎性胰管扩张,直

径>5 mm;(4)胰管结石大于 1.2 cm,病史超过 8 年;(5)同时有胰腺占位病变,不能排除胰腺癌诊断;(6)合并胰腺内、外分泌功能受损者^[6]。手术方式的选取应根据胰管结石的部位和数量、胰管扩张的程度和位置以及是否合并其他病变等情况个体化实施,但均应强调清楚显露狭窄或扩张的胰管,防止结石残留^[7]。

3.6 其他治疗 高脂血症是慢性胰腺炎的诱因之一,当高脂血症患者血 TG 水平超过 11.3 mmol/L,容易诱发重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP),称为高脂血症性重症急性胰腺炎 (hyperlipidemic severe acute pancreatitis, HLSAP),其发病年龄较胆源性胰腺炎低,并发症发生率更高,病情更为凶险。李虎年等^[20]应用早期血液灌流 (hemoperfusion, HP) 及血浆置换 (plasma exchange, PE) 联合连续性静脉-静脉血液滤过 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 治疗 HLSAP 较单纯 CVVH 治疗能够更快降低患者血 TG 水平,改善临床症状,可减少系统性反应综合征及多器官功能障碍综合征/多器官功能衰竭的发生,有效降低死亡率,减少住院时间。而且早期实施添加 ω -3 多不饱和脂肪酸 (Omega-3 polyunsaturated fatty acid, ω -3 PUFA) 及微生态制剂的肠内营养 (Enteral nutrition, EN) 辅助治疗 SAP 能改善患者营养状况、增强免疫功能,减轻患者急性反应期炎症反应,从而提高临床疗效^[21]。见图 1。

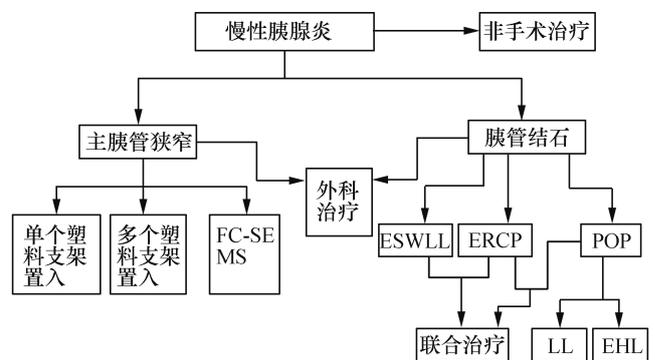


图 1 慢性胰腺炎治疗路线图

4 总 结

慢性胰腺炎的 MPD 狭窄,药物治疗难以凑效,手术治疗创伤大及并发症多使得患者难以接受,但支架置入特别是 FC-SEMS 技术成功率及临床成功

率都比较高。对于胰管结石 ESWL 是目前推荐的一线治疗方案,内镜治疗伴有疼痛的慢性胰腺炎有效,并支持内镜治疗作为可行的一线干预手段。在操作胰管镜前,必须能熟练操作胆管镜。碰到困难胰管结石时(立方型、铸型或结石直径大于下游胆管),是否立即进行胆胰管镜检查 and 导管内碎石以减少治疗时间、减少重复内镜操作和取得较好成本效益(跟尝试大型乳头球囊扩张和/或机械碎石相比),还需进一步确定。但在 POP 基础上进行导管内碎石是治疗复杂胰管结石的成熟方法,可以避免开放性胆管探查^[22]。目前内镜治疗是否能代替外科手术还有争论,因为绝大多数内镜治疗后的疼痛复发发生在初始治疗后 1 年内,相比之下外科手术后的疼痛复发通常发生在术后 6~7 年。由于病情的复杂性和个体差异,主张多学科协作治疗^[23]。

参考文献:

- [1] ADLER JM, GARDNER TB. Endoscopic therapies for chronic pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(7): 1729-37.
- [2] BEYNA T, NEUHAUS H, GERGES C. Endoscopic treatment of pancreatic duct stones under direct vision: Revolution or resignation Systematic review [J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(1): 29-37.
- [3] CAVALLINI G, TALAMINI G, VAONA B, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis [J]. *Pancreas*, 1994, 9: 42 - 6.
- [4] MATSUBAYASHI H, KISHIDA Y, IWAI T, et al. Transpapillary biliary stenting is a risk factor for pancreatic stones in patients with autoimmune pancreatitis [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(8): E912-7.
- [5] ENDE AR, IRANI S, KOZAREK RA. Symptomatic pancreatic duct stones in the disconnected bile duct: A case series [J]. *Pancreatol*, 2017, 17(1): 51-54.
- [6] 苗毅, 蒋奎荣. 慢性胰腺炎合并胰管结石的诊断和治疗 [J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(9): 800-3.
- [7] 李文杰, 梁雨荣. 胰管结石的诊疗进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(11): 1163-5.
- [8] 李全朋, 缪林. 胰管结石体外震波碎石治疗进展 [J]. *医学综述*, 2014, 18(8): 1177-80.
- [9] LI BR, PAN J, HU LH, et al. Laser lithotripsy as a supplementary approach for the treatment of main pancreatic duct stones [J]. *Gastrointest Endosc*. 2016, 83(6): 1300-1.
- [10] TRINGALI A, VADALÀ DI PRAMPERO SF, LANDI R, et al. Fully covered self-expandable metal stents to dilate persistent pancreatic strictures in chronic pancreatitis: long-term follow-up from a prospective study [J]. *Gastrointest Endosc*, (2018), doi: 10.1016/j.gie.2018.08.019.
- [11] 周雪峰, 钟海. 内镜下治疗慢性胰腺炎的临床疗效及对患者腹痛症状改善程度的研究 [J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(10): 83-6.
- [12] 安东均, 张成, 王羊, 等. 微创理念下慢性胰腺炎胰管结石的个体化治疗 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2015, 27(4): 288-91.
- [13] 龚彪. 内镜下诊治伴发胰管结石慢性胰腺炎的价值 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2009, 18(1): 18-20.
- [14] KORPELA T, UDD M, TENCA A, et al. Long-term results of combined ESWL and ERCP treatment of chronic calcific pancreatitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(7): 866-71.
- [15] 杨晶, 张筱凤. 体外冲击波碎石联合经内镜逆行胰胆管造影术治疗胰管结石的研究 [J]. *中国内镜杂志*, 2017, 23(5): 83-7.
- [16] PEREIRA P, PEIXOTO A, ANDRADE P, et al. Peroral Cholangiopancreatography with the SpyGlass® System: What do we Know 10 Years Later [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2017, 26(2): 165-70.
- [17] SASAHIRA N, ISAYAMA H, NAGANO R, et al. Noncalcified pancreatic stone treated with electrohydraulic lithotripsy using SpyGlass pancreatoscopy [J]. *Endoscopy*, 2011, 43 Suppl 2 UCTN: E272.
- [18] ITO K, IGARASHI Y, OKANO N, et al. Efficacy of combined endoscopic lithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy, and additional electrohydraulic lithotripsy using the SpyGlass direct visualization system or X-ray guided EHL as needed, for pancreatic lithiasis [J]. *BioMed Res Int*, 2014; 2014: 732781.
- [19] 何义仁, 黄强, 王成, 等. 胰管结石 40 例诊治体会 [J]. *肝胆外科杂志*, 2014, 22(12): 456-458.
- [20] 李虎年, 胡海丽, 魏宗婷, 等. 连续性肾脏替代治疗单用及联合血液灌流、血浆置换在高脂血症性重症急性胰腺炎的疗效评价 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(4): 394-9.
- [21] 刘博. 添加 ω -3PUFA 及微生态制剂的肠内营养辅助治疗重症急性胰腺炎的临床观察 [J]. *中南医学科学杂志*, 2017, 45(6): 609-12.
- [22] SHAH RJ. Innovations in Intraductal Endoscopy: Cholangioscopy and Pancreatocopy [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2015, 25(4): 779-92.
- [23] Todd H. Baron 原著, 郭学刚, 吴开春主译. 内镜逆行胰胆管造影 [M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2015: 542.

(本文编辑: 蒋湘莲)