

急性坏死性胰腺炎治疗的历史与现状： 百年探索 二十年突破

王春友

华中科技大学同济医学院附属协和医院胰腺病研究所, 武汉 430022

通信作者: 王春友, Email: chunyouwang52@126.com

【摘要】 一百多年来,围绕急性坏死性胰腺炎的手术和非手术治疗、早期手术还是后期手术进行了艰苦的探索,每一次治疗理念的变革、技术的进步和疗效的突破,均是在实践中总结和逐步完善的。长期临床实践和基础研究,逐步阐明了急性坏死性胰腺炎“两个死亡高峰”的病理生理过程,不断提高早期多器官功能衰竭的防治水平。深化对急性坏死性胰腺炎局部并发症病理转归多样性的认识,划时代改变了坏死性胰腺炎后期的治疗模式,逐步形成了现代综合治疗体系。即在疾病早期,以预防和控制多器官功能衰竭为主轴;在后期阶段,探索最佳手术时机及手术方法为主轴。实施微创与开放相结合的外科干预模式,努力探索和提高针对胰腺坏死组织延期一次性手术清除的成功率。目前,我国不少大中心的坏死性胰腺炎的治疗水平已处于世界前沿,通过中华医学会外科学分会胰腺外科学组对《急性胰腺炎诊治指南(2014)》的巡讲推广及大量的学术交流,我国基层医院急性坏死性胰腺炎治疗水平也在不断提高。因此有理由相信,我国急性坏死性胰腺炎诊疗水平实现再突破的那一天将不再遥远。

【关键词】 胰腺炎,急性坏死性; 治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.01.003

History and present status of treatment of acute necrotizing pancreatitis: a breakthrough in the past two decades

Wang Chunyou

Pancreatic Disease Institute, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wang Chunyou, Email: chunyouwang52@126.com

【Abstract】 For more than one hundred years, the surgery and non-surgery around acute necrosis pancreatitis, early and late stage-operative surgery have been strive explored, and every change in treatment concept, technological progress and breakthrough in efficacy have been gradually summarized and improved in practice. Clinical practice and basic research gradually clarified the understanding of the pathological physiological process of acute necrosis pancreatitis "two peaks of death", greatly improved the treatment of early organ failure, deepened the understanding of the diversity of pathological of local complications of acute necrosis pancreatitis, and changed the treatment mode of necrosis pancreatitis. A modern comprehensive treatment system has been gradually formed. That is, in the early stage of the disease, to prevent and control multi-organ failure as the main axis; In the later stage, to explore the best surgical intervention time as the main axis, the implementation of micro-invasive and open combination of intervention strategy, and strive to explore and improve the success rate of one-time surgery. At present, China's treatment level of acute necrosis pancreatitis in many large-capacity centers is in the forefront of the world. Through the Pancreatic Surgery Group of Surgery Society of Chinese Medical Association's tour of the Guide and a large number of academic exchanges, the level of treatment of necrosis pancreatitis in China's primary hospitals is also constantly improving. Therefore, we have reasons to believe that the day when China's acute necrotizing pancreatitis diagnosis and treatment level can break further will not be far away.

【Key words】 Pancreatitis, acute necrotizing; Treatment

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.01.003

一、历史回顾——百年探索

“在所有与腹腔器官相关的疾病中,急性胰腺

炎是最可怕的。突然起病,接着是无穷无尽的痛苦,紧随的是必死的命运,这真是最可怕的灾难。”

这是 Edwardl. Bradley III 在回顾急性坏死性胰腺炎百年治疗史一文中引用 1925 年 Moynihan 对胰腺炎的描述^[1]。一百多年来,围绕坏死性胰腺炎手术与非手术治疗,早期手术还是后期手术这一问题进行了艰苦的探索与尝试。然而,回顾坏死性胰腺炎治疗的发展史,尽管有艰难的探索和无休止纷争,但在一百多年的坏死性胰腺炎外科治疗历史进程中,也曾有针对坏死性胰腺炎的诊治观点及技术与现代诊治理念十分相近的文献记载。

1889 年哈佛大学的解剖学教授 Reginald Fitz 将急性胰腺炎的病理学类型分为出血性、坏疽性和化脓性,并坚持认为手术对急性胰腺炎是无益的,因为手术干预不能阻止急性胰腺炎患者的死亡,但他认同可对一些病入膏肓的患者进行手术^[2]。1894 年 Werner Koerte 首次报告了 1 例发病 1 个月后的急性坏死性胰腺炎胰腺脓肿进行延期手术引流并取得成功^[3]。随后,约翰霍普金斯医院的 Thayer 报告了另外 1 例坏死性胰腺炎继发感染并采用清创加封闭引流治愈的病例^[4]。此后,又有多例坏死性胰腺炎治疗成功的案例。其中英国利兹医院的 Mayo Robson 报告了当时最大样本量的 10 例坏死性胰腺炎治疗的经验,其中 4 例坏死性胰腺炎接受早期手术的患者中有 2 例存活,对 6 例后期胰腺脓肿引流的患者中有 5 例存活^[5]。至此,手术治疗坏死性胰腺炎曾一度成为主流。从早期简单引流到后期脓肿引流,从坏死清除再到胰腺切除。尽管病死率居高不下,但当时更推崇的是延期手术而不是在发病早期就手术。重温一百年前先驱的理念:1894 年 Koerte 倡导“坏死性胰腺炎急性期不推荐手术治疗,因早期手术患者有发生心力衰竭的风险,脓肿形成才是手术的适应证”和“更重要的是知道何时不该手术”。1933 年 Ockinczyc 提出手术简化的理念:“找到目标、暴露胰腺、引流,剩下的就是期待!”^[6]现在看来,无论是 Fitz 提出的急性胰腺炎的病理学分类,还是 Koerte 的延期手术观点及 Ockinczyc 的简化手术理念等,均与现代外科治疗坏死性胰腺炎的基本理念如出一辙。

尽管如此,当时外科医师对最佳治疗方式仍存在争议,由于有手术成功的报道,手术治疗坏死性胰腺炎几乎成为既定模式。1925 年,英国 Lord Moynihan 的看法代表了当时医学界很多医师对坏死性胰腺炎的态度:“外科治疗是坏死性胰腺炎患者治愈的唯一希望,很少有患者能够经保守治疗治愈”^[1]。但这种情况在 20 世纪 20 年代末又迅速逆

转。1927 年,德国 Schmieden 回顾了多家单位 8 年间接受外科治疗的 1 510 例坏死性胰腺炎患者的病例资料,发现患者病死率约为 50%,而在未广泛开展外科治疗的年代,其病死率为 60% 左右,二者间并无差异^[7]。1929 年,奥地利 Walzel 提出接受保守治疗的坏死性胰腺炎患者的病死率低于接受手术治疗的患者^[8]。在之后的二三十年中,欧美很少有人再对坏死性胰腺炎患者进行手术治疗。

20 世纪 60 年代,医学界对坏死性胰腺炎治疗的认识再次动摇:保守治疗可能会延缓患者死亡,但能否最终避免患者死亡? 1963 年,英国 Watts 通过实施全胰腺切除术成功救治了 1 例“暴发性”胰腺炎,引起了巨大反响^[9]。自此,外科医师开始对患者实施胰腺及坏死组织切除手术。在这个时期,手术通常在患者发病的 48 h 内实施,患者多因感染、出血等并发症而行多次手术,但总体病死率降至 26% 左右。1963 年 Altemeier 等^[10]开始探索通过侧腹部小切口对患者实施坏死组织清除与引流,成功救治了 21 例坏死性胰腺炎患者中的 18 例,而采用保守治疗的 11 例患者全部死亡。外科治疗再次在坏死性胰腺炎的治疗中占据主导地位。然而,病死率真正下降还要归功于 Moore^[11]的研究成果:外科患者的代谢支持治疗与液体平衡及休克时升压药物应用等,不仅提高了术后处理水平,而且搭建了现代医学保守治疗的框架。1992 年 15 个国家的专家齐聚亚特兰大提出了“以临床为基础的急性胰腺炎的分类法”,即亚特兰大共识,并首次明确定义重症急性胰腺炎即出血坏死性胰腺炎,该共识将胰腺及胰周坏死组织感染作为手术治疗的指征^[12]。

与此同时,中华医学会外科学分会胰腺外科学组也开始讨论急性胰腺炎的分类与治疗标准,并于 1992 年初拟订重症急性胰腺炎临床诊断及治疗分级标准。之后,每两年一次的全国胰腺外科会议上,分别就重症急性胰腺炎临床分级进行讨论和修订,1996 年 10 月在贵阳召开的第六届胰腺外科学术会议上,与会代表一致认为急性胰腺炎的分类分级方法应与国际接轨,于是发布了《急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996 年第二次方案)》^[13]。在此基础上,于 1998 年拟订了《重症急性胰腺炎诊治规范初稿》,2000 年在杭州会议上提出《重症急性胰腺炎个体化治疗方案》^[14],该方案在 2004 年威海举办的全国胰腺外科学会上进一步细化总结并在全国推广。2006 年由张圣道教授牵头草拟了我

国第一个《重症急性胰腺炎诊治指南》，并于 2007 年发表于《中华外科杂志》^[15]。该指南强调了重症急性胰腺炎早期（急性炎症反应期）治疗中的液体复苏、器官功能保护，对腹内高压监测和腹腔间隔室综合征的防治。并明确将胰腺坏死感染作为主要手术指征。由此，我国急性胰腺炎治疗模式由个体化治疗方案过渡到多学科综合治疗体系。此后，坏死性胰腺炎病死率开始逐年下降。

二、现状——近 20 年突破

重症急性胰腺炎患者的病程经过、病理转归和病死率差别迥异，而器官功能衰竭是导致这种差异的关键，临床对重症急性胰腺炎具有“两个死亡高峰”即早期多器官功能衰竭及后期胰腺坏死转归多样性的认识，划时代地改变了其治疗模式。中华医学会外科学分会胰腺外科学组在 2007 年发布了具有中国特色的《重症急性胰腺炎诊治指南》^[15]，将重症急性胰腺炎的严重程度分为两级，即重症急性胰腺炎 72 h 内未发生器官功能衰竭或合并可以纠正的早期器官功能衰竭为 I 级，而在发病后 72 h 以内出现一个或序贯出现多个器官功能衰竭者为 II 级。我国这种分类方法具有前瞻性和实用性，对指导早期重症急性胰腺炎器官功能衰竭的防治起到了重要作用。2012 年亚特兰大共识修订版将急性胰腺炎进行了再分类，将器官功能衰竭持续时间未超过 48 h 者定义为中重症急性胰腺炎，持续存在器官功能衰竭超过 48 h 或序贯出现多个器官功能衰竭定义为重症急性胰腺炎^[16]。2014 年，由赵玉沛院士牵头对我国急性胰腺炎诊治指南进行了修订，对 2007 年提出的关于重症急性胰腺炎分 I 型和 II 型的提法与亚特兰大再分类接轨，制定了《急性胰腺炎诊治指南（2014）》^[17]，对国内外指南进行了解读^[18]，并在全国 20 多省市进行了巡讲，对推动我国急性胰腺炎的规范化诊治，提高急性坏死性胰腺炎诊治水平具有里程碑意义。

针对胰腺坏死感染实施延期手术，戏剧性地改善了坏死性胰腺炎的手术治疗效果。由于临床上坏死性胰腺炎存在个体化差异、局部并发症的转归存在着多样性，1/3 的局部积液和坏死可能吸收而不需要手术，部分患者不能吸收而形成假性囊肿可能需要后期手术，但仍然有约 40% 的坏死组织可能发生感染，临床上如何认和处理坏死性胰腺炎局部并发症成为外科治疗的重点与难点，虽然延期手术已成共识，但仍有尚需讨论的问题。

首先，当胰腺坏死及胰周积液未发生感染时是

否需要外科干预目前尚存争议，但可以肯定的是，在发病的 1~2 周内，任何外科干预包括穿刺引流和手术无疑会增加感染概率，对无菌性坏死常规进行手术更不能推崇。早期肠内营养并尽早过渡到经口进食，可促进病灶吸收并预防肠源性感染。实践证明，早期非手术治疗急性坏死性胰腺炎的利大于弊。

第二个问题是坏死感染后是否需要立即手术？胰腺坏死组织继发感染很少发生在发病 2 周内。大量病例分析及多中心研究结果表明，坏死感染多发生在发病 4 周左右，在此前发生的感染常不需要立即手术。抗菌药物控制感染和预防脓毒症是治疗的关键。在感染可控的前提下，局部感染可能促进坏死组织液化并与残存胰腺组织分离，此时可实施微创引流如经皮穿刺引流等，减轻脓毒症并为单次彻底性手术提供过渡，如感染症状加重则需要手术。

第三个问题是延期手术的最佳时机。手术微创性切除尚未充分液化及与残存胰腺分界不清的坏死组织，不但增加再手术的概率，还可能增加术后出血、消化道瘘等并发症的发生风险。多项研究结果表明，延期手术可以减少手术次数，增加一次性手术成功率，降低术后并发症发生率和病死率。其中一篇包含 11 篇文章的系统性分析结果显示，“手术越早，病死率越高”。手术干预的窗口期为发病后 4 周，最佳手术时机为发病后 4~6 周，此期以后手术病死率随时间的延长而急剧上升。

最后是关于坏死性胰腺炎的手术是选择微创还是开放的问题。近 10 年来，微创技术的突飞猛进给坏死性胰腺炎的治疗模式带来了变革。微创治疗包括经皮穿刺置管引流、经皮肾镜、各种类型的内镜和腹腔镜及经侧腹小切口坏死组织清除术。其优势在于创伤小，一定程度上避免了可能因开腹手术对患者器官功能的影响。2010 年，荷兰胰腺炎工作组进行了创伤递进式策略治疗坏死性胰腺炎的多中心研究，结果显示，微创基础上的创伤递升方法与开腹手术相比病死率无差异，但并发症发生率更低^[18]。该研究成为坏死性胰腺炎微创治疗的里程碑事件，受到广泛关注，使微创引流为基础的创伤递进的干预模式成为热点与焦点。然而，在该研究发表之前，胰腺病专家已就胰腺坏死的转归达成共识：部分病例坏死组织可不经外科干预而液化吸收，部分病例坏死组织局限包裹形成假性囊肿，可由经皮穿刺引流或内引流手术治愈，仅最终

发生广泛坏死感染的病例需要手术清创。而该研究显然存在设计上的偏倚:递进式策略组中约 1/3 的患者仅由经皮穿刺引流治愈,但对开放手术组患者却直接实施开腹手术,其结果可能夸大了开放清创手术相对微创清创的劣势。由于坏死性胰腺炎病情的复杂性,局部并发症转归的多样性,以及结局的不可预知性,随机对照试验的设计很难得出具有说服力的结论。自 2010 年后,我们也开始探索创伤递进模式治疗坏死性胰腺炎的效果,在经皮穿刺置管引流与经腹腔开放坏死组织清除术中加入了腹膜后小切口(包括视频辅助)坏死组织清除术的治疗策略,同时尝试开展经腹腔镜坏死组织清除术与内镜下经胃坏死组织清除术。结果显示,无论从术后并发症发生率和病死率还是从卫生经济学角度,均很难使患者获益,而且手术的次数有增加趋势^[19]。因此,选择微创还是开放,应权衡利弊,力求互补,最关键的是把握好适应证并使患者获益。

三、结语

正如坏死性胰腺炎治疗领域的先辈 Edwardl. Bradley III 所评价:“坏死性胰腺炎治疗的探索史就是一部外科学的奥德赛”。从“必死的命运”到 90%~95% 的救治成功率,进步是显著的,成绩是巨大的。回顾一个多世纪艰苦探索的历史,每一次治疗观念的变革,技术的进步及疗效的突破,均是在实践、探索、认识和总结的基础上逐步实现的^[20-21]。一百多年来的艰苦探索,逐渐阐明了坏死性胰腺炎的病理生理过程,大大地提高了早期器官功能衰竭救治成功率;对急性坏死性胰腺炎局部并发症病理转归多样性的认识深化,促进了诊治理念和技术的变革,从而形成了现代综合治疗体系。在这个体系中,疾病前期以器官支持治疗为主,在疾病后期探索最佳手术时机,提高了一次手术成功率。在中华医学会外科学分会胰腺外科学组近 30 年的不懈努力下,目前,我国有不少大中心在胰坏死性胰腺炎的治疗水平已处于世界前沿,通过中华医学会外科学分会胰腺外科学组对《急性胰腺炎诊治指南(2014)》的巡讲推广及大量的学术交流,我国基层医院坏死性胰腺炎治疗水平也在不断提高。我们有理由相信,我国急性坏死性胰腺炎诊疗水平实现再突破的那一天将不再遥远。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Moynihan B. Acute pancreatitis[J]. *Ann Surg*, 1925, 81: 132-142.
- [2] Fitz RH. Acute pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative, and gangrenous pancreatitis[J]. *Boston Med J*, 1889, 70: 181-235.
- [3] Koerte W. Zur chirurgischen behandlung der pancreas eiterung und pancreas-nekrose[J]. *Ach Klin Chir*, 1894, 48: 721-752.
- [4] Thayer WS. Acute pancreatitis-pancreatic abscess-disseminated fat necrosis[J]. *Am J Med Sci*, 1895, 110: 396-405.
- [5] Mayo Robson AW. La chirurgie du pancreas[Z]. 1900.
- [6] Ockinczyc P. Technique Operatoire du pancreas et de la Rate [Z]. 1933.
- [7] Schmieden V. Sugery of the pancreas: with especial consideration of acute pancreatitic necrosis[J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1928, 46: 735-751.
- [8] Walzel P. Zur diagnose und therapie der akuten pankreasnekrose[J]. *Beitr Klin Chir*, 1929, 147: 3-15.
- [9] Watts GT. Total pacreatectomy for fulminant pancreatitis[J]. *Lancet*, 1963: 364.
- [10] Altmeier WA, Alexander JW. Pancreatic abscess. A study of 32 cases[J]. *Arch Surg*, 1963, 87: 80-89. DOI: 10.1001/archsurg.1963.01310130082011.
- [11] Moore F. Metabolic Care of the Surgical patient[J]. Philadelphia, PA WB Saunders, 1959: 135-261.
- [12] Bradley EL 3rd. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis[J]. 1993.
- [13] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准(1996 年第二次方案)[J]. *中华外科杂志*, 1997, 35(12): 773-774.
- [14] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治原则草案[J]. *中华外科杂志*, 2001, 39(12): 963-964. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2001.12.022.
- [15] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(11): 727-729. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2007.11.004.
- [16] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- [17] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(1): 50-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.01.012.
- [18] 王春友, 赵玉沛. 急性重症胰腺炎诊治进展及国内外指南解读[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(3): 198-200.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0908821.
- [20] 勾善森, 吴河水, 张宇舜, 等. 坏死性胰腺炎外科干预模式的变迁及其疗效分析[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(10): 733-737. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.10.004.
- [21] 王春友, 赵玉沛. 从治疗观点演变和技术变革看重症急性胰腺炎疗效进步[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(13): 872-874. DOI: 10.3760/j.issn.0529-5815.2006.13.004.

(收稿日期: 2019-12-02)

(本文编辑: 李静)