



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.013
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(9):1115-1122.

· 临床研究 ·

胰十二指肠切除术后胰瘘的预测因素筛选及预测模型构建的单中心前瞻性研究

曹昕彤, 申鼎成, 黄耿文, 林嘉晏, 宁彩虹, 李嘉荣, 纪连栋, 魏伟, 陆晔斌

(中南大学湘雅医院 普通外科 / 胰胆外科, 湖南 长沙 410008)

摘要

目的: 探讨胰十二指肠切除 (PD) 术后胰瘘 (POPF) 的预测因素, 并建立相应的预测模型。

方法: 前瞻性连续收集 2017 年 12 月—2019 年 6 月间中南大学湘雅医院胰胆外科连续收治的 84 例行开腹 PD 术的病例资料, 分析患者术后 POPF 与其他并发症的发生情况, 通过 Logistic 回归分析筛选出的 POPF 相关影响因素, 并据此建立 PD 术后 POPF 的预测模型。

结果: 全组 84 例行 PD 患者中, POPF 和术后并发症的发生率分别为 41.7% (35/84) 和 57.1% (48/84)。与无 POPF 患者比较, POPF 组的术后胆瘘、肺部并发症及严重并发症的发生率均明显升高, 术后住院时间延长、住院费用增加 (均 $P < 0.05$)。单因素分析显示, POPF 与胰腺质地、胰管直径、病理性质、胰瘘风险评分 (FRS) 以及术后第 1 天腹腔引流液淀粉酶水平 (DFA₁)、腹腔引流液细菌培养结果 (DFBC₁) 和血清白蛋白水平 (SA₁) 有关 (均 $P < 0.05$)。Logistic 多因素分析显示, DFA₁ (OR=1.000, 95% CI=1.000~1.000)、DFBC₁ (OR=18.873, 95% CI=2.913~121.122) 和 SA₁ (OR=0.842, 95% CI=0.721~0.983) 是发生 POPF 的独立预测因素 (均 $P < 0.05$)。根据这 3 个指标建立的 PD 术后 POPF 预测模型的受试者工作特征曲线 (ROC) 下面积为 0.911 (95% CI= 0.850~0.972), 阳性预测值和阴性预测值分别为 90.0% 和 85.2%。拟合优度检测结果显示, 模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学差异 ($\chi^2=3.773, P > 0.05$)。

结论: DFA₁、DFBC₁ 和 SA₁ 对 PD 术后 POPF 发生的预测具有重要意义。基于这 3 个指标建立的预测模型对 POPF 的预测具有良好效能, 可作为临床指导 PD 术后患者的管理和治疗的重要参考。

关键词

胰十二指肠切除术; 手术后并发症; 胰瘘; 危险因素; Logistic 模型

中图分类号: R657.5

A single center prospective study of screening predictive factors and building predictive model for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

CAO Xintong, SHEN Dingcheng, HUANG Gengwen, LIN Jiayan, NING Caihong, LI Jiarong, JI Liandong, WEI Wei, LU Yebin

(Department of General Surgery, Department of Biliopancreatic Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Objective: To investigate the predictive factors for postoperative pancreatic fistula (POPF) after

收稿日期: 2019-07-05; 修订日期: 2019-08-11。

作者简介: 曹昕彤, 中南大学湘雅医院住院医师, 主要从事胰腺、疝外科方面的研究。

通信作者: 黄耿文, Email: gengwenhuang@qq.com

pancreaticoduodenectomy (PD) and establish its predictive model.

Methods: Eighty-four consecutive patients who underwent PD by laparotomy in the Department of Biliopancreatic Surgery of Xiangya Hospital Central South University from December 2017 to June 2019 were prospectively enrolled. The incidence rates of POPF and other complications were analyzed, and the relevant factors for POPF were screened out by multivariate Logistic regression, by which the predictive model for POPF was established.

Results: In the whole group of 84 patients undergoing PD, the incidence of POPF and overall postoperative complications were 41.7% (35/84) and 57.1% (48/84) respectively. In patients with POPF, the incidence rates of postoperative bile leakage, pulmonary complications and severe postoperative complications were increased, the length of postoperative hospital stay was prolonged and hospital cost was increased significantly compared with those without POPF (all $P < 0.05$). The results of univariate analysis showed that pancreas texture, pancreatic duct diameter, pathology, fistula risk score (FRS), drainage fluid amylase on postoperative day 1 (DFA₁), drainage fluid bacterial culture postoperative day 1 (DFBC₁) and serum albumin on postoperative day 1 (SA₁) were significantly associated with POPF (all $P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis demonstrated that DFA₁ ($OR = 1.000$, 95% $CI = 1.000 - 1.000$), DFBC₁ ($OR = 18.873$, 95% $CI = 2.913 - 21.122$) and SA₁ ($OR = 0.842$, 95% $CI = 0.721 - 0.983$) were independent predictive factors for POPF (all $P < 0.05$). Of the predictive model for POPF after PD constructed based on the above three factors, and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.911 (95% $CI = 0.850 - 0.972$), and the positive predictive value and negative predictive value were 90.0% and 89.2% respectively. Goodness of fit test showed that there was no statistical difference between the model's predicted value and actual observed value ($\chi^2 = 3.773$, $P > 0.05$).

Conclusion: DFA₁, DFBC₁ and SA₁ have great importance in predicting the occurrence of POPF after PD. The model established by integrating these three factors has a higher efficiency for predicting POPF, and can be used as the clinical guidance of postoperative management and treatment of post-PD patients.

Key words

Pancreaticoduodenectomy; Postoperative Complications; Pancreatic Fistula; Risk Factors; Logistic Models

CLC number: R657.5

术后胰瘘 (postoperative pancreatic fistula, POPF) 是胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 后的主要并发症之一, 也是导致患者术后迟发出血、腹腔感染甚至死亡最重要的原因^[1-3]。精确地预测POPF并采取针对性的预防措施, 对于降低PD术后并发症发生率和病死率具有重要意义。本研究前瞻性收集中南大学湘雅医院2017年12月—2019年6月间84例PD术病例, 研究POPF的预测因素, 并建立相应的POPF预测模型。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017年12月—2019年6月, 前瞻性收集中南大学湘雅医院连续收治的84例行PD术的患者, 其中男47例 (56.0%), 女37例 (44.0%); 年龄

27~76岁, 中位年龄58岁。手术方式包括78例经典PD和6例保留幽门的PD (pylorus-preserving PD, PPPD); 病理类型包括胰腺癌28例 (33.3%), 十二指肠乳头癌23例 (27.1%), 胆总管下段癌10例 (12.0%), 胰腺囊性肿瘤5例 (6.0%), 慢性胰腺炎5例 (6.0%), 十二指肠或胰腺间叶源性肿瘤5例 (6.0%), 壶腹癌3例 (3.6%), 胰腺导管内乳头状黏液瘤3例 (3.6%), 胰腺神经内分泌肿瘤1例 (1.2%), 胆总管炎性狭窄1例 (1.2%)。

1.2 外科技术

消化道重建顺序均采用Child法, 吻合完成后常规于胰肠吻合口前方和后方 (或胆肠吻合口后方) 各放置1根28 F腹腔引流管予以引流。胰肠吻合方式包括改良Blumgart吻合 (modified Baumgart anastomosis, M-BA)^[4]33例, 单层端侧套入式吻合 (one-layer end to side dunking

pancreaticojejunostomy, OESDP)^[5]44例和胰管对黏膜吻合(duct-to-mucosa anastomosis, DMA)^[6]7例。(1) M-BA:以3-0 prolene线U型贯穿缝合胰腺全层及空肠黏膜后壁浆肌层,将胰管内硅胶引流管通过空肠戳孔置入空肠内,收紧U型缝线打结后带针线反向缝合空肠前壁浆肌层,收紧打结,完成吻合。(2) OESDP:沿空肠长轴纵行切开约4~5 cm,胰管内置硅胶引流管,将胰腺断端完整套入空肠中,单层连续缝合胰腺实质与空肠浆肌层,收紧打结,完成吻合。(3) DMA:单纯间断缝合胰腺实质全层与空肠浆肌层,胰管内置硅胶引流管,间断缝合胰管与空肠浆肌层的前壁和后壁;外层以间断缝合胰腺实质和空肠全层进行加固,完成吻合。

1.3 诊断标准及定义

1.3.1 POPF 诊断标准参照2016年版胰瘘国际研究小组(International Study Group of Pancreatic Fistula, ISGPF)的定义:术后>3 d时,腹腔引流液淀粉酶含量大于血清淀粉酶正常值上限的3倍,且与临床治疗及预后相关^[7],仅包括B级和C级POPF,不包括生化瘘(Biochemical leakage, BL)。BL:仅术后第3天或以后腹腔引流液淀粉酶升高达正常值上限3倍,而对临床结局无任何影响。B级POPF:满足以下情况中的任意一种:(1)腹腔引流管留置时间>3周;(2)因POPF而改变了临床治疗方案;(3)POPF继发胰周积液需经皮或内镜下穿刺引流;(4)POPF相关出血需血管造影介入止血;(5)POPF导致感染,但无脏器功能衰竭。C级POPF:满足以下情况中的任意一种:(1)需再次开放手术处理POPF相关并发症(如假性动脉瘤破裂出血、腹腔脓肿形成、吻合口破裂等);(2)POPF导致器官功能衰竭;(3)POPF导致死亡。

1.3.2 术后胆瘘 指术后>3 d时,腹腔引流液胆红素大于血清胆红素正常值上限的3倍或经胆道造影检查证实存在胆道渗漏^[8]。

1.3.3 术后出血 诊断标准参照2007年版ISGPF的定义:包括腹腔出血和消化道出血两种,并根据其是否发生在术后24 h内分为早期出血和迟发性出血^[9]。

1.3.4 延迟性胃排空障碍 诊断标准参照2007年版ISGPF的定义:指术后需持续胃肠减压超过3 d、

无法耐受经口固体饮食直至术后第7天或经上消化道碘水造影证实存在胃蠕动减弱^[10]。

1.3.5 肺部并发症 指术后经血常规、痰培养、血气分析、胸部X线或肺部CT等检查诊断的肺部感染,胸腔积液,肺不张和ARDS等。

1.3.6 术后并发症等级 等级划分参照Clavien-Dindo分级系统,其中III级及以上的并发症被认为是严重并发症^[11]。

1.3.7 胰瘘风险评分(fistula risk score, FRS)

由Callery等^[12]最先提出,为用于评估POPF发生风险的评分系统,包含胰腺质地、胰管直径、病理性质和术中失血量4个指标,分值范围为0~10分。术中通过主刀医师触诊胰腺实质判断质地软硬,量尺测量胰管直径,术后记录术中失血量,并结合病理结果当场评判FRS分值。分值越高,提示POPF发生风险越高。

1.4 围术期管理

术后常规预防性使用抗生素以及营养支持等治疗,并根据术者经验及患者术后情况选择预防性使用生长抑素。PD患者术后的腹腔引流管均采用延迟性拔管策略(留置时间 ≥ 7 d)。每例患者常规于术后第1天检测腹腔引流液淀粉酶(drainage fluid amylase on postoperative day 1, DFA₁)和腹腔引流液细菌培养(drainage fluid bacterial culture on postoperative day 1, DFBC₁),并于术后第3、7天动态复测腹腔引流液淀粉酶。若患者术后第7天腹腔引流液淀粉酶处于正常范围,且引流管引流量<10 mL/d,可排除POPF的诊断,并于次日拔除腹腔引流管。反之,则适当延长拔管时间,动态观察患者病情变化。

1.5 统计学处理

计数资料以例数(百分比)[n (%)]表示,其比较采用 χ^2 检验;计量资料中符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其比较采用 t 检验;符合偏态分布的数据以中位数(范围)[M (范围)]表示,其比较采用Mann-Whitney U检验。多因素分析采用Logistic回归模型,筛选有意义的因素建立POPF预测模型,并应用受试者操作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)进行分析。以上均通过SPSS 22.0统计软件分析,当 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术并发症及病死率分析

本研究84例患者中,共35例术后出现胰瘘,POPF率为41.7% (35/84);其中B级者31例,C级者4例。无POPF者共49例,其中BL者10例,均未经特殊处理而自行痊愈,且于术后3周内拔除腹腔引流管。31例B级POPF中,6例因继发胰周包裹性积液或胰周感染而行经皮穿刺引流(percutaneous catheter drainage, PCD),2例因继发迟发性腹腔内大出血而行DSA栓塞止血,以上8例均于上述治疗后好转,其余23例均经保守治疗后痊愈。4例C级POPF均合并迟发性腹腔内大出血,其中3例因低血容量性休克死亡,1例经再次开腹手术后治愈,POPF病死率为8.6% (3/35)。

全组术后并发症率为57.1% (48/84),术后30 d内病死率为4.8% (4/84);除POPF外,其它并发症还包括术后出血13例 (15.5%),术后胆瘘7例 (8.3%),延迟性胃排空障碍4例 (4.8%),肺部并发症33例 (39.3%)。与无POPF组比较,POPF组的术后胆瘘发生率 (17.1% vs. 2.0%, $P<0.05$)、肺部并发症发生率 (71.4% vs. 16.3%, $P<0.001$)、严重并发症发生率 (45.7% vs. 8.2%, $P<0.001$)均明显升高;术后住院时间明显延长[(20.1 ± 9.1) d vs. (14.8 ± 5.7) d, $P=0.001$]、住院费用明显增加[(11.6 ± 3.5) 万元 vs. (9.6 ± 2.2) 万元, $P<0.01$];而在延迟性胃排空障碍、术后出血、术后30 d内病死率和再入院率等方面则两者均无统计学差异 (均 $P>0.05$) (表1)。

2.2 POPF 的腹腔引流液菌谱分析

35例POPF病例中,DFBC₁阳性率为60.0% (21/35)。其中,11例为单一菌种培养阳性 (52.4%, 11/21),10例为多菌种混合培养阳性 (47.6%, 10/21)。肠球菌属阳性率为40.0% (14/35),其中包括屎肠球菌 (10例次),粪肠球菌 (3例次)和小肠肠球菌 (1例次)。肠杆菌属阳性率为28.6% (10/35),其中包括肺炎克雷伯菌 (5例次),大肠埃希菌 (4例次)和产酸克雷伯菌 (1例次)。不动杆菌属阳性率为8.6% (3/35),其中包括鲍曼不动杆菌 (2例次),琼氏不动杆菌 (1例次)。其它菌种还包括脆弱拟杆菌 (1例次),嗜麦芽窄食单胞菌 (1例次)。

表 1 PD 术后 POPF 与其他指标的关系

Table 1 Relations of POPF following PD with other variables

基本临床资料	POPF 组 (n=35)	无 POPF 组 (n=49)	P
术后胆瘘 [n (%)]			
有	6 (17.1)	1 (2.0)	<0.05
无	29 (82.9)	48 (98.0)	
术后出血 [n (%)]			
有	6 (17.1)	7 (14.3)	>0.05
无	29 (82.9)	42 (85.7)	
延迟性胃排空障碍 [n (%)]			
有	2 (6.1)	2 (4.1)	>0.05
无	33 (93.9)	47 (95.9)	
肺部并发症 [n (%)]			
有	25 (71.4)	8 (16.3)	<0.001
无	10 (28.6)	41 (83.7)	
严重并发症 (≥ III 级) [n (%)]			
有	16 (45.7)	4 (8.2)	<0.001
无	19 (54.3)	45 (91.8)	
再入院 [n (%)]			
有	3 (8.6)	1 (2.0)	>0.05
无	32 (91.4)	48 (98.0)	
术后 30 d 内死亡 [n (%)]			
有	3 (8.6)	1 (2.0)	>0.05
无	32 (91.4)	48 (98.0)	
术后住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	20.1 ± 9.1	14.8 ± 5.7	0.001
住院费用 (万元, $\bar{x} \pm s$)	11.6 ± 3.5	9.6 ± 2.2	<0.01

2.3 POPF 的预测因素及预测效能分析

单因素分析显示,胰腺质地、胰管直径、病理性质、FRS、DFA₁、DFBC₁和术后第1天血清白蛋白 (serum albumin on postoperative day 1, SA₁)均为PD术后发生POPF的影响因素 ($P<0.05$) (表2)。将上述因素进一步代入Logistic回归模型分析,提示DFA₁、DFBC₁和SA₁是预测PD术后发生POPF的独立预测因素 (均 $P<0.05$) (表3)。通过比较,可见DFA₁的预测效能相对较高 (AUC=0.826),尽管其特异度偏低,但敏感度、阳性预测值和阴性预测值却较高 (表4)。

2.4 POPF 预测模型的建立

在统计软件SPSS 22.0中,进入Logistic回归分析界面,并根据前述分析结果,将DFA₁、DFBC₁和SA₁选入“Covariates”选项,再将POPF选入“Dependent”选项。运行程序后即完成预测模型的建立,并可自动生成该模型下的预测值PRE₁。通过分析新变量PRE₁,可绘制出该预测模型下的ROC曲线 (图1),并可同时得知其曲线下面积 (area under curve, AUC) 为0.911

(95% CI=0.850~0.972), 截断值为0.515, 对应的灵敏度和特异度分别为0.777和0.939, 由此可进一步得出阳性预测值和阴性预测值分别为0.900和0.852。与其它单一指标相比, 该模型的灵敏度和阴性预测值与DFA₁较为接近, 但其灵敏度、阳性

预测值以及AUC却明显优于各单一指标(表4)。预测模型的拟合优度检测如图2所示。检测结果显示, 模型与实际观测值之间的差异没有统计学差异($\chi^2=3.773, P>0.05$), 提示该预测模型具有较好的校准能力。

表2 预测PD术后POPF的单因素分析结果

Table 2 Results of univariate analysis for prediction of POPF following PD

项目	POPF组 (n=35)	无POPF组 (n=49)	P	项目	POPF组 (n=35)	无POPF组 (n=49)	P
年龄 [岁, n (%)]				术中失血量 [mL, n (%)]			
≤ 65	26 (74.3)	38 (77.6)	>0.05	≤ 400	17 (44.7)	27 (55.1)	>0.05
> 65	9 (25.7)	11 (22.4)		> 400	18 (55.3)	22 (44.9)	
性别 [n (%)]				门静脉 / 肠系膜血管切除重建 [n (%)]			
男	17 (44.7)	30 (61.2)	>0.05	有	1 (2.9)	4 (8.2)	>0.05
女	18 (55.3)	19 (38.8)		无	34 (97.1)	45 (91.8)	
术前BMI [kg/m ² , n (%)]				预防性使用生长抑素 [n (%)]			
≤ 23	18 (55.3)	35 (71.4)	>0.05	是	22 (62.9)	31 (63.3)	>0.05
> 23	17 (44.7)	14 (28.6)		否	13 (37.1)	18 (36.7)	
术前糖尿病 [n (%)]				胰腺质地 [n (%)]			
有	6 (17.1)	10 (20.4)	>0.05	软	31 (88.6)	23 (46.9)	<0.001
无	29 (82.9)	39 (79.6)		硬	4 (11.4)	26 (53.1)	
术前吸烟史 [n (%)]				胰管直径 [mm, n (%)]			
有	11 (31.4)	18 (36.7)	>0.05	≤ 3	26 (74.3)	16 (32.7)	<0.001
无	24 (68.6)	31 (63.3)		> 3	9 (25.7)	33 (67.3)	
腹部手术史 [n (%)]				病理性质 [n (%)]			
有	8 (22.9)	11 (22.4)	>0.05	胰腺癌 / 慢性胰腺炎	7 (20)	26 (53.1)	<0.01
无	27 (77.1)	38 (77.6)		其它	28 (80)	23 (46.9)	
手术方式 [n (%)]				术前总胆红素 [μmol/L, M (范围)]	80 (4.3~305.2)	45.3 (5.4~396.3)	>0.05
PD	31 (88.6)	47 (95.9)	>0.05	术前血清白蛋白 [g/L, $\bar{x} \pm s$]	39.7 ± 3.6	38.9 ± 5.1	>0.05
PPPD	4 (11.4)	2 (4.1)		DFA ₁ [U/L, M (范围)]	5 660.6 (32.6~29 139.7)	408.9 (4.7~1 2375.1)	<0.001
胰肠吻合方式 [n (%)]				SA ₁ [g/L, $\bar{x} \pm s$]	31.6 ± 5.6	34.0 ± 4.7	<0.05
M-BA	11 (31.4)	22 (44.9)	>0.05	FRS ($\bar{x} \pm s$)	5.5 ± 1.8	3.4 ± 2.1	<0.001
OESDP	20 (57.1)	24 (49.0)		DFBC ₁ [n (%)]			
DMA	4 (11.5)	3 (6.1)		阳性	21 (60.0)	8 (16.3)	<0.001
手术时长 [min, n (%)]				阴性	14 (40.0)	41 (83.7)	
≤ 360	26 (74.3)	33 (67.3)	>0.05				
> 360	9 (25.7)	16 (32.7)					

表3 预测PD术后POPF的多因素Logistic分析结果

Table 3 Results of multivariate Logistic regression analysis for prediction of POPF following PD

预测因素	B	E	Wald	P	OR	95% CI
病理性质	0.304	0.908	0.112	>0.05	1.355	0.229~8.034
胰管直径	0.566	1.134	0.249	>0.05	1.761	0.191~16.258
胰腺质地	0.319	0.969	0.109	>0.05	1.376	0.206~9.201
DFA ₁	0.000	0.000	4.195	<0.05	1.000	1.000~1.000
DFBC ₁	2.933	0.951	9.512	<0.01	18.783	2.913~121.122
SA ₁	-0.172	0.079	4.725	<0.05	0.842	0.721~0.983
FRS	0.542	0.371	2.137	>0.05	1.719	0.831~3.553

表4 不同变量预测PD术后POPF的效能比较

Table 4 Comparison of efficiencies for predicting POPF after PD among different variables

项目	AUC (95% CI)	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
DFA ₁	0.826 (0.733~0.919)	2 596.000	80.00	81.60	75.68	85.11
DFBC ₁	0.718 (0.603~0.834)	—	60.00	83.70	72.41	74.55
SA ₁	0.612 (0.489~0.735)	35.600	38.80	85.70	50.00	79.17
PRE_1	0.911 (0.850~0.972)	0.515	77.71	93.90	90.00	85.19

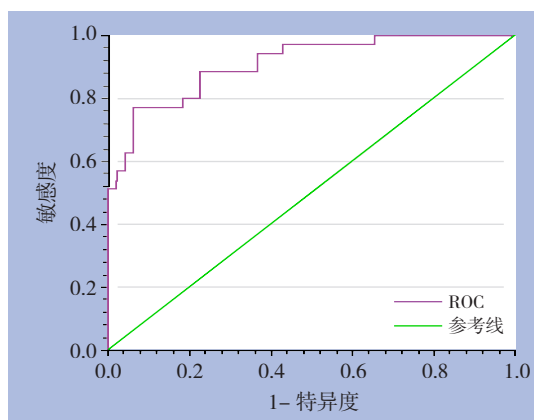


图1 PD术后POPF预测模型的ROC曲线图

Figure 1 ROC curve of predictive model for POPF after PD

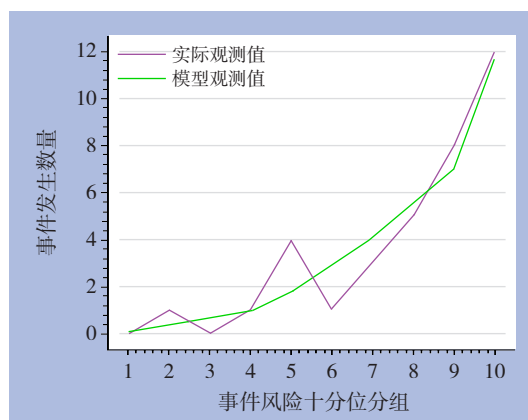


图2 PD术后POPF预测模型的拟合优度检测

Figure 2 Goodness of fit test of the predictive model for POPF following PD

3 讨论

POPF是PD术后最常见的并发症之一，其发生率约为5%~50%^[1, 13-16]。POPF可导致患者延迟性腹腔出血、腹腔感染等严重后果，同时也是导致患者住院时间延长、经济负担增加、甚至死亡的主要原因之一。尽管目前国内外众多的研究认为，POPF可以根据特定的临床指标进行预测，然而单一指标的预测效能却具有一定的局限性。如Zelga等^[17]的研究显示DFA₁的阴性预测值高达98%，但阳性预测值仅38%。因此，本研究旨在建立一个包含多项预测因素的POPF预测模型，以综合各预测因素的优势，达到对POPF的精准预测。在此之前，国内外已有关于POPF预测模型的文献报道。Roberts等^[18]的前瞻性研究发现体质量指数（body mass index, BMI）和胰管直径是预测POPF的独立危险因素，并以此建立预测模型，ROC曲线提示其有较好的预测效能（AUC=0.832）。陈依然等^[19]的回顾性研究不仅获得了与Roberts等^[18]相同的结论，而且其研究结果的预测效能更高（AUC=0.885）。本研究通过前瞻性分析84例PD病例的POPF的预测因素，得出DFA₁、DFBC₁和SA₁是POPF的独立危险因素，并以其作为预测参数通过Logit变换^[20]建立了预测模型。与先前报道的预测模型相比，本研究的模型具有较高的AUC值和特异度，同时还具有更高的阳性预测值和阴性预测值，提示其具有更好的预测效能。此外，本研究分析所得的3项危险因素均易从临床获得数据，并可通过电脑将数据代入统计软件得出结果，操作简易，对于临床上PD患者的术后管理具

有较高的应用价值。

DFA₁作为常用的预测指标，尽管各中心报道的截取值不尽相同，但都认为对于POPF的预测具有重要意义。Molinari等^[21]的研究发现当DFA₁≥5 000 U/L时，预测POPF的敏感度及特异度分别可达100%和87%。Bassi等^[22]和McMillan等^[23]的研究结果相似，均认为DFA₁≤5 000 U/L可作为PD患者术后早期拔除引流管的指征之一。本研究中DFA₁的截断值为2 596 U/L，其阴性预测值达85.1%，提示其对于早期排除POPF更具有临床意义。除此之外，有关DFBC₁对POPF预测的研究亦不少见。Yamashita等^[24]与Belmouhand^[25]等的研究均发现POPF患者的DFBC₁肠球菌阳性率明显高于无POPF患者。Nagakawa等^[26]的研究认为DFBC₁阳性是发生POPF的独立危险因素，且POPF的患者DFBC₁的阳性率可达53.8%，这与本次研究的结果基本相符。其相关机制目前尚不明确，可能与发生POPF时肠道定植细菌移位、引流管逆行感染有关。尽管现有的研究^[27]表明，PD术后早期较高的DFBC₁阳性率可能会改变POPF的临床进程，但目前尚无证据支持对其预防性使用抗生素。另外，就术后SA与POPF发生的相关文献报道而言，Gruppo等^[28]认为发生POPF的患者比未发生POPF的患者有着更低的术后SA值[(21.53±3.64) vs. (24.39±4.06), P=0.02]。Fujiwara等^[29]也认为术后SA是发生POPF的独立危险因素(P=0.010)。本研究认为SA₁对POPF具有一定预测价值，但其预测效能较差，可能与围手术期晶体液输注较多、SA相对性稀释而降低所致数据偏差有关。

FRS是一个囊括了胰腺质地、病理、胰管直径和术中失血量的综合评分系统,对于预测POPF同样具有重要价值。Gupta等^[30]的研究显示,FRS评分是发生POPF的独立危险因素($OR=0.55$, $P=0.04$)。Bertens等^[31]甚至认为FRS与DFA₁的AUC相似(0.764 vs. 0.749 , $P=0.713$),提示两者的预测效能是等价的。本研究中的单因素分析显示FRS与POPF具有相关性,但多因素分析中却未见到其统计学差异。这一方面可能与术中失血量的计算有关。手术中失血量的统计常因与其它液体混合而存在误差^[32]。另一方面可能与胰腺质地的判断有关。外科医生对胰腺质地的判断常主观地通过术中触摸胰腺来粗略判断,缺乏客观评价指标。因此,有必要对FRS评分系统做进一步的改良。

综上所述,DFA₁、FRS和DFBC₁对POPF的预测具有重要意义,基于这3个指标建立的预测模型对POPF的预测具有良好效能,可作为临床指导PD术后患者的管理和治疗的重要参考。

参考文献

- [1] Li YT, Zhang HY, Xing C, et al. Effect of Blumgart anastomosis in reducing the incidence rate of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(20):2514–2523. doi: 10.3748/wjg.v25.i20.2514.
- [2] Wolk S, Grützmann R, Rahbari NN, et al. Management of clinically relevant postpancreatectomy hemorrhage (PPH) over two decades - A comparative study of 1450 consecutive patients undergoing pancreatic resection[J]. *Pancreatology*, 2017, 17(6):943–950. doi: 10.1016/j.pan.2017.10.006.
- [3] Loos M, Strobel O, Legominski M, et al. Postoperative pancreatic fistula: Microbial growth determines outcome[J]. *Surgery*, 2018, 164(6):1185–1190. doi: 10.1016/j.surg.2018.07.024.
- [4] Fuji T, Sugimoto H, Yamada S, et al. Modified Blumgart anastomosis for pancreaticojejunostomy: technical improvement in matched historical control study[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(6):1108–1115. doi: 10.1007/s11605-014-2523-3.
- [5] Gupta A, Nandi S, Tiwari S, et al. 32 Consecutive Cases of Whipple's Operation with Single-Layer End to Side Dunking Pancreatojejunostomy Without Any Pancreatic Fistula: Our Institutional Experience[J]. *Indian J Surg*, 2018, 9(2):162–165. doi: 10.1007/s13193-017-0707-5.
- [6] Senda Y, Shimizu Y, Natsume S, et al. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa versus invagination pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(1):48–57. doi: 10.1002/bjs.10727.
- [7] Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After[J]. *Surgery*, 2017, 161(3):584–591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- [8] Wellner UF, Keck T. Leakage of hepaticojejunal anastomosis: reoperation[J]. *Visc Med*, 2017, 33(3):197–201. doi: 10.1159/000471909.
- [9] Wente MN, Veit JA, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition[J]. *Surgery*, 2007, 142(1):20–25. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
- [10] Wente MN, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)[J]. *Surgery*, 2007, 142(5):761–768. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
- [11] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2):205–213. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [12] Callery MP, Pratt WB, Kent TS, et al. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(1):1–14. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.002.
- [13] Dong X, Zhang B, Kang MX, et al. Analysis of pancreatic fistula according to the International Study Group on Pancreatic Fistula Classification. scheme for 294 patients who underwent pancreaticoduodenectomy in a single center[J]. *Pancreas*, 2011, 40(2):222–228. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181f82f3c.
- [14] 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. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.03.024.
- [15] 马炳奇, 张顺, 张斌, 等. 胰十二指肠切除术后胰瘘发生的相关性因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(3):315–319. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.011.
Ma BQ, Zhang S, Zhang B, et al. An analysis of factors responsible for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(3):315–319. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.03.011.
- [16] 黄涛, 杨美文, 张雷达, 等. 胰十二指肠切除术后早期胰瘘的影响及预测因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3):294–302. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.005.
Huang T, Yang MW, Zhang LD, et al. Analysis of influential and

- predictive factors for early postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(3):294–302. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.03.005.
- [17] Zelga P, Ali JM, Brais R, et al. Negative predictive value of drain amylase concentration for development of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. Pancreatol, 2015, 15(2):179–184. doi: 10.1016/j.pan.2014.12.003.
- [18] Roberts KJ, Hodson J, Mehrzad H, et al. A preoperative predictive score of pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy[J]. HPB (Oxford), 2014, 16(7):620–628. doi: 10.1111/hpb.12186.
- [19] 陈依然, 田孝东, 谢学海, 等. 胰十二指肠切除术后胰瘘风险预测系统的建立和应用[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(1):39–43. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.010.
- Chen YR, Tian XD, Xie XH, et al. Risk factor of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy and its predictive score[J]. Chinese Journal of Surgery, 2016, 54(1):39–43. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.01.010.
- [20] Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation[J]. Eur Heart J, 2014, 35(29):1925–1931. doi: 10.1093/eurheartj/ehu207.
- [21] 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. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180caa42f.
- [22] Bassi C, Molinari E, Malleo G, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial[J]. Ann Surg, 2010, 252(2):207–214. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e61e88.
- [23] McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Multicenter, Prospective Trial of Selective Drain Management for Pancreatoduodenectomy Using Risk Stratification[J]. Ann Surg, 2017, 265(6):1209–1218. doi: 10.1097/SLA.0000000000001832.
- [24] Yamashita K, Kato D, Sasaki T, et al. Contaminated drainage fluid and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: A retrospective study[J]. Int J Surg, 2018, 52:314–319. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.02.057.
- [25] Belmouhand M, Krohn PS, Svendsen LB, et al. The occurrence of Enterococcus faecium and faecalis Is significantly associated With anastomotic leakage After pancreaticoduodenectomy[J]. Scand J Surg, 2018, 107(2):107–113. doi: 10.1177/1457496917731188.
- [26] Nagakawa Y, Matsudo T, Hijikata Y, et al. Bacterial contamination in ascitic fluid is associated with the development of clinically relevant pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. Pancreas, 2013, 42(4):701–706. doi: 10.1097/MPA.0b013e31826d3a41.
- [27] Yang F, Jin C, Li J, et al. Clinical significance of drain fluid culture after pancreaticoduodenectomy[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018, 25(11):508–517. doi: 10.1002/jhbp.589.
- [28] Gruppo M, Angriman I, Martella B, et al. Perioperative albumin ratio is associated with post-operative pancreatic fistula[J]. ANZ J Surg, 2018, 88(7/8):E602–E605. doi: 10.1111/ans.14262.
- [29] Fujiwara Y, Shiba H, Shirai Y, et al. Perioperative serum albumin correlates with postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. Anticancer Res, 2015, 35(1):499–503.
- [30] Gupta V, Kumar S, Gupta V, et al. Blumgart's technique of pancreaticojejunostomy: Analysis of safety and outcomes[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2019, 18(2):181–187. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.01.007.
- [31] Bertens KA, Crown A, Clanton J, et al. What is a better predictor of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) following pancreaticoduodenectomy (PD): postoperative day one drain amylase (PODIDA) or the fistula risk score (FRS)?[J]. HPB (Oxford), 2017, 19(1):75–81. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.001.
- [32] Mungroop TH, van Rijssen LB, van Klaveren D, et al. Alternative Fistula Risk Score for Pancreatoduodenectomy (a-FRS): Design and International External Validation[J]. Ann Surg, 2019, 269(5):937–943. doi: 10.1097/SLA.0000000000002620.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 曹昕彤, 申鼎成, 黄耿文, 等. 胰十二指肠切除术后胰瘘的预测因素筛选及预测模型构建的单中心前瞻性研究[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(9):1115–1122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.013

Cite this article as: Cao XT, Shen DC, Huang GW, et al. A single center prospective study of screening predictive factors and building predictive model for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(9):1115–1122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.013