



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.007
China Journal of General Surgery, 2024, 33(3):366-375.

· 专题研究 ·

胰十二指肠切除术后临床相关胰瘘风险预测模型构建及验证

张丹阳, 雷鹏, 张宇波, 杨刚, 张伟

(宁夏医科大学总医院肝胆外科, 宁夏银川 750004)

摘要

背景与目的: 随着外科技术的进步以及临床医师不断完善手术方式, 胰十二指肠切除术 (PD) 的手术死亡显著减少, 但术后并发症发生率仍居高不下, 其中最常见和最严重的是术后胰瘘 (POPF)。因此, 本研究探讨 PD 后发生临床相关胰瘘 (CR-POPF) 的危险因素并开发风险预测模型。

方法: 回顾性收集 2015 年 1 月—2021 年 7 月宁夏医科大学总医院肝胆外科行 PD 治疗的 365 例患者临床资料。通过计算机产生随机数的方法以 7:3 比例随机分为建模组和验证组, 对建模组采用单因素及多因素 Logistic 回归分析确立 CR-POPF 的独立危险因素, 构建临床预测模型, 以列线图进行可视化呈现; 利用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价区分度, 并通过 Bootstrap 重复自抽样法进行内部验证, 绘制校准曲线评价校准度; 将验证组代入模型绘制 ROC 曲线和校准曲线, 验证模型的预测效能。

结果: 单因素分析结果显示, 性别、BMI、腹部手术史、主胰管直径、胰腺质地、中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数与单核细胞计数比值、术后乳酸与 CR-POPF 明显有关 (均 $P<0.05$); 多因素二元 Logistic 回归分析显示, 男性 ($OR=2.896$, 95% $CI=1.368\sim6.390$)、术后高乳酸 ($OR=3.593$, 95% $CI=2.211\sim6.172$)、主胰管直径 ≤ 3 mm ($OR=0.243$, 95% $CI=0.102\sim0.552$)、胰腺质软 ($OR=0.146$, 95% $CI=0.061\sim0.331$) 是 CR-POPF 的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。结合回归系数建立数学模型, 构建列线图实现模型可视化。模型 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.897 (95% $CI=0.857\sim0.936$); 校准度评估结果显示, 模拟曲线和实际曲线走势基本一致, 平均绝对误差 (MAE) = 0.014。将验证组数据代入预测模型, 绘制验证组预测 CR-POPF 风险的 ROC 曲线, 结果显示, AUC 为 0.901 (95% $CI=0.844\sim0.959$); 校准曲线显示, 验证组的模拟曲线和实际曲线走势基本一致 (MAE=0.019)。

结论: 男性、胰腺质软、主胰管直径 ≤ 3 mm、术后高乳酸与 PD 术后发生 POPF 密切相关。依据这四项指标建立的术后早期 CR-POPF 预测模型具有良好的效能, 能指导临床医师制定 PD 术后患者的治疗方案。

关键词

胰十二指肠切除术; 手术后并发症; 胰腺瘘; 危险因素

中图分类号: R657.5

Construction and validation of a risk prediction model for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy

ZHANG Danyang, LEI Peng, ZHANG Yubo, YANG Gang, ZHANG Wei

(Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

基金项目: 宁夏回族自治区财政厅重点研发计划基金资助项目 (2018BEG03001)。

收稿日期: 2023-09-13; **修订日期:** 2024-01-28。

作者简介: 张丹阳, 宁夏医科大学总医院住院医师, 主要从事肝胆胰外科疾病方面的研究。

通信作者: 雷鹏, Email: leipengnx@126.com

Abstract

Background and Aims: With the advancement of surgical techniques and clinicians' continuous refinement of surgical approaches, the surgical mortality of pancreaticoduodenectomy (PD) has significantly decreased. However, the incidence of postoperative complications remains high, with postoperative pancreatic fistula (POPF) being the most common and severe. Therefore, this study was conducted to investigate the risk factors for clinically relevant POPF (CR-POPF) after PD and develop a risk prediction model.

Methods: The clinical data of 365 patients who underwent PD in the Department of Hepatobiliary Surgery of General Hospital of Ningxia Medical University from January 2015 to July 2021 were retrospectively collected. Patients were randomly divided into modeling and validation groups at a ratio of 7:3 based on a random number generator. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were conducted on the modeling group to determine independent risk factors for CR-POPF. A clinical prediction model was constructed and visualized using a nomogram. The discriminative ability was evaluated using the ROC curve, and Bootstrap drew the calibration curve and repeated the self-sampling method for internal validation. The validation group was incorporated into the model to verify the predictive performance of the model by drawing the ROC curve and calibration curve.

Results: Univariate analysis showed that sex, BMI, history of abdominal surgery, main pancreatic duct diameter, pancreatic texture, neutrophil count, monocyte count, lymphocyte count, the ratio of monocytes to lymphocytes, and postoperative lactate were significantly associated with CR-POPF (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that male sex ($OR=2.896$, 95% $CI=1.368-6.390$), high postoperative lactate ($OR=3.593$, 95% $CI=2.211-6.172$), main pancreatic duct diameter ≤ 3 mm ($OR=0.243$, 95% $CI=0.102-0.552$), and soft pancreatic texture ($OR=0.146$, 95% $CI=0.061-0.331$) were independent risk factors for CR-POPF (all $P<0.05$). A mathematical model was established based on regression coefficients, and a nomogram was constructed for visualization. The area under the ROC curve (AUC) of the model was 0.897 (95% $CI=0.857-0.936$); calibration assessment showed that the trend of the simulated curve was consistent with the actual curve ($MAE=0.014$). The validation group data were applied to the prediction model, and the ROC curve for predicting the risk of POPF CR-POPF in the validation group showed an AUC of 0.901 (95% $CI=0.844-0.959$); the calibration curve demonstrated that the trend of the simulated curve in the validation group was consistent with the actual curve ($MAE=0.019$).

Conclusion: Male sex, soft pancreatic texture, main pancreatic duct diameter ≤ 3 mm, and high postoperative lactate are closely associated with the occurrence of POPF after PD. A predictive model for early postoperative CR-POPF based on these four variables demonstrates good performance and can guide clinicians in making treatment plans for patients undergoing PD.

Key words

Pancreaticoduodenectomy; Postoperative Complications; Pancreatic Fistula; Risk Factors

CLC number: R657.5

胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 广泛应用于治疗胰头部、十二指肠、胆总管下端及壶腹周围相关疾病。随着外科技术的进步以及临床医师不断完善手术方式, 已经形成了标准化的手术方式, 手术量较大的医疗中心 PD 的死亡发生率可控制在 0.6%~2%^[1], 但术后并发症发生

率仍居高不下, 常见的 PD 术后并发症有: 术后胰瘘 (post-operative pancreatic fistula, POPF)、胆汁漏、术后出血、胃排空延迟、腹腔感染、脓毒血症等, 其中最主要和最严重的并发症仍是 POPF, 发生率仍保持在 3%~30% 的高位水平^[2-3], POPF 是 PD 术后死亡最主要的原因。2005 年国际胰瘘研究

小组 (International Study Group on Pancreatic Fistula, ISGPF) 系统地提出 POPF 的诊断标准, 即术后第3天, 引流液淀粉酶浓度超过血浆淀粉酶正常值上限3倍, 并且根据胰瘘造成的临床症状的严重程度将 POPF 分为 A、B、C 三级^[4], 这一标准在当时得到广泛认可并且指导临床治疗方案的制订。但是这一诊断标准也存在一定的缺陷, POPF 诊断标准划定的范围比较宽泛, 许多无明显临床症状并且不需要特殊治疗手段干预的患者也被定义为发生了 POPF。为解决这一问题 2016 年国际胰腺外科研究组 (International Study Group on Pancreatic Surgery, ISFPS) 对这一诊断标准进行了修订, 新的标准取消了 A 级胰瘘的概念, 将单纯淀粉酶升高但是不改变临床治疗方案的情况定义为生化漏, 不再属于胰瘘; B 级胰瘘指患者有相应症状且需要调整治疗方案; C 级胰瘘仅仅是指发生器官衰竭、二次手术或患者死亡^[5]。根据新的诊断标准各种胰瘘风险预测评分系统被开发出来, 但是仍面临预测价值均较低、受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC)、特异度、阳性预测值、准确性等指标均较低等一系列问题^[6]。

本文通过回顾性研究, 对 POPF 的危险因素进行分析并且建立一种快速、简单、有效的 POPF 风险预测列线图模型并进行验证, 帮助医生筛选胰瘘的高危患者, 较早对其实施临床干预, 更好地加强围手术期管理, 降低 POPF 的发生率, 提高 PD 手术的安全性和疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2015 年 1 月—2021 年 7 月宁夏医科大学总医院肝胆外科收治的 365 例因胰头、十二指肠、胆总管及壶腹周围恶性肿瘤行 PD 手术患者的术前实验室检查、术前腹部增强 CT 以及术后 30 min 内血气分析乳酸值。均由同一团队完成手术。本研究经过宁夏医科大学总医院伦理委员会审批通过 (伦理号: KYLL-2020-16)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 所有患者均在全麻下行 PD; (2) 术前进行腹部增强 CT 检查; (3) 术前检查无远处转移和大血管侵犯现象; (4) 术中无大血管切除重建记录。排除标准: (1) 临床资料不完整或数据缺失; (2) 合并严重心脑血管疾病或肺、肾功能不全, 不

能耐受手术; (3) 术中联合其他实质脏器切除; (4) CT 图像质量欠佳影响数据测量和分析。

1.3 胰瘘的诊断及分级标准

根据最新版 2016 年 ISGPF 的专家共识^[5]及 2017 年胰腺术后外科常见并发症诊治及预防的专家共识^[7]的诊断标准, 若 PD 术后第3天或 3 d 以上引流液中的淀粉酶含量超过血清淀粉酶正常值 3 倍或 3 倍以上, 且同时伴有相应的临床表现, 诊断为 POPF。将其分为 3 个等级: (1) 生化漏 (A 级): 不伴有临床症状; (2) B 级: 需要改变和调整治疗措施 (持续性腹腔引流 ≥ 3 周、由于胰瘘导致相关临床治疗改变、经皮或者内镜下穿刺引流、胰瘘相关性出血性行血管造影); (3) C 级: 在 B 级胰瘘的基础上伴随严重的并发症, 需行手术处理或出现 1 个或者多个器官功能衰竭甚至导致死亡。按照术后是否发生临床相关性胰瘘 (clinically relevant postoperative pancreatic fistula, CR-POPF), 将未发生胰瘘和生化漏归为非临床相关胰瘘组 (非 CR-POPF 组), B、C 级胰瘘归为临床相关胰瘘组 (CR-POPF 组)^[8]。

1.4 治疗过程

所有患者术前 1 周内所有患者完成影像学检查。入院后第 2 天抽血送检, 获得各项实验室检查结果, 如存在重度黄疸则进行经皮穿刺胆道置管引流术 (percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 行减黄治疗, 术前再次复查总胆红素, 若浮动在 $150 \mu\text{mol/L}$ 则按计划行 PD 治疗。术前进行胃肠道准备, 留置胃管、空肠营养管、尿管, 行中心静脉穿刺置管术; 手术结束后由麻醉医师抽取动脉血行血气分析获得术后乳酸值; 术后患者均送入 ICU 过渡治疗, 待脱离呼吸机、拔除气管插管后转入普通病房。

1.5 手术方式

所有患者均行开放 PD、Child 消化道重建。切除 30% 的胃及其网膜和幽门区的淋巴结及 7、8、9、11、16 组淋巴结。胰肠吻合口为胰管、胰腺对空肠黏膜端侧吻合, 5-0 PDS 线连续缝合后壁, 以适宜口径的软质的硅胶管支撑胰管全长, 并经吻合口进入空肠襻 3~5 cm, 5-0 薇乔线固定胰管支架, 5-0 PDS 并将胰腺胰管开口与空肠黏膜开口间断全层缝合, 使用 4-0 滑线 U 形缝合胰肠吻合口予以加固。距左右肝胆管汇合处 1~2 cm 离断胆总管, 据胰空肠吻合口 10 cm 做胆管空肠吻合, 前后壁分别由 5-0 PDS 缝线做全层连续缝合。于胆管空肠吻

合口下方 50 cm 处做胃空肠侧端吻合,用 4-0 薇乔线连续缝合做胃肠吻合,吻合口浆膜间断缝合加固。在胃肠吻合口下方 10 cm 处行空肠侧侧吻合,用 4-0 薇乔线连续缝合,吻合口间断缝合予以加固。胰肠吻合口及胆肠吻合口前后各留置 1 根腹腔引流管。

1.6 观察指标

收集患者的一般资料包括性别、年龄、BMI、有无糖尿病、高血压、冠心病病史,有无腹部手术史;术前 1 周内的检验、检查指标,包括血小板(platelet count, PLT)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞计数(lymphocyte, LYM)、单核细

胞计数(monocytosis, MONO)、血清白蛋白(albumin, ALB)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)、淋巴细胞计数与单核细胞计数比值(lymphocyte to monocytosis ratio, LMR)、主胰管直径是否 >3 mm (以腹部增强 CT 显示肠系膜上静脉与门静脉汇合的层面测量主胰管直径)(图 1),腹部增强 CT 阅片由 2 位工作时间超过 10 年的影像科医生分开读片,并由第 3 位影像科主任医师审核得出结果;手术相关指标:胰腺质地、手术时间、术中出血量、术后乳酸值。

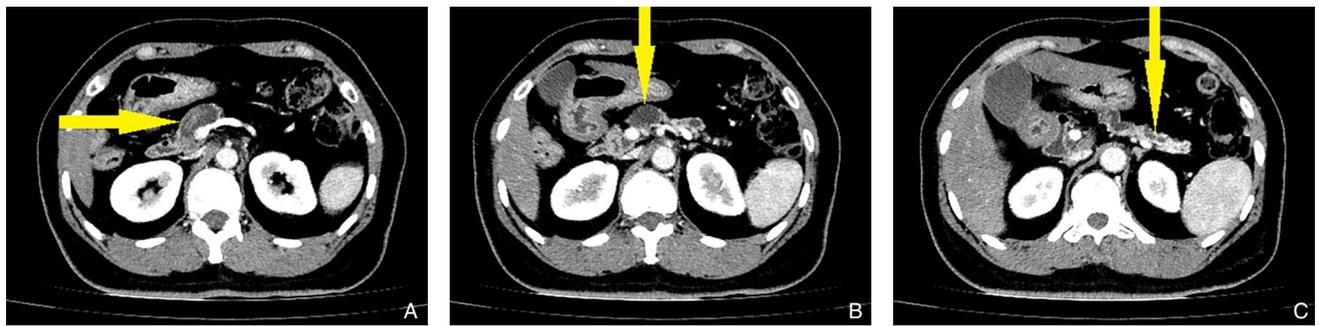


图 1 主胰管扩张的 CT 表现 A: 胰头部胰管明显扩张; B: 胰体部胰管扩张; C: 胰尾部胰管扩张并呈串珠样改变

Figure 1 CT manifestations of main pancreatic duct dilation A: Significant dilation of the pancreatic duct in the pancreatic head; B: Dilation of the pancreatic duct in the pancreatic body; C: Dilation of the pancreatic duct in the pancreatic tail with bead-like changes

1.7 统计学处理

采用 SPSS 27.0 和 R 4.2.1 软件完成统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;偏态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,进行 Wilcoxon 秩和检验;计数资料采用绝对值和百分比表示,采用 χ^2 检验。首先对建模组进行单因素分析,筛选出胰痿影响因素后再进行多因素 Logistics 回归分析,并利用筛选出的独立危险因素构建预测患者 POPF 风险列线图。将 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。评价列线图模型的预测效能指标使用 AUC 进行模型的区分度检验,通过 Bootstrap 重复自抽样法对列线图进行内部验证,经过重复 1 000 次 Bootstrap 自抽样获得校准曲线,以两条曲线走势轨迹一致,平均绝对误

差(mean absolute error, MAE) 越小表示模型质量好,预测越准确。

2 结果

2.1 患者一般情况

最终收集符合纳入标准的样本共 365 例,所有患者术后发生 CR-POPF 的患者 109 例,非 CR-POPF 的患者 256 例。总数据 <10 000 时,一般分配比例为训练集和测试集的比例为 7:3 或是 8:2^[9-10],本研究将所有样本利用计算机产生随机数的方法按 7:3 比例随机拆分为建模组($n=257$)和验证组($n=108$),两组间的既往病史资料、术前 1 周内检验、检查指标及手术相关指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表 1)。

表1 建模组与验证组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the modeling group and the validation group

| 变量 | 建模组(n=257) | 验证组(n=108) | P |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| CR-POPF[n(%)] | | | |
| 否 | 180(70.04) | 76(70.37) | 1.000 |
| 是 | 77(29.96) | 32(29.63) | |
| 性别[n(%)] | | | |
| 女 | 111(43.19) | 41(37.96) | 0.419 |
| 男 | 146(56.81) | 67(62.04) | |
| BMI>25 kg/m ² [n(%)] | | | |
| 否 | 186(72.37) | 80(74.07) | 0.838 |
| 是 | 71(27.63) | 28(25.93) | |
| 年龄>60岁[n(%)] | | | |
| 否 | 131(50.97) | 53(49.07) | 0.829 |
| 是 | 126(49.03) | 55(50.93) | |
| 高血压[n(%)] | | | |
| 否 | 182(70.82) | 80(74.07) | 0.615 |
| 是 | 75(29.18) | 28(25.93) | |
| 糖尿病[n(%)] | | | |
| 否 | 221(85.99) | 91(84.26) | 0.790 |
| 是 | 36(14.01) | 17(15.74) | |
| 冠心病[n(%)] | | | |
| 否 | 243(94.55) | 100(92.59) | 0.633 |
| 是 | 14(5.45) | 8(7.41) | |
| 腹部手术史[n(%)] | | | |
| 否 | 184(71.60) | 83(76.85) | 0.365 |
| 是 | 73(28.40) | 25(23.15) | |
| 手术时间>6 h[n(%)] | | | |
| 否 | 160(62.26) | 63(58.33) | 0.559 |
| 是 | 97(37.74) | 45(41.67) | |
| 出血量>1 000 mL[n(%)] | | | |
| 否 | 215(83.66) | 93(86.11) | 0.666 |
| 是 | 42(16.34) | 15(14.89) | |
| 主胰管直径>3 mm[n(%)] | | | |
| 否 | 124(48.25) | 45(41.67) | 0.300 |
| 是 | 133(51.75) | 63(58.33) | |
| 胰腺质硬[n(%)] | | | |
| 否 | 115(44.75) | 41(37.96) | 0.280 |
| 是 | 142(55.25) | 67(62.04) | |
| 术后乳酸 [mmol/L, M(IQR)] | 1.30(0.91~2.00) | 1.30(1~1.80) | 0.746 |
| PLT [10 ⁹ /L, M(IQR)] | 201.00(152.00~259.00) | 186.00(146.00~225.50) | 0.188 |
| NEUT [10 ⁹ /L, M(IQR)] | 10.90(8.58~13.81) | 10.23(8.05~12.17) | 0.135 |
| LYM [10 ⁹ /L, M(IQR)] | 0.73(0.51~1.02) | 0.78(0.53~1.16) | 0.438 |
| MONO [10 ⁹ /L, M(IQR)] | 0.60(0.40~0.87) | 0.57(0.41~0.82) | 0.435 |
| ALB [g/L, M(IQR)] | 28.90(25.6~32.90) | 28.35(25~32.23) | 0.106 |
| NLR [M(IQR)] | 15.09(9.32~21.96) | 12.54(9.38~19.72) | 0.253 |
| PL [M(IQR)] | 279.25(177.14~392.54) | 257.48(159.20~369.94) | 0.364 |
| FAR [M(IQR)] | 0.10(0.08~0.14) | 0.10(0.08~0.14) | 0.596 |
| LMR [M(IQR)] | 1.22(0.80~2.13) | 1.33(0.94~2.25) | 0.326 |

2.2 单因素与多因素 Logistic 回归分析及 CR-POPF 风险预测模型构建

将建模组中的 257 例患者分为 CR-POPF 与非 CR-POPF, 两组比较结果显示有 9 项指标差异有统计学意义: 性别 ($P=0.003$), BMI ($P=0.005$), 腹部手术史 ($P=0.045$), 主胰管直径 ($P<0.001$), 胰腺质硬 ($P<0.001$), NEUT ($P=0.027$), MONO ($P=0.001$), LMR ($P=0.003$), 术后乳酸 ($P<0.001$) (表2)。

将有统计学差异的指标纳入多因素 Logistic 回归分析, 并筛选出独立危险因素进行模型的构建, 结果显示术后高乳酸、胰腺质软、主胰管直径 ≤ 3 mm、男性是 PD 术后 POPF 的独立危险因素 (表3)。结合回归系数建立数学模型: $\text{Logit}(P) = -2.154 + 1.279 \times (\text{术后乳酸}) - 1.414 \times (\text{主胰管直径} > 3 \text{ mm}) - 1.922 \times (\text{胰腺质硬}) + 1.063 (\text{男性})$ 。

表2 建模组单因素分析

Table 2 Multivariate analysis of the modeling group

| 变量 | 非 CR-POPF(n=180) | CR-POPF(n=77) | P |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| 性别[n(%)] | | | |
| 女 | 86(47.78) | 25(32.47) | 0.033 |
| 男 | 94(52.22) | 52(67.53) | |
| BMI>25 kg/m ² [n(%)] | | | |
| 否 | 140(77.78) | 46(59.74) | 0.005 |
| 是 | 40(22.22) | 31(40.26) | |
| 腹部手术史[n(%)] | | | |
| 否 | 136(75.56) | 48(62.34) | 0.045 |
| 是 | 44(24.44) | 29(37.66) | |
| 主胰管直径>3 mm[n(%)] | | | |
| 否 | 60(33.33) | 64(83.12) | <0.001 |
| 是 | 120(66.67) | 13(16.88) | |
| 胰腺质硬[n(%)] | | | |
| 否 | 52(28.89) | 63(81.82) | <0.001 |
| 是 | 128(71.11) | 14(18.18) | |
| 术后乳酸[mmol/L, M(IQR)] | 1.10(0.90~1.60) | 2.00(1.40~2.40) | <0.001 |
| NEUT[10 ⁹ /L, M(IQR)] | 10.73(8.09~13.14) | 11.61(9.21~15.16) | 0.027 |
| MONO[10 ⁹ /L, M(IQR)] | 0.56(0.38~0.78) | 0.72(0.50~1.04) | 0.001 |
| LMR[M(IQR)] | 1.27(0.92~2.34) | 0.93(0.66~1.61) | 0.003 |

表3 建模组 Logistic 单因素分析

Table 3 Logistic univariate analysis of the modeling group

| 变量 | B | OR(95% CI) | P |
|------------|--------|--------------------|-------|
| 常量 | -2.154 | 0.116(0.041~0.305) | 0.000 |
| 术后高乳酸 | 1.279 | 3.593(2.211~6.171) | 0.000 |
| 主胰管直径>3 mm | -1.414 | 0.243(0.102~0.552) | 0.001 |
| 胰腺质硬 | -1.922 | 0.146(0.061~0.331) | 0.000 |
| 男性 | 1.063 | 2.896(1.368~6.390) | 0.007 |

2.3 列线图构建

利用 R 4.2.1 软件绘制临床预测模型列线图, 实现模型可视化 (图2), 将每个预测指标的得分项相加得到总分, 依据总分读取相应的预测概率。

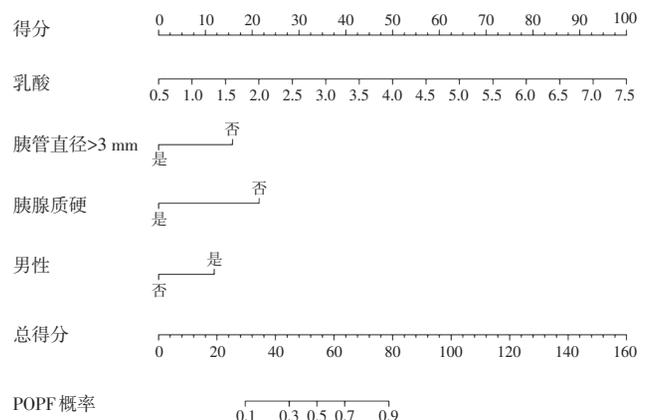


图2 预测模型列线图

Figure 2 Nomogram predictive model

2.4 建模组POPF风险预测模型的区分度及校准度评估

模型的区分度检验结果显示，模型预测POPF的AUC为0.897 (95% CI=0.857~0.936)；校准度评估结果显示，模拟曲线和实际曲线走势轨迹基本一致 (MAE=0.014) (图3)。

2.5 模型验证

应用验证组数据对构建的临床预测模型进行验证，绘制ROC曲线，AUC结果显示：AUC为0.901 (95% CI=0.844~0.959)；模拟曲线和实际曲线走势轨迹基本一致 (MAE=0.019) (图4)。

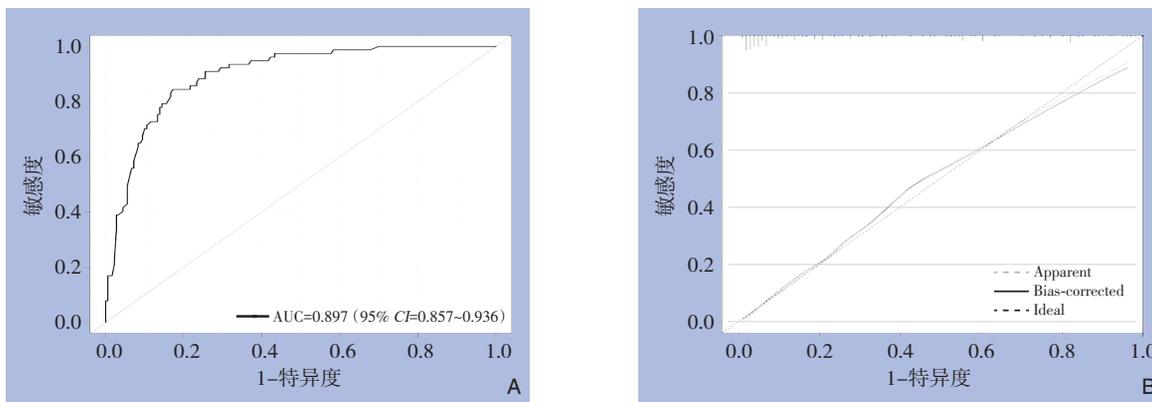


图3 模型效能评估 A: 建模组ROC曲线; B: 建模组校准曲线

Figure 3 Model performance evaluation A: ROC curve of the modeling group; B: Calibration curve of the modeling group

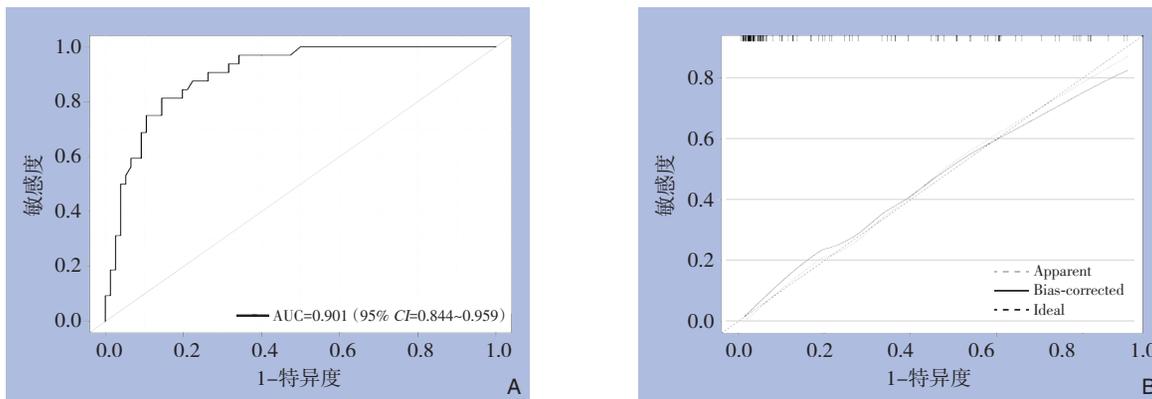


图4 模型效能验证 A: 验证组ROC曲线; B: 验证组校准曲线

Figure 4 Model performance validation A: ROC curve of the validation group; B: Calibration curve of the validation group

3 讨论

3.1 POPF风险预测研究现状

由于PD手术复杂且术后并发症发生率高，一直都是国内外研究的热点，外科手术技术的改进以及临床治疗方案的改善极大降低了POPF的病死率，但POPF的发病率仍居高不下。POPF是PD术后出现严重性并发症之一以及围手术期间威胁患者生命的主要原因。PD发生POPF多见于胰管空肠黏膜吻合口，胰肠吻合口出胰液漏通常伴随小肠液漏出，导致胰液中胰蛋白酶原更容易活化，对周围组织器官的腐蚀加强。因此，PD发生POPF患

者更容易出现腹腔感染、出血等严重并发症^[11]，从而延长住院时间，增加患者的住院费用。目前公认主胰管的直径、胰腺质地显著影响POPF的发生^[12]，Callery等^[13]就利用胰腺质地、病理类型、主胰管的直径、术中出血量构建了原始胰腺风险评分系统FRS，2019年Mungroop等^[14]引入BMI改进FRS，2021年Mungroop等^[15]再次纳入了吻合方式和性别两个因素，更新了胰腺风险评分系统，并且在开放手术和微创PD两种情况下对新的胰瘘评分系统做了评价。也有研究^[16]表明现存的评分系统预测价值均较低、AUC、特异度、阳性预测值、准确性等指标均较低，因此仍有进一步探索的空间。

3.2 性别及脂肪对POPF的影响

性别对于POPF的影响不可忽视,受激素影响,男性的脂肪主要沉积在内脏器官周围,而女性的脂肪主要沉积在皮下,有研究^[17-18]认为,性别影响了腹部脂肪分布不同,从而影响POPF的发生。既往研究^[19]表明,胰腺质地的软硬程度与胰腺小叶纤维化程度相关,胰腺小叶纤维化程度越高,胰腺质地越硬,POPF的风险越低。这可能与纤维化程度高的胰腺质地硬,胰管扩张、吻合更容易操作有关。胰腺质地软的患者往往因其胰腺外分泌功能较强而增加其发生POPF的风险^[20]。并且胰腺质地较软的患者其内脏脂肪含量较高,主胰管直径往往较小,使得吻合难度加大、容易发生撕裂。

3.3 影像学在预测POPF中的作用

已有研究利用胰腺CT值^[21]、声辐射力脉冲(acoustic radiation force, ARFI)^[22]测定胰腺剪切波速(shear wave velocity, SWV)来表示胰腺质地从而预测胰痿,但这些指标仍然缺乏大样本量的验证,其预测价值还有待进一步研究。主胰管直径又是一公认的影响POPF的危险因素,研究^[23]表明,当主胰管直径<3 mm时,POPF发生率升高,胰管直径主要影响术中胰肠吻合的难度。另一方面,如前所述,胰管扩张通常因既往慢性胰腺炎所致,胰腺质地较硬,易于缝合。本文中引入腹部增强CT显示肠系膜上静脉与门静脉汇合的层面测量主胰管直径,使得在术前就能获得客观准确的MPD数据。

3.4 乳酸对预测POPF

本研究发现,乳酸对预测POPF也有一定价值。既往研究^[24]证实,高乳酸血症是POPF发生的一个独立危险因素。乳酸水平通常反映整体或局部微循环情况,胰管空肠吻合处微循环障碍导致局部乳酸堆积从而影响吻合口的愈合情况,乳酸水平明显升高,提示微循环障碍。胰腺小叶由1条小叶间动脉供血,小叶间动脉发出若干树状分支的小叶内动脉,小叶内动脉的起始部为小叶内动脉括约肌,小叶内动脉与小叶间动脉或者相邻的小叶内动脉没有吻合。胰腺组织的血供大多数由单独的小叶内动脉供应,而小叶内动脉属于终末动脉,易受缺血的影响^[25]。乳酸、组胺及氧自由基等炎症介质的作用下,胰腺小叶间动脉痉挛,不可避免地导致缺血、缺氧甚至坏死。坏死的细

胞丧失功能而加重组织水肿,不利于伤口愈合,POPF正是由于胰肠吻合口愈合不良,造成部分或完全按吻合口裂开所致。

3.5 本研究的优点局限性

相较于以往常规采用的胰痿风险评分系统,本研究的CR-POPF列线图预测模型更具有优势,性别指标极易收集;腹部增强CT是常规术前检查,选取肠系膜上静脉与门静脉汇合的左侧缘层面测定的主胰管直径相较于术中外科医生判断胰管有无扩张更为客观;乳酸是通过术后血气分析测定的客观准确的数值。本预测模型中包含的指标通过术前CT、术后血气分析以及简单的判断就可获得,没有测算过程复杂的指标,因此该模型临床应用的前景广泛。

本研究中纳入了因胰头、十二指肠、胆总管及壶腹周围恶性肿瘤行PD患者,但考虑到针对肿瘤病理类型如何分类,不同病理分型之间POPF是否存在统计学意义目前存在较大的争议^[26-27],而且并不是所有的病例在术前都进行细针穿刺标本送检病理,得到准确的病理分型,而术后正式病理报告一般需要等待5个工作日。本研究旨在术后早期识别发生B、C级胰痿高危人群,所以详细的肿瘤病理分型未纳入本研究中。既往研究^[28]表明,胃排空延迟(delayed gastric emptying, DGE)和POPF同为DP术后常见的并发症;有研究^[29]表明,DGE和胃肠功能恢复缓慢是造成POPF的原因之一。目前DGE的分级标准主要基于术后胃管留置时间^[30-31],但由于本研究中医师对拔除胃管态度谨慎造成DGE分级并不准确,故未纳入本次研究。胰腺质地的判断主要依靠术中主刀医生触摸判断,可能存在一定的主观性,为本研究的局限性。

综上所述,男性、胰腺质地、主胰管直径以及术后乳酸是CR-POPF的预测危险因素,基于这些指标建立的POPF列线图预测模型,具有良好的预测性能,该模型在临床上具有良好的应用前景,可帮助医生早期筛选出胰痿高危患者,制定个体化管理方案,但是本研究结果仍需要大样本的前瞻性研究进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张丹阳负责数据的分析、实验结果可视化、初稿撰写;张宇波负责实验监督和领导;杨刚负

责数据整理;张伟负责数据整理;雷鹏负责初稿的审阅和修改、资金支持。

参考文献

- [1] Beger HG, Mayer B. Early postoperative and late metabolic morbidity after pancreatic resections: an old and new challenge for surgeons - A review[J]. *Am J Surg*, 2018, 216(1): 131-134. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.02.014.
- [2] 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. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8691.
- [3] Liang X, Shi LG, Hao J, et al. Risk factors and managements of hemorrhage associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(5):537-544. doi:10.1016/S1499-3872(17)60061-4.
- [4] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition[J]. *Surgery*, 2005, 138(1):8-13. doi:10.1016/j.surg.2005.05.001.
- [5] 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.
- [6] Lee B, Yoon YS, Kang CM, et al. Validation of original, alternative, and updated alternative fistula risk scores after open and minimally invasive pancreatoduodenectomy in an Asian patient cohort[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(3): 1822-1829. doi: 10.1007/s00464-022-09633-9.
- [7] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中国研究型医院学会胰腺病专业委员会, 中华外科杂志编辑部. 胰腺术后外科常见并发症诊治及预防的专家共识(2017)[J]. *中华外科杂志*, 2017, 55(5): 328-334. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.05.003.
Study Group of Pancreatic Surgery in Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association. A consensus statement on the diagnosis, treatment, and prevention of common complications after pancreatic surgery (2017) [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2017, 55(5): 328-334. doi: 10.3760/cma. j. issn. 0529-5815.2017.05.003.
- [8] Wang GQ, Yadav DK, Jiang W, et al. Risk factors for clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF) after distal pancreatectomy: a single center retrospective study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 8874504. doi: 10.1155/2021/8874504.
- [9] Pan ZY, You HS, Bu QT, et al. Development and validation of a nomogram for predicting cancer-specific survival in patients with Wilms' tumor[J]. *J Cancer*, 2019, 10(21):5299-5305. doi:10.7150/jca.32741.
- [10] Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model[J]. *BMJ*, 2020, 368: m441. doi:10.1136/bmj.m441.
- [11] Chui JN, Sahni S, Samra JS, et al. Postoperative pancreatitis and pancreatic fistulae: a review of current evidence[J]. *HPB (Oxford)*, 2023, 25(9):1011-1021. doi:10.1016/j.hpb.2023.05.007.
- [12] Roberts KJ, Storey R, Hodson J, et al. Pre-operative prediction of pancreatic fistula: is it possible? [J]. *Pancreatology*, 2013, 13(4): 423-428. doi:10.1016/j.pan.2013.04.322.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Mungroop TH, Klompmaker S, Wellner UF, et al. Updated alternative fistula risk score (ua-FRS) to include minimally invasive pancreatoduodenectomy: pan-european validation[J]. *Ann Surg*, 2021, 273(2):334-340. doi:10.1097/SLA.0000000000003234.
- [16] 沈健, 孙岩, 郭丰, 等. FRS 与 a-FRS 对不同胰腺手术术后胰瘘的预测价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9):1029-1036. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.001.
Shen J, Sun Y, Guo F, et al. Analysis of values of FRS and a-FRS for predicting pancreatic fistula after different types of pancreatic surgery[J]. *China Journal of General Surgery*, 2020, 29(9): 1029-1036. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.001.
- [17] de Mutsert R, Gast K, Widya R, et al. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018, 16(1): 54-63. doi:10.1089/met.2017.0128.
- [18] Angrisani M, Ceresoli M, Ippolito D, et al. Estimating fatty pancreas-a preoperative bedside assessment by bioelectric impedance analysis: implications for pancreatic surgery[J]. *Pancreas*, 2022, 51(4): 345-350. doi: 10.1097/MPA.0000000000002020.
- [19] 曹昕彤, 朱帅, 罗庚求, 等. 胰腺星状细胞活跃度在胰十二指肠切除术后胰瘘中的预测价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(9): 1037-1044. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.09.002.
Cao XT, Zhu S, Luo GQ, et al. Predictive value of pancreatic stellate cell activity for postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. *China Journal of General Surgery*,

- 2020, 29(9): 1037-1044. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.09.002.
- [20] Takebayashi T, Watanabe J, Sakamoto K, et al. Association between preoperative pancreatic exocrine function and pathological evaluation with postoperative pancreatic fistulas following pancreaticoduodenectomy[J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(8): 3563-3569. doi:10.21873/anticancer.16534.
- [21] Maeda K, Kuriyama N, Yuge T, et al. Risk factor analysis of postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy, with a focus on pancreas-visceral fat CT value ratio and serrated pancreatic contour[J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1): 240. doi: 10.1186/s12893-022-01650-8.
- [22] Tian XF, Kuang TT, Dong Y, et al. Prediction of pancreatic fistula after pancreatectomy by virtual touch tissue imaging and quantification (VTIQ) technology[J]. *Pancreatology*, 2021, 21(8): 1498-1505. doi:10.1016/j.pan.2021.09.008.
- [23] Guo XJ, Zhu F, Yang MW, et al. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after Pancreatoduodenectomy[J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1):75. doi:10.1186/s12893-019-0534-4.
- [24] Yu B, Park CM, Gil E, et al. Clinical impact of lactate on postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a single-center retrospective study of 1, 043 patients[J]. *Pancreatology*, 2023, 23(3): 245-250. doi: 10.1016/j.pan.2023.02.001.
- [25] Henry BM, Skinningsrud B, Saganiak K, et al. Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects[J]. *Ann Anat*, 2019, 221:115-124. doi:10.1016/j.aanat.2018.09.008.
- [26] 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.
- 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]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(9):1115-1122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.09.013.
- [27] Ouyang L, Liu RD, Ren YW, et al. Nomogram predicts CR-POPF in open central pancreatectomy patients with benign or low-grade malignant pancreatic neoplasms[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1030080. doi:10.3389/fonc.2022.1030080.
- [28] Zimmitti G, Coppola A, Ardito F, et al. Outcomes comparison of Pancreato-Gastrostomy and Isolated Jejunal Loop Pancreato-Jejunostomy following Pancreato-Duodenectomy in patients with soft pancreas and at moderate-high risk for POPF: a retrospective multicenter experience-based analysis[J]. *Updates Surg*, 2022, 74(1):223-234. doi:10.1007/s13304-021-01203-3.
- [29] Miron A, Calu V, Nădrăgea M, et al. Posterior circular stapled GastroJejunostomy after duodenopancreatectomy[J]. *Chirurgia*, 2022, 117(1):94-100. doi:10.21614/chirurgia.2657.
- [30] 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.
- [31] Panwar R, Pal S. The International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying and the effects of various surgical modifications on the occurrence of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(4): 353-363. doi: 10.1016/S1499-3872(17)60037-7.
- (本文编辑 宋涛)
- 本文引用格式:**张丹阳, 雷鹏, 张宇波, 等. 胰十二指肠切除术后临床相关胰瘘风险预测模型构建及验证[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(3):366-375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.007
- Cite this article as:** Zhang DY, Lei P, Zhang YB, et al. Construction and validation of a risk prediction model for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(3):366-375. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.03.007