

胃肠外科手术后胰腺外分泌功能不全诊断与管理中国专家共识(2024版)

中华医学会外科学分会胃肠外科学组

中华医学会外科学分会结直肠外科学组

Chinese expert consensus on diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency after gastrointestinal surgery (2024 edition)

Chinese Society of Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association

Corresponding authors: QIN Xin-yu, E-mail: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn; ZHANG Zhong-tao, E-mail: zhangzht@ccmu.edu.cn; CHEN Lin, E-mail: chenlinbj@vip.sina.com

Keywords gastrointestinal surgery; pancreatic exocrine insufficiency; nutritional management; expert consensus

【关键词】 胃肠手术; 胰腺外分泌功能不全; 营养管理; 专家共识

中图分类号: R6 文献标志码: A

胃肠外科病人,尤其是因肿瘤而行较大范围切除术后者,营养不良发生率高,体重和体重指数(body mass index, BMI)明显降低以及肌少症是常见临床表现,可伴有不同程度的机体功能衰减和生活质量下降。有研究报道,胃食管肿瘤术后病人平均随访约2年后,其中73%的病人观察到明显的吸收不良,病人体重、BMI、全身去脂体重指数等均显著下降^[1]。另外,临床也观察到异常的营养不良相关血清学指标如铁蛋白、叶酸、维生素B12和维生素D缺乏^[2]。营养管理在胃肠外科具有重要的临床意义,因术前营养不良与住院时长、短期并发症的发生及死亡风险密切相关,而术后营养不良不仅关乎病人术后康复,甚至可能影响其对序贯治疗的耐受度。病人营养不良的病因机制复杂,胃肠外科手术后胰腺外分泌功能适应性变化可能是原因之一,而这类胰腺外分泌功能变化与胰腺实质损伤或胰管梗阻无关,为继发性胰腺外分泌功能不全(pancreatic exocrine insufficiency, PEI)。有研究报道,全胃切除术后3个月以直接检测法(胰泌素-雨蛙素试验)测定胰腺外分泌功能,结果显示,胰液分泌量、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和淀粉酶水

平分别降低76%、89%、91%和72%;此外,基础和餐后胃泌素和胰多肽分泌也显著减少^[3]。事实上,行全或部分胃切除的病人经口服胰酶制剂治疗12个月,胃肠道生活质量指数和即时营养评估等级状态显著改善^[4]。随着相关领域研究的进一步深入,越来越多的证据表明,即使胃肠手术不涉及胰腺实质切除,但由于胰腺对内源性刺激的分泌反应降低,小肠细菌过度生长导致胰酶激活减少等原因,术后病人仍可能出现继发性PEI,进而参与术后吸收障碍与营养不良的发生和进展。

PEI通常的定义为各种原因引起的胰酶分泌不足或胰酶分泌不同步而导致病人出现消化吸收障碍、营养不良等症^[5]。由于分泌反馈失衡,对胰酶生成的刺激减弱所致PEI者为继发性PEI。胃肠外科手术后PEI为临床常见的并发症,发生率可在70%以上,非特异的症状体征以及临床检测开展受限等都可能漏诊及诊断率降低,未能及时启动治疗可能导致持续的吸收障碍及营养不良。总体上,如果考虑到营养障碍的长期并发症,如感染、肌少症、骨质疏松及生活质量降低等,胃肠外科手术后PEI总体及隐匿性疾病负担不可忽视。事实上,及时开始、给予胰酶替代治疗(pancreatic enzyme replacement therapy, PERT),并根据临床症状及营养状态等进行综合评估、个体化剂量调整,可促进病人康复及改善其生存质量。

鉴于目前国内外并无专门针对胃肠外科手术后PEI的相关指南或共识意见,中华医学会外科学分会胃肠外科学组、结直肠外科学组组织国内部分专家依据现有的临床研究及经验性证据,结合相关领域国内专家学者的意见等制定本共识,国内胃肠外科手术后PEI的诊治提供相关策略性建议。

1 胃肠外科手术后PEI发病概况

目前尚无普通人群大规模的流行病学调查数据,胃肠外科手术后人群PEI患病率的流行病学调查也多为小样本研究,且PEI诊断的检测方法并未统一。据报道,部分胃切除术后PEI发生率约70%,而全胃切除术后PEI发生率更高,几乎均存在不同程度的PEI^[5]。一项Meta分析结果显示,全胃切除术后PEI的发生率为47%~100%^[6]。也有学者观

通信作者:秦新裕, E-mail: qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn; 张忠涛, E-mail: zhangzht@ccmu.edu.cn; 陈凇, E-mail: chenlinbj@vip.sina.com

察到,胃切除术后约47%~64%的Billroth I式吻合和64%~70%的Billroth II式吻合存在PEI^[7],但临床实践中胃肠外科手术后PEI诊断率偏低。

2 PEI的病理学机制

胃与其他器官的交互作用机制复杂,其对胰腺和十二指肠的消化功能的调节和调制作用,学术界所知较为有限,而继发于胃肠外科手术后PEI发病机制,目前仍未完全阐明^[3,8-9]。

胃肠外科手术后PEI的主要发病机制可能包括以下几方面:(1)胃排空和胆胰分泌不同步。解剖学变化、营养物质通过食管空肠吻合(在食管空肠吻合术和全胃切除术的情况下)或残胃(在部分胃切除术的情况下)时的加速或延迟运输,和(或)消化产物的内源性刺激减少,导致胃排空和胆胰分泌之间的不同步(餐后不同步)。(2)营养物质与胰酶的混合不充分。上述不同步导致营养物质与胰酶的混合不充分,因此,导致消化不良以及大量难以消化的营养物质进入空肠腔。(3)胆囊收缩素和促胰液素释放减少。胃手术后由于营养物质无法经过十二指肠,导致胆囊收缩素和促胰液素释放减少,进而导致餐后对胰腺分泌的刺激减少。(4)支配胰腺的神经受损。由于胃周淋巴结清扫和迷走神经干切断术导致支配胰腺神经受损。(5)胃窦-胃底反射消失。十二指肠切除、胃肠外科手术可导致胃窦-胃底反射消失,从而破坏对胰腺分泌的神经刺激。(6)胃切范围及重建方式影响PEI的程度。与胰腺手术中的观察结果类似,PEI发生、发展的可能性取决于胃肠外科手术和(或)重建方式及与正常生理解剖的差异程度。

3 PEI的诊断

3.1 临床表现 PEI相关临床症状多为非特异性,可表现为腹部不适、腹痛、腹胀气、脂肪消化吸收不良征象、脂肪泻、营养不良等。早期病人可无症状,也可能因上述症状而自我限制饮食从而减轻或掩盖病情。由于胰腺自身很强的储备功能及代偿机制,当胰脂肪酶分泌减少至正常水平10%以下,可能才出现脂肪泻,因此,仅以脂肪泻评估症状严重程度并不确切^[10]。另外,病人可能因营养不良而出现免疫力下降、肌少症、骨质疏松、心血管事件及感染风险增高等^[8]。分别有前瞻性及横断面调查研究报告结果显示,食管及胃肠外科手术后PEI相关营养不良等也可导致病人生活质量下降^[1,11]。

3.2 辅助检查 胰腺外分泌功能的实验室检查分为直接和间接检测。

3.2.1 直接检测 直接检测因高特异度和敏感度而作为胰腺外分泌功能检测的金标准,如内镜下胰腺功能评估、胰泌素试验等。但因其侵入性、成本高且操作复杂等导致临床应用受限。

3.2.2 间接检测 间接检测成本相对较低,也易于操作,但敏感度和特异度相对不足。粪便脂肪检测可提示脂肪

泻,协助诊断PEI。如72 h粪便脂肪收集试验测定脂肪含量 $>7\text{g/d}$ 可认为存在脂肪泻,但不能明确脂肪泻的病因。¹³C混合甘油三酯呼气试验可反映甘油三酯的吸收与代谢状态,累积恢复率 $<29\%$ 提示存在病变,对重度PEI诊断敏感度较高,可用于PEI的诊断和治疗评估,但我国暂无单位开展相关检测。近年来,相关研究领域常用粪便弹力蛋白酶-1(fecal elastase-1, FE-1)检测反映胰腺外分泌功能,通常FE-1水平 $<200\ \mu\text{g/g}$ 临床考虑PEI,但FE-1水平检测在轻中度病人敏感度较低,伴随小肠疾病及腹泻等可能出现假阳性。目前我国开展FE-1水平检测的单位较少,不作为常规临床检测方法。

营养代谢指标检测,包括前白蛋白、微营养素,如脂溶性维生素、钙和镁等,可在临床实践中作为间接参考。

3.3 临床诊断 胰腺外分泌功能检测可协助诊断PEI。对于尚未开展相关检测的单位,建议综合考虑病人临床症状、基础疾病、既往病史和营养状态等。Billroth II式吻合、Roux-en-Y吻合及全胃切除等手术史,及可能干扰胰腺外分泌神经体液调节,导致功能性胰液分泌障碍的基础疾病可辅助甄别疑似PEI病人^[3,6,12]。此外,营养状况评估可间接提示PEI的存在,例如,近3个月体重、BMI、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、视黄醇结合蛋白、脂溶性维生素、血清钙镁、总铁结合力、淋巴细胞计数等的变化情况^[8,10]。此外,对于怀疑PEI的病人,亦可行试验性PERT以辅助PEI的临床诊断^[13]。

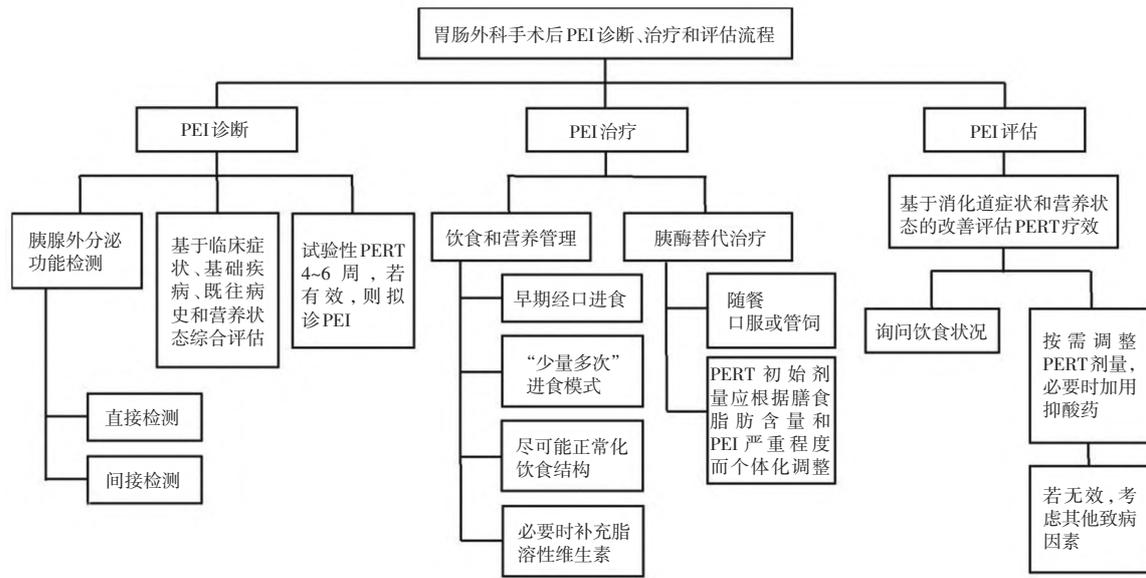
4 PEI的治疗

在治疗原发病的基础上,PEI的治疗应强调饮食营养管理和PERT等,目标为改善消化道症状及营养状态,提高病人生活质量,预防并消除因胰酶缺乏而可能导致的所有继发事件^[7,13]。

4.1 饮食及营养管理 胃肠外科手术后早期恢复经口进食有助于术后康复。病人术后进食应细嚼慢咽,并采取“少量多次”进食模式(每日进食计划分6次及以上)。制定胃肠外科手术后饮食调节方案时,需要考虑可能出现的PEI(参见图1)。通常不推荐脂肪限制性饮食,因为低脂状态可能导致胰腺外分泌功能降低,并出现持续的营养不良。因此,尽可能使病人饮食结构正常化(包括正常的脂肪及中链甘油三酯摄入),少量多次进餐不仅更易耐受,且其食糜与胰酶的混合效率高于仅摄入3次正餐者,建议于餐中给予胰酶补充^[5,7,14-15]。饮食中是否添加中链甘油三酯以缓解PEI症状仍存在争议,且耐受性差,也可能引起腹痛、恶心及腹泻等症状。另外,需要尽可能避免摄入含大量纤维的食物,每日高纤维食物不超过25g。存在显著脂肪吸收障碍的病人,可考虑补充脂溶性维生素,否则通常不建议额外口服营养补充^[7,15]。病人记录饮食日记及实际PERT情况,有助于评估依从性及PERT与饮食的比率。

4.2 PERT

4.2.1 用法用量 PERT为PEI治疗的基石,可随餐口服和



注:PEI:胰腺外分泌功能不全 PERT:胰酶替代治疗

图1 胃肠外科手术后PEI诊断、治疗和评估流程

管饲给予胰酶制剂进行补充。临床常用的胰酶肠溶胶囊具有独特的超微微粒剂型,尽可能地模拟恢复消化的生理功能。超微微粒的粒径(0.7~1.6 mm)与食糜接近,较之传统的粉剂和片剂剂型,更有利于胰酶与食糜充分混合并实现同步排空,从而进一步提升消化效率。对于残胃仍有分泌酸功能的病人,胰酶肠溶胶囊的pH敏感肠溶包衣可以保护脂肪酶免受胃酸影响而失活,对于吞咽困难或管饲的病人,也可打开胶囊灵活给药。关于胰酶补充的剂量,国内外不同指南及专家共识的推荐用量尚未统一。英国和爱尔兰胰腺疾病协会推荐PERT初始剂量不低于50 000 U脂肪酶餐,正餐之间小食或加餐时补充25 000 U脂肪酶餐^[14]。国内指南建议初始剂量25 000~40 000 U脂肪酶/餐(40 000 U/正餐,20 000 U/小食),并根据胰腺外分泌功能状况、治疗反应及营养状态作相应调整,最大剂量可提高至75 000~80 000 U脂肪酶/餐^[10]。如果为鼻饲肠内给药,可根据每日实际饮食状况调整,初始剂量为1 000 U脂肪酶/脂肪(g),并做针对性调整^[16]。胃肠外科手术后PEI需要相对长期的疾病管理(一般>6个月),治疗依从性也需纳入临床考量。对于确诊PEI的病人,指导与教育其正确地接受PERT,并随访报告用法、用量,有助于提高病人治疗依从性。此外,国内已上市的胰酶制剂中,按胰酶肠溶胶囊单粒可提供的胰酶最高含量可分为10 000 U胰脂肪酶/粒和20 000 U胰脂肪酶/粒两种规格,降低单次服药粒数,服药更方便也有助于提升治疗依从性。

4.2.2 疗效评估 相关临床研究结果提示,脂肪吸收系数可作为PERT疗效评价指标,但应用受限,临床实践中常以消化道症状和营养状态的改善来作为治疗有效的支持性

证据。详细询问病人是否为避免不适症状而规避特定食物,有助于发现因食物限制而引起的消化道症状掩盖和营养不良。需注意,少部分重度PEI病人即使接受规律的PERT,脂肪泻也难以完全缓解^[7]。可通过营养相关维生素和微量元素检测及体能测试(如6 min步行测试)等判断吸收和营养状态的改善。术后第1年可考虑每3个月予以随访评估,其后视病人的营养状态,可逐渐延长随访间隔。

治疗过程中如果PEI症状未见明显缓解,首先需考虑胰酶补充剂量及方式是否得当。如果予以双倍或3倍初始剂量并规律随餐给药而治疗反应仍不显著,考虑到术后胃排空异常可能改变小肠pH值并影响胰脂肪酶活性,可给予质子泵抑制剂等抑酸治疗,也有助于降低胃肠吻合术后溃疡的发生率^[7,17]。此外,也需要查明病人是否存在胆汁酸性腹泻或腹泻型肠易激综合征^[14]。全胃切除、Roux-en-Y吻合等术式可引起胃窦-胃底反射障碍,可能存在小肠细菌过度生长^[3,8,12],必要时可考虑进行肠道微生态调节。

总体而言,PERT不良事件发生率低。有研究结果显示,临床试验开放标签观察1年未发现治疗相关严重不良事件,也没有因此而中断给药的报告,提示PERT长期用药耐受性良好^[18]。

5 结语

胃肠外科手术后上消化道解剖学改变等导致继发性PEI高发且作为慢性并发症导致消化不良、营养吸收障碍等,目前临床认知和诊疗不足。胰腺外分泌功能直接和间接检测临床开展单位较少,可综合评估临床症状、基础疾病、既往病史和营养状态等及早诊断,必要时行PERT试验

性治疗。PERT为PEI治疗的基石,有助于改善PEI相关症状及营养状态、提高生活质量,降低PEI相关不良事件发生率。对于PERT应答不良的病人,需要随访评估具体治疗实施情况及依从性,并进一步查明可能合并的并发症和(或)共患疾病。通常,胃肠外科手术后PEI不需要限制饮食脂肪摄入,除非明显脂肪吸收障碍,可考虑补充脂溶性维生素。

参与本共识编写及讨论人员(按姓氏汉语拼音排序):

- 毕敬涛 北京积水潭医院
- 曹 晖 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 曹利平 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
- 陈 凇 北京大学国际医院
- 管文贤 南京大学医学院附属鼓楼医院
- 黄昌明 福建医科大学附属协和医院
- 李乐平 山东第一医科大学附属省立医院
- 李元新 北京清华长庚医院
- 楼文晖 复旦大学附属中山医院
- 牟一平 浙江省人民医院
- 宁 宁 北京大学国际医院
- 乔 治 中国人民解放军总医院
- 秦新裕 复旦大学附属中山医院
- 唐 云 中国人民解放军总医院
- 陶凯雄 华中科技大学同济医学院附属协和医院
- 田利国 《中国实用外科杂志》编辑部
- 王俊江 广东省人民医院
- 王维斌 北京协和医院
- 郝洪庆 中国人民解放军总医院
- 徐 皓 江苏省人民医院
- 徐 强 北京协和医院
- 徐泽宽 江苏省人民医院
- 杨尹默 北京大学第一医院
- 张忠涛 首都医科大学附属北京友谊医院
- 周育成 浙江省人民医院
- 邹多武 上海交通大学医学院附属瑞金医院

利益冲突:所有参与编写人员均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Heneghan HM, Zaborowski A, Fanning M, et al. Prospective Study of Malabsorption and Malnutrition After Esophageal and Gastric Cancer Surgery[J]. *Ann Surg*, 2015,262(5):803-807.

[2] Veeralakshmanan P, Tham JC, Wright A, et al. Nutritional deficiency post esophageal and gastric cancer surgery: A quality improvement study[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020,56:19-22.

[3] Friess H, Böhm J, Müller MW, et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency[J]. *Am J Gastroenterol*, 1996,91(2):341-347.

[4] Catarci M, Berlanda M, Grassi GB, et al. Pancreatic enzyme sup-

plementation after gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial[J]. *Gastric Cancer*, 2018,21(3):542-551.

[5] Toulli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations[J]. *Med J Aust*, 2010,193(8):461-467.

[6] Lee A, Ward SM. Pancreatic exocrine insufficiency after total gastrectomy - a systematic review [J]. *J Pancreas*, 2019,20(5): 130-137.

[7] Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas [J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(44):7930-7946.

[8] Chaudhary A, Dominguez-Munoz JE, Layer P, et al. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy [J]. *Dig Dis*, 2020,38(1):53-68.

[9] Arvanitakis M, Hadeji A, Viesca MFY. Optimizing management of patients with pancreatic exocrine insufficiency [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2023,12(1):128-130.

[10] 李兆申, 廖专. 胰腺外分泌功能不全诊治规范 (2018, 广州) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 294-298.

[11] Sürmelioglu A, Ozkardesler E, Tilki M, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in long-term follow-up after curative gastric resection with D2 lymphadenectomy: A cross-sectional study [J]. *Pancreatol*, 2021,21(5):975-982.

[12] Borbely Y, Plebani A, Kroll D, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016,12(4):790-794.

[13] Roeyen G, Berrevoet F, Borbath I, et al. Expert opinion on management of pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer [J]. *ESMO Open*, 2022,7(1):100386.

[14] Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2021,8(1):e000643.

[15] Dominguez-Munoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018,34(5): 349-354.

[16] Ferrie S, Graham C, Hoyle M. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds [J]. *Nutr Clin Pract*, 2011,26(3):349-351.

[17] Friess H, Tempia-Caliera AA, Cammerer G, et al. Indication for pancreatic enzyme substitution following gastric resection [J]. *Pancreatol*, 2001,1(suppl1):41-48.

[18] Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabo L, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013,37(7):691-702.

(2023-12-20收稿)