

·综述·

精准联合综合策略防治胰十二指肠切除术后胰瘘

刘亮 徐志航 王文权 楼文晖

复旦大学附属中山医院胰腺外科, 上海 200032

通信作者: 楼文晖, Email: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 胰十二指肠切除术(PD)是腹部外科的大手术, 风险高, 操作复杂。其并发症较多, 病死率高。胰瘘是导致PD后死亡的最主要原因。因其复杂性和难治性成为目前胰腺外科的首要难点。笔者查阅相关文献, 基于精准+综合的治疗观点, 总结吻合方式优化、胰管支撑管联合外引流、手术区域置管、生长抑素及其类似物使用、全程化营养支持等PD后胰瘘的防治措施, 旨在为改善PD后胰瘘的防治提供参考。

【关键词】 胰腺肿瘤; 胰十二指肠切除术; 胰瘘; 精准; 综合; 防治

基金项目: 国家自然科学基金(82273382、81871941、81827807、81872366、81773068)

Prevention and management of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy with precise and comprehensive opinion

Liu Liang, Xu Zhihang, Wang Wenquan, Lou Wenhui

Department of Pancreatic Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Lou Wenhui, Email: lou.wenhui@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Pancreatoduodenectomy (PD) is a major operation of abdominal surgery, with high risk, complex operation, more complications and high mortality. Pancreatic fistula is the main cause of death after PD. Due to its complexity and obstinacy, pancreatic fistula has become the top challenge of pancreatic surgery. The authors review the relevant literature and summarize the prevention and management of pancreatic fistula after PD, such as the optimization strategies for pancreatic anastomosis, the use of external stents, prophylactic drains in surgical field, the application of somatostatin and its analogues, and whole-course nutrition management, based on the precise and comprehensive opinion, in order to provide reference for improving the prevention and treatment of pancreatic fistula after PD.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Pancreatoduodenectomy; Pancreatic fistula; Precision; Comprehensive; Prevention and management

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82273382, 81871941, 81827807, 81872366, 81773068)

胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)是腹部外科的大手术, 风险高, 操作复杂, 被誉为外科手术的“珠穆朗玛峰”^[1]。同时, PD并发症较多, 病死率高, 很多患者或家属面临手术抉择时犹豫不决。

半个世纪以来外科技术和围手术期处理的进步, 使PD手术相关死亡率显著下降。区别于早期40%~50%的PD手术相关死亡率, 近20年大型医疗机构单中心PD手术相关死亡率已稳定于1%~3%^[2-3]。然而在全世界范围, 各医疗机

构之间手术技术与围手术期处理水平参差不齐, 导致PD的安全性仍不尽如人意。多数国家级数据库报道结果显示: PD后90 d内手术相关死亡率为6%~12%^[4-6]。德国和法国的全国范围内PD后90 d内手术相关死亡率高达7.7%和9.2%^[7-8]。单中心医疗机构与全国范围手术安全性结果之间的差异, 提示应将高风险的PD尽可能集中于技术成熟、经验丰富的大型胰腺中心开展, 这是今后最重要的趋势, 也是降低PD手术相关死亡率的关键策略^[9-10]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230401-00143

收稿日期 2023-04-01

引用本文: 刘亮, 徐志航, 王文权, 等. 精准联合综合策略防治胰十二指肠切除术后胰瘘[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(5): 657-662. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230401-00143.



降低 PD 手术相关死亡率的众多措施中,亟待解决的核心问题是减少术后胰瘘的发生率并降低其严重程度^[11]。胰瘘为“万恶之源”:一方面其会启动或加重术后并发症的恶性循环,引起或伴随术后出血、感染甚至患者死亡;另一方面影响胰瘘发生的因素众多,至今缺少能完全避免的有效方法。因此,如何防治 PD 后胰瘘是胰腺外科医师面临的最大难题。笔者查阅相关文献,基于精准+综合的治疗观点,总结吻合方式优化、胰管支撑管联合外引流、手术区域置管、生长抑素及其类似物使用、全程化营养支持等 PD 后胰瘘的防治措施,旨在为改善 PD 后胰瘘的防治提供参考。

一、吻合方式的个性化选择较凭经验或熟练程度选择更合理

目前减少胰瘘的临床措施主要集中于术前评估、术中操作和术后处理 3 个方面。其中,术中对吻合技术的创新或改良被认为是控制胰瘘最有效和最重要的举措^[12]。目前报道的胰腺消化道重建方式>60 种,按照解剖学的不同,分为胰肠吻合和胰胃吻合两大类,其中胰肠吻合最常见。而依据组织愈合层次的差异,可分为胰管-空肠黏膜对黏膜吻合和一系列非黏膜对黏膜的胰肠或胰胃吻合方式,如荷包式胰肠端端或端侧吻合、捆绑式胰肠(胃)端端或端侧吻合、单层胰肠吻合或 U 形贯穿缝合等。其中胰管-空肠黏膜对黏膜吻合是普及率最高的吻合方式,也最符合解剖和生理结构^[12-13]。近期开腹、基于瘢痕愈合理念的“一针法”和尤其适于胰小胰管的 Blumgart 法等也在临床逐步推广^[14-15]。

吻合方式的层出不穷凸显了外科医师在胰腺消化道吻合方面所做的不懈努力,但也折射出胰腺外科医师的临床困境。无论选择何种吻合方式,现有研究结果均显示:术后 B 级和(或)C 级胰瘘的发生率仍为 5%~20%^[3, 16]。虽较早期明显下降,但仍不能完全杜绝。吻合方式应因人而异。因此,目前国内外专家共识更多推荐依据术者自身经验或熟练程度进行胰腺消化道吻合,而未对特定吻合方式进行推荐^[17-18]。近 20 年来,笔者团队广泛尝试诸多主流手术方式,发现各有优缺点。熟练应用同一吻合方式虽有助于提高术中吻合质量,但仍然无法避免术后胰瘘。依据个体和疾病状况进行吻合方式的个性化选择可能是未来进一步降低 PD 后胰瘘发生率的有效、甚至唯一途径。

2005 年和 2016 年国际胰瘘研究小组和胰腺外科研究小组分别颁布和更新术后胰瘘的诊断标准,详细定义预测术后胰瘘的一系列高危因素^[19-20]。其中患者全身、胰腺局部、术中操作和围手术期处理等相关风险因素的 4 大类共 12 个变量(年龄、性别、BMI、诊断与治疗中心手术量、接受新辅助治疗与否、术前胆红素水平、术者技术和经验、术者个人手术例数、术中出血量、患者病史、胰腺质地、主胰管粗细及位置)提示胰瘘诱因的高度异质性。仅凭单方面如手术技术的改良或创新,绝无可能彻底根除胰瘘。因此,笔者建议:在保留吻合口供血、确保吻合口通畅、降低吻合口张力等原则基础上,因时、因人、因病病情合理选择吻合方式可能较凭术者自身经验和熟练程度进行选择更合理。

二、精准+综合治疗 PD 后胰瘘更有效

上述诱因的高度异质性导致胰瘘不可根除。相较于完全根除胰瘘的理想目标,尽可能降低胰瘘发生率和严重程度更具临床可行性^[21-22]。

(一)个性化选择胰管支撑管联合外引流

胰管支撑管联合外引流的理论基础在于:(1)有效的胰管内支撑能够确保胰液流出道通畅。(2)有效的胰液外引流能够降低吻合口周围液体内压和胰酶激活后产生的腐蚀性生物压力。目前此技术并未在临床上常规开展,其疗效差异很大。

单纯胰管支撑管的置入并不能降低胰瘘发生率和严重程度。1 项哈佛-贝斯以色列医院的回顾性研究结果显示:置入胰管支撑管增加了高危人群胰瘘(29% 比 11%, $P<0.01$)和术后并发症(29% 比 14%, $P<0.01$)的发生率^[23]。已有的研究结果显示:在应用胰管支撑管的基础上联合胰液外引流可以显著降低胰瘘发生率,尤其是 B 级和(或)C 级严重胰瘘发生率^[24-25]。法国的前瞻性 RCT 结果显示:对具有如胰小胰管等高危因素的患者进行胰管支撑管联合外引流能显著降低术后胰瘘(26% 比 42%, $P=0.034$)和手术并发症(41.5% 比 61.7%, $P=0.010$)的发生率^[24]。2018 年有研究者对美国 17 家医学中心 5 323 例行 PD 患者的临床资料进行分析,结果显示:胰管支撑管联合外引流可作为高危胰瘘患者的首要推荐^[25]。值得注意的是,国内有医学中心在胰管支撑管联合外引流基础上进一步联合胆道外引流,结果发现其能降低输入襻压力和胆汁对胰液的激活。该技术目前尚缺乏高级别循证证据支持。西班牙 1 项前瞻性 RCT 结果显示:胆道外引流会增加术后胰瘘的发生率(39.7% 比 18.5%, $P=0.008$)^[26]。因此,目前临床实践仅推荐将胰管支撑管联合外引流作为降低胰瘘发生率的重要措施,尤其建议用于具有高危胰瘘风险的患者^[27]。

胰管支撑管联合外引流的核心思想是胆胰分流,降低吻合口压力的同时减少胰酶激活。传统胰胃吻合技术和胆肠-胰肠双 Roux-en-Y 吻合技术均符合此理念。类似手术方式在处理严重胰瘘相关并发症的二次手术中应用广泛^[28-30]。虽然理论上这种体内胆胰分流手术能降低术后胰瘘风险和严重程度,但以胰胃吻合为例,碱性胰液在残胃内被酸性胃液中和,显著降低胰酶活性,即使有助于减少胰瘘,但也将削弱胰液消化功能;此外,胰腺残端直接暴露于残胃可能引发出血和远期功能减退等并发症^[31]。同样,胆肠-胰肠双 Roux-en-Y 吻合技术操作复杂,对肠襻血运及张力要求很高,也增加了其他并发症的发生率^[29-30]。因此,就胆胰分流初衷而言,胰管支撑管联合外引流的操作更简便、有效,符合人体生理结构。

(二)个性化开展手术区域的有效引流

处理 PD 后胰瘘以及诱发的感染或出血,是胰腺外科医师面临的难题。术中放置腹腔引流管已成为一种常态,甚至出现引流管放置越多,引流时间越长,则效果越好的极端假设。受加速康复理念的影响,早在 20 世纪 90 年代,美国

1 项回顾性研究结果显示:PD 后摒弃引流管并未增加术后胰瘘发生率($P=0.49\sim0.85$)^[32]。此结果随后被前瞻性 RCT 证实,也催生更多的临床探索^[33-37]。目前已有多项临床研究结果支持 PD 后不放置引流管。不过争议始终存在,不放置引流管后增加并发症或病死率的报道也不少见^[38-39]。针对不放置引流管的临床研究几乎都设定为非劣效性比较,真正优劣性比较的证据仍然缺乏。因此,胰腺术后不放置引流管优于常规放置引流管的结论尚未证实。尤其在国内外多数医学中心,常规术中放置腹腔引流管仍是主流。

上述理念的进步和临床尝试促使研究者更加科学地看待胰腺术中放置引流管的问题。一方面腹腔引流管能有效引流术区积液,也可在第一时间提示腹腔内状况,如出血或消化道瘘等;但另一方面,引流管的放置开辟了一条密闭腹腔通往外界的捷径,增加了腹腔感染发生率。对于长时间置管的患者,存在难治性细菌如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等感染;局部脓肿、全身脓毒血症、甚至腹腔出血等也时有发生。因此,将腹腔引流管放置与否的选择转换成选择性放置更具临床实用性,也是胰腺外科的一个进步^[40]。目前尚无成熟的选择标准,临床腹腔引流管的放置更多参考患者的全身状况、胰瘘高危因素评分、术者操作和经验判断,所处医学中心影像科和介入科的技术水平等。但至少证实个性化选择低胰瘘风险患者,摒弃常规放置腹腔引流管可行^[41]。

另一个与腹腔引流管相关的临床讨论体现在胰腺术后引流管拔除时间的选择。现有观点认为:鉴于胰瘘本身的难治性和诱发的高致死性,多数医学中心在引流管的拔除时间上“能晚则晚”,延长引流时间,形成牢固窦道,以保安全。事实上,2006 年日本的 1 项 RCT 结果显示:术后早期(≤ 4 d)拔管有助于降低术后胰瘘(3.6% 比 23.0%, $P=0.0038$)和腹腔感染(7.7% 比 38.0%, $P=0.0003$)的发生率^[42]。随后意大利 Bassi 教授团队以更详实的单中心 RCT 结果支持该结论。其研究结果显示:早期拔管(≤ 3 d)显著降低术后胰瘘($P=0.0001$)和腹腔($P=0.002$)及肺部($P=0.007$)并发症发生率^[43]。2022 年国内 1 项多中心 RCT 比较早期拔管(≤ 3 d)与延后拔管(≥ 5 d)的术后并发症发生率(20.9% 比 20.9%, $P=0.253$),差异无统计学意义^[44]。这提示 PD 后早期拔管是安全的。值得注意的是,与之前是否放置腹腔引流管的非劣效性比较不同,早期拔管可以作为优先策略,成为胰腺术后围手术期处理的一个有益选择^[41]。不过,对于合并 B 级和(或)C 级严重胰瘘患者,拔管也应“量体裁衣,量力而行”。整体而言,在充分考虑患者临床状况的前提下个性化选择拔管时间最符合目前临床实践。

(三)个性化选择生长抑素及其类似物

胰腺术后使用生长抑素及其类似物尚缺乏高质量的循证医学证据支持。目前,临床多数医学中心均为常规使用。支持者认为:生长抑素可以直接或间接减少胰液分泌量,降低胰液中酶含量和活性,从而预防胰瘘发生并促进胰瘘愈合^[45]。1 项涵盖所有胰腺手术类型的 21 项 RCT 荟萃分析结果显示:使用生长抑素及其类似物虽没有降低围手术期死

亡率($RR=0.80$,95%CI 为 0.56~1.16),但显著降低术后胰瘘($RR=0.66$,95%CI 为 0.55~0.79)和相关并发症($RR=0.70$,95%CI 为 0.61~0.80)的发生率^[46]。然而另 1 项特异性针对 PD 的 12 项 RCT 荟萃分析结果却并未证实生长抑素及其类似物对 PD 后胰瘘发生率($OR=0.73$,95%CI 为 0.51~1.05, $P=0.09$)及病死率($OR=1.78$,95%CI 为 0.94~3.39, $P=0.08$)有影响^[47]。美国 1 项纳入 4 家医学中心的临床研究结果显示:对于具有高危因素的 PD 患者,生长抑素及其类似物增加临床相关胰瘘的发生率(21.0% 比 7.0%, $P<0.001$)^[48]。

新一代的生长抑素类似物如帕瑞肽,对胰液产生或胰酶激活的抑制效应更强^[49]。然而 2016 年一项纳入 4 项 RCT 的荟萃分析结果显示:帕瑞肽并未降低胰腺术后临床相关胰瘘的发生率($OR=0.94$,95%CI 为 0.60~1.48, $P=0.80$)、病死率($OR=0.79$,95%CI 为 0.27~2.26, $P=0.66$)和 PD 后临床相关胰瘘的发生率($OR=1.00$,95%CI 为 0.59~1.69, $P=1.00$)^[50]。

鉴于生长抑素及其类似物的经济花费和对术后胰瘘防治疗效的局限性,目前临床实践更支持对具有胰瘘高危因素或已发生严重胰瘘的患者进行选择使用,而并非普遍或长期使用。

(四)全程化开展围手术期营养支持

营养支持是胰腺疾病综合诊断与治疗措施中的关键环节,尤其对于胰腺癌及其手术。近年来胰腺癌诊断与治疗过程中的一个重要进展是强调围手术期营养支持的重要性^[51]。作为最具恶病质特征的恶性肿瘤,胰腺癌患者营养不良发生率居所有肿瘤首位。国内 1 项多中心横断面调查研究结果显示:我国老年胰腺癌住院患者出现营养不良的比例高达 66.7%,高营养风险患病率为 31.9%^[52]。全面营养支持被证实能改善患者临床结局,包括降低手术相关死亡率、改善生命质量及心理状态等^[53]。由于胰腺手术创伤巨大,恢复过程对营养的需求量极高,营养不良是胰腺术后预后不良的独立危险因素^[54]。胰腺手术,特别是 PD 和全胰切除术涉及多部位消化道重建和胰腺内外分泌功能减弱及丧失,对术前和术后营养支持有特殊要求。在营养支持的方式、时间、成分上都与其他手术方式明显不同^[54]。

《胰腺外科围手术期全程化营养管理中国专家共识(2020 版)》为胰腺手术期间营养筛查-评定-干预及监测等规划了详细的流程和措施。其强调 5 个核心问题:(1)胰腺癌患者的营养支持不但应集中于术后,也应前移至术前,突出全程化管理。将 6 个月内体质量下降 $>15\%$ 与 BMI <18.5 kg/m² 作为术前营养支持的指征^[55];并证实给予术前营养支持可以显著降低术后胰瘘发生率^[56]。(2)通常情况下以早期肠内营养支持作为首选^[57]。严重者肠内联合肠外营养必不可少。尤其老年患者行胰腺手术后,早期肠内营养联合肠外营养较单用肠内营养或肠外营养更有优势,不但可以显著改善肝功能,降低并发症发生率,缩短总住院时间,还有助于改善胰岛素抵抗,利于围手术期血糖控制等^[58-59]。(3)合并术后胰瘘的患者,应根据胰瘘严重程度、全身一般状况、营养需求等综合考虑,制订个体化的营养支持方案。即使发生 B 级和(或)C 级胰瘘,也不应完全排斥经口进食。2 项 RCT

结果显示:经口进食并未延长胰瘘患者愈合时间和增加胰瘘进展风险,且在缩短总住院时间和降低住院费用上有明显优势^[60-61]。另外,经口饮食和鼻空肠管人工喂养等肠内营养支持,患者 30 d 内胰瘘愈合率和愈合时间方面均优于全肠外营养^[62]。(4)绝大多数胰腺癌患者术后伴发胰腺外分泌功能不足,长时间、足量的胰酶替代治疗应列为常规治疗措施^[63]。1 项英国的回顾性研究结果显示:PD 后早期开展胰酶替代治疗不但能改善患者营养不良状态,还能延长患者生存时间^[64]。(5)PD 后新发糖尿病的发生率为 15%~41%,加上既往合并糖尿病的患者,>80% 的手术患者罹患糖尿病^[65]。1 项回顾性研究结果显示:空腹血糖<7.8 mmol/L,可降低术后并发症发生率和病死率^[66]。然而胰腺切除术后应全程和动态管理血糖。控制术后早期空腹血糖<10 mmol/L,但不宜过低,以避免发生低血糖;远期血糖控制目标为空腹血糖<7.2 mmol/L 和糖化血红蛋白<7.0%^[67]。但不能因为管理和控制血糖而牺牲营养摄入。早期使用胰岛素,特别是胰岛素泵的持续给药联合持续血糖监测更能使患者获益^[68]。

(五)术后发生严重胰瘘的处理策略

术后严重胰瘘的发生是外科医师的梦魇,常合并严重感染及出血,病死率极高。兼顾全身或局部的治疗是处理严重胰瘘的基本原则,然而在具体措施的选择上却有很大灵活性^[11]。就全身而言,改善全身营养状况,维持水电解质平稳,支持相应器官功能可作为常规治疗措施;而针对感染症状和感染部位进行反复、多次微生物培养及药物敏感试验,并根据抗菌谱调换抗菌药物是不可忽视的重要环节。另外,保持腹腔引流管的通畅是局部处理中最重要的举措。保留腹腔引流通道的患者要定期更换引流管,并根据全身状况或窦道形成时间行经双腔或三腔引流管的持续或间断冲洗;对引流困难或腹腔内液体聚集区域,则需及时行经皮穿刺外引流或内镜引导下穿刺引流。当腹腔或全身感染进行性加重,或并发腹腔或消化道出血时,再次手术成为一个重要的干预选项^[69]。然而再次手术尚无固定的手术方式,主要目的仍是建立有效的腹腔引流通道,必要时可在损伤控制的前提下减少胰液分泌(全胰切除)或降低胰酶激活(胆胰分流或胰液外引流)等^[70]。需要注意的是,除了技术要求,再次手术对医师团队的心理要求极高。在以挽救患者为中心的思想指导下,医师团队用 100% 的努力去博取 1% 的希望,主动而非被动地开展再次手术可能是提高手术成功率的重要因素。

三、小结

总结近 100 年来对 PD 后胰瘘的探索,研究者逐渐认识到胰瘘发生的复杂性和难治性。虽然至今尚无根除胰瘘的有效方法,但降低其发生率和严重等级的现实目标已初步达成。随着今后对胰瘘生理、病理机制的深入理解和临床技术或药物的发展,精准+综合治疗将成为未来进一步控制胰瘘的原则和思路。在此背景下,组建高通量大型胰腺医学中心的专业化团队显得尤为重要。成熟的专业化团队不但需要技艺高超的手术医师,也需要能够处理胰瘘等并发

症的多学科专家,更需要理解胰瘘本质并开发新技术、新药物的基础科研人员。全方位认识胰瘘并创新思维,才能从根本上控制胰瘘,进而真正提高 PD 的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Donahue TR, Reber HA. Surgical management of pancreatic cancer-pancreaticoduodenectomy[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(1):98-109. DOI:10.1053/j.seminoncol.2014.12.009.
- [2] Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go[J]. *Surg Today*, 2020, 50(10):1117-1125. DOI:10.1007/s00595-020-02028-0.
- [3] Hackert T, Klaiher U, Pausch T, et al. Fifty years of surgery for pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2020, 49(8):1005-1013. DOI:10.1097/MPA.0000000000001634.
- [4] Polonski A, Izbicki JR, Uzunoglu FG. Centralization of pancreatic surgery in Europe[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(10):2081-2092. DOI:10.1007/s11605-019-04215-y.
- [5] Swanson RS, Pezzi CM, Mallin K, et al. The 90-day mortality after pancreatectomy for cancer is double the 30-day mortality: more than 20, 000 resections from the national cancer data base[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4059-4067. DOI:10.1245/s10434-014-4036-4.
- [6] Panni RZ, Panni UY, Liu J, et al. Re-defining a high volume center for pancreaticoduodenectomy[J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(5):733-738. DOI:10.1016/j.hpb.2020.09.009.
- [7] Nimptsch U, Krautz C, Weber GF, et al. Nationwide in-hospital mortality following pancreatic surgery in Germany is higher than anticipated[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(6):1082-1090. DOI:10.1097/SLA.0000000000001693.
- [8] Farges O, Bendersky N, Truant S, et al. The theory and practice of pancreatic surgery in France[J]. *Ann Surg*, 2017, 266(5):797-804. DOI:10.1097/SLA.0000000000002399.
- [9] Sheetz KH, Dimick JB, Nathan H. Centralization of high-risk cancer surgery within existing hospital systems[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(34):3234-3242. DOI:10.1200/JCO.18.02035.
- [10] Ratnayake B, Pendharkar SA, Connor S, et al. Patient volume and clinical outcome after pancreatic cancer resection: a contemporary systematic review and meta-analysis[J]. *Surgery*, 2022, 172(1):273-283. DOI:10.1016/j.surg.2021.11.029.
- [11] Smits FJ, Henry AC, Besselink MG, et al. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10338):1867-1875. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00182-9.
- [12] Olakowski M, Grudzińska E, Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy—a review of modern techniques[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2020, 405(1):13-22. DOI:10.1007/s00423-020-01855-6.
- [13] Ratnayake C, Wells CI, Kamarajah SK, et al. Critical appraisal of the techniques of pancreatic anastomosis following pancreaticoduodenectomy: a network meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2020, 73:72-77. DOI:10.1016/j.ijsu.2019.12.003.
- [14] 洪德飞,刘亚辉,张宇华,等.腹腔镜胰十二指肠切除术中“洪氏一针法”胰管空肠吻合的临床应用[J]. *中华外科杂志*,

- 2017;55(2):136-140. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.02.012.
- [15] Li Z, Wei A, Xia N, et al. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):17896. DOI:10.1038/s41598-020-74812-4.
 - [16] Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go[J]. *Surg Today*, 2020,50(10):1117-1125. DOI: 10.1007/s00595-020-02028-0.
 - [17] Robinson A. Ann Robinson's research reviews-24 February 2022[J]. *BMJ*,2022,376:o444. DOI:10.1136/bmj.o444.
 - [18] 李慕行,修典荣.国际胰腺外科研究组(ISGPS)《胰十二指肠切除术后胰腺残端消化道吻合重建共识》解读[J].肝胆胰外科杂志,2021,33(10):577-580. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2021.10.001.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Casciani F, Bassi C, Vollmer CM. Decision points in pancreaticoduodenectomy: insights from the contemporary experts on prevention, mitigation, and management of postoperative pancreatic fistula[J]. *Surgery*,2021,170(3):889-909. DOI:10.1016/j.surg.2021.02.064.
 - [22] Pedrazzoli S. Mitigation of the postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: can we do something better?[J]. *Ann Surg Oncol*,2022,29(1):753-754. DOI: 10.1245/s10434-021-10960-9.
 - [23] Sachs TE, Pratt WB, Kent TS, et al. The pancreaticojejunal anastomotic stent: friend or foe?[J]. *Surgery*,2013,153(5):651-662. DOI:10.1016/j.surg.2012.11.007.
 - [24] Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial[J]. *Ann Surg*, 2011,253(5):879-885. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821219af.
 - [25] Ecker BL, McMillan MT, Asbun HJ, et al. Characterization and optimal management of high-risk pancreatic anastomoses during pancreatoduodenectomy[J]. *Ann Surg*,2018,267(4):608-616. DOI:10.1097/SLA.0000000000002327.
 - [26] Blanco-Fernández G, Jaén-Torrejimenio I, De-Armas-Conde N, et al. Prospective study correlating external biliary stenting and pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021,25(11):2881-2888. DOI:10.1007/s11605-021-04983-6.
 - [27] Marchegiani G, Bassi C. Prevention, prediction, and mitigation of postoperative pancreatic fistula[J]. *Br J Surg*,2021,108(6):602-604. DOI:10.1093/bjs/znab125.
 - [28] Wang M, Li D, Chen R, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2021,6(6):438-447. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00054-6.
 - [29] Smyrniotis V, Parasyris S, Gemenetis G, et al. Severity of pancreatic leak in relation to gut restoration after pancreaticoduodenectomy: the role of the Roux-en-Y configuration[J]. *Ann Surg Open*,2022,3(2):e161. DOI:10.1097/AS9.0000000000000161.
 - [30] Ke S, Ding XM, Gao J, et al. A prospective, randomized trial of Roux-en-Y reconstruction with isolated pancreatic drainage versus conventional loop reconstruction after pancreaticoduodenectomy[J]. *Surgery*,2013,153(6):743-752. DOI:10.1016/j.surg.2013.02.008.
 - [31] Topal B, Fieuws S, Aerts R, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(7):655-662. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70126-8.
 - [32] Heslin MJ, Harrison LE, Brooks AD, et al. Is intra-abdominal drainage necessary after pancreaticoduodenectomy? [J]. *J Gastrointest Surg*,1998,2(4):373-378. DOI:10.1016/s1091-255x(98)80077-2.
 - [33] Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection[J]. *Ann Surg*,2001,234(4):487-494. DOI:10.1097/0000658-200110000-00008.
 - [34] Correa-Gallego C, Brennan MF, D'angelica M, et al. Operative drainage following pancreatic resection: analysis of 1 122 patients resected over 5 years at a single institution [J]. *Ann Surg*,2013,258(6):1051-1058. DOI:10.1097/SLA.0b013e3182813806.
 - [35] Mehta VV, Fisher SB, Maithe SK, et al. Is it time to abandon routine operative drain use? A single institution assessment of 709 consecutive pancreaticoduodenectomies [J]. *J Am Coll Surg*,2013,216(4):635-644. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.040.
 - [36] Witzigmann H, Diener MK, Kienkötter S, et al. No need for routine drainage after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707) [J]. *Ann Surg*,2016,264(3):528-537. DOI:10.1097/SLA.0000000000001859.
 - [37] Zhang W, He S, Cheng Y, et al. Prophylactic abdominal drainage for pancreatic surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,6(6):CD010583. DOI: 10.1002/14651858.CD010583.pub4.
 - [38] Van Buren G, Bloomston M, Hughes SJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage[J]. *Ann Surg*, 2014,259(4):605-612. DOI:10.1097/SLA.0000000000000460.
 - [39] El Khoury R, Kabir C, Maker VK, et al. Do drains contribute to pancreatic fistulae? Analysis of over 5 000 pancreatotomy patients[J]. *J Gastrointest Surg*, 2018,22(6):1007-1015. DOI:10.1007/s11605-018-3702-4.
 - [40] Strobel O, Büchler MW. Drainage after pancreaticoduodenectomy: controversy revitalized[J]. *Ann Surg*,2014,259(4):613-615. DOI:10.1097/SLA.0000000000000630.
 - [41] Trudeau MT, Maggino L, Chen B, et al. Extended experience with a dynamic, data-driven selective drain management protocol in pancreaticoduodenectomy: progressive risk stratification for better practice[J]. *J Am Coll Surg*,2020,230(5):809-818.e1. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.028.
 - [42] Kawai M, Tani M, Terasawa H, et al. Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients[J]. *Ann Surg*,2006,

- 244(1):1-7. DOI:10.1097/01.sla.0000218077.14035.a6.
- [43] 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.
- [44] Dai M, Liu Q, Xing C, et al. Early drain removal is safe in patients with low or intermediate risk of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2):e307-e314. DOI:10.1097/SLA.0000000000004992.
- [45] Williams ST, Woltering EA, O, Dorisio TM, et al. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function[J]. *Am J Surg*, 1989, 157(5):459-462. DOI:10.1016/0002-9610(89)90634-x.
- [46] Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, et al. Somatostatin analogues for pancreatic surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(4):CD008370. DOI: 10.1002/14651858.CD008370.pub3.
- [47] Adiamah A, Arif Z, Berti F, et al. The use of prophylactic somatostatin therapy following pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *World J Surg*, 2019, 43(7):1788-1801. DOI:10.1007/s00268-019-04956-6.
- [48] McMillan MT, Christein JD, Callery MP, et al. Prophylactic octreotide for pancreatoduodenectomy: more harm than good? [J]. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(10):954-962. DOI:10.1111/hpb.12314.
- [49] Allen PJ. Pasireotide for postoperative pancreatic fistula [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(9):875-876. DOI:10.1056/NEJMc1407470.
- [50] Liu X, Pausch T, Probst P, et al. Efficacy of pasireotide for prevention of postoperative pancreatic fistula in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(6):1421-1429. DOI:10.1007/s11605-019-04479-4.
- [51] Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of cancer cachexia: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21):2438-2453. DOI:10.1200/JCO.20.00611.
- [52] 许静涌, 杨剑, 陈伟, 等. 老年肿瘤住院患者营养不良的横断面调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11):1298-1303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.026.
- [53] Schuetz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188):2312-2321. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32776-4.
- [54] Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the international study group on pancreatic surgery (ISGPS) [J]. *Surgery*, 2018, 164(5):1035-1048. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.040.
- [55] Melloul E, Lassen K, Roulin D, et al. Guidelines for perioperative care for pancreatoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS) recommendations 2019[J]. *World J Surg*, 2020, 44(7):2056-2084. DOI:10.1007/s00268-020-05462-w.
- [56] Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, et al. Perioperative nutrition: recommendations from the ESPEN expert group[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(11):3211-3227. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.038.
- [57] Okusaka T, Nakamura M, Yoshida M, et al. Clinical practice guidelines for pancreatic cancer 2019 from the Japan pancreas society: a synopsis[J]. *Pancreas*, 2020, 49(3):326-335. DOI:10.1097/MPA.0000000000001513.
- [58] Huang D, Sun Z, Huang J, et al. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8):13937-13945.
- [59] Lidder P, Flanagan D, Fleming S, et al. Combining enteral with parenteral nutrition to improve postoperative glucose control[J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(11):1635-1641. DOI: 10.1017/S0007114509993631.
- [60] Fujii T, Nakao A, Murotani K, et al. Influence of food intake on the healing process of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a multi-institutional randomized controlled trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(12):3905-3912. DOI:10.1245/s10434-015-4496-1.
- [61] Wu JM, Kuo TC, Chen HA, et al. Randomized trial of oral versus enteral feeding for patients with postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy[J]. *Br J Surg*, 2019, 106(3):190-198. DOI:10.1002/bjs.11087.
- [62] Klek S, Sierzega M, Turczynowski L, et al. Enteral and parenteral nutrition in the conservative treatment of pancreatic fistula: a randomized clinical trial[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1):157-163, 163.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2011.03.040.
- [63] Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(5):449-455. DOI:10.1016/j.pan.2015.06.003.
- [64] Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy[J]. *HPB (Oxford)*, 2017, 19(10):859-867. DOI:10.1016/j.hpb.2017.05.009.
- [65] Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM, et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(2):217-225. DOI: 10.1007/s11605-014-2669-z.
- [66] Eshuis WJ, Hermanides J, van Dalen JW, et al. Early postoperative hyperglycemia is associated with postoperative complications after pancreatoduodenectomy[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4):739-744. DOI:10.1097/SLA.0b013e31820b4bfc.
- [67] Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management[J]. *Pancreatol*, 2011, 11(3):279-294. DOI:10.1159/000329188.
- [68] Kang MJ, Jung HS, Jang JY, et al. Metabolic effect of pancreatoduodenectomy: resolution of diabetes mellitus after surgery[J]. *Pancreatol*, 2016, 16(2):272-277. DOI:10.1016/j.pan.2016.01.006.
- [69] Luu AM, Krasemann L, Fahlbusch T, et al. Facing the surgeon's nightmare: Incidence and management of postoperative pancreatic fistulas grade C after pancreaticoduodenectomy based on the updated definition of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020, 27(4):171-181. DOI: 10.1002/jhbp.713.
- [70] Halle-Smith JM, Pande R, Hall L, et al. Perioperative interventions to reduce pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: meta-analysis[J]. *Br J Surg*, 2022, 109(9):812-821. DOI:10.1093/bjs/znac074.