

· 临床研究 ·

# 全胰腺切除联合自体胰岛移植治疗慢性胰腺炎 1例报道并文献复习

陈焕伟 栾晓军 刘成洋 肖平 甄作均 邓斐文 王峰杰 刘颖 许雪娟 陈国强

**【摘要】** 目的 探讨全胰腺切除联合自体胰岛移植 (TP-IAT) 治疗慢性胰腺炎的临床疗效。方法 佛山市第一人民医院对1例合并多发假性囊肿、胰腺结石的难治性慢性胰腺炎患者行TP-IAT治疗,并对其随访3个月的临床资料进行总结与分析。结果 患者TP-IAT术后恢复顺利,无发生出血、严重低血糖等并发症,腹痛完全缓解,未服用镇痛药物。随访期间患者使用外源性胰岛素,空腹血糖控制理想,胰岛细胞功能部分恢复。结论 TP-IAT既能缓解慢性胰腺炎的临床症状,也能预防术后糖尿病的发生,是治疗难治性慢性胰腺炎的有效手段。

**【关键词】** 慢性胰腺炎;假性囊肿;胰腺结石;全胰腺切除;自体胰岛移植;糖尿病;胰岛素;低血糖

**【中图分类号】** R617, R657.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0010-05

## Total pancreatectomy-islet autotransplantation in treatment of chronic pancreatitis: report of one case and literature review

Chen Huanwei\*, Luan Xiaojun, Liu Chengyang, Xiao Ping, Zhen Zuojun, Deng Feiwen, Wang Fengjie, Liu Ying, Xu Xuejuan, Chen Guoqiang. \*Department of Pancreatic Surgery, the First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China

Corresponding author: Chen Guoqiang, Email: cgqiang@fsyyy.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy of total pancreatectomy-islet autotransplantation (TP-IAT) in the treatment of chronic pancreatitis. **Methods** One patient diagnosed with refractory chronic pancreatitis complicated with multiple pseudocysts and pancreatic stones underwent TP-IAT in the First People's Hospital of Foshan. Clinical data were collected and analyzed during postoperative 3 months follow-up. **Results** The patient was well recovered after TP-IAT without complications, such as bleeding and severe hypoglycemia. Abdominal pain was completely relieved without taking analgesic drugs. During postoperative follow-up, the patient was treated with exogenous insulin, the fasting blood glucose was properly controlled and the function of islet cells was partially restored. **Conclusions** TP-IAT can not only relieve the clinical symptoms of chronic pancreatitis, but also prevent postoperative diabetes mellitus, which is an efficacious treatment of refractory chronic pancreatitis.

**【Key words】** Chronic pancreatitis; Pseudocyst; Pancreatic stone; Total pancreatectomy; Islet autotransplantation; Diabetes mellitus; Insulin; Hypoglycemia

慢性胰腺炎是由各种病因引起的胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病,胰腺出现不同程度的腺泡萎缩、胰管变形、纤维化及钙化,导致不同程

度的胰腺外分泌和内分泌功能障碍,从而导致进行性营养不良引起的功能性改变和胰源性糖尿病即3c型糖尿病 (type 3c diabetes mellitus, T3cDM)、

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.010

基金项目: 2016年高校和医院科研创新平台项目 (2016AG100561)

作者单位: 528000 广东省佛山市第一人民医院胰腺外科 (陈焕伟、甄作均、邓斐文、王峰杰、刘颖), 风湿免疫科 (陈国强), 内分泌科 (栾晓军、许雪娟), 临床研究所 (刘成洋、肖平)

作者简介: 陈焕伟, 男, 1967年生, 主任医师, 研究方向为器官移植, Email: chwei\_fsyyy@163.com

通讯作者: 陈国强, 男, 1965年生, 主任医师, 研究方向为免疫调节, Email: cgqiang@fsyyy.com

疼痛综合征及胰腺导管癌的发生风险增加。慢性胰腺炎的常见临床表现为反复发作的腹部疼痛,这种持续性腹痛与病情轻重并不相关,但常对患者的生理及心理造成严重影响,生活质量严重下降。

近年来,全胰腺切除联合自体胰岛移植(total pancreatectomy-islet autotransplantation, TP-IAT)已成为治疗慢性胰腺炎、复发性急性胰腺炎及遗传性胰腺炎的有效手术方案<sup>[1]</sup>。TP-IAT在切除病变胰腺、缓解疼痛和降低肿瘤发生风险的同时,可以最大限度地保留胰岛细胞,防止患者出现T3cDM<sup>[2]</sup>。广东省佛山市第一人民医院胰腺外科、临床研究所、内分泌科等多学科与美国宾夕法尼亚大学人胰岛移植实验室团队协作,于2017年12月采用TP-IAT治疗1例慢性胰腺炎合并多发假性囊肿、胰腺结石的患者,患者术后恢复顺利,现总结报道如下。

## 1 临床资料

患者,男,49岁,曾吸烟、酗酒多年,已戒烟未戒烟。慢性胰腺炎并多发假性囊肿、胰腺结石病史3年余,曾反复多次急性发作住院治疗腹痛缓解。2017年11月因剧烈上腹痛在佛山市第一人民医院胰腺外科住院治疗。CT检查示胰腺假性囊肿内出血,予以穿刺引流。体格检查:慢性病容,营养不良,生命体征平稳;腹部平坦,囊肿穿刺引流管无液体流出,上腹部腹肌紧张,左上腹压痛,无反跳痛,未触及包块,腹部叩诊鼓音,无移动性浊音,肠鸣音减弱。辅助检查:空腹血糖4.4 mmol/L,餐后2 h血糖15.5 mmol/L,糖化血红蛋白5.9%,无胰岛素抗体及胰岛素抵抗。腹部增强CT示慢性胰腺炎,胰腺周围多发假性囊肿置管引流术后改变,胰尾部假性囊肿较前增大并病灶内出血,胰腺多发钙化(图1A、B)。上腹部MRI扫描和磁共振胰胆管造影(MRCP)示慢性胰腺炎伴胰管扩张,胰尾部脾门处假性囊肿(图1C)。经全科病例讨论认为该患者需行TP-IAT。

全胰腺切除术:患者全身麻醉后取平卧位,上腹正中切口,打开胃结肠韧带,探查见整条胰腺质地坚硬,病胰与周围组织致密黏连,胰管布满结石,胰尾部脾门处见一约4 cm的胰腺假性囊肿,壁组织为结肠及胃后壁,打开囊肿,保护胃后壁组织后游离胰腺远端及脾脏。分离十二指肠水平段,闭合器离断十二指肠水平段,紧贴肠系膜上静脉分离胰腺钩突。肝总动脉与胃十二指肠动脉交汇处黏连,无法分离,遂切除黏

连段后重建肝总动脉-肝固有动脉。保护肠系膜上静脉,最后离断脾静脉及脾动脉,完整切除整条胰腺。

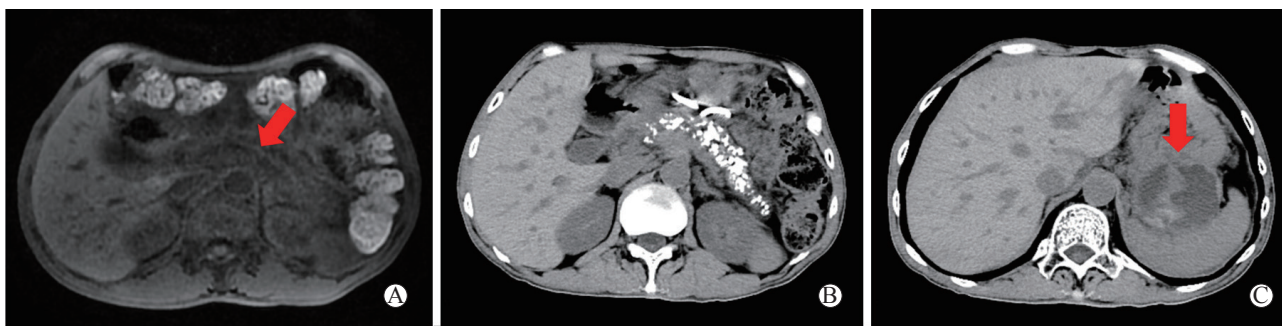
胰岛的分离及纯化:获取标本后,将20 mL器官保存液注入脾动脉中,冲去胰腺组织中血液,去除多余器官、脂肪、淋巴结等组织。胰管中布满结石(图2A),从胰体部中段断开胰腺,尽量取出胰管中结石。将灌注针插入主胰管并缝扎固定,修整好的胰腺保存在器官保存液中,低温运送至胰岛细胞分离药品生产质量管理规范(good manufacturing practice, GMP)实验室。在生物安全柜内从灌注针中灌注胶原酶(德国Serva公司),使胰腺膨胀至包膜紧张,将胰腺剪成碎片,放入消化罐中进行胰腺消化,取样看到有较多单个胰岛细胞(图2B)时终止消化。视野内可见较多泥沙样胰腺结石(图2C),通过连续密度梯度法离心纯化胰岛。收集胰岛移植细胞至输注袋中并进行肝素化,同时取少量样品进行内毒素测定及革兰氏染色,检测胰岛产品合格后送至手术中心进行术中胰岛细胞回输。

自体胰岛移植:选择脾静脉近端置管至门静脉,连接胰岛移植细胞输注袋,在重力的作用下,边混悬胰岛细胞边回输。由于患者胰腺钙化纤维化较严重,胰岛细胞产量不高,未采用门静脉压监测。患者移植胰岛量约4 500 IE/kg,回输过程顺利。

术后予生命体征监测、补液、抗感染、营养支持等对症支持治疗以及胰酶替代治疗。重点观察患者的胰岛素使用情况,监测血糖。术后2 d内,每2~4 h监测血糖1次。术后1周复查超声肝脏,未见明显占位或坏死表现,门静脉血流通畅,流速正常。术后3周患者发生肝脓肿,经过抗炎、穿刺引流后治愈,无发生出血、吻合口瘘、严重低血糖等,腹痛得到完全缓解,术后未服用镇痛药物。术后75 d时,空腹C肽9.36 pmol/L,餐后2 h C肽34.28 pmol/L,为空腹C肽的3.66倍。腹部超声未发现明显异常。术后3个月随访期间,患者的空腹血糖控制在3.7~7.9 mmol/L,外源性胰岛素注射量25 U/d,未发生严重低血糖等并发症。

## 2 讨论

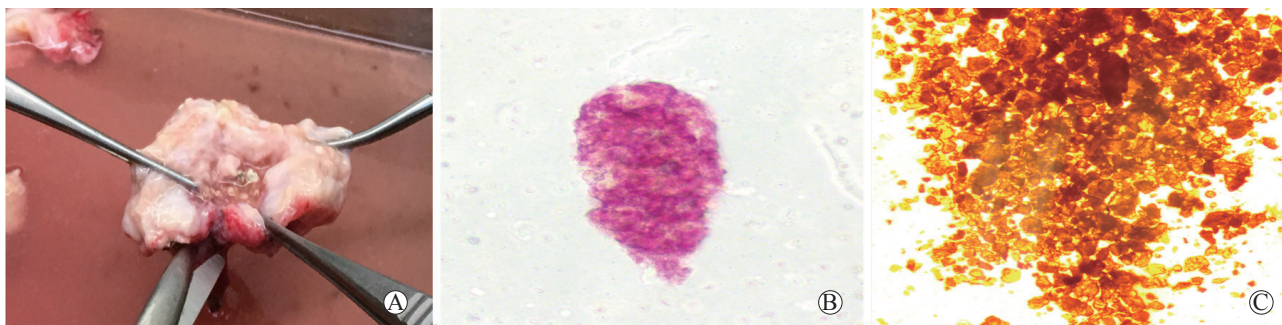
外科手术治疗是难治性慢性胰腺炎患者的重要治疗方法,治疗的主要目的是解除患者的疼痛并尽可能保留胰腺功能,提高患者生活质量。手术治疗方式包括胰腺切除、神经阻断和胰管减压引流等。术前准备时,应充分考虑患者既往腹部手术情况及胰腺炎症程



A 图为 CT 示胰尾部假性囊肿并病灶内出血；B 图为 CT 示胰腺多发钙化并胰管结石；C 图为 MRI 示慢性胰腺炎伴胰管扩张

图 1 本例慢性胰腺炎患者的影像学检查

Figure 1 Imaging examination of the patient with chronic pancreatitis



A 图为患者病胰胰管内充满胰腺结石；B 图为显微镜下的单个胰岛细胞；C 图为显微镜下的泥沙样胰腺结石

图 2 胰岛的分离及纯化

Figure 2 The isolation and purification of islet

度,这些因素对手术难度及手术方式选择有较大影响。TP-IAT 中对胰腺切除要求更严格,大多数观点认为胰腺切除的关键在于保证脾动脉、脾静脉及胃十二指肠动脉的血流,尽量缩短胰腺热缺血时间,在分离标本的最后一步才结扎上述血管血供,从而最大限度保护胰岛细胞<sup>[3]</sup>。此外,手术过程中应尽量保持胰腺被膜的完整性,以利于胰岛分离时灌注胶原酶。本例患者行全胰腺切除时周围组织黏连严重,胰腺质地坚硬,胰管布满结石,胰尾部假性囊肿临近脾门并与结肠、胃后壁黏连,予打开囊肿并小心剥离;肝总动脉与胃十二指肠动脉交汇处黏连,无法分离,予以切除黏连段后重建肝总动脉-肝固有动脉。

自 1977 年美国明尼苏达大学进行了世界上首例 TP-IAT 治疗慢性胰腺炎获得成功,2002 年至 2012 年仅在美国就进行了 900 余例 TP-IAT<sup>[4]</sup>。TP-IAT 治疗慢性胰腺炎的多中心临床研究回顾见表 1<sup>[5-21]</sup>。

目前,开展 TP-IAT 技术的医疗中心在不断增多。接受自体胰岛移植的患者原发病多为各种胰腺良性疾病,如慢性胰腺炎合并顽固性难治性疼痛、胰腺良性

肿瘤、胰腺外伤及家族遗传性胰腺炎,需行胰腺全切除或部分切除。目前还没有专门的研究对 TP-IAT 的禁忌证进行评估。2014 年 PancreasFest 上制定的 TP-IAT 临床治疗指南中明确指出 C 肽阴性糖尿病、1 型糖尿病、已知的胰腺恶性肿瘤、严重的肝脏疾病应列为禁忌证<sup>[22]</sup>。本例患者原发病为酒精性慢性胰腺炎,术前糖耐量异常,无胰岛素抗体及胰岛素抵抗,肝脏情况良好,具备 TP-IAT 手术指征,无明确禁忌证。

TP-IAT 后胰岛功能受多种因素影响,其中胰岛产量是衡量移植手术成功与否的重要指标。美国克利夫兰州立大学胰岛移植研究中心经验显示,患者术前胰腺组织纤维化、腺泡萎缩、炎症和胰岛细胞增生程度均与其术后胰岛产量呈负相关关系,且术前病理改变越严重,术后胰岛产量越低,不依赖胰岛素治疗的机会越小<sup>[15]</sup>。疾病的严重程度、发作频率和持续时间、疼痛的情况、止痛药物使用情况、残存胰岛的功能、患者的年龄等均是 TP-IAT 手术时机的影响因素。大多数研究者认为尽早实施 TP-IAT 可缩短胰岛在炎症中的暴露时间,从而获得更多的胰岛产量,有利于降

表 1 TP-IAT 治疗慢性胰腺炎的多中心临床研究回顾

Table 1 Review of multi-center clinical study of TP-IAT in the treatment of chronic pancreatitis

研究作者	n	移植胰岛量 (IE/kg)	术后 1 年 生存率 (%)	术后 1 年胰岛素 脱离率 (%)	术后 1 年疼痛 缓解率 (%)	术后生活质 量评分
Sutherland DE, et al <sup>[5]</sup>	409	—	98	30	85	改善
Garcea G, et al <sup>[6]</sup>	60	—	—	21.6	90	—
Young MC, et al <sup>[7]</sup>	97	4 308 ± 2 689	100	35	—	—
Wilson GC, et al <sup>[8]</sup>	166	—	94.6	38	73	改善
Ahmad SA, et al <sup>[9]</sup>	45	4 933 ± 520	93	40	72	改善
Argo JL, et al <sup>[10]</sup>	21	1 551 ± 368	100	0	60	—
Takita M, et al <sup>[11]</sup>	17	5 279 ± 571	100	47	65	—
Walsh RM, et al <sup>[12]</sup>	20	3 846 (3 063 ~ 5 430)	100	—	70	改善
Tai DS, et al <sup>[13]</sup>	9	4 899	100	44.4	100	改善
Bellin MD, et al <sup>[14]</sup>	49	—	100	45	46	—
Johnston PC, et al <sup>[15]</sup>	36	3 333 ~ 6 845	94	33	—	—
Savari O, et al <sup>[16]</sup>	10	2 478 (685 ~ 6 002)	100	50	—	—
Dorlon M, et al <sup>[17]</sup>	74	4 114	—	16	—	改善
Dixon J, et al <sup>[18]</sup>	7	—	86	20	—	改善
Galvani CA, et al <sup>[19]</sup>	6	2 301	100	—	100	改善
Fan CJ, et al <sup>[20]</sup>	32	1 325 ± 1 093	100	25	90	—
Solomina J, et al <sup>[21]</sup>	20	2 980 (681 ~ 5 229)	100	53	87	改善

— 为原文未提供数据

低术后糖尿病的发生风险。患者既往手术情况包括胰腺部分切除和侧胰管空肠吻合术，对胰岛产量的影响较大<sup>[7]</sup>。由于胰岛分离步骤中关键的一步是从主胰管灌注胶原酶，因此既往行侧胰管空肠吻合术可降低胰岛的产量，是 TP-IAT 的相对禁忌证。主胰管及分支胰管的胰腺结石也是影响胰岛产量的重要因素，胰管中的结石影响胶原酶灌注，易造成胰腺组织消化不良，胰岛细胞不能从组织中完全分离出来。本病例中影响胰岛产量的因素主要是主胰管及分支胰管中存在大量结石，严重影响了胶原酶的灌注质量，胰腺质地硬韧，膨胀不充分。

TP-IAT 术后最理想的结局是实现腹痛消失并且脱离胰岛素，由于患者胰腺炎症、纤维化程度不同及各医疗中心积累的经验不同，术后患者的受益程度不尽相同。美国明尼苏达大学和英国莱斯特中心的临床资料显示，90% 以上的患者在移植术后可以检测到 C 肽分泌。30% ~ 40% 的患者术后 1 年可以完全停用外源性胰岛素治疗，但仍需终身监测血糖<sup>[23]</sup>。本例患者术后 75 d 未达到脱离胰岛素的理想状态，仍需使用外源性胰岛素维持血糖平稳，但自术后未出现恶性低血糖等严重并发症。患者餐后 C 肽水平为空腹时的 3.66 倍，说明胰腺内分泌功能获得部分恢复。但

胰腺外分泌功能永久性缺失，术后患者需终生进行胰酶替代治疗。

综上所述，TP-IAT 可以减少全胰腺切除后诱发严重糖尿病的风险，是治疗难治性慢性胰腺炎患者的可行性方法。

#### 参考文献：

- [1] 王树森, 崔云峰, 王西墨. 慢性胰腺炎全胰切除联合自体胰岛移植指南解读 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4(6): 321-326. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.001.  
WANG SS, CUI YF, WANG XM. Guide interpretation of chronic pancreatitis with total pancreatectomy combined with autologous islet transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electr Vers), 2016, 4(6): 321-326. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.001.
- [2] WITKOWSKI P, SAVARI O, MATTHEWS JB. Islet autotransplantation and total pancreatectomy [J]. Adv Surg, 2014, 48: 223-233.
- [3] KESSELI SJ, SMITH KA, GARDNER TB. Total pancreatectomy with islet autologous transplantation: the cure for chronic pancreatitis? [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2015, 6: e73. DOI: 10.1038/ctg.2015.2.
- [4] FAZLALIZADEH R, MOGHADAMYEGHANEH Z, DEMIRJIAN AN, et al. Total pancreatectomy and islet

- autotransplantation: a decade nationwide analysis[J]. *World J Transplant*, 2016, 6(1): 233-238. DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.233.
- [5] SUTHERLAND DE, RADOSEVICH DM, BELLIN MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(4): 409-426. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.040.
- [6] GARCEA G, POLLARD CA, ILOUZ S, et al. Patient satisfaction and cost-effectiveness following total pancreatectomy with islet cell transplantation for chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 322-328. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318264d027.
- [7] YOUNG MC, THEIS JR, HODGES JS, et al. Preoperative computerized tomography and magnetic resonance imaging of the pancreas predicts pancreatic mass and functional outcomes after total pancreatectomy and islet autotransplant[J]. *Pancreas*, 2016, 45(7): 961-966. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000591.
- [8] WILSON GC, SUTTON JM, ABBOTT DE, et al. Long-term outcomes after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation: is it a durable operation?[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(4): 659-667. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000920.
- [9] AHMAD SA, LOWY AM, WRAY CJ, et al. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis[J]. *J Am Coll Surg*, 2005, 201(5): 680-687.
- [10] ARGO JL, CONTRERAS JL, WESLEY MM, et al. Pancreatic resection with islet cell autotransplant for the treatment of severe chronic pancreatitis[J]. *Am Surg*, 2008, 74(6): 530-537.
- [11] TAKITA M, NAZIRUDDIN B, MATSUMOTO S, et al. Variables associated with islet yield in autologous islet cell transplantation for chronic pancreatitis[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2010, 23(2): 115-120.
- [12] WALSH RM, SAAVEDRA JR, LENTZ G, et al. Improved quality of life following total pancreatectomy and auto-islet transplantation for chronic pancreatitis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(8): 1469-1477. DOI: 10.1007/s11605-012-1914-6.
- [13] TAI DS, SHEN N, SZOT GL, et al. Autologous islet transplantation with remote islet isolation after pancreas resection for chronic pancreatitis[J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(2): 118-124. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.932.
- [14] BELLIN MD, KERDSIRICHAIRAT T, BEILMAN GJ, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation improves quality of life in patients with refractory recurrent acute pancreatitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(9): 1317-1323. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.02.027.
- [15] JOHNSTON PC, LIN YK, WALSH RM, et al. Factors associated with islet yield and insulin independence after total pancreatectomy and islet cell autotransplantation in patients with chronic pancreatitis utilizing off-site islet isolation: Cleveland clinic experience[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 1765-1770. DOI: 10.1210/jc.2014-4298.
- [16] SAVARI O, GOLAB K, WANG LJ, et al. Preservation of beta cell function after pancreatic islet autotransplantation: university of Chicago experience[J]. *Am Surg*, 2015, 81(4): 421-427.
- [17] DORLON M, OWCZARSKI S, WANG H, et al. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis[J]. *Am Surg*, 2013, 79(7): 676-680.
- [18] DIXON J, DELEGGE M, MORGAN KA, et al. Impact of total pancreatectomy with islet cell transplant on chronic pancreatitis management at a disease-based center[J]. *Am Surg*, 2008, 74(8): 735-738.
- [19] GALVANI CA, RODRIGUEZ RILO H, SAMAMÉ J, et al. Fully robotic-assisted technique for total pancreatectomy with an autologous islet transplant in chronic pancreatitis patients: results of a first series[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 218(3): e73-e78. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.006.
- [20] FAN CJ, HIROSE K, WALSH CM, et al. Laparoscopic total pancreatectomy with islet autotransplantation and intraoperative islet separation as a treatment for patients with chronic pancreatitis[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(6): 550-556. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.5707.
- [21] SOLOMINA J, GOŁĘBIEWSKA J, KIJEK MR, et al. Pain control, glucose control, and quality of life in patients with chronic pancreatitis after total pancreatectomy with islet autotransplantation: a preliminary report[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(10): 2333-2339. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.10.010.
- [22] BELLIN MD, FREEMAN ML, GELRUD A, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest[J]. *Pancreatol*, 2014, 14(1): 27-35. DOI: 10.1016/j.pan.2013.10.009.
- [23] BELLIN MD, FORLENZA GP, MAJUMDER K, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolves pain in young children with severe chronic pancreatitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(3): 440-445. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001314.

(收稿日期: 2018-08-30)  
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)