

# 胰腺癌术后胃排空障碍机制研究进展

季昱东<sup>1</sup> 崔红元<sup>2\*</sup>

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 北京医院 北京 100730

**摘要:** 胰腺癌患者术后常面临胃排空功能障碍这一临床挑战。虽然该并发症本身不直接危及生命,但其持续性存在可能引发系列临床问题:包括机体营养吸收障碍、医疗资源消耗增加以及术后抗肿瘤综合治疗的时机延误等。本文基于循证医学视角,通过系统梳理国际权威文献,重点探讨该并发症的临床机制,围手术期干预策略的最新研究动态,旨在为临床实践提供理论依据,通过实施精准化防治措施促进患者康复进程并保障后续治疗的连续性。

**关键词:** 胃排空障碍; 胰腺癌术后; 机制

胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)作为治疗胰头部恶性肿瘤、十二指肠肿瘤、壶腹周围癌及部分良性病变的标准外科治疗手段<sup>[1]</sup>,其术式自Whipple系统阐述后历经多次改良,衍生出保留幽门的胰十二指肠切除术(PPPD)、腹腔镜及机器人辅助等新型术式。该术式因涉及多器官联合切除及多吻合口重建,具有手术创伤大、技术难度高等特点,术后易并发胰瘘、胆瘘、出血及感染等严重并发症。胃排空障碍(delayed gastric emptying, DGE)作为术后常见功能性并发症,虽相较于出血及胰瘘等危急并发症,其临床进程相对缓和,但显著延长住院周期及肠内营养支持时间。患者长期处于营养代谢失衡状态,可能继发内环境紊乱及免疫功能抑制,严重影响术后康复进程。目前DGE发生机制并不明确,本研究旨在探讨胃排空障碍可能的临床机制,为控制、降低术后胃瘫的发生提供依据,并阐述如何预防胃排空障碍的发生。

## 一、DGE定义及诊断标准

胃排空障碍(delayed gastric emptying, DGE),亦称术后胃瘫综合征(postoperative gastroparesis syndrome, PGS),临床简称为胃瘫。该病症特指腹部外科手术后因非机械性因素所致胃动力功能异常,以胃排空延迟为特征的功能性障碍。其典型临床表现包括进食后恶心呕吐、上腹部饱胀感及消化不良等,多发生于术后饮食过渡阶段,尤其由流质向半流质膳食转换期间。影像学检查可见胃内液体滞留及胃蠕动功能减退等特征性改变。

研究显示<sup>[2]</sup>,DGE是胰十二指肠切除术后最为常见的并发症之一,其发病率在腹部外科术后并发症中居于显著位置。胃排空障碍(DGE)的临床诊断目前尚未形成统一标准体系,其诊断流程主要基于临床表现与多模态辅助检查的综合评估:需通过影像学检查排除胃流出道机械性梗阻因素;观察胃肠减压引流量持续异常(每日超过800ml)且引流时间延长(超过10日);排除水电解质代谢失衡及其他系统性疾病(如糖尿病、甲状腺功能减退)对胃肠动力的继发性影响;结合核素显像技术检测胃排空速率异常减缓;同时排除药物性胃肠动力抑制等干扰因素。为规范临床诊疗及科研标准,国际胰腺外科研究组(ISGPS)于2007年建立分级诊断系统<sup>[3]</sup>,将DGE分为三级:A级(术后4-7日仍需胃肠减压或早期拔管后出现呕吐需重置胃管,术后14日内恢复经口进食)、B级(术后8-14日持续胃肠减压或拔管后不耐受需重置,术后21日内恢复)及C级(术后21日仍无法建立正常进食功能)。值得注意的是,该分级系统在临床实践中存在一定局限性,尤其在胰十二指肠切除术后患者中,因多系统并发症、个体化治疗策略差异等因素,可能导致非DGE病例被纳入A级诊断范畴,客观上造成该病症发生率评估的潜在偏移。

DGE的临床诊断需建立复合型评估体系:鉴于A级诊断标准的临床异质性较高,本研究综合采纳国际胰腺外科研究组(ISGPS)B级及以上分级标准,并结合国内权威诊断框架<sup>[4]</sup>,具体纳入标准包括:①详实的围手术期资料及腹部外科手术史确认;②特征性胃排空延迟症状群(餐后饱胀、腹痛、恶心呕吐等);③术后胃管

\*通讯作者: 崔红元

留置周期超过7日但未达14日,或拔管后因消化道症状(腹胀、呕吐)需胃肠减压重置,或联合胃肠动力药物/中医药干预方案;④持续胃肠减压期间日引流量超过800ml;⑤影像学证据排除机械性梗阻但提示胃内容物潴留;⑥纠正代谢失衡因素(水电解质紊乱、酸碱失衡);⑦排除代谢性疾病(如糖尿病、甲状腺功能减退)等继发性胃动力异常因素;⑧追溯性排除药物性胃肠功能抑制史。

## 二、DGE 发生机制

### (一) 手术应激

胰十二指肠切除术后胃排空障碍的发生机制涉及复杂的神经-体液调控网络紊乱,其病理生理过程主要表现为多重调控环节的级联失衡<sup>[5]</sup>。手术创伤可引发自主神经系统功能重构,具体表现为交感神经系统活性显著上调,通过激活胃壁细胞 $\beta$ -肾上腺素能受体,促使去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质过量释放。此类神经递质不仅直接抑制胃肠平滑肌细胞膜电位震荡,更通过竞争性拮抗胆碱能神经递质传递,导致迷走神经介导的胃底容受性舒张及胃窦推进性收缩协调障碍。在分子层面,此类神经内分泌改变可引发胃起搏细胞(Cajal间质细胞)钙离子通道功能异常,导致胃电慢波节律紊乱及动作电位传导脱耦联<sup>[6]</sup>。同时,手术应激触发的全身炎症反应可通过TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞因子级联反应,抑制胃平滑肌细胞收缩相关蛋白(如肌球蛋白轻链激酶)的磷酸化过程。围手术期心理应激状态还会促使促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)异常分泌,通过中枢-肠脑轴双向调控进一步加剧胃肠运动抑制状态<sup>[7]</sup>。

### (二) 神经因素

胰十二指肠切除术中迷走神经幽门支的结构性离断是导致术后胃动力障碍的重要病理基础。迷走神经作为消化道自主调控的核心通路,其神经纤维分布具有明确的解剖功能分区:幽门支主要负责调控胃窦-幽门-十二指肠运动协调性,通过胆碱能神经递质释放介导胃平滑肌细胞M3型毒蕈碱受体激活,触发钙离子依赖性收缩信号通路<sup>[8]</sup>。手术操作对该神经丛的不可逆性损伤,将导致胃起搏系统(Cajal间质细胞网络)电节律传导紊乱及胃底容受性舒张-胃窦推进性收缩的神经肌肉耦联失调。从神经调控机制分析,迷走神经幽门支的完整性对维持胃电-机械耦联具有双重调节作用<sup>[9]</sup>:一方面通过持续释放乙酰胆碱维持胃窦部平滑肌基础张力,另一方面通过调节NOS/VIP能神经元平衡控制幽门括约肌的周期性

开放。术后胆碱能神经支配的缺失不仅直接削弱胃窦收缩力,更导致胃窦-十二指肠运动失同步化,表现为胃固体食物研磨功能减退及幽门流出阻力异常增高。此外,迷走神经传入纤维的中断还会影响脑肠轴反馈调节,进一步加剧胃动力代偿机制的启动延迟<sup>[10]</sup>。

### (三) 基础疾病

胃排空障碍的发生风险与患者术前基础病理状态密切相关。恶性肿瘤等消耗性疾病患者多存在慢性营养不良,其特征性表现为血浆白蛋白水平显著降低,此类代谢失衡可诱发胃肠壁间质水肿及吻合口组织炎性反应,进而导致胃内容物通过阻力增加<sup>[11]</sup>。低蛋白血症还可通过影响胃肠平滑肌细胞能量代谢,降低其对神经递质的敏感性,从而加剧胃动力抑制状态。糖尿病相关胃动力障碍作为独立危险因素需特别关注<sup>[12]</sup>。长期高血糖环境可诱发自主神经系统退行性病变,导致胃电节律紊乱及胃窦收缩协调性下降。临床研究证实<sup>[13]</sup>,血糖波动与胃排空速率呈负相关,其机制涉及神经传导功能受损及胃肠激素分泌失衡。此外,围手术期应激反应引发的胰高血糖素-皮质醇轴激活,可进一步加重血糖代谢紊乱,形成胃动力抑制的恶性循环。因此,术前系统性评估及血糖精准调控是降低糖尿病相关性胃瘫发生的关键干预策略<sup>[14]</sup>。

### (四) ICC

胃肠动力调控的核心功能单元——Cajal间质细胞(ICC),作为消化道特化的起搏细胞群,在维持胃肠电生理稳态中发挥关键作用。该细胞网络不仅与肠神经系统(ENS)形成突触连接,更通过缝隙连接与平滑肌细胞建立功能耦联,构成完整的胃肠起搏-传导体系<sup>[15]</sup>。ENS作为独立的外周自主调控系统,其内在神经环路可独立完成胃肠动力反射,通过调控ICC电活动驱动平滑肌收缩节律<sup>[16]</sup>。ICC介导的慢波电位是胃肠机械运动的基础电信号,其形成的周期性去极化波决定消化道收缩频率与传播方向。胃动力起搏系统具有明确的空间分布特征,幽门区大弯侧及胃窦部ICC簇构成胃排空的主起搏区域。胰十二指肠切除术中对胃解剖结构的改变,特别是胃大弯侧ICC网络的完整性破坏,将直接导致慢波产生障碍与传导方向紊乱,形成术后胃瘫的病理基础<sup>[17]</sup>。研究证实<sup>[18]</sup>,胃肠动力障碍性疾病(如慢传输型便秘)普遍存在ICC密度下降与ENS结构退变,这从临床角度验证了ICC-ENS-平滑肌三联体结构完整性的重要意义。

### （五）消化道激素作用

胃泌素（Gastrin, Gas）是由胃窦及十二指肠近端G细胞分泌的多功能胃肠肽类激素<sup>[19]</sup>。其生理作用除经典促胃酸分泌及黏膜营养效应外，对消化道运动调控具有双向调节特性：通过激活肠神经系统（ENS）胆碱能通路增强胃体环形肌收缩幅度，同时抑制幽门括约肌张力。临床观察显示<sup>[20]</sup>，胃癌根治术对胃窦-十二指肠解剖结构的破坏将显著降低Gas合成水平，这种激素分泌缺陷与术后胃电节律紊乱存在明确相关性<sup>[21]</sup>。胃动素（Motilin, MTL）作为消化间期运动调控的核心介质，主要由十二指肠及近端空肠Mo细胞周期性分泌。其通过特异性受体激活可诱导移行性复合运动（MMC）Ⅲ相特征性收缩模式，表现为胃窦强力蠕动及小肠分节运动增强，从而加速食糜排空并完成肠道自洁功能<sup>[22]</sup>。胰十二指肠切除术后MTL分泌源的解剖性缺失，将直接导致消化间期运动复合波振幅降低与传播节律紊乱，形成胃内容物滞留的病理生理基础<sup>[23]</sup>。

### （六）术后并发症

胰十二指肠切除术因其复杂的解剖重建及多吻合口技术特点，术后常并发胰瘘、胆瘘、腹腔出血等严重并发症，这些病理状态通过多途径交互作用增加胃排空障碍（DGE）发生风险<sup>[24]</sup>。胰瘘引发的自体消化效应可导致胰腺周围组织坏死，诱发局限性腹膜炎并激活交感-肾上腺髓质系统，这种神经内分泌紊乱状态促使胃壁细胞分泌抑制性递质，显著降低胃窦蠕动频率<sup>[25]</sup>。胰胆瘘形成的炎性渗出物不仅诱发腹腔广泛粘连，严重者可进展为机械性肠梗阻，同时局部炎性介质释放直接抑制胃肠平滑肌电活动，形成多因素叠加的胃动力障碍模式<sup>[26]</sup>。腹腔感染以革兰阴性杆菌为主，其释放的内毒素可通过门脉系统诱发全身炎症反应综合征。动物实验证实内毒素血症可导致胃慢波节律紊乱伴小肠动力代偿性亢进<sup>[27, 28]</sup>，其作用机制涉及一氧化氮介导的平滑肌收缩抑制过程<sup>[29]</sup>。这种消化道不同节段动力失衡状态，进一步加剧术后胃肠功能恢复的复杂性。

### （七）手术时长

胰十二指肠切除术的手术时长参数受多重变量影响，包括肿瘤的解剖定位特征、毗邻血管浸润程度，以及术者专业技术水平。手术团队的操作效能与其对胰腺周围三维解剖关系的认知深度、显微外科操作精度显著相关，经验丰富的术者能通过精准解剖平面分离及高效止血技术显著缩短手术时间，从而降低术后胃动力障碍的发生

风险。该术式固有的操作复杂性体现在多象限联合切除及多层消化道重建过程中，由于胰腺区域所在的解剖位置及其与门静脉系统的紧密毗邻关系，手术时长的增加往往与操作复杂程度呈正相关。延长的手术暴露时间将导致以下病理生理改变：①术中失血量增加诱发血流动力学紊乱，促使交感神经兴奋性持续升高；②反复牵拉操作加剧腹膜后神经丛机械性损伤；③持续性体液丢失引发胃肠壁血流灌注不足，导致黏膜屏障完整性破坏；④浆膜下间质水肿及炎性介质蓄积共同造成神经肌肉信号传导阻滞。这些叠加效应最终形成胃电节律紊乱与机械收缩减弱的恶性循环，构成术后胃排空障碍的病理基础。有研究指出<sup>[30]</sup>，在调整术者年手术量（>20例/年）后，手术时长与DGE的关联性消失（ $P=0.22$ ），提示手术效率而非绝对时长是DGE的关键调控因素，提出“有效手术时间”（切除阶段时长）比总时长更具预测价值。

### 三、DGE的预防

胃排空障碍的预防需贯穿围手术期全程管理，其核心策略包括术前多维评估与功能优化、术中精准操作及损伤控制、术后系统化干预三个维度。术前应通过标准化营养评估与代谢调控改善患者基础状态，同时应用心理干预缓解手术应激反应；术中需基于膜解剖理论选择合理术式，运用显微外科吻合技术减少胃肠牵拉损伤，并通过目标导向液体管理维持组织灌注稳态。术后早期启动肠内营养支持联合胶体补充，动态调控血糖波动及消化液分泌水平，适时应用生长抑素类似物降低胰酶活性，配合阶梯性胃管理方案促进胃肠功能恢复。对于存在糖尿病等基础疾病患者，需建立个体化血糖监控体系，避免代谢紊乱加重胃肠动力障碍。此外，术者经验与团队配合质量直接影响手术时效控制，熟练的解剖分离技巧可显著降低血管神经损伤风险，缩短缺血性损伤对胃肠电生理节律的影响时长。上述综合干预措施通过降低组织水肿、改善神经传导、维持黏膜屏障等多途径协同作用，形成对胃动力恢复的良性促进机制。

### 四、总结和展望

DGE是一种在胰腺癌手术后常见的功能性障碍，其具体病因尚未彻底阐明，受多种因素影响。其中涉及自主神经损伤、炎性微环境失衡及代谢紊乱等多因素协同作用。手术操作导致的迷走神经离断直接破坏胃电节律，而吻合口水肿、交感神经过度激活及腹腔感染进一步抑制胃肠动力。当前临床防治面临诊断标准不统一、干预措施碎片化等挑战，需建立基于电生理特征与影像学评

估的动态管理体系。未来研究应聚焦以下方向：①开发整合人工智能的风险预测模型，实现高危患者术前精准筛选；②优化术中神经保护技术及微创术式，减少机械性损伤；③构建非药物性胃肠功能康复方案，如生物反馈电刺激联合早期肠内营养；④针对代谢性疾病患者制定个体化血糖-胃肠动力联合调控路径。技术创新方面，可降解胃支架及靶向缓释系统为顽固性DGE提供新思路。临床实践需推进多中心协作，明确术式改良与并发症的关联性，并制定分级管理共识，规范药物序贯治疗原则。通过整合精准外科技术与围术期系统化管理，有望推动DGE防治从经验性处置向循证医学模式转型，提升患者术后康复质量。

### 参考文献

- [1]Walter D, Schnitzbauer A A, Schulze F, 等. The diagnosis and treatment of ampullary carcinoma[J]. Deutsches Arzteblatt International, 2023, 120(43): 729-735.
- [2]Riediger H, Makowiec F, Schareck W D, 等. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy is strongly related to other postoperative complications[J]. Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 2003, 7(6): 758-765.
- [3]Wente M N, Bassi C, Dervenis C, 等. 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.
- [4]秦新裕, 刘凤林. 术后胃瘫的诊断与治疗[J]. 中华消化杂志, 2005 (7): 441-442.
- [5]Bragg D, El-Sharkawy A M, Psaltis E, 等. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management[J]. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 2015, 34(3): 367-376.
- [6]Ogawa A, Mochiki E, Yanai M, et al. Interdigestive migrating contractions are coregulated by ghrelin and motilin in conscious dogs[J]. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2012, 302(2): R233-241.
- [7]孟凡宇, 陈金明, 史赢. 胰十二指肠肠切除术后胃排空延迟相关因素分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18 (9): 692-694+700.
- [8]Søfteland E, Brock C, Frøkjær J B, 等. Rectal sensitivity in diabetes patients with symptoms of gastroparesis[J]. Journal of Diabetes Research, 2014, 2014: 784841.
- [9]Camilleri M, Chedid V, Ford A C, 等. Gastroparesis[J]. Nature Reviews. Disease Primers, 2018, 4(1): 41.
- [10]Phillips L K, Deane A M, Jones K L, 等. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus[J]. Nature Reviews. Endocrinology, 2015, 11(2): 112-128.
- [11]Hirao M, Fujitani K, Tsujinaka T. Delayed gastric emptying after distal gastrectomy for gastric cancer[J]. Hepato-Gastroenterology, 2005, 52(61): 305-309.
- [12]林锡汉, 庄丹, 刘金炎, 等. 围手术期患者低蛋白血症与胃瘫的相关性研究[J]. 海南医学, 2012, 23 (12): 27-29.
- [13]Fraser R J, Horowitz M, Maddox A F, 等. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 1990, 33(11): 675-680.
- [14]姜薇, 马秀萍, 张芬茹, 等. 胃排空与糖尿病胃瘫[J]. 陕西医学杂志, 1997 (6): 366-367.
- [15]Thunberg L. Interstitial cells of cajal: Intestinal pacemaker cells?[J]. Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology, 1982, 71: 1-130.
- [16]Takaki M. Gut pacemaker cells: The interstitial cells of cajal (ICC)[J]. Journal of Smooth Muscle Research = Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi, 2003, 39(5): 137-161.
- [17]Serio R, Huizinga J D, Barajas-Lopez C, 等. Interstitial cells of cajal and slow wave generation in canine colonic circular muscle[J]. Journal of the Autonomic Nervous System, 1990, 30 Suppl: S141-143.
- [18]舒磊, 蔡志阳, 刘曜安, 等. Cajal间质细胞与慢传输型便秘的相关机制研究进展[J]. 中国医刊, 2024, 59 (7): 720-723.
- [19]Xu L, Gao S, Guo F, 等. Effect of motilin on gastric distension sensitive neurons in arcuate nucleus and gastric motility in rat[J]. Neurogastroenterology and Motility, 2011, 23(3): 265-270, e120-121.
- [20]Goyal R K, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying[J]. Neurogastroenterology and Motility, 2019, 31(4): e13546.
- [21]王茂, 代引海, 邱春丽, 等. 胃癌手术前后胃动

素及胃泌素水平变化的研究[J].河南科技大学学报(医学版), 2014, 32(4): 251-252.

[22]Boivin M, Bradette M, Raymond M C, 等. Mechanisms for postprandial release of motilin in humans[J]. Digestive Diseases and Sciences, 1992, 37(10): 1562-1568.

[23]Glowka T R, Webler M, Matthaei H, 等. Delayed gastric emptying following pancreatoduodenectomy with alimentary reconstruction according to Roux-en-Y or Billroth-II[J]. BMC surgery, 2017, 17(1): 24.

[24]Dockray G, Dimaline R, Varro A. Gastrin: Old hormone, new functions[J]. Pflugers Archiv: European Journal of Physiology, 2005, 449(4): 344-355.

[25]Schaible A, Brenner T, Hinz U, et al. Significant decrease of mortality due to anastomotic leaks following esophageal resection: Management makes the difference[J]. Langenbeck's Archives of Surgery, 2017, 402(8): 1167-1173.

[26]Tee M C, Croome K P, Shubert C R, et al. Laparoscopic pancreatoduodenectomy does not completely mitigate increased perioperative risks in elderly patients[J]. HPB, 2015, 17(10): 909-918.

[27]Jennings G L, 徐鹏远. 内毒素对胃肠通过时间及肠通透性的作用[J]. 中国临床营养杂志, 1998(2): 49-54.

[28]史洪涛, 冷恩仁, 陈东风. 胃肠动力与肠源性内毒素血症关系的动物实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2001(10): 1249-1250.

[29]Wirthlin D J, Cullen J J, Spates S T, 等. Gastrointestinal transit during endotoxemia: The role of nitric oxide[J]. The Journal of Surgical Research, 1996, 60(2): 307-311.

[30]Joshua D. Beane, Michael L. Kendrick, Mark J. Truty, et al. "Operative Time in Pancreaticoduodenectomy: Does Surgeon Experience Modify the Impact on Outcomes?" [C]. Annals of Surgery, 2023: e345-e353.