

- 教学工具的价值[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2008, 2(1):39-61.
- 6 徐秀敏, 刘双凤, 王 水, 等. 中医特色促醒疗法与护理对高血压脑出血开颅术后昏迷患者的促醒作用[J]. 新中医, 2018, 50(1):126-130.
- 7 薛 春. 综合性护理干预对高血压脑出血患者促醒效果和生存质量的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(8):133-134.
- 8 兰火连. 提高高血压脑出血患者促醒效果和生存质量的护理干预研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(28):85-87,91.
- 9 李 娟. 高血压脑出血104例护理体会[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(3):256-257.
- 10 曾巧红. 促醒护理对重型颅脑手术患者昏迷时间及预后的影响[J]. 临床护理杂志, 2016, 15(3):49-50.
- [收稿日期 2019-10-25][本文编辑 刘京虹 潘洪平]

新进展综述

脂肪胰诊断及其临床意义的研究进展

林海萍(综述), 俞世安(审校)

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(编号:2018ZD052); 金华市科技计划项目(编号:2018-3-001a)

作者单位: 310000 杭州, 浙江大学医学院普外科(林海萍); 321000 浙江, 浙江大学金华医院肝胆胰外科(俞世安)

作者简介: 林海萍(1994-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝胆胰外科疾病的诊治。E-mail:1219778655@qq.com

通讯作者: 俞世安(1970-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肝胆胰脾外科疾病的诊治。E-mail:ysa513@hotmail.com

[摘要] 近年来研究发现脂肪胰(fatty pancreas, FP)主要表现为胰腺实质细胞内外的脂肪积聚。目前临床上对其主要有超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振(magnetic resonance, MR)等多种诊断方法。临床研究还发现其与糖尿病、胰腺肿瘤等多种疾病相关。该文主要对其临床诊断及临床意义作一综述。

[关键词] 脂肪胰; 胰腺炎; 胰腺肿瘤

[中图分类号] R 657.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0679-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.28

Advances in the diagnosis of fatty pancreas and its clinical significance LIN Hai-ping, YU Shi-an. Department of General Surgery, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310000, China

[Abstract] Fatty pancreas(FP) is proposed and studied in recent years, whose main manifestations are that fat accumulates inside and outside the cells of pancreatic parenchyma. Currently, it is clinically diagnosed by ultrasound, computed tomography(CT), magnetic resonance(MR) and other methods and has been found to be associated with diabetes, pancreatic cancer and other diseases in clinical studies. In this paper, we review the researches of its clinical diagnosis and clinical implications.

[Key words] Fatty pancreas(FP); Pancreatitis; Pancreatic neoplasms

肥胖、糖尿病、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗会引起胰腺脂质沉积,从而形成脂肪胰(fatty pancreas, FP)。脂肪浸润的胰腺发生氧化应激和脂质过氧化,会产生胰腺细胞的炎症坏死和纤维化。目前临床上诊断FP的主要方法有超声、CT、MR等。同时,FP与糖尿病、胰腺炎、胰腺肿瘤等疾病的关系不断被发现。本文主要对FP的诊断及其临床意义的研究进展进行综述,为临床早发现、早诊断、早治疗FP

提供参考依据。

1 FP的发现与命名

胰腺重量与体重的关系首先由Schaefer^[1]在1926年报道。随后在1933年,Ogilvie^[2]在尸检中发现,肥胖者与非肥胖者的胰腺脂肪含量存在差异(9% vs 17%)。1978年,Olsen^[3]在394例尸检中进一步证实胰腺脂肪含量与体重之间存在密切联系。目前,随着肥胖人数的迅速增加,人们日益关注肥胖

相关的疾病如高血压、2型糖尿病、代谢综合征和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等。胰腺内脂肪积聚作为与肥胖关系密切的一种疾病,引起人们越来越多的注意。由于缺乏统一的术语,当前国内外对其命名主要有“脂肪胰(fatty pancreas, FP)”、“胰腺脂肪变性(pancreatic steatosis)”、“胰腺脂肪替代(pancreatic fat replacement)”、“胰腺脂肪浸润(pancreatic fat infiltration)”、“脂瘤性假性肥大(lipomatous pseudohypertrophy)”和“非酒精性脂肪性胰病(non-alcoholic fatty pancreas disease, NAFPD)”等。Smits和van Geenen^[4]总结了这些常见的命名方式并提出了它们的定义及适用范围。

2 FP的临床诊断

2.1 组织学检查诊断 通过活检获得的组织学检查结果被认定为诊断FP的金标准。胰腺内脂肪的分布可呈均一或非均一,Matsumoto等^[5]将不均匀胰腺脂肪浸润分为4种亚型。对于FP的组织学诊断与分级标准,国内外尚缺乏统一定论。Olsen^[3]提出基于每个显微镜视野下脂肪细胞百分比的胰腺脂肪沉积评分(Pancreatic Lipomatosis Score, PLS):(1)1组:≥51%;(2)2组:≥26%;(3)3组:≥15%;(4)4组:≥8%。随后PLS经过修订,增加了<8%组与>75%组,并且将小叶内脂肪、小叶间脂肪与小叶内外脂肪分布分别评分,但PLS仍需要进一步临床验证^[4]。值得注意的是,因为脂肪在胰腺内并非完全均匀分布,因此可能出现活检结果与胰腺内实际脂肪含量不一致的情况^[5]。胰腺活检(通过细针穿刺或术中活检获得)的有创性也限制了它在临床中的常规应用。

2.2 影像学检查诊断

2.2.1 超声检查诊断 超声是临床中对胰腺病变的常规筛查方法,相比于胰腺邻近的其他实质器官,如肝脏和肾脏,FP表现为高回声。临床中应用最多的是经腹超声,通过将胰腺与肝脏的回声进行比较,当肝脏回声较高时(如脂肪肝等),则可以将胰腺与肾脏回声进行比较,由于胰腺和肾脏不能在同一个声窗内进行比较,需要通过肝脏进行肝-肾与肝-胰之间间接比较,过程比较繁琐。同时由于胰腺位于腹膜后间隙,腹部脂肪与肠道内气体会对胰腺造成遮挡,且在超声下,胰腺纤维化也可表现为高回声,其与胰腺脂肪浸润的鉴别有一定难度。这些缺点限制了经腹超声对于FP诊断的应用。内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)也可用于诊断FP。Sepe等^[6]通过回声强弱、主胰管清晰度及胰腺实质内“胡椒盐征”(“salt and pepper” appearance)将EUS下的FP

分为4级。相比经腹超声,EUS下还能进行细针穿刺及细胞学检查,但它是一项侵入性检查,并且和经腹超声一样依赖于检查者的水平。

2.2.2 CT检查诊断 在CT中,相对邻近的脾脏FP表现为低密度。对于FP的诊断,不用对比剂的CT检查更为合适,因为使用对比剂时,脂肪间的正常胰腺实质可能会表现为对比增强,以及局限性的胰腺脂肪浸润会近似于实质肿块,容易造成误诊。目前CT诊断FP时往往使用亨氏单位(Hounsfield units)^[7],通过与脾脏对比来显示胰腺的密度衰减程度,但胰腺的诊断标准并没有一个确定的临界值。最近的研究^[8]表明,使用CT对胰腺手术患者进行术前评估,可以预测临床预后结局如术后胰瘘和术后病死率等。

2.2.3 MR检查诊断 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在诊断FP时具有灵敏度和安全性高及无辐射暴露风险等优势。在多项研究中显示其对FP的诊断准确性与组织学检查相近^[9]。磁共振波谱成像(magnetic resonance spectrum, MRS)是利用磁共振化学位移现象来测定组成物质的分子成分的一种检测方法,MRS被推荐为胰腺脂肪增多的诊断标准及作为胰腺脂肪含量的替代标志物^[10]。磁共振质子密度脂肪分数成像(magnetic resonance imaging-proton density fat fraction, MR-PDFF)被认为是测量组织内脂肪含量有效的方法,但是它目前在胰腺脂肪含量测定中的使用仍不多,仅在少数研究^[11]中有所报道。基于回声不对称和最小二乘估计的迭代分解-MRI(iterative decomposition with echo asymmetry and least squares estimation-magnetic resonance imaging, IDEAL-MRI)技术是一项新兴技术。有报道^[12]指出其具有更高的空间分辨力和更短的成像时间,可能更适合于临床应用。

3 FP的临床意义

3.1 FP与2型糖尿病的关系 随着老龄化,超重及肥胖人口的增多,2型糖尿病的患病人数正在急剧增加。胰岛素抵抗及胰岛功能下降是糖尿病发生发展的重要原因,而糖尿病研究中的一个重要问题就是研究胰腺脂肪含量增加是否是2型糖尿病的风险因素。体外实验及动物试验^[13]已证明胰腺脂肪含量增加可造成β细胞的脂肪毒性及导致其脂性凋亡,从而使β细胞的功能减弱及丧失。有研究^[14]指出,在糖尿病前期(空腹血糖受损及糖耐量受损)的患者中,胰岛素分泌与胰腺脂肪含量呈负相关。也有报道^[15]指出在非糖尿病患者中,胰腺脂肪含量

与 β 细胞功能呈负相关。胰腺脂肪含量增加可能还会加重糖尿病并发症的严重程度。有报道^[16]指出胰腺脂肪样变与2型糖尿病的糖尿病性视网膜病变相关。然而,FP与2型糖尿病之间的关系尚有争议,有报道^[17]指出使用高糖钳夹实验并未发现胰腺脂肪含量与胰岛 β 细胞在血糖调节功能上的关系。糖尿病患者的胰腺脂肪含量与 β 细胞受损程度无关,发生糖尿病后,是其他因素而非FP进一步损害胰岛 β 细胞功能。目前关于FP与胰岛 β 细胞功能的关系存在3种假说:(1)胰岛 β 细胞内增加的甘油三酯会通过脂肪毒性等机制引起它们的功能障碍;(2)胰腺实质细胞间的脂肪细胞会对 β 细胞造成影响;(3)FP与2型糖尿病并无直接联系,它们都是由于肥胖造成的。总之,FP与2型糖尿病之间的关系,仍需要更深入的研究及更多的证据。

3.2 FP与胰腺外分泌功能的关系 胰腺外分泌功能障碍会导致慢性腹泻、脂肪痢、体重减轻及营养不良等症状的发生。目前关于FP与胰腺外分泌功能的报道并不多。虽然理论上,胰腺实质细胞内脂肪堆积会造成外分泌功能下降,但目前的观点认为即使大部分胰腺外分泌组织(90%)被破坏,也不会对胰腺的外分泌功能造成影响^[18]。胰腺脂肪浸润导致胰腺外分泌功能障碍更多出现在Johanson-Blizzard综合征、Shwachman-Diamond综合征等先天性遗传综合征引起的胰腺脂肪浸润和胰腺脂肪完全替代的极端案例中^[19]。

3.3 FP与胰腺炎的关系 急性胰腺炎的发生与严重程度与肥胖及代谢综合征密切相关。Mathur等^[20]提出,正如NAFLD患者会发展为非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),非酒精性脂肪胰(non-alcoholic fatty pancreatic disease, NAFPD)患者也可能会发展为非酒精性脂肪胰腺炎(non-alcoholic pancreatitis, NASP)。NASP的存在目前还未得到证实,但越来越多的证据表明,由于胰腺脂肪产生促炎脂肪因子与细胞因子[如瘦素、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子等],可导致胰腺炎症的发生^[21]。体外实验^[22]发现胰腺脂肪产生的不饱和脂肪酸有促炎症作用,并且会造成胰腺实质细胞坏死。FP的严重程度与急性胰腺炎患者严重程度、病死率和全身并发症相关。FP对慢性胰腺炎的发生发展可能也有影响。有报道^[23]指出,在EUS检查发现的FP中,由于高甘油三酯血症造成的慢性微损伤,可能与慢性胰腺炎有关,并可能引起胰管结石。

3.4 FP与胰腺肿瘤的关系 有学者^[24]通过CT测量发现胰腺脂肪含量与导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)有显著相关性。胰腺小叶内与小叶外胰腺脂肪浸润与胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN)有关。Takahashi等^[25]通过研究行胰十二指肠切除术的非胰腺导管细胞癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)患者与其非肿瘤部分,证明胰腺脂肪浸润参与了人与动物胰腺癌的发生发展。关于FP引起胰腺癌的机制,目前的观点有:脂肪细胞通过分泌及释放激素、脂肪细胞因子、促炎因子及氧化应激等促进了胰腺肿瘤的发生发展。在NAFLD、肝硬化、肝癌的发展过程中,非酒精性FP会进展为非酒精性胰腺炎,进而发展为胰腺纤维化,最后导致胰腺恶性肿瘤^[20]。但不同于NAFLD中脂肪浸润往往发生在肝细胞内,非酒精性FP患者的脂肪浸润可以发生在胰腺细胞内,也可以以脂肪细胞的形式存在于胰腺小叶内及小叶间。但是,目前的证据尚不能明确胰腺肿瘤患者的胰腺脂肪浸润是一原发过程,亦或是由于胰腺肿瘤引起的胰管堵塞所导致的胰腺实质细胞萎缩,从而被胰腺脂肪取代的继发过程。因此在FP引起胰腺癌的具体分子机制与细胞通路方面,仍需要大量的基础研究。

3.5 FP与胰痿的关系 临床普遍认为术后胰痿的发生与患者自身因素(如高龄、低蛋白血症、急诊手术、胰腺质地、胰管直径等)、手术相关因素(如胰腺残端处理及吻合方式等)以及术后处理(应用生长抑素等)有关。目前发现,胰痿的发生与术前FP的存在相关,FP是术后胰痿的风险因素,FP与胰痿的关系已被研究^[26]证实。当胰腺中脂肪组织含量 $>10\%$ 时,会显著增加胰痿的发生风险,但FP是否通过影响胰腺质地,使胰腺质地变软,来增加胰痿的发生率,仍存在争论。有报道^[26]指出,胰腺脂肪含量比胰腺质地软硬更能预测术后胰痿的发生率。因为术后胰痿会对患者的预后造成一定影响,有研究^[8]指出可以通过术前CT或MRI评估与术中病理评估胰腺脂肪浸润程度来评价如胰十二指肠切除术等手术的预后情况。

4 结语

总之,就像脂肪肝在临床上普遍引起关注一样,FP也越来越受到临床的重视。可通过超声、CT、MR、活检等多种方式对其进行诊断。FP在糖尿病、胰腺炎、胰腺肿瘤、术后胰痿中的临床意义也不断被发现^[27]。但目前国内外对其命名及诊断标准仍缺

乏统一的标准,对其发病机制、治疗方式也缺乏足够的认识。因此,期待今后 FP 的基础研究及临床研究得到进一步加强。

参考文献

- Schaefer JH. The normal weight of the pancreas in the adult human being-A biometric study[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 1926, 32(2): 119 - 132.
- Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity[J]. *J Pathol Bacteriol*, 1933, 37(3): 473 - 481.
- Olsen TS. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 1978, 86A(5): 367 - 373.
- Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(3): 169 - 177.
- Matsumoto S, Mori H, Miyake H, et al. Uneven fatty replacement of the pancreas; evaluation with CT[J]. *Radiology*, 1995, 194(2): 453 - 458.
- Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(5): 987 - 993.
- Kim SY, Kim H, Cho JY, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications[J]. *Radiology*, 2014, 271(1): 104 - 112.
- Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(1): 139 - 145.
- Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI; comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques[J]. *Invest Radiol*, 2008, 43(5): 330 - 337.
- Lingvay I, Esser V, Legendre JL, et al. Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 4070 - 4076.
- Idilman IS, Tuzun A, Savas B, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Abdom Imaging*, 2015, 40(6): 1512 - 1519.
- Hu HH, Smith DL Jr, Nayak KS, et al. Identification of brown adipose tissue in mice with fat-water IDEAL-MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(5): 1195 - 1202.
- Zhao ZZ, Xin LL, Xia JH, et al. Long-term High-fat High-sucrose Diet Promotes Enlarged Islets and β -Cell Damage by Oxidative Stress in Bama Minipigs[J]. *Pancreas*, 2015, 44(6): 888 - 895.
- Heni M, Machann J, Staiger H, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance; a nuclear magnetic resonance study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(3): 200 - 205.
- Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Pancreatic fat content and beta-cell function in men with and without type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(11): 2916 - 2921.
- Jeong JS, Kim MK, Han KD, et al. The Association between Pancreatic Steatosis and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(5): 425 - 432.
- Chen DL, Liess C, Poljak A, et al. Phenotypic Characterization of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4082 - 4091.
- DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 1973, 288(16): 813 - 815.
- Hellara O, Saad J, Ben Chaabene N, et al. Diffuse primary fat replacement of the pancreas; an unusual cause of steatorrhea[J]. *Tunis Med*, 2013, 91(5): 359 - 360.
- Mathur A, Marine M, Lu D, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease[J]. *HPB (Oxford)*, 2007, 9(4): 312 - 318.
- Acharya C, Cline RA, Jaligama D, et al. Fibrosis reduces severity of acute-on-chronic pancreatitis in humans[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 466 - 475.
- Della Corte C, Mosca A, Majo F, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease; more than ectopic fat[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(5): 656 - 662.
- Melitas C, Meiselman M. Metabolic Pancreatitis: Pancreatic Steatosis, Hypertriglyceridemia, and Associated Chronic Pancreatitis in 3 Patients with Metabolic Syndrome[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(2): 331 - 336.
- Kashiwagi K, Seino T, Fukuhara S, et al. Pancreatic Fat Content Detected by Computed Tomography and Its Significant Relationship With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm[J]. *Pancreas*, 2018, 47(9): 1087 - 1092.
- Takahashi M, Hori M, Ishigamori R, et al. Fatty pancreas; A possible risk factor for pancreatic cancer in animals and humans[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3013 - 3023.
- Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy[J]. *Surgery*, 2010, 148(1): 15 - 23.
- 田景绘, 唐艳霞. 非酒精性脂肪性肝病与原发性肝癌相关性探讨[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(8): 771 - 776.

[收稿日期 2019-02-17][本文编辑 潘洪平 韦颖]