

重症急性胰腺炎相关十二指肠瘘的预测模型构建

单荻, 虞洪*

绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴 312000

DOI:10.61369/MRP.2026010038

摘 要 : 急性胰腺炎作为普外科常见的急腹症之一, 全球年发病率呈逐年上升趋势, 达 (34–50) /10 万, 其中约 15%–20% 进展为重症急性胰腺炎, 这部分患者中十二指肠瘘的发生率高达 5%–8%, 成为延长住院时间、增加病死率的核心危险因素。现有的胰腺炎预后评分系统存在滞后于病情、缺乏特异性、预测准确性率不高等不足, 急需开发针对胰腺炎疾病严重程度及相关并发症的可靠预测系统。

关 键 词 : 胰腺炎; 十二指肠瘘; 预测模型

Construction of A Predictive Model for Duodenal Fistula Related to Severe Acute Pancreatitis

Shan Di, Yu Hong*

College of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing, Zhejiang 312000

Abstract : Acute pancreatitis, as one of the common acute abdominal conditions in general surgery, has a global annual incidence rate that has been increasing year by year, reaching (34–50) per 100,000. Among them, approximately 15%–20% progress to severe acute pancreatitis. The incidence of duodenal fistula in these patients is as high as 5%–8%, which has become a core risk factor for prolonging hospital stay and increasing mortality. The existing prognostic scoring systems for pancreatitis have shortcomings such as lagging behind the disease condition, lacking specificity, and having a low prediction accuracy rate. There is an urgent need to develop a reliable prediction system for the severity of pancreatitis and related complications.

Keywords : pancreatitis; duodenal fistula; predictive model

一、研究方法

(一) 资料收集

本研究是对浙江大学附属邵逸夫医院重症急性胰腺炎诊治中心的十二指肠瘘患者的一项回顾性研究, 收集了2016年3月——2025年6月包括普外科、消化内科、ICU收治的400例急性胰腺炎患者的资料, 收集患者的一般情况、基础疾病史、入院后48h内实验室检查结果、APACHEII、SOFA、Marshall评分、患者住院期间所施行的治疗方式、患者十二指肠瘘的原因、患者十二指肠瘘的发生部位、患者住院期间是否发生死亡、患者是否在胰腺炎早期 (<2周) 进行外科干预、患者入院后是否早期行肠内营养 (入院后48h内)、患者住院期间是否发生坏死感染。

1. 纳入标准: (1) 符合急性胰腺炎诊断标准, 即符合发生典型的上腹部疼痛、影像学检查提示胰腺炎症、血中淀粉酶或脂肪酶高于正常值3倍这三项依据中的两项。(2) 通过影像学检查证实存在胰腺坏死。

2. 排除标准: (1) 患有恶性肿瘤的患者。(2) 孕妇。(3) 16岁以下的儿童。(4) 既往或入院时患有十二指肠器质性疾病及有十二指肠手术史的患者。(5) 慢性胰腺炎急性发作患者。(6) 外院转入病例资料不完善者。

(二) 统计学分析

使用 SPSS (v.27.0) 软件和 R (v.4.4.3) 软件进行统计学分

析。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。正态性分布数据以平均 \pm 标准差表示, 两组间比较采用 t 检验进行比较。偏态数据以四分位数间距 (Q1, Q3) 和中位数表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 检验进行比较。分类资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。使用 R (v.4.4.3) 软件中的 createDataPartition 函数将研究人群按照 7:3 比例随机拆分为训练集和验证集。在训练集中应用 LASSO 回归进行 ANP 相关十二指肠瘘的独立危险因素的筛选, 将筛选得到的独立危险因素应用 R (v.4.4.3) 软件中的 nomogram 函数制作列线图预测模型, 采用 Bootstrap 重抽样法进行内部验证。使用 roc 相关函数绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线, 并使用 auc 相关函数计算 AUC 评估预测模型的区分度; 使用 calibrate 函数绘制校准曲线评估预测模型的校准度, 使用 hoslem.test 函数进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。

二、研究结果

(一) 训练集人群和验证集人群临床资料比较

将所有研究对象 (N=400) 按照 7:3 的比例随机划分为训练集和验证集, 训练集共 280 例患者, 验证集共 120 例患者, 两组人群

在是否发生十二指肠瘘、年龄、性别、住院期间是否入ICU、是否患有高血压、是否患有糖尿病、BMI、APACHEII评分、SOFA评分、Marshall评分、降钙素原、白蛋白、C反应蛋白、血细胞比容、CT严重指数评分、是否发生坏死感染、是否发生门静脉或肠系膜静脉血栓形成、是否行早期肠内营养、是否行早期肠内营养、是否行早期干预等变量，经过分析，差异均无统计学意义。（ $p>0.05$ ）。

（二）LASSO回归分析筛选变量

在训练集人群中，使用LASSO回归分析进行变量筛选的回归系数路径图和交叉验证曲线如图2-1和图2-2所示。为使模型拟合效果良好，经过交叉验证，选择最小均方误差（图2-2左侧纵向虚线）时对应的 λ 。通过LASSO回归分析，共获得3个变量作为构建坏死性胰腺炎相关十二指肠瘘预测模型的独立危险因素，分别是坏死感染、发生胰头坏死和早期干预。

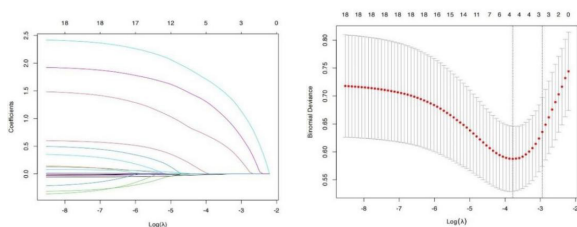
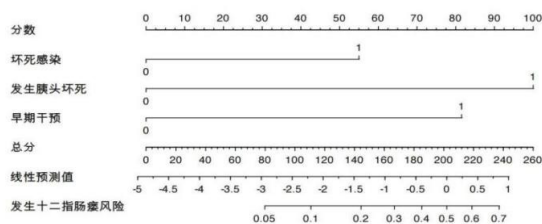


图2-1 LASSO回归系数路径图

图2-2 LASSO回归交叉验证曲线

（三）列线图预测模型的建立（见图3）



（四）列线图预测模型的内部验证与评价

1. 预测模型的区分度

根据所建立模型，分别将模型应用于训练集人群和验证集人群，并绘制出ROC曲线（见图4-1、图4-2），训练集的AUC值为0.881（95%CI: 0.835—0.927），验证集的AUC值为0.890（95%CI: 0.817—0.962）表明该预测模型区分度良好。使用Bootstrap内部重抽样法对建模人群数据重复抽样1000次，得到一致性指数（C-index）为0.882。

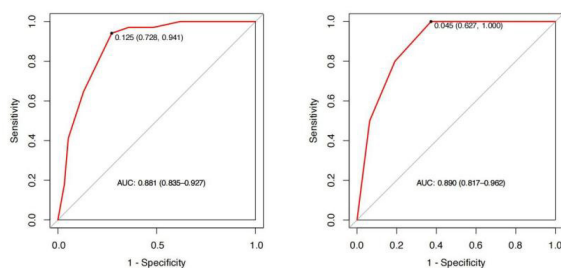


图4-1 训练集的ROC曲线 图4-2 验证集的ROC曲线

2. 模型校准度

分别用训练集数据和验证集数据绘制校准图（见图5-3、图5-4），横坐标表示模型预测十二指肠瘘的发生概率，纵坐标表示十二指肠瘘实际发生的占比，图中显示的曲线表示坏死性胰腺炎继发十二指肠瘘的列线图预测模型预测情况与实际情况基本符合。通过Hosmer-Lemeshow拟合优度检验对该预测模型的校准能力进行评价，该模型的 $\chi^2=2.9066$ ， $p=0.2338$ ，提示该模型的预测值与实际值无统计学差异（ $p>0.05$ ），表明该模型校准度良好。

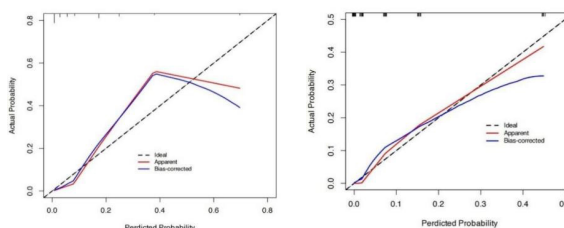


图4-3 训练集的校准曲线 图4-4 验证集的校准曲线

三、讨论

^[1]Juliane Glaubitz等人在分别收集了小鼠胰腺炎模型及对对照组的十二指肠抽吸液、远端结肠及盲肠粪便样本后，发现与对照组相比胰腺炎组十二指肠的菌群变化最为明显。表现在大肠杆菌、志贺氏菌、肠杆菌科多种菌属等显著增加。^[2-3]此前已有不少研究证实肠道菌群的变化与疾病严重程度密切相关，SAP患者体内机会性病原体（如肠杆菌属和肠球菌属）水平显著升高而有益菌（如双歧杆菌属）则明显减少。肠道内的肠球菌属能够黏附在细胞表面，并穿过内皮屏障迁移至胰腺或全身循环系统，是导致胰腺感染和疾病加重的重要因素。Juliane Glaubitz等人的研究结果表明这一现象可能与调节性T细胞（Tregs细胞）在急性胰腺炎病程中被过度激活有关，这种过度激活导致了十二指肠固有层中淋巴细胞的免疫抑制状态，使得兼性致病菌过度繁殖并破坏肠道屏障，引发肠源性感染。

分析发生AP小鼠的脾脏和十二指肠分离的Tregs细胞mRNA表达谱变化，参与Tregs细胞介导免疫抑制的PD-1、PD-L1免疫通路均呈现显著上调。本研究的预测模型中，胰腺坏死物感染作为十二指肠瘘的独立危险因素，参与十二指肠瘘发生的预测评分，这个结果与上述的免疫抑制学说互相印证，可以推测胰腺炎发病导致全身和局部的免疫抑制，Tregs细胞及其信号传导通路大量被激活，十二指肠的免疫下调最为明显，导致十二指肠及其周围胰腺更易成为细菌穿越肠道屏障，发生感染坏死的部位。感染的坏死组织引起的炎症侵蚀，则是胰腺炎自发性肠瘘形成的关键性因素。^[4]许多研究已经发现，胰腺坏死的感染是由肠道共生兼性致病菌驱动的。胰腺与肠道菌群的稳态破坏也是导致胰腺坏死感染的一个重要原因。自从胰肠轴这一概念在1969年被美国科学家恩格提出，许多胰腺疾病的发生与发展与来源于肠道的胃肠激素、微生物菌群、免疫微环境等的复杂病理生理关系被加以重视，^[5]正常情况下胰腺通过分泌消化酶和抗菌肽进入肠腔，从

而影响肠道微生物组成,并维持菌群环境的局部稳态。

而在胰腺炎发作后的疾病状态下十二指肠的菌群多样性明显减少,兼性致病菌的富集程度明显升高。肠道微生物群突破肠屏障进入胰腺后,会激活宿主免疫应答。目前阶梯治疗日益成为胰腺炎治疗的主流。研究者推荐在发病>4周、胰腺或胰周坏死物包裹局限后行经皮穿刺引流,坏死感染是经皮穿刺引流的主要指征。^[6]但事实上并不是所有患者都按照其理念施行了延迟干预的方式,许多患者因不同原因个体化或被动地在早期(≤4周)进行了外科干预或手术治疗。现实中坏死性胰腺炎患者可能因发生腹腔内高压感腹胀明显、坏死物压迫导致胃肠功能障碍、全身中毒症状严重或腹腔内出血需要手术介入等情况,行经皮穿刺引流减轻腹腔压力、恢复胃肠蠕动或为微创手术提供路径等。

前文已经讲述了经皮穿刺引流可能带来的出血、肠穿孔等风险,因此在对干预时间的选择上出现了两种不同的观点。^[7-8]一些专家认为在胰腺炎早期阶段,胰腺坏死组织和正常组织界限模糊不清,微创手术难度较大,实行穿刺引流的的风险远高于在坏死被局限包裹形成脓肿后,在发病后的前4周这个时期行外科干预特别是微创手术创伤更大,延迟侵入性干预能使引流和坏死清除术更容易。因此支持延迟干预的观点。^[9]但是一些专家认为在患者出现坏死感染、脓毒血症、器官衰竭的时候及时进行外科干预更利,经皮穿刺引流能迅速改善中毒症状。延迟干预的理念也是

基于开放手术干预的研究,微创外科下的清创术将传统开腹手术的创伤控制在较低的水平,使患者收益。因此基于不同观点的矛盾,本研究将早期干预纳入胰腺炎相关十二指肠瘘的危险因素筛选,结果显示在纳入了早期干预的列线图预测模型中,进行早期干预的胰腺炎患者所得到的分数为80分,对照Nomo图可知发生十二指肠瘘的风险接近0.05。

四、本研究的局限性

本研究作为回顾性研究,部分患者因病例资料不完整而丧失了部分样本,导致样本量不足和部分变量不能纳入,影响了模型的可靠性与实用性。同时该研究中所构建的预测模型因缺乏足够的数据支持,仅经过了内部验证,需进行外部验证发现模型不足,比如其他大型胰腺炎研究中心的数据或临床应用后的数据的检验。^[10]相较于其他机器学习的研究,本研究仅采用了logistic回归一种方法构建预测模型,未尝试其他算法构建新的模型进行对比,虽然logistic回归预测模型在可视化、模型解释方面更具优势,但在突出模型的预测优势、增强模型可信度方面有所欠缺。最后本研究局限于单中心的数据,未来仍需依赖多中心数据、多个模型的整合与完善,构建更加准确更贴近临床的预测模型。

参考文献

- [1]Glaubitz, J., et al., Activated regulatory T-cells promote duodenal bacterial translocation into necrotic areas in severe acute pancreatitis. *Gut*, 2023. 72(7): p. 1355–1369.
- [2]Zhu, Y., et al., Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J Gastroenterol*, 2019. 54(4): p. 347–358.
- [3]Li, Q., et al., Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques*. *Crit Care Med*, 2013. 41(8): p. 1938–50.
- [4]Zhang, C., et al., The Interaction of Microbiome and Pancreas in Acute Pancreatitis. *Biomolecules*, 2023. 14(1).
- [5]Del Castillo, E., et al., The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019. 28(2): p. 370–383.
- [6]van Santvoort, H.C., et al., A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2010. 362(16): p. 1491–502.
- [7]Boxhoorn, L., et al., Immediate versus Postponed Intervention for Infected Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med*, 2021. 385(15): p. 1372–1381.
- [8]Trikudanathan, G., et al., Early (<4 Weeks) Versus Standard (≥ 4 Weeks) Endoscopically Centered Step-Up Interventions for Necrotizing Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2018. 113(10): p. 1550–1558.
- [9]Liu, Z., et al., Timing of minimally invasive step-up intervention for symptomatic pancreatic necrotic fluid collections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023. 47(4): p. 102105.
- [10]Zhang, J. and X. Weng, Development of a Nomogram to Predict the Risk for Acute Necrotizing Pancreatitis. *Gut and Liver*, 2024. 18(5): p. 915–923.