

# 慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的发生机制及处理



侯圣忠, 龙海若, 田伯乐

四川大学华西医院胰腺外科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 总结慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的发生机制及处理方法的研究进展。方法 检索近年来国内外有关慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全研究的相关文献并对其研究进展作一综述。结果 近几年对慢性胰腺炎时出现胰腺内、外分泌功能不全有了很多新的研究和发现。慢性胰腺炎时胰腺外分泌功能不全的发生机制主要是因为患者胰酶分泌减少; 胰腺内分泌功能不全的发生机制主要是由于慢性胰腺炎时胰腺外分泌腺体及胰岛组织的损伤导致胰腺内分泌细胞、其他内分泌细胞的破坏以及肠-胰岛轴紊乱, 继而出现各种激素(胰岛素、胰高血糖素、胰多肽等)的紊乱, 最终表现出糖耐量异常或显性糖尿病。当前的治疗方法胰腺外分泌功能不全包括针对病因治疗、饮食调节及胰酶替代治疗; 胰腺内分泌功能不全应提倡使用动态血糖监测系统, 2 型糖尿病的管理治疗方案可以用于慢性胰腺炎糖尿病, 强化胰岛素治疗方案仍是慢性胰腺炎糖尿病的首选。结论 目前虽然对慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全已经有了一定程度的了解, 但其有关发病机制、诊疗方案尚无突破性的进展, 缺乏大样本、多中心的临床对照研究的疗效, 探索更加优化的检测手段, 建立完善的治疗体系, 是未来的发展趋势及研究的重点。

**【关键词】** 慢性胰腺炎; 内分泌功能不全; 外分泌功能不全; 发生机制

## Mechanism and treatment of pancreatic endocrine and exocrine insufficiency in chronic pancreatitis

HOU Shengzhong, LONG Hairuo, TIAN Bole

Department of Pancreatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: TIAN Bole, Email: hxtbl0338@126.com

**【Abstract】 Objective** To summarize current research advances of mechanism and treatment of pancreatic endocrine and exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. **Methods** The related literatures about the research progress of the pancreatic endocrine and exocrine insufficiency in the chronic pancreatitis in recent years were retrieved and reviewed. **Results** In recent years, it had been many new studies and discoveries on the pancreatic endocrine and exocrine insufficiency in the chronic pancreatitis. The mechanism of the pancreatic exocrine dysfunction was mainly due to the decrease of the pancreatic secretion in the patients with chronic pancreatitis. The mechanism of the pancreatic endocrine insufficiency was mainly due to the damage of the pancreatic exocrine gland and islet tissue in the chronic pancreas, which led to the destruction of the pancreatic endocrine cells, the other endocrine cells, and the disturbance of intestine-islet axis, followed by the disorder of the various hormones (insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, etc.), and eventually manifested the glucose tolerance or dominant diabetes. **Conclusion** At present, although there was a certain degree of understanding for pancreatic and exocrine insufficiency in chronic pancreatitis, there are no breakthroughs in its mechanism and treatment, and the effect is lack of large sample and multicenter clinical control study. Exploring more optimized detection methods and establishing a perfect treatment system is the goal of future development and research.

**【Keywords】** chronic pancreatitis; endocrine insufficiency; exocrine insufficiency; mechanism

慢性胰腺炎是各种病因引起胰腺组织和功能不可逆改变的慢性炎症性疾病,其基本病理特征包括胰腺实质慢性炎症损害、间质纤维化、胰腺实质钙化、胰管扩张、胰管结石等改变,临床主要表现为反复发作的上腹部疼痛和胰腺内、外分泌功能不全<sup>[1]</sup>。胰腺是仅次于肝脏的人体第二大外分泌器官,兼有内分泌和外分泌功能,所以当慢性胰腺炎发生时,胰腺实质及间质都会受到损害,故往往会同时出现胰腺内、外分泌功能不全。近几年对慢性胰腺炎时出现胰腺内、外分泌功能不全有了很多新的研究和发现,现就慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的发生机制及处理的研究进展综述如下。

## 1 慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的发生机制

### 1.1 胰腺外分泌功能不全

胰腺外分泌功能不全是指由于各种原因引起人体自身的胰酶分泌不足或胰酶分泌不同步而导致患者出现脂肪泻、体质量下降、营养消化吸收不良等症状<sup>[2]</sup>。胰腺外分泌部由腺泡、腺管和间质组成,腺泡是合成、贮存和分泌消化酶的组织,腺管分泌水和电解质并输送胰液。维持正常的消化功能需要足量的胰液、通畅的胰管引流及食物与胰液充分的混合。慢性胰腺炎的病理变化为进行性、不可逆的胰腺组织破坏或纤维化,存在胰腺实质功能衰退或损伤,胰腺合成能力下降,同时可能存在胰管阻塞,所以慢性胰腺炎导致的多是原发性胰腺外分泌功能不全。胰腺外分泌功能不全患者早期无特殊临床症状,后期可出现脂肪泻、消瘦、营养不良等临床表现,现主要通过胰腺外分泌功能不全的临床表现来阐述其发生机制。

**1.1.1 脂肪泻** 在慢性胰腺炎患者中,胰腺实质功能衰退、损害,导致胰酶分泌减少,胰酶中的脂肪酶分泌减少又早于淀粉酶和蛋白酶,而肠道对脂肪酶的降解能力又强于对其他酶;胰液中的碳酸氢盐分泌减少,脂肪酶的活性又受到了小肠低 pH 环境的影响;同时存在具有乳化脂肪作用的胆酸分泌减少;即使肠道中脂肪酶代偿性升高,但仍不足以弥补慢性胰腺炎发生时胰腺自身脂肪酶的分泌减少<sup>[3-7]</sup>。综合以上原因,发生慢性胰腺炎时,脂肪吸收不良早于碳水化合物及蛋白质,而当脂肪酶的分泌量仅为正常水平的 5%~10% 时,脂类物质随粪便过多排出而出现脂肪泻,常表现为松散、多脂及伴有恶臭的粪便<sup>[3]</sup>。相对于碳水化合物及蛋白

质,脂肪产能更多,故严重脂肪泻时会导致慢性胰腺炎患者体质量下降。

**1.1.2 营养不良相关并发症** 慢性胰腺炎患者的基础能量消耗增加、腹痛、糖尿病和酗酒都会导致营养不良,但营养不良最主要的原因仍是胰腺外分泌功能不全<sup>[8]</sup>。胰腺外分泌功能不全患者胰酶(脂肪酶、蛋白酶、淀粉酶等)分泌减少会造成一系列营养不良的相关并发症。① 脂肪酶减少时,脂肪吸收不良的同时影响了脂溶性维生素(维生素 A、D、E、K)的代谢,维生素 A 缺乏时会对弱光敏感度降低,严重时会发生夜盲症;维生素 D 缺乏时钙、磷吸收减少,儿童可发生佝偻病,成人引起软骨病;维生素 E、K 缺乏时,往往引起神经功能疾病及凝血功能紊乱<sup>[9-13]</sup>。② 蛋白酶减少时,蛋白质吸收不良导致必需氨基酸和脂蛋白水平降低,患者免疫力低下,增加感染风险。若患者体内循环缺乏微量营养素、脂溶性维生素和脂蛋白,心血管事件风险显著增加<sup>[2]</sup>。

以上研究结果提示,慢性胰腺炎时胰腺外分泌功能不全的发生机制主要是因为患者胰酶(脂肪酶、蛋白酶、淀粉酶等)分泌减少,尤其是脂肪酶的分泌减少,从而导致脂类物质的过多排出以及脂溶性维生素、必需氨基酸、脂蛋白等的吸收不良。

### 1.2 胰腺内分泌功能不全

胰腺内分泌功能不全是慢性胰腺炎时胰腺外分泌腺体损伤伴随胰岛组织一定程度的破坏及功能受损而导致胰腺分泌各种激素(胰岛素、胰高血糖素、胰多肽等)的紊乱,从而表现出糖耐量异常或显性糖尿病。慢性胰腺炎引起的糖尿病不同于 1 型及 2 型糖尿病,美国糖尿病协会将其归类于 IIIc 型糖尿病来研究<sup>[14]</sup>。目前的研究认为,胰岛细胞如  $\beta$ 、 $\alpha$ 、胰多肽细胞等大量被破坏是慢性胰腺炎进展为 IIIc 型糖尿病的主要原因<sup>[15]</sup>,其中又以  $\beta$  细胞被破坏为主<sup>[16]</sup>。现从胰腺内分泌细胞( $\beta$ 、 $\alpha$ 、胰多肽细胞)及其他内分泌细胞(胃肠道内分泌细胞)的方面来阐述慢性胰腺炎时胰腺内分泌功能不全的发生机制。

**1.2.1  $\beta$  细胞**  $\beta$  细胞分泌胰岛素功能下降是糖耐量异常的主要原因。从组织学上看,慢性胰腺炎时胰腺总体质量可减轻约 21%, $\beta$  细胞则减少约 29%<sup>[17]</sup>。提示当慢性胰腺炎发生时, $\beta$  细胞大量减少,相应胰岛素分泌减少,从而出现糖耐量异常,至晚期则表现为糖尿病。

**1.2.2 胰多肽细胞** 慢性胰腺炎时,胰多肽细胞的分泌功能也会随着胰岛损伤而下降<sup>[18]</sup>。因胰多肽细

胞分布在胰岛的外周,分散在腺泡细胞及腺管细胞之间,Hennig 等<sup>[19]</sup>认为,位于胰岛中央的 $\beta$ 细胞受胰多肽细胞的保护,胰多肽细胞分泌水平的下降是胰岛受损的早期表现。胰多肽对糖代谢的作用主要通过调节肝糖输出,从而影响肝脏对胰岛素的敏感性<sup>[18]</sup>;同时,胰多肽抑制胃的兴奋、刺激胃分泌及延缓胃排空<sup>[20]</sup>。结果提示,胰多肽分泌受损是 IIIc 型糖尿病的重要标志<sup>[21]</sup>。

**1.2.3  $\alpha$  细胞** 慢性胰腺炎时, $\alpha$  细胞受损较轻,相应分泌胰高血糖素的减少程度也较轻。 $\alpha$  细胞的受损导致胰高血糖素的减少对慢性胰腺炎后胰腺内分泌功能不全影响很小,反而在某种程度上减缓了慢性胰腺炎患者出现显性糖尿病的病程。

**1.2.4 胃肠道内分泌细胞** 另一种非胰腺的胃肠道内分泌细胞分泌的激素——肠降糖素在慢性胰腺炎中的分泌异常也参与了慢性胰腺炎糖尿病发病机制。肠降糖素主要包括葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和胰高血糖素样肽 1 两类,二者均有促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌作用。正常情况下,胰岛分泌的激素与胃肠道内分泌细胞分泌的激素互相影响、互相促进,对内环境的稳定起到一定作用,即所谓的肠-胰岛轴。而也早有研究<sup>[22]</sup>证明,在慢性胰腺炎时,存在肠-胰岛轴紊乱,葡萄糖依赖性促胰岛素多肽在慢性胰腺炎糖尿病患者中明显降低,故其促胰岛素作用减弱,从而导致了慢性胰腺炎患者的糖耐量异常。

综上,慢性胰腺炎时胰腺内分泌功能不全的发生机制主要是由于慢胰时胰腺外分泌腺体及胰岛组织的损伤导致胰腺内分泌细胞、其他内分泌细胞的破坏以及肠-胰岛轴紊乱,继而出现各种激素(胰岛素、胰高血糖素、胰多肽等)的紊乱,最终表现出糖耐量异常或显性糖尿病。

## 2 慢性胰腺炎时胰腺内、外分泌功能不全的处理原则及方案

### 2.1 胰腺外分泌功能不全的处理

胰腺外分泌功能不全不仅会引起患者腹胀、消化不良、脂肪泻等症状,还会导致营养不良,如体内必需氨基酸、脂肪酸、微量营养物、脂溶性维生素、高密度脂蛋白 c、载脂蛋白 A-I、脂蛋白 A 等水平降低,以及由此导致的骨质疏松、免疫力下降等表现,严重影响患者生活质量和威胁患者生命<sup>[2]</sup>。所以在临床上笔者所在医疗团队将早期、及时、长期治疗作为其治疗原则。当前的治疗方法包括针对病因治疗、饮食调节及胰酶替代治疗。

针对病因治疗主要包括针对慢性胰腺炎的内镜微创治疗、体外震波碎石、外科手术等,继发性胰腺外分泌功能不全应注重原发疾病的治疗,原发病经过有效治疗后可以部分改善胰腺外分泌功能。

饮食调节包括患者戒酒,少食多餐,每天至少进食一餐正常的脂肪饮食,在饮食期间同步服用胰酶制剂。经胰酶替代治疗后症状不能缓解者可考虑补充中链三酰甘油。患者应每年监测一次维生素水平,按需补充。

慢性胰腺炎导致的胰腺外分泌功能不全,胰酶替代治疗是首选治疗方法。胰酶替代治疗主要通过改善消化和营养吸收不良的问题,不仅促进了营养物质的消化和吸收,而且显著改善了慢性胰腺炎患者的生活质量。虽然脂肪、碳水化合物、蛋白质的消化不良存于在胰腺外分泌功能不全的整个过程中,但是主要研究和探讨的是脂肪泻,因为脂肪泻在慢性胰腺炎早期频繁发生<sup>[23-24]</sup>。最初,胰酶替代治疗被推荐用于:中度以上脂肪泻患者( $>15$  g/d)<sup>[25]</sup>;13C-甘油三酯呼吸试验证实的脂肪吸收不良<sup>[26]</sup>;存在腹泻、体质量下降或者存在其他实验室证据及临床症状的营养不良患者<sup>[25-26]</sup>。而胰酶替代治疗用于轻度脂肪泻患者(7~15 g/d)则仍存在争议。之前有随机、双盲研究证实,用于慢性胰腺炎相关胰腺外分泌功能不全的胰酶替代治疗的胰酶制剂中,超微粒或者肠溶包衣微粒的疗效更佳<sup>[27-28]</sup>。胰酶的使用剂量必须足以替代胰腺外分泌功能,虽然没有比较不同剂量胰酶疗效的随机试验,但是有研究<sup>[26-29]</sup>显示,正餐时胰酶制剂的最小使用剂量为 40 000~50 000 U 脂肪酶/餐(欧洲药典单位),辅餐时胰酶制剂的使用剂量为 20 000~25 000 U 脂肪酶/餐时,在临床上取得了比较好的疗效;同时推荐胰腺外分泌功能不全患者餐中服用胰酶制剂的效果优于餐前和餐后服用。在使用胰酶制剂时,尽管制定了最佳的给药方案,选择了合适剂量的肠溶包衣超微粒胶囊,仍存在大约 40% 的胰腺外分泌功能不全患者的脂肪消化能力没有得到改善<sup>[26,30]</sup>,分析其治疗失败的原因主要是患者依从性不足、大多数患者存在胃酸过多和肠道细菌过度生长。消化道胃酸过多时,pH 值较低可破坏肠溶胰酶的释放,降低其有效性,而抑酸剂可提供更有利于发挥高效率酶功能的消化道环境,改善脂肪吸收,因此对于足量的胰酶替代治疗后仍持续存在胰腺外分泌功能不全症状的患者,推荐联合服用质子泵抑制剂,可显著提高疗效<sup>[30]</sup>。慢性胰腺炎导致的

胰腺外分泌功能不全患者,在胰酶替代治疗之后,腹泻、腹胀、体质量下降等症状得到缓解并不能确保其消化和营养状况已经处于正常水平<sup>[26,29]</sup>。因此,无论是监测患者消化能力的正常化,还是营养状况的标准化等治疗效果指标都应基于客观参数。由于诊断试验的可用性有限,营养参数(体质量、体质量指数、血浆蛋白、脂溶性维生素、镁和淋巴细胞计数等)的正常化和症状的改善足以确定大多数情况下胰酶替代治疗的有效性。de la Iglesia-García 等<sup>[31]</sup>对大量慢性胰腺炎患者的系统性回顾及 meta 分析指出,胰酶替代治疗可纠正慢性胰腺炎中的胰腺外分泌功能不全和营养不良,并可通过较高剂量、肠溶包衣、餐中给药和合并抑酸药同时使用等方法提高疗效。

综合以上的研究及探讨,笔者所在的医疗团队作出以下推荐:①口服胰酶治疗被推荐用于:中度及以上脂肪泻患者;试验诊断为脂肪吸收不良的患者;存在腹泻、体质量下降或者存在其他实验室证据及临床症状的营养不良患者。②在选择用于慢性胰腺炎相关胰腺外分泌功能不全的胰酶制剂时,推荐使用超微微粒或者肠溶包衣微粒胶囊;推荐使用含高活性脂肪酶的制剂且正餐的最小使用剂量为 40 000~50 000 U 脂肪酶/餐,辅餐的使用剂量为 20 000~25 000 U 脂肪酶/餐,并且推荐胰腺外分泌功能不全患者餐中服用胰酶制剂。③对于足量的胰酶替代治疗后仍持续存在胰腺外分泌功能不全症状的患者,推荐联合质子泵抑制剂等抑制胃酸药物治疗。④为了评估酶替代疗法的疗效,在大多数情况下,营养参数的正常化和症状的改善足以确定胰酶替代治疗的有效性。

## 2.2 胰腺内分泌功能不全的处理

由于慢性胰腺炎引起的胰腺内分泌功能不全主要表现为慢性胰腺炎糖尿病,它不同于 1 型和 2 型糖尿病,如胰高血糖素的分泌改变导致低血糖的风险更高,这在依从性差、嗜酒或自主神经病变的患者中尤为突出<sup>[32]</sup>,因此对慢性胰腺炎糖尿病患者应提倡使用动态血糖监测系统,可以连续、全面地监测全天血糖的信息,提供可靠的血糖波动趋势,及时发现或预测无症状的低血糖<sup>[33]</sup>;慢性胰腺炎糖尿病发生糖尿病酮症酸中毒的风险较 1、2 型糖尿病低;慢性胰腺炎糖尿病的管理比较困难,尤其是在胰腺内分泌功能不全的晚期和胰腺手术后<sup>[34]</sup>;慢性胰腺炎糖尿病在微血管病变的发生率方面与 1 型和 2 型糖尿病无明显差异。

2 型糖尿病的管理治疗方案(首选二甲双胍,

二甲双胍不能有效控制血糖时联合使用胰岛素促泌剂)可以用于慢性胰腺炎糖尿病,然而这必须根据糖尿病病程、体质量指数和合并症来制定个性化的治疗方案<sup>[35-36]</sup>,但肠促胰岛素类似物(DPP4 酶抑制剂和胰高糖素样肽 1 受体激动剂)治疗与轻度胰腺炎之间可能存在的联系阻碍了这种管理治疗方案在慢性胰腺炎糖尿病患者中的应用,这种治疗方法以后是否能用于慢性胰腺炎糖尿病仍需更多的研究来证实<sup>[37]</sup>。

慢性胰腺炎糖尿病患者出现症状性高血糖、C 肽基础水平 $<1 \mu\text{g/L}$ 、口服降糖药治疗不耐受或无效(糖化血红蛋白或糖化血红蛋白诊断时 $>9.5\%$ ),均决定了胰岛素用于慢性胰腺炎糖尿病治疗的必要性。笔者所在的医疗团队推荐使用基础胰岛素类似物(地特胰岛素、甘精胰岛素)作为单药治疗或与餐前胰岛素类似物(门冬胰岛素、赖脯胰岛素及赖谷胰岛素)联合使用,上述胰岛素治疗方案可降低低血糖的风险。来自队列研究的数据<sup>[38-39]</sup>表明,至少一半继发于慢性胰腺炎的糖尿病患者接受了胰岛素治疗,且取得了很好的疗效。胰岛素治疗也逆转了慢性胰腺炎患者的分解代谢状态<sup>[40]</sup>。自注型胰高血糖素制剂也是控制严重低血糖发生的重要措施。

此外,治疗应包括慢性胰腺炎糖尿病患者的自我健康管理,如少食多餐;戒酒;有规律的体育活动以及长期规律的胰酶治疗。慢性胰腺炎中胰酶治疗对糖代谢的影响目前尚存在争议,一方面,补充胰酶升高肠降糖素可加强其促胰岛素作用<sup>[41]</sup>,也有研究发现胰酶补充对控制血糖不利<sup>[42]</sup>,但无论如何,胰酶对于慢性胰腺炎胃肠道症状、脂肪泻、营养不良等改善作用是确切的。

胰岛细胞治疗也是慢性胰腺炎糖尿病尤其是合并严重低血糖患者的选择之一,由于伴有难治的剧烈腹痛慢性胰腺炎患者行全胰腺切除术或胰腺部分切除术的比例在增加,对此类患者可考虑行胰岛细胞移植,从而保留术后的胰腺内分泌功能。慢性胰腺炎患者的胰岛细胞自体移植是胰岛细胞治疗的主流<sup>[43]</sup>。

慢性胰腺炎糖尿病患者的代谢控制目标应根据预后情况和是否反复发生低血糖来制定,但总的目标是糖化血红蛋白值小于 7%<sup>[44]</sup>。

综合以上研究及讨论,笔者所在的医疗团队作出以下推荐:慢性胰腺炎糖尿病的治疗与 1 型和 2 型糖尿病的治疗方案没有明显的差别,但强化胰岛素治疗方案仍是慢性胰腺炎糖尿病的首选,以达到

最低的低血糖发生率,以维持慢性胰腺炎患者最佳的代谢状态,这也是目前慢性胰腺炎糖尿病治疗的目标,这需要消化、内分泌、营养学等多学科合作来完成<sup>[45]</sup>。

### 3 小结

慢性胰腺炎在国内发病率有逐年增高的趋势,但尚缺乏确切的流行病学资料。胰腺外分泌功能不全和胰腺内分泌功能不全在慢性胰腺炎的发生、发展中又起着十分重要的作用,但有关其发病机制、诊疗方案尚无突破性的进展,检测方法也无统一的学会标准,疗效缺乏大样本、多中心的临床对照研究。探索更加优化的检测手段、建立完善的治疗体系是未来的发展趋势及研究的重点。

### 参考文献

- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, *et al.* Chronic pancreatitis. *Lancet*, 2011, 377(9772): 1184-1197.
- 《中华胰腺病杂志》编委会. 中国胰腺外分泌功能不全诊治规范(草案). *中华胰腺病杂志*, 2013, 13(1): 45-48.
- Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, *et al.* Tests of pancreatic exocrine function-clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009, 23(3): 425-439.
- DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 1975, 252: 200-207.
- Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*, 2005, 54(Suppl 6): v1-v28.
- Carrière F, Laugier R, Barrowman JA, *et al.* Gastric and pancreatic lipase levels during a test meal in dogs. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(5): 443-454.
- Layer P, Go VL, DiMagno EP. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans. *Am J Physiol*, 1986, 251(4 Pt 1): G475-G480.
- Nakamura T, Takeuchi T, Tando Y. Pancreatic dysfunction and treatment options. *Pancreas*, 1998, 16(3): 329-336.
- Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, *et al.* Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med*, 1982, 97(4): 549-552.
- Johnson EJ, Krasinski SD, Howard LJ, *et al.* Evaluation of vitamin A absorption by using oil-soluble and water-miscible vitamin A preparations in normal adults and in patients with gastrointestinal disease. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55(4): 857-864.
- Nakamura T, Takebe K, Imamura K, *et al.* Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg*, 1996, 59(1): 10-14.
- Teichmann J, Mann ST, Stracke H, *et al.* Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis. *Eur J Med Res*, 2007, 12(8): 347-350.
- Dujšikova H, Dite P, Tomandl J, *et al.* Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*, 2008, 8(6): 583-586.
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, *et al.* Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 226-237.
- 王瑞星, 吴万春. 继发于慢性胰腺炎的 3c 型糖尿病的诊断与治疗. *国际消化病杂志*, 2015, 35(1): 39-41.
- Lin YK, Johnston PC, Arce K, *et al.* Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2015, 13(3): 319-331.
- Schrader H, Menge BA, Schneider S, *et al.* Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 513-522.
- Andersen DK. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2007, 35(1): 1-15.
- Hennig R, Kekis PB, Friess H, *et al.* Pancreatic polypeptide in pancreatitis. *Peptides*, 2002, 23(2): 331-338.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Distribution of pancreatic polypeptide-secreting endocrine cells in nondiabetic and diabetic cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(6): 422-431.
- Meier JJ, Giese A. Diabetes associated with pancreatic diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(5): 400-406.
- Gómez-Cerezo J, Garcés MC, Codoceo R, *et al.* Postprandial glucose-dependent insulinotropic polypeptide and insulin responses in patients with chronic pancreatitis with and without secondary diabetes. *Regul Pept*, 1996, 67(3): 201-205.
- Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, *et al.* Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(3): 235-246.
- Taylor JR, Gardner TB, Waljee AK, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(1): 57-72.
- Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas*, 2003, 26(1): 1-7.
- Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, *et al.* <sup>13</sup>C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(4): 484-488.
- Safdi M, Bekal PK, Martin S, *et al.* The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*, 2006, 33(2): 156-162.
- Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, *et al.* Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(10): 2276-2286.
- Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP*, 2010, 11(2): 158-162.
- Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, *et al.* Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*, 2006, 55(7): 1056-1057.
- de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, *et al.* Efficacy of

- pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*, 2017, 66(8): 1354-1355.
- 32 Witt H, Apte MV, Keim V, *et al.* Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*, 2007, 132(4): 1557-1573.
- 33 Rodbard D. Continuous glucose monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18(Suppl 2): S3-S13.
- 34 Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg*, 2001, 25(4): 452-460.
- 35 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 193-203.
- 36 Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, *et al.* Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*, 2009, 15(6): 540-559.
- 37 Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, *et al.* Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*, 2010, 33(2): 428-433.
- 38 Malka D, Hammel P, Sauvanet A, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2000, 119(5): 1324-1332.
- 39 Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, *et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*, 2009, 58(1): 97-103.
- 40 Scheuing N, Berger G, Bergis D, *et al.* Adherence to clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes in 659 German/Austrian patients. *J Cyst Fibros*, 2014, 13(6): 730-736.
- 41 Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, *et al.* Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1): E324-E330.
- 42 O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 32(4): 319-323.
- 43 Bellin MD, Freeman ML, Gelrud A, *et al.* Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatol*, 2014, 14(1): 27-35.
- 44 Basevi V, Di Mario S, Morciano C, *et al.* Comment on: American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl. 1): S11-S61. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): e53.
- 45 Iván G. The principles of the treatment of pancreatic diabetes. *Orv Hetil*, 2009, 150(6): 273-276.

收稿日期: 2018-06-13 修回日期: 2018-09-24  
本文编辑: 蒲素清