

• 综 述 •

食管癌术后吻合口瘘危险因素的研究进展

唐国栩 综述, 朱 冰[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院胸心外科, 重庆 400010)

[摘要] 食管肿瘤是世界范围内常见的消化道肿瘤, 手术治疗是可切除食管癌的主要治疗方式, 但术后并发症发生率较高, 其中术后吻合口瘘是最常见且最严重的并发症, 具有较高致死率。为了降低食管癌术后吻合口瘘发生率, 需要及早识别食管癌术后吻合口瘘高危人群并对风险因素进行干预处理。该文从术前、术中、术后 3 个方面对导致食管癌术后吻合口瘘的危险因素进行了综述。

[关键词] 食管癌; 吻合口瘘; 危险因素; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.15.031 **中图法分类号:**R735.1

文章编号:1009-5519(2024)15-2667-04

文献标识码:A

Research progress on risk factors for postoperative anastomotic fistula in esophageal cancer

TANG Guoxu, ZHU Bing[△]

(Department of Thoracic Cardiac Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Esophageal tumors are common digestive tract tumors worldwide, and surgical treatment is the main treatment for resectable esophageal cancer. However, the incidence of postoperative complications is high, with anastomotic fistula being the most common and serious complication, with a high mortality rate. In order to reduce the incidence of postoperative anastomotic fistula in esophageal cancer, it is necessary to identify high-risk populations for postoperative anastomotic fistula in esophageal cancer early on and intervene in risk factors. The article reviews the risk factors for postoperative anastomotic fistula in esophageal cancer from three aspects: preoperative, intraoperative, and postoperative.

[Key words] Esophageal cancer; Anastomotic fistula; Risk factors; Review

食管癌是全球范围内癌症相关死亡的第六大常见原因^[1]。我国食管癌发病与死亡人数约占全球食管癌发病与死亡人数的一半以上, 其死亡率位列国内全部恶性肿瘤第 4 位^[2]。手术是食管癌的首选治疗方式, 但术后并发症发生率较高。吻合口瘘是最为严重且致死率最高的一种并发症, 发生率约为 11%, 死亡率可达 5%~9%^[3]。

随着手术技术的进步, 因操作者经验技术差异所致吻合口瘘的情况逐渐减少, 但术后吻合口瘘总发生率并未显著降低。食管癌术后吻合口瘘的发生延长了患者住院时间, 增加了患者经济负担, 并且与患者不良预后密切相关。为了降低食管癌术后吻合口瘘发生率, 识别相关危险因素并进行相应干预尤为重要。

1 术前危险因素

1.1 术前营养状况 术前营养状况与食管癌术后吻合口瘘的发生密切相关, 营养状况不良、肥胖均可增加患者术后吻合口瘘发生风险。食管癌患者因吞咽

梗阻及恶性肿瘤本身的影响, 易合并营养不良, 而营养不良与术后多种并发症的发生密切相关。血清清蛋白或前清蛋白半衰期较短, 可以比较灵敏地反映患者近期营养状况。有研究结果表明, 术前低血清清蛋白是食管癌术后吻合口瘘发生的危险因素^[4]。低清蛋白血症可导致全身或局部病变, 从而影响吻合口愈合, 增加吻合口瘘的发生风险, 其机制如下: (1) 吻合口局部组织水肿, 吻合口张力增加, 因机械因素而发生撕裂、渗漏; (2) 吻合口愈合的原料缺乏, 吻合口局部组织薄弱, 愈合延迟; (3) 患者免疫功能降低, 增加术后创口及吻合口感染风险。

肥胖与食管癌术后吻合口瘘的发生密切相关, 且肥胖患者往往手术时间长、手术部位感染风险高、术后呼吸系统并发症发生率高。体重指数 (BMI) 是衡量人体胖瘦程度的指标, 异常 BMI 常被作为大手术后并发症的预测指标^[5]。一项回顾性队列研究结果表明, BMI 水平升高 (即 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 与食管癌术后吻合口瘘的发生有密切联系, 且高 BMI 水平是食

[△] 通信作者, E-mail: zhubing@cqmu.edu.cn.

管癌术后吻合口瘘强有力的预测指标^[3]。一项来自日本的研究证实,肥胖和体重过低是显著影响手术效果的因素^[6]。在此基础上,RI 等^[6]研究表明,BMI 水平升高或降低是食管癌术后吻合口瘘发生的危险因素。

患者术前营养状况与术后吻合口瘘的发生联系密切,临床医生应重视患者术前营养状况。术前常规对患者营养状况进行评估,对于营养不良的患者,应改善营养状况后再行手术治疗;对于肥胖或 BMI > 30 kg/m² 的患者,可适当减轻体重后再行手术治疗。对于术前营养状况无异常的患者,有学者提出术前可以对患者进行预防性的营养支持来降低术后吻合口瘘发生率^[7]。

1.2 并存疾病 术前合并基础疾病[如高血压、糖尿病、血管硬化、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性支气管炎、肺部感染等疾病]的患者,术后发生吻合口瘘的风险明显升高。高血压、糖尿病是食管癌术后吻合口瘘的独立危险因素,这 2 种疾病常导致微小血管病变,引起吻合口处组织微循环受阻,致使吻合口组织缺血坏死,从而导致吻合口瘘的发生^[8]。对于糖尿病患者,术后吻合口瘘发生率的升高不仅仅是因为合并外周血管病变,长期的代谢紊乱会导致抗感染能力减弱、组织愈合能力降低,进而导致吻合口处组织感染,增加吻合口瘘发生率。

血管硬化,特别是腹主动脉及起源于腹腔干的血管硬化是食管癌术后吻合口瘘的独立危险因素^[9]。食管胃的血供主要依赖胃网膜右动脉,供血动脉的硬化容易影响管胃及吻合口局部血流灌注,进而影响吻合口组织愈合,增加吻合口瘘发生风险。呼吸系统健康状况与食管癌术后吻合口瘘的发生有密切联系^[10]。术前合并慢性呼吸系统疾病,特别是合并 COPD 的患者^[11]及术前第 1 秒用力呼气容积小于 2.18 L、有吸烟史的患者,更易发生术后吻合口瘘。术前合并肺部疾病的患者术后并发肺部疾病,容易对吻合口造成影响,如:(1)影响吻合口处血运及氧供;(2)导致患者术后早期剧烈咳嗽及吻合口处形成机械性损伤,甚至撕裂吻合口;(3)患者易发生呼吸衰竭,且呼吸机使用时间的增加,会增加吻合口瘘发生风险。

并存疾病与术后吻合口瘘有密切联系,临床医生应在术前关注患者基础疾病及其控制情况,对于有高血压糖尿病等慢性疾病的患者,应在围手术期密切监测其血压、血糖水平,必要时进行相应调整;对于合并血管硬化的患者,术前可以对血管进行钙化评分,并进行相应的调脂稳斑治疗;针对术前合并呼吸系统疾病或肺功能差的患者,可在术前予以呼吸功能锻炼及雾化消炎等措施,改善肺部情况。有研究提到,吸烟是食管癌术后吻合口瘘发生的危险因素,对于有吸烟

史的患者,需戒烟至少 10 d,再行手术治疗^[12]。

1.3 新辅助治疗 新辅助治疗对食管癌术后吻合口瘘形成的影响尚存争议,主流观点认为,新辅助治疗是食管癌术后吻合口瘘发生的危险因素,会提高食管癌术后吻合口瘘发生率^[1],其主要机制是化疗或放疗会对人体产生诸多不良影响,如放疗区域局部组织水肿及炎症的发生,不利于手术操作,会导致术后吻合口瘘发生率增加^[3];同时放化疗也会影响患者整体营养状况及免疫功能,增加术后感染风险^[13],不利于吻合口愈合。持相反观点的研究认为,放化疗与吻合口瘘的发生无必然联系,新辅助治疗是食管癌术后吻合口瘘的保护因素,甚至可以降低术后吻合口瘘发生率,其原因可能是新辅助治疗缩小了肿瘤体积,从而提高了肿瘤切除率^[14]。但该结论需要进一步研究证实。

为了降低放化疗对患者带来的不良影响,合理的化疗药物种类、剂量、化疗周期及放射剂量的选择尤为重要^[15]。手术时机的选择同样重要,有研究建议新辅助治疗结束 4~6 周后再行手术治疗,此时组织水肿、炎症反应减轻,有利于外科手术操作^[16]。MERRITT 等^[17]的研究显示,术前 2 周对新辅助治疗患者行腹腔镜下胃缺血的预处理,术后吻合口瘘发生率明显低于对照组,且缺血预处理可以缓解新辅助放化疗对吻合口愈合带来的负面影响,改善吻合口血运,从而降低术后吻合口瘘发生率。

2 术中危险因素

术中危险因素主要是与手术相关的因素,如手术时间、术中出血量、术式、吻合部位、吻合方式、食管胃上行途径、食管胃形状等。

在术式方面,是否微创对于食管癌术后吻合口瘘的发生并没有明显影响。相较于传统开放手术,因更干净的切缘、更加彻底的淋巴结清扫范围、能切除食管上段癌等优点,微创术式越来越被广泛采用^[18],但术后吻合口瘘发生率并未显著降低,甚至可能提高吻合口瘘发生率^[19],多因微创术式切口多、手术难度大、手术时间更长。

在吻合部位方面,颈部吻合是食管癌术后吻合口瘘的独立危险因素^[17]。据报道,颈部吻合口瘘发生率(40%~50%)高于胸内吻合口瘘发生率(7%~14%)^[12],其原因主要是:(1)颈部吻合管胃上行途径更长,颈部吻合口处张力比胸内吻合高;(2)术中颈部淋巴结清扫致创伤面积增加,导致局部组织炎症水肿较重,从而影响颈部血管的血流灌注,不利于吻合口的愈合^[4]。

吻合技术方面,由于受操作者经验技术水平影响,手工吻合导致吻合口瘘的发生率较机械吻合高^[20]。随着吻合技术的提高及机械吻合技术的普及,

熟练的手工吻合技术与机械吻合技术对术后吻合口瘘的影响无显著差异^[21]。无论手工吻合还是机械吻合,吻合的关键是保证吻合口良好的血供及张力^[22]。有研究提到使用大网膜、肌肉组织等来包埋保护吻合口以达到降低吻合口瘘发生的目的^[23],但这种干预措施是否会降低吻合口瘘发生率尚存争议。

对于术中影响患者循环血运、氧供及增加吻合口处张力的因素,均可作为患者术后吻合口瘘的高危因素。在保证良好吻合口处血运、氧供及吻合口处张力的情况下,术式、吻合方式、食管胃上行途径的不同对患者术后吻合口瘘的发生无显著影响。为了降低术后吻合口瘘发生率,术中应尽量避免手术时间过长、出血量过大等人为因素对患者术中循环及氧供造成的影响,并且应该在术中密切关注患者血压、氧饱和度情况。

3 术后危险因素

术后危险因素主要是:(1)患者营养状况,如低清蛋白血症;(2)感染,如术后肺部感染、颈部创口感染等;(3)增加吻合口张力及导致吻合口物理损伤的因素,如术后过早进食或进食过硬或过烫食物、术后早期剧烈咳嗽、术后行胃镜检查、术后使用纤维支气管镜、术后长期使用呼吸机等。

基于术后各因素与吻合口瘘发生的联系,临床医生应密切关注患者术后营养状况,如术后患者血清清蛋白低于 30 g/L 时,要警惕术后吻合口瘘的发生并对患者进行充分的营养支持^[24]。有研究提出术后 3 d 对患者适当补充清蛋白来促进吻合口愈合^[19]。此外,还要密切关注患者的感染指标及创口愈合情况,做到及时发现并处理;术后早期应尽量避免用力咳嗽咳痰及进食质硬或过烫食物,也要谨慎使用纤维支气管镜或进行胃镜检查,尽量避免对吻合口处产生物理性损伤。

4 吻合口瘘的诊断和治疗

食管癌术后吻合口瘘的诊断主要依据临床表现及影像学检查^[25]。在临床表现方面,主要是局部或全身感染症状,颈部吻合口瘘多有颈部创口感染,如创口红肿、分泌物增多、流脓、分泌物含有唾液等;胸内吻合口瘘的临床症状较颈部吻合口瘘更为严重,渗漏的胃液污染胸膜及纵隔,会引起胸膜、纵隔或肺部感染,表现为胸腔积液、发烧、咳嗽咳痰等,胸腔引流管可引流出脓性液体,胸腔引流液中淀粉酶水平升高可以协助诊断^[26]。在影像学检查方面,应根据患者具体情况行相应检查,如胸部 CT、上消化道造影、胃镜等,影像学检查可以明确瘘的位置及瘘口的大小。

食管癌术后吻合口瘘的治疗主要有保守治疗、内镜下治疗及手术治疗,治疗的核心是充分的引流及缺损的封闭或覆盖。保守治疗主要在于充分的引流,同

时禁食、禁饮、抗感染、营养支持等。颈部吻合可以通过打开颈部创口对局部进行充分引流,其处理起来较为方便,而胸内吻合由于其吻合位置的限制,往往不易处理。内镜下治疗方式主要是通过释放支架、夹子夹闭、缝合、喷胶等方式对瘘口进行封闭,内镜下治疗有较好的前景。有研究结果显示,内镜下支架治疗吻合口瘘的成功率为 91.4%^[27],但内镜治疗不适用于瘘口较大、瘘口局部组织坏死、瘘口形状不规则及一般情况较差的患者。外科治疗主要用于经过初始治疗失败、渗漏持续难以控制但瘘口比较局限、局部感染不严重、一般情况尚可的患者,手术方式主要是用胸壁肌肉、网膜、胸膜等组织进行覆盖。治疗方式的选择要根据患者具体情况,进行个性化的制定。

5 小结

食管癌术后吻合口瘘的治疗周期较长且效果往往不尽如人意,预防食管癌术后吻合口瘘的发生有较为重要的意义,本文从术前、术中、术后 3 个方面对导致食管癌术后吻合口瘘形成的危险因素进行了总结,并对可干预的危险因素提出了相应的干预措施。相应危险因素的识别也可以帮助临床医生对患者的风险进行分层和预测,指导临床医生制定更加个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] QUANGUAN S, CHENXI Y, WEI L, et al. Anastomotic leakage and postoperative mortality inpatients after esophageal cancer resection [J]. J Inter Med Res, 2021, 49(9):1-13.
- [2] 毛友生,高树庚,王群,等. 中国食管癌临床流行特征及外科治疗概况大数据分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(3):228-233
- [3] KAMARAJAH S K, LIN A, THARMARAJA T, et al. Risk factors and outcomes associated with anastomotic leaks following esophagectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. Dis Esophagus, 2020, 3(3):1-14
- [4] 李殿波,李金龙,于海防,等. 食管癌患者三切口食管切除术后发生颈部吻合口瘘的列线图预测模型构建[J]. 河北医药, 2022, 44(20):3050-3054.
- [5] KILIC A, SCHUCHERT M J, PENNATHUR A, et al. Impact of obesity on perioperative outcomes of minimally invasive esophagectomy [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87:412-415.
- [6] RI M, MIYATA H, AIKOU S, et al. Effects of body mass index(BMI) on surgical outcomes: A nationwide survey using a Japanese web-based

- database[J]. Surg Today, 2015, 45(10): 1271-1279.
- [7] 夏娴娴, 顾海娟, 陆海敏, 等. 术前营养支持对食管癌术后营养状态、并发症及生活质量的影响[J]. 肠外与肠内营养, 2022, 29(5): 274-279.
- [8] 王晨. 食管癌术后食管-胃吻合口瘘危险因素分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [10] BRINKMANN S, CHANG D H, KUHR K, et al. Stenosis of the celiac trunk is associated with anastomotic leak after ivor-lewis esophagectomy[J]. Dis Esophagus, 2019, 32(7): 1-7.
- [10] 卢晨, 宁光耀, 司盼盼, 等. 食管癌根治性切除术后吻合口瘘发生危险因素分析及预测模型的构建[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(8): 983-987.
- [11] 雷凯, 冯天赐, 赵政, 等. 慢性阻塞性肺疾病对食管癌患者术后近期预后的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(2): 200-205.
- [12] HERZBERG J, STRATE T, GURAYA S Y, et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgical resections for esophageal cancer[J]. Langenbecks Arch Surg, 2021, 406(6): 1859-1866.
- [13] GAO W, WANG M, SU P, et al. Risk factors of cervical anastomotic leakage after mckeown minimally invasive esophagectomy: Focus on preoperative and intraoperative lung function[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 27: 75-83.
- [14] 聂洪鑫, 王兵, 杨思豪, 等. 食管癌术后食管胃吻合口瘘危险因素的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(2): 166-178.
- [15] 周瑾, 马红霞. 食管癌术后颈部吻合口瘘危险因素分析及预测模型的建立[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(2): 268-274.
- [16] 张卫国, 李勉, 单言歌, 等. 食管癌术后颈部吻合口瘘的危险因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(3): 303-307.
- [17] MERRITT R E, KNEUERTZ P J, D'SOUZA D M, et al. Total laparoscopic and thoracoscopic ivor lewis esophagectomy after neoadjuvant chemoradiation with minimal overall and anastomotic complications[J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 123.
- [18] JIANG H, HUA R, SUN Y, et al. Risk factors for anastomotic complications after radical mckeown esophagectomy [J]. Ann Thorac Surg, 2021, 112(3): 944-951.
- [19] 聂洪鑫, 杨思豪, 刘洪刚, 等. 围术期食管癌术后食管胃吻合口瘘的危险因素及预测模型的建立[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(4): 586-592.
- [20] 白成云, 李忠诚, 李文军, 等. 食管癌切除术后发生吻合口瘘风险的列线图建立和验证[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(3): 401-407.
- [21] CHIDI A P, ETCHILL E W, HA J S, et al. Effect of thoracic versus cervical anastomosis on anastomotic leak among patients who undergo esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 160(4): 1088-1095.
- [22] 田焯, 周凌霄, 任光国. 1 208 例食管癌患者术后吻合口瘘风险因素分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(15): 1924-1927.
- [23] 高龙, 郑勇洪, 祝桢舜. 不同食管癌手术吻合口处理方法对术后吻合口并发症和疗效的影响[J]. 浙江创伤外科, 2023, 28(1): 156-158.
- [24] 蒋朋朋, 王兴邦, 霍前伦. 全腔镜食管癌根治 McKeown 术式发生吻合口瘘的危险因素分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1229-1232.
- [25] FABBI M, HAGENS E R C, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, et al. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: Definitions, diagnostics, and treatment[J]. Dis Esophagus, 2020, 34(1): 1-14.
- [26] GAO C, XU G, WANG C, et al. Evaluation of preoperative risk factors and postoperative indicators for anastomotic leak of minimally invasive McKeown esophagectomy: A single-center retrospective analysis[J]. J Cardiothorac Surg, 2019, 14(1): 46.
- [27] CHEVALLAY M, JUNG M, CHON S H, et al. Esophageal cancer surgery: Review of complications and their management[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1482(1): 146-162.

(收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-04-21)