

· 公共卫生与预防医学 ·

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

周瑾^{1,2}, 马红霞^{1*}¹南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学附属肿瘤医院感染管理办公室, 江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009

[摘要] 目的:探讨影响食管癌患者术后颈部吻合口瘘的危险因素,构建并验证吻合口瘘发生风险的列线图模型。方法:回顾性分析2019年1月—2022年5月南京医科大学附属肿瘤医院行食管癌颈部吻合术的362例患者的临床资料,对术后发生颈部吻合口瘘相关危险因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析,基于独立危险因素构建列线图模型预测颈部吻合口瘘发生风险,通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及曲线下面积(area under curve, AUC)、Calibration 校正曲线验证模型的预测效能。结果:362例食管癌患者术后颈部吻合口瘘发生率11.88%(43/362)。多因素 Logistic 回归分析显示,糖尿病、慢性支气管炎、胸腹部手术史、新辅助治疗、术后肺部感染是食管癌术后颈部吻合口瘘的独立危险因素($P < 0.05$)。通过整合这5个因素构建预测颈部吻合口瘘风险的列线图模型,该预测模型的AUC为0.844(95%CI 0.771~0.918), Calibration 校正曲线显示预测曲线与理想曲线走势基本一致。结论:糖尿病、慢性支气管炎、胸腹部手术史、新辅助治疗、术后肺部感染是食管癌患者术后颈部吻合口瘘发生的独立危险因素,该列线图模型具有良好的预测效能,可为临床评估患者病情采取干预措施提供参考。

[关键词] 食管癌;吻合口瘘;危险因素;列线图;预测模型**[中图分类号]** R735.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)02-268-08**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230218

Analysis of risk factors and establishment of a prediction model for the cervical anastomotic leakage after esophagectomy

ZHOU Jin^{1,2}, MA Hongxia^{1*}¹Department of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Department of Infection Management, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China

[Abstract] **Objective:** The current study aims to explore the risk factors for the cervical anastomotic leakage after esophagectomy, establish a nomogram prediction model, and test its predictive ability. **Methods:** A retrospective analysis was performed on clinical data of 362 patients undergoing radical resection of esophageal carcinoma in Nanjing medical university affiliated cancer hospital between January 2019 and May 2022. The independent risk factors for postoperative cervical anastomotic leakage were analyzed by univariate analysis and multivariable logistic regression analysis. Based on these factors, a nomogram model was established to predict the risk of the cervical anastomotic leakage. The predictive performance of the nomogram was verified by receiver operating characteristic curve(ROC)and calibration curve. **Results:** The incidence of the postoperative cervical anastomotic leakage was 11.88% (43/362). The multivariable logistic regression analysis showed that diabetes, chronic bronchitis, the history of thoracic or abdominal surgery, neoadjuvant therapy and postoperative pulmonary infection were the independent high risk factors for cervical anastomotic leakage after esophagectomy ($P < 0.05$). A nomogram prediction model was established based on these factors. The area under the receiver operator characteristic curve achieved 0.844 (95% CI 0.771~0.918).The calibration curve displayed a general consistency between the prediction and ideal curves. **Conclusion:** Diabetes, chronic bronchitis, the history of thoracic or abdominal surgery, neoadjuvant therapy and postoperative pulmonary infection are the independent high risk factors for the cervical anastomotic leakage after esophagectomy, and clinical prediction model shows good evaluation efficacy and provides a reference for the assessment and

[基金项目] 南京医科大学姑苏学院引进人才项目(GSRCKY20210201)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mahongxia@126.com

early intervention of the cervical anastomotic leakage.

[Key words] esophageal carcinoma; anastomotic leakage; risk factors; nomogram; prediction model

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(02): 268-274, 296]

食管癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤之一,其恶性程度高,早期诊断率较低,5年生存率仅为20%^[1]。我国是世界食管癌高发国家,食管癌发病率和死亡率分别高居第6位和第5位^[2]。营养不良、吸烟、饮酒、蔬菜水果摄入缺乏、HPV病毒感染、喜食烫食等均为食管癌发病的高危因素,但其确切病因尚未完全明确^[3]。

食管癌的治疗手段仍以外科手术切除为主导^[1],由于食管缺乏浆膜层覆盖、肌纤维纵向分布、血液呈阶段性供应等解剖特点,切口愈合能力较差,易合并术后吻合口瘘^[4],严重影响患者后续治疗和生活质量。有关食管癌术后吻合口瘘的危险因素一直在探讨之中,但目前研究多停留在单因素分析与多因素分析阶段,本研究在此基础上构建列线图模型,并验证该模型的预测效能,为临床早期识别及治疗提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

收集整理2019年1月—2022年5月南京医科大学附属肿瘤医院362例行食管癌根治术患者的临床资料,其中男274例,女88例,平均年龄(64.83±7.14)岁。纳入标准:①临床资料完整可查阅;②吻合方式为颈部吻合;③术后病理证实为食管恶性肿瘤。排除标准:①临床资料不完整;②吻合方式为胸部吻合;③术后病理为食管良性肿瘤;④食管胃交界处肿瘤。本研究获南京医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(2022科-快043)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过临床电子病历系统、LIS系统获得资料,包括患者性别、年龄、既往史、体重指数(body mass index, BMI)、新辅助治疗、手术方式、神经或血管侵犯、肿瘤位置、吻合方式、手术失血量、预防性使用抗生素、美国麻醉医师协会(ASA)分级、手术时长、病理类型、术前及术后血红蛋白、白蛋白、总蛋白水平等。对于临床资料不完整的病例予以剔除。

1.2.2 颈部吻合口瘘的诊断

临床表现:颈部吻合口瘘主要以颈部切口处红

肿、疼痛,皮下积气、积液为主要症状,切口可见唾液、腐败食物残渣;吞咽或咳嗽时颈部切口有气体排出;颈部吻合口瘘位置表浅,易发现,颈部切口拆开后可见瘘口,根据临床症状就可以诊断明确。

其他检查:钡剂或碘剂造影可看到造影剂有异常分流;口服美蓝或龙胆紫,切口或引流管有蓝色液体流出。

1.2.3 变量的分组方法

病理分期、肿瘤分段、病理分化程度依据国际抗癌联盟和美国癌症联合会发布的TNM分期标准2017年8版。心律失常定义为经临床医师诊断的需要治疗的心动过速、心动过缓、传导阻滞、期前收缩等。新辅助治疗为初次诊断的局部晚期肿瘤患者实施术前化疗、放疗或放化疗。ASA分级为麻醉医师麻醉前根据患者体质状况和对手术危险性进行评估分类,共将患者分为I~VI共6级。预防性使用抗生素定义为在皮肤、黏膜切开前0.5~1.0 h内或麻醉开始时静脉给药。包埋是指将食管-胃浆肌层内翻缝合加固包埋。吻合方式中手工吻合为医师手工全层吻合,器械吻合为使用环形器械吻合。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用频率表示;单因素分析计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检验或Fisher精确概率法;将单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素Logistic回归模型,采用R4.2.0软件依据多因素分析结果构建颈部吻合口瘘列线图模型,通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)、计算曲线下面积(area under curve, AUC)、绘制Calibration校正曲线评价模型的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况分析

共362例食管癌根治术颈部吻合患者,年龄(64.83±7.14)岁,发生术后颈部吻合口瘘患者43例,瘘发生率11.88%(43/362)。颈部吻合口瘘患者中有1例因急性心衰低血容量性休克自动出院,1例因严重肺部感染自动出院,其余41例经积极治疗后均

顺利出院。

2.2 颈部吻合口瘘单因素分析

单因素分析结果显示,高血压、糖尿病、胸腹部手

术史、慢性支气管炎、新辅助治疗、预防性使用抗生素、引流管数、术后输血、术后肺部感染、术后白蛋白数与颈部吻合口瘘发生具有相关性($P < 0.05$,表1)。

表1 颈部吻合口瘘单因素分析

Table 1 Univariate analysis of the cervical anastomotic leakage

危险因素	例数	吻合口瘘		χ^2 值/ <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		是	否		
性别				1.710	0.191
男	274	36	238		
女	88	7	81		
年龄				3.647	0.056
≤70	263	26	237		
>70	99	17	82		
高血压				8.186	0.004
有	62	14	48		
无	300	29	271		
糖尿病				6.312	0.012
有	18	6	12		
无	344	37	307		
胸腹部手术史				14.791	<0.001
有	15	7	8		
无	347	36	311		
心律失常				—	0.057
有	8	3	5		
无	354	40	314		
慢性支气管炎				6.433	0.011
有	9	4	5		
无	353	39	314		
吸烟史				0.777	0.378
有	44	7	37		
无	318	36	282		
饮酒史				0.207	0.649
有	39	6	33		
无	323	37	286		
BMI(kg/m ²)		23.80 ± 2.95	23.35 ± 3.30	-0.840	0.401
新辅助治疗				8.143	0.004
有	50	12	38		
无	312	31	281		
术前白细胞数(×10 ⁹ /L)	—	5.91 ± 1.71	6.01 ± 1.83	0.358	0.721
术前血红蛋白数(g/L)	—	134.42 ± 13.58	136.06 ± 15.99	0.641	0.522
术前白蛋白数(g/L)	—	44.57 ± 3.79	44.79 ± 3.63	0.377	0.706
术前总蛋白数(g/L)	—	68.73 ± 5.91	70.27 ± 5.59	1.682	0.093
肿瘤位置				1.539	0.463
上段	39	7	32		
中段	251	28	223		
下段	72	8	64		
肿瘤范围(cm)				0.047	0.829
≤3	121	15	106		
>3	241	28	213		
是否包埋				0.104	0.747
是	41	6	35		
否	321	37	284		

续表

危险因素	例数	吻合口瘘		χ^2 值/t值	P值
		是	否		
吻合方式				—	0.197
手工	7	2	5		
机械	355	41	314		
ASA 分级				0.336	0.562
Ⅱ级	247	31	216		
Ⅲ级	115	12	103		
预防性使用抗生素				5.954	0.015
是	77	3	74		
否	285	40	245		
清扫淋巴结数(个)				0.008	0.927
≤15	225	27	198		
>15	137	16	121		
手术时长(min)				2.270	0.132
≤300	223	31	192		
>300	139	12	127		
失血量(mL)				1.085	0.298
≤100	260	28	232		
>100	102	15	87		
引流管数(根)				14.475	<0.001
≤2	155	30	125		
>2	207	13	194		
术后输血				10.451	0.001
有	14	6	8		
无	348	37	311		
术后肺部感染				103.308	<0.001
有	36	23	13		
无	326	20	306		
术后血红蛋白数(g/L)		119.19 ± 17.69	117.59 ± 16.01	-0.606	0.545
术后白蛋白数(g/L)		37.66 ± 6.18	35.88 ± 4.51	-2.313	0.021
术后总蛋白数(g/L)		58.57 ± 8.07	57.23 ± 5.32	-1.447	0.149
淋巴结转移				0.367	0.545
有	133	14	119		
无	229	29	200		
血管侵犯				1.334	0.248
有	45	3	42		
无	317	40	277		
神经侵犯				2.039	0.153
有	51	3	48		
无	311	40	271		
病理类型				1.331	0.249
鳞癌	339	42	297		
非鳞癌	23	1	22		
分化程度				3.440	0.179
高	63	4	59		
中	251	35	216		
低	48	4	44		
肿瘤分期				2.694	0.441
0期	15	3	12		
Ⅰ期	92	13	79		
Ⅱ期	127	11	116		
Ⅲ期	128	16	112		

2.2 颈部吻合口瘘多因素分析

多因素分析显示,糖尿病、慢性支气管炎、胸腹部手术史、新辅助治疗、术后肺部感染是发生颈部吻合口瘘的独立危险因素($P < 0.05$,表2)。进一步对慢性支气管炎与术后肺部感染两者的互作用进行分析,慢性支气管炎($P=0.006$)和术后肺部感染($P < 0.001$)对颈部吻合口瘘发生具有独立效应;而

这两个因素对颈部吻合口瘘的发生不具有交互作用影响($P=0.494$)。

2.3 构建和验证列线图风险预测模型

将糖尿病、慢性支气管炎、胸腹部手术史、新辅助治疗、术后肺部感染这5个独立危险因素进一步整合,构建预测食管癌术后发生颈部吻合口瘘的列线图模型(图1),并计算各危险因素的得分(表3)。

表2 颈部吻合口瘘多因素分析

Table 2 Multivariable logistic regression analysis of the cervical anastomotic leakage

危险因素	B	SE	Wald值	P值	Exp(B)	95%CI	
						下限	上限
糖尿病(有 vs. 无)	1.468	0.704	4.351	0.037	4.339	1.093	17.233
慢性支气管炎(有 vs. 无)	2.296	0.903	6.473	0.011	9.938	1.694	58.290
胸腹部手术史(有 vs. 无)	1.930	0.692	7.774	0.005	6.893	1.774	26.777
新辅助治疗(有 vs. 无)	1.131	0.556	4.139	0.042	3.100	1.042	9.221
术后肺部感染(有 vs. 无)	3.407	0.520	42.930	<0.001	30.177	10.891	83.617

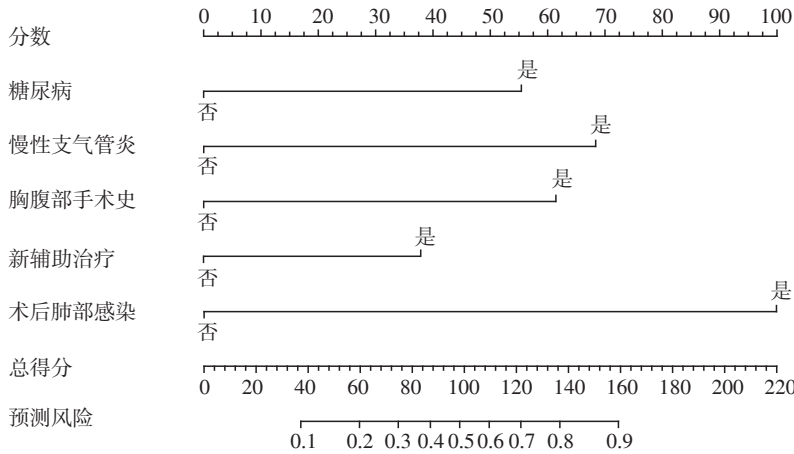


图1 食管癌术后颈部吻合口瘘的预测模型

Figure 1 Nomogram prediction model of the cervical anastomotic leakage after esophagectomy

表3 列线图中各危险因素得分情况

Table 3 The score of each variate in the nomogram

危险因素	分数	
	否	是
糖尿病	0	55
慢性支气管炎	0	68
胸腹部手术史	0	62
新辅助治疗	0	38
术后肺部感染	0	100

各危险因素基于自身风险强度作出数条长度不等的平行线,根据患者实际具备的危险因素在平行线上找到对应的点,由该点向上绘制一条垂直线与分数轴的交叉点即每个危险因素的得分,通过

综合多个危险因素的分数并求和,在下方总得分轴线上找到总分位置,由该分值向下绘制一条垂直线,与预测风险轴交叉点即为该列线图预测的颈部吻合口瘘发生的概率。

使用Bootstrap法对该列线图进行内部验证,重复取样1 000次,预测模型的AUC为0.844(95%CI 0.771~0.918),显示出较好的区分度(图2),Calibration校正图显示预测曲线与理想曲线走势基本一致,校准度较好(图3)。

3 讨论

吻合口瘘是食管癌术后临床上常见的并发症,由于颈部吻合位置高、张力大、吻合口缺少胸膜组织

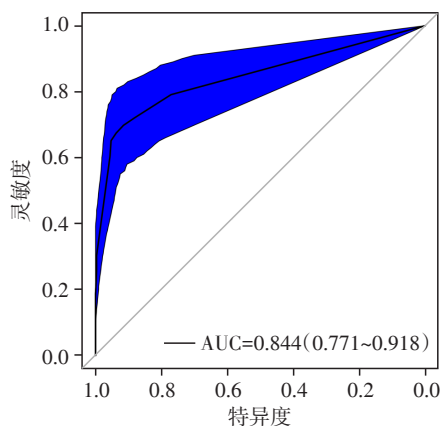


图2 预测模型的ROC曲线

Figure 2 ROC of the prediction model

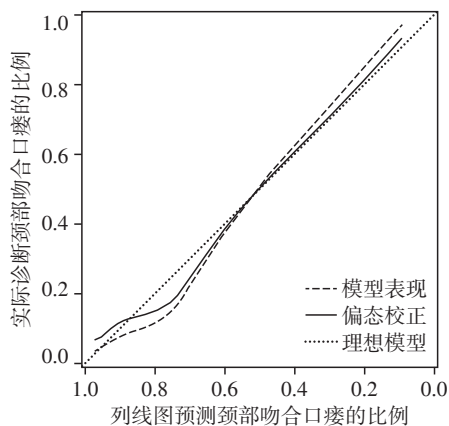


图3 预测模型Calibration校正曲线

Figure 3 Calibration curve of the prediction model

覆盖,颈部吻合口瘘的发生率远高于胸部吻合^[5]。但颈部瘘口表浅容易处理,一般不会引起全身炎症反应,经过切口敞开换药、引流、营养支持等保守治疗后就能治愈^[6],是临床上食管癌根治手术吻合部位的首选。随着外科吻合技术的不断提高和手术器械的不断改进,吻合口瘘的发生率有所降低,但仍无法避免。本研究颈部吻合口瘘的发生率为11.88%,与国内外等研究结果基本一致^[5,7-8],不同地区诊疗中心采用的手术操作、预防措施及消毒隔离技术不同,吻合口瘘发生率可能存在差别。

糖尿病患者长期代谢紊乱,抗感染能力弱,组织愈合能力降低。同时患者常合并外周血管病变,导致吻合部位血液灌注不足氧供缺乏,影响吻合部位愈合。研究表明,高血压、冠心病、外周血管病、糖尿病等危险因素在一定程度上会破坏吻合口血流灌注,导致吻合口愈合不良而发生瘘^[9]。Li等^[10]通过Meta分析得出糖尿病是吻合口瘘的重要危险因素的结论,而进一步进行亚组分析发现,糖尿病可增加欧美人群吻合口瘘风险,在亚洲人群中未显示出

明显差别。本研究结果表明糖尿病是颈部吻合口瘘发生的独立危险因素,因此对于高龄且合并基础疾病患者,要加强管理,控制血糖,包括术后应激性血糖升高,以降低手术风险,减少吻合口瘘、感染等并发症的发生。

由于既往有胸腹部手术史的患者组织损伤修复过程中形成了异常纤维连接,术后多存在器官腔隙粘连的情况。尤其是因胆囊炎、阑尾炎、胰腺炎等急慢性炎症手术的人群,炎症反应本身会导致腹腔内组织粘连机化,粘连导致游离食管和胃等器官时难度提升,增加了术野暴露时间和对组织的牵拉。吻合端长时间钳夹,造成吻合口局部血液供应障碍,氧气及其他营养物质交换故障,吻合口瘘发生风险增加。本研究提示胸腹部手术史会增加食管癌术后颈部吻合口瘘的发生风险,与车云等^[7]研究结论一致,因此对于既往行胸腹部手术的患者术后要密切监测,一旦发现颈部切口有肿胀或异常分泌物要高度怀疑吻合口瘘的形成,及时敞开换药等处理,避免炎症进一步扩散。

新辅助治疗是对于局部肿瘤负荷较大的食管癌患者采取的术前放化疗手段,目的是消灭亚临床转移灶、降低临床分期、提高R0切除率,提高手术治愈率以延长患者的生存时间,是临床上广泛应用的治疗方式。新辅助治疗有引起局部组织损伤的风险,射线与化疗药物在抑制肿瘤细胞生长的同时也会损伤正常细胞,产生大量致炎因子,引起吻合处组织的水肿,组织供血供氧缺乏,再加上食管癌患者本身营养状况不佳,影响吻合口的愈合。尤其是新辅助放疗的患者,食管局部组织纤维化、脆性增加,易合并放射性食管炎^[11],组织愈合能力差。关于新辅助治疗是否与吻合口瘘发生有关,国内外研究尚存在争议^[12-14],这可能与不同中心选择的放化疗方案、周期、剂量差异有关。本研究提示新辅助治疗会导致颈部吻合口瘘发生风险增加,患者在接受新辅助治疗后,要正确选择手术时机,综合评定患者的全身情况,减少新辅助治疗对手术的影响。

本研究显示,慢性支气管炎、术后肺部感染是食管癌术后颈部吻合口瘘的独立危险因素,与已有研究相符合^[5,15]。慢性支气管炎患者支气管腺体增生、肥大,黏液分泌较多,容易阻塞细支气管引起肺部黏液瘀滞,影响肺部气体交换功能,也为细菌繁殖提供了条件。患者术后出现肺部感染甚至呼吸衰竭时,肺的氧合功能下降,机体出现低氧血症,器官组织尤其是手术部位的氧气、血液供应不足,影

响组织愈合。此外患者频繁地用力咳嗽、咳痰而牵拉吻合口,胸内压的瞬间冲击,也会加大吻合口的张力而增加吻合口瘘的发生风险。临床上对于痰液黏稠不易咳出的患者,常选用纤维支气管镜吸痰防止患者痰液淤积继发肺部感染。纤支镜吸痰时易刺激咽喉激发剧烈呛咳,吸引时产生的负压也会引起吻合口的黏膜淤血水肿导致愈合不良。建议对于有肺部基础疾病的患者尤其是老年患者术前要加强肺部功能的锻炼与评估^[16-17],包括呼吸功能训练、雾化吸入等加强呼吸道管理,术后尽量主动排痰减少纤维支气管镜吸痰,一旦发现肺部感染迹象,要采取积极的治疗措施,降低吻合口瘘的发生风险。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析筛选出影响食管癌术后颈部吻合口瘘的独立危险因素,进一步整合这些危险因素构建列线图模型,通过列线图来量化评估颈部吻合口瘘的发生风险,经验证该模型显示出良好的预测价值。有学者对412例食管癌根治术后颈部吻合的患者进行了回顾性研究,构建的列线图 ROC 显示模型有较好的区分度,遗憾的是该模型没有进行一致性的验证^[18]。Huang 等^[19]选择最小绝对收缩和 LASSO 回归模型筛选预测因子,进一步用多因素 Logistic 回归建立预测模型。LASSO 模型具有预测能力强、拟合性好的优点,因此本研究结果仍需要更多的统计模型进一步验证。根据预测模型每个预测变量有10个事件发生(10 events per variate, 10 EPV)的经验法则,本研究纳入的因素,慢性支气管炎、心律失常、吻合方式可能是由于样本量较小没有满足该法则,但基于既往相关研究,慢性支气管炎、心律失常、吻合方式等危险因素均与颈部吻合口瘘发生相关^[5,15,19-20],证据较充分,因此本研究模型仍选择纳入这些危险因素。本研究存在一定局限性:首先本研究为肿瘤专科医院单中心回顾性研究,存在一定选择偏倚,预测模型缺少外部验证;其次,本研究纳入的影响因素较多,样本量较小,不能完全排除混杂因素。研究者将在今后工作中继续扩大样本量,开展多中心前瞻性的随机对照研究,筛选影响颈部吻合口瘘发生的危险因素,进一步验证预测模型的效能。

综上所述,食管癌患者术后颈部吻合口瘘与多种因素有关,糖尿病、慢性支气管炎、胸腹部手术史、新辅助治疗、术后肺部感染是影响颈部吻合口瘘的高危因素。基于这些因素构建的列线图模型对食管癌术后颈部吻合口瘘的发生具有较高的预

测价值,有利于临床评估患者病情,识别高危患者并早期采取干预措施,制定完善的治疗计划,降低颈部吻合口瘘的发生风险。

[参考文献]

- [1] LAGERGREN J, SMYTH E, CUNNINGHAM D, et al. Oesophageal cancer [J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2383-2396
- [2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [4] MOON S W, KIM J J, CHO D G, et al. Early detection of complications: anastomotic leakage [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 5): S805-S811
- [5] GOOSZEN J A H, GOENSE L, GISBERTZ S S, et al. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer [J]. *Br J Surg*, 2018, 105(5): 552-560
- [6] WALTHER B, JOHANSSON J, JOHNSON F, et al. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis [J]. *Ann Surg*, 2003, 238(6): 803-814
- [7] 车云, 王亚龙, 谭锋维, 等. 930例食管癌术后颈部吻合口瘘危险因素分析 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(12): 956-961
- [8] 蒋锋, 王伟, 王强. 经空肠逆行置胃管在胸腔镜食管癌切除术中的临床应用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(6): 797-800
- [9] KASSIS E S, KOSINSKI A S, ROSS P J, et al. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: An analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database [J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6): 1919-1926
- [10] LI S J, WANG Z Q, LI Y J, et al. Diabetes mellitus and risk of anastomotic leakage after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(6): 1-12
- [11] 刘佳, 崔珍, 孙巧玉, 等. 放疗剂量对颈段食管癌疗效的影响及预后因素分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(4): 557-563
- [12] GRONNIER C, TRÉCHOT B, DUHAMEL A, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on postoperative outcomes after esophageal cancer resection: results of a

(下转第296页)

2017, 38(39):2948-2956

[46] VIDEJA M, VILSKERSTS R, KORZH S, et al. Microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide protects mitochondrial energy metabolism and cardiac functionality in a rat model of right ventricle heart failure [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:622741

[47] GAWRYS-KOPCZYNSKA M, KONOP M, MAKSYMIUK K, et al. TMAO, a seafood-derived molecule, produces diuresis and reduces mortality in heart failure rats [J]. *Elife*, 2020, 9:e57028

[48] HUC T, DRAPALA A, GAWRYS M, et al. Chronic, low-dose TMAO treatment reduces diastolic dysfunction and heart fibrosis in hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6):H1805-H1820

[收稿日期] 2022-11-07
(本文编辑:唐震)

(上接第 274 页)

European multicenter study [J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5):764-771

[13] MERRITT R E, WHYTE R I, D'ARCY N T, et al. Morbidity and mortality after esophagectomy following neoadjuvant chemoradiation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(6):2034-2040

[14] 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

[15] HAGENS E R C, REIJNTJES M A, ANDEREGG M C J, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after esophagectomy for cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112(1):255-263

[16] SCHLOTTMANN F, PATTI M G. Prevention of postoperative pulmonary complications after esophageal cancer surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 9):S1143-S1144

[17] GOENSE L, MEZIANI J, RUURDA J P, et al. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(1):111-119

[18] LINDENMANN J, FINK-NEUBOECK N, PORUBSKY C, et al. A nomogram illustrating the probability of anastomotic leakage following cervical esophagogastrectomy [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(11):6123-6131

[19] HUANG C Y, YAO H X, HUANG Q, et al. A novel nomogram to predict the risk of anastomotic leakage in patients after esophagectomy [J]. *BMC Surg*, 2020, 20(1):64

[20] 赵自然, 冯 昊, 马山蕊, 等. 胸腹腔镜联合食管癌根治术后发生颈部吻合口漏的危险因素 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(6):460-465

[收稿日期] 2022-08-17
(本文编辑:唐震)