

# 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



聂洪鑫<sup>1,2</sup>, 杨思豪<sup>3</sup>, 刘洪刚<sup>3</sup>, 蔡高平<sup>2</sup>, 晁栋<sup>1</sup>, 孟辉<sup>3</sup>

1. 中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院胸心外科 (兰州 730000)
2. 甘肃中医药大学第一临床学院 (兰州 730000)
3. 遵义医科大学第五附属医院心胸外科 (广东珠海 519100)

**【摘要】** 目的 分析食管癌术后食管胃吻合口瘘的危险因素, 并建立预测模型, 为其早期防治提供理论依据。方法 收集我院 2013 年 1 月至 2020 年 10 月期间收治的 303 例食管癌手术患者的临床资料, 其中男 267 例、女 36 例, 平均年龄 (62.30±7.36) 岁。根据术后是否发生吻合口瘘, 将患者分为吻合口瘘组与非吻合口瘘组。采用单因素及多因素 logistic 回归分析术后吻合口瘘的独立危险因素, 建立 nomogram 临床预测模型。结果 术后吻合口瘘的发生率为 15.18% (46/303)。多因素 logistic 回归分析显示: 高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、肿瘤位置、术后前 3 d 未补充白蛋白、术后肺部感染、术后使用纤维支气管镜是食管癌术后食管胃吻合口瘘发生的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。Nomogram 预测模型的受试者工作特征曲线下面积为 0.954 (95%CI 0.924 ~ 0.975), 表明预测价值较高。结论 高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、肿瘤位置、术后前 3 d 未补充白蛋白、术后肺部感染、术后使用纤维支气管镜是食管癌术后食管胃吻合口瘘发生的独立危险因素; 该临床预测模型具有较好的评估效能, 可促进食管胃吻合口瘘的早期发现及诊治。

**【关键词】** 食管癌; 吻合口瘘; 危险因素; 预测模型

## Risk factors and prediction model of perioperative esophagogastric anastomotic leakage after esophageal cancer surgery

NIE Hongxin<sup>1,2</sup>, YANG Sihao<sup>3</sup>, LIU Honggang<sup>3</sup>, CAI Gaoping<sup>2</sup>, CHAO Dong<sup>1</sup>, MENG Hui<sup>3</sup>

1. Department of Cardiothoracic Surgery, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, 730000, P.R.China
  2. Department of The First Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, 730000, P.R.China
  3. Department of Cardiothoracic Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai, 519100, Guangdong, P.R.China
- Corresponding author: MENG Hui, Email: mhgl2008@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factors for esophagogastric anastomotic leakage (EGAL) after esophageal cancer surgery, and to establish a risk prediction model for early prevention and treatment. **Methods** Clinical data of 303 patients undergoing esophagectomy in our hospital from January 2013 to October 2020 were retrospectively analyzed, including 267 males and 36 females with a mean age of 62.30±7.36 years. The independent risk factors for postoperative anastomotic leakage was analyzed by univariate analysis and multivariable logistic regression analysis, and a clinical nomogram prediction model was established. According to whether anastomotic fistula occurred after operation, the patients were divided into an anastomotic fistula group and a non-anastomotic fistula group. **Results** The incidence rate of postoperative anastomotic fistula was 15.18% (46/303), the multivariable logistic regression analysis showed that high blood pressure, chronic bronchitis, peptic ulcer, operation way, the lymph node cleaning number, anastomosis way, intraoperative chest drainage tube number, tumor location, no-supplementing albumin in the first three days after operation, postoperative pulmonary infection, postoperative use of fiber are the independent risk factors for EGAL after esophageal cancer surgery ( $P<0.05$ ). A prognostic nomogram model was established based on these factors with the are

DOI: 10.7507/1007-4848.202102002

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (1606RJZA184); 2015 年度原兰州军区基金资助项目 A 类 (CLZ15JA04)

通信作者:

a under the receiver operator characteristic curve of 0.954 (95%CI 0.924-0.975), indicating a high predictive value.

**Conclusion** High blood pressure, chronic bronchitis, peptic ulcer, operation way, the lymph node cleaning number, anastomosis way, intraoperative chest drainage tube number, tumor location, no-supplementing albumin in the first three days after operation, postoperative pulmonary infection, postoperative use of fiber are the independent risk factors for EGAL after esophageal cancer surgery, and the clinical prediction model has good evaluation efficacy and can promote the early detection, diagnosis and treatment of EGAL.

**【Key words】** Esophageal cancer; anastomotic leakage; risk factors; prediction model

我国是全球食管癌的高发国家, 约占世界总发病率的 53.7%<sup>[1]</sup>。目前, 以外科为主的综合治疗仍然是早、中期食管癌患者的首选治疗方案, 而吻合口瘘 (anastomotic leakage, AL) 作为食管癌术后最严重的并发症之一, 严重影响了手术疗效、远期预后, 并且死亡率也比较高。2020 年中国食管癌调查数据库显示我国食管癌术后 AL 的发生率约为 4.6%<sup>[2]</sup>, 与之前相比虽有所下降, 但仍无法完全避免, 个别中心术后 AL 的发病率仍然较高。本研究回顾性分析 2013 年 1 月至 2020 年 10 月于我院行食管癌手术患者的临床资料, 总结食管癌术后食管胃吻合口瘘 (esophagogastric anastomotic leakage, EGAL) 的独立危险因素并建立预测模型, 以期为临床防治食管胃吻合口瘘提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集我院 2013 年 1 月至 2020 年 10 月期间收治的 303 例行食管癌手术患者的临床资料, 其中男 267 例、女 36 例, 年龄为 (62.30±7.36) 岁。纳入标准: ① 临床资料可查阅; ② 具有食管癌手术指征, 无手术相关禁忌证; ③ 术后病理报告明确证实为食管恶性肿瘤。排除标准: ① 临床病历资料不完整; ② 行结肠代食管手术者; ③ 术中发生死亡; ④ 病理报告为良性病变。4 例患者行新辅助化疗。所有患者均在静脉联合气管插管全身麻醉下行手术治疗, 其中行左侧开胸一切口 Sweet 术式 248 例, 胸腹腔镜联合颈-胸-腹三切口 McKeown 术式 55 例, 手工全层吻合 20 例, 圆形器械吻合 283 例。手术后常规转入我科重症监护室并予以补液、抗感染、营养支持等对症治疗, 72 h 后根据患者各项生命体征及具体恢复情况决定是否转入普通病房。

### 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 通过我院数字化电子病历资料系统, 记录患者性别、年龄、既往病史、体重指数 (body mass index, BMI)、基础疾病史、住院时间、术前白蛋白、美国麻醉医师协会 (American Society

of Anesthesiology, ASA) 分级、手术方式、吻合方式、肿瘤位置、肿瘤分期、术后是否曾使用过纤维支气管镜吸痰或探查气道、术后是否曾有过输血、术后前 3 d 是否常规补充白蛋白、术后是否发生 AL、乳糜胸以及其它并发症等。所有研究因素的记录时间截点均以病历资料中 AL 发生前的具体情况为准。食管癌的分期及分段, 参照 2017 年国际抗癌联盟食管癌 TNM 分期标准第 8 版。

**1.2.2 分组及吻合口瘘诊断标准** 以食管癌术后是否发生 EGAL 为结局指标, 将患者分为两组, 吻合口瘘组 (AL 组) 与非吻合口瘘组 (no-AL 组)。诊断吻合口瘘的具体标准<sup>[3]</sup>: 吻合口瘘的临床表现: ① 颈部吻合口瘘: 颈部压痛、皮肤红肿、皮下气肿, 有腐臭脓液流出, 拆开缝线可发现食物残渣等脓液, 部分可伴有发热症状等; ② 胸内吻合口瘘: 持续高热、咳出大量浓痰、胸痛剧烈、呼吸困难, 术侧液气胸, 部分可出现中毒性休克。符合以下任何一条和 (或) 吻合口瘘的临床表现即可确诊: ① 将颈部切口拆开可见瘘口; ② 胸部 X 线片或胸部 CT 检查可见术侧包裹性积液或液气胸; ③ 食管造影检查见造影剂外溢; ④ 内镜下发现瘘; ⑤ 口服美蓝发现引流管有蓝色液体外流; ⑥ 胸腔引流管流出食物残渣或恶臭性液体可作为间接诊断证据。

### 1.3 统计学分析

本研究采用 SPSS 20.0 对数据进行统计学分析, 对于个别定性资料的缺失值用众数插补处理, 定量资料的缺失值用均值插补处理; 计量资料用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料用频率描述; 单因素分析计量资料用采用 *t* 检验, 计数资料比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 针对单因素分析有统计学意义的因素采用多因素 logistic 回归分析 (LR 法) 进行检验, 并根据多因素分析结果, 采用 R 3.6.1 软件建立 nomogram 临床预测模型。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

### 1.4 伦理审查

本研究已通过中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院医学伦理委员会审批, 审批编号:

2020KYLL148。

## 2 结果

### 2.1 围术期结果

303 例食管癌手术患者住院时间 (23.67±13.80) d, AL 组 (44.07±19.37) d。术后共有 46 例发生 AL (15.2%), AL 术后发生时间 (9.33±3.52) d, 其中 2 例合并发生消化道大出血死亡, 1 例合并多器官衰竭死亡, 7 例患者家属放弃治疗办理出院, 其余 36 例 AL 患者及无 AL 患者经积极治疗后顺利出院。

### 2.2 影响食管癌术后吻合口瘘发生的单因素分析

针对食管癌患者围术期的临床资料进行单因素分析, 结果显示以下影响因素与食管癌术后 EGAL 的发生显著相关 ( $P < 0.05$ ): ① 术前影响因素: 高血压、慢性支气管炎、吸烟史、糖尿病、饮酒史、消化道溃疡、凝血功能异常; 见表 1; ② 术中影响因素: 手术方式、麻醉方式、手术时间、淋巴结清扫数量、术中胸腔引流管数量、吻合位置、肿瘤位置; 见表 2; ③ 术后影响因素: 发生贫血、病理分型、术后前 3 d 未补充白蛋白、术后白蛋白  $< 35$  g/L、术后前 3 d 总胸液量、术后输血、使用纤维支气管镜, 以及术后发生肺部感染、乳糜胸见表 3。

### 2.3 影响食管癌术后吻合口瘘发生的多因素分析

选取表 1~3 中单因素分析具有统计学意义的因素进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、肿瘤位置、术后前 3 d 未补充白蛋白、术后肺部感染、术后使用纤维支气管镜是食管癌术后 EGAL 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); 见表 4。

### 2.4 预测模型 nomogram 的建立

通过上述经多因素 logistic 回归分析后, 确定高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、肿瘤位置等 11 个独立危险因素可作为术后 EGAL 的预测因子, 并采用 R 3.6.1 软件计算其受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 为 0.954 (95%CI 0.924~0.975), 表明预测价值较高; 见图 1。同时建立 nomogram 预测模型帮助临床医生直观地根据危险因素总得分预测 EGAL 的发生风险; 见图 2。

## 3 讨论

如何尽可能地避免食管癌术后 EGAL 的发生一直是胸外科领域研究的重点难题。近年来, 外科吻合技术不断推陈出新, 食管癌围术期的治疗策略

表 1 食管癌术后 EGAL 术前影响因素的单因素分析 (例/%)

危险因素	AL 组 (n=46)	no-AL 组 (n=257)	合计 (n=303)	$\chi^2$ 值/ t 值	P 值
性别				1.488	0.322
男	43	224	267		
女	3	33	36		
年龄	61.83±7.45	62.38±7.37			
<60 岁	14	83	97	0.062	0.803
≥60 岁	32	174	206		
				-4.700	0.639
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	22.40±2.67	22.81±11.45		-0.242	0.809
高血压				7.184	0.007
是	15	41	56		
否	31	216	247		
冠状动脉粥样 硬化				1.296	0.255
是	3	8	11		
否	43	249	292		
心律失常				0.033	0.743
是	3	15	18		
否	43	242	285		
心功能分级				3.179	0.204
1 级	16	94	110		
2 级	27	158	185		
3 级	3	5	8		
FEV1%	97.39±10.3	100.44±10.46			
4					
≤80%	6	16	22	2.607	0.106
>80%	40	238	278		
				-1.820	0.069
慢性支气管炎				5.678	0.017
是	9	21	30		
否	37	236	273		
吸烟史				4.376	0.036
是	29	119	148		
否	17	138	155		
糖尿病				7.426	0.006
是	8	15	23		
否	38	242	280		
饮酒史				4.521	0.033
是	18	62	80		
否	28	195	223		

续表 1

危险因素	AL 组 (n=46)	no-AL 组 (n=257)	合计 (n=303)	$\chi^2$ 值/ t 值	P 值
消化道溃疡				4.152	0.042
是	10	27	37		
否	36	230	266		
长期服用非甾体 抗炎药				3.179	0.075
是	3	5	8		
否	43	252	295		
胸腹部手术史				0.362	0.547
是	5	21	26		
否	41	236	277		
新辅助化疗				0.303	0.484
是	1	3	4		
否	45	254	299		
凝血功能				5.844	0.016
正常	34	225	259		
异常	12	32	44		
术前总蛋白平 (g/L)	62.74±6.26	64.42±5.70		-1.808	0.072
术前白蛋白 (g/L)	39.70±3.86	40.88±4.50		-1.676	0.095
ASA 分级				0.612	0.736
1 级	2	7	9		
2 级	23	141	164		
3 级	21	109	130		

FEV1%: 第一秒用力呼气容积/用力肺活量的比值; ASA: 美国麻醉医师协会

与护理质量也在持续优化改进。虽然 AL 的发生率已有所降低,但未能更进一步地改善,这可能与各中心主刀医生的手术操作能力、临床管理以及对 AL 影响因素的认知不同有关。国内外关于食管癌术后 EGAL 危险因素的探讨尚未达成共识,本研究通过回顾性分析 EGAL 的危险因素,构建 nomogram 临床预测模型,将其作为一种可视化的评估 EGAL 发生风险的预测工具,帮助临床医生来精准地识别 EGAL 高风险个体,有一定的临床指导应用意义。

### 3.1 EGAL 危险因素分析

EGAL 是因围术期的多种因素作用而发生。高血压已被公认为是各类外科手术并发症的潜在诱导因素之一,本研究多因素分析结果显示高血压与 EGAL 的发生显著相关,这可能与高血压患者外周血管阻力增加、微循环障碍影响局部血流灌注有

关,血管壁钙化严重时易引起吻合口周围血供及氧供不充分<sup>[4]</sup>,增加了 AL 的发生风险,这与 Luo 等<sup>[5]</sup>研究结论一致。围术期应严格控制患者血压,并做好术前各方面的预见性评估和管理工作。有研究<sup>[6]</sup>表明术前内镜检查发现消化道合并溃疡的患者,需警惕术后 EGAL 的发生,此类患者食管与胃的黏膜表面损伤程度严重,组织弹性降低、质地较脆弱,承受吻合缝线的牵拉力较薄弱,同时溃疡表面的幽门螺旋杆菌侵袭胃黏膜并影响其周围血供,增加了胃泌素释放、胃酸及胃蛋白酶原的分泌,使吻合口缺乏适宜的愈合环境<sup>[7]</sup>。此外,本研究结果表明慢性支气管炎、术后肺部感染、术后使用纤维支气管镜是食管癌术后 EGAL 的独立危险因素。合并慢性支气管炎的患者,本身术后发生肺部感染的可能性较高,一方面常因术后频繁地用力咳嗽、咳痰而加大了吻合口的牵拉力,另一方面,此类患者术中、术后短期内肺的氧合功能也相对受限,肺部的弥散功能受损,器官或组织轻或重的缺氧,甚至出现呼吸衰竭,多方面因素共同作用影响组织愈合<sup>[8-9]</sup>。术后痰液粘稠、量多不易清除或探查气道时常需要使用纤维支气管镜辅助排痰,纤维支气管镜易刺激咽喉、声带使患者发生剧烈呛咳,操作不当可误入食管内直接对颈部吻合口造成机械性损伤,纤维支气管镜吸引时的负压也会引起颈部吻合口的黏膜淤血、水肿导致 AL 的发生<sup>[10]</sup>,建议患者术前通过吹气球加强呼吸锻炼或适宜的对症治疗改善气道功能<sup>[9]</sup>,降低术后肺部感染的发生,减少痰液的分泌,尽可能让患者主动排痰减少纤维支气管镜的使用,如有需要应注意规范操作。

此外,多因素分析结果显示手术方式、吻合方式、淋巴结清扫数量、肿瘤位置(上段肿瘤)是食管癌术后发生 EGAL 的独立危险因素。随着微创技术的快速推广,食管癌的手术质量也显著提高,具有创伤小、疼痛轻、恢复快等特点,但操作难度大,学习曲线也相对较长。本研究中与传统开胸手术相比,腔镜术后发生吻合口瘘的风险更高。这可能与腔镜手术时采用“冷兵器”操作和选择颈部吻合有关,颈部吻合口瘘的发生率为 23.36% (25/107) 显著高于胸内吻合 (10.7%, 21/196),常需要制作管状胃将其提到较高的吻合位置导致吻合张力增加,对术后咽喉部剧烈咳嗽的瞬间高压冲击更敏感,同样增加了吻合口的牵拉力<sup>[11]</sup>。另一个不利因素是腔镜手术时间较长有关,有研究表明当手术时间 >4.5 h 时,术中出血量、体液丧失增加,术后出现心、肺并发症的风险显著增高<sup>[12]</sup>,不利于机体组织

表 2 食管癌术后 EGAL 术中影响因素的单因素分析 (例/ $\bar{x}\pm s$ )

危险因素	AL 组 (n=46)	no-AL 组 (n=257)	合计 (n=303)	$\chi^2$ 值/t 值	P 值
手术方式				7.629	0.006
开胸	31	217	248		
腔镜	15	40	55		
麻醉方式				5.611	0.018
单腔管	10	103	113		
双腔管	36	154	190		
双腔插管单肺通气时间 (min)	159.58±62.00	177.47±60.82	190	-1.582	0.115
手术时间 (min)	281.85±97.67	251.28±86.60		2.161	0.031
术中出血量 (mL)	322.39±158.94	314.046±172.69		0.305	0.760
清扫淋巴结数量 (个)	12.59±5.91	10.59±5.41		2.272	0.024
管状胃				0.277	0.599
是	38	220	258		
否	8	37	45		
吻合方式				6.532	0.011
手工吻合	7	13	20		
机械吻合	39	244	283		
圆形吻合器 (产地)			283	0.011	0.917
国产	24	148	172		
进口	15	96	111		
术中胸腔引流管数量				7.738	0.005
1 根	36	145	181		
2 根	10	112	122		
吻合位置				8.602	0.003
颈部	25	82	107		
胸内	21	175	196		
肿瘤位置				11.598	0.003
上段	8	16	24		
中段	21	102	123		
下段	17	139	156		

愈合。尽管颈部瘘的发生率更高,但与胸内瘘相比更容易处理,死亡风险较低,仍是当前食管癌根治术吻合位置的首选。虽然开胸手术的切口较大,但术中不用更改体位,避免了血压、心率异常波动,而且便于操作、手术时间大大缩短,降低了意外风险的发生。开胸、腔镜手术各有利弊,主刀医生应根据自己掌握的技术来选择相应的手术方式。本研究圆形器械吻合占大多数,可显著降低吻合口瘘的发生率,而手工吻合对吻合技术的要求较高,特别是手工分层吻合,与全层吻合相比分层吻合有

助于食管、胃断端的组织愈合,并降低术后 AL 及远期吻合狭窄的发生,但手法不当时极易造成黏膜缺损或溃疡从而发生 AL,特别是作为再生能力最强的黏膜层组织,愈合依靠良好的黏膜对合。结扎过紧易导致吻合口黏膜撕裂,结扎松弛缝合不紧密,都会导致 EGAL 的发生。与中、下段肿瘤位置相比,上段肿瘤为了保证 R<sub>0</sub> 切除,向上切除高度增加,管状胃颈部吻合张力更大,EGAL 的发生风险更高。本研究结果提示 AL 组淋巴结清扫数量明显多于 no-AL 组,这可能是由于淋巴结清扫范围越

表3 食管癌术后 EGAL 术后影响因素的单因素分析 (例/ $\bar{x}\pm s$ )

危险因素	AL 组 (n=46)	no-AL 组 (n=257)	合计 (n=303)	$\chi^2$ 值/t 值	P 值
术后贫血				6.080	0.014
是	20	66	86		
否	26	191	217		
病理分型				6.262	0.044
鳞状细胞癌	38	240	278		
腺癌	5	12	17		
其它	3	5	8		
肿瘤分期			295	1.051	0.786
I 期	6	41	47		
II 期	20	110	130		
III 期	16	98	114		
IV 期	1	3	4		
术后前 3 d 补白蛋白				3.979	0.046
是	19	147	166		
否	27	110	137		
术后白蛋白				4.152	0.042
<35 g/L	35	155	190		
$\geq 35$ g/L	11	102	113		
术后前 3 d 总胸液量 (mL)	1365.35 $\pm$ 917.77	1070.4981 $\pm$ 780.07		2.296	0.022
术后前 3 d 总胃液量 (mL)	322.28 $\pm$ 203.80	320.93 $\pm$ 226.21		0.038	0.970
术后输血				7.711	0.005
是	13	32	45		
否	33	225	258		
肺部感染				43.699	0.000
是	24	30	54		
否	22	227	249		
呼吸衰竭				2.373	0.123
是	3	6	9		
否	43	251	294		
乳糜胸				9.736	0.002
是	5	5	10		
否	41	252	293		
使用纤维支气管镜				11.845	0.001
是	22	60	82		
否	24	197	221		

术后前 3 d 补白蛋白”为术后常规操作；“术后输血”不是术后常规操作，表示术后因贫血或出血等原因而进行过输血；“使用纤维支气管镜”不是术后常规操作，仅在患者术后不能自主排痰或必要时探查气道而使用

大、数量越多，手术风险也相应增加，特别是三野淋巴结清扫时，手术创面损伤较大，一定程度上也

会影响吻合口周围的血液灌注<sup>[13]</sup>，不利于组织愈合。本研究的手术方式多以左侧开胸一切口 Sweet

表 4 食管癌术后 EGAL 影响因素的多因素分析结果

因素	B	SE	Wald $\chi^2$	P	Exp (B)	95%CI for Exp (B)	
						Lower	Upper
高血压	2.400	0.743	10.424	0.001	11.018	2.567	47.287
慢性支气管炎	2.330	0.908	6.581	0.010	10.274	1.733	60.917
消化道溃疡	2.899	0.905	10.259	0.001	18.156	3.080	107.012
手术方式	2.470	0.891	7.693	0.006	11.827	2.064	67.768
清扫淋巴结数量	0.175	0.058	9.063	0.003	1.191	1.063	1.335
吻合方式	3.475	1.035	11.280	0.001	32.288	4.250	245.279
术中胸腔引流管数量	3.209	0.839	14.650	0.000	24.765	4.787	128.114
肿瘤位置	1.880	0.550	11.707	0.001	6.556	2.233	19.250
术前后 3 d 补充白蛋白	1.946	0.650	8.962	0.003	6.999	1.958	25.017
术后肺部感染	2.135	0.675	10.002	0.002	8.454	2.252	31.742
术后使用纤维支气管镜	1.791	0.620	8.348	0.004	5.994	1.779	20.197

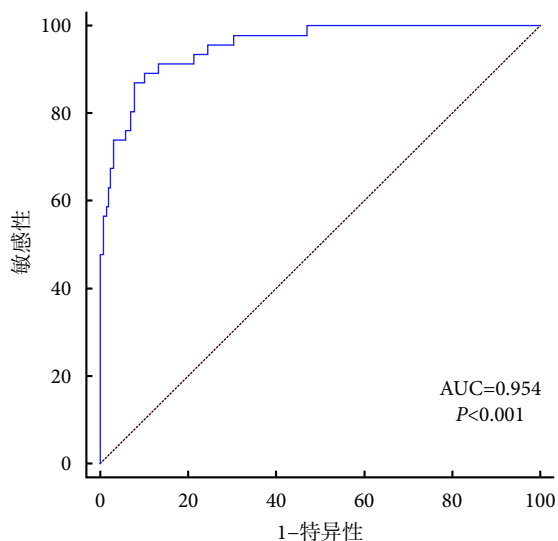


图 1 预测模型 ROC 曲线

术式为主，该术式对上纵隔淋巴结的清扫受限尤其是双侧喉返神经淋巴结暴露困难无法完成清扫操作，但本研究中患者的肿瘤位置大多集中在食管下段（156 例）、中段（123 例），通过 Sweet 术式可以满足胸、腹部的淋巴结清扫。到目前为止，术中清扫淋巴结的最佳数量尚未确定，一般认为术中至少清扫 15 个以上淋巴结<sup>[14]</sup>。此外，我们研究发现术中放置 2 根胸腔引流管有利于改善胸腔引流，减轻术后炎症反应，尤其是胸内吻合时在纵隔内放置引流管，既可以起到发现瘘的“预警”作用，又可以及时引流出瘘口处的消化液、胸液，防止感染加重<sup>[15]</sup>，为修复瘘口争取足够的时间。早期进行营养干预在术后前 3 d 适量补充白蛋白，有助于加速术后组织愈合，降低 AL 的发生风险。

### 3.2 EGAL 风险预测模型

若能建立精准、高效的临床预测模型将显著减少 AL 发生。近年来不断有研究者根据相关的临床指标进行预测。Huang 等<sup>[16]</sup>采用最小绝对收缩和选择算子 LASSO 回归筛选出 7 个预测因子，包括性别、吸烟史、糖尿病史、术中发生心律失常、吻合方式、重建途径、术后 C 反应蛋白水平，再通过多因素 logistic 回归建立预测模型并制作列线图，同时进行内部验证，结果表明具有较好的预测效能（一致性指数为 0.690，95%CI 0.620 ~ 0.760）。然而，本研究通过单因素、多因素 logistic 回归分析后将具有统计学意义的影响因素选为预测指标，是目前临床构建预测模型较为常用的一种统计方法。有学者<sup>[17]</sup>认为与传统方法相比，LASSO 回归可降低数据维度克服了在变量选择上的不足，具有预测能力强、拟合能力好等优点。对此，我们认为未来仍需要进行更多的统计试验进一步予以佐证。Sun 等<sup>[18]</sup>采用纳入预测指标的统计方法与本研究一致，但选择构建模型的种类不同。该研究通过建立食管癌术后发生 AL 的预测方程进行预测： $Z = 0.108 \times \text{年龄} + 2.011 \times \text{术前化疗史} (\text{赋值：是}=1, \text{否}=0) + 3.007 \times \text{切口红肿/渗出} (\text{赋值：是}=1, \text{否}=0) + 2.632 \times \text{胸腔积液} (\text{积液量是否} > 500 \text{ mL, 赋值：是}=1, \text{否}=0) + 1.934 \times \text{白细胞计数增加} (\text{术后第 6 d 或第 7 d, 赋值：是}=1, \text{否}=0) - 12.304$  ( $Z$  值  $\geq 0.745$  时，提示属于 AL 高危人群；一致性指数为 0.690，95%CI 0.620 ~ 0.760)。结果显示该模型同样具有较好的评估作用，但缺点是此模型在具体预测时间上存在局限性，只能预测术后 7 d 后 AL 发生的概

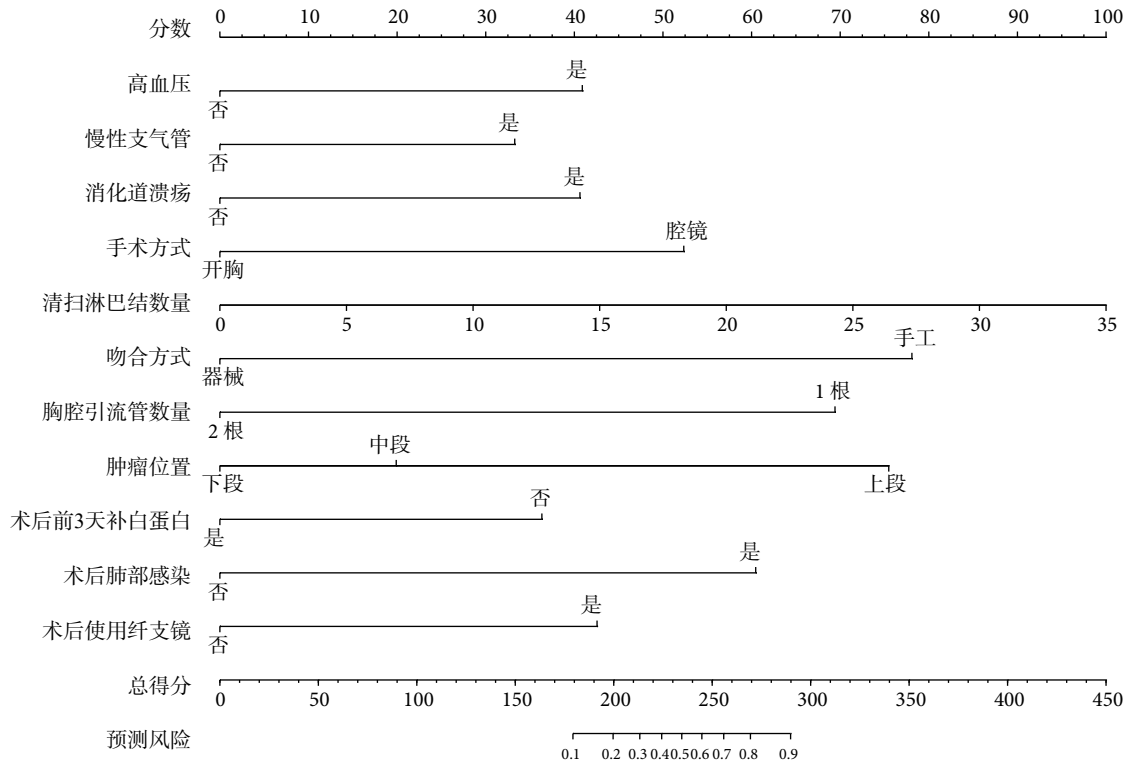


图2 食管癌术后EGAL的预测模型

根据患者的具体情况，在图2每项危险因素的参数轴上找到各自的对应点，向上绘制一条垂直线，与分数轴交叉，确定各项危险因素对应的分数（每项危险因素最高分数为100），计算这11项危险因素的分数的总和，即总得分，在总得分轴线上确定总得分的对应位置，并向下绘制一条垂直线，与预测风险轴交叉，即可确定该患者食管癌术后发生EGAL的风险高低

率，对于术后早期发生的AL无法进行预测。因为预测方程中白细胞计数是否增加，是以术后第6d或第7d的检验数值来做判定。本研究最终纳入高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、肿瘤位置、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、术后是否发生肺部感染、是否使用纤维支气管镜等11个独立危险因素作为术后EGAL的预测因子，纳入的指标均方便易获取，从术后第4d开始便可评估AL发生的概率，预测模型ROC曲线下的面积为0.954，提示预测效能较好。该预测模型通过列线图可直观地评估EGAL的发生风险，针对预测风险较高的病人，及时采取预防措施，防止吻合口愈合不良进一步加重，有效地避免EGAL的发生，具有一定的临床指导应用意义。

综上所述，食管癌围术期各个阶段都存在着影响术后发生EGAL的危险因素，包括高血压、慢性支气管炎、消化道溃疡、手术方式、清扫淋巴结数量、吻合方式、术中胸腔引流管数量、肿瘤位置、术后前3d未补充白蛋白、术后肺部感染、术后使用纤维支气管镜。本研究的预测模型可有效地识别AL的高风险个体，及时采取相应的预防措施，尽可能从源头上规避EGAL的发生，具有一定的临床应

用价值。本研究仅为我院单样本研究，受样本量影响，预测模型未进行外部验证，同时病历资料的时间跨度较大，在手术方式、手工吻合方式及淋巴结清扫等方面可能不符合当前食管癌手术相关的指南共识，且研究纳入的影响因素较多，不能完全排除混杂因素，一定程度上也会影响预测模型的准确性，可能并不一定完全适用于评估其它中心的患者，未来尚需要开展多中心、大样本的临床研究进一步验证。但这种建立预测模型的方法仍然可以供临床医生借鉴，建立属于自己单位的个体化预测模型，帮助降低术后并发症的发生风险，更具有临床意义。

利益冲突：无。

作者贡献：聂洪鑫负责论文设计、实施研究、收集数据、整理数据、论文撰写与修改；孟辉负责论文审阅与修改；蔡高平、杨思豪负责统计分析；刘洪刚、晁栋负责收集数据、整理数据。

参考文献

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide



- for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- 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. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(3): 228-233.
  - 3 Moon SW, Kim JJ, Cho DG, *et al*. Early detection of complications: Anastomotic leakage. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 5): S805-S811.
  - 4 Hoek VT, Edomskis PP, Menon AG, *et al*. Arterial calcification is a risk factor for anastomotic leakage after esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(11): 1975-1988.
  - 5 Luo J, Zhuo ZG, Zhu YK, *et al*. Fixed in the neck or pushed back into the thorax?-Impact of cervical anastomosis position on anastomosis healing. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 2153-2160.
  - 6 Liu YJ, Fan J, He HH, *et al*. Anastomotic leakage after intrathoracic versus cervical oesophago-gastric anastomosis for oesophageal carcinoma in Chinese population: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e021025.
  - 7 钟宏源. 微创食管切除术后吻合口瘘的危险因素分析. 福建医科大学, 2015: 1-40.
  - 8 Nilsson M. The combination of respiratory comorbidity and neoadjuvant chemoradiotherapy may double the risk of anastomotic leaks after esophagectomy: Do we know enough to tailor neoadjuvant therapies, or take other preemptive measures in high-risk patients? *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(9): 2660-2661.
  - 9 Goense L, Meziani J, Ruurda JP, *et al*. Impact of postoperative complications on outcomes after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*, 2019, 106(1): 111-119.
  - 10 Wang J, Zhang B, Meng J, *et al*. Analysis of risk factors for post-operative complications and prognostic predictors of disease recurrence following definitive treatment of patients with esophageal cancer from two medical centers in Northwest China. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2584-2594.
  - 11 Gooszen JAH, Goense L, Gisbertz SS, *et al*. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg*, 2018, 105(5): 552-560.
  - 12 任卫东. 微创食管癌切除术后颈部吻合口瘘的危险因素分析. 扬州大学, 2019: .1-47.
  - 13 Aoyama T, Atsumi Y, Hara K, *et al*. Risk factors for postoperative anastomosis leak after esophagectomy for esophageal cancer. *In Vivo*, 2020, 34(2): 857-862.
  - 14 赵珩, 高文. 胸外科手术学. 北京: 人民卫生出版社, 2017:723-725.
  - 15 程飞, 何玉华, 刘术尧, 等. 纵隔置管引流在胃食管胸内吻合术中的应用价值探讨. *中华全科医学*, 2015, 13(7): 1063-1064, 1084.
  - 16 Huang C, Yao H, Huang Q, *et al*. A novel nomogram to predict the risk of anastomotic leakage in patients after oesophagectomy. *BMC Surg*, 2020, 20(1): 64.
  - 17 Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model. *Stat Med*, 1997, 16(4): 385-395.
  - 18 Sun ZW, Du H, Li JR, *et al*. Constructing a risk prediction model for anastomotic leakage after esophageal cancer resection. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060519896726.

收稿日期: 2021-02-03 修回日期: 2021-03-21

本文编辑: 董敏