

食管术后良性吻合口狭窄的危险因素：来自早期内镜评估的结果

杨渝鑫* 苏瑜琛* 李春光 李志刚

【摘要】 目的 良性吻合口狭窄是食管切除术和食管胃重建术后常见的并发症。一些患者不得不经几次内镜扩张。本研究旨在通过分析吻合口和管胃残端的形态学变化来研究术后早期内镜检查是否与良性吻合口狭窄的发展有关。方法 前瞻性收集2020年7月至2020年12月期间接受McKeown手术和管胃重建术后早期内镜检查的172例患者的资料。使用多变量逻辑分析探讨各种潜在危险因素之间的相关性，包括新辅助治疗、辅助治疗、黏膜缺损的严重程度和良性吻合口狭窄的发展。结果 共50名患者（29.0%）发展为良性吻合口狭窄，中位发展时间为90天，中位下内镜扩张次数为2次。吻合口无坏死或渗漏，管胃残端未发生吻合口狭窄。在多变量分析中，缺乏术后化疗是良性吻合口狭窄发生的唯一显著危险因素（ $P=0.04$ ）。共29名患者（58.0%）出现了顽固性吻合口狭窄。多因素分析显示，术后未进行放疗（ $P=0.01$ ）或化疗（ $P=0.03$ ）是顽固性吻合口狭窄的危险因素。无论辅助治疗方案如何，大多数顽固性吻合口狭窄都倾向于在术后早期发展。结论 术后早期内镜检查是一种安全的工具，不会增加吻合口坏死或渗漏的发生率。缺乏术后放化疗是顽固性吻合口狭窄发生的危险因素，而无症状黏膜缺损对吻合口和管胃残端的吻合口狭窄的发生仅有有限的预测价值。

【关键词】 食管切除术； 良性吻合口狭窄； 顽固性吻合口狭窄； 内镜评估

Risk factors of benign anastomotic stricture after esophagectomy: results from early endoscopic assessment Yang Yuxin*, Su Yuchen*, Li Chunguang, Li Zhigang. Department of Thoracic Surgery, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Li Zhigang, Email: zhigang.li@shsmu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** Benign anastomotic stricture represents a frequent complication after esophagectomy and esophagogastric reconstruction. Some patients had to go through several endoscopic dilations. This study was undertaken to investigate whether early endoscopic examinations after surgery was associated with benign anastomotic stricture development by analyzing morphological change of the anastomosis and gastric tube stump. **Methods** Data of 172 patients with early endoscopic examinations following McKeown procedure and gastric tube reconstruction between July 2020 and December 2020 were prospectively collected. Correlations among various potential risk factors including neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, severity of mucosal defect and development of benign anastomotic stricture were explored using multivariate logistic analysis. **Results** Fifty patients (29.0%) had developed benign anastomotic stricture with a median of 90 days, requiring a median of 2 endoscopic dilations. No necrosis or leakage at anastomosis or gastric tube stump had ever developed anastomotic strictures. In multivariate analysis, lack of postoperative chemotherapy was the only significant risk factor for BAS ($P=0.04$). Twenty-nine patients (58.0%) had developed refractory anastomotic strictures. In multivariate analysis, lack of postoperative radiotherapy ($P=0.01$) and chemotherapy ($P=0.03$) were the risk factors for refractory anastomotic strictures. Most refractory anastomotic strictures had tendency to develop early after surgery regardless of the adjuvant therapy regimens. **Conclusions** Early postoperative esophagogastric endoscopy is a

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-8773.2023.02.05

作者单位：200030 上海，上海交通大学医学院附属胸科医院胸外科

*为共同第一作者

通讯作者：李志刚，Email: zhigang.li@shsmu.edu.cn

safe tool that would not increase the incidence of anastomotic necrosis or leakage. Lack of postoperative radiotherapy or chemotherapy was associated with RAS, while asymptomatic mucosal defect had limited predictive value for the occurrence of anastomotic stricture at the anastomotic site and gastric stump.

【Key words】 Esophagectomy; Benign anastomotic stricture; Refractory anastomotic stricture; Endoscopic assessment

食管切除伴消化道重建是临床可切除食管癌的标准手术方法,手术难度较高,且伴随着较高的并发症发生率和死亡率^[1]。吻合口瘘是该术式的主要术后短期并发症之一,具有较高的死亡风险。与胸内吻合相比,颈部吻合出现瘘之后的死亡率更低,但是发生吻合口良性狭窄的风险明显增高^[2]。吻合口狭窄是颈部吻合术后的主要远期并发症之一,给患者带来明显的吞咽困难症状,其中,顽固性的吻合口狭窄可导致严重的吞咽困难、营养不良,较差的生活质量(quality of life, QoL),并且给患者带来沉重的经济负担^[3]。吻合口狭窄的发病率约为26%~63%^[4-6]。据报道,良性吻合口狭窄的危险因素包括吻合口瘘^[7]、心血管疾病^[8]、吻合器型号^[5,9]、管胃宽度^[10-11]等。其中,吻合口附近区域的血供不足被认为与吻合口瘘、吻合口狭窄密切相关^[12]。一项回顾性研究^[13]显示术后早期内镜检查是安全的,能够发现术后吻合口的早期缺血、坏死及吻合口瘘的发生与否。但对于术后早期内镜检查能否对吻合口狭窄进行有效预测,目前尚缺乏设计良好的临床试验来证明。本研究的目的在于前瞻性评估食管术后早期内镜检查的安全性、有效性,并评估其对于吻合口狭窄的预测价值。

对象与方法

一、对象

2020年7月至2020年12月前瞻性纳入在上海市胸科医院胸外科单一医疗组中确诊食管鳞癌并行McKeown术式食管切除的连续性患者队列。所有患者均行食管大部切除,管胃重建,颈部吻合,吻合方式为圆形吻合器端-侧吻合。患者均在术后第7天左右进行内镜检查,观察其内镜下表现。共177例患者进行了术后内镜检查。其中排除3例在检查前已经高度怀疑有吻合口瘘存在的患者。怀疑出现吻合口瘘的临床症状包括颈部吻合口有异常分泌

物;胸管内有异常引流液;不能以其他原因解释的高热等。共有174例无明显吻合口瘘症状者进行了术后常规内镜检查。所有患者分别在术后1个月、3个月、6个月及1年期进行了内镜检查或门诊复查,了解吻合口大小及吞咽情况。总随访期限为1年。在174例患者中排除术后1年内出现死亡且最终死亡时尚未出现吻合口狭窄的患者2例,共纳入172例患者进行分析。所有患者均已签署术后内镜检查的知情同意书,并通过上海市胸科医院伦理委员会的伦理审查(审批号:IS21111)。

二、手术方式

所有患者采用腔镜辅助、机器人辅助或开放式手术完成手术操作。采取标准左颈部-右胸-上腹三切口(McKeown术式)。首先患者左侧卧位胸部操作,打开纵隔胸膜,清扫右侧喉返神经旁淋巴结及组织。离断奇静脉,将胸段食管、食管旁淋巴结及隆突下淋巴结整块游离、切除,牵引食管,暴露清扫左侧喉返神经旁淋巴结,放置胸腔及纵隔引流管各一根后关胸。患者平卧位后进行腹部及颈部操作,沿胃网膜右血管外侧离断大网膜,至胃底膈肌脚,清扫胃左动脉旁淋巴结后离断胃左动脉,游离沿胃大弯侧采用直线切割器裁剪管胃,管胃宽度约3 cm。颈部沿胸锁乳突肌前缘切口,显露颈段食管,近端置入圆形吻合器(21号或25号)钉座,将管状胃经后纵隔牵至颈部,与颈部食管行端侧吻合,管胃残端采用直线切割器闭合,放置引流条后缝合伤口。术中常规放置胃管及十二指肠营养管。

三、术后处理

术后监测患者颈部吻合口情况、生命体征、血常规、CRP等情况。术后第1天开始经鼻空肠管行肠内营养,第7天行常规内镜检查了解吻合区域情况。如无特殊术后7天出院,出院后继续经十二指肠营养管行肠内营养,在术后21天再次进行内镜检查,根据检查情况拔除营养管,改经口进食。

四、内镜操作

内镜操作由同一名经验丰富的医生在内镜室完成。在局部麻醉下，一般选择超细胃镜（奥林巴斯N290或N260超细胃镜）经鼻完成检查。如果经鼻胃镜不能完成（如鼻甲肥大），则经口完成胃镜检查。胃镜操作过程：首先观察患者双侧声带活动情况，再下至吻合口，正面各角度观察吻合口情况，下至管胃正面观察管胃残端情况、管胃切割线情况，观察幽门情况，退至管胃近端倒镜，从肛侧观察吻合口情况，重点观察管胃残端的情况，再经鼻退镜，完成内镜操作。

在外科手术中容易导致吻合口瘘出现的步骤包括食管-管胃的端-侧吻合口（以下称为吻合口），以圆形吻合器进行吻合；和管胃残端的最后闭合，以直线切割器进行。在内镜观察这两部分，根据其表现，将吻合口的愈合程度分为3类：①正常，吻合口仅有线性薄白苔。②愈合欠佳：吻合口白苔增宽，出现溃疡、凹陷、厚苔等。③吻合口瘘或黏膜坏死，吻合口上下缘出现全层缺损。管胃残端表现分为3类：①正常，残

端完好或仅有薄苔。②愈合欠佳：残端出现厚苔溃疡，周边黏膜充血。③黏膜坏死或瘘：残端黏膜可见全层缺损（图1）。

五、吻合口相关并发症

本研究将无症状吻合口瘘定义为经内镜证实的吻合口或管胃残端破裂，且没有观察到明显的临床症状。良性吻合口狭窄定义为无恶性肿瘤复发征象的情况下，无法通过8.9 mm内窥镜（Olympus，日本）通过吻合口。所有诊断为吻合口狭窄的患者均采用球囊扩张治疗。扩张治疗根据需要得以每2~3周重复一次，直到狭窄消除。吻合口狭窄消除指能够使用常规尺寸内窥镜通过原狭窄处。吻合口狭窄被分为顽固性狭窄和单纯性狭窄，当需要进行两次或更多次内窥镜治疗时被定义为顽固性狭窄，而需要较少次数扩张的狭窄被定义为单纯性狭窄。由于对顽固性狭窄的定义尚未达成共识，选择所有吻合口狭窄患者中扩张治疗次数的中位数（ $n=2$ ）作为本研究定义“顽固性”狭窄的截断值。

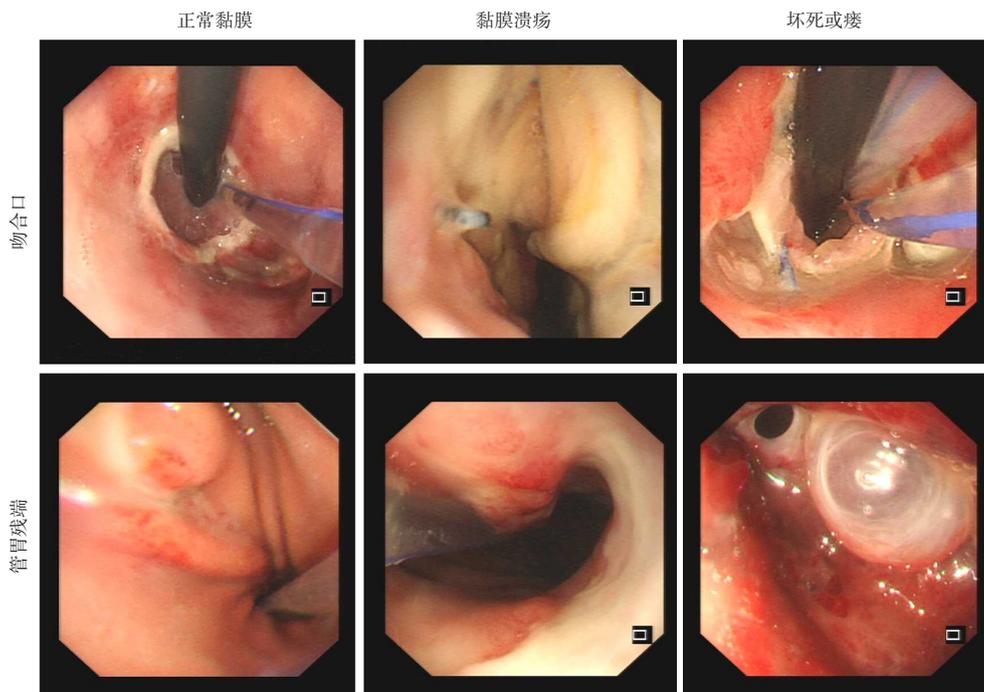


图1 术后7天早期内镜表现。根据内镜下的表现，将吻合口的愈合程度分为3类：①正常，吻合口仅有线性薄白苔。②愈合欠佳：吻合口白苔增宽，出现溃疡、凹陷、厚苔等。③吻合口瘘或黏膜坏死，吻合口上下缘出现全层缺损。管胃残端表现分为3类：①正常，残端完好或仅有薄苔。②愈合欠佳：残端出现厚苔溃疡，周边黏膜充血。③黏膜坏死或瘘：残端黏膜可见全层缺损

六、统计学分析

采用SPSS 26.0和R软件包4.2.0进行数据分析。连续变量以中位数和范围描述。分类变量以个数和百分比描述，组间比较采用 χ^2 检验。按照吻合口是否出现狭窄将患者分为狭窄组（ $n=50$ ）及无狭窄组（ $n=122$ ）。将两组的临床病理学特征、吻合器尺寸、术后内镜表现等进行单因素及多因素回归分析，在多变量分析中，采用前向逐步选择程序将临床相关变量输入多变量logistic回归模型，以评估其对吻合口狭窄发展的影响。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者特征

共172例患者纳入研究，其年龄中位数为67岁（范围：44~88岁），大多数患者为男性（84.3%）。在共存病方面，30.8%的患者有高血压，23.3%的患者有糖尿病。后纵隔路线（95.9%）是消化道重建手术中最常见的选择。在pTNM分期中，118例患者（68.8%）被评估为II~III期。23例患者（13.4%）行术前新辅助放疗，55例患者（68.0%）行术前新辅助化疗。60例患者（34.9%）行术后辅助化疗，47例患者（27.3%）行术后辅助放疗（表1）。

表 1 患者基线资料

变量	例数（百位数）或中位数（范围）
年龄（岁）	67（44~88）
性别	
男	145（84.3）
女	27（15.7）
吸烟史	
否	47（26.7）
是	125（72.7）
饮酒史	
否	50（29.1）
是	122（70.9）
高血压	
否	119（69.2）
是	53（30.8）

续表

变量	例数（百位数）或中位数（范围）
糖尿病	
否	132（76.7）
是	40（23.3）
病理 pTNM 分期	
0~I 期	54（31.4）
II~III 期	118（68.6）
重建路线	
胸骨后	7（4.1）
后纵隔	165（95.9）
新辅助放疗	
否	149（86.6）
是	23（13.4）
新辅助化疗	
否	117（32.0）
是	55（68.0）
术后辅助放疗	
否	125（72.7）
是	47（27.3）
术后辅助化疗	
否	112（65.9）
是	60（34.9）
吻合口内镜表现	
正常黏膜	98（57.0）
溃疡	71（41.3）
瘻	3（1.7）
管胃残端内镜表现	
正常黏膜	150（87.2）
溃疡	11（6.4）
黏膜坏死或瘻	11（6.4）
瘻	14（8.14）
吻合口瘻	3（1.74）
管胃残端瘻	11（6.40）
吻合口狭窄	50（29.1）
出现狭窄间隔时间（天）	90（21~270）
内镜扩张次数	2（1~8）

二、内镜下表现

患者常规进行术后早期内镜检查并仔细评估黏膜形态。在吻合口部位，有71例患者（41.3%）出现黏膜溃疡，3例患者（1.7%）出现黏膜坏死或吻合口瘘。在管胃残端部位，有11例患者（6.4%）出现黏膜溃疡，11例患者（6.4%）出现黏膜坏死或渗漏。

三、与良性吻合口狭窄相关的因素

50例患者（29.1%）出现了吻合口狭窄，发生时间的中位数为90天（范围：21~270天），需要行内镜扩张治疗的中位数为2次（范围：1~8次）。

就吻合口形态的内镜表现而言，有30例患者为正常吻合口表现，而19例患者出现黏膜溃疡，仅有1例患者出现吻合口瘘。就管胃残端而言，1例患者出现黏膜溃疡，3例患者被诊断为吻合口黏膜坏死或吻合口瘘。在出现黏膜坏死或吻合口瘘的患者中，没有出现吻合口狭窄的情况。无论是在吻合口（ $P=0.79$ ）还是管胃残端（ $P=0.37$ ），黏膜缺损的严重程度均不是吻合口狭窄显著的风险因素。多因素分析显示，术后化疗是唯一的独立的吻合口狭窄的保护性因素（ $OR: 0.40, 95\%CI: 0.16\sim0.96, P=0.04$ ，表2）。

表2 与吻合口狭窄发生相关的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析	
	无狭窄 ($n=122$)	狭窄 ($n=50$)	P	$OR (95\%CI)$	P
年龄			0.28	0.66 (0.31~1.39)	0.27
≤67岁	67	32			
>67岁	55	18			
性别			0.94	1.17 (0.24~5.62)	0.85
女	19	8			
男	103	42			
吸烟史			0.84	0.84 (0.28~2.55)	0.76
否	31	19			
是	91	31			
饮酒史				1.52 (0.48~4.82)	0.48
否	35	12	0.53		
是	93	32			
高血压			0.56	1.35 (0.63~2.88)	0.44
否	86	33			
是	36	17			
糖尿病			0.95	2.17 (0.971~4.84)	0.06
否	97	35			
是	25	15			
病理pTNM分期			0.06	0.53 (0.25~1.11)	0.92
0~I期	18	36			
II~III期	104	14			

续表

变量	单因素分析			多因素分析	
	无狭窄 (n=122)	狭窄 (n=50)	P	OR (95%CI)	P
肿瘤位置			0.18	0.97 (0.52~1.79)	0.92
胸上段	7	7			
胸中段	57	20			
胸下段	48	23			
新辅助放疗			0.74	0.95 (0.27~3.35)	0.94
否	104	45			
是	18	5			
新辅助化疗			0.72	1.00 (0.41~2.44)	0.99
否	76	41			
是	46	9			
重建路线					
胸骨后	6	1	0.38	0.53 (0.06~4.95)	0.58
后纵隔	116	49			
圆形吻合器直径			0.53	0.66 (0.27~1.64)	0.37
21 mm	33	17			
25 mm	89	133			
术后辅助放疗			0.21	1.90 (0.76~4.73)	0.17
否	89	33			
是	30	17			
术后辅助化疗			0.23	0.40 (0.16~0.96)	0.04
否	76	36			
是	66	14			
吻合口内镜下表现			0.79	0.70 (0.35~1.41)	0.32
正常黏膜	68	30			
溃疡	52	19			
黏膜坏死或瘘	2	1			
管胃残端内镜表现			0.37	0.70 (0.33~1.50)	0.36
正常黏膜	104	46			
溃疡	10	1			
黏膜坏死或瘘	8	3			

四、与顽固性吻合口狭窄相关的因素

在 50 例患有吻合口狭窄的患者中，29 例（58.0%）在随访期间接受了 2 次以上的内镜气囊扩张治疗，提示出现顽固性吻合口狭窄。多因素分析显示：进行术后辅助治疗是顽固性狭窄的独立保护性因素，其中放疗（OR: 0.02, 95%CI: 0.00~0.76, P=0.01）和化疗（OR: 0.04, 95%CI: 0.00~0.76, P=0.03）均与顽固性狭窄有关（表3）。

五、术后辅助治疗和狭窄发生的时间间隔

除了 1 例术后化疗患者在手术后第 127 天发展为顽固性狭窄外，大多数顽固性狭窄往往在手术后早期发展（术后 4 个月内），并且与术后辅助治疗方案无关，而单纯性吻合口狭窄则逐渐在手术后较晚期发展（图 2）。内镜检查结果也显示了类似的现象（图 3），术后早期发生的狭窄更有可能发展为顽固性吻合口狭窄。

表3 与顽固性吻合口狭窄发生相关的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析	
	单纯性狭窄 (n = 21)	顽固性狭窄 (n = 29)	P	OR (95%CI)	P
年龄			0.24	21.4 (0.17 ~ 26.57)	0.56
≤ 67 岁	10	21			
> 67 岁	11	8			
性别			0.87	0.88 (0.01 ~ 106.51)	0.96
女	4	5			
男	17	24			
吸烟史			0.85	0.68 (0.02 ~ 23.83)	0.83
否	11	4			
是	10	25			
饮酒史			0.23	0.59 (0.01 ~ 25.08)	0.78
否	9	5			
是	12	24			
高血压			0.60	3.63 (0.26 ~ 51.32)	0.37
否	13	20			
是	8	9			
糖尿病			0.52	3.01 (0.27 ~ 34.01)	0.34
否	15	23			
是	12	66			
病理 pTNM 分期			0.57	3.01 (0.27 ~ 34.01)	0.37
0 ~ I 期	16	20			
II ~ III 期	5	9			

续表

变量	单因素分析			多因素分析	
	单纯性狭窄 ($n = 21$)	顽固性狭窄 ($n = 29$)	P	$OR (95\%CI)$	P
肿瘤位置			0.67	0.28 (0.04 ~ 1.96)	0.20
胸上段	1	5			
胸中段	15	11			
胸下段	5	13			
新辅助放疗				0.00 (0.00 ~ > 999)	1.00
否	1	0	0.24		
是	20	29			
新辅助化疗			0.29	2.15 (0.17 ~ 26.61)	0.55
否	8	7			
是	13	22			
重建路线			0.65	0.56 (0.02 ~ 16.11)	0.73
胸骨后	19	25			
后纵隔	2	4			
圆形吻合器直径			0.85	3.56 (0.23 ~ 55.58)	0.23
21 mm	15	20			
25 mm	6	9			
术后辅助放疗			0.01	0.02 (0.00 ~ 0.34)	0.01
否	8	25			
是	13	4			
术后辅助化疗			0.23	0.04 (0.00 ~ 0.76)	0.03
否	8	24			
是	13	5			
吻合口内镜下表现			0.99	0.50 (0.06 ~ 3.99)	0.51
正常黏膜	13	19			
溃疡	8	9			
黏膜坏死或瘘	0	1			
管胃残端内镜表现			0.92	0.82 (0.11 ~ 5.89)	0.84
正常黏膜	18	26			
溃疡	2	0			
黏膜坏死或瘘	1	3			

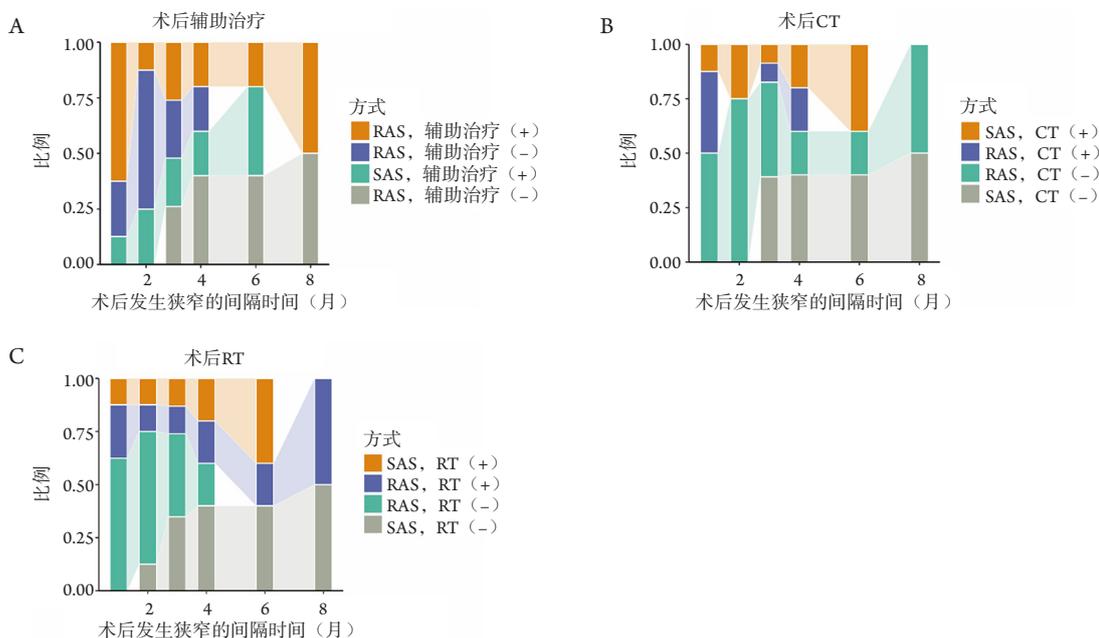


图2 狭窄的发生与术后辅助治疗(A)、术后化疗(B)及术后放疗(C)的时间分布, 顽固性吻合口狭窄大多发生在术后早期。RAS: 顽固性吻合口狭窄; SAS: 单纯性吻合口狭窄; CT: 术后化疗; RT: 术后放疗

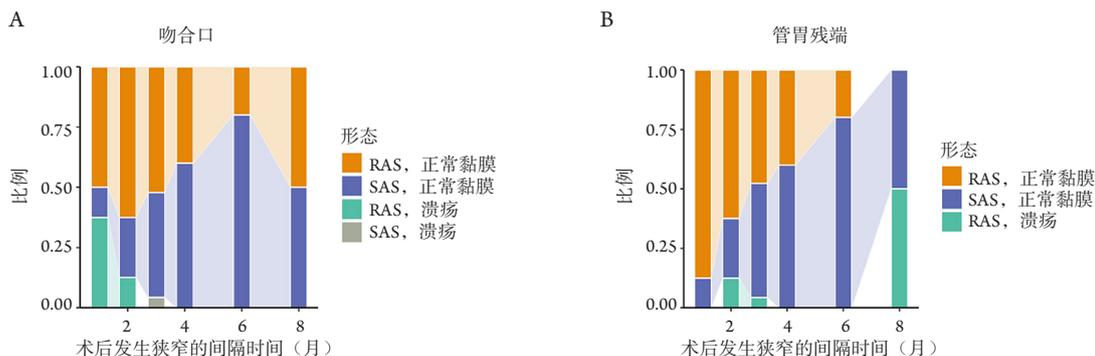


图3 内镜下吻合口处黏膜表现(A)及管胃残端处黏膜表现(B)与吻合口狭窄发生的时间分布, 顽固性吻合口狭窄大多发生在术后早期。RAS: 顽固性吻合口狭窄; SAS: 单纯性吻合口狭窄

讨 论

良性吻合口狭窄是食管切除术后常见的并发症, 其中相当一部分患者需要进行多次内镜扩张治疗^[14]。在所谓的“顽固性狭窄”患者群中, 严重的吞咽困难会导致生活质量恶化、营养不良, 进而导致体重减轻和免疫功能下降^[15]。本研究显示: 在手术后2周内进行早期内镜检查安全可行, 不会增加吻合口漏的发生率。多因素分析结果表明, 术后辅助治疗是预测吻合口狭窄发生的

独立因素。在辅助治疗中, 进行化疗和放疗是顽固性狭窄的保护性因素。以往研究^[13,16]中, 术后早期吻合口出现严重黏膜缺血和溃疡、坏死和瘘等内镜下表现可以预测吻合口狭窄的发生。另一项研究^[10]也表明, 食管术后吻合口瘘与狭窄的形成显著相关。然而, 本研究得出了相反的结论, 即严重的黏膜缺陷或吻合口瘘并不增加出现吻合口狭窄的风险。对于这一不寻常的结论, 可能原因为: 首先, 作为中国高容量食管癌诊疗中心(每年手术≥800例), 本中心日益精细的手术技巧已

显著降低了需要传统床边切口敞开或需要外科干预的吻合口瘘的发生率。实际上,本研究中的患者已排除了具有发热、咳嗽和倦怠等相关症状的临床可疑吻合口瘘($n=3$),这些患者具有更高的出现吻合口狭窄的风险。在已经高度怀疑吻合口瘘的前提下,行食管镜检查确诊的概率大大增加,其与确诊吻合口瘘密切相关,本研究认为存在对吻合口瘘人群的选择偏倚。其次,目前还没有关于内镜下黏膜形态表现分类的专家共识,这在一定程度上导致不同研究中应用了不同种的分类方法。Nishikawa等^[17]将黏膜形态分为完整黏膜/轻度黏膜变性和严重黏膜变性2种类型。完整黏膜/轻度黏膜变性定义为吻合口后缝线上的正常或毛絨样白色变性的黏膜表现。严重黏膜变性表现为黄色脓苔黏膜,并且与管胃边界不清。Fujiwara等^[16]根据术后第1天内镜下黏膜颜色的变化将其分为3个不同的类别,即白色黏膜、黑色黏膜和白色与黑色共存的黏膜,以反映管胃的血流灌注状态。Oezcelik等^[18]将黏膜变化分为4个不同的阶段:阶段Ⅰ,吻合口周围呈暗蓝色的黏膜,并具有持续的类金属的外观;阶段Ⅱ,吻合口部分破裂,但黏膜边缘仍为正常粉红色;阶段Ⅲ,吻合口周围完全破裂,但黏膜仍为正常粉红色;阶段Ⅳ,整个管胃黏膜完全坏死呈黑色。本研究中,内镜下黏膜表现被分为3个类别,其中只有14例出现严重黏膜退变或吻合口瘘。本研究结果显示,172例无症状患者中仅有3例出现吻合口瘘,并通过后续分析证实这种无症状瘘对吻合口狭窄发生的预测价值有限。以往的研究^[10]已经证实吻合口瘘与食管术后良性吻合口狭窄的发生具有相关性,但在相应研究中有多少比例的患者是临床表现出明显吻合口瘘先兆征象(颈部吻合口有异常分泌物;胸管内有异常引流液;不能以其他原因解释的高热等)的人群,这一部分并未有描述。根据食管切除术并发症共识小组(Esoophagectomy Complications Consensus Group, ECCG)定义下的吻合口瘘^[19],本研究中的吻合口瘘患者被划分为Ⅰ期,在住院期间不需要特殊处理。因此,无症状吻合口瘘发展成吻合口狭窄的可能性大大降低。实际上,本研究没有发现无症状吻合口瘘与吻合口狭窄的发生有关。不同的主观分类方法很明显会得出不同甚至相反

的结论,这种不同结局的发生是不言而喻的。

以往的研究广泛报道了各种可能导致狭窄的潜在风险因素,包括管胃过宽^[11]、大号吻合器的使用^[20]、缺乏新辅助治疗^[17]和异物^[21]。尽管不同研究中吻合口狭窄的发生率相当,但相关风险因素的差异仍然存在。其中一个最重要的理论是异物与炎症反应的关联^[22]。缝线、吻合器以及食管术后周围残留组织诱发了炎症反应,大量炎性细胞和成纤维细胞随后聚集,导致吻合口处的过度增生。因此,吻合口处的炎症水平对于吻合口狭窄的发生是重要的。Ito等^[23]得出结论,术后第1天内镜检查发现黏膜严重缺血有助于预测吻合口狭窄的发展,然而在第7天的检查中,黏膜缺血与吻合口狭窄之间没有观察到关联。因此,长时间的缺血可能不会增加在吻合口处发展狭窄的风险。另一项研究^[24]也得出了类似的观察结果,即接受30天胃缺血条件处理的动物显示出显著增加的新血管生成和对肌层本身的保护,以及吻合口愈合处的炎症水平和胶原沉积降低,因此更不容易发生吻合口狭窄。

有趣的是,大多数顽固性吻合口狭窄发生在手术后不超过4个月的时间内,而随着随访时间的推移,顽固性狭窄的发生率逐渐降低,而单纯性吻合口狭窄的发生率逐渐增加。尽管多因素分析证明术后辅助治疗是顽固性狭窄的独立因素,但顽固性发生时间的分布与包括化疗和放疗在内的不同术后辅助方案之间没有相关性。解释这一现象的原因之一是,手术后的早期阶段,机体处于应激状态,急性炎症反应水平相对较高,炎症细胞大量增殖,导致活跃的肉芽组织增生。另一方面,随着时间的推移,随着炎症反应水平逐渐下降,吻合口处的炎症转变为慢性炎症,肉芽组织增生减缓。而术后进行的辅助治疗使机体免疫系统被抑制,免疫应答能力减弱,削弱机体对异物的炎症反应,使得因异物反应引起的顽固性吻合口狭窄发生率下降。因此,随着随访期间的延长,单纯性狭窄的发生成为主流。

本研究存在几个缺陷。首先,内镜检查结果的主观性无法避免。虽然在内镜下,黏膜坏死或吻合口瘘的形态学较为明确,但定义正常黏膜与黏膜溃疡之间的界限模糊不清。这主要是因为与覆盖吻合口的黄色黏膜溃疡相比较,正常黏膜中

同样会表现白色线状溃疡。为了正确分类黏膜正常组和黏膜溃疡组,本组邀请3名经验丰富的胸外科(食管内镜中心)医生仔细审查内镜检查的影像,并通过一致的共识做出最终决定,以期尽量降低在决策中存在的偏倚。其次,本研究中对扩张过程的最佳持续时间并没有明确定义。目前尚不清楚同一患者的前后不同扩张之间的持续时间差异,或者不同患者之间的扩张持续时间差异是否对顽固性狭窄的形成产生影响。往后的研究需进一步探讨这些因素对顽固性狭窄造成的潜在影响。在解读本研究结果时,应考虑到这些限制,并且未来的研究应致力于解决这些问题,以进一步提高对该主题的理解。

综上所述,术后辅助化疗和放疗是顽固性吻合口狭窄发展的独立危险因素。大多数顽固性狭窄在术后早期形成。早期术后内镜检查中的无症状黏膜缺损对吻合口和管胃残端的吻合口狭窄的发生具有有限的预测价值。

参 考 文 献

- Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 61 (6): 330-335.
- van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, et al. Intrathoracic vs Cervical Anastomosis After Totally or Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156 (7): 601-610.
- Wu G, Niu L, Yang Y, et al. Risk Factors of Benign Stricture of Anastomotic Stoma after Esophagectomy and Therapeutic Effect of Stent Implantation[J]. *Emerg Med Int*, 2022, 2022: 2605592.
- Koshy RM, Brown JM, Chmelo J, et al. Anastomotic stricture after Ivor Lewis esophagectomy: An evaluation of incidence, risk factors, and treatment[J]. *Surgery*, 2022, 171 (2): 393-398.
- Hosoi T, Abe T, Uemura N, et al. The Impact of Circular Stapler Size on the Incidence of Cervical Anastomotic Stricture After Esophagectomy[J]. *World J Surg*, 2019, 43 (7): 1746-1755.
- Pierie JP, de Graaf PW, Poen H, et al. Incidence and management of benign anastomotic stricture after cervical oesophagogastronomy[J]. *Br J Surg*, 1993, 80 (4): 471-474.
- Hagens ERC, Reijntjes MA, Anderegg MCJ, et al. Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leakage After Esophagectomy for Cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021, 112 (1): 255-263.
- Tanaka K, Makino T, Yamasaki M, et al. An analysis of the risk factors of anastomotic stricture after esophagectomy[J]. *Surg Today*, 2018, 48 (4): 449-454.
- Wong J, Cheung H, Lui R, et al. Esophagogastric anastomosis performed with a stapler: the occurrence of leakage and stricture[J]. *Surgery*, 1987, 101 (4): 408-415.
- 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.
- Zhu DS, Cao JW, Geng MF, et al. Wide Gastric Conduit Increases the Risk of Benign Anastomotic Stricture After Esophagectomy[J]. *Am Surg*, 2020, 86 (6): 621-627.
- Wang X, Pei X, Li X, et al. Predictive Value of Anastomotic Blood Supply for Anastomotic Stricture After Esophagectomy in Esophageal Cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64 (11): 3307-3313.
- Åkesson O, Heyman I, Johansson J, et al. Early endoscopic assessment after esophagectomy can predict anastomotic complications: a novel scoring system[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36 (3): 1903-1909.
- van Heijl M, Gooszen JA, Fockens P, et al. Risk factors for development of benign cervical strictures after esophagectomy[J]. *Ann Surg*, 2010, 251 (6): 1064-1069.
- Fugazza A, Repici A. Endoscopic Management of Refractory Benign Esophageal Strictures[J]. *Dysphagia*, 2021, 36 (3): 504-516.
- Fujiwara H, Nakajima Y, Kawada K, et al. Endoscopic assessment 1 day after esophagectomy for predicting cervical esophagogastric anastomosis-relating complications[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30 (4): 1564-1571.
- Nishikawa K, Fujita T, Yuda M, et al. Early prediction of complex benign anastomotic stricture after esophagectomy using early postoperative endoscopic findings[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34 (8): 3460-3469.
- Oezcelik A, Banki F, DeMeester SR, et al. Delayed esophagogastronomy: a safe strategy for management of patients with ischemic gastric conduit at time of esophagectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208 (6): 1030-1034.
- Low DE, Alderson D, Ceconello I, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG)[J]. *Ann Surg*, 2015, 262 (2): 286-294.
- Tagkalos E, van der Sluis PC, Uzun E, et al. The Circular Stapled Esophagogastric Anastomosis in Esophagectomy: No Differences in Anastomotic Insufficiency and Stricture Rates Between the 25 mm and 28 mm Circular Stapler[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25 (9): 2242-2249.

- 21 Mendelson AH, Small AJ, Agarwalla A, et al. Esophageal anastomotic strictures; outcomes of endoscopic dilation, risk of recurrence and refractory stenosis, and effect of foreign body removal[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13 (2): 263-271.e1.
- 22 Horváth ÖP, Pavlovics G, Cseke L, et al. Dysphagia After Esophageal Replacement and Its Treatment[J/OL]. Dysphagia, 2023, [Epub ahead of print].
- 23 Ito S, Fujiwara N, Kume Y, et al. Mucosal Congestion on the First Day Following Endoscopy Predicts Anastomotic Stricture After Esophagectomy[J]. World J Surg, 2022, 46 (3): 631-638.
- 24 Jogiati UM, Sun WYL, Dang JT, et al. Gastric ischemic conditioning prior to esophagectomy reduces anastomotic leaks and strictures: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2022, 36 (7): 5398-5407.
- (收稿: 2023-05-18; 修回: 2023-05-28; 接受: 2023-05-29)
(本文编辑: 丁玮)

杨渝鑫, 苏瑜琛, 李春光, 等. 食管术后良性吻合口狭窄的危险因素: 来自早期内镜评估的结果[J/OL]. 中华胸部外科电子杂志, 2023, 10 (2): 86-97.