

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.038

◇临床医学◇

# 胃癌行全胃切除术后食管空肠吻合口瘘相关因素及治疗效果分析

崔鹏, 曹先东

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院普外科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 曹先东, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为普外科胃肠方向临床研究, E-mail: caoxiandong002@126.com

**摘要:**目的 探讨胃癌行全胃切除术后食管空肠吻合口瘘的相关因素及治疗。方法 回顾性分析安徽医科大学第一附属医院2013年7月至2017年10月胃癌行全胃切除术后发生食管空肠吻合口瘘的15例及相应时间段的218例未发生吻合口瘘病人的临床资料, 对其进行 $\chi^2$ 检验及logistic回归分析。结果  $\chi^2$ 检验结果显示: 食管空肠吻合口瘘的发生与4个因素[合并糖尿病( $P < 0.001$ )、术前肺功能不全( $P = 0.018$ )、高血压( $P = 0.040$ )、围手术期输血( $P = 0.003$ )]相关, 而与性别、年龄、手术时间、术前白蛋白水平、术前血红蛋白、术中出血量、肿瘤大小、位置、浸润深度、分化程度、有淋巴结转移因素不相关( $P > 0.05$ )。logistic回归分析结果显示: 合并糖尿病、围手术期输血、术前肺功能障碍是全胃术后食管空肠吻合口瘘的独立危险因素。所有吻合口瘘病人均采用充分引流、抑酸、抑酶、抗感染、营养支持等治疗, 2例吻合口瘘处摆放覆膜支架取得良好效果, 14例痊愈, 1例死亡。结论 合并糖尿病、围手术期输血、术前肺功能障碍等影响吻合口愈合; 吻合口瘘的治疗以确切引流、抗感染、营养支持等治疗为主, 吻合口瘘处置覆膜支架也是一种治疗吻合口瘘较好的方法。

**关键词:** 胃肿瘤; 胃切除术; 吻合口瘘; 手术后并发症; 危险因素; 支架

## Related factors and therapeutic effect of esophageal-jejunum anastomotic fistula after total gastrectomy for gastric cancer patients

CUI Peng, CAO Xiandong

Author Affiliation: General Surgery Department, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

**Abstract: Objective** To investigate the related factors and treatment of esophageal-jejunum anastomotic fistula after total gastrectomy for gastric cancer patients. **Methods** The clinical data from July 2013 to October 2017 were collected from General Surgery Department of The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, which contained 15 cases of esophageal-jejunum anastomotic fistula and 218 cases without esophageal-jejunum anastomotic fistula. Chi-square test and multivariate logistic regression analysis were performed. **Results** The analysis of Chi-square test showed that esophageal-jejunum anastomotic fistula was related with four factors: diabetes mellitus ( $P < 0.001$ ), preoperative pulmonary function incompetence ( $P = 0.018$ ), hypertension ( $P = 0.040$ ), and perioperative blood transfusion ( $P = 0.003$ ), but other factors (gender, age, long operative duration, preoperative albumin level, preoperative hemoglobin, intraoperative blood loss, tumor size, location, depth of invasion, degree of differentiation, and lymph node metastasis) had no significant differences ( $P > 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that diabetes mellitus, perioperative blood transfusion and preoperative pulmonary function incompetence were relatively independent risk factors of esophageal-jejunum anastomotic fistula after total gastrectomy. All patients with anastomotic fistula were treated with adequate drainage, acid suppression, enzyme inhibition, anti-inflammation, nutritional support and so on. Two patients with anastomotic fistula were treated with covered stent which achieved good results. Fourteen cases recovered and one died. **Conclusions** Diabetes mellitus, perioperative blood transfusion and preoperative pulmonary function incompetence affect the healing of anastomotic fistula. The treatment of anastomotic fistula is mainly focused on tangible drainage, anti-infection, and nutritional support. The treatment of anastomotic fistula with covered stent is also a better method.

**Key words:** Stomach neoplasms; Gastrectomy; Anastomotic fistula; Postoperative complications; Risk factors; Stent

胃癌是中国最常见的恶性肿瘤之一。目前, 外科治疗依然是病人获得临床治愈的唯一途径, 吻合口瘘仍是胃癌术后早期最严重的并发症之一, 吻合

口瘘的管理复杂, 目前尚未标准化<sup>[1]</sup>。随着介入技术的发展, 吻合口瘘的治疗呈现多元化的方案。本研究回顾性分析233例胃癌行全胃切除术后发生或

未发生食管空肠吻合口瘘的病例资料,旨在探讨术后吻合口瘘相关因素及治疗,以期提高吻合口瘘的治疗效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取安徽医科大学第一附属医院普外科2013年7月至2017年10月诊治的胃癌行全胃切除术后食管空肠吻合口瘘15例作为有瘘组,所有吻合口瘘病人均为碘水造影证实瘘口存在。纳入标准:均为开腹手术,术后病理确诊胃癌,术前未行新辅助化疗,术后病理分期以2010年国际抗癌联盟和美国癌症联合会共同发布的胃癌TNM指南为依据。排除标准:伴有不可切除的远处转移,合并其他恶性肿瘤;术前存在严重感染或其他炎性疾病。15例食管空肠吻合口瘘中均术中常规留置鼻肠营养管1根放置于空肠吻合口远端;男10例,女5例;14例痊愈出院,1例死亡;年龄(66.13±5.86)岁;肿瘤分期(2例T2、13例T4),12例至发现瘘时鼻肠营养管仍在,2例介入下重新置鼻肠营养管,1例空肠造瘘。2例因吻合口瘘口较大且漏入双侧胸腔,保守治疗后效果不佳且并发感染性休克,介入下放置覆膜支架于瘘口<sup>[2-6]</sup>,瘘很快明显好转。无瘘组为同期该院行全胃切除术的218例胃癌病人临床资料。吻合口瘘的主要临床表现:吻合口附近引流管可见异常引流物;出现与手术恢复过程不符合的发热、腹痛、腹胀、心率增快、白细胞升高等;碘水造影均证实吻合口瘘。全组病例术后随访21~66个月(中位数为59个月),末次随访时间为2019年4月30日。病人及其近亲属对所受治疗知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计数资料的组间分析采用 $\chi^2$ 检验。使用logistic回归分析向后剔除法(Backward)来进行吻合口瘘独立危险因素的筛选。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床资料比较** 在本研究所收集的相关因素中,合并糖尿病、术前肺功能不全、高血压、围手术期输血等因素与胃癌根治术后食管空肠吻合口瘘的发生相关( $P < 0.05$ ),而性别、年龄、手术时间、术前白蛋白水平、术前血红蛋白、术中出血、肿瘤大小、位置、浸润深度、分化程度、有淋巴结转移等因素与吻合口瘘的发生不相关( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 胃癌行全胃切除术后食管空肠吻合口瘘 logistic 回归分析** 合并糖尿病、围手术期输血、术前肺

**表1** 胃癌行全胃切除233例术后未发生(无瘘组)与发生(有瘘组)食管空肠吻合口瘘的临床资料比较/例(%)

项目	无瘘组 (n = 218)	有瘘组 (n = 15)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.280	0.600
男	159(72.9)	10(66.7)		
女	59(27.1)	5(33.3)		
年龄			0.005	0.940
< 69.00岁	158(72.5)	11(73.3)		
≥69.00岁	60(27.5)	4(26.7)		
术前WBC			3.668	0.055
< 6.89×10 <sup>9</sup> /L	165(75.7)	8(53.3)		
≥6.89×10 <sup>9</sup> /L	53(24.3)	7(46.7)		
浸润深度			0.254	0.614
T1+T2	33(15.1)	3(20.0)		
T3+T4	185(84.9)	12(80.0)		
肿瘤位置(胃三分区)			0.466	0.495
上中	173(79.4)	13(86.7)		
下	45(20.6)	2(13.3)		
术前血红蛋白			0.150	0.901
≤103.25 g/L	55(25.2)	4(26.7)		
> 103.25 g/L	163(74.8)	11(73.3)		
术前白蛋白			0.284	0.594
< 35.00 g/L	20(9.2)	2(13.3)		
≥35.00 g/L	198(90.8)	13(86.7)		
高血压			4.211	0.040
无	188(86.2)	10(66.7)		
有	30(13.8)	5(33.3)		
合并糖尿病			13.571	<0.001
无	204(93.6)	10(66.7)		
有	14(6.4)	5(33.3)		
术前肺功能不全			5.563	0.018
无	200(91.7)	11(73.3)		
有	18(8.3)	4(26.7)		
手术时间			0.205	0.650
≤207 min	163(74.8)	12(80.0)		
> 207 min	55(25.2)	3(20.0)		
围手术期输血			8.896	0.003
无	174(79.8)	7(46.7)		
有	44(20.2)	8(53.3)		
肿瘤最大径			0.166	0.684
> 8 cm	38(17.4)	2(13.3)		
≤8 cm	180(82.6)	13(86.7)		
转移淋巴结			0.005	0.943
N0	60(27.5)	4(26.7)		
N+	158(72.5)	11(73.3)		
分化程度			0.314	0.575
高中	118(54.1)	7(46.7)		
低	100(45.9)	8(53.3)		
术中出血量			2.966	0.085
< 100 mL	161(73.9)	8(53.3)		
≥100 mL	57(26.1)	7(46.7)		

功能障碍与全胃切除术后食管空肠吻合口瘘的发生有关,均是其独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 胃癌行全胃切除术后并发食管空肠吻合口瘘15例 logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI)	P值
合并糖尿病	-2.006	0.742	7.316	0.135(0.031~0.576)	0.007
肺功能障碍	-1.571	0.756	4.317	0.208(0.047~0.915)	0.038
围手术期输血	-1.225	0.620	3.911	0.294(0.087~0.989)	0.048
常数	2.553	1.135	5.064	12.847	0.240

**2.3 随访结果** 15例吻合口瘘病人1例因严重感染性休克在院死亡,2例失访,电话随访12例中1例因肿瘤复发死亡,余11例生存。2例瘘口处放置覆膜支架病人目前存活,无吻合口狭窄等并发症发生。

### 3 讨论

**3.1 危险因素** 食管空肠吻合口瘘是全胃切除术后严重的并发症之一,导致病人住院期延长,甚至导致死亡。此次研究显示:食管空肠吻合口瘘的发生与性别、年龄( $\geq 69$ 岁)、手术时间长( $> 207$  min)、术前白蛋白水平( $< 35.00$  g/L)、术前血红蛋白(Hb  $< 103.25$  g/L)、术中出血( $\geq 100$  mL)、肿瘤最大径( $> 8$  cm)、位置、浸润深度、分化程度、有淋巴结转移等因素不相关( $P > 0.05$ )。相关文献报道术后并发吻合口瘘,多与贫血、低蛋白血症等因素密切相关<sup>[7]</sup>,本研究中病人术前白蛋白水平、术前血红蛋白水平总体较高,差异无统计学意义;术中手术时间的延长会增加创面暴露时间长,组织细胞水肿损伤破坏加重,机体内分泌和代谢明显改变,增加术后吻合口的愈合难度;手术时间长病人的麻醉药用量大,失去自主呼吸时间延长,呼吸道刺激及反应增强,可能导致呼吸功能下降,组织缺氧亦不利于吻合口的愈合<sup>[8]</sup>。此外手术时间的延长,一定意义上反映了病人病情复杂程度,手术难度相对较大,手术创伤大,影响组织愈合。本研究中手术时间长( $> 207$  min)并非吻合口瘘发生的独立危险因素,但手术时间过长会对术后吻合口的愈合产生影响。

在本研究中多因素分析发现术前合并糖尿病、围手术期输血、肺功能障碍是全胃术后食管空肠吻合口瘘的独立危险因素。有研究报道,糖尿病病人的高血糖状态会增加病人术后相关并发症的风险<sup>[9-10]</sup>。糖尿病病人易发生动脉硬化,易使吻合口的血供障碍,体内营养素的代谢紊乱,白细胞吞噬能力降低,从而导致局部抵抗力下降,高血糖也会导致组织愈合能力差、吻合口愈合较慢且容易发生

感染<sup>[11]</sup>。病人术前既存在肺功能障碍,组织缺氧,术中麻醉药的使用及气管插管呼吸机的使用会增加呼吸道腺体分泌及感染概率,加之胃癌手术多采取上腹部切口,病人术后痰液增多,切口疼痛致病人不愿或难以将痰液咳出,一定意义上会导致隔下积液的产生影响吻合口愈合。至于围手术期输血从侧面反映了病人一般情况差和(或)术中操作难度大,出血量较多以及手术创伤大,异体输血会调动体内免疫反应,可能会增加炎症反应机制,影响术后愈合。

**3.2 治疗方法** 吻合口瘘的治疗关键在于早期诊断,一经证实立即予以禁食水,持续胃肠减压,瘘口的通畅引流,抗感染、补液、肠内外营养支持、抑酶等处理,必要时手术建立瘘口周围的通畅引流,如何建立有效的通畅引流途径也是治疗的重中之重。本研究15例吻合口瘘病人中2例病人在介入下放置覆膜支架,此2例由于吻合口瘘口较大且漏入双侧胸腔,予以禁食、抑酸抑酶、抗感染、补液、营养支持、引流管通畅引流等保守治疗后效果仍不佳,胸腔积液较多影响呼吸且并发感染性休克,情况较差,遂介入下放置覆膜支架于瘘口,瘘口封闭良好,第2天引流液明显减少,很快痊愈出院。介入下在吻合口瘘处放置可分解的网片、金属支架及自膨胀塑料支架,在腔内封闭治疗吻合口瘘,以及内镜下金属钛夹夹闭胃癌术后吻合口瘘的案例在该院实施的仍较少,大多仍主要以传统保守治疗方案,遇到吻合口瘘的病人可以考虑一些介入引导下的处理方式<sup>[12-13]</sup>。

综上,本研究回顾性分析胃癌病人全胃切除后食管空肠吻合口瘘的危险因素,研究显示:合并糖尿病、围手术期输血、肺功能障碍是吻合口瘘的独立危险因素。2例吻合口瘘口处放置覆膜支架病人吻合口瘘愈合良好,但此次研究中放置覆膜支架案例数较少,且病例收集过程中难免有偏移,尚需高质量、多中心的数据进行论证,其安全性及远期效果还有待进一步临床研究证实评估。

### 参考文献

- [1] HAGENS E, ANDEREGG M, VAN BERGE HENEGOUWEN MI, et al. International survey on the management of anastomotic leakage after esophageal resection [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106(6): 1702-1708.
- [2] 马俊丽, 胡鸿涛, 肖金成, 等. 食管覆膜内支架置入治疗食管胃吻合口颈部瘘的安全性及有效性[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(5): 385-388.
- [3] 林海平, 李萍, 池嘉昌, 等. 食管癌术后胸内吻合口瘘的精确引

- 流[J].中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(6):577-580.
- [4] 苏丽萍, 吕永祥. 直肠覆膜支架置入治疗直肠癌术后吻合口瘘的临床分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(10):1604-1606.
- [5] 黄勤, 方从诚, 何必立, 等. 预防性覆膜食管支架用于早期食管癌内镜治疗的效果观察[J]. 浙江医学, 2018, 40(9):990-992.
- [6] 张华玉, 刘将, 刘文平, 等. 覆膜金属支架在食管异物穿孔中的应用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(4):404-405.
- [7] 陈伟克, 肖荣耀, 蔡皎皓, 等. 胃癌根治术后吻合口瘘的危险因素及术前NRS2002评分的预测价值[J]. 浙江医学, 2019, 41(4):345-347.
- [8] SIERZEGA M, KOLODZIEJCZYK P, KULIG J, et al. Impact of anastomotic leak-age on long-term survival after total gastrectomy for carcinoma of the stomach[J]. Br J Surg, 2010, 97(7):1035-1042.
- [9] LUO J, LIN HC, HE K, et al. Diabetes and prognosis in older persons with colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2014, 110(7):1847-1854.
- [10] 乐静, 赵涛, 刘爱林, 等. 恶性肿瘤合并糖尿病的营养状况及危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(19):2849-2851.
- [11] LI SJ, WANG ZQ, LI YJ, 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.
- [12] 刘长浩, 朱佳. 45例食管癌术后吻合口瘘内镜辅助治疗的临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(12):1078-1080.
- [13] 蔡磊, 陈鹏程, 汪亮, 等. 胸腔内食管吻合口瘘治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(6):867-870.

(收稿日期:2019-08-22, 修回日期:2019-11-13)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.12.039

◇ 临床医学 ◇

## DEAD-box 解螺旋酶 46 基因沉默对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响

张杨蕊

作者单位: 郑州大学第一附属医院病理科, 河南 郑州 450000

**摘要:**目的 分析短发夹RNA(shRNA)介导 DEAD-box 解螺旋酶 46(DDX46)基因沉默对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响。方法 采用实时荧光定量逆转录PCR(RT-qPCR)和蛋白质印迹法(Western Blot)测定人正常乳腺上皮细胞系和乳腺癌细胞系中 DDX46 表达差异。以慢病毒介导的 shRNA 敲低乳腺癌 SK-BR-3 细胞中 DDX46 的表达, 实验分为空白对照组、阴性对照组和 sh-DDX46 组。RT-qPCR 检测各组细胞 DDX46 mRNA 的表达水平, 蛋白质印迹法检测 DDX46 蛋白和凋亡相关蛋白的表达水平, 克隆形成和四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT法)检测细胞生长增殖, 流式细胞仪检测细胞凋亡。结果 DDX46 mRNA 在各乳腺癌细胞系中的表达量均高于正常乳腺上皮细胞( $P < 0.05$ )。sh-DDX46 组细胞 DDX46 mRNA 和蛋白表达水平均明显低于空白对照组和阴性对照组( $P < 0.05$ )。sh-DDX46 组的细胞生长增殖能力明显低于两对照组( $P < 0.05$ )。空白对照组、阴性对照组和 sh-DDX46 组 SK-BR-3 细胞凋亡率分别为  $(4.21 \pm 1.65)\%$ 、 $(5.36 \pm 1.23)\%$  和  $(10.21 \pm 2.39)\%$ , 与空白对照组和阴性对照组相比, sh-DDX46 组 SK-BR-3 细胞凋亡率明显增加( $P = 0.007$ ;  $P = 0.016$ )。沉默 DDX46 后凋亡通路蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)的表达量明显降低( $P < 0.05$ ), Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和半胱氨酸蛋白酶-3 剪切体(cleaved Caspase-3)表达明显增高( $P < 0.05$ )。结论 DDX46 在乳腺癌细胞中高表达, 沉默 DDX46 基因能够抑制乳腺癌细胞增殖并促进凋亡, 凋亡信号通路可能是其作用机制之一。

**关键词:** 乳腺肿瘤; RNA 解螺旋酶类; Bcl-2 相关 X 蛋白质; DDX46; 短发夹 RNA; 细胞凋亡

## Effects of DDX46 gene silencing on proliferation and apoptosis of breast cancer cells

ZHANG Yangrui

Author Affiliation: Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of short hairpin RNA (shRNA) interference targeting RNA helicases DEAD-box 46 (DDX46) gene silencing on the proliferation and apoptosis of breast cancer cells. **Methods** The expressions of DDX46 mRNA in different breast cancer cell lines and normal mammary epithelial cell line were determined by real-time fluorescent quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) and Western blotting. The breast cancer SK-BR-3 cells were transfected with DDX46 shRNA (sh-DDX46 group) or scrambled sequences (negative control group), with untransfected SK-BR-3 cells as blank control (blank control group). DDX46 mRNA and protein levels of SK-BR-3 cells were detected after transfected respectively by RT-qPCR and