

食管胃结合部腺癌全胃切除食管空肠吻合口瘘 临床管理进展

赖天伟¹, 段绍斌^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区中医医院普外一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月3日; 录用日期: 2023年10月27日; 发布日期: 2023年11月6日

摘要

食管胃结合部腺癌近年来发病率呈上升趋势, 食管空肠吻合口瘘是Siewert III型和部分Siewert II型食管胃结合部腺癌行全胃切除术后严重并发症之一, 严重危及公众健康。目前食管空肠吻合口瘘治疗主要以保守治疗为主, 并辅以内镜治疗, 手术治疗等治疗方式, 但治疗效果不尽相同, 最佳治疗方案仍存争议。文章旨在综述食管空肠吻合口瘘治疗现状及进展, 进一步完善全胃切除术后并发症的处理, 改善预后, 提高患者生存质量, 为临床策略提供参考。

关键词

食管胃结合部腺癌, 食管空肠吻合口瘘, 临床管理

Progress in Clinical Management of Esophago-Jejunal Anastomotic Fistula with Total Gastrectomy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction

Tianwei Lai¹, Shaobin Duan^{2*}

¹Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²First Department of General Surgery, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 3rd, 2023; accepted: Oct. 27th, 2023; published: Nov. 6th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 赖天伟, 段绍斌. 食管胃结合部腺癌全胃切除食管空肠吻合口瘘临床管理进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17210-17215. DOI: [10.12677/acm.2023.13112413](https://doi.org/10.12677/acm.2023.13112413)

Abstract

The incidence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction has been on the rise in recent years. Esophago-jejunal anastomotic fistula is one of the serious complications after total gastrectomy for Siewert III and some Siewert II adenocarcinomas, which seriously endangers public health. Currently, the treatment of esophagojejunosomy fistula is mainly based on conservative treatment, supplemented by endoscopic treatment, surgical treatment and other therapeutic modalities. However, the treatment effects vary, and the optimal treatment plan remains controversial. The aim of this article is to review the current status and progress of esophagojejunosomy fistula treatment, further improve the management of complications after total gastrectomy, improve the prognosis, improve the quality of survival of patients, and provide reference for clinical strategies.

Keywords

Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction, Esophago-Jejunal Anastomotic Fistula, Clinical Management

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

食管胃结合部腺癌(Adenocarcinoma of esophagogastric junction, AEG)指位于食管 - 胃解剖交界上下 5 cm 以内的腺癌, 并跨越或接触食管胃结合部[1]。流行病学显示近年来亚洲地区食管胃结合部鳞癌呈下降趋势, 而腺癌却表现逐渐上升趋势[2]。据日本国立癌症中心(National Cancer Center Japan, NCCJ)统计发现, 上世纪中叶 AEG 在胃腺癌中占比 2.3%, 增加至本世纪初的 10.3% [3] [4]。当前国内关于 AEG 发病率的报道较少, 我国一项单中心在胃癌和食管下段癌外科病历统计中发现, 1988 年至 2012 年期间 AEG 比例由 22.3% 上升至 35.7% [5]。由此可见目前 AEG 已成为国民共同面临的健康性问题。当前 AEG 的治疗主要是以手术为主, 并辅以多种治疗手段的综合治疗模式[6]。对于 Siewert II 型(肿瘤长径 > 4 cm)、Siewert III 型的 AEG 目前主要推荐是全胃 D2 切除[1] [7]。全胃切除术后食管空肠吻合是消化道重建的惟一方式, 也是手术的重点和难点。近年来随着外科技术的提高、吻合器的改进、危险因素的认识及治疗方案更新, 食管空肠吻合口瘘(Esophago-jejunal anastomotic fistula, EJAF)的发生率已逐年降低, 但其发生率及死亡率却居高不下, 据相关研究表明 EJAF 发病率为 2.1%~14.6%, 死亡率高达 50% [8]。如不及时干预, 可导致脓肿形成从而持续性高热及腹痛, 以及出现腹膜炎、胸部感染、败血症、多器官衰竭甚至死亡。目前 EJAF 的最佳管理尚无共识, 且呈现多元化趋势, 主要为保守治疗、内镜治疗、手术治疗等常见治疗方式, 但各治疗方式疗效存在差异化, 因此对于 EJAF 的管理进行梳理显得尤为重要, 为临床治疗提供一定的参考。

2. EJAF 的定义及分类

EJAF 是指食管空吻合口处组织壁愈合不良形成的组织缺损, 致腔内容物外泄[9]。EJAF 的临床分级 [10]: 主要分为 I、II、III、IV 级; ① I 级: 一般没有临床症状, CT 可见吻合口外周有少量液体及气体,

胃镜下可见针尖样小孔, 上消化道造影时可见小射线样泄漏; ② II级: 通常临床症状轻微, 主要指吻合口炎性反应或引流管少量漏液, CT 见吻合口周围少量积液包裹, 胃镜可见小于吻合口周长的 10% 的小漏洞, 上消化道造影见造影剂细水样外泄, 且局限其周围; ③ III级: 临床症状突出, 脓毒血症和吻合口周围脓肿较为常见, CT 可见纵膈及其周围有活动性积液, 符合急性脓胸表现, 内镜可见吻合口约 10%~50% 吻合口周长的破口, 上消化道造影见造影剂非局限性流水样外泄于纵膈腔; ④ IV级: 临床表现极为严重, 吻合口周围出现常规坏死、纵膈脓肿及急性肺损伤等, 内镜见吻合口 > 50% 吻合口周长的裂口, CT 见纵膈多发包裹性积液及气液平。

3. EJAF 危险因素

目前对于 EJAF 的相关危险因素尚不明确, 研究结论不尽相同。在病理生理上吻合口瘘可能与细菌感染、炎症、缺血缺氧存在关联[11]。目前国内柳金强等[12]发现术前低蛋白血症、手术时间过长、肺功能不全等是导致 EJAF 的独立因素, 且 EJAF 是导致根治性全胃切除术患者预后独立因素之一, 可显著降低患者术后生存率。崔鹏等[13]还发现了合并糖尿病、围手术期输血也同样影响吻合口愈合。同时国外 Tu 等[14]开发了一个列线图来预测 EJAF 的个体风险, 指出患者年龄 ≥ 65 岁、贫血(血红蛋白 ≤ 8.0 g/dL) 和营养不良与吻合口瘘危险因素独立相关。后来 Masanori Oshi 等[15] 2017 年一项回顾性研究表明预后营养指数(Prognosis Nutritional Index, PNI)同样也是全胃切除术后 EJAF 的独立危险因素, 但纳入患者数量较少, 且术者吻合方式不尽相同。目前报道的危险因素主要有年龄、贫血、术前低蛋白血症、术前肺功能不全、手术时间过长、围手术期输血、合并糖尿病相关。但由于相关研究时间跨度较大, 且多为单中心数据, 需要进一步证实。

4. EJAF 临床表现及诊断

EJAF 临床症状不典型, 一般表现为腹痛、腹胀、间歇性发热、相关血清学炎症性指标增高及腹腔引流液量的增加及脓样改变[8]。当前 EJAF 的常规诊断方法有腹部 CT、消化道造影、胃镜、口服亚甲蓝注射液、检测引流液中直接胆红素及总胆汁酸的浓度及淀粉酶含量均有助于早期诊断 EJAF, 但是灵敏度及特异度均不高, 需进一步结合临床[16] [17] [18]。对于 EJAF 的早期诊断仍然是一个挑战, 当前主要还是通过临床症状及相关辅助检查来综合判定。

5. EJAF 治疗

5.1. 保守治疗

吻合口瘘管理的主要目的是促进瘘口愈合、渗漏减少以及污染区域的清理[19]。吻合口瘘通常发生在术后 2~7 天[20]。由于炎症细胞的浸润及渗漏物导致炎症因子的产生, 人体通常伴随着局部或者全身的炎症反应, 此时对于吻合口的修补时机尚不成熟。当前大多数学者认为, 对于生命体征平稳、临床症状较轻和吻合口瘘小的患者传统的保守治疗依然是首选[21]。保守治疗主要是充分引流、抗感染、营养支持, 以期控制感染和促进瘘口闭合[22]。

1) 充分引流: 通常行全胃切除术时, 术中常规放置腹腔引流管, 其具体规格大小、位置及数量, 因术中情况和患者基础状况而异。其目的主要是对术后腹腔出血与积液、坏死和感染及吻合瘘等相关情况进行观察及预防性治疗。通常若发生 EJAF, 可用双套管冲洗和引流, 减轻腹腔感染和防止腹腔脓肿形成。当前有报道可在透视下经鼻置入吻合口周围引流管、空肠减压管和空肠营养管, 是治疗全胃切除术后食管空肠吻合口瘘的一种简单、微创、有效且安全的方法[23]。然而对于瘘口位置较高的胸内 EJAF, 容易出现心肺功能障碍, 在吻合口周围做好充分的引流和冲洗, 应用双造瘘联合纵膈引流管冲洗引流能

有效促进瘘口的愈合, 具有一定的临床参考意义[24]。

2) 积极抗感染: EJAF 时含有大量肠道细菌和消化酶的消化液, 经吻合瘘口外漏, 可引起胸腔及腹腔的严重感染及全身炎症反应, 可致多脏器功能的持续损害甚至死亡, 因此积极的抗感染治疗是十分必要的。根据感染的严重程度, 逐步升级抗感染措施, 目前主要是抗菌药物合理有效的使用、脓肿穿刺引流、手术清除感染灶等方式[25]。抗菌药物合理有效的使用在外科感染治疗中极为重要。相关研究证实: 消化道及腹腔感染的常见病原菌为革兰氏阴性杆菌[26]。因此在 EJAF 初期, 经验性选择覆盖革兰氏阴性杆菌的广谱类抗菌药物, 是控制感染进一步加重的重要措施。一般 3 天左右可获得病原学和药敏检测结果, 结合患者的个体情况, 可更加精确的指导抗菌药物的使用。

3) 营养支持: 研究证实营养状况对术后并发症和住院时间均存在部分关联[27] [28]。营养不良是导致患者术后不良临床结局的主要危险因素, 营养支持有助于改善 EJAF 的预后[29] [30]。EJAF 患者通常是处于禁食水状态, 容易出现营养风险甚至营养不良, 因此积极建立营养通道, 尽早的给予营养支持是必不可少的。不同患者对营养物质的需求存在个体化差异, 因此应根据 EJAF 的类别及人体主要器官功能状态而定。若患者胃肠道功能尚未恢复, 一般给予肠外营养支持, 胃肠道功能状态良好并可安全使用时可予以肠内营养支持, 同时应积极关注患者肝功能、肾功能、电解质、血脂及血糖等指标的变化, 防止发生代谢相关的并发症[31]。若患者出现贫血及低蛋白血症应积极纠正, 并维持内环境稳态。

5.2. 内镜治疗

当造影见瘘道已完整形成且全身感染状况控制平稳时, 且瘘口直径 $< 2\text{ cm}$ 或 $< 70\%$ 周径, 可考虑内镜下组织胶封堵、内镜夹夹闭及支架等治疗方式[30] [32] [33]。内镜下组织胶封堵通常适用于瘘口小且病情平稳的患者。一项对 10 名 EJAF 患者治疗回顾性分析发现, 内镜下注射组织胶对全胃切除术后 EJAF 有良好的疗效, 且无相关并发症发生[34]。该治疗手段有可重复性强、创伤小、患者依从性高等特点, 但目前相关研究多为单中心研究, 病例数量少, 需进一步研究证实。随着内镜技术的发展, 内镜下夹闭瘘口已逐渐成熟。当保守治疗和组织胶封堵疗效不佳时, 可考虑内镜夹夹闭瘘口。内镜夹夹闭瘘口治疗 EJAF 关键在于吻合口周围炎性水肿消退, 坏死组织被彻底清除。内镜夹不断完善与更新, 当前外置内镜夹(Over the scope clip, OTSC), 因其抓取范围大、收紧力度强及在病变部位稳定性强而运用于 EJAF 治疗[35]。胃食管结合部以上的高位 EJAF, 可置入覆膜自膨式金属支架减少瘘液流出, 但其费用高, 患者经济负担重而临床使用较少[36]。

5.3. 手术治疗

手术治疗是 EJAF 的终末手段, 因为其与较高的死亡率有关。当患者因大面积吻合口瘘导致腹腔弥漫性感染, 经保守治疗无效, 可在患者无绝对手术禁忌症情况下积极手术干预[30]。因吻合口瘘创面属于污染创面, 常因瘢痕增生而出现吻合口狭窄及延迟愈合, 因此二次手术重点在于清除吻合口周围病原微生物和污染物, 降低伤口病原微生物载量、清除坏死组织碎屑和污垢, 为组织愈合创造良好条件[37] [38]。同时积极给予患者充分引流、抗感染、营养支持等对症治疗。

6. 总结与展望

目前充分引流、抗感染、营养支持是治疗 EJAF 的前提和保障。对于 I、II 级瘘通常给予充分引流、抗感染、营养支持等保守治疗; 而 III 级瘘经保守治疗无效后可选内镜治疗; IV 级瘘往往需要通过手术干预。目前对于 EJAF 的治疗方式多样化, 但治疗效果却不尽人意, 因此对于全胃切除术后 EJAF 的预防与早期诊断是目前亟待解决的问题。既往对于 EJAF 相关危险因素的报道不尽相同, 需进一步进行中

心、大样本证实。当前对于吻合口瘘诊断手段丰富, 但灵敏度及特异度均不高, 对于 EJAF 的早期诊断仍然是一个挑战。

参考文献

- [1] 陈龙奇, 胡建昆, 季加孚, 等. 食管胃结合部腺癌外科治疗中国专家共识(2018 年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(9): 961-975.
- [2] Manabe, N., Matsueda, K. and Haruma, K. (2022) Epidemiological Review of Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Asian Countries. *Digestion*, **103**, 29-36. <https://doi.org/10.1159/000519602>
- [3] Hang, T.P., Spiritos, Z., Gamboa, A.M., et al. (2022) Epidemiology of Early Esophageal Adenocarcinoma. *Clinical Endoscopy*, **55**, 372-380. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.152>
- [4] Hatta, W., Tong, D., Lee, Y.Y., et al. (2017) Different Time Trend and Management of Esophagogastric Junction Adenocarcinoma in Three Asian Countries. *Digestive Endoscopy*, **29**, 18-25. <https://doi.org/10.1111/den.12808>
- [5] Liu, K., Yang, K., Zhang, W., et al. (2016) Changes of Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma and Gastroesophageal Reflux Disease among Surgical Patients during 1988-2012: A Single-Institution, High-Volume Experience in China. *Annals of Surgery*, **263**, 88-95. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001148>
- [6] Joshi, S.S. and Badgwell, B.D. (2021) Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 264-279. <https://doi.org/10.3322/caac.21657>
- [7] 臧潞, 马君俊, 蒋天宇, 等. Siewert II 型食管胃结合部腺癌腔镜手术治疗中国专家共识(2023 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(7): 721-728.
- [8] Makuuchi, R., Irino, T., Tanizawa, Y., et al. (2019) Esophagojejunal Anastomotic Leakage Following Gastrectomy for Gastric Cancer. *Surgery Today*, **49**, 187-196. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1726-8>
- [9] Hu, Y., Huang, C., Sun, Y., et al. (2016) Morbidity and Mortality of Laparoscopic versus Open d2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1350-1357. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7215>
- [10] Schuchert, M.J., Abbas, G., Nason, K.S., et al. (2010) Impact of Anastomotic Leak on Outcomes after Transhiatal Esophagectomy. *Surgery*, **148**, 831-838. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.034>
- [11] Shogan, B.D., Belogortseva, N., Luong, P.M., et al. (2015) Collagen Degradation and mmp9 Activation by *Enterococcus faecalis* Contribute to Intestinal Anastomotic Leak. *Science Translational Medicine*, **7**, 286ra268. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010658>
- [12] 柳金强, 洪流, 杨学文, 等. 根治性全胃切除术后食管-空肠吻合口瘘危险因素及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(7): 756-762.
- [13] 崔鹏, 曹先东. 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[J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2486-2489.
- [14] Tu, R.H., Lin, J.X., Zheng, C.H., et al. (2017) Development of a Nomogram for Predicting the Risk of Anastomotic Leakage after a Gastrectomy for Gastric Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **43**, 485-492. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.022>
- [15] Oshi, M., Kunisaki, C., Miyamoto, H., et al. (2018) Risk Factors for Anastomotic Leakage of Esophagojejunostomy after Laparoscopy-Assisted Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Digestive Surgery*, **35**, 28-34. <https://doi.org/10.1159/000464357>
- [16] 胡涛. 胃癌术后腹腔引流液中直接胆红素和总胆汁酸浓度检测对食管空肠吻合口瘘的诊断价值[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- [17] Lu, C., Liu, Y., Liu, K., et al. (2022) Differences in Examination Results of Small Anastomotic Fistula after Radical Gastrectomy with Afterward Treatments: A Case Report. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 7609-7616. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i21.7609>
- [18] Linden, P.A., Towe, C.W., Worrell, S.G., et al. (2022) Drain Amylase: A Simple and Versatile Method of Detecting Esophageal Anastomotic Leaks. *The Annals of Thoracic Surgery*, **113**, 1794-1800. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2021.07.062>
- [19] 朱开元, 李志刚. 食管癌术后吻合口瘘临床管理进展[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2023, 10(1): 50-56.
- [20] Roh, C.K., Choi, S., Seo, W.J., et al. (2021) Incidence and Treatment Outcomes of Leakage after Gastrectomy for Gastric Cancer: Experience of 14,075 Patients from a Large Volume Centre. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 2304-2312. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.02.013>

- [21] 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.
- [22] 李子禹, 吴舟桥, 王一丁, 等. 腹腔镜胃癌术后主要并发症防治策略[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2021, 15(2): 133-138.
- [23] Ding, X.L., Zhang, C.C., Li, X.B., *et al.* (2023) The Three-Tube Method via Precise Interventional Placement for Esophagojejunal Anastomotic Fistula after Gastrectomy: A Single-Center Experience. *World Journal of Surgical Oncology*, **21**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03105-7>
- [24] 顾焱晖, 韩广森, 王振雷, 等. 双造瘘联合纵膈引流管持续冲洗治疗食管空肠吻合口瘘的疗效分析[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(6): 495-496.
- [25] Ren, J.A. (2023) Surgical Rescue Strategies and Techniques for Severe Intra-Abdominal Infection. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **26**, 813-817.
- [26] 李德爱, 藺千, 孙福生. 普外科抗菌药物的合理应用(一) [J]. 临床普外科电子杂志, 2019, 7(3): 3-7.
- [27] Cao, Y., Han, D., Zhou, X., *et al.* (2022) Effects of Preoperative Nutrition on Postoperative Outcomes in Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases of the Esophagus*, **35**, doab028. <https://doi.org/10.1093/dote/doab028>
- [28] Kenny, E., Samavat, H., Touger-Decker, R., *et al.* (2022) Adverse Perioperative Outcomes among Patients Undergoing Gastrointestinal Cancer Surgery: Quantifying Attributable Risk from Malnutrition. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **46**, 517-525. <https://doi.org/10.1002/jpen.2200>
- [29] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国医药教育协会加速康复外科专业委员会. 加速康复外科围术期营养支持中国专家共识(2019版) [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(10): 897-902.
- [30] 黄昌明, 郑朝辉, 林建贤. 胃癌全胃切除术后食管空肠吻合口并发症防治中国专家共识(2020版) [J]. 中国实用外科杂志, 2021(2): 121-124.
- [31] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13): 946-974.
- [32] Iglesias, J.E., Egea, V.J., Serrano, J.A., *et al.* (2021) Endoscopic Treatment of Postoperative Esophagogastric Leaks with Fully Covered Self-Expanding Metal Stents. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, **113**, 14-22. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6821/2019>
- [33] Kim, Y.J., Shin, S.K., Lee, H.J., *et al.* (2013) Endoscopic Management of Anastomotic Leakage after Gastrectomy for Gastric Cancer: How Efficacious Is It? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **48**, 111-118. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.737362>
- [34] Kim, M.C., Shin, S. and Koh, M. (2023) Endoscopic Histoacryl Injection for Esophagojejunosomy Leakage after Total Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer. *The Journal of Minimally Invasive Surgery*, **26**, 21-27. <https://doi.org/10.7602/jmis.2023.26.1.21>
- [35] 赵九龙, 王东, 邹多武, 等. Otsch 治疗食管-空肠吻合口瘘一例[J]. 中华消化内镜杂志, 2016(1): 58-59.
- [36] Berlth, F., Bludau, M., Plum, P.S., *et al.* (2019) Self-Expanding Metal Stents versus Endoscopic Vacuum Therapy in Anastomotic Leak Treatment after Oncologic Gastroesophageal Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **23**, 67-75. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-4000-x>
- [37] Quinn, J.V., Polevoi, S.K. and Kohn, M.A. (2014) Traumatic Lacerations: What Are the Risks for Infection and Has the “Golden Period” of Laceration Care Disappeared? *Emergency Medicine Journal*, **31**, 96-100. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2012-202143>
- [38] 中国创伤救治联盟, 国家创伤医学中心, 北京大学人民医院创伤救治中心. 急诊开放性伤口清创缝合术专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(21): 1605-1610.