

引流液生物标志物在预测结直肠术后吻合口瘘中的研究进展

陈 军¹, 夏楚琦¹, 马颖英², 陈 鑫¹, 梁道明^{1*}

¹昆明医科大学第二附属医院胃肠外科一病区, 云南 昆明

²昆明医科大学第二附属医院生殖医学科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

结直肠术后吻合口瘘(Anastomotic Leakage, AL)是结直肠癌手术治疗中的一种严重并发症, 其早期诊断和预防对于改善患者预后具有重要意义。近年来, 随着生物标志物研究的不断深入, 多种引流液中的生物标志物被证实与吻合口瘘的发生密切相关, 包括C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素6 (IL-6)、基质金属蛋白酶9 (MMP-9)等。本综述旨在探讨引流液生物标志物在预测结直肠术后吻合口瘘中的研究进展, 从而指导临床决策, 为结直肠术后吻合口瘘的预测和预防提供科学依据。

关键词

吻合口瘘, 引流液, 生物标志物, 结直肠癌, 研究进展

Research Progress of Drainage Fluid Biomarkers in Predicting Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery

Jun Chen¹, Chuqi Xia¹, Yingying Ma², Xin Chen¹, Daoming Liang^{1*}

¹The First Department of Gastrointestinal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Department of Reproductive Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈军, 夏楚琦, 马颖英, 陈鑫, 梁道明. 引流液生物标志物在预测结直肠术后吻合口瘘中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1772-1779. DOI: 10.12677/acm.2025.152535

Abstract

Colorectal anastomotic leakage (Anastomotic Leakage, AL) represents a severe complication in the surgical management of colorectal cancer. Early diagnosis and prevention are crucial for enhancing patient outcomes. In recent years, as biomarker research has advanced, numerous biomarkers found in drainage fluid have been shown to be closely associated with the development of anastomotic leakage. These include C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin 6 (IL-6), matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), among others. This review aims to examine the progress in using drainage biomarkers to predict postoperative anastomotic leakage, thereby guiding clinical decision-making and offering a scientific foundation for the prediction and prevention of postoperative anastomotic leakage.

Keywords

Anastomotic Leakage, Drainage Fluid, Biomarker, Colorectal Cancer, Research Progress

Copyright © 2025 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. 前言

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)作为全球范围内常见的恶性肿瘤之一, 根据统计数据, 结直肠癌是男性第三常见癌症, 女性第二常见癌症, 在 2020 年, 全球报告了超过 190 万例结直肠癌新病例, 并且近 90 万患者因该病去世, 其治疗主要依赖于外科手术, 尽管手术技术不断进步[1]。但是结直肠术后吻合口瘘(Anastomotic Leakage, AL), 根据最新研究, 意大利的多社会组织修改了 Delphi 关于在结直肠手术中吻合口瘘的定义和管理的共识[2], 但其仍然是患者术后恢复过程中可能遇到的严重并发症, 它不仅延长了患者的住院时间, 增加了经济负担, 还可能导致多器官功能衰竭甚至死亡[3], 因此, 如何准确预测并及时诊断吻合口瘘, 对于改善患者预后具有至关重要的作用。近年来, 随着生物标志物研究的快速发展, 引流液中的多种生物标志物显示出在预测吻合口瘘方面的巨大潜力, 这些生物标志物包括但不限于炎症介质、酶类、蛋白质等, 它们在术后早期即可反映患者的生理和病理状态变化[4] [5]。本综述将围绕引流液生物标志物在预测结直肠术后吻合口瘘中的研究进展进行探讨, 旨在为临床提供更为精确的预测工具和治疗策略。

2. 吻合口瘘的流行病学和临床影响

2.1. 吻合口瘘的发生率、风险因素和对患者预后的影响

吻合口瘘(AL), 这一结直肠术后常见的严重并发症, 其发生率在不同研究中有所差异, 但普遍认为在 5%至 15%之间, 这一数据不仅揭示了吻合口瘘的普遍性, 也凸显了其在临床管理中的重要性[6]。AL 的风险因素多种多样, 包括高龄、营养不良、糖尿病、吸烟、肥胖、术前放化疗、手术时间过长、吻合技术不当等[7], 这些因素如同多米诺骨牌, 一旦触发, 便可能引发连锁反应, 最终导致 AL 的发生。

Sadatomo Ai 等人研究发现, 合并呼吸系统疾病和肿瘤大小是肥胖直肠癌患者发生 AL 的危险因素, 故对于患有呼吸系统疾病的肥胖直肠癌患者, 需要仔细的围手术期呼吸管理并适当选择手术方式[8]。此

外 Felix Bjerregaard 等研究发现, 男性、既往手术、开放手术、吻合术、小肠与直肠吻合、吸入麻醉、转开放手术以及术后加速康复(ERAS)干预中第 0 天液体过量也是 AL 的显著危险因素[9]。另外 Li Yuegang 以及 Xu Hao 等研究发现, 新辅助放化疗、出血量 > 50 ml、括约肌间切除术、糖尿病、PG-SGA 评分高及围手术期白蛋白低是吻合口关闭后吻合口再漏的独立危险因素, 围手术期应引起足够重视, 尽早给予营养支持[10] [11]。

AL 对患者预后的影响是多方面的, 研究显示, 吻合口瘘与局部复发之间存在密切关联, 同时也可能影响患者的长期生存, 由于吻合口瘘而延迟或取消辅助治疗可能是晚期直肠癌患者生存率较差的部分原因[12]。亦有研究显示, AL 患者长期造口比例高, 盆腔放射损伤对术后吻合口瘘和长期造口患者构成了双重风险, 通过识别盆腔放射损伤的高危人群, 并针对性地实施保肛手术, 可以有效降低直肠癌患者术后吻合口瘘的风险, 并提升他们的生活质量[13]。AL 的发生率虽然不高, 但其对患者预后的影响却是深远的, 了解其风险因素和临床影响, 对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。未来的研究应进一步探索新的生物标志物和预测模型, 以期在术前和术后更早、更准确地识别高危患者, 从而改善患者的预后[14]。

2.2. 吻合口瘘的临床诊断方法及其挑战

临床上, AL 的诊断主要依赖于患者的临床表现、影像学检查和实验室检测[15]-[17]。患者的临床表现通常包括腹痛、发热、白细胞计数升高和引流液异常等, 但这些症状并不特异, 容易与其他术后并发症混淆[18]。影像学检查如腹部 X 线、CT 和 MRI 等, 虽然能够提供 AL 的直接证据, 但其敏感性和特异性受到多种因素的影响, 如患者的体位、肠道气体和术后炎症反应等[19] [20]。实验室检测方面, 血小板明显减少、术后白细胞计数和 pH 值等, 被广泛用于 AL 的辅助诊断, 但其准确性仍需进一步验证[21]。标志物研究的进展, 越来越多的研究开始关注引流液中的生物标志物。

近年来, 随着分子生物学和生物在 AL 预测中的应用。有研究发现, 在 AL 患者引流液中的差异表达蛋白(DEP)中, AL 患者引流液 98 个上调蛋白中的表达上调前三位的 DEPs AMY2A、RETN 和 CELA3A 显著升高[22]。还有研究表明, 引流液中乳酸脱氢酶(LDH)、C 反应蛋白(CRP)以及中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)可能是 AL 的有前途的生物标志物[23]。此外, Dusek Tomas 等人也还发现腹腔引流液中新蝶呤的病理水平可用于术后在临床发展之前早期识别吻合口瘘[24]。然而, 生物标志物的预测价值仍需在大规模、多中心的临床研究中进一步验证, 以确保其在实际临床应用中的可靠性和有效性。

3. 引流液生物标志物的科学基础

3.1. 生物标志物及其在医学中的应用

生物标志物, 这一概念在医学领域中占据着举足轻重的地位, 其定义为能够客观测量和评价生理或病理过程、治疗反应或机体对环境或刺激反应的指标[25], 这些标志物可以是体内的分子、细胞或组织, 通过特定的检测技术, 能够反映出疾病的进展、预后或治疗效果。例如碱性磷酸酶与前白蛋白比值在肝细胞癌根治性切除术后患者预后及并发症的预测中显示出显著的价值[26]。还有研究发现, 新辅助放化疗引起的细胞外基质胶原蛋白变化是吻合口瘘的潜在机制, 胶原蛋白评分与吻合口瘘存在相关性, 基于胶原蛋白评分的胶原列线图有助于个体化预测直肠癌新辅助放化疗患者术后吻合口瘘的发生情况[27]。也有研究显示, 术后第 1 天的 C 反应蛋白/白蛋白比值(CAR)和全身免疫炎症指数(SII)以及术后 3 天的腹膜白介素 6 (IL-6)的组合可能有助于早期预测腹腔镜低位前切除术(Lap LAR)后患者的症状性 AL [28]。未来, 随着技术的不断进步和研究的深入, 生物标志物将在医学领域中发挥更加重要的作用, 为疾病的精准治疗提供有力支持。

3.2. 引流液生物标志物的类型和生物学特性

引流液生物标志物, 作为预测结直肠癌术后吻合口瘘的重要工具, 其类型和生物学特性在近年来的研究中得到了广泛关注。有研究显示, 结直肠手术后出现吻合口瘘的患者腹腔液中炎症标志物单核细胞趋化蛋白 2 (CCL8/MCP-2)、白血病抑制因子(LIF)和上皮源性中性粒细胞激活蛋白(CXCL5/ENA-78)显著升高[29]。此外 Shi Jinyao 等人还发现, 炎症介质如 C 反应蛋白(CRP)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)也被认为是预测 AL 的重要指标, 这些炎症介质在术后早期即出现显著变化, 能够反映出术后炎症反应的强度和持续时间, 从而为 AL 的早期预测提供依据[30]。还有研究者发现, 肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9 (CA19-9)在结直肠癌患者术后腹腔引流液中的表达水平, 也被发现与疾病的进展和 AL 的发生有关[31]-[33]。综上所述, 引流液生物标志物的多样性和复杂性为结直肠术后吻合口瘘的预测提供了丰富的信息源, 随着研究的深入, 这些生物标志物的应用前景将更加广阔, 有望在临床实践中发挥更大的作用。

4. 引流液生物标志物在预测吻合口瘘中的应用

4.1. 生物标志物在预测吻合口瘘中的准确性与挑战

近年来, 众多研究者致力于研究生物标志物在预测吻合口瘘方面的准确性和可靠性, 旨在为临床实践提供宝贵的数据支持。有研究显示, 手术后第五天的 C 反应蛋白(CRP)水平能有效预示吻合口漏的风险, 其负预测值较高, 意味着 CRP 水平正常时, 吻合口漏的可能性较低[34]。进一步的研究表明, 手术后第三天的白细胞介素-6(IL-6)水平对感染并发症具有较高的负预测值, 显示出其在早期检测感染方面的潜力[35]。而 Tharun Yadhav Selvamani 等人的研究发现, 在 AL 的诊断中, 引流液中的 CRP、降钙素原(PCT)以及其他包括氧化应激标志物、IL-6、IL-10 和其他分子标志物在手术后第三天(POD-3)后能有效识别 AL [36]。然而, 不同研究之间存在一定的差异。例如, 某些研究中 CRP 的敏感性仅为 60%, 特异性为 75%, 这意味着仍有相当一部分患者可能被误诊或漏诊[37]。此外, 生物标志物的检测方法和标准化问题也是一大挑战, 不同实验室和研究团队采用的检测技术和标准不一致, 导致结果的可比性和重复性较差。

4.2. 不同研究结论的差异分析

尽管多项研究证实了引流液生物标志物在预测吻合口瘘中的潜力, 但不同研究之间存在显著差异。例如, CRP 作为常用的炎症标志物, 在不同研究中的敏感性和特异性表现不一。研究发现, CRP 在手术后第三天的水平对感染并发症的预测具有较高的负预测值, 这种差异可能与样本量、患者群体特征、手术方式以及检测方法的不同有关[38]。

此外, 对于其他生物标志物如 IL-6、PCT 和 NLR 的研究也存在类似情况。Tharun Yadhav Selvamani 等研究发现[39], 引流液中的 CRP、PCT 以及其他包括氧化应激标志物、IL-6、IL-10 和其他分子标志物在手术后第三天能有效识别 AL。然而, 这些标志物在不同研究中的表现并不一致, 部分研究中某些标志物的敏感性和特异性较低, 导致其在临床应用中的可靠性受到质疑。

5. 引流液生物标志物在吻合口瘘预测中的优势与局限性

5.1. 生物标志物的优势

生物标志物在吻合口瘘预测中的优势是显而易见的, 它们不仅提供了早期预警的可能性, 还显著提高了诊断的准确性和效率。有研究表明, IL-6 水平在吻合口瘘发生前显著升高, 其敏感性和特异性分别达到了 85%和 90%, 这为早期诊断提供了强有力的支持。生物标志物的检测技术日趋成熟, 如酶联免疫

吸附测定(ELISA)和实时荧光定量 PCR (qPCR), 这些技术不仅操作简便, 而且具有高度的灵敏度和特异性[40]。通过引流液中的生物标志物监测, 可以更早地识别出术后潜在的并发症, 从而采取及时的干预措施[41]。随着检测技术的不断进步和多标志物组合模型的应用, 生物标志物在临床中的应用前景将更加广阔。

5.2. 生物标志物预测吻合口瘘的局限性和挑战

在临床应用中, 生物标志物预测吻合口瘘的局限性和挑战是多方面的, 尽管其在早期诊断和风险评估中显示出一定的潜力, 但实际应用中仍面临诸多困难。生物标志物的特异性和敏感性尚未达到理想水平, 导致其在临床诊断中的准确性受到质疑[42]。生物标志物的检测方法和标准化问题也是一大挑战, 不同实验室和研究团队采用的检测技术和标准不一致, 导致结果的可比性和重复性较差[43]。综上所述, 通过加强标准化、优化检测方法, 以及建立有效的研究框架, 才能够提高生物标志物在临床中的应用价值, 减少误诊和漏诊的发生, 最终提升患者的治疗效果和生活质量。

6. 未来研究方向

6.1. 探索标志物组合的潜力

未来的研究应进一步探索多标志物组合的潜力。例如, 结合炎症标志物(如 CRP、IL-6)、氧化应激标志物(如 PCT)和肿瘤标志物(如 CEA、CA19-9)的联合模型, 可能在预测吻合口瘘方面更具优势[39]。通过多标志物组合, 可以克服单一标志物的局限性, 提高预测的准确性和可靠性。

6.2. 优化检测方法和标准化流程

优化检测方法和标准化流程是未来研究的重要方向。例如, 采用高通量检测技术(如质谱分析)可以提高检测的灵敏度和特异性[44]。建立统一的检测标准和操作流程, 确保不同实验室和研究团队之间的结果具有可比性和重复性。

6.3. 结合新技术构建预测模型

结合机器学习等新技术, 构建更加准确和可靠的预测模型。例如, 通过机器学习算法分析大量临床数据和生物标志物检测结果, 可以识别出与吻合口瘘发生相关的复杂模式, 从而提高预测的准确性[45]。此外, 动态监测生物标志物的变化趋势, 也可以为临床决策提供更有价值的信息。

7. 结论

引流液生物标志物在预测结直肠术后吻合口瘘中的研究进展为我们提供了宝贵的见解和潜在的临床应用价值。尽管在临床应用中仍面临诸多挑战, 但随着技术的进步和研究的深入, 我们有理由相信, 生物标志物在预测吻合口瘘中的应用前景将更加广阔。未来的研究应进一步探索生物标志物的动态变化特性, 优化检测方法和标准, 并结合机器学习等新技术, 构建更加准确和可靠的预测模型, 从而为临床医生提供更加有效的工具, 改善患者的预后。

基金项目

云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项基金(202301AY070001-025, 202401AY070001-363); 兴滇英才支持计划(XDYC-MY-2022-0100)。

参考文献

- [1] Roshandel, G., Ghasemi-Kebria, F. and Malekzadeh, R. (2024) Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and

- Prevention. *Cancers*, **16**, Article No. 1530. <https://doi.org/10.3390/cancers16081530>
- [2] Spinelli, A., Anania, G., Arezzo, A., Berti, S., Bianco, F., Bianchi, P.P., *et al.* (2020) Italian Multi-Society Modified Delphi Consensus on the Definition and Management of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Updates in Surgery*, **72**, 781-792. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00837-z>
 - [3] Chiarello, M.M., Fransvea, P., Cariati, M., Adams, N.J., Bianchi, V. and Brisinda, G. (2022) Anastomotic Leakage in Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Oncology*, **40**, Article ID: 101708. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101708>
 - [4] Sánchez-Iglesias, J.L., Morales-Coma, C., Minig, L., Lago, V., Domingo, S., Mancebo, G., *et al.* (2024) Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Markers of Anastomotic Leakage in Intestinal Resections for Advanced Ovarian Cancer (EDMOCS). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **103**, 1302-1310. <https://doi.org/10.1111/aogs.14834>
 - [5] Gordiichuk, M. and Myasoyedov, S. (2024) Laboratory Predictors for Diagnosing Colorectal Anastomotic Leakage. *Experimental Oncology*, **46**, 146-153. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2024.02.146>
 - [6] 顾磊. 中国经肛全直肠系膜切除术后吻合口漏发生情况及其危险因素: 基于全国协作研究数据库的回顾性分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6): 505-512.
 - [7] 苗晋霞. 结直肠癌患者术后吻合口漏的相关危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 65-67.
 - [8] Sadatomo, A., Horie, H., Koinuma, K., Sata, N., Kojima, Y., Nakamura, T., *et al.* (2024) Risk Factors for Anastomotic Leakage after Low Anterior Resection for Obese Patients with Rectal Cancer. *Surgery Today*, **54**, 935-942. <https://doi.org/10.1007/s00595-024-02808-y>
 - [9] Bjerregaard, F., Askild, D., Ljungqvist, O., Elliot, A.H., Pekkari, K. and Gustafsson, U.O. (2024) Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colonic Procedures within an Eras-Protocol. A Retrospective Cohort Study from the Swedish Part of the International Eras-Database. *World Journal of Surgery*, **48**, 1749-1758. <https://doi.org/10.1002/wjs.12205>
 - [10] Xu, H. and Kong, F. (2020) Malnutrition-related Factors Increased the Risk of Anastomotic Leak for Rectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5059670. <https://doi.org/10.1155/2020/5059670>
 - [11] Li, Y., Hu, G., Zhang, J., Qiu, W., Mei, S., Wang, X., *et al.* (2024) Nomogram for Predicting the Probability of Rectal Anastomotic Re-Leakage after Stoma Closure: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 834. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12544-8>
 - [12] Fang, C., Nie, P., Jing, P., Zhang, Y., Yang, L., Yu, Y., *et al.* (2020) Effects of Adjuvant Therapy Compliance and Anastomotic Leakage on the Oncologic Outcomes of Patients with Rectal Cancer after Curative Resection. *Diseases of the Colon & Rectum*, **64**, 689-696. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001824>
 - [13] 秦启元. 直肠癌新辅助放化疗前切除术后近远期吻合口漏的临床特征及预后因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6): 513-522.
 - [14] Hu, Y., Ren, J., Lv, Z., Liu, H. and Qiu, X. (2024) Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Predictors in Patients at High Risk of Colorectal Anastomotic Leakage. *Journal of International Medical Research*, **52**. <https://doi.org/10.1177/03000605241258160>
 - [15] Yung, H.C., Daroch, A.K., Parikh, R., Mathur, D.V., Kafexhiu, I.K. and Goodman, E. (2024) Diagnostic Modalities for Early Detection of Anastomotic Leak after Colorectal Surgery. *Journal of Surgical Research*, **301**, 520-533. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2024.06.042>
 - [16] Pan, J., Wang, J., Zhao, Y., Han, B., Shu, G., Ma, M., *et al.* (2024) Real-Time Detection of Gastrointestinal Leaks via Bismuth Chelate-Enhanced X-Ray Gastroenterography. *Biomaterials*, **311**, Article ID: 122646. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122646>
 - [17] Shi, W.K., Qiu, X.Y., Li, Y.H., *et al.* (2022) Risk Factor and Early Diagnosis of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **25**, 981-986.
 - [18] 黄胜辉. 直肠癌保肛术后迟发型吻合口瘘的影响因素及临床特点[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(4): 390-395.
 - [19] Leourier, P., Pellegrin, A., Regimbeau, J. and Sabbagh, C. (2023) Is Early CT in Cases of Elevated Postoperative CRP the Best Option for the Diagnosis of Colorectal Anastomotic Leakage? *International Journal of Colorectal Disease*, **38**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04571-x>
 - [20] Yu, L., Chen, G., Wang, H., Wang, X., Chen, Z., Huang, Y., *et al.* (2022) MRI Diagnose Post-Operative Anastomotic Leak in Patients with Rectal Cancer: Preliminary Experience. *BMC Surgery*, **22**, Article No. 422. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01872-w>
 - [21] Rezac, T., Vrba, R., Klos, D., Zboril, P., Spicka, P., Klementa, I., *et al.* (2023) Thrombocyte Decrease and Hemoglobin Level as Simple Non-Inflammatory Predictors of Anastomotic Leakage in Rectal-Cancer Surgery. *Bratislava Medical Journal*, **124**, 676-681. https://doi.org/10.4149/bll_2023_103
 - [22] Qiao, X., Qi, X., Xing, P., Liu, T., Hao, H., Yang, X., *et al.* (2023) Tandem Mass Tag-Based Proteomic Profiling

- Identifies Biomarkers in Drainage Fluid for Early Detection of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Resection. *Journal of Proteome Research*, **22**, 3559-3569. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.3c00394>
- [23] Agnello, L., Buscemi, S., Di Buono, G., Vidali, M., Lo Sasso, B., Agrusa, A., *et al.* (2023) Drainage Fluid LDH and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Biomarkers for Early Detecting Anastomotic Leakage in Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, **62**, 967-978. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1164>
- [24] Dusek, T., Orhalmi, J., Sotona, O., Krcmova, L.K., Javorska, L., Dolejs, J., *et al.* (2018) Neopterin, Kynurenine and Tryptophan as New Biomarkers for Early Detection of Rectal Anastomotic Leakage. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, **13**, 44-52. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.73363>
- [25] Illes, S. (2018) More than a Drainage Fluid: The Role of CSF in Signaling in the Brain and Other Effects on Brain Tissue. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, 33-46. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-804279-3.00003-4>
- [26] Ibn Awadh, A., Alanazi, K. and Alkhenizan, A. (2024) Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Using the Albumin to Alkaline Phosphatase Ratio, Literature Review, and Meta-Analysis. *Annals of Medicine & Surgery*, **86**, 6062-6070. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002375>
- [27] Jiang, W., Feng, M., Zheng, J., Wang, G., Xu, S., Zhou, L., *et al.* (2021) Association of the Collagen Score with Anastomotic Leakage in Rectal Cancer Patients after Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Surgery*, **170**, 1331-1341. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.05.023>
- [28] Qi, X., Tan, F., Liu, M., Xu, K., Gao, P., Yao, Z., *et al.* (2023) Serum and Peritoneal Biomarkers for the Early Prediction of Symptomatic Anastomotic Leakage in Patients Following Laparoscopic Low Anterior Resection: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Cancer Reports*, **6**, e1781. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1781>
- [29] Klupp, F., Schuler, S., Kahlert, C., Halama, N., Franz, C., Mayer, P., *et al.* (2020) Evaluation of the Inflammatory Markers CCL8, CXCL5, and LIF in Patients with Anastomotic Leakage after Colorectal Cancer Surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, **35**, 1221-1230. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03582-2>
- [30] Shi, J., Wu, Z., Wu, X., Shan, F., Zhang, Y., Ying, X., *et al.* (2022) Early Diagnosis of Anastomotic Leakage after Colorectal Cancer Surgery Using an Inflammatory Factors-Based Score System. *BJS Open*, **6**, zrac069. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac069>
- [31] Kim, J.H., Lee, S., Lee, S.H., Ahn, B.K., Baek, S.U., Moon, W., *et al.* (2018) Clinical Significance of Carcinoembryonic Antigen in Peritoneal Fluid Detected during Operation in Stage I-III Colorectal Cancer Patients. *Intestinal Research*, **16**, 467-474. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.3.467>
- [32] Rezaei, S., Masoudi, N., Karami, M.Y., Sobhanian, E., Amestehani, M. and Jafari, A. (2022) Prognostic Value of Increased Postoperative Carcinoembryonic Antigen in Patients with Early Intestinal Anastomosis Leakage Who Underwent Right Hemicolectomy Surgery. *Polish Journal of Surgery*, **95**, 24-29. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.8481>
- [33] Guo, J., Zheng, L., Chen, J. and Lin, W. (2024) Disparities of Tumour Markers in Intraperitoneal Drainage Fluid between Laparoscopic and Open Radical Gastrectomy for Gastric Cancer. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, **19**, 233-242. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2024.139509>
- [34] Bona, D., Danelli, P., Sozzi, A., Sanzi, M., Cayre, L., Lombardo, F., *et al.* (2023) C-Reactive Protein and Procalcitonin Levels to Predict Anastomotic Leak after Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **27**, 166-179. <https://doi.org/10.1007/s11605-022-05473-z>
- [35] Huang, Y., Yang, L., Yang, W., Zhou, P., Jiang, Q., Liu, W., *et al.* (2024) Interleukin-6 on Postoperative Day Three as an Early Predictor of Infections Following Laparoscopic Gastric Cancer Resection. *BMC Surgery*, **24**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12893-024-02381-8>
- [36] Selvamani, T.Y., Shoukrie, S.I., Malla, J., Venugopal, S., Selvaraj, R., Dhanoa, R.K., *et al.* (2022) Predictors That Identify Complications Such as Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: A Systematic Review. *Cureus*, **14**, e28894. <https://doi.org/10.7759/cureus.28894>
- [37] de Mooij, C.M., Maassen van den Brink, M., Merry, A., Tweed, T. and Stoot, J. (2019) Systematic Review of the Role of Biomarkers in Predicting Anastomotic Leakage Following Gastroesophageal Cancer Surgery. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 2005. <https://doi.org/10.3390/jcm8112005>
- [38] 杨全林. 生物学标志物预测结直肠癌术后吻合口瘘的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(11): 876-880.
- [39] Selvamani, T.Y., Shoukrie, S.I., Malla, J., Venugopal, S., Selvaraj, R., Dhanoa, R.K., *et al.* (2022) Predictors That Identify Complications Such as Anastomotic Leak in Colorectal Surgery: A Systematic Review. *Cureus*, **14**, e28894. <https://doi.org/10.7759/cureus.28894>
- [40] Cuff, S.M., Reeves, N., Lewis, E., Jones, E., Baker, S., Karategos, A., *et al.* (2023) Inflammatory Biomarker Signatures in Post-Surgical Drain Fluid May Detect Anastomotic Leaks within 48 Hours of Colorectal Resection. *Techniques in Coloproctology*, **27**, 1297-1305. <https://doi.org/10.1007/s10151-023-02841-y>
- [41] Rykina-Tameeva, N., Samra, J.S., Sahni, S. and Mittal, A. (2022) Drain Fluid Biomarkers for Prediction and Diagnosis

-
- of Clinically Relevant Postoperative Pancreatic Fistula: A Narrative Review. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **14**, 1089-1106. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i10.1089>
- [42] Smits, A.J., Botros, L., Mol, M.A.E., Ziesemer, K.A., Wilkins, M.R., Vonk Noordegraaf, A., *et al.* (2022) A Systematic Review with Meta-Analysis of Biomarkers for Detection of Pulmonary Arterial Hypertension. *ERJ Open Research*, **8**, Article ID: 00009-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2022>
- [43] Zhuang, W., Camacho, L., Silva, C.S. and Hong, H. (2020) Reproducibility Challenges for Biomarker Detection with Uncertain but Informative Experimental Data. *Biomarkers in Medicine*, **14**, 1255-1263. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0599>
- [44] 王成彬. 质谱技术临床实验室应用[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(6): 395-398.
- [45] Shen, Y., Huang, L., Lu, A., Yang, T., Chen, H. and Wang, Z. (2023) Prediction of Symptomatic Anastomotic Leak after Rectal Cancer Surgery: A Machine Learning Approach. *Journal of Surgical Oncology*, **129**, 264-272. <https://doi.org/10.1002/jso.27470>