

下咽癌合并食管癌患者术后吻合口瘘危险因素分析

王小雅, 赖小龙, 郭烨锟, 邱 杰*

青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘 要

目的: 探讨下咽癌合并食管癌患者手术治疗后发生吻合口瘘的危险因素, 为及时识别和早期治疗吻合口瘘提供依据。方法: 回顾性选取青岛大学附属医院2017年1月至2024年6月收治的行手术治疗的咽癌合并食管癌患者53例。根据术后是否发生吻合口瘘分为吻合口瘘组和非吻合口瘘组, 采用单因素分析及二元Logistic回归分析下咽癌合并食管癌患者术后发生吻合口瘘的危险因素。结果: 53例下咽癌合并食管癌手术患者术后有7例出现吻合口瘘, 发生率为13.21%。单因素分析结果显示2组合并糖尿病史、手术方式、术中是否有输血、术前白细胞、术后第1天白细胞、术后第1天CRP、术后1周血红蛋白水平、术后1周CRP水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 二元Logistic回归分析显示术后第一天白细胞水平、术后第一天CRP水平为下咽癌合并食管癌患者手术后发生吻合口瘘的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 根据上述危险因素, 临床应采取相应措施, 预防吻合口瘘的发生, 提高患者生存质量, 改善患者预后。

关键词

下咽癌合并食管癌, 吻合口瘘, 危险因素

Analysis of Risk Factors for Postoperative Anastomotic Leakage in Patients with Hypopharyngeal Carcinoma Combined with Esophageal Cancer

Xiaoya Wang, Xiaolong Lai, Yekun Guo, Jie Qiu*

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 31st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王小雅, 赖小龙, 郭烨锟, 邱杰. 下咽癌合并食管癌患者术后吻合口瘘危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2710-2716. DOI: 10.12677/acm.2025.1551669

Abstract

Objective: To investigate the risk factors for anastomotic leakage following surgical treatment in patients with hypopharyngeal carcinoma combined with esophageal cancer, and to provide a basis for timely identification and early treatment of anastomotic leakage. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 53 patients with hypopharyngeal carcinoma combined with esophageal cancer who underwent surgical treatment at the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 2017 to June 2024. The patients were divided into an anastomotic leakage group and a non-anastomotic leakage group based on the occurrence of anastomotic leakage postoperatively. Univariate analysis and binary logistic regression were used to identify the risk factors for anastomotic leakage. **Results:** Among the 53 patients, 7 developed anastomotic leakage, with an incidence rate of 13.21%. Univariate analysis revealed significant differences between the two groups in terms of diabetes history, surgical approach, intraoperative blood transfusion, preoperative white blood cell count, white blood cell count on the first postoperative day, CRP level on the first postoperative day, hemoglobin level one week postoperatively, and CRP level one week postoperatively ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis identified white blood cell count and CRP level on the first postoperative day as independent risk factors for anastomotic leakage ($P < 0.05$). **Conclusion:** Based on these independent risk factors, corresponding clinical measures should be taken to prevent anastomotic leakage, improve patients' quality of life, and enhance prognosis.

Keywords

Hypopharyngeal Carcinoma Combined with Esophageal Cancer, Anastomotic Leakage, Risk Factors

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. 引言

下咽癌是头颈部常见的恶性肿瘤，常伴发其他消化道原发癌。食管癌为下咽癌最常伴发的第二原发癌[1]，其发生原因可能因为长期反复暴露于酒精等致癌物，上消化道的整个上皮表面发生癌症的风险增加，称为“区域癌变现象”[2]。下咽癌合并食管癌患者预后较差，手术治疗仍是其主要治疗方式[3]，但因手术时间长、患者手术风险高等原因，术后并发症风险高，吻合口瘘为患者术后最常见的并发症之一。术后出现吻合口瘘会打击患者抗癌信心，加重患者营养不良，甚至可能出现全身毒性症状。因此，及时识别术后吻合口瘘的高危因素，有效的干预尤为重要。本研究旨在探讨下咽癌合并食管癌患者手术后吻合口漏的预测因素及其后果。

2. 资料收集与统计方法

2.1. 临床资料及分组

2017年1月至2024年6月于青岛大学附属医院耳鼻喉科收治的经病理证实的下咽癌合并食管癌患者，根据以下标准筛选出符合条件的患者。纳入标准：(1) 每个肿瘤经组织病理学证实为恶性；(2) 肿瘤发生在下咽及食管，互不相连(病灶间有正常的组织分隔)；(3) 明确除外转移或复发[4]；(4) 同期行手术治疗。排除标准：(1) 基本信息不完整的患者；(2) 合并其他原发癌的患者，包括原发胃癌及喉癌等。根据术后是否发生吻合口瘘分为吻合口瘘组($n = 7$)和非吻合口瘘组($n = 46$)。

2.2. 数据收集

于电子病历系统中筛选符合条件的患者共 53 名, 收集临床和实验室化验数据, 临床数据包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、吸烟史、术前放化疗史、手术方式、气切/全喉、手术时长、术中出血量、有无输血, 实验室化验数据包括手术前、术后第 1 天及术后 1 周的血红蛋白水平、白细胞水平、CRP 水平、白蛋白水平。

2.3. 统计分析

所有数据采用 SPSS 27.0 进行统计分析, 计量资料采用独立样本的 t 检验或 Mann-Whitney U 检验分析, 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析, 通过二元 Logistic 回归进行下咽癌合并食管癌患者术后吻合口瘘发生因素的多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般结果

纳入本研究中的患者共 53 例, 皆为男性。7 例术后发生吻合口瘘, 发生率为 13.21% (7/53)。吻合口瘘发生于术后 9~29 天, 持续时间 11 天~半年不等。

3.2. 正态性检验

将上述计量资料进行正态性检验, 发现手术时长、术中出血量、术前 CRP、术后 1 周 CRP、术后 1 周白蛋白不符合正态分布, 采用 Mann-Whitney U 检验分析, 以中位数(P25, P75)表示, 余计量资料指标采用 t 检验分析, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3.3. 单因素分析

对吻合口瘘组及非吻合口瘘组的临床及实验室化验数据进行单因素分析, 发现 2 组糖尿病史、手术方式、术中有无输血、术前白细胞、术后第 1 天白细胞、术后第 1 天 CRP、术后 1 周血红蛋白水平、术后 1 周 CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1~3。

Table 1. Results of univariate analysis for anastomotic leakage 1

表 1. 吻合口瘘的单因素分析结果 1

项目	吻合口瘘组(n = 7)	非吻合口瘘组(n = 46)	t	P 值
年龄	56.14 ± 10.99	59.09 ± 7.85	-0.876	0.385
术前 Hb	137.71 ± 11.46	137.02 ± 16.85	0.105	0.917
术前 WBC	8.36 ± 2.22	6.69 ± 1.95	2.073	0.043
术前白蛋白	39.09 ± 4.52	41.01 ± 4.18	-1.124	0.266
术后第 1 天 Hb	109.43 ± 9.81	115.46 ± 14.45	1.063	0.293
术后第 1 天 WBC	13.58 ± 2.66	10.36 ± 3.35	2.424	0.019
术后第 1 天 CRP	109.95 ± 85.15	56.64 ± 5.83	-2.782	0.008
术后第 1 天白蛋白	29.84 ± 3.89	31.03 ± 3.55	0.817	0.418
术后 1 周 Hb	92.57 ± 9.11	106.39 ± 15.08	-2.348	0.023
术后 1 周 WBC	9.47 ± 2.80	8.05 ± 2.41	1.429	0.159

3.4. 二元 Logistic 回归多因素分析

将单因素分析中差异有统计学意义的指标进行进一步二元 Logistic 回归多因素分析，结果显示术后第一天白细胞水平、术后第一天 CRP 水平为下咽癌食管癌患者手术后发生吻合口瘘的独立危险因素($P < 0.05$)，见表 4。

Table 2. Results of univariate analysis for anastomotic leakage 2
表 2. 吻合口瘘的单因素分析结果 2

项目	吻合口瘘组(n = 7)	非吻合口瘘组(n = 46)	χ^2	P值
吸烟史			0.000	1.000
有	6	39		
无	1	7		
糖尿病史			6.185	0.041
有	4	3		
无	42	4		
高血压史			0.188	0.665
有	1	6		
无	14	32		
术前放化疗史			1.124	0.352
有	1	6		
无	2	44		
手术方式			8.108	0.018
下咽手术 + ESD	0	23		
下咽手术 + 胃代食管术	6	22		
下咽手术 + 空肠代食管术	1	1		
气切/全喉			3.191	0.074
气切	1	27		
全喉	6	19		
术中输血			7.928	0.043
有	2	1		
无	5	45		

Table 3. Results of univariate analysis for anastomotic leakage 3
表 3. 吻合口瘘的单因素分析结果 3

项目	吻合口瘘组(n = 7)	非吻合口瘘组(n = 46)	Z	P值
手术时长	295 (250, 415)	292.5 (230, 378.75)	-0.355	0.723
术中出血量	200 (100, 200)	125 (100, 225)	-0.162	0.871
术前 CRP	0.5 (0.5, 4.77)	0.5 (0.5, 3.345)	-0.144	0.886
术后 1 周 CRP	79.85 (77.59, 115.92)	50.995 (29.445, 67.725)	-2.969	0.003
术后 1 周白蛋白	32.9 (28.38, 33.7)	33.6 (30.75, 35.3)	-1.248	0.212

Table 4. Results of multivariate analysis for anastomotic leakage
表 4. 吻合口瘘的多因素分析结果

项目	OR	95% CI	P
糖尿病	2.801	0.267~29.337	0.390
输血史	0.085	0.003~2.532	0.155
术后第一天 WBC	1.596	1.032~2.385	0.035
术后第一天 CRP	1.023	1.004~1.041	0.015
术后 1 周 Hb	0.906	0.786~1.045	0.174
术后 1 周 CRP	1.022	0.982~1.062	0.286

4. 讨论

吻合口瘘为下咽癌合并食管癌患者术后最常见的并发症之一。大部分吻合口瘘患者经过积极换药等保守治疗后可自行愈合，但仍有部分患者迁延不愈，需进一步手术治疗。这不仅明显延长患者住院时间($P = 0.004, <0.05$)，降低患者生活质量，甚至影响后续治疗，导致肿瘤复发[5]。因此，早期识别吻合口瘘并进行进一步的管理和治疗至关重要。本研究探讨了下咽癌合并原发食管癌术后吻合口瘘的危险因素，因此我们将从以上因素入手来分析可能导致吻合口瘘发生的危险因素。

糖尿病作为一项重要参数，被证实为吻合口瘘的重要危险因素[6]。高水平血糖可能因先天性细胞免疫受损，增加了感染的易感性，从而降低了血管新生能力和伤口愈合的能力[7]。因此，我们需要积极进行术前准备，将患者的血糖调整至正常水平，手术后也需积极监测血糖水平并进行及时调整用药，维持血糖水平正常且平稳。

在此项研究中我们共纳入三种手术方式：下咽手术 + 内镜粘膜下剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD)、下咽手术 + 胃代食管术、下咽手术 + 空肠代食管术。下咽手术 + ESD 适用于局限于食管固有层 2/3 的早期食管癌患者[8]，大部分该类患者以咽部不适入院，入院后行胃镜筛查发现食管早期粘膜病变。此次研究中行该术式的患者尚未发现吻合口瘘的情况，尽管部分患者因下咽病变较大行游离/带蒂皮瓣修补($P = 0.395, >0.05$)。胃代食管术与游离空肠代食管术后均发现不同程度的吻合口瘘。下咽癌合并颈段食管癌时可行下咽手术 + 游离空肠代食管术，该术式是重建咽食管缺损的可靠且安全的方法[9]，其重点在于吻合血管的通畅性。我们通常选择面动脉或甲状腺上动脉以减少血管危象的发生，术中术后保持充足血流灌注并且在术后进行血管超声监测血管通畅性[10]。由于下咽癌及食管癌的侵袭性强，多灶性粘膜受累的概率很高，粘膜下淋巴扩散的概率很高，因此全咽食管切除术和胃上拉重建术(胃代食管术)通常是首选手术[11]。本研究中该术式发生吻合口瘘例数较多(6/22)。在手术过程中我们要注意保护胃右血管及胃网膜右血管，缝合时颈前带状肌张力不宜过高，防止压迫管状胃导致胃壁坏死[12]。此外胃管延长到达颈部吻合时吻合口张力大，也可能导致胃组织灌注减少从而导致吻合口瘘发生[13]。

在与吻合口瘘相关的研究中，经常观察到白细胞和 CRP 的升高，在胰十二指肠切除术中，CRP 已被证明为预测吻合口瘘的早期标志物[14]，Atomura 等的研究发现 CRP 水平持续升高是头颈部重建后吻合口瘘形成的有价值的预测因子[15]，喉癌术后吻合口瘘患者也观察到炎症指标升高[16][17]。术后 3 天后，此时患者手术所致的炎症反应已经消退，可以更好地显示患者感染情况[18]，因此我们选择术后第 1 天及术后 1 周的炎症指标分别进行分析。本研究中吻合口瘘组患者术前术后炎症指标较非吻合口瘘组均有不同程度的升高且在本研究中术后第一天 WBC、CRP 水平为患者术后出现吻合口瘘的独立危险因素。因此对于下咽癌合并食管癌患者术前我们需监测炎症指标，若处于感染状态建议先抗感染治疗，待患者感染

指标下降后再行手术治疗。患者术后可能由于鼻腔、口腔、下呼吸道中的病原体导致感染,长时间鼻胃管的刺激也可能导致炎症反应增加,糖尿病患者更容易出现感染。因此我们不仅需要控制血糖处于稳定水平,术中术后还需要积极留取痰培养,必要时行血培养检查,进行有效的抗感染治疗,术后也要进行积极的口腔护理,减少感染发生的可能性。

导致吻合口漏的关键因素是组织缺血和供氧障碍[19]。有研究表明,术前血清血红蛋白水平 $< 80 \text{ g/L}$ 会增加发生吻合口瘘的风险,因此建议将患者术前血红蛋白水平提高到 80 g/L 以上[20] [21],而且瘘的风险随着围手术期失血量的增加而增加[22]。严重的失血导致低血容量,这可能导致组织缺氧,进而可能干扰吻合口愈合。但失血带来的吻合口瘘的风险增高能否通过输血逆转尚需要进一步阐明。有研究将输血作为术后出现吻合口瘘的危险因素[23] [24],这些结果与本次研究的结果大致相同。红细胞在储存过程中会释放钾离子、乳酸、游离血红蛋白和铁离子等物质,这些物质可能通过直接细胞毒性、氧化应激或导致微循环障碍等机制损伤相关组织,对吻合口的愈合产生负面影响。未来需要进一步的有力研究来阐明贫血及输血对吻合口瘘的影响。根据我们的结果进行分析,建议尽量减少术中输血的可能性,术中术后做好积极的措施,减少术中术后出血量,积极补充液体量及营养,提升患者血红蛋白水平,降低吻合口瘘发生的可能性。

5. 结论

2组中合并糖尿病史、手术方式、术中有无输血、术前白细胞、术后第1天白细胞、术后第1天CRP、术后1周血红蛋白水平、术后1周CRP水平差异有统计学意义($P < 0.05$),术后第一天白细胞水平、术后第一天CRP水平为下咽癌食管癌患者手术后发生吻合口瘘的独立危险因素($P < 0.05$)。在临床实践中,我们要密切监测患者术后情况,针对高危患者及时干预,减少吻合口瘘的发生,提高患者生存质量,改善患者预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Kato, M., Ishihara, R., Hamada, K., Tonai, Y., Yamasaki, Y., Matsuura, N., *et al.* (2016) Endoscopic Surveillance of Head and Neck Cancer in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Endoscopy International Open*, **4**, E752-E755. <https://doi.org/10.1055/s-0042-106720>
- [2] Morris, L.G.T., Sikora, A.G., Patel, S.G., Hayes, R.B. and Ganly, I. (2011) Second Primary Cancers after an Index Head and Neck Cancer: Subsite-Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 739-746. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.8311>
- [3] 周梦娇, 陈晓红, 于磊. 下咽-食管同时性多原发癌的临床分层治疗策略[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(10): 545-547.
- [4] Committee of Esophageal Cancer in China Anti-Cancer Association and Chinese Working Group on Cooperative Diagnosis and Treatment of Hypopharyngeal and Esophageal Cancer (2020) Chinese Expert Consensus on Multiple Primary Cancers of Hypopharynx and Esophagus. *Chinese Journal of Surgery*, **58**, 589-595.
- [5] Yu, W., Gao, H., Shi, G., Tang, J., Wang, H., Hu, S., *et al.* (2021) Development and Validation of a Nomogram to Predict Anastomotic Leakage after Esophagectomy for Esophageal Carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*, **13**, 3549-3565. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-209>
- [6] Li, S.-J., Wang, Z.-Q., Li, Y.-J., *et al.* (2017) Diabetes Mellitus and Risk of Anastomotic Leakage after Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases of the Esophagus*, **30**, 1-12. <https://doi.org/10.1093/dote/dox006>
- [7] Kolluru, G.K., Bir, S.C. and Kevil, C.G. (2012) Endothelial Dysfunction and Diabetes: Effects on Angiogenesis, Vascular Remodeling, and Wound Healing. *International Journal of Vascular Medicine*, **2012**, 1-30. <https://doi.org/10.1155/2012/918267>

- [8] Isomoto, H. (2012) Updates on Endoscopic Therapy of Esophageal Carcinoma. *Thoracic Cancer*, **3**, 125-130. <https://doi.org/10.1111/j.1759-7714.2012.00109.x>
- [9] Mortaja, S., Chiumenti, F.A., Kalaskar, D.M. and Dwivedi, R.C. (2025) Surgical Complications and Functional Outcomes of 3191 Jejunal Free Flaps Used for Reconstruction of Circumferential Defects Following Head and Neck Cancer Resections: A Systematic Review. *Oral Oncology*, **160**, Article 107130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.107130>
- [10] 朱一鸣, 张弘, 倪松, 等. 游离空肠I期重建下咽颈段食管癌术后缺损的短期并发症分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(4): 259-263.
- [11] He, S.B., Sun, J.W., Wang, Y.F., et al. (2011) Complication Following Gastric Pull-Up Reconstruction for Advanced Hypopharyngeal or Cervical Esophageal Carcinoma: A 20-Year Review in a Chinese Institute. *American Journal of Otolaryngology*, **32**, 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2010.05.002>
- [12] 臧传善, 孙健, 梁大鹏, 等. 30例下咽癌合并食管癌的外科治疗分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(4): 355-359.
- [13] Lin, X., Li, J., Chen, W., Wei, F., Ying, M., Wei, W., et al. (2015) Diabetes and Risk of Anastomotic Leakage after Gastrointestinal Surgery. *Journal of Surgical Research*, **196**, 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.03.017>
- [14] Al Hussan, M., Qiao, S., Abuheit, E.M.I., Abdun, M.A., Al Mahamid, M., Guo, H., et al. (2023) The Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Predicting the Occurrence of Pancreatic Fistula in Patients Who Underwent Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study. *Zentralblatt für Chirurgie—Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral, Thorax und Gefäßchirurgie*, **148**, 508-515. <https://doi.org/10.1055/a-2157-7550>
- [15] Atomura, D., Osaki, T., Iwae, S. and Sakakibara, S. (2024) Early Predictors of Fistula Formation Following Head and Neck Reconstruction. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, **40**, 466-472. <https://doi.org/10.1055/a-2238-7591>
- [16] Chang, X. and Hu, Y. (2023) Effect of Possible Risk Factors for Pharyngocutaneous Fistula after Total Laryngectomy of Laryngeal Carcinomas and Surgical Wound Infection: A Meta-Analysis. *International Wound Journal*, **20**, 2664-2672. <https://doi.org/10.1111/iwj.14140>
- [17] Heo, Y., Lee, H.S., Jung, S., Lee, C., Kim, Y., Chung, M.K., et al. (2023) Improved Early Detection Models of Pharyngocutaneous Fistula after Total Laryngectomy. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1851. <https://doi.org/10.3390/jcm12051851>
- [18] Almutairi, F.M. (2024) Role of Biomarkers in the Diagnosis of Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **16**, 1-9.
- [19] Kusano, C., Baba, M., Takao, S., Sane, S., Shimada, M., Shirao, K., et al. (1997) Oxygen Delivery as a Factor in the Development of Fatal Postoperative Complications after Oesophagectomy. *British Journal of Surgery*, **84**, 252-257. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02542.x>
- [20] 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 (EJSO)*, **43**, 485-492. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.11.022>
- [21] Choudhuri, A., Uppal, R. and Kumar, M. (2013) Influence of Non-Surgical Risk Factors on Anastomotic Leakage after Major Gastrointestinal Surgery: Audit from a Tertiary Care Teaching Institute. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, **3**, 246-249. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.124117>
- [22] Migita, K., Takayama, T., Matsumoto, S., Wakatsuki, K., Enomoto, K., Tanaka, T., et al. (2012) Risk Factors for Esophagojejunal Anastomotic Leakage after Elective Gastrectomy for Gastric Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **16**, 1659-1665. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1932-4>
- [23] Gomez-Hervas, J., Correa, E.J., Conti, D.M., et al. (2025) Risk Factors for Post Laryngectomy Pharyngocutaneous Fistula and Impact of Pharyngeal Suture Type on Fistula Characteristics. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, **37**, 11-17.
- [24] Alser, O., Christensen, M.A., Saillant, N., Parks, J., Mendoza, A., Fagenholz, P., et al. (2022) Peri-Operative Blood Transfusion and Risk of Infectious Complications Following Intestinal-Cutaneous Fistula Surgical Repair: A Retrospective Nationwide Analysis. *The American Journal of Surgery*, **223**, 417-422. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.03.013>