

食管癌术后吻合口漏微创治疗进展^{*}

林宇骁 综述 李单青^{**} 审校

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院胸外科, 北京 100730)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)01-0066-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.01.017

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,目前治疗方式以手术根治性切除为主,可以有效延长生存时间,改善生存质量。吻合口漏是食管癌根治术后最严重的并发症之一,一旦发生,严重影响预后。颈部吻合口漏可形成血肿、皮下积气积液、纵隔炎、脓肿、脓气胸等,发生率较高(12.3%~13.6%),但由于其位于胸外,病死率较低;与颈部相比,胸内食管吻合口漏虽然发生率相对较低(3%~9.3%),但由于胸内的灭菌相对困难,常引起严重感染甚至感染性休克,所以病死率较高(30%~60%)^[1,2]。

引起食管癌术后吻合口漏的因素有很多,包括急诊手术、吸烟或酗酒史、肥胖、糖尿病、肾功能不全和心血管疾病等,术中因素包括缺血、吻合技术(手缝、钉合或混合),替代物类型(胃、结肠或小肠)等^[3]。随着食管外科技术的改进(手术过程微创化,吻合方式及吻合器械多样化),围手术期管理水平的提高,吻合口漏发生率较前有所下降。保守治疗主要为“三管一禁”^[4],即禁食和放置胸腔闭式引流管、胃肠减压管、肠内营养管或空肠造瘘管。手术能够更好地清除胸腔内的坏死组织和消化液,控制胸腔内感染,建立充分持续的引流条件,但再次开胸探查死亡率高,应慎重选择。与传统二次手术相比,内镜下微创治疗食管癌术后吻合口漏创伤小,恢复快,效果好,并发症少,得到越来越广泛的应用。本文就微创治疗吻合口漏的研究进展进行综述。

1 支架置入

2016 年欧洲胃肠内镜学会指南^[5]指出,支架置入是内镜微创治疗食管吻合口漏的推荐选择。治疗原理是利用支架撑住管壁封堵漏口,阻断腐蚀性液体外漏,以帮助漏口愈合、防止狭窄和尽早恢复经口进食。目前有 3 种支架可用于治疗食管癌术后吻合

口漏,包括自膨胀塑料支架(self-expandable plastic stent, SEPS)、部分覆膜或完全覆膜的自膨胀金属支架(self-expandable metal stent, SEMS)和生物可降解支架(biodegradable stent, BDS)。支架类型的选择取决于多种因素,包括漏口位置、大小、有无狭窄、食管直径和设备可用性^[6]。

1.1 自膨胀塑料支架(SEPS)

最早应用于临床封堵漏口的支架是自膨胀塑料支架,但易发生术后支架移位、渗漏症状复发等相关并发症,导致其使用率大大降低。多项临床试验^[7,8]对比不同类型支架封堵吻合口漏的应用效果,结果表明塑料和金属支架的临床成功率相似,但金属支架的移位率显著低于塑料支架。所以自膨胀金属支架渐渐取代了塑料支架的应用。

1.2 自膨胀金属支架(SEMS)

国际上采用自膨胀覆膜金属支架置入治疗食管吻合口漏的临床应用取得了较为满意的疗效。国内近年来也有相关文献,张功霖等^[9]报道 15 例食管癌术后吻合口漏使用全覆膜食管支架置入治疗,其中主动脉弓上吻合 4 例,弓下吻合 11 例,吻合口漏直径 2.8~23.4 mm,发生时间为食管切除术后 5~14 d,平均 7 d,全覆膜食管支架直径 18~24 mm,长度 50~120 mm。这 15 例支架置入术后 3~4 周内内镜下复查见漏口均愈合良好,其中内镜下取出 5 例, X 线透视下取出 7 例,另外 3 例内镜下见支架两端局部黏膜表面欠规整,考虑到患者生存期较短,故作为永久性支架留置。孙志勇等^[10]报道 12 例食管癌术后吻合口漏,手术方式分别为左侧进胸弓下吻合 4 例,左侧进胸主动脉弓上吻合 2 例,右侧进胸胸顶吻合 5 例,左颈部吻合 1 例,胸内食管吻合口漏发生于术后第 5~28 天,均为单个漏口,修补漏口直径 0.2~1.0 cm,确诊吻合口漏予以支持治疗 7 d,置入

^{*} 基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-12M-1-009)

^{**} 通讯作者, E-mail: lidanqing@pumch.cn

覆硅胶膜镍钛合金食管支架, 支架长 5 ~ 12 cm, 内径 1.8 ~ 2.0 cm。随访 11 例, 食管吻合口漏愈合良好 9 例, 6 个月后复查情况良好; 支架移位 1 例, 多次调整支架位置未果, 吻合口漏未愈合, 死于肿瘤复发; 1 例在回收支架过程中黏膜撕裂, 致吻合口狭窄。庄聪文等^[11]报道 17 例, 均在胸腔镜辅助下行食管癌根治 + 左颈部吻合术, 吻合口漏出现在术后第 2 ~ 22 天, 漏口直径 0.5 ~ 2.5 cm, 予以国产硅胶覆膜镍钛记忆合金支架, 支架直径 14 ~ 18 mm, 支架置入后 30 天复查吻合口情况, 其中 16 例吻合口漏愈合, 1 例支架脱落合并右上肺脓肿破裂、脓胸, 经再次开胸手术治疗, 3 个月后吻合口漏愈合。陈俞宏^[12]报道 23 例, 均行食管切除 + 胸内食管吻合术, 术后出现吻合口漏的时间为 2 ~ 49 d, 中位时间 10 d, 漏口直径 (7.3 ± 5.5) mm。17 例支架置入后漏口完全封闭; 6 例未闭合, 其中 4 例接受吻合口切除和重建, 1 例重新吻合, 1 例保守治疗, 这 6 例中仅 2 例存活出院, 5 个月左右漏口愈合。

关于支架封堵漏口的适应证, 包郁等^[13]认为, 首先应在食管癌术后食管黏膜和吻合口水肿不严重的情况下使用, 否则可能导致出血、食管穿破、吻合口断裂等情况; 其次, 对于病情危重、合并脏器功能衰竭者, 由于支架置入可能发生严重并发症, 也不宜立即采用; 另外, 对于漏口较大者, 由于食管与残胃角度过大, 支架放置后可导致支架一侧壁与食管间缝隙过大而另一侧壁又贴合过于紧密, 而致封堵不严或形成新的漏口, 所以不宜选用。陈俞宏^[12]认为使用支架封堵漏口的优势在于: 在内镜治疗中支架置入膨胀后即可堵塞漏口, 阻止唾液及胃液经吻合口流入胸腔, 从而减轻对胸腔的污染, 有利于脓胸的控制, 还可以用于坏死腔的灌洗, 放置营养管, 扩张食管, 尽早恢复经口进食, 使全身营养状况在短时间内得到改善, 缩短漏口愈合时间。

1.3 生物可降解支架(BDS)

BDS 由生物可降解或可吸收材料制成, 能在短期内支撑管腔, 最终可在体内降解, 可以有效降低并发症发生率。研究^[7,14]表明使用 BDS 治疗食管吻合口漏安全有效, 其临床成功率、病死率及住院时间等与金属支架相比无明显差异, 且无须再次操作取出支架, 能够降低支架移位、出血等并发症的发生率。Cerna 等^[14]报道 4 例食管癌术后吻合口漏和 1 例食管穿孔使用 BDS 治疗, 共置入 7 枚可降解覆膜支架, 初次操作技术成功率为 100%, 术后随访 24 个月, 4 例漏口愈合良好。支架移位 3 例, 其中 2 例在支架移位时已经封堵了渗漏, 因此无需再干预, 另 1 例又置入一枚 BDS。目前国际上对 BDS 用于食管内的报道极少, 有限的数据显示使用 BDS 治疗食管癌术后吻合口漏在技术上是可行和安全的, 最初的

研究是成功的, 但是需要更多的病例来评估 BDS 的性能, 其长期临床效果有待进一步明确。

2 内镜金属钛夹

2006 年 Schubert 等^[15]报道用内镜金属钛夹成功关闭食管吻合口漏。治疗食管吻合口漏的内镜夹包括 TTSC (through-the-scope clips) 和 OTSC (over-the-scope clips)。现 OTSC 在临床上使用较多, 其使用方法是: 在内镜下将夹子送至漏口处, 应用内镜夹抓取漏口两边的组织并夹闭, 可有效促进漏口愈合, 在内镜操作过程中, 还可以直观地重新放置引流管以利引流, 放置空肠营养管方便肠内营养以促进胃肠道功能的恢复^[16]。Lee 等^[17]报道韩国的多中心研究, 汇总 7 个医疗中心共 19 例食管吻合口漏或穿孔单独使用 OTSC 闭合, 漏口直径 5 ~ 30 mm, 平均 502 天后, 其中 14 例成功闭合漏口, 恢复良好, 1 例 OTSC 夹闭失败后行全覆膜金属支架置入, 4 例漏口不愈合后改行手术治疗。近年来, 国内一些关于内镜下金属夹关闭食管吻合口漏的报道也证实了其良好的疗效。董丽丽等^[16]报道 1 例内镜下 OTSC 金属夹系统关闭直径约 3 cm 食管癌术后吻合口漏, 夹闭后 2 个月复诊, 恢复良好, 能正常进食。2 篇国外文献^[18,19]报道 OTSC 治疗消化道漏的成功率分别达 65% (20/31), 92% (11/12)。

OTSC 使用简单、方便, 侵入性小, 且花费少, 当漏口直径较大, 或漏口周围组织水肿严重时, 内镜金属钛夹可以更好地接近组织边缘, 并将更多组织收缩到操作帽中, 能够缩短恢复周期, 使患者尽快恢复经口进食。

3 内镜下缝合

内镜缝合通常与其他技术联合应用, 如联合支架置入或组织密封胶。Fritscher-Ravens 等^[20]的动物实验中, 18 只猪随机分为 3 组, 比较内镜下金属钛夹关闭漏口、内镜下缝合漏口及胸腔镜下闭合漏口的成功率, 于术后 8 ~ 12 周评估愈合情况, 结果显示差异无显著性。与内镜金属钛夹相比, 内镜下缝合更适合用于闭合较大漏口^[21]。就目前资料来看, 在长期修复闭合的病例中, 内镜缝合的数量最少, 内镜下缝合通常与食管支架固定联合应用, 可最大限度地降低支架移位的风险^[22]。

4 组织密封胶

常见的关闭食管漏口的组织密封胶是人纤维蛋白胶和氰基丙烯酸酯。人纤维蛋白胶提取自人血, 避免异种蛋白引起的免疫排斥反应及超敏反应, 人体组织适应性强。使用纤维蛋白胶, 理想的肉芽组织在 3 天内形成, 胶原纤维在 1 周内形成, 从而促进

漏口愈合。内镜下注射组织密封胶,能对漏口进行封闭,阻断消化道与胸腔经吻合口漏口的联通,降低炎症因子及消化液对局部黏膜的刺激,同时其形成的半固体胶状物具有一定的延展性及弹性,不会影响消化道正常蠕动,也没有食管支架异物感及损伤食管黏膜引发出血的风险。近年来,组织密封胶在食管吻合口漏中的报道越来越多。陈学瑜等^[23]报道 7 例食管癌术后胸内吻合口漏,术后 28 天接受经内镜下注射人纤维蛋白胶,漏口直径 3~6 mm,治疗 1 个月后,6 例吻合口漏闭合,1 例造影剂外漏,再次内镜下注射密封胶后 20 天闭合。贾涛等^[24]报道 50 例食管癌术后吻合口漏(胸内吻合口漏 28 例,胸内胃漏 8 例,颈部吻合口漏 14 例),其中 27 例生物蛋白胶联合明胶海绵封堵,23 例保守治疗作为对照组。结果表明密封胶治疗吻合口漏均治愈,且愈合时间明显短于传统治疗方法($P < 0.05$),随访 3 个月,无复发。Pramateftakis 等^[25]报道氰基丙烯酸酯在 1 例保守治疗失败后食管吻合口漏中成功应用。Pross 等^[26]对 7 例吻合口漏应用组织密封胶封堵治疗取得成功。Kotzampassi 等^[27]报道 63 例消化道吻合口漏应用组织密封胶封堵,其中 48 例上消化道漏,15 例下消化道漏。组织胶经口注入 37 例,经肛门 10 例,经窦道 8 例,经混合途径 8 例。生物胶(纤维蛋白)47 例,氰基丙烯酸酯 8 例,两种胶混合使用 8 例。纤维蛋白的总用量 2~36 ml,中位疗程数 4 次;氰基丙烯酸酯的用量 0.5~4 ml,中位疗程数 2 次;混合使用中,纤维蛋白的用量 12~40 ml,氰基丙烯酸酯的用量为 1~4 ml,中位疗程 9 次。术后随访临床和技术成功率为 96.8% (61/63)。Schubert 等^[15]报道 27 例食管癌术后胸内吻合口漏,全部使用内镜微创治疗修补漏口,在内镜下冲洗和清创平均 16.8 天后,使用组织密封胶($n=9$)、内镜下夹子($n=2$)、支架置入($n=11$)、组织密封胶修补失败后支架置入($n=4$)、内镜下夹子与支架置入联用($n=1$)封闭渗漏。其中 25 例(92.6%)愈合,1 例死于败血症导致多器官衰竭,1 例出现顽固性持续性渗漏,结论证实内镜微创治疗食管癌术后吻合口漏是成功和安全的。

内镜下使用组织密封胶黏堵食管癌术后吻合口漏的方法对设备要求低,操作简单,易于临床推广,且患者痛苦小。在填补漏口前,内镜下冲洗和清除污染物,有助于减少纵隔和胸腔炎症,对于有较小渗漏(周长<30%)者,建议注射纤维蛋白胶等组织密封胶封堵漏口,相对于传统保守治疗是一种更有效、积极的方法,成功率高,能显著提高生存质量,缩短住院时间。

5 腔内真空治疗

内镜辅助下腔内真空治疗(endoluminal vacuum

therapy, EVT)采用开口聚氨酯海绵缝合到鼻胃管远端。原理是将一根连接了真空系统的导管经鼻放置在漏口部位,施加负压排液,减少局部水肿,增强血管化,促进肉芽组织,从而实现真空吸引。建议使用多管,以确保负压吸引的覆盖面积。2008 年 Wedemeyer 等^[28]使用电子真空吸引治疗食管吻合口漏 2 例,经 5 次内镜下海绵交换治疗,漏口在 15 天内关闭,无需进一步干预。

2015 年 Mennigen 等^[29]报道 45 例食管切除术后吻合口漏,分别接受 EVT($n=15$)和内镜支架置入($n=30$)。支架组中 7 例改 EVT,4 例改手术。按内镜初始治疗类型分类,EVT 的成功率(吻合口漏愈合,病人恢复好)较高[EVT 93.3% (14/15),支架 63.3% (19/30), $P=0.038$]。根据最终内镜治疗(在治疗中切换后)分类,成功率分别为 86.4% (19/22)和 60.9% (14/23) ($P=0.091$)。2 组死亡率、治疗持续时间和住院时间无显著差异。Brangewitz 等^[30]比较 71 例食管漏支架置入或 EVT 治疗的结果,53.8% (21/39)的支架置入和 84.4% (27/32)的 EVT 缺损成功闭合($P < 0.05$)。2 篇研究都是在支架治疗经验丰富的中心进行的,并且都显示 EVT 优于支架治疗。

2010 年 Weidenhagen 等^[31]报道 6 例食管切除术后胸内吻合口漏,在所有确定的治疗措施失败后,使用 EVT,经过随访 6 例都成功愈合,无局部并发症,无需再次手术。Schniewind 等^[32]报道 1995~2012 年食管切除术 366 例,发生吻合口漏 62 例(17%),治疗方案包括二次手术 18 例(29.0%)、EVT 17 例(27.4%)、支架置入 12 例(19.4%)和保守治疗 15 例(24.2%)。EVT 组病死率(12%)低于外科治疗组(50%, $P=0.01$)和支架置入组(83%, $P=0.00014$)。

EVT 是治疗食管癌术后吻合口漏的新方法,很有可能取代支架置入作为治疗食管吻合口漏的金标准。从目前的研究来看,EVT 治疗对漏口直径及漏口周围组织无具体要求,适应证较广,可能优于其他治疗手段,尤其是在脓毒症或一般情况较差的患者中,提供充分的伤口引流,促进漏口腔内组织肉芽形成,并闭合颈部或胸内食管缺损。

6 小结

食管癌术后吻合口漏是一种严重的并发症,无论怎么提高吻合技术及围手术期管理,吻合口漏仍难以避免。一旦明确诊断,应积极根据患者具体情况,在通畅引流、合理运用抗生素、加强营养支持等保守治疗的基础上,个性化选择内镜下支架封堵、金属夹夹闭、缝合、组织密封胶填补漏口或腔内真空治疗等方法,以提高生存率。微创治疗食管癌术后吻合口

漏已经进行了几十年,随着科技的进步,医疗器械的研发,内镜技术手段的完善,其治疗效果得到明显提高。但仍需要大量病例进行随访对照研究,比较这些微创治疗方法的疗效。

基于迄今为止取得的结果,相信这些新的微创治疗手段有望显著提高食管癌患者术后生活质量,提供更好的预后结果(更早的经口进食、缩短住院时间、降低病死率),甚至逐渐成为治疗食管癌术后吻合口漏的首选方法。

参考文献

- 1 Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg*, 2002, 19(2): 92 – 98.
- 2 Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, et al. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(2): 258 – 269.
- 3 Van Daele E, Van de Putte D, Ceelen W, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leakage after Ivor Lewis oesophagectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016, 22(1): 32 – 37.
- 4 王启斌, 吕必宏, 朱卫东. 三管法治疗胸内食管胃吻合口漏. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16(5): 319.
- 5 Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 2016, 48(10): 939 – 948.
- 6 Fernandez-Urien I, Vila J. Esophageal leaks: I thought that glue was not effective. *Endosc Int Open*, 2018, 6(9): E1100 – E1102.
- 7 van Boeckel PG, Sijbring A, Vleggaar FP, et al. Systematic review: temporary stent placement for benign rupture or anastomotic leak of the oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(12): 1292 – 1301.
- 8 Dasari BV, Neely D, Kennedy A, et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg*, 2014, 259(5): 852 – 860.
- 9 张功霖, 姜永能, 赵卫. 全覆膜食管支架治疗食管癌术后吻合口瘘的临床应用. *介入放射学杂志*, 2013, 22(3): 211 – 215.
- 10 孙志勇, 富皓白, 曹子昂, 等. 带膜食管支架置入治疗食管癌术后胸内食管吻合口瘘. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2012, 19(3): 334 – 335.
- 11 庄聪文, 翁向群, 陈朝阳, 等. 自膨式覆膜金属支架治疗食管癌术后颈部吻合口瘘. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(10): 1549 – 1551.
- 12 陈俞宏. 管腔内支架治疗胸段食管吻合口瘘疗效观察. *山东医药*, 2013, 53(4): 91 – 93.
- 13 包郁, 庄翔. 内镜在治疗重症食管癌术后吻合口瘘患者中的应用. *中华消化内镜杂志*, 2010, 27(8): 431 – 432.
- 14 Cerna M, Kocher M, Valek V, et al. Covered biodegradable stent: new therapeutic option for the management of esophageal perforation or anastomotic leak. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(6): 1267 – 1271.
- 15 Schubert D, Pross M, Nestler G, et al. Endoscopic treatment of mediastinal anastomotic leaks. *Zentralbl Chir*, 2006, 131(5): 369 – 375.
- 16 董丽丽, 张宁. 内镜下 OTSC 金属夹系统治疗食管癌术后吻合口瘘一例. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(4): 468.
- 17 Lee HL, Cho JY, Cho JH, et al. Efficacy of the Over-the-Scope Clip system for treatment of gastrointestinal fistulas, leaks, and perforations: a Korean multi-center study. *Clin Endosc*, 2018, 51(1): 61 – 65.
- 18 Manta R, Manno M, Bertani H, et al. Endoscopic treatment of gastrointestinal fistulas using an over-the-scope clip (OTSC) device: case series from a tertiary referral center. *Endoscopy*, 2011, 43(6): 545 – 548.
- 19 Baron TH, Song LM, Ross A, et al. Use of an over-the-scope clipping device: multicenter retrospective results of the first U. S. experience (with videos). *Gastrointest Endosc*, 2012, 76(1): 202 – 208.
- 20 Fritscher-Ravens A, Hampe J, Grange P, et al. Clip closure versus endoscopic suturing versus thoracoscopic repair of an iatrogenic esophageal perforation: a randomized, comparative, long-term survival study in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(5): 1020 – 1026.
- 21 Sharaiha RZ, Kumta NA, Doukides TP, et al. Esophageal stenting with sutures: time to redefine our standards? *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(6): e57 – e60.
- 22 Ngamruengphong S, Sharaiha RZ, Sethi A, et al. Endoscopic suturing for the prevention of stent migration in benign upper gastrointestinal conditions: a comparative multicenter study. *Endoscopy*, 2016, 48(9): 802 – 808.
- 23 陈学瑜, 袁晓琴, 陈中元. 经内镜下注射人纤维蛋白粘合剂治疗 7 例食管癌术后胸内吻合口漏临床研究. *癌症进展*, 2015, 13(6): 658 – 660, 664.
- 24 贾涛, 于文红, 宋雪冰. 生物蛋白胶联合明胶海绵治疗食管癌术后消化道瘘 27 例. *中国药业*, 2014, 23(3): 70 – 72.
- 25 Pramateftakis MG, Vrakas G, Kanellos I, et al. Endoscopic application of n-butyl-2-cyanoacrylate on esophagojejunal anastomotic leak: a case report. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 96.
- 26 Pross M, Manger T, Reinheckel T, et al. Endoscopic treatment of clinically symptomatic leaks of thoracic esophageal anastomoses. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(1): 73 – 76.
- 27 Kotzampassi K, Eleftheriadis E. Tissue sealants in endoscopic applications for anastomotic leakage during a 25-year period. *Surgery*, 2015, 157(1): 79 – 86.
- 28 Wedemeyer J, Schneider A, Manns MP, et al. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(4): 708 – 711.
- 29 Mennigen R, Harting C, Lindner K, et al. Comparison of endoscopic vacuum therapy versus stent for anastomotic leak after esophagectomy. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(7): 1229 – 1235.
- 30 Brangewitz M, Voigtlander T, Helfritz FA, et al. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy*, 2013, 45(6): 433 – 438.
- 31 Weidenhagen R, Hartl WH, Gruetzner KU, et al. Anastomotic leakage after esophageal resection: new treatment options by endoluminal vacuum therapy. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(5): 1674 – 1681.
- 32 Schniewind B, Schafmayer C, Voehrs G, et al. Endoscopic endoluminal vacuum therapy is superior to other regimens in managing anastomotic leakage after esophagectomy: a comparative retrospective study. *Surg Endosc*, 2013, 27(10): 3883 – 3890.

(收稿日期: 2019 – 10 – 24)

(修回日期: 2019 – 12 – 03)

(责任编辑: 王惠群)