

文章编号 1006-8147(2019)02-0194-08

论著

# 胃癌根治术后近期并发症的防治进展

孙伟林 综述,邓靖宇,梁寒 审校

(天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**摘要** 胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤,手术虽然是最主要的治疗措施,但术后并发症高发,成为临床上不容忽视的难题。针对胃癌术后并发症应以预防为主,早期诊断,早期治疗,是患者预后良好的关键。而目前一些胃癌术后并发症的危险因素尚存在争议,其术后的治疗及预防措施的有效性也需要进一步的研究证实。本综述介绍了胃癌常见的术后近期并发症,包括术后出血、吻合口瘘、十二指肠残端瘘、感染等,综述了近年来对各胃癌术后并发症的相关因素、预防及治疗的研究进展。

**关键词** 胃癌根治术;术后并发症;相关因素;防治

**中图分类号** R735.2

**文献标志码** A

胃癌是世界范围内发病率最高的癌症之一,全世界每年有超过100万的新发胃癌,而我国属于胃癌的高发地区,胃癌的死亡率在所有恶性肿瘤中高居第二位<sup>[1]</sup>。多年来手术切除是胃癌的主要治疗措施,并取得了良好的效果,改善了胃癌患者的生存。但胃癌术后并发症在胃癌患者中极为常见,有报道术后并发症的发生率在胃癌患者中可高达20%~46%<sup>[2]</sup>。其不仅影响患者胃癌术后生活质量,增加患者住院时间,而且对患者长期生存和预后有着重要的影响<sup>[3-5]</sup>。因此胃癌术后并发症应成为临床上亟待解决的问题。针对并发症的干预应以预防为主,早期预防,早期治疗。因此近几年也争相出现了针对胃癌术后各种并发症危险因素及防治措施相关研究<sup>[6-8]</sup>,以探索其预防治疗措施。然而,目前国内外各研究结论参差不齐,大量领域仍存在争议。本综述将重点阐述近年来胃癌术后近期并发症的防治进展,以期为今后研究明确方向。

## 1 术后并发症分类

按并发症发生的时间分类,可将术后并发症分为并发症和远期并发症。并发症指手术后住院期间,一般是术后1个月以内出现的各种并发症,其发生原因常常与手术操作密切相关。其中有些并发症多发生在术后24h至1周以内,称为术后早期并发症,如出血、吻合口瘘、感染等。远期并发症指病人恢复或痊愈出院后一段时间或长时间之后又出

现的一些症状,而这些症状和原手术有关,如胃食管反流、贫血、慢性腹泻等。其中,临床中术后近期并发症,更能增加患者住院时间,影响患者预后生存,应引起临床医生的高度重视。

## 2 常见术后近期并发症

**2.1 术后出血** 临床上胃癌术后出血最常见为Clavien-Dindo II、IIIa级并发症,严重者可造成Clavien-Dindo V级并发症,其发生率可达2%~4%。其一般认为其发生原因包括:(1)手术过程中对血管的损伤,结扎或电凝不彻底;(2)吻合口钉距过大,粘膜下活动性出血;(3)应激性溃疡出血(4)吻合口及周围组织感染(5)术前肝功能、凝血功能异常等。其按临床症状及出血部位不同可以分为腔内出血和腹腔出血。韩国一项研究报道<sup>[9]</sup>纳入5739名术后胃癌患者,胃癌术后发生出血48人,其腔内出血7人(14.6%),动脉出血24人(50.0%)。术后出血虽并不十分常见,但是严重时可危及患者生命,必须给予足够的重视。近年来相关因素分析,针对腔内出血, Park等<sup>[10]</sup>指出胃癌BorrmannII( $P=0.008$ )和IV( $P=0.012$ )是术后出血的独立危险因素。在手术方式的研究中, Lee等<sup>[11]</sup>回顾了2004-2013年韩国16591例胃癌术后患者,多因素回归分析结果发现胃大部切除术较全胃切除术有更高的消化道腔内出血风险(odds ratio, OR3.448, 95%CI1.138-10.448,  $P=0.029$ )。因此,目前认为BorrmannII/IV,次全切的胃癌患者可能是消化道腔内出血的高危患者。胃癌术后腔内止血大多数是可以预防的,术前注意凝血功能,选择适宜术式;术中操作精细,吻合器避免过紧或过松,吻合器吻合后手工加固;术后注意观察胃管引流颜色,血压等生命体征,可及时发现术后腔

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81572372);重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1303202);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC24800)

作者简介 孙伟林(1994-),男,硕士在读,研究方向:肿瘤学;通信作者:邓靖宇, E-mail: dengery@126.com;梁寒, E-mail: tilianghan@126.com.

内出血。术后腔内止血一般可保守治疗,如镇静吸氧、使用止血药物、输液输血、胃肠减压等。经过保守治疗,不见好转,但出血量较小,生命体征稳定,可采用内镜下止血, Kim 等<sup>[12]</sup>总结之前文献指出内镜止血成功率可达 67%~100%,并建议采用 Forrest 分级评估内镜止血,其中以 Forrest Ib 型出血内镜止血成功率最高。值得注意的是, Koh 等<sup>[13]</sup>指出癌灶过大将不利于内镜止血,其研究结果显示癌灶直径>2 cm (OR 8.056, 95% CI 1.329–48.846,  $P=0.023$ )是内镜止血失败预测因素。因此对于出血量较大,生命体征不稳定,肿瘤直径>2 cm 或尝试内镜止血失败的患者应立即手术止血。

另一方面,对于腹腔出血的危险因素,近年我国 Xie 等<sup>[14]</sup>通过多因素回归分析了 1789 例胃癌术后患者,发现 TNM $\geq$ III (OR 3.654, 95% CI 1.480–9.025,  $P=0.005$ ),淋巴结清扫 $\geq$ 41 枚 (OR 2.094, 95% CI 1.014–4.322,  $P=0.046$ ),联合脏器切除 (OR 2.779, 95% CI 1.195–6.463,  $P=0.018$ ),吻合口瘘 (OR 6.898, 95% CI 2.551–18.653,  $P=0.000$ )是独立的影响因素。而此前韩国 Park<sup>[9]</sup>等和 Jeong 等<sup>[15]</sup>并不支持肿瘤分期、联合脏器切除对术后出血的相关性,同时指出手术时间,合并症,腹部手术史可能是其独立危险因素。这种结果的差异可能由于两国地区,病人情况,手术条件等差异造成。虽然腹腔出血的相关因素,目前仍无定论,但究其可能的发生原因往往与手术过程中的损伤,结扎、电凝止血不彻底相关,对于范围较大,时间较长的复杂手术,应格外注意血管是否损伤,是否止血严密,可以减少腹腔出血的危险。尤其,脾动脉出血在术后最为常见,手术清扫 No11p 与 No11d 淋巴结过程中注意辨认和避让脾动脉。一旦发生术后腹腔引流管持续血性液体,血压下降,脉搏增快等,应警惕腹腔出血的发生,可行 B 超穿刺或 CT 确诊。治疗上,随着研究深入,考虑到手术中出血点可见度差以及手术的危险性,目前手术不作为首选治疗,而认为动脉栓塞可取得良好的止血效果,具有止血成功率高,时间短,患者死亡率低等优点<sup>[16–17]</sup>。但需要注意的是对于胃大部切除或保脾的患者,动脉栓塞可能导致残胃及脾的坏死<sup>[18]</sup>。

**2.2 吻合口瘘和吻合口狭窄** 胃癌术后吻合口瘘的发生率可达 1%~6%<sup>[19–20]</sup>,常为 Clavien–Dindo II、III 级并发症,严重可出现 Clavien–Dindo IV 并发症。其临床多见其发生原因包括全身及局部因素:全身因素主要指病人营养状态差、低蛋白血症、糖尿病等;局部因素大多数由手术因素造成,包吻合口张力太大,吻合口组织血运障碍,吻合操作失误

吻合不确切,吻合口血肿继发感染或脓肿,术前放疗导致局部水肿等。除此外,近年来相关因素分析, Kim 等<sup>[21]</sup>研究指出心血管疾病 (OR 1.826, 95% CI 1.088–3.067,  $P=0.023$ )、术中/术后输血 (OR 2.775, 95% CI 1.597–4.824,  $P<0.001$ )、肿瘤位于下 1/3 胃及全胃弥漫肿瘤 (OR 3.121, 95% CI 1.849–5.265; OR 3.671, 95% CI 1.254–10.751;  $P<0.001$ )是吻合口瘘发生高的独立影响因素。值得注意的是 Andreou 等<sup>[22]</sup>研究指出胃癌术后吻合口瘘的发生对患者长期生存有不良影响。因而预防吻合口瘘的发生显得尤为重要,术前应注意评估患者全身情况,心血管疾病情况,纠正患者营养状态,精确定位肿瘤位置,选择适当切除范围;术中仔细缝合并避免吻合口张力过大,保证吻合口区的血供,注意与食管吻合时,食管不可游离过长;术后注意患者体温升高,如发现腹腔脓肿应及时引流,避免侵蚀吻合口。如患者术后出现腹痛、腹膜炎表现、发热、脉搏增快,穿刺引流液发现较多消化液,应高度怀疑吻合口瘘的可能。吻合口一旦诊断,应首先保证充分的引流,胃肠减压,腹腔引流;同时给予生长抑素、营养支持,维持水电解质平衡。近年来研究发现内镜治疗有望替代手术治疗可取得良好的疗效, Kim 等<sup>[23]</sup>研究指出吻合口裂开宽度是影响内镜治疗的重要因素,当其小于 2 cm 时,内镜吻合失败率仅为 7.6%,是临床十分有效的治疗方案。Aurello 等<sup>[24]</sup>的系统综述也指出内镜治疗的有效性,但相关研究仍较少,需进一步的研究。如病人腹膜炎症状、败血症及腹腔积液持续加重,则应行手术治疗,清除感染物,冲洗腹腔,必要时行改道手术,如空肠造口术等。

吻合口狭窄的发生并不少见,文献报道其发生率可达 4%~6%<sup>[25–26]</sup>,其主要由于手术操作造成。胃肠吻合时两端口径相差较大,胃肠壁内翻过多,吻合口多层缝合组织过多;局部血肿及感染;剥离十二指肠残端较远或残端较窄,形成局部缺血,纤维组织增生等均可导致吻合口狭窄。国内报道<sup>[27]</sup>,其以 Billroth I 吻合者多见。相关多因素回归分析显示<sup>[25]</sup>,胃近端切除术和吻合器种类及大小可能是吻合口狭窄的独立影响因素。Qureshi 等<sup>[28]</sup>也报道采用环形吻合器比线性吻合器和手法吻合更有优势,可以显著减少吻合口狭窄的发生。预防吻合口狭窄应着眼于术中,需要注意手术操作的规范,吻合器的选择应以 28 mm 左右的环状吻合器为宜,可以减少吻合口狭窄的发生<sup>[25]</sup>。如发现术后患者出现腹胀、恶心呕吐等症状,应考虑吻合口狭窄甚至梗阻的可能。可采用内镜下球囊扩张给予治疗,有文献报道<sup>[29]</sup>,其球

囊扩张直径 15 mm 效果较佳,缓解率可达 100%,并且十分安全。

**2.3 十二指肠残端瘘** 十二指肠残端瘘是胃癌术后一种十分严重的并发症,多发生于术后 1 周左右。其可导致腹腔脓肿,败血症,严重者甚至死亡,常为 Clavien-Dindo II 至 V 级并发症。临床发现胃癌术后十二指肠残端瘘发生率为 3%,死亡率可达 2%。其发生原因主要与患者全身营养状态、感染、局部血运、吻合不确切以及十二指肠残端吻合存在张力相关。近年来相关因素分析,Orsenigo 等<sup>[29]</sup>回顾了 1987-2012 年 1287 例胃癌术后患者,32 例(2.5%)患者出现十二指肠残端瘘,多因素回归分析显示:心脏病(OR 5.18,  $P < 0.001$ ),肝硬化(OR 13.2,  $P < 0.001$ ),术中失血  $> 300$  mL (OR 4.47,  $P = 0.001$ ) 以及术中残端无手工再加固(OR 30.47,  $P < 0.001$ ) 是其独立危险因素。随后 Paik 等<sup>[30]</sup>研究肯定了具有合并症的患者有更高十二指肠残端瘘的风险,同时补充了肠管出口梗阻(OR 5.62, 95% CI 1.45 - 21.71,  $P = 0.012$ ) 也是其重要的独立危险因素。因此,临床医生术前应重视患者各器官功能评估,术中确保残端的严密闭合,肠管无疝、无扭转,如术中发现十二指肠残端闭合不满意,应预防性行十二指肠造瘘术,不可抱有侥幸心理。如术后患者 1 周突发右上腹痛、肌紧张,伴有体温心率增高,腹腔引流出现胆汁,应诊断十二指肠残端瘘的发生。治疗上,越来越多的证据不建议行修补术,而支持保守治疗和经皮置管是首选的治疗措施,保证腹腔引流通畅,能减少患者住院时间,而且安全有效<sup>[31-33]</sup>。因此手术仅作为保守治疗无效、严重十二指肠残端瘘及弥漫性腹膜炎患者的选择,手术目的也并非单纯的缝合修补,而应以清除腹腔的消化液和脓液,并行十二指肠造瘘术为原则。

**2.4 肺部并发症** 胃癌术后的系统并发症包括肺部并发症,泌尿系统并发症,神经系统并发症等,其中以肺部并发症最为常见。有研究报道<sup>[34-35]</sup>指出术后肺并发症在腹部手术后的发生率可高达 5%~20%。术后肺部并发症包括肺部感染,肺不张,急性呼吸窘迫综合征,胸腔积液和肺水肿等等。其中以肺部感染最为常见,也最受到研究者的重视。近年来对其危险因素的研究也存在一定的争议,Inokuchi 等<sup>[36]</sup>研究显示:手术时间较长(OR=3.21, 95% CI 1.46-7.07,  $P = 0.004$ ),全胃切除术(OR=2.65, 95% CI 1.25-5.59,  $P = 0.011$ ),肺活量预测值  $< 80\%$  (OR=2.42, 95% CI 1.01-5.85,  $P = 0.049$ ) 是肺感染的独立危险因素,并不支持年龄对其的影响。肖华等<sup>[37]</sup>研究也支持手术时间与肺感染的关系,并补充了合并糖尿病(OR=4.77,

95% CI 1.18-19.23),术中出血量  $\geq 300$  d(OR=2.63, 95% CI 1.17-5.90)和术后留置胃管  $\geq 5$  d(OR=2.30, 95% CI 1.02-5.21),同时也并不支持年龄的影响。目前研究基本支持上述危险因素,但 Ntutumu 等<sup>[38]</sup>及 Miki 等<sup>[39]</sup>研究指出年龄也可能是其独立危险因素。临床上,常见高龄患者术后卧床时间更长,误吸性肺炎更为常见,因此考虑高龄可能也是肺部并发症的危险因素之一。此外,韩晓光等<sup>[40]</sup>及李阳明等<sup>[41]</sup>对胃管的留置时间尚存争议,但我们不能否认,无论胃管留置多长时间,其都很可能是肺感染危险因素,尽快拔出胃管将有助于减少误吸,从而减少肺炎的发生。因此预防术后肺感染,术前应劝解病人戒烟,改善患者呼吸功能,调整好患者血糖状态,术中尽量缩短机械通气时间,术后指导患者咳嗽并及时拔出胃管,将有助于较少肺感染的发生。一旦发生术后肺感染应行促进排痰及抗生素治疗。

**2.5 胰瘘** 胃癌术后胰瘘可造成 Clavien-Dindo II 至 V 级并发症,临床上最常见 Clavien-Dindo II、IIIa 级并发症,常发生于术后第 3 天左右,研究报道其发生率为 0.3%~7.2%。2005 年国际胰瘘研究小组(International Study Group on Pancreatic Fistula, IS-GPF)制定了胰瘘的严重程度分级 ISGPF 分级,对其治疗有重要的指导意义。A 和 B 级胰瘘,经非手术的综合治疗一般可取得满意的效果<sup>[42]</sup>。对于严重的 B 级或 C 级应给予系统治疗,必要时可再次手术治疗。胰瘘一旦发生,不仅对患者造成极大的痛苦,并且使治疗更加复杂化甚至严重影响患者预后。因此探求其相关因素,从而针对性的预防其发生有着重要的意义。各研究单位也进行了大量研究,其结果也不尽相同<sup>[43-47]</sup>,究其原因可能由于研究之间人口分布差异、手术标准差异等造成的。总结其相关因素目前可分为一般情况、胰腺情况和手术情况三大类,前者包括年龄、BMI、男性;其次包括胰腺软硬、胰管直径、肿瘤累及胰腺;后者包括手术时间、淋巴结清扫范围数目,切除胰腺、术后 1 天腹腔引流量、引流液的淀粉酶浓度等。随着近年来研究的进一步开展、细化和完善,发现内脏脂肪面积可能比 BMI 更能反映腹内脏器的脂肪含量,具有更大的临床意义。此外,胰腺位置也发现是其重要的影响因素,Kobayashi 等<sup>[48]</sup>依靠衡量胰头前方突出的胰腺组织,Migita 等<sup>[49]</sup>采用胰体到肝总动脉根的距离,研究都说明其是重要的独立危险因素。总之,胃癌术后发生胰瘘的影响因素包括患者一般情况、胰腺情况以及手术操作情况三大方面,因此,临床医生术前充分评估患者一般情况及胰腺位置及形状;术中精

细操作,仔细分辨胰腺,尤其应注意十二指肠断端、分离胰腺被膜、分离胃后壁与胰腺的粘连及清扫 No14v、No8a、No8p、No11p、No11d、No16 等淋巴结时减少胰腺的损伤,对预防术后胰瘘有重要意义。早期诊断,治疗胰瘘是胰瘘治疗的关键。如发现术后 3 d 或 3 d 后腹腔引流液中淀粉酶超过血淀粉酶 3 倍,应考虑胰瘘的可能。绝大多数胰瘘患者经非手术治疗都可自愈,包括腹腔充分引流、控制感染、纠正水电解质紊乱及营养支持等治疗,手术仅作为保守治疗失败后的选择。

**2.6 淋巴瘘** 淋巴瘘的发生较为罕见,常为 Clavien-Dindo II 及 III 级并发症。其在胃癌术后的外文报道相对较少,国内研究发现其与肿瘤的 TNM 分期、手术 D2 及以上切除、肿瘤位于中上胃体,以及淋巴结转移有着密切的关系<sup>[50-51]</sup>,而与年龄、性别等无关。由于文献稀少,参考 Ji 等<sup>[52]</sup>对胰十二指肠术后淋巴瘘的研究,发现其发生与性别、年龄、肿瘤病理类型无关,而与手术 R0 切除( $P=0.008$ )和淋巴结转移( $P=0.001$ )相关,一定意义上证实了淋巴瘘与淋巴结转移、清扫淋巴结范围之间存在密切关系。此外,也有研究报道<sup>[53]</sup>腹腔镜手术可能也是淋巴瘘发生的危险因素,可能由于电刀、超声刀会不可避免的造成淋巴管的损伤,以及气腹压力具有一定程度的掩盖作用。胃癌术后淋巴瘘的发生主要由于手术过程中损伤淋巴管造成,因此手术医生在清扫淋巴结时应注意辨别管道组织是否为淋巴管,淋巴管结扎是否彻底;术中创面较大可以预防使用纤维蛋白胶<sup>[54]</sup>,这些措施可以减少淋巴瘘的发生。至今对于胃癌术后淋巴瘘尚无确定的治疗方法。绝大部分胃癌术后淋巴瘘均可通过肠外营养、生长抑素等保守治疗治愈。

**2.7 手术切口感染** 在所有术后感染并发症中,手术切口感染(surgical site infections, SSIs)发生率最高<sup>[58]</sup>,其次为腹腔感染,肺感染等。临床常见为 Clavien-Dindo I 至 III 级并发症。切口的感染一方面会延长住院时间,影响患者术后生活质量,增加再入院几率;另一方面切口感染推迟患者术后化疗的进行,影响患者长期生存。造成手术切口感染常常与患者全身营养情况差,手术操作污染、引流不当有关。手术切口感染又可分为表皮切口感染(incisional SSIs, iSSIs)和器官/腔隙感染(organ/space SSIs, o/sSSIs)。日本 Ushiku 等<sup>[55]</sup>回顾了 2005-2010 年 790 名胃癌患者,表皮切口感染 41 人(5.2%)、器官/腔隙感染 68 人(8.6%),并指出开放手术( $OR=4.00, 95\% CI 1.16-16.5, P=0.028$ )是 iSSIs 的独立危险因素。随后

日本的一项随机对照试验<sup>[56]</sup>研究实际纳入 685 例胃癌患者,42 例(6.1%)出现了切口感染,结果显示 iSSIs 与不同的关皮方式(如表皮下缝合、订书器等)无关,而与患者年龄( $>75$  岁)密切相关( $P=0.049$ )。2017 年 Kosuga 等<sup>[57]</sup>的研究指出则手术时间过长( $OR=3.732, 95\% CI 1.109-16.98, P=0.033$ )、行全胃切除术( $OR=3.130, 95\% CI 1.102-8.768, P=0.033$ )也是切口感染的重要因素。

另一方面,对于 o/sSSIs, Ushiku 等<sup>[55]</sup>认为男性( $OR=2.34, 95\% CI 1.09-5.64, P=0.028$ )、开放手术( $OR=5.00, 95\% CI 1.63-18.5, P=0.004$ )、联合脾切除( $OR=4.14, 95\% CI 1.85-9.55, P<0.001$ )、术前 BMI ( $OR=2.92, 95\% CI 1.39-6.80, P=0.004$ )、手术时间 $>220min$ ( $OR=2.57, 95\% CI 1.26-5.64, P=0.009$ )是其孤立影响因素。随后 Kosuga 等<sup>[57]</sup>研究补充了全胃切除( $OR=3.817, 95\% CI 1.380-10.24, P=0.011$ )与 o/sSSIs 之间密切关系。除此之外,日本 Fukuda 等<sup>[58]</sup>报道营养不良的患者发生 SSIs 的几率明显高于积极营养支持的患者( $OR=0.14, 95\% CI 0.05-0.37, P=0.000 2$ )。因此综上,笔者认为 SSIs 的高危患者往往是高龄,营养状态不佳,开放手术,手术切除范围大及手术时间长的患者。对于此类患者,术前改善患者全身营养状态,控制血糖;术中注意对切口的保护,动作轻柔;术后保持切口清洁,及时换药,促进伤口的愈合,并应尽早足量的给予营养支持,必要时积极给予抗生素治疗。

**2.8 肠梗阻** 胃癌切除术后肠梗阻的发生率很高,有研究报道,胃癌术后肠粘连的发生率可高达 11.7%~38.5%,其最常见为 Clavien-Dindo II 级并发症。术后近期发生肠梗阻的机制较为复杂,其中以腹腔胃肠道粘连为主,此外,手术操作及重建方式造成输入袢过长,扭曲,内疝等均会造成肠梗阻的发生。传统认为<sup>[59]</sup>,手术过程中使用无粉手套,温盐水灌洗腹腔可能会减少肠粘连梗阻的发生。对于手术切口的选择, Inaba 等<sup>[60]</sup>和 Shimizu 等<sup>[61]</sup>研究发现垂直切口和水平切口对肠粘连梗阻并没有显著的差异,目前也并无证据支持切口方向对其的影响。近年来随着腹腔镜技术的成熟和进步,其有望减少术后肠梗阻和粘连的发生。Yasunaga 等<sup>[62]</sup>的研究,纳入 9 388 名胃癌患者,比较了腹腔镜手术和开放手术之间术后并发症的差异,结果显示腹腔镜手术( $OR 0.53, 95\% CI 0.32-0.88, P=0.013$ )肠粘连梗阻的发生率明显少于开放手术。另一个值得注意的是,目前对于网膜切除是否更容易造成肠粘连和梗阻,文献尚存在争议。2013 年日本胃癌协会采用倾

向匹配的回顾性研究<sup>[63]</sup>,共纳入 330 名胃癌患者,其中网膜保留组 150 例,数据发现网膜是否保留对肠梗阻肠粘连的发生并无显著差异。而此前 Fujita 等<sup>[64]</sup>及 Sugimachi 等<sup>[65]</sup>研究显示保留网膜有效的减少了肠梗阻粘连的发生。对于手术及重建方式造成的肠梗阻,国内研究<sup>[66]</sup>显示 Billroth II 吻合方式会形成吻合口后下裂隙,容易发生肠间压迫、内疝,造成梗阻;此外术前/后营养状态,如血红蛋白水平、总蛋白水平、糖尿病等,及患者的精神状态可能都是造成肠道梗阻的危险因素。综上,术前/后应改善患者营养状态,控制患者血糖,缓解患者焦虑情绪;术中采用腹腔镜可能减少胃癌术后肠粘连梗阻的风险,开放手术中应注意使用无粉手套,温盐水灌洗, Billroth II 吻合方式应注意手术操作规范。目前仍不支持切口方向和网膜切除对肠梗阻的相关性,仍需要进一步的深入研究。

**2.9 倾倒综合征** 倾倒综合征是指胃术后,胃内容物迅速从食道进入十二指肠或空肠所引起的一系列全身或胃肠道症状的综合征,其发生的原因与食物过快的排空有关。其按临床症状可以分为早期倾倒综合征和晚期倾倒综合征。早期倾倒综合征通常发生在餐后 30 min 以内,包括全身及腹部症状。晚期倾倒综合征多发生在餐后 1~3 h 内,主要症状与餐后反应性低血糖有关。其严重影响了患者的术后生活治疗,因此日本 Mine 等<sup>[67]</sup>曾调查了 1 153 名胃癌术后患者,早期和晚期倾倒综合的发病率分别为 67.7% 和 38.4%,通过多因素回归分析发现:术后体重减少 <10% (OR=0.65, 95% CI 0.499-0.847,  $P=0.001$ ), 高龄 (OR=0.47, 95% CI 0.358-0.619,  $P<0.0001$ ), 幽门保留 (OR=0.399, 95% CI 0.254-0.626,  $P<0.0001$ ), 远端胃 Billroth I 切除 (OR=0.58, 95% CI 0.368-0.913,  $P=0.019$ ) 及远端胃切除后 Roux-Y 重建 (OR=0.427, 95% CI 0.288-0.632,  $P<0.0001$ ) 可以减少早期倾倒综合征的发生;而术后体重减少 <10% (OR=0.763, 95% CI 0.594-0.98,  $P=0.0347$ ), 幽门保留 (OR=0.438, 95% CI 0.283-0.677,  $P<0.0001$ ), 远端胃切除后 Roux-Y 吻合 (OR=0.559, 95% CI 0.391-0.799,  $P=0.001$ ) 可以显著减少晚期倾倒综合征的发生,并不支持保留迷走神经能改善早期或晚期倾倒综合征的发生。近年来 Nielsen 等<sup>[68]</sup>进一步肯定了,年龄和体重对倾倒综合征的影响。但对于手术方式的影响, Tanizawa 等<sup>[69]</sup>得出了不尽相同的结论,其较 Mine 等研究纳入了全胃切除后 Roux-Y 吻合的患者,并认为这类患者是术后倾倒综合征最高危的人群,且还认为切除迷走神经腹腔支会增加倾倒综合

征的发生。因此我们应该注意对于全胃切除的患者 Roux-Y 吻合可能并不能减少倾倒综合征的发生,对于保留迷走神经是否可以改善倾倒综合征,由于相关研究较少,仍需要更多的临床研究证实。综上,应注意年轻、体重减少较大的病人手术切除及重建方式的选择,如条件允许应尽量保留幽门。

**2.10 残胃排空障碍** 残胃排空障碍最常见为 Clavien-Dindo II 级并发症,又称胃瘫,主要特征为胃流出道非机械性梗阻,表现为胃排空迟缓。该并发症分为急性和慢性两种,其中急性较为多见,多发生在术后开始进食的两天以内或饮食过渡期间,慢性可能会发生在术后数周、数月甚至数年。有研究报道:残胃排空障碍在胃癌术后发生率可达 1%<sup>[70]</sup>,目前尚无良好的治疗方法,因此预防其发生十分关键。王永超等的 Meta 分析<sup>[71]</sup>,检索了 2003-2013 年相关文献,结果显示 (>60 岁) 高龄患者 (OR=1.65, 95% CI 1.31-2.09,  $P<0.01$ )、术前贫血 (OR=1.48, 95% CI 1.08-2.02,  $P=0.01$ )、术前存在胃肠道梗阻 (OR=3.72, 95% CI 3.05-4.55,  $P<0.01$ )、毕 II 式吻合 (OR=3.35, 95% CI 2.72-4.13,  $P<0.01$ )、术后应用镇痛泵 (OR=1.74, 95% CI 1.33-2.26,  $P<0.01$ )、围手术期血糖超过 8mmol/L (OR=2.64, 95% CI 2.00-3.49,  $P<0.01$ )、术后白蛋白水平低于 30 g/L (OR=2.13, 95% CI 1.62-2.79,  $P<0.01$ )、术后出现腹腔并发症 (OR=2.41, 95% CI 1.77-3.29,  $P<0.01$ ) 及存在不良心理反应者 (OR=5.94, 95% CI 1.79-19.73,  $P<0.01$ ) 术后胃排空障碍发生率明显升高。此外 Kim 等<sup>[72]</sup>研究指出吻合器直径 (OR=5.16, 95% CI 1.11-24.02,  $P=0.037$ ) 也是造成胃瘫的独立影响因素,使用 28、29 mm 直径的吻合器较 25 mm 有更低的胃瘫发生率。近年来,刘德连等<sup>[73]</sup>的研究也进一步验证了上述结论,该研究得到了大致相同的研究结论。分析其中机制可能与患者营养状态,手术重建是否更加符合生理结构,胃肠植物神经功能状态,患者心理状态等密切相关。胃瘫的重点在于预防,因此,应注意和改善上述因素,可以降低术后胃瘫的发生风险,改善患者生存质量。

### 3 结语

随着胃癌手术的开展,给患者带来了治愈的希望。但术后并发症在胃癌术后极为常见,影响患者的生活质量和远期生存。对胃癌患者的治疗不应只着眼于癌症本身,而应综合治疗,防治胃癌术后各种并发症,改善患者的生活质量。临床工作人员应熟悉和掌握胃癌术后常见的各种并发症,术前仔细评估患者存在的各种并发症危险因素;术中精细操

作,减少损伤,保证吻合口无张力,血运良好;术后及时营养支持,做到防范于未然,并注意早期诊断治疗各并发症,可以改善胃癌患者预后。我们仍期待胃癌各并发症相关研究的进一步开展,为各种争议内容指明方面,提供循证医学证据。

#### 参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69
- [2] Fujiya K, Tokunaga M, Mori K, et al. Long-Term survival in patients with postoperative Intra-Abdominal infectious complications after curative gastrectomy for gastric cancer: a propensity score matching analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(5):S809
- [3] Jin L X, Sanford D E, Squires I M, et al. Interaction of postoperative morbidity and receipt of adjuvant therapy on Long-Term survival after resection for gastric adenocarcinoma: results from the US gastric cancer collaborative[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,23(8):2398
- [4] Aahlin E K, Olsen F, Uleberg B, et al. Major postoperative complications are associated with impaired long-term survival after gastro-esophageal and pancreatic cancer surgery: a complete National cohort study[J]. *BMC Surg*, 2016,16(1):32
- [5] Takeuchi D, Koide N, Suzuki A, et al. Postoperative complications in elderly patients with gastric cancer[J]. *J Surg Res*,2015,198(2):317
- [6] Lu J, Huang C M, Zheng C H, et al. Major perioperative complications in laparoscopic spleen-preserving total gastrectomy for gastric cancer: perspectives from a high-volume center[J]. *Surg Endosc*, 2016,30(3):1034
- [7] Zhuang C L, Huang D D, Pang W Y, et al. Sarcopenia is an Independent Predictor of Severe Postoperative Complications and Long-Term Survival After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer Analysis from a Large-Scale Cohort[J].*Medicine*, 2016,95(13):e3164
- [8] Yang J Y, Lee H J, Kim T H, et al. Short- and Long-Term outcomes after gastrectomy in elderly gastric cancer patients[J].*Ann Surg Oncol*, 2017,24(2):469
- [9] Park J Y, Kim Y W, Eom B W, et al. Unique patterns and proper management of postgastrectomy bleeding in patients with gastric cancer[J]. *Surgery*, 2014, 155(6):1023
- [10] Park H, Ahn J Y, Jung H Y, et al. Can endoscopic bleeding control improve the prognosis of advanced gastric cancer patients: a retrospective Case-Control study[J].*J Clin Gastroenterol*, 2017,51(7): 599
- [11] Lee S, Ahn J Y, Na S, et al. Clinical features of postoperative anastomotic bleeding after gastrectomy and efficacy of endoscopic hemostasis: A case-control study[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31, 3210
- [12] Kim Y I, Choi I J. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48:121
- [13] Koh K H, Kim K, Kwon D H, et al. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2013,16(3):397
- [14] Xie X S, Lin J X, Li P, et al. A risk prediction system of postoperative hemorrhage following laparoscopy-assisted radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy for primary gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81511
- [15] Jeong O, Park Y K, Ryu S Y, et al. Predisposing factors and management of postoperative bleeding after radical gastrectomy for gastric carcinoma[J].*Surg Today*, 2011,41(3):363
- [16] Song W, Yuan Y, Peng J, et al. The delayed massive hemorrhage after gastrectomy in patients with gastric cancer: Characteristics, management opinions and risk factors[J].*Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(10): 1299
- [17] Yang J, Zhang X H, Huang Y H, et al. Diagnosis and treatment of abdominal arterial bleeding after radical gastrectomy: a retrospective analysis of 1875 consecutive resections for gastric cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(3):510
- [18] Han K, Ahmed B M, Kim M D, et al. Clinical outcome of transarterial embolization for postgastrectomy arterial bleeding[J].*Gastric Cancer*, 2017,20(5):887
- [19] Kim K M, An J Y, Kim H I, et al. Major early complications following open, laparoscopic and robotic gastrectomy[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(12): 1681
- [20] Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, et al. Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery [J]. *World J Surg*, 2012,36(7):1617
- [21] Kim S H, Son S Y, Park Y S, et al. Risk factors for anastomotic leakage: a retrospective cohort study in a single gastric surgical unit[J]. *J Gastric Cancer*,2015,15(3):167
- [22] Andreou A, Biebl M, Dadras M, et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer[J]. *Surgery*, 2016,160(1):191.
- [23] Kim Y J, Shin S K, Lee H J, et al. Endoscopic management of anastomotic leakage after gastrectomy for gastric cancer: How efficacious is it[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48 :111
- [24] Aurello P, Magistri P, D'angelo F A, et al. Treatment of esophagojejunal anastomosis leakage: a systematic review from the last two decades[J]. *Am Surg*, 2015,81(5):450
- [25] Fukagawa T, Gotoda T, Oda I, et al. Stenosis of esophago-jejunal anastomosis after gastric surgery[J]. *World J Surg*, 2010,34(8):1859
- [26] Kim C G, Choi I J, Lee J Y, et al. Effective diameter of balloon dilatation for benign esophagojejunal anastomotic stricture after total gastrectomy[J]. *Surg Endosc*, 2009, 23 : 1775
- [27] 张勇哲.胃癌术后消化道梗阻的临床研究[D].石家庄:河北医科大学, 2012
- [28] Qureshi A, Podolsky D, Cumella L, et al. Comparison of stricture rates using three different gastrojejunostomy anastomotic techniques in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(7):1737
- [29] Orsenigo E, Bissolati M, Soggi C, et al. Duodenal stump fistula after gastric surgery for malignancies: a retrospective analysis of risk factors in a single centre experience[J]. *Gastric Cancer*, 2014,17(4): 733

- [30] Paik H J, Lee S H, Choi C I, et al. Duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: risk factors, prevention, and management[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2016,90(3):157
- [31] Aurello P, Sirimarco D, Magistri P, et al. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for gastric cancer: Systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(24):7571
- [32] Park B C, Song K Y. Outcomes of Non-Operative treatment for duodenal stump leakage after gastrectomy in patients with gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2016,16(1):28
- [33] Cozzaglio L, Giovenzana M, Biffi R, et al. Surgical management of duodenal stump fistula after elective gastrectomy for malignancy: an Italian retrospective multicenter study [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 273
- [34] Hemmes S N, De Abreu M G, Pelosi P A, et al. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2014,384(9942):495
- [35] Treschan T A, Kaisers W, Schaefer M S, et al. Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function[J]. *Br J Anaesth*, 2012,109(2):263
- [36] Inokuchi M, Kojima K, Kato K, et al. Risk factors for Post-Operative pulmonary complications after gastrectomy for gastric cancer[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014,15(3):314
- [37] 肖华,左朝晖,欧阳永忠,等.胃癌根治术后肺部感染的危险因素分析[J]. *中华医学杂志*,2014,94(42):3310
- [38] Ntutum R, Liu H, Zhen L, et al. Risk factors for pulmonary complications following laparoscopic gastrectomy A single-center study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2016,95(32):e4567
- [39] Miki Y, Makuuchi R, Tokunaga M, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after gastrectomy for gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2016,46(5):552
- [40] 韩晓光,步召德,季加孚.胃癌根治术后肺部感染相关危险因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017,20(11):1279
- [41] 李阳明,陈路川.胃癌术后肺部感染危险因素分析[J].*中国现代医药杂志*, 2016,18(8):45
- [42] 孙益红,王洪山.胃癌根治术相关胰瘘预防及处理[J].*中国实用外科杂志*, 2015,08(8):838
- [43] Miyai H, Hara M, Hayakawa T, et al. Establishment of a simple predictive scoring system for pancreatic fistula after laparoscopy-assisted gastrectomy[J]. *Dig Endosc*, 2013,25(6):585
- [44] Kung C H, Lindblad M, Nilsson M, et al. Postoperative pancreatic fistula formation according to ISGPF criteria after D2 gastrectomy in Western patients[J]. *Gastric Cancer*, 2014,17(3):571
- [45] Miki Y, Tokunaga M, Bando E, et al. Evaluation of postoperative pancreatic fistula after total gastrectomy with D2 lymphadenectomy by ISGPF classification[J]. *J Gastrointest Surg*, 2011,15(11):1969
- [46] Jiang X, Hiki N, Nunobe S, et al. Postoperative pancreatic fistula and the risk factors of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19:115
- [47] 靳龙洋,王健东.胃癌切除术后胰瘘的影响因素及防治[J].*中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2014,3(6):63
- [48] Kobayashi N, Shinohara H, Haruta S, et al. Process of pancreas head as a risk factor for postoperative pancreatic fistula in laparoscopic gastric cancer surgery[J].*World J Surg*, 2016,40(9):2194
- [49] Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, et al. The anatomical location of the pancreas is associated with the incidence of pancreatic fistula after laparoscopic gastrectomy[J]. *Surg Endos*, 2016,30(12):5481
- [50] 赵志鸿,白志刚,李予闽.胃癌根治术后合并淋巴瘘 19 例临床分析[J].*中国普外基础与临床杂志*, 2011,18(11):1224
- [51] 詹利永,王敏.胃癌术后腹腔淋巴瘘的相关因素分析[J].*中国肿瘤临床*, 2004,31(6):326
- [52] Ji W P, Wang J, Song B, et al. Cause analysis and therapeutic methods of chylous leakage after pancreaticoduodenectomy[J]. *Saudi Med J*, 2014,35(11):1396
- [53] Lv S L, Wang Q, Zhao W Q, et al. A review of the postoperative lymphatic leakage[J].*Oncotarget*, 2017,8(40):69062
- [54] 邱卫明,罗来斌,车河龙,等.胃癌术后淋巴瘘的原因及处理[J].*临床合理用药杂志*,2013,6(3):98
- [55] Ushiku H, Hosoda K, Yamashita K, et al. A risk model for surgical site infection in the gastric cancer surgery using data of 790 patients[J].*Dig Surg*, 2015,32(6):472
- [56] Endo S, Tsujinaka T, Fujitani K, et al. Risk factors for superficial incisional surgical site infection after gastrectomy: analysis of patients enrolled in a prospective randomized trial comparing skin closure methods[J].*Gastric Cancer*, 2016,19(2):639
- [57] Kosuga T, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Clinical and surgical factors associated with organ/space surgical site infection after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer[J].*Surg Endosc*, 2017,31(4):1667
- [58] Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, et al. Prevalence of malnutrition among gastric cancer patients undergoing gastrectomy and optimal preoperative nutritional support for preventing surgical site infections[J].*Ann Surg Oncol*, 2015,22(Suppl 3):S778
- [59] Hayashi S, Fujii M, Takayama T. Prevention of postoperative small bowel obstruction in gastric cancer[J]. *Surg Today*, 2015, 45 : 1352
- [60] Inaba T, Okinaga K, Fukushima R, et al. Prospective randomized study of two laparotomy incisions for gastrectomy: midline incision versus transverse incision[J]. *Gastric Cancer*, 2004, 7:167
- [61] Shimizu K, Yoshida K, Hirai T, et al. Relation between surgical approach and postoperative ileus in gastric cancer (in Japanese with English abstract) [J]. *Jpn J Clin Surg*, 2003, 64:801
- [62] Yasunaga H, Horiguchi H, Kuwabara K, et al. Outcomes after laparoscopic or open distal gastrectomy for early-stage gastric cancer: a propensity-matched analysis[J]. *Ann Surg*, 2013, 257:640
- [63] Hasegawa S, Kunisaki C, Ono H, et al. Omentum-preserving gastrectomy for advanced gastric cancer: a propensity-matched retrospective cohort study[J].*Gastric Cancer*, 2013,16(3):383
- [64] Fujita J, Tsukahara Y, Ikeda K, et al. Evaluation of omentum preserving gastrectomy for advanced gastric cancer (in Japanese with

- English abstract) [J]. *Jpn J Gastroenterol*, 2003, 36:1151
- [65] Sugimachi K, Korenaga D, Tomikawa M, et al. Factors influencing the development of small intestinal obstruction following gastrectomy for early gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55:496
- [66] 巩宪霞. 胃癌根治性胃大部切除术后继发性肠梗阻的危险因素分析及护理对策[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(14):124
- [67] Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large-Scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(5):628
- [68] Nielsen J B, Pedersen A M, Gribsholt S B, et al. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(8):1562
- [69] Tanizawa Y, Tanabe K, Kawahira H, et al. Specific features of dumping syndrome after various types of gastrectomy as assessed by a newly developed integrated questionnaire, the PG SAS-45[J]. *Dig Surg*, 2016, 33(2):94
- [70] Tu R H, Lin J X, Zheng C H, et al. Complications and failure to rescue following laparoscopic or open gastrectomy for gastric cancer: a propensity-matched analysis[J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(5):2325
- [71] 王永超, 李强. 胃切除术后胃排空障碍危险因素的 Meta 分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(7):687
- [72] Kim K H, Kim M C, Jung G J. Risk factors associated with delayed gastric emptying after subtotal gastrectomy with Billroth-I anastomosis using circular stapler for early gastric cancer patients[J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 83(5):274
- [73] 刘德连, 张学伟, 吕方启. 胃癌术后胃瘫发生的影响因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(2):150

(2018-06-13 收稿)

(上接第 188 页)

- [27] Nam E H, Lee Y, Zhao X F, et al. ZEB2-Sp1 cooperation induces invasion by upregulating cadherin-11 and integrin alpha5 expression[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(2):302
- [28] Zu X, Zhong J, Tan J, et al. TGF-beta1 induces HMGA1 expression in human breast cancer cells: implications of the involvement of HMGA1 in TGF-beta signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(3):693
- [29] Lu J, Isaji T, Im S, et al. beta-Galactoside alpha2,6-sialyltransferase 1 promotes transforming growth factor-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(50):34627
- [30] Kuo T C, Tan C T, Chang Y W, et al. Angiopoietin-like protein 1 suppresses SLUG to inhibit cancer cell motility[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3):1082
- [31] Liu R, Zhi X, Zhou Z, et al. Mithramycin A suppresses basal triple-negative breast cancer cell survival partially via down-regulating Kruppel-like factor 5 transcription by Sp1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1138
- [32] Wu X G, Peng S B, Huang Q. Transcriptional regulation of breast cancer resistance protein[J]. *Yi Chuan*, 2012, 34(12):1529
- [33] Saha S, Mukherjee S, Mazumdar M, et al. Mithramycin A sensitizes therapy-resistant breast cancer stem cells toward genotoxic drug doxorubicin[J]. *Transl Res*, 2015, 165(5):558
- [34] Sankpal U T, Maliakal P, Bose D, et al. Expression of specificity protein transcription factors in pancreatic cancer and their association in prognosis and therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(22):3779
- [35] Liu X, Abdelrahim M, Abudayyeh A, et al. The nonsteroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid inhibits BT474 and SKBR3 breast cancer cell and tumor growth by repressing erbB2 expression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(5):1207
- [36] Chuang C W, Pan M R, Hou M F, et al. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 expression via AKT-mediated phosphorylation and activation of Sp1 in breast cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(2):341
- [37] Banerjee N, Talcott S, Safe S, et al. Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo: potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):21
- [38] Gu G, Barone I, Gelsomino L, et al. Oldenlandia diffusa extracts exert antiproliferative and apoptotic effects on human breast cancer cells through ERalpha/Sp1-mediated p53 activation[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(10):3363
- [39] Kang T H, Seo J H, Oh H, et al. Licochalcone A Suppresses Specificity Protein 1 as a Novel Target in Human Breast Cancer Cells[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12):4652
- [40] Zhu Y, Yao Z, Wu Z, et al. Role of tumor necrosis factor alpha-induced protein 1 in paclitaxel resistance[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25):3246

(2018-03-06 收稿)