doi:10.11659/jjssx.03E019079

·临床研究·

人工气胸对食管癌切除术患者围术期凝血-纤溶功能的影响

任运钦[1],李 坤[2],葛衡江[1],郑 菡[1],闫 红[1] (1.陆军军医大学大坪医院麻醉科,重庆 400042;2.陆军军医大学大坪医院胸外科,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 观察 CO_2 人工气胸对胸腹腔镜联合食管癌切除术患者围术期凝血-纤溶功能的影响。**方法** 选择2017年11月至2018年6月我院择期行胸腹腔镜联合食管癌切除术患者80例,随机分为 CO_2 人工气胸组(P组)和非 CO_2 人工气胸组(N组),每组40例,分别于麻醉前(T1)、人工气胸开始60 min后或单肺通气60 min后(T2)、人工气胸停止30 min后或双肺通气30 min后(T3)、术后第1天(T4)、第3天(T5)5个时间点测定患者组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)、血栓弹力图(TEG)、D_2-聚体(D-D)及血气分析。**结果** 与N组相比,P组于人工气胸开始60 min后(T2)pH值明显降低($P<0.05$),$PaCO_2$ 明显增高($P<0.05$),TEG测定R值和K值显著延长($P<0.05$),α角、MA值显著减小($P<0.05$),t-PA明显升高($P<0.05$);人工气胸结束30 min后,pH值、$PaCO_2$ 和t-PA逐渐恢复至术前水平($P>0.05$);术后第1天TEG测定R值、K值、α角、MA值恢复至术前水平($P>0.05$);2组术后D-D均显著升高($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CO_2 人工气腹建立后导致的呼吸性酸中毒可使患者术中凝血功能显著降低,纤溶功能增强,术后第1天恢复至术前水平。

[关键词] 食管癌手术;人工气胸;凝血-纤溶;胸腔镜;腹腔镜
[中图分类号] R655.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-03-16

Effect of artificial pneumothorax on perioperative coagulation-fibrinolysis in patients with esophagectomy

REN Yun-qin[1], LI Kun[2], GE Heng-jiang[1], ZHENG Han[1], YAN Hong[1] (1. Department of Anesthesiology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effect of CO_2 artificial pneumothorax on perioperative coagulation-fibrinolysis in patients undergoing thoracoscopic esophagectomy. **Methods** A total of 80 patients with thoracic-laparoscopic combined esophageal resection in our hospital from November 2017 to June 2018 were randomly divided into CO_2 artificial pneumothorax group (P group) and non-CO_2 artificial pneumothorax group (N group), 40 cases in each group. The patient's tissue plasminogen activator(t-PA), plasminogen activator inhibitor(PAI-1), thromboelastogram(TEG), Polymer (D-D) and blood gas analysis were measured at 5 time points included before anesthesia(T1), artificial pneumothorax 60 minutes or single lung ventilation 60 minutes(T2), artificial pneumothorax stop 30 minutes or double lung ventilation 30 minutes(T3), postoperative first day(T4) and postoperative third day(T5). **Results** Compared with the N group, the pH value of the P group was significantly decreased at T2 ($P<0.05$), the $PaCO_2$ was significantly increased ($P<0.05$), and the R and K values of the TEG were significantly prolonged ($P<0.05$), the angle and MA decreased significantly ($P<0.05$), t-PA increased significantly ($P<0.05$). After 30 minutes of artificial pneumothorax, the pH value, $PaCO_2$ and t-PA gradually recovered to the preoperative level($P>0.05$). On the first day after operation, the R value, K value, α angle and MA value of TEG were restored to the preoperative level($P>0.05$). The postoperative D-D was significantly increased in both groups($P<0.05$), but there was no statistically significant difference between two groups($P>0.05$). **Conclusion** Respiratory acidosis caused by the establishment of CO_2 pneumoperitoneum can significantly reduce the coagulation function of patients during the operation, enhance the fibrinolysis function, and return to the preoperative level on the first day after the operation.

Keywords: thoracoscopic esophagectomy; artificial pneumothorax; coagulation-fibrinolysis; thoracoscope; laparoscope

食管癌治疗的主要手段是外科手术切除,目前多采用胸腹腔镜联合切除的手术方式[1]。胸腔镜食管癌手术要求肺必须萎陷完全才能为术者提供宽敞视野,而肺的萎陷与术中通气方式密切相关[2]。目前术中主要通气方式有双腔支气管插管单肺通气和单腔气管插管 CO_2 人工气胸双肺通气法。双腔支气管插管单肺通气具有肺隔离完全等优势[3-4],但也存在较多局限:管径较粗不适合声门狭窄患者和儿童患者,插管难度较大,改变体位易移位,易发生通气/血流(V/Q)比失调致低氧血症,双腔支气管导管费用相对较高等[5]。而单腔气管导管插管双肺通气操作简便,气管导管无需插入支气管,对支气管黏膜损伤小,术中气道压力平稳,对血流动力学以及肺功能的影响较小,术后肺部并发症发生率低,并且 CO_2 人工气胸能充分暴露

[基金项目] 重庆市技术创新与应用示范项目(cstc2018jscx-msybX0131)
[通信作者] 闫 红,E-mail:cqyanhong@163.com

术野,有利于上纵隔淋巴结清扫[6-7]。目前关于 CO_2 人工气胸对患者影响的研究主要集中在呼吸和循环方面,CO_2 人工气胸对患者凝血-纤溶功能的影响鲜有报道。因此,本研究旨在明确 CO_2 人工气胸对食管癌切除术患者围术期凝血-纤溶功能的影响,评估患者术中及术后是否存在出血或血栓风险,为围术期管理提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为前瞻性研究,经本院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书,并且在临床试验注册中心注册(注册号 ChiCTR1800019004)。选择 2017 年 11 月至 2018 年 6 月我院择期行胸腹腔镜联合食管癌切除术的患者 80 例,其中男 52 例,女 28 例,年龄(60.06±7.13)岁。将患者随机分为 CO_2 人工气胸组(P 组)和非 CO_2 人工气胸组(N 组),每组 40 例。每组患者分别于麻醉前(T1)、人工气胸开始 60 min 后或单肺通气 60 min 后(T2)、人工气胸停止 30 min 后或双肺通气 30 min 后(T3)、术后第 1 天(T4)、第 3 天(T5)5 个时间点采集患者血液标本进行检测。

纳入标准:①术前胃镜检查病理确诊为食管鳞癌,TNM 分期不超过 T3a;②心肺功能、肝肾功能、凝血功能无明显异常;③术前 2 周未使用影响凝血功能的药物;④无急、慢性感染,无代谢或内分泌疾病;⑤ASA 分级Ⅱ~Ⅲ级。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者入室后常规监测心电图(ECG)、心率(HR)、无创袖带血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、体温(T),并在局麻下行右侧颈内静脉穿刺置管,左侧桡动脉穿刺置管,持续监测有创动脉血压(ABP)。所有患者均行全身麻醉,麻醉诱导成功后进行气管插管。P 组:可视喉镜引导下经口插入单腔气管导管(女 7.0#,男 7.5#)。N 组:纤支镜引导下经口插入左双腔支气管导管(女 35F,男 37F)。插管成功后连接麻醉机,并调节呼吸参数,P 组全程双肺通气,潮气量 8 mL/kg,呼吸频率 12 次/分,吸呼比(I∶E)为1∶2;N 组手术开始后行单肺通气,潮气量 6 mL/kg,呼吸频率 15 次/分,I∶E 为1∶2,胸腔操作前以及胸腔操作完成后均行双肺通气,潮气量 8 mL/kg,呼吸频率 12 次/分,I∶E 为1∶2。术中根据血流动力学调整液体治疗量以及麻醉深度,维持血压波动不超过术前的 20%。

1.2.2 人工气胸的建立 患者摆好体位,消毒铺巾,置入 Torch 后连接 CO_2 气腹机低速充气(12 L/min),维持胸内压 6~8 mmHg,使患侧肺萎陷。人工气胸持续胸腔操作完毕。

1.3 检测指标

动脉血气分析、血栓弹力图检测(TEG)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)、D-二聚体(D-D)、以及术中的出血量(称重法)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理。计数资料采用 χ^2 检验;所有计量资料数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用重复测量方差分析,各时间点两两比较采用 *Bonferroni* 法;组间比较采用多因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般情况比较

2 组患者年龄、性别、体质量、病理分期以及术中的出血量比较差异无统计学意义($P>0.05$),P 组手术时间明显缩短,2 组患者手术时间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般情况比较($n=40,\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	男/女(例)	体质量(kg)	病理分期(T1/T2/T3,例)	术中出血量(mL)	手术时间(min)
P 组	62.00±7.31	25/15	62.04±9.51	11/22/7	146.08±48.85	239.33±35.69
N 组	58.13±6.54	27/13	61.00±4.73	13/21/6	147.88±34.51	271.88±31.31
P	0.059	0.639	0.633	0.875	0.433	0.001

2.2 2 组患者不同时间点的血气分析比较

P 组患者在 CO_2 人工气胸开始 60 min 后 pH 值明显降低($P<0.05$),$PaCO_2$ 明显增高($P<0.05$),提示 CO_2 人工气胸开始后血 H^+ 水平显著增加;CO_2 人工气胸结束 30 min 后,pH 值和 $PaCO_2$ 很快恢复至术前水平($P>0.05$),术后第 1、3 天 pH 值、$PaCO_2$ 与术前相比差异无统计学意义($P>0.05$);N 组各个时间点 pH 值、$PaCO_2$ 与术前相比差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

2.3 2 组患者不同时间点的 TEG 比较

P 组患者在 CO_2 人工气胸开始 60 min 后 R 值明显延长($P<0.05$),提示凝血启动时间延长;K 值明显延长、α 角明显降低($P<0.05$),提示血凝块形成速率降低;MA 值明显降低($P<0.05$),提示血凝块强度降低;人工气胸结束 30 min 后 R 值、K 值、α 角和 MA 值有所恢复,但与麻醉前相比仍有差异($P<0.05$);术后第 1、3 天R 值、K 值、α 角和 MA 值恢复至术前水平;N 组 TEG 各参数各个时间点差异无统计学意义

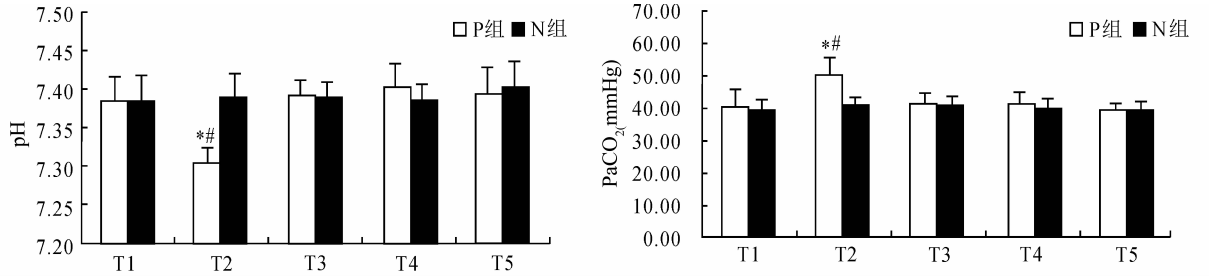
($P>0.05$),见图2。

2.4 2组患者不同时间点的t-PA、PAI-1比较

P组在CO_2人工气胸开始60 min后t-PA有所升高($P<0.05$),CO_2人工气胸结束30 min后逐渐恢复至术前水平,N组t-PA各个时间点差异无统计学意义($P>0.05$)。2组PAI-1各个时间点差异无统计学意义($P>0.05$),见图3。

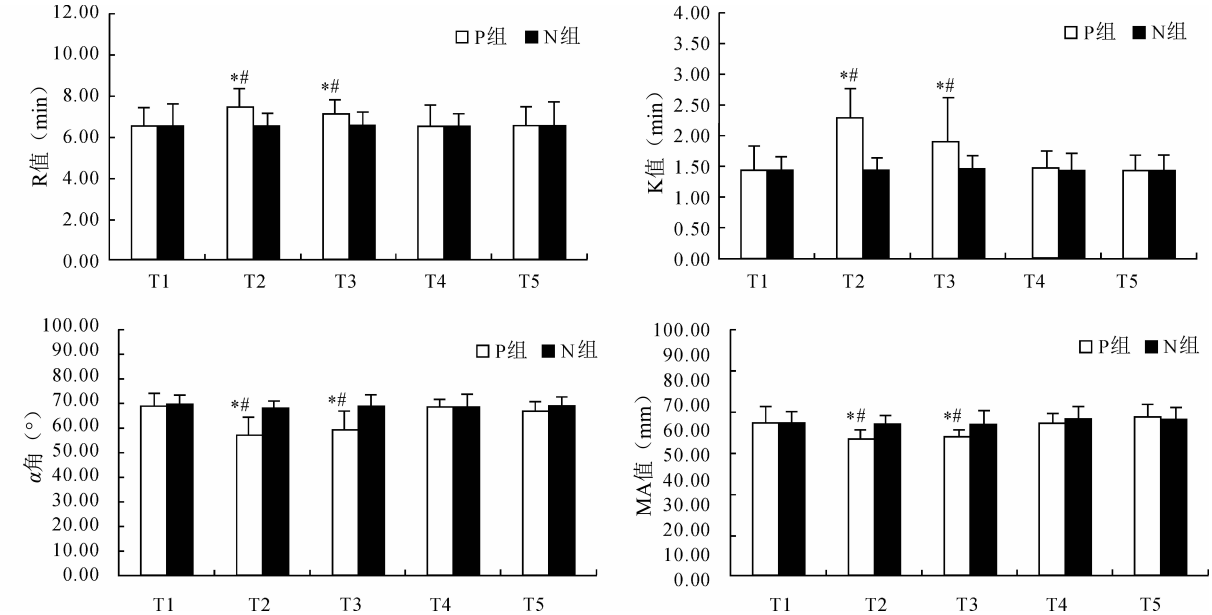
2.5 2组患者不同时间点的D-D比较

P组和N组术后第1、3天D-D均明显升高($P<0.05$),但是2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图4。



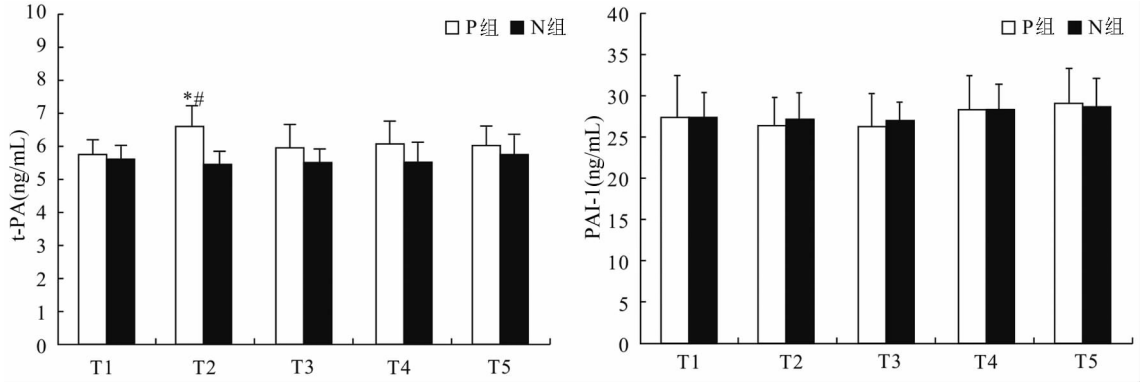
*:与N组比较,$P<0.05$;#:与T1比较,$P<0.05$

图1 2组患者不同时间点血气分析比较



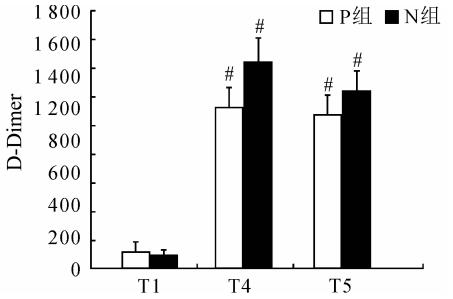
*:与N组比较,$P<0.05$;#:与T1比较,$P<0.05$

图2 2组患者不同时间点TEG比较



*:与N组比较,$P<0.05$;#:与T1比较,$P<0.05$

图3 2组患者不同时间点的t-PA、PAI-1比较



#:与 T1 比较,$P<0.05$

图 4 2 组患者不同时间点的 D-D 比较

3 讨论

3.1 人工气胸与高碳酸血症

本研究结果显示,CO_2 人工气胸建立期间,动脉血气变化明显,pH 值降低,$PaCO_2$ 升高,表现为呼吸性酸中毒和高碳酸血症,其中中高度高碳酸血症($PaCO_2$ > 50 mmHg)比例占 70%。Brock 等[8]对不同 CO_2 人工气胸压力对血流动力学影响的研究显示,虽然 CO_2 人工气胸对循环有一定的影响,但是 $PaCO_2$ 无明显变化。Sancheti 等[9]对比研究了 82 例单腔气管插管 CO_2 人工气胸双肺通气和双腔支气管插管单肺通气胸腔镜肺叶楔形切除术患者血流动力学的变化,同样表明在 CO_2 人工气胸建立期间 $PaCO_2$ 无明显变化。然而 Tran 等[10]的研究结果显示 $PaCO_2$ 升高,本研究结果与之相似。究其原因可能是:①CO_2 在人体内的弥散速度是 O_2 的 25 倍,吸收比较快;②食管癌手术创面较大,且 CO_2 人工气胸期间胸腔内 CO_2 压力成正压,增加了 CO_2 吸收入血的速度;③本研究限定了呼吸参数,但均在允许性高碳酸血症范围内,符合保护性肺通气策略。

3.2 高碳酸血症对凝血功能的影响

多项研究已经证实酸中毒是引起凝血功能障碍的重要影响因素之一,但是其具体机制目前仍不明确[11-14]。凝血的实质是凝血因子激活,使凝血酶原转变成凝血酶,纤维蛋白原在凝血酶的作用下转化为纤维蛋白,血小板激活,通过黏附和聚集与纤维蛋白形成血凝块的过程。血凝块作为凝血过程的最终产物,其的生成速率与稳定性是影响凝血功能的重要因素。TEG 可反映凝血 - 纤溶的全过程,可以对凝血因子、血小板、纤维蛋白原及纤溶过程做出快速、全面地评估,其中 R 值反映在凝血因子的作用下最初的血凝块形成的时间,K 值与 α 角反映纤维蛋白原和血小板的共同作用下血凝块形成的速率,MA 值反映血凝块的最大强度,主要受血小板数量和功能(20%)以及纤维蛋白(80%)的影响。本研究中,P 组在 CO_2 人工气胸开始 60 min 后 R 值明显延长,凝血启动时间延长,提示凝血功能降低;K 值明显延长、α 角明显降低,血凝块形成速率下降,表明纤维蛋白原功能降低,可见 P 组患者血凝块的合成受到抑制,其原因可能是促进血凝块形成的凝血酶受到了体内酸性环境的影响。Meng 等[15]在研究 pH 值对凝血功能影响的实验中证实,当 pH 值为 7.0 时,凝血酶原激活的速率会降低 55% ~70%;Martini 等[16]则通过测量不同时间点血浆凝血酶 - 抗凝血酶Ⅲ复合物含量的改变,发现在酸中毒时凝血酶生成的速率明显降低。由此可见,酸中毒使凝血酶的生成速率降低,导致患者凝血功能降低。此外,P 组在 CO_2 人工气胸开始 60 min 后 MA 值明显降低,提示纤维蛋白原和血小板聚集功能有所下降,其原因可能是酸性环境时血小板功能异常,导致血小板与纤维蛋白的交联强度降低,从而使血凝块强度减弱。有研究显示,酸中毒时血小板的内部结构和形状将会改变,失去伪足,变成球状,其止血功能将会降低[17]。本研究显示,人工气胸结束后 30 min,由于 $PaCO_2$ 和 pH 值恢复至麻醉前水平,相应的 R 值、K 值、α 角和 MA 值也有所恢复,但与麻醉前仍有差异,直到术后第 1 天才恢复至术前水平。以上研究表明,随着体内酸性环境的纠正,凝血功能也逐渐得到改善,但酸性环境对凝血功能的影响可持续一定的时间。有研究显示,当酸中毒已经发生后再对 pH 值进行纠正,并不能完全逆转酸中毒对凝血功能造成的损害[18-19]。

3.3 高碳酸血症对纤溶系统的影响

t-PA 主要由内皮细胞合成和释放,广泛存在于机体的各个组织中,是纤溶系统中调节纤溶活性的重要指标。t-PA 激活纤溶酶原使其转变成有活性的纤溶酶溶解血栓,防止体内血栓形成,t-PA 升高,常见于原发性纤溶亢进。D-D 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,主要反映纤维蛋白溶解功能,D-D 的含量变化可作为体内高凝状态和纤溶亢进的标志,D-D 升高常见于继发性纤溶亢进。本研究中,P 组在 CO_2 人工气胸开始 60 min 后 t-PA 明显升高,提示在 CO_2 人工气胸建立中,酸中毒以及胸腔内血管和肺组织受压使内皮细胞损伤释放 t-PA,导致原发性纤溶亢进。Abdel-razeq 等[20]对腹腔镜手术与开腹手术进行比较,结果也证实腹腔镜手术二氧化碳气腹可导致血管壁的损伤,血管内皮细胞释放凝血纤溶因子,改变机体的凝血系统。CO_2 人工气胸结束 30 min 后 t-PA 逐渐降低,于术后第 1 天恢复至术前水平,可能原因是随着高碳酸血症的纠正以及胸腔内正压的解除,t-PA 释放减少。2 组患者术后 D-D 均升高,但是组间比较差异无统计学意义,可能是由于 2 组均存在手术时间长、创伤大、手术创面微血栓形成、术后炎症反应以及肿瘤细胞对凝血系统的影响等因素所致[21-23]。

综上所述,CO_2 人工气胸建立后导致的呼吸性酸中毒使患者出现凝血功能降低和纤溶功能增强,可能会增加术中出血的潜在风险,外科医生需彻底止血,术中适当使用止血药。术后第 1 天凝血-纤溶功能恢复至术前水平,为防止深静脉血栓形成,术后第 2 天应常规使用抗凝药。本研究仍需解决的问题及不足之处:人工气胸建立期间 $PaCO_2$ 维持在一个允许性高碳酸血症范围(50~55 mmHg),明显高于非 CO_2 人工气胸组,此时患者处于一个低凝及纤溶增强的阶段,虽然与非 CO_2 人工气胸组相比出血量无明显差异,但人工气胸组可能存在增加出血倾向的风险,这些问题是否可以通过调整呼吸参数,比如潮气量或呼吸频率等措施来解决或优化,值得进一步探究。

[参考文献]

[1] 张博友,耿 庆. 全胸腹腔镜食管癌根治术与加速康复食管外科[J]. 世界华人消化杂志,2016,24(33):4423-4429. doi:10.11569/wcjd.v24.i33.4423.

[2] Kawakubo H,Takeuchi H,Kitagawa Y. Current status and future perspectives on minimally invasive esophagectomy[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg,2013,46(4):241-248. doi:10.5090/kjtcs.2013.46.4.241.

[3] Mcgrath B,Tennuci C,Lee G. The history of one-lung anesthesia and the double-lumen tube[J]. J Anesth Hist,2017,3(3):76. doi:10.1016/j.janh.2017.05.002.

[4] Wanathawthorne A,Stubblefield J,Lynch I,et al. Successful use of a double lumen endotracheal tube and bronchial blocker for lung isolation in pulmonary mucormycosis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2019,33(3):776-780. doi:10.1053/j.jvca.2018.03.011.

[5] Purohit A,Bhargava S,Mangal V,et al. Lung isolation,one-lung ventilation and hypoxaemia during lung isolation[J]. Indian J Anaesth,2015,59(9):606-617. doi:10.4103/0019-5049.165855.

[6] Lin M,Shen Y,Wang H,et al. A comparison between two lung ventilation with CO_2 artificial pneumothorax and one lung ventilation during thoracic phase of minimally invasive esophagectomy[J]. J Thorac Dis,2018,10(3):1912. doi:10.21037/jtd.2018.01.150.

[7] Caso R,Kelly CH,Marshall MB. Single lumen endotracheal intubation with carbon dioxide insufflation for lung isolation in thoracic surgery[J]. Surg Endosc,2018. doi:10.1007/s00464-018-06614-9.

[8] Brock H,Rieger R,Gabriel C,et al. Haemodynamic changes during thoracoscopic surgery the effects of one-lung ventilation compared with carbon dioxide insufflation[J]. Anaesthesia,2000,55(1):10-16. doi:10.1046/j.1365-2044.2000.01123.x.

[9] Sancheti MS,Dewan BP,Pickens A,et al. Thoracoscopy without lung isolation utilizing single lumen endotracheal tube intubation and carbon dioxide insufflation[J]. Ann Thorac Surg,2013,96(2):439-444. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.060.

[10] Tran DTT,Badner NH,Nicolaou G,et al. Arterial pCO_2 changes during thoracoscopic surgery with CO_2 insufflation and one lung ventilation[J]. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth,2010,2(3):191-197.

[11] White H,Bird R,Sosnowski K,et al. An in vitro analysis of the effect of acidosis on coagulation in chronic disease states-a thromboelastograph study[J]. Clin Med (Lond),2016,16(3):230-234. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-230.

[12] Lv X,Mao Y,Qin Z. Evaluation for effects of severe acidosis on hemostasis in trauma patients using thrombelastography analyzer[J]. Am J Emerg Med,2018,36(8):1332. doi:10.1016/j.ajem.2017.12.037.

[13] Gissel M,Brummel-Ziedins KE,Butenas S,et al. Effects of an acidic environment on coagulation dynamics[J]. J Thromb Haemost,2016,14(12):2001-2010. doi:10.1111/jth.13418.

[14] Shenkman B,Budnik I,Einav Y,et al. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution,fibrinolysis,acidosis and hypothermia:Impact on blood coagulation and platelet function[J]. J Trauma Acute Care Surg,2016,82(2):287. doi:10.1097/TA.0000000000001282.

[15] Meng ZH,Wolberg AS,Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa:implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients[J]. J Trauma,2003,55(5):886-891. doi:10.1097/01.TA.0000066184.20808.A5.

[16] Martini WZ,Pusateri AE,Uscilowicz JM,et al. Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine[J]. J Trauma,2005,58(3):1002-1010. doi:10.1097/01.TA.0000156246.53383.9F.

[17] Kashuk JL,Moore EE,Sawyer M,et al. Postinjury coagulopathy management:goal directed resuscitation via POC thrombelastography[J]. Ann Surg,2010,251(4):604-614. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d3599c.

[18] Martini WZ,Dubick MA,Pusateri AE,et al. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? [J]. J Trauma,2006,61(1):99-106. doi:10.1097/01.ta.0000215574.99093.22.

[19] Martini WZ,Dubick MA,Wade CE,et al. Evaluation of tris-hydroxymethylaminomethane on reversing coagulation abnormalities caused by acidosis in pigs[J]. Crit Care Med,2007,35(6):1568-1574. doi:10.1097/01.CCM.0000266682.74602.6A.

[20] Abdelrazeq AS,Dwaik MA,Aldoori MI,et al. Laparoscopy-associated portal vein thrombosis:description of an evolving clinical syndrome[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2006,16(1):9-14. doi:10.1089/lap.2006.16.9.

[21] Mantziari S,Gronnier C,Pasquer A,et al. Incidence and risk factors related to symptomatic venous thromboembolic events after esophagectomy for cancer[J]. Ann Thorac Surg,2016,102(3):979-984. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.03.093.

[22] Kato F,Takeuchi H,Matsuda S,et al. Incidence of and risk factors for venous thromboembolism during surgical treatment for esophageal cancer:a single-institution study[J]. Surg Today,2015,46(4):1-8. doi:10.1007/s00595-015-1196-1.

[23] Marshall-Webb M,Bright T,Price T,et al. Venous thromboembolism in patients with esophageal or gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. Dis Esophagus,2016,30(2):1-7. doi:10.1111/dote.12516.

(编辑:左艳芳)