

血栓弹力图在食管癌患者围手术期检测中的意义

庞景灼¹, 巫国勇², 叶敏¹, 庞文广¹, 张世超¹, 蔡成杰¹

(1. 江门市中心医院胸外科, 广东 江门 529030; 2. 中山大学第一附属医院胸外科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】应用血栓弹力图(TEG)检测食管癌患者围手术期各个阶段的凝血功能, 了解食管癌围手术期凝血功能的变化规律。指导术后抗凝或止血治疗。【方法】选取2017年5月至2019年5月期间在江门市中心医院确诊为食管癌并行手术治疗的60例患者为手术组, 另选取60例健康体检者为正常对照组, 通过对正常对照组、手术组术前1 d、术后第1天、术后第7天的血标本进行血栓弹力图检测, 分析食管癌围手术期凝血功能的变化。【结果】手术组术前和正常对照组比较, TEG参数R、K、LY30值减小, Angle、MA、CI值增大, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术组术后1天和正常对照组比较, TEG参数R、K值明显减小, Angle、MA、CI值明显增大, 差异有统计学意义($P < 0.01$), LY30值减小, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术组术后1 d和手术组术前1 d比较, TEG参数R、K值减小, LY30、Angle、MA、CI值增大, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。手术组术后7 d和术后1 d比较, TEG参数R、K值减小, MA、CI值增大, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】食管癌患者术前、术后均表现为高凝状态。手术和麻醉并没有明显改变食管癌的凝血状态。在术后恢复过程中, 血液高凝状态会更明显。

关键词: 食管癌; 血栓弹力图; 高凝状态

中图分类号: R655 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2020)06-0975-06

Clinical Significance of the Application of Thrombelastogram in Perioperative Detection of Esophageal Cancer Patients

PANG Jing-zhuo¹, WU Guo-yong², YE Min¹, PANG Wen-guang¹, ZHANG Shi-chao¹, CAI Cheng-jie¹

(1. Department of Thoracic Surgery, Central Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529030, China; 2. Department of Thoracic Surgery, The First Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: WU Guo-yong; E-mail: guoyongwu2003@yahoo.com

Abstract: 【Objective】Thrombelastogram (TEG) was used to detect the blood clotting function of patients with esophageal cancer in each stage of perioperative period, so as to understand the change pattern of blood clotting function in patients with esophageal cancer during perioperative period, and to guide the postoperative anticoagulation or hemostasis treatment. 【Methods】Sixty patients diagnosed with esophageal cancer who underwent surgical treatment between May 2017 and May 2019 in Jiangmen Central Hospital were selected as the experimental group, and 60 cases of healthy physical examination were selected as the normal control group. By contrasting with the normal control group, results of blood sample testing for the experimental group 1 day before, 1 day after operation, and the 7th day postoperative thrombosis elastic figure were used to analyze the change of the esophageal perioperative blood coagulation function. 【Results】Compared with the control group before surgery, the TEG parameters R, K and LY30 decreased, and Angle, MA and CI increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the normal control group after surgery, the R and K values of TEG parameters in the experimental group decreased significantly, while Angle, MA and CI values increased significantly, with statistically significant differences ($P < 0.01$), and LY30 values decreased, with statistically significant

收稿日期: 2020-05-19

基金项目: 江门市医疗卫生科技计划(2017A2052)

作者简介: 庞景灼, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 胸外科, E-mail: pjz82@163.com; 巫国勇, 通信作者, 教授, 硕士生导师, E-mail: guoyongwu2003@yahoo.com

differences ($P < 0.05$). Compared with the experimental group before and after surgery, the TEG parameters R and K decreased, and the values of LY30, Angle, MA and CI increased, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). Seven days after the operation and 1 day after the operation, the values of R and K of TEG decreased, and the values of MA and CI increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). 【Conclusion】 All patients with esophageal cancer presented hypercoagulability before and after operation. Surgery and anesthesia did not significantly change the coagulation status of esophageal cancer. In the postoperative recovery process, the hypercoagulable state will be more obvious.

Key words: esophageal cancer; thrombelastogram; hypercoagulability

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(6): 975-980]

食管癌是胸部最常见的消化道恶性肿瘤。约1%~8%的恶性肿瘤患者并发深静脉血栓^[1]。食管癌的手术创伤大,患者术后卧床时间长,更容易导致血栓形成。传统的凝血功能检测不能很好的预测血栓栓塞事件^[2]。血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)检测简便、快捷,能够很好反映机体的凝血状况^[3]。本研究通过对健康体检、食管癌术前、食管癌术后进行血栓弹力图检测,通过各组间的对比分析,评估食管癌患者围手术期凝血功能变化,提高食管癌手术的安全性和降低术后血栓栓塞的并发症。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2017年5月至2019年5月期间在江门市中心医院确诊为食管癌并顺利进行手术的60例患者为手术组。本研究经医院伦理委员会讨论同意,并征得患者家属签字同意。入组标准:①术前经胃镜活检确诊为食管癌。②患者术前检查及检验排除血液系统疾病、严重肝肾功能不全、糖尿病。③无血栓栓塞史,术前行下肢静脉彩超排除下肢静脉血栓。④未接受过放疗或化疗。⑤两周内未服用抗凝、止血、非甾体抗炎药。排除标准:①术中或术后出血,需输血或使用止血药。②术后出现严重肺栓塞或脑梗塞,需要使用溶栓或抗凝治疗。③既往有其他肿瘤病史。

1.2 麻醉和手术方法

所有患者均接受相同的麻醉药物和麻醉方法。采用咪达唑仑、舒芬太尼、罗库溴铵、丙泊酚进行全身麻醉诱导,插双腔气管插管。术中持续输注丙泊酚、瑞芬太尼,间断给予舒芬太尼、罗库溴铵。术中液体补充采用复方乳酸林格氏液、体积分数6%羟乙基淀粉。体温维持在36℃~37℃。

手术方法采用经左颈、右胸、腹部3切口或经右胸、腹部2切口手术,手术采用胸腹腔镜进行。

1.3 研究方法

手术组的患者于术前1 d、术后第1天、术后第7天清晨抽取空腹新鲜静脉血3 mL,1 h内进行TEG测定。术后第7天进行双下肢静脉彩超检查,了解有无下肢静脉血栓形成。正常对照组的健康体检者于体检当天清晨抽取空腹新鲜静脉血3 mL,1 h内进行TEG测定。TEG检测方法:采用美国Haemoscope 5000 series血栓弹力图仪检测。取血标本1.2 mL加入含高岭土激活剂的管瓶中,上下颠倒5次进行激活,取激活后的液体0.36 mL注入测定杯中,设定温度为37℃,设定测定杯旋转角度为4度45分,每周期持续时间为10 s。经电脑收集及软件处理,得到TEG图像及TEG各个参数值反应时间(reaction time, R),血块形成动力学时间(kinetics time, K), α 角(Angle, α),最大强度(maximum amplitude, MA),凝血综合指数(coagulation index, CI)和30 min纤维蛋白溶解度(lysis percent at 30 min, LY30)。

1.4 统计学方法

用SPSS 18.0对数据进行统计学处理分析,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示,两个均数向量的比较采用 T^2 检验(Hotelling's T^2 -squared test),组内前后比较采用配对 t 检验,两组比较用 t 检验。不符合正态分布的计量资料或方差不齐时,两组比较用秩和检验。两组计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

正常对照组60例来源于体检中心检查正常的健康人群。两组间在性别、年龄、体质量指数等比较,差异均无统计学意义(表1)。

表1 手术组和正常对照组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the experimental and the normal control group ($\bar{x} \pm s, n$)

Items	Experimental group ($n_1 = 60$)	Normalcontrol group ($n_2 = 60$)	χ^2/t	P
Male	38	42	0.600	0.439
Female	22	18		
Age/years	56.8 ± 6.3	54.9 ± 7.0	1.563	0.121
BMI index	22.3 ± 6.1	23.2 ± 5.2	0.870	0.386

2.1 手术组术前1天和正常对照组TEG参数的比较

手术组术前1 d和正常对照组比较, T^2 检验结果: $F = 4.747, P < 0.01$ 。TEG参数R、K、LY30值减小, Angle、MA、CI值增大, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表2)。

表2 手术组术前1天和正常对照组TEG参数的比较

Table 2 Comparison of TEG parameters between the experimental group on the 1st day before surgery and the normal control group ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Items	NC group	1d BS group	t	P
R/min	6.3 ± 1.8	5.6 ± 1.6	2.251	0.026
K/min	2.03 ± 0.56	1.72 ± 0.82	2.418	0.017
Angle/°	66.8 ± 4.4	68.7 ± 5.7	2.044	0.043
MA/mm	63.2 ± 4.2	65.3 ± 5.0	2.491	0.014
LY30/%	0.71 ± 0.53	0.51 ± 0.42	2.291	0.024
CI	1.43 ± 0.51	1.74 ± 0.85	2.422	0.017

R: reaction time; K: clot kinetics; MA: maximum amplitude; LY30: lysis at 30 min; CI: coagulation index. NC group: normalcontrol group ($n = 60$); 1d BS group: the 1st day before surgery group ($n = 60$). Hotelling's T^2 -squared test; $F = 4.747, P < 0.01$.

2.2 手术组术后第1天和正常对照组TEG参数的比较

手术组术后1 d和正常对照组比较, T^2 检验结果: $F = 10.270, P < 0.01$ 。TEG参数R、K值明显减小, Angle、MA、CI值明显增大, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), LY30值减小, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表3)。

2.3 手术组术后第1天和手术组术前第1天TEG参数的比较

手术组术后1 d和手术组术前1 d比较, T^2 检验结果: $F = 0.736, P > 0.05$ 。TEG参数R、K值减

小, LY30、Angle、MA、CI值增大, 但差异没有统计学意义 ($P > 0.05$; 表4)。

表3 手术组术后1天和正常对照组TEG参数的比较

Table 3 Comparison of TEG parameters between the experimental group the 1st day after surgery and the normal control group ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

	NC group	1d AS group	t	P
R/min	6.3 ± 1.8	5.3 ± 1.3	3.489	0.001
K/min	2.03 ± 0.56	1.63 ± 0.78	3.227	0.002
Angle/°	66.8 ± 4.4	70.1 ± 5.3	3.711	< 0.001
MA/mm	63.2 ± 4.2	65.7 ± 3.8	3.478	0.001
LY30/%	0.71 ± 0.53	0.52 ± 0.48	2.058	0.042
CI	1.43 ± 0.51	1.86 ± 0.71	3.810	< 0.001

R: reaction time; K: clot kinetics; MA: maximum amplitude; LY30: lysis at 30 min; CI: coagulation index. NC group: normalcontrol group ($n = 60$); 1d AS group: the 1st day after surgery group ($n = 60$). Hotelling's T^2 -squared test; $F = 10.270, P < 0.01$.

表4 手术组术后第1天和手术组术前第1天TEG参数的比较

Table 4 Comparison of TEG parameters between the experimental group on the 1st day after surgery and the experimental group on the 1st day before surgery ($\bar{x} \pm s, n = 60$)

	1d AS group	1d BS group
R/min	5.3 ± 1.3	5.6 ± 1.6
K/min	1.63 ± 0.78	1.72 ± 0.82
Angle/°	70.1 ± 5.3	68.7 ± 5.7
MA/mm	65.7 ± 3.8	65.3 ± 5.0
LY30/%	0.52 ± 0.48	0.51 ± 0.42
CI	1.86 ± 0.71	1.74 ± 0.85

R: reaction time; K: clot kinetics; MA: maximum amplitude; LY30: lysis at 30 min; CI: coagulation index. 1d AS group: the 1st day after surgery group ($n = 60$); 1d BS group: the 1st day before surgery group ($n = 60$); Hotelling's T^2 -squared test; $F = 0.736, P > 0.05$

2.4 手术组术后第7天和手术组术后第1天 TEG 参数的比较

术后7 d和术后1 d比较, T^2 检验结果: $F = 8.647, P < 0.01$ 。TEG参数R、K值减小, MA、CI值增大, 差异有统计学意义($P < 0.05$), LY30(%)值减小、Angle值增大, 差异无统计学意义($P > 0.05$; 表5)。

2.5 食管癌围手术期下肢静脉血栓发生率

所有入组病人术前均行双下肢彩超检查, 排除下肢静脉血栓形成。术后第7天行下肢彩超, 发现有8例患者下肢静脉有血栓形成。下肢静脉血栓发生率为 $8/60 = 13.33\%$ 。

3 讨论

凝血是一系列凝血因子参与的酶促反应的动态过程。传统的凝血功能检查不能很好反应机体的凝血状态, 对血栓栓塞事件预测价值低。血栓弹力图能反应血液凝固动态变化, 能综合反应患者体内的凝血状态。目前广泛应用于手术^[4]、输血^[5]、抗凝治疗^[6]等多个领域。TEG检测相关参数及意义: ①R值: 血样开始检测到初始血凝块形成所需要的时间。凝血功能增强时, R值缩小。R值主要受凝血因子和抗凝剂影响。②K值: 从血凝块开始形成到血凝块达到一定强度(MA振幅20 mm)所需的时间。功能增强时, K值缩小。K值主要受纤维蛋白原功能及水平的影响。③Angle: 血凝块形成点至描记图最大弧度所做切线与水平线的夹角。反应纤维蛋白快形成的速

度。④MA值: 描记图的最大幅度, 反应血凝块最大强度, 主要取决血小板的数量及功能。功能增强时, MA值增加。⑤LY30: MA值出现后30 min时的振幅占MA的百分数, 反应纤溶状态。⑥CI值: 以R、K、Angle、MA值为基础来描述总体凝血状态。CI正常介于-3~+3之间。小于-3, 考虑低凝状态。大于+3, 考虑高凝状态。

研究^[7]表明恶性肿瘤的患者常表现为血液高凝状态, 容易出现血栓栓塞事件。食管癌是胸部最常见的消化道恶性肿瘤。本研究中, 食管癌术前组和正常对照组TEG参数的对比中, 食管癌组R、K值减小, Angle、MA值、CI值增大, 表明食管癌患者相对于健康正常人表现为高凝状态。和国内外学者相关研究结果一致^[8-9]。人们知道癌症和血栓形成之间的联系已经超过一个半世纪了。然而, 这种关联背后的机制还没有完全被描述出来。恶性肿瘤呈高凝状态可能是多种因素导致的。恶性肿瘤患者血浆纤维蛋白原和凝血因子相对增高; 肿瘤细胞可诱导ADP的产生, 激活前列腺素代谢, 促进血小板聚集; 肿瘤本身可表达大量促凝血因子, 提高凝血酶活性; 肿瘤细胞侵犯血管, 引起血管内皮损伤, 激活凝血系统^[10]。本研究中, 和正常对照组相比, 食管癌患者血栓弹力图R值减小, 说明食管癌患者凝血因子数量增多或功能增强; K值减小, Angle增大, 说明纤维蛋白原增多或功能增强; MA值增大, 说明血小板数量增加或功能增强。这也支持上述原因分析。有报道认为食管癌患者高凝状态可以促进肿瘤复发转移。恶性

表5 手术组术后第7天和手术组术后第1天 TEG 参数的比较

Table 5 Comparison of TEG parameters between the experimental group on the 7th day after surgery and the experimental group on the 1st day after surgery [M(P₂₅-P₇₅), n = 60]

	7d AS group	1d AS group	Z	P
R/min	3.45(3.10 ~ 6.00)	4.90(4.53 ~ 5.48)	-3.722	<0.001
K/min	0.95(0.80 ~ 1.90)	1.30(1.10 ~ 2.38)	-3.026	0.002
Angle/°	72.30(67.75 ~ 75.18)	70.80(66.23 ~ 74.05)	-1.438	0.150
MA/mm	68.10(64.50 ~ 70.93)	66.10(63.90 ~ 68.10)	-2.673	0.008
LY30/%	0.30(0.10 ~ 0.70)	0.45(0.10 ~ 0.78)	-0.371	0.711
CI	2.30(1.50 ~ 2.90)	1.80(1.40 ~ 2.48)	-2.114	0.034

R: reaction time; K: clot kinetics; MA: maximum amplitude; LY30: lysis at 30 min; CI: coagulation index. 7d AS group: the 7th day after surgery group; 1d AS group: the 1st day after surgery group; Hotelling's T^2 -squared test, $F = 8.647, P < 0.01$.

肿瘤分期越晚,血液高凝状态越明显^[11]。

在本研究中,食管癌术后1 d与对照组相比较,食管癌术后组,R、K值缩小,Angle、MA值、CI值增大,表明食管癌术后患者相对于健康正常人仍表现为高凝状态。这和国内学者在胃癌中的研究结果一致^[12],国内研究者沈裕厚等通过比较胃癌术后第3天和正常对照组的TEG指标,发现胃癌术后第3天的R、K值缩小,Angle、MA值、CI值增大。肿瘤被切除后,患者的血液高凝状态并不会马上恢复到和正常人群一样,术后患者相对于健康正常人仍表现为高凝状态。本研究中,食管癌术后1 d与术前1 d比较,TEG参数中R、K值减小,LY30、Angle、MA、CI值增大,但差异没有统计学意义($P > 0.05$)。在术前1 d至术后1 d这段时间里,患者主要经历了麻醉和手术。这表明经过手术和麻醉,食管癌术后患者的凝血状态和术前相比并没有明显的变化。这和国外学者Einersen^[13]的研究结果相同。本研究中,术后7 d和术后1 d比较,TEG参数R、K值减小,MA、CI值增大,差异有统计学意义($P < 0.05$)。理论上来说,肿瘤切除后,随着肿瘤因素影响的减小,血液会从高凝状态慢慢向正常凝血状态恢复。但本研究结果显示食管癌术后恢复过程中,血液高凝状态并没有改善,反而继续加重。这可能和以下因素有关。食管手术创伤导致静脉淤血,血管内皮损伤,促进血液凝固,使机体血液处于高凝状态。另外,术后患者活动减少,血流缓慢,也容易使机体处于高凝状态。食管癌患者术后均留置深静脉管,术后进行静脉营养,容易损伤血管内皮,促进血液向高凝状态发展。传统的观念认为,食管癌手术后为减少术后出血的并发症,术后需采用止血药。但现在这种观念已被颠覆。目前食管癌手术多采

用胸腹腔镜操作,腔镜下对出血的观察更加准确,且随着超声刀等能量器械的出现和改进,术中止血更加确切。术后出血的情况越来越少。本研究的结果,也推翻了这种观念。在本研究中,食管癌术后仍处于高凝状态,随着患者的恢复,高凝状态会越来越明显。60例患者中,围手术期出现下肢静脉血栓有8例,下肢静脉血栓发生率为13.33%。所以术后使用止血药物会加重高凝状态,会提高血栓栓塞事件的发生率,甚至危及生命。术后常规使用止血药物是弊大于利。

针对食管癌患者围手术期出现的高凝状态,如何采取有效的措施来降低高凝状态,预防深静脉血栓形成及肺栓塞,是临床医生面临的问题。有研究表明,恶性肿瘤患者术后应用抗凝治疗,可有效减少静脉血栓的发生^[14]。也有报道认为,应用活血化瘀的中成药物如丹参、川穹嗪、苦参碱等可改善恶性肿瘤患者的高凝状态^[15]。国外有研究推荐肿瘤外科手术患者从术前2~12 h开始预防性抗凝治疗^[16],但这些研究是基于腹部及妇科肿瘤外科手术患者。对于食管癌来说,术前预防性抗凝治疗能否降低术后静脉血栓的发生,是否增加术后出血的风险,目前尚未有统一意见。目前尚未有食管癌围手术期预防性抗凝安全性与有效性的数据。关于抗凝治疗的最佳时机的选择,仍需进一步研究和探讨。

综上所述,动态监测围手术期食管癌患者的TEG,可全面反映患者的凝血状态。食管癌患者和健康人群相比,血液呈高凝状态。经过麻醉和手术后,食管癌患者和健康人群相比,血液仍呈高凝状态,但和术前相比,凝血状态改变不明显。在术后恢复过程中,食管癌患者血液高凝状态会更加明显。

参考文献:

- [1] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1712-1723.
- [2] David JS, Imhoff E, Parat S, et al. Use of thrombelastography to guide posttraumatic hemostatic therapy: more coagulation factor concentrates and less allogenic blood transfusion [J]. *Transfus Clin Biol*, 2016, 23(4): 205-211.
- [3] Bisehof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(2): 131-137.
- [4] Nakajima T, Kato H, Mathis BJ, et al. TEG improves anticoagulation management during cardiopulmonary bypass complicated by antiphospholipid syndrome [J]. *J Card Surg*, 2020, 35(6): 1354-1356.
- [5] Thai C, Oben C, Wagener G, et al. Coagulation,

- hemostasis, and transfusion during liver transplantation [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2020, 34 (1): 79-87.
- [6] Kopytek M, Zabczyk M, Natorska J, et al. Effects of direct oral anticoagulants on thromboelastographic parameters and fibrin clot properties in patients with venous thromboembolism [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 71(1): 47-53.
- [7] Nasser NJ, Fox J, Agbarya A, et al. Potential mechanisms of cancer-related hypercoagulability [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 566.
- [8] 颜文龙, 卢兆桐, 王丽, 等. 食管癌患者血栓弹力图检测及临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(4): 631-633.
Yan WL, Lu ZT, Wang L, et al. Thromboelastin detection and clinical significance in patients with esophageal cancer [J]. *J Prat Med*, 2015, 31(4): 631-633.
- [9] Amirkhosravi A, Bigsby G 4th, Desai H, et al. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 510-517.
- [10] Thorson CM, Van Haren RM, Ryan ML, et al. Pre-existing hypercoagulability in patents undergoing potentially curative cancer resection [J]. *Surgery*, 2013, 155(1): 130-137.
- [11] Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(4): 933-952.
- [12] 沈裕厚, 谢振斌, 岳爱民, 等. 血栓弹力图在胃癌患者围手术期监测中的意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(5): 199-203.
Shen YH, Xie ZB, Yue AM, et al. The significance of thromboelastography in the perioperative period of gastric cancer patients [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2016, 43(5): 199-203.
- [13] Einersen PM, Moore EE, Chapman MP, et al. Rapid thromboelastography thresholds for goal-directed resuscitation of patients at risk for massive transfusion [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(1): 114-119.
- [14] Patel T, Iglesias DA, et al. Venous thromboembolism treatment and prevention in cancer patients: can we use pills yet? [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(5): 43.
- [15] 樊淑梅, 任宝军, 翟英姬. 丹参注射液对胃癌术后患者血液高凝状态的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(21): 2535-2538.
Fan SM, Ren BJ, Zhai YJ. Effect of salvia injection on hypercoagulability of patients after operation for gastric carcinoma [J]. *Chin J New Drugs*, 2012, 21(21): 2535-2538.
- [16] Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 292-298.

(编辑 余菁)