

营养指标对鼻咽癌放射性颅底坏死患者创面修复影响的回顾性分析

孙芳^{1,2}, 谢楚波², 邱前辉^{1,2}

1. 汕头大学 医学院, 广东 汕头 515041

2. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院) 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510080

摘要: **目的** 探讨鼻咽癌放射性颅底坏死患者相关营养指标对创面修复成功与否的影响, 并为临床提供指导。 **方法** 回顾性分析因放射性颅底坏死而接受内镜下颅底坏死组织清除并组织创面修复术的 100 例临床资料完整病例。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析营养指标对手术创面修复的影响。同时使用检验来分析修复成功与术后颈内动脉出血之间的关系, 并采用连续性校正的检验处理理论频数 $1 \leq T < 5$ 情况。 **结果** 单因素分析显示, 正常体质量[体质量指数(body mass index, BMI) = $(18.5 \sim 23.9) \text{ kg/m}^2$]患者的手术修复成功率是低体质量(BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$)患者的 6.43 倍(OR = 6.43, $P < 0.001$), 而肥胖患者(BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$)的成功率是低体质量患者的 27 倍(OR = 27.00, $P = 0.003$)。此外总蛋白(OR = 1.10, $P = 0.035$)、白蛋白(OR = 1.29, $P = 0.001$)、总胆固醇(OR = 1.69, $P = 0.019$)和血红蛋白(OR = 1.04, $P = 0.005$)均与手术修复成功显著相关。尽管外周血淋巴细胞计数与手术修复成功有一定关联(OR = 2.32, $P = 0.068$), 但其差异没有统计学意义。控制营养状况评分(controlling nutritional status, CONUT)评分 ≥ 2 的患者手术修复成功率显著降低(OR = 0.20, $P = 0.042$)。多因素分析进一步校正了混杂因素后, 正常体质量和肥胖患者的手术修复成功率仍显著高于低体质量患者(OR 分别为 9.99、77.14, P 均 < 0.001)。然而, 其他营养指标的独立影响在多因素分析中减弱。此外, 修复成功组在 3 个月之后的颈内动脉出血率显著低于修复失败组(4.62% vs. 28.57%, $P = 0.002$)。 **结论** 本研究的结论表明, BMI 是影响手术创面修复成功的重要因素, 其中正常体质量和肥胖患者的手术修复成功率显著高于低体质量患者。此外总蛋白、白蛋白、总胆固醇和血红蛋白等营养指标也与手术修复成功显著相关, 而较高的 CONUT 评分则与成功率降低相关。然而在多因素分析中, BMI 的独立影响仍然显著, 而其余营养指标的独立影响有所减弱。修复成功组在 3 个月之后的颈内动脉出血率显著低于修复失败组, 提示手术修复成功可能降低术后并发症的风险。

关键词: 鼻咽癌; 放射性颅底坏死; 营养; 内镜手术; 颈内动脉

中图分类号: R766.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)04-0059-10

引用格式: 孙芳, 谢楚波, 邱前辉. 营养指标对鼻咽癌放射性颅底坏死患者创面修复影响的回顾性分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(4): 59-68. SUN Fang, XIE Chubo, QIU Qianhui. Retrospective analysis of nutritional indexes and their impact on wound healing in patients with radiation-induced skull base osteoradionecrosis after treatment with nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4): 59-68.

Retrospective analysis of nutritional indexes and their impact on wound healing in patients with radiation-induced skull base osteoradionecrosis after treatment with nasopharyngeal carcinoma

SUN Fang^{1,2}, XIE Chubo², QIU Qianhui^{1,2}

1. Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Abstract: Objective The aim of this study was to investigate the influence of relevant nutritional indicators on the success of trauma repair in patients with nasopharyngeal carcinoma with osteoradionecrosis of the skull base, and to provide clinical guidance.

Methods We retrospectively analyzed 100 clinically documented complete cases who underwent endoscopic removal of necrotic tissue from the skull base and tissue trauma repair for skull base osteoradionecrosis. The effects of nutritional indicators on surgical wound repair were analyzed using univariate and multivariate Logistic regression. Also chi-square tests were used to analyze the rela-

收稿日期: 2024-05-18

基金课题: 国家自然科学基金面上项目(82371113, 82171104)

通信作者: 邱前辉. E-mail: qiuqianhui@gdph.org.cn

relationship between repair success and postoperative internal carotid artery hemorrhage, and continuity-corrected chi-square tests were used to deal with the theoretical frequency $1 \leq T < 5$ cases. **Results** Univariate analysis showed that the success rate of surgical repair in normal-weight [body mass index (BMI) = (18.5-23.9) kg/m²] patients was 6.43 times higher (OR = 6.43, $P < 0.001$) than that in low-body-weight (BMI < 18.5 kg/m²) patients, whereas the success rate in obese patients (BMI ≥ 24 kg/m²) was weight patient by 27 times (OR = 27.00, $P = 0.003$). In addition, total protein (OR = 1.10, $P = 0.035$), albumin (OR = 1.29, $P = 0.001$), total cholesterol (OR = 1.69, $P = 0.019$), and hemoglobin (OR = 1.04, $P = 0.005$) were significantly associated with successful surgical repair. Although peripheral blood lymphocyte count was associated with successful surgical repair (OR = 2.32, $P = 0.068$), the difference did not reach statistical significance. Surgical repair success was significantly lower in patients with a Controlling Nutrition Status (CONUT) score of ≥ 2 (OR = 0.20, $P = 0.042$). After multivariate analysis further corrected for confounders, surgical repair success rates remained significantly higher in normal-weight and obese weight than in low-weight patients (OR = 9.99 and 77.14, respectively; both $P < 0.001$). However, the independent effects of other nutritional indicators were diminished in the multivariate analysis. In addition, the rate of internal carotid artery bleeding after three months was significantly lower in the successful repair group than in the failed repair group (4.62% vs. 28.57%, $P = 0.002$). **Conclusion** The findings of this study suggest that BMI is a important factor that influencing the success of surgical wound repair, with normal weigh and obese patients having significantly higher surgical repair success rates than low weight patients. In addition, nutritional indices such as total protein, albumin, total cholesterol, and hemoglobin were also significantly associated with surgical repair success, whereas higher CONUT scores were associated with lower success rate. However the independent effect of BMI remained significant in the multivariate analysis, while the independent effects of the remaining nutritional metrics were attenuated. The rate of internal carotid artery bleeding after three months was significantly lower in the successful repair group than in the failed repair group, suggesting that successful surgical repair may reduce the risk of postoperative complications.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Skull base osteoradionecrosis; Nutrition; Endoscopic surgery; Internal carotid artery

鼻咽癌是一种发生于鼻咽部黏膜上皮的恶性肿瘤,其高发地区包括中国南方、东南亚和北非^[1]。放射治疗为主的综合治疗是鼻咽癌的首选治疗方式,其5年总生存率可达68.2%~87.4%^[2-3]。然而,由于肿瘤侵袭颅底导致舌咽神经瘫痪及放射性口腔黏膜炎等并发症,在放射治疗后患者常出现吞咽困难和营养不良等情况^[4-5]。此外,患者基线营养指标如血红蛋白、白蛋白等也会对鼻咽癌患者的预后产生影响^[6]。虽然放射治疗效果显著,但副作用不容忽视,特别是二程放射可能引起一系列副作用之一的放射性颅底坏死^[7],该并发症机制涉及到正常组织和器官受到辐射损伤,并导致颅底组织血管内皮反应、栓塞以及局部血供和营养障碍最终造成坏死^[8-9]。目前手术切除坏死组织并利用鼻甲、鼻中隔黏膜制成带蒂或游离黏膜修复创面是处理放射性颅底坏死常见方法之一^[10-11]。虽然手术能改善大多数患者的情况,但仍有部分患者在术后存在黏膜坏死以及颈内动脉断裂出血风险^[12-13]。对于手术创面愈合来说,营养至关重要;而营养不良通过影响免疫功能对感染产生负面影响,并使皮片变得更加稀薄易碎,并减少胶原合成所需从而增加伤口进展可能性^[14]。然而目前鲜有探究营养指标对鼻咽癌放射性颅底坏死患者手术创面修复成功的影响的研究。为了提高手术创面修复成功

率以及减少患者再次出现颈内动脉破裂的风险,提高患者生存率,本研究通过回顾性分析100例已行内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术的鼻咽癌放射性颅底坏死患者的临床资料,探讨有关营养指标对鼻咽癌放射性颅底坏死患者手术创面修复的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

本研究通过广东省人民医院伦理委员会和机构审查委员会审查(批准号:KY2023-563-04)。

1.1 临床资料

本文回顾性收集2021年3月—2023年12月间于广东省人民医院因放射性颅底坏死行内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术的临床资料100例,其中男85例、女15例;29~72岁,平均54岁。

纳入标准:①已确诊鼻咽癌并接受放射治疗后的患者;②头颈部计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振检查(magnetic resonance, MR)提示颅底骨质和组织广泛破坏;③术后病理结果为放射性颅底坏死;④电子鼻咽镜检查显示灰白色坏死组织,表面可见大量脓痂皮,清理脓痂后可见裸露的骨质;⑤年龄 ≥ 18 岁。⑥患者入院后行手术治疗。

排除标准:①CT、MR、正电子发射计算机断层显

像(positron emission computed tomography, PET)、发射型计算机断层扫描仪(emission computed tomography, ECT)等提示肿瘤复发以及转移;②有胃肠道手术史或消化道溃疡者;③发生严重上消化道出血;④合并内分泌系统和代谢疾病,心、肝、肾等功能严重障碍者。

患者大部分因头痛、鼻臭、痰中带血、颈部疼痛、吞咽困难等症状就诊。此外还有 5 例因鼻出血住院,4 例在后鼻孔填塞止血后进行了颈内动脉支架或栓塞治疗;另外 1 例出血量较小,在急诊计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)排除动脉破裂后采用前鼻孔填塞止血。本组病例中,共有 49 例患者采用带蒂瓣修复(其中包括 45 例鼻中隔黏膜瓣、3 例颞肌瓣和 1 例额下瓣),另外还有 20 例采用游离瓣修复(其中包括 15 例中鼻甲黏膜瓣、2 例下鼻甲黏膜瓣和 3 例中鼻甲+下鼻甲黏膜瓣)。此外 31 例患者接受了脱细胞异体真皮修复。在既往的健康史方面,1 例曾经患有糖尿病,9 例患者存在高血压,并且还有 3 例高血压合并了糖尿病。术前影像学检查显示颅底骨坏死的情况:43 例涉及到蝶骨、77 例涉及枕骨斜坡、12 例涉及岩尖、7 例涉及颈椎以及 8 例涉及颞骨。值得注意的是,在这些情况中,55 例患者出现了超过两处不同部位的累及。

在 Logistic 回归中,根据经验估计样本量为协变量个数的 10~15 倍,本文有 8 个协变量,粗略估计所需样本例数为 80~120 例^[15]。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前准备

患者进行盐水鼻腔冲洗 ≥ 3 次/d。患者应避免剧烈咳嗽、打喷嚏以及用力大小便。如果患者出现鼻腔恶臭,无法通过盐水冲洗缓解,则需要使用抗生素进行治疗。常规行术前头颈部 CTA 和增强 MRI 检查,以评估颅底坏死范围及其与颈内动脉的关系。若病变累及颈内动脉,且难以避免出现假性动脉瘤,或手术中损伤到颈内动脉,或计划行颈内动脉切除,则需进行颈内动脉球囊闭塞试验(balloon occlusion test, BOT)。BOT 阴性者行颈内动脉栓塞;而 BOT 阳性者先行颈内动脉搭桥,经过灌注评估后行颈内动脉栓塞或行颈内动脉支架植入,以防止动脉瘤破裂。

1.2.2 内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术

选择放射性颅底坏死更为严重的一侧鼻孔进行

手术。通过使用高速电钻,打开蝶窦以及全部蝶骨嘴,并利用咬骨钳和高速电钻磨除蝶窦前壁以及蝶窦中隔,使双侧蝶窦相通。

根据坏死范围逐步采用电钻去除蝶窦底壁、翼突内板、鼻中隔后部和上部以及斜坡区等存在骨坏死的病灶,并在确定新生渗血创面之后停止操作。对于范围较大的患者如出现巨大的咽隐窝或咽旁间隙坏死腔,则需要先切除部分或全部中鼻甲或部分下鼻甲,并将其制备成游离黏膜瓣备用。同时开放同侧筛窦,切除上颌窦内侧壁并充分暴露上颌窦外侧壁。利用电钻去除部分上颌窦外侧壁以显露翼腭窝,在此基础上再次切除位于翼腭窝内软组织以显示出翼突及其根部。

去掉位于岩尖处的坏死骨质并清理周围咽旁软组织的坏死物质。对于颈内动脉周围存在骨坏死的患者,必须切除相应的坏死骨组织,并采取保护措施,例如利用带蒂黏膜瓣、游离黏膜瓣或脱细胞异体真皮覆盖外露的颈内动脉壁进行修复。确保所有黏膜瓣与去除坏死组织后的创面直接贴合,以促进愈合并预防感染。

在手术区域使用碘仿纱行压迫止血,确保完全止血,从而完成手术治疗过程。

1.2.3 术后处理及随访

所有患者均接受抗生素治疗以预防感染,手术后 7~10 d 拔除鼻腔填塞物,并要求患者进行鼻腔洗涤 ≥ 3 次/d。第一阶段复查,在手术后 1 个月内,每周安排门诊复诊,通过内镜清理鼻腔,并使用生长因子涂抹术腔,促进组织愈合。第二阶段复查(1 次/月)直至手术后第 3 个月皮瓣完全存活。在第三阶段中,根据患者具体情况安排门诊复诊、电话随访以及定期进行影像学检查。随访截止日期为 2024 年 4 月 1 日,总共持续时间为 3~65 个月。

1.2.4 观察指标

收集患者性别、年龄、身高、体质量、既往治疗经过、入院血清白蛋白、血红蛋白、总胆固醇等,并计算出体质量指数(body mass index, BMI)和控制营养状况评分(controlling nutritional status, CONUT)。CONUT 评分是通过测量血清白蛋白、总胆固醇浓度和外周血淋巴细胞总数来计算的,这些指标分别反映了宿主蛋白质代谢、脂质代谢和免疫功能^[16]。研究表明,在许多肿瘤治疗过程中,CONUT 评分是预后因素之一,该评分越高代表患者的预后越差^[17-18]。见表 1。

表 1 控制营养状态评分表
Table 1 CONUT score Table

参数	营养不良程度			
	正常	轻度	中度	重度
血清白蛋白(g/L)	≥35	30~34.9	25~29.9	<25
CONUT 分数	0	2	4	6
淋巴细胞总数/mL	≥1.6	1.2~1.59	0.8~1.19	<0.8
CONUT 分数	0	1	2	3
总胆固醇(mL/L)	≥4.65	3.52~4.64	2.59~3.61	<2.59
CONUT 分数	0	1	2	3
控制营养状况评分	0~1	2~4	5~8	9~12

1.2.5 疗效评估

据患者内镜复查结果,对手术效果进行评估。研究表明,组织瓣或脱细胞异体真皮一般在 3 个月内存活或上皮化,即达到 I 级愈合^[12]。然而超过 3

个月仍不愈合者,后续极少能够愈合^[12]。3 个月内完全存活的组织瓣或术区完全上皮化视为修复成功。随后在观察期限为 3 个月之后主要关注患者生存情况及并发症发生率。见图 1。

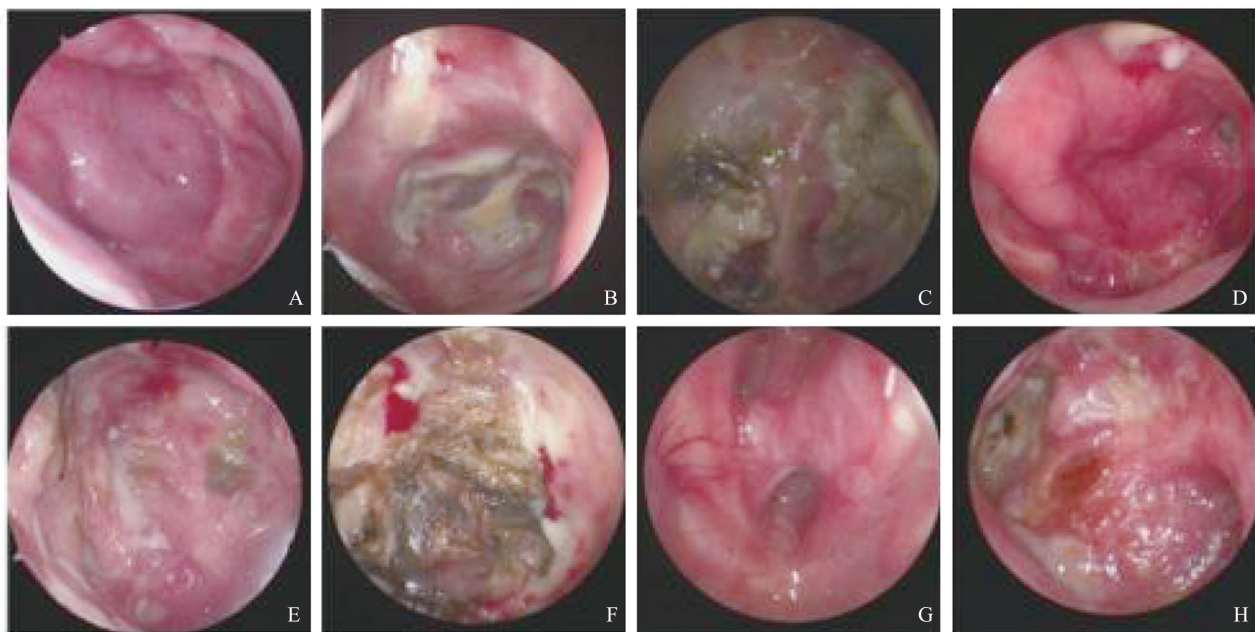


图 1 镜下见黏膜瓣及脱细胞异体真皮愈合情况

A: 带蒂黏膜瓣 1 级愈合; B: 带蒂黏膜瓣 2 级愈合; C: 带蒂黏膜瓣 3 级愈合; D: 游离黏膜瓣 1 级愈合; E: 游离黏膜瓣 2 级愈合; F: 游离黏膜瓣 3 级愈合; G: 脱细胞异体真皮完全上皮化; H: 脱细胞异体真皮上皮化不佳,骨质裸露

Figure 1 Under microscope, healing of mucosal flap and acellular allogeneic dermis could be seen

A: The pedicled mucosal flap healed at grade 1; B: The pedicled mucosal flap healed at grade 2; C: The pedicled mucosal flap healed at grade 3; D: The free mucosal flap healed at grade 1; E: The free mucosal flap healed at grade 2; F: The free mucosal flap healed at grade 3; G: The acellular allogeneic dermis was completely epithelialized; H: The acellular allogeneic dermis was poorly epithelialized and exposed to bone

1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 软件。使用单因素和多因素 Logistic 回归分析以探究营养指标对手术创面修复的影响。修复成功与 3 个月后颈内动脉出血的关系采用 χ^2 检验进行分析。符合正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验分析;不符合正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,使用 Mann-Whitney U

检验分析。对于分类变量使用连续性校正的 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

对 100 例患者的临床资料进行分析结果显示。见表 2。

表 2 放射性颅底坏死患者的临床资料
Table 2 Clinical data of patients with radiation-induced skull base osteoradionecrosis

临床因素	BMI 分组/(kg·m ⁻²)		
	<18.5(n=28)	18.5~23.9(n=57)	≥24(n=15)
皮瓣类型			
游离瓣	9	9	2
带蒂瓣	12	30	7
人工真皮	7	18	6
性别			
男	22	48	15
女	6	9	0
术前是否行颈内动脉栓塞或 者支架植入			
是	7	19	4
否	17	38	11
放疗疗程			
1 程	18	41	11
2 程	10	16	4
是否定期复查			
是	21	40	9
否	7	17	6
平均年龄/岁	54.57	53.16	52.20
放疗到坏死发生的平均时间/年	4.14	7.13	8.47
CONUT 评分均值	5.54	3.58	2.47

BMI < 18.5 kg/m² 的患者共 28 例,其中男 22 例、女 6 例,平均 55 岁;18 例接受了 1 程放疗,10 例接受了 2 程放疗,放疗结束后到放射性颅底坏死发生的平均时间为 4.14 年;入院时,这些患者的平均 CONUT 评分为 5.54;7 例在术前已行颈内动脉栓塞或支架植入术;术中 9 例使用了游离瓣,12 例使用了带蒂瓣,7 例使用了人工真皮;术后 21 例患者定期复查,而 7 例未按要求进行复查。

BMI 在 18.5~23.9 kg/m² 之间的患者共有 57 例,其中男 48 例、女 9 例,平均 54 岁;41 例接受了 1 程放疗,16 例接受了 2 程放疗,放疗结束后到放射性颅底坏死发生的平均时间为 7.13 年;入院时,这些患者的平均 CONUT 评分为 3.58;19 例在术前已行颈内动脉栓塞或支架植入术;术中 9 例使用了游离瓣,30 例使用了带蒂瓣,18 例使用了人工真皮;术后 40 例患者定期复查,17 例未按要求进行复查。

BMI ≥ 24 kg/m 的患者共 15 例,均为男性,平均 53 岁;11 例接受了 1 程放疗,4 例接受了 2 程放疗,放疗结束后到放射性颅底坏死发生的平均时间为 8.47 年;入院时,这些患者的平均 CONUT 评分

为 2.47;4 例在术前已行颈内动脉栓塞或支架植入术,术中 2 例使用了游离瓣,7 例使用了带蒂瓣,6 例使用了人工真皮;术后 9 例患者定期复查,6 例未按要求进行复查。

对于所有患者,术后再次出现颈内动脉破裂的比例为 13%。在随访 >1 年的 70 例患者中,1 年生存率为 77.14%。所有患者均进行了鼻咽部微生物培养,结果显示至少 76 例患者培养出阳性标本,其中 29 例为单一微生物感染,50 例为多种微生物感染。革兰氏阳性菌占主导地位,尤其是金黄色葡萄球菌最为常见。

在探讨影响手术创面修复成功与否的因素时,我们运用了单因素和多因素 Logistic 回归分析方法。具体结果,见表 3。其中,模型 1 展示了单因素 Logistic 回归分析的结果;模型 2 在此基础上,对年龄、性别、皮瓣类型、是否定期复查、是否术前行颈内动脉支架或栓塞术、放疗疗程、C 反应蛋白以及放疗到坏死的时间等变量进行了校正,进而呈现了多因素 Logistic 回归分析的结果;模型 3 则更为深入,在模型 2 的校正基础上,进一步纳入了其他营养指标进行校正,最终得出多因素 Logistic 回归分析的综

合结果。

模型 1 中单因素 Logistic 回归分析的结果显示,低体质量(BMI<18.5 kg/m²)作为参考组,正常体质量(BMI 在 18.5 kg/m²~23.9 kg/m²之间)的 OR 值为 6.43(95%CI: 2.29, 18.03),P<0.001,表明正常体质量患者的手术修复成功率是低体质量患者的 6.43 倍。对于肥胖患者(BMI ≥ 24 kg/m²),其 OR 值为 27.00(95%CI: 2.98, 244.52),P=0.003,说明与低体质量相比,肥胖患者的手术修复成功率是低体质量患者的 27 倍。此外总蛋白的 OR 值为 1.10(95%CI: 1.01, 1.20),P=0.035,表明总蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.10 倍。白蛋白的 OR 值为 1.29(95%CI: 1.11, 1.50),P=0.001,说明白蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.29 倍。总胆固醇的 OR 值为 1.69(95%CI: 1.09, 2.63),P=0.019,表明总胆固醇每增加 1 mmol/L,患者手术修复成功的几率增加 1.69 倍。血红蛋白的 OR 值为 1.04(95%CI: 1.01, 1.07),P=0.005,说明血红蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.04 倍。外周血淋巴细胞计数的 OR 值为 2.32(95%CI: 0.94, 5.72),P=0.068,说明外周血淋巴细胞计数每增加 1×10⁹/mL,患者手术修复成功几率增加 65.72 倍。对于 CONUT 评分,以 CONUT 评分<2 作为参考组,CONUT ≥ 2 的 OR 值为 0.20(95%CI: 0.04, 0.09),P=0.042,表明与 CONUT 评分<2 的患者相比,CONUT ≥ 2 的患者手术修复成功的几率降低,为参考组的 0.02 倍。

在多因素 Logistic 回归分析中,模型 2 校正了相关混杂因素(协变量),包括年龄、性别、皮瓣类型、是否定期复查、是否术前行颈内动脉支架或栓塞术、放疗疗程、C 反应蛋白和放疗到坏死的时间。结果显示,低体质量(BMI<18.5 kg/m²)作为参考组,正常体质量(BMI 在 18.5 kg/m²~23.9 kg/m²之间)的 OR 值为 9.99(95%CI: 2.61, 38.26),P=0.001,表明正常体质量患者的手术修复成功率是低体质量

患者的 9.99 倍。对于肥胖患者(BMI ≥ 24 kg/m²),其 OR 值为 77.14(95%CI: 5.32, 1 118.32),P=0.001,说明与低体质量相比,肥胖患者的手术修复成功率是低体质量患者的 77.14 倍。此外,总蛋白的 OR 值为 1.14(95%CI: 1.03, 1.26),P=0.011,表明总蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.14 倍。白蛋白的 OR 值为 1.31(95%CI: 1.09, 1.58),P=0.004,说明白蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.31 倍。总胆固醇的 OR 值为 1.70(95%CI: 1.02, 2.82),P=0.042,表明总胆固醇每增加 1 mmol/L,患者手术修复成功的几率增加 1.70 倍。血红蛋白的 OR 值为 1.04(95%CI: 1.00, 1.07),P=0.036,说明血红蛋白每增加 1 g/L,患者手术修复成功的几率增加 1.04 倍。外周血淋巴细胞计数的 OR 值为 3.39(95%CI: 1.05, 10.90),P=0.041,说明外周血淋巴细胞计数每增加 1×10⁹/mL,患者手术修复成功几率增加 3.39 倍。对于 CONUT 评分,以 CONUT 评分<2 作为参考组,CONUT ≥ 2 的 OR 值为 0.09(95%CI: 0.01, 0.56),P=0.010,表明与 CONUT 评分<2 的患者相比,CONUT ≥ 2 的患者手术修复成功的几率显著降低,为参考组的 0.09 倍。

模型 3 在排除混杂因素(协变量)的基础上,通过多因素 Logistic 回归分析加入了 6 个营养因素,进一步分析了相关营养指标对手术创面修复结果的独立影响。结果显示,低体质量(BMI<18.5 kg/m²)作为参考组,正常体质量(BMI 在 18.5 kg/m²~23.9 kg/m²之间)的 OR 值为 18.27(95%CI: 3.13, 106.65),P=0.001,表明正常体质量患者的手术修复成功率是低体质量患者的 18.27 倍。对于肥胖患者(BMI ≥ 24 kg/m²),其 OR 值为 125.32(95%CI: 3.24, 4846.01),P=0.010,说明与低体质量相比,肥胖患者的手术修复成功率是低体质量患者的 125.32 倍。然而,CONUT 评分、总蛋白、白蛋白、总胆固醇、血红蛋白、外周血淋巴细胞计数的 OR 值均无统计学差异,表明在多因素共同作用下,这些指标的独立影响减弱。

表 3 相关营养指标对手术修复成功结果影响的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of the influence of related nutritional indicators on the successful outcome of surgical repair

营养指标	模型 1		模型 2		模型 3	
	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)
BMI(kg/m ²)						
<18.5						
18.5~23.9	<0.001	6.43(2.29,18.03)	0.001	9.99(2.61,38.26)	0.001	18.27(3.13,106.65)
≥24	0.003	27.00(2.98,244.52)	0.001	77.14(5.32,1118.32)	0.010	125.32(3.24,4846.01)

续表

营养指标	模型 1		模型 2		模型 3	
	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)
CONUT 评分						
<2						
≥2	0.042	0.20(0.04,0.09)	0.010	0.09(0.01,0.56)	0.908	0.59(0.06,12.94)
总蛋白/(g/L)	0.035	1.10(1.01,1.20)	0.011	1.14(1.03,1.26)	0.910	0.99(0.84,1.17)
白蛋白/(g/L)	0.001	1.29(1.11,1.50)	0.004	1.31(1.09,1.58)	0.114	1.34(0.93,1.93)
淋巴细胞计数/ (10 ⁹ /mL)	0.068	2.32(0.94,5.72)	0.041	3.39(1.05,10.90)	0.568	1.79(0.25,12.81)
总胆固醇/(mmol/L)	0.019	1.69(1.09,2.63)	0.042	1.70(1.02,2.82)	0.635	1.19(0.58,2.42)
血红蛋白/(g/L)	0.005	1.04(1.01,1.07)	0.036	1.04(1.00,1.07)	0.575	1.02(0.96,1.07)

注:模型 1 没有校正任何协变量;

模型 2 校正了年龄、性别、皮瓣类型、是否定期复查、是否术前行颈内动脉支架或者栓塞术、放疗疗程、C 反应蛋白和放疗到坏死的时间;

模型 3 除了校正了年龄、性别、皮瓣类型、是否定期复查、是否术前行颈内动脉支架或者栓塞术、放疗疗程、C 反应蛋白和放疗到坏死的时间,还进一步校正了其他的营养指标。

我们对手术创面修复成功与否与 3 个月后颈内动脉出血发生率之间的关系进行了比较,并对两组患者的基线特征进行了统计学分析。结果显示,两组患者之间差异无统计学意义。见表 4。

表 4 创面修复成功和失败患者的基线特征

Table 4 Baseline characteristics of patients with and without successful wound repair

项目	总量(<i>n</i> = 100)	修复失败(<i>n</i> = 35)	修复成功(<i>n</i> = 65)	χ^2	<i>P</i>
年龄/岁				0.198	0.657
<53	57(57.00%)	21(60.00%)	36(55.38%)		
≥53	43(43.00%)	14(40.00%)	29(44.62%)		
性别				0.194	0.660
男	85(85.00%)	29(82.86%)	56(86.15%)		
女	15(15.00%)	6(17.14%)	9(13.85%)		
皮瓣类型				1.297	0.523
带蒂瓣	49(49.00%)	15(42.86%)	34(52.31%)		
游离瓣	20(20.00%)	9(25.71%)	11(16.92%)		
人工真皮	31(31.00%)	11(31.43%)	20(30.77%)		
是否定期复查				1.308	0.253
是	70(70.00%)	22(62.86%)	48(73.85%)		
否	30(30.00%)	13(37.14%)	17(26.15%)		
是否术前行颈内动脉支架或者栓塞术				0.159	0.690
是	34(34.00%)	11(31.43%)	23(35.38%)		
否	66(66.00%)	24(68.57%)	42(64.62%)		
放疗疗程				4.239	0.060
1 程	70(70.00%)	20(57.14%)	50(76.92%)		
2 程	30(30.00%)	15(42.86%)	15(23.08%)		
放疗到坏死的时间/年	5.00(1.42~10.00)	5.00(1.16~8.00)	5.00(1.81~10.00)	0.669	0.414

对两组患者在 3 个月后颈内动脉出血的发生率进行了 χ^2 检验分析。结果显示修复成功组的颈内动脉出血率远低于修复失败组,具体数值分别为 4.62% 和 28.57% ($\chi^2 = 9.523, P = 0.002$)。

3 讨论

放射性颅底坏死是指受辐射区域内颅底骨组织

出现严重病变和坏死,并伴随软组织损伤的情况。这种病变持续超过 3 个月且无法自行愈合,同时需要排除原发肿瘤复发、药物相关骨病以及放射性诱导的颅底骨组织新生肿瘤^[19]。作为鼻咽癌放疗后的严重并发症之一,放射性颅底坏死显著影响患者的生存时间和生活质量^[20]。瞿申红等^[21]对放射性颅底坏死患者进行了系统的分期及分级研究,他们

根据病变对软组织、骨质、重要血管神经的破坏程度及范围,将其分为闭合型和开放型,后者又细分为五型。通过鼻内镜检查联合 MRI 或 CT 等影像学检查,结合是否进行二程放疗、感染累及的部位、骨质破坏范围、颈内动脉累犯程度以及脑组织坏死程度进行评分和统计,根据不同分数将病变分为四期^[21]。目前,对于放射性颅底坏死患者,常采用内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术,辅以黏膜瓣或颞肌瓣修复颅底骨质裸露和缺损^[13,22]。由于患者前期接受过放疗,大部分鼻腔、口腔、口咽、喉咽的黏膜以及唾液腺等均受到高剂量的照射,导致味觉、嗅觉、咀嚼、吞咽以及唾液腺分泌等重要生理功能受到影响,进而出现口干、味觉丧失、食欲减退、恶心呕吐、口腔(咽)黏膜炎、吞咽困难、疼痛等症状,最终导致患者出现营养不良^[23]。营养不良与接受外科手术患者的治疗效果和免疫反应降低有关,感染和术后并发症的发生率较高,最终影响手术成功率及术后恢复^[24-25]。

本研究收集了接受内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术的患者临床资料,回顾性的分析了影响患者手术创面修复成功的因素以及修复成功与否与术后颈内动脉破裂出血的关系。研究结果显示:①BMI、总蛋白、白蛋白、总胆固醇和血红蛋白等营养指标显著促进手术创面修复,而较高的 CONUT 评分则与成功率降低相关;②BMI 可独立影响手术创面修复结果;③手术创面修复成功显著降低 3 个月后颈内动脉出血率。

据报道这些营养标志物,包括 BMI、血清白蛋白、血清总蛋白、血红蛋白、淋巴细胞计数、总胆固醇和控制营养状态,已被用于评估癌症患者的营养状况^[26]。我们的研究发现,这些营养指标是影响放射性颅底坏死手术修复的重要预后因素。围术期患者的营养状况,包括 BMI、血清白蛋白、血清总蛋白、血红蛋白、淋巴细胞计数和总胆固醇,可能会影响手术的成功率和术后恢复,因此应给予更多关注。

BMI 不仅是衡量个体营养状态的重要指标,且可独立影响手术创面修复的结果。具体来说,BMI 过低(即营养不良)与手术创面愈合不良密切相关,而适中的 BMI 则有助于创面修复。这一发现与已有文章有相识之处^[27]。提示在术前评估和术后管理中应重点关注患者的 BMI,特别是低 BMI 患者的营养干预,以促进创面愈合。总蛋白和白蛋白是反映机体蛋白质代谢状态的重要指标。本研究结果表明,较高水平的总蛋白和白蛋白与较好的创面修复结果相关。这可能是由于蛋白质在伤口愈合过程中起到关键作用,包括提供构建新组织所需的氨基酸和支持免疫功能等。蛋白质的缺乏通过阻碍血管生

成、成纤维细胞增殖和胶原蛋白产生,减少整体结缔组织形成,从而损害愈合过程^[14]。此外,白蛋白被认为是可靠且敏感的营养状态和营养不良的生物标志物。低血清白蛋白水平不仅与手术患者术后并发症的发生率增加有关,还可能导致住院时间延长和再入院风险增加^[28]。此外前白蛋白作为蛋白质水平的标志物,比白蛋白具有更短的半衰期(2~3 d),因此更适合用于评估近期变化和营养不良风险^[29]。鉴于全身性因素如炎症和肝功能不全可能影响血清白蛋白的水平,在术前和术后应重视蛋白质的摄入和补充,以支持创面修复。总胆固醇不仅是脂质代谢的重要指标,还与细胞膜的完整性和功能密切相关^[30]。研究发现,适中的总胆固醇水平有助于创面修复,可能是由于胆固醇在细胞膜修复和新生血管形成中的作用。然而,过高的胆固醇水平可能带来其他健康风险,需要进行平衡管理。血红蛋白水平直接反映机体的携氧能力,氧气是创面修复过程中不可或缺的要害。研究结果显示,较高的血红蛋白水平与创面愈合的改善相关^[31]。因此,术前和术后应关注和纠正贫血状态,以确保充足的氧供支持创面修复。有研究者通过评估肝癌术后患者的 CONUT 评分发现,术后 CONUT 评分低分组(<2 分)患者的 1 年、3 年和 5 年生存率显著高于高分组^[32]。这与我们的研究结果一致,进一步强调了营养评估和干预在手术患者管理中的重要性。营养不良不仅影响创面修复,还可能延长住院时间和增加医疗成本。因此,在术前评估中,应系统评估患者的营养状态,并进行针对性的营养支持,以改善手术预后。

对于内镜手术修复成功的患者,2 个月后再次出现颈内动脉破裂大出血的机率显著低于修复失败的患者。鼻咽癌放射性颅底坏死通常会影响到颈内动脉及其周围软组织,导致鼻咽部骨质及颈内动脉裸露,甚至形成假性动脉瘤,最终导致动脉破裂出血。目前手术是治疗鼻咽癌放射性颅底坏死最重要的方法之一,其主要目的是清除颅底坏死组织,并使用生物瓣及黏膜瓣修复创面,以保护颈内动脉^[13]。这些研究结果使我们对鼻咽癌放射性颅底坏死及其并发症的管理有了更深入的理解,表明手术治疗在预防颈内动脉破裂出血中起着重要作用,并提出了一种降低再发率的有效策略。

本研究主要探讨关于相关营养指标对于放射性颅底坏死手术修复的影响,结果表明,营养状态越好,患者手术修复的成功率越高,特别是 BMI 对于手术的影响最为显著。通过这项回顾性研究,我们总结了以下几点:①相关营养指标对于手术修复有重大影响。临床和既往研究发现,放射性颅底坏死患者常因放疗后张口受限、吞咽困难等问题导致营

营养不良^[33]。因此对于需要接受手术的患者,应在围术期给予营养支持,并以本文研究的指标作为判断营养支持效果及患者营养状态的参考,以提高手术成功率;②从患者的临床资料可以看出,放射性颅底坏死患者中细菌及真菌的检出率较高,革兰氏阳性菌占主导地位,其中金黄色葡萄球菌最为常见,且大多数患者合并多种细菌及真菌感染。既往研究发现,感染影响了组织瓣存活^[13]。因此对于行内镜下鼻咽颅底坏死组织清除并组织创面修复术的患者,应在围术期予以营养支持,并遵医嘱定期复查,进行内镜下清除鼻腔分泌物,保持鼻腔清洁。对于合并鼻窦炎的患者,可辅以口服黏液促排药物及激素喷雾,以改善鼻窦炎症状并降低创面感染风险。然而本研究仍存在一些局限性:①虽然粗略估计标本量在合适范围内,但相对于类似研究,标本量相对较少,随访时间较短,可能限制了对患者生存率的研究;②未定期复查患者的检查资料可能来自不同医疗机构,测量仪器的差异可能引入偏差。

本研究通过单因素和多因素 Logistic 回归分析,探讨了影响手术创面修复成功的多种因素。结果显示,BMI 是手术修复成功的重要影响因素,正常体质量和肥胖患者的手术修复成功率显著高于低体质量患者。此外,总蛋白、白蛋白、总胆固醇和血红蛋白等营养指标的水平也与手术修复成功率显著相关,表明良好的营养状态有助于提高手术修复的成功率。然而,在多因素分析中,这些营养指标的独立影响减弱,提示在临床实践中,应综合考虑多种因素以更准确地评估手术修复的成功率。此外,修复成功组在 3 个月后的颈内动脉出血率显著低于修复失败组,这表明手术创面修复的成功不仅影响患者的短期预后,还可能降低术后并发症的发生率。因此优化患者的营养状态和手术技术,以提高手术修复成功率,对于改善患者的长期预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] Almomani MH, Zulfiqar H, Nagalli S. Nasopharyngeal Carcinoma (NPC, Lymphoepithelioma) [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
- [2] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695. doi:10.1038/s41571-021-00524-x
- [3] Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 103. doi:10.1186/s40880-016-0167-2
- [4] Deng J, He Y, Sun XS, et al. Construction of a comprehensive nutritional index and its correlation with quality of life and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing IMRT: a prospective study [J]. *Oral Oncol*, 2019, 98: 62-68. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.09.014
- [5] Pan XX, Wang CH, Li R, et al. Applicability of the nutrition risk screening 2002 combined with a patient-generated subjective global assessment in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 8221-8227. doi:10.2147/CMAR.S261945
- [6] Li XY, Sun XS, Liu SL, et al. The development of a nomogram to predict post-radiation necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a large-scale cohort study [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6253-6263. doi:10.2147/CMAR.S197841
- [7] Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2016, 38(2): 225-231. doi:10.1002/hed.23880
- [8] Hirose K, Sato M, Kato T, et al. Profile analysis of adverse events after boron neutron capture therapy for head and neck cancer: a sub-analysis of the JHN002 study [J]. *J Radiat Res*, 2022, 63(3): 393-401. doi:10.1093/jrr/rrac012
- [9] Leonetti JP, Weishaar JR, Gannon D, et al. Osteoradionecrosis of the skull base [J]. *J Neurooncol*, 2020, 150(3): 477-482. doi:10.1007/s11060-020-03462-3
- [10] Huang WB, Wong STS, Chan JYW. Role of surgery in the treatment of osteoradionecrosis and its complications after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2018, 40(2): 369-376. doi:10.1002/hed.24973
- [11] Li WP, Zhang HK, Lu HY, et al. Clinical outcomes of salvage endoscopic nasopharyngectomy for patients with advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 716729. doi:10.3389/fonc.2021.716729
- [12] 高俊潇, 邱前辉. 黏膜瓣在鼻咽癌放疗后鼻内镜手术修复颅底组织缺损中的应用 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(2): 46-50. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.049
- [13] GAO Junxiao, QIU Qianhui. Efficacy of endoscopic surgery using two types of flaps to reconstruct the skull base after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(2): 46-50. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.049
- [13] 李峰, 蔡泽虹, 许卫华, 等. 鼻黏膜瓣在鼻咽癌放疗后鼻咽颅底骨质裸露修复中的应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(10): 929-934. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.014

- LI Feng, CAI Zehong, XU Weihua, et al. Clinical application of nasal mucosa flap in the repair of nasopharyngeal skull base bone exposure after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 35(10): 929-934. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.10.014
- [14] Ghaly P, Iliopoulos J, Ahmad M. The role of nutrition in wound healing: an overview[J]. *Br J Nurs*, 2021, 30(5): 38-42. doi:10.12968/bjon.2021.30.5.S38
- [15] 方积乾. 卫生统计学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2016:399
- [16] Ignacio de Ulíbarri J, González-Madro o A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population[J]. *Nutrition hospitalaria*, 2005, 20(1): 38-45
- [17] Demir M, Demircan NC. The CONUT score is prognostic in esophageal cancer treated with chemoradiotherapy [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 119-126. doi:10.4103/sjg.sjg_384_22
- [18] Lin Q, Lin SC, Chen W, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic marker for laryngeal cancer patients with curative resection [J]. *Head Neck*, 2022, 44(12): 2834-2841. doi:10.1002/hed.27206
- [19] 何悦, 侯劲松, 李晓光, 等. 下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2017, 15(5): 445-456. doi:10.19438/j.cjoms.2017.05.015
- HE Yue, HOU Jinsong, LI Xiaoguang, et al. Expert consensus statement on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of mandible[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017, 15(5): 445-456. doi:10.19438/j.cjoms.2017.05.015
- [20] 茆松, 唐如, 刘世贤, 等. 鼻咽癌放射性颅底骨坏死的治疗现状与进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1354-8. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211108-00725
- [21] 兰桂萍, 翁敬锦, 李敏, 等. 鼻咽癌放疗后放射性颅底坏死的临床分型分期及治疗策略 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2024, 38(6): 490-5. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.007
- [22] 高可雷, 章华, 谢志海, 等. 颞肌瓣在鼻咽癌放疗后肿瘤或坏死灶切除术后修复重建中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(11): 1288-1293. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211206-00774
- GAO Kelei, ZHANG Hua, XIE Zhihai, et al. Application of temporalis muscle flap in repair and reconstruction after the resection of tumor or necrotic foci following radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 57(11): 1288-1293. doi:10.3760/cma.j.cn115330-20211206-00774
- [23] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 鼻咽癌患者的营养治疗共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2021, 8(6): 600-604
- Chinese Society of Nutritional Oncology, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Expert opinion on nutritional treatment for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2021, 8(6): 600-604
- [24] Ivkovic N, Martinovic D, Kozina S, et al. Quality of life and aesthetic satisfaction in patients who underwent the “commando operation” with pectoralis major myocutaneous flap reconstruction-a case series study[J]. *Healthcare*, 2022, 10(9): 1737. doi:10.3390/healthcare10091737
- [25] Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional issues in head and neck cancer patients[J]. *Healthcare*, 2020, 8(2): 102. doi:10.3390/healthcare8020102
- [26] Wu CY, Lin YH, Lo WC, et al. Nutritional status at diagnosis is prognostic for pharyngeal cancer patients: a retrospective study [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(7): 3671-3678. doi:10.1007/s00405-021-07222-5
- [27] Miao JJ, Wang L, Ong EHW, et al. Effects of induction chemotherapy on nutrition status in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre prospective study [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(2): 815-825. doi:10.1002/jcsm.13196
- [28] Xu H, Liu L, Xie JW, et al. A pre-operative high-protein diet can improve the serum albumin levels of patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(4): 491-493. doi:10.1097/CM9.0000000000002209
- [29] Irungu CW, Oburra HO, Ochola B. Prevalence and predictors of malnutrition in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*, 2015, 8: 19-22. doi:10.4137/CMENT.S12119
- [30] Chakraborty S, Doktorova M, Molugu TR, et al. How cholesterol stiffens unsaturated lipid membranes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(36): 21896-21905. doi:10.1073/pnas.2004807117
- [31] Ezeani IU, Ugwu ET, Adeleye FO, et al. Determinants of wound healing in patients hospitalized for diabetic foot ulcer: results from the MEDFUN study[J]. *Endocr Regul*, 2020, 54(3): 207-216. doi:10.2478/enr-2020-0023
- [32] Peng W, Yao MH, Zou K, et al. Postoperative controlling nutritional status score is an independent risk factor of survival for patients with small hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *BMC Surg*, 2021, 21(1): 338. doi:10.1186/s12893-021-01334-9
- [33] Wang X, Yang M, Ge YZ, et al. Association of systemic inflammation and malnutrition with survival in nasopharyngeal carcinoma undergoing chemoradiotherapy: results from a multicenter cohort study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 766398. doi:10.3389/fonc.2021.766398