

直肠癌术后吻合口瘘相关危险因素研究进展

黄逸虎¹, 吴平辉^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学继续教育学院, 江西 赣州

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘要

直肠癌术后吻合口瘘是一种严重的并发症, 影响患者的恢复和生存质量。近年来, 研究者们对其相关危险因素进行了广泛探讨。吻合口瘘的发生可能与多种因素有关, 包括患者的临床特征(如年龄、性别、基础疾病)、手术技术(如吻合方式)、围手术期管理(如营养支持、肠道准备)等。研究表明, 术前评估和个体化治疗可以显著降低吻合口瘘的发生率。本文旨在总结目前直肠癌术后吻合口瘘相关危险因素的研究进展, 为进一步明确各因素之间的关系, 以及指导临床实践提供更为坚实的依据。

关键词

直肠癌, 术后吻合口瘘, 危险因素

Research Progress on Risk Factors for Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery

Yihu Huang¹, Pinghui Wu^{2*}

¹First Clinical College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Continuous Education College of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Anastomotic leakage after rectal cancer surgery is a serious complication, which affects the recovery and quality of life of patients. In recent years, researchers have extensively explored its associated

*通讯作者。

文章引用: 黄逸虎, 吴平辉. 直肠癌术后吻合口瘘相关危险因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 563-568.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123118

risk factors. The occurrence of anastomotic leakage may be related to a variety of factors, including the clinical characteristics of the patient (e.g., age, gender, underlying disease), surgical techniques (e.g., type of anastomosis), perioperative management (e.g., nutritional support, bowel preparation), and so on. Preoperative assessment and individualized treatment can significantly reduce the incidence of anastomotic leakage. The purpose of this paper is to summarize the research progress of the risk factors of anastomotic leakage after rectal cancer operation, and to provide a more solid basis for further clarifying the relationship between the factors and guiding clinical practice.

Keywords

Rectal Cancer, Postoperative Anastomotic Leakage, Risk Factors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

吻合口瘘(Anastomotic leakage, AL)作为直肠癌术后严重的并发症之一, 大多发生在术后 4~7 天, 常表现为发热、腹痛、直肠刺激征、局限性腹膜炎以及脓性引流液等。目前对 AL 的定义尚不统一, 现常用的定义是根据 2010 年国际直肠癌研究组的建议, 将 AL 被定义为结肠-直肠或结肠-肛门吻合部位肠壁连续性的中断或缺陷, 使肠腔内外相通, 同时临近吻合口处的盆腔脓肿也应考虑为吻合口漏; 根据 AL 发生的严重程度, 将 AL 分为 3 级: A 级, 一般仅有影像学表现而无临床症状, 无需特殊治疗; B 级, 患者表现为发热、腹痛、脓性引流液等一系列临床症状, 需要进一步处置, 如升级抗生素、增加引流等; C 级, AL 伴有腹膜炎、脓毒症等临床表现, 需要再次手术治疗[1]。AL 不仅会导致其他并发症的发生, 导致二次手术的可能, 影响患者术后康复及生活质量, 甚至还增加了肿瘤局部复发风险、降低了患者远期生存率[2][3]。

AL 发生的危险因素众多, 目前认为 AL 是多种因素共同作用导致, 而其中部分因素是否是术后发生 AL 的危险因素尚且存在争议。本文拟从患者相关因素、肿瘤相关因素及手术相关因素三个角度, 总结近年来关于 AL 相关危险因素的研究进展, 为临床工作提供参考。

2. 患者相关因素

患者相关因素包括患者的性别、年龄、营养状态及体重指数、术前基础合并症、新辅助治疗。

2.1. 性别

关于性别对直肠癌低位前切除术后发生吻合口瘘的影响, 目前临床上多数人认为相较于女性, 男性术后发生 AL 的风险更高[4][5], Seiichi [5]进行的研究中男性作为术后发生 AL 的独立因素, 所纳入的 154 名患者发生 AL 的全是男性, 该研究还提示男性在低位直肠前切除术中更容易发生 AL 的原因是男性骨盆更小, 导致术区的狭窄以及吻合更加困难。

2.2. 年龄

在 Nobuaki Suzuki [6]所做的多元 Logistic 回归分析中确定了年龄(≥ 67 岁)是术后发生 AL 的危险性因素。但在 Tingzhen Li 等人[7]收集的 406 例患者资料所做的预测患者术后 AL 的模型中, 并没有发现年龄的差别。同样在 Hui Qu [8]所做涉及 4580 名患者的 14 项研究的荟萃分析中, 以 70 岁年龄为界限分析了

术后发生吻合口瘘的情况($OR = 1.01$, 95%CI: 0.66~1.53; $P = 0.97$), 因此差异无统计意义, 不认为其是 AL 的危险因素。

2.3. 营养状态及体重指数

营养不良会影响胶原蛋白的合成以及成纤维细胞的增殖, 延缓伤口愈合。对于接受直肠术后的患者, Nobuaki Suzuki [6]所做的分析中另外还提到了白蛋白($Alb \geq 4 \text{ g/dL}$)是 AL 的保护性因素。Hao Xu [9]纳入 382 例数据的研究中同样也认为术前低白蛋白是其危险因素($OR = 1.137$, 95%CI: 1.004~1.287, $P = 0.044$), 另外还提到在年龄($P = 0.796$)、身高($P = 0.122$)、体重($P = 0.820$)或 BMI ($P = 0.444$)方面没有显著差异。肥胖一般都被认为是术后并发症的危险因素, 肥胖患者脏器周围脂肪组织过多, 网膜过大或肠系膜增厚, 这些因素可能会增加结直肠切除和吻合的技术难度, 扭曲正常的解剖结构, 减少操作空间, 并减少了术野的暴露, Nugent [10]按种族特定体重指数(BMI)区分肥胖率和 AL 率的荟萃分析中就提到西方和亚洲队列中肥胖患者的 AL 发病率都显著增加, 但是由于缺乏异质性, 仅在其亚组中具有意义。

2.4. 术前基础合并症

糖尿病通过影响术区微循环以及抑制成纤维细胞的增殖分化等机制导致吻合口愈合缓慢, 作为术后发生 AL 的危险因素大多数人认可[9] [11] [12], 尽管其中有部分研究提示糖尿病并没有导致 AL 的风险增加, 但患有糖尿病的 AL 患者的死亡率要高得多。在 Dias [11]所涉及的多项研究中肺部疾病包括 COPD 以及冠心病是否是 AL 的危险因素仍存在明显争议。但 Z. Shen [13]应用主动脉钙化指数(ACI)来反映患者动脉粥样硬化的程度, 去评估其是否为 AL 的危险因素, 发现 ACI 越高越是 AL 的独立风险因素($OR 2.391$, $P = 0.04$), 且与其严重程度也相关。

2.5. 术前新辅助治疗

术前新辅助治疗作为目前中晚期直肠癌的常规治疗手段, 其可以降低肿瘤的局部复发率是公认的, 但其是否与 AL 的发生有关仍存在争议。尽管部分研究认为其与 AL 的发生无关[14] [15], Min-Hui Hu 等学者[14]通过检索多个数据库来纳入了 9675 名患者数据并对其进行建模, 得出了新辅助治疗并没有增加中低位直肠前切除术后 AL 发生率的作用($OR = 1.16$, 95%CI: 0.99~1.36, $P = 0.07$, 随机效应模型); 但也有部分研究[8] [16]认为新辅助放化疗会造成盆腔粘连, 组织水肿等情况, 导致手术难度加大, 降低吻合口愈合能力, 李俊[16]所收集 550 例直肠癌患者进行的多因素分析结果显示, 吻合口漏发生的独立危险因素为新辅助放化疗($OR = 2.402$, 95%CI: 1.004~5.749, $P = 0.049$)。术前新辅助治疗对 AL 的影响尚无定论, 这也就需要更多的数据以及研究加以明确。

3. 肿瘤相关因素

肿瘤相关因素包括肿瘤远端距肛缘的距离、肿瘤的大小和分期。

3.1. 肿瘤远端距肛缘的距离

大多数研究都认为, 肿瘤距肛缘越近, 所吻合的位置就越低, 越容易出现 AL [12] [17] [18]。这或许与肿瘤所处节段越低, 术区空间越小, 且术后吻合口部位没有浆膜层覆盖保护有关。Pommengaard [18]所纳入的多项研究都发现低吻合口是发生 AL 的重要危险因素。

3.2. 肿瘤的大小和 TNM 分期

Pommengaard [18]纳入的 15 项观察研究, 只发现 1 项肿瘤分期与吻合口瘘相关, 余 8 项的荟萃分析

发现肿瘤分期不是 AL 的危险因素。但 Degiuli [17] 的回顾性研究发现临床 T 分期被认为与 AL 显著相关 ($P = 0.043$), 而 cN 和 cM 则不相关。Nobuaki Suzuki [6] 和 Sparreboom [19] 同样也提到因肿瘤生长变大所进行的大范围切除是导致 AL 的危险因素。

4. 手术相关因素

手术相关因素包括术前肠道准备、腔镜手术与开放手术、留置造口及引流袋。

4.1. 术前肠道准备

在胃肠道手术中, 常规对患者进行灌肠、口服泻药(机械性肠道准备: MBP)以及术前抗生素来减少肠内容物以及肠道细菌, 减小吻合口感染并进展到 AL 的可能性, 这是大家所熟知的。但近来越来越多研究开始质疑肠道准备的益处, 他们认为术前只需使用抗生素, 因为 MBP 同时也会导致术前脱水以及水电解质平衡紊乱, 存在增加 AL 风险的可能, 并且肠道菌群并没有因为肠道准备而减少[4]。值得一提的是, Caterina 在其研究中提到抗炎药(NSAIDs)并不能预防 AL, 抗炎药在消除炎症本身没有发挥主要作用, 可能是由于 NSAIDs 对环氧化酶(COX)的抑制影响了白细胞的功能, 诱导细胞凋亡并减少血管内皮生长因子的产生及血管生成, 干扰胶原蛋白的形成和交联, 但是其机制由于肠道存在大量微生物的情况下仍不明确[20]。

另外, 结合一篇关于肠道菌群的研究[21]中提到, 胆汁酸在肠道菌群的作用下通过作用表达 G 蛋白耦联的胆汁酸受体(GPR131 和 GPR130), 来调节肠道激素分泌、胃肠运动、局部免疫功能以及肠道干细胞的自我更新、增殖和分化。其是否会由于手术打击及肠道准备影响到肝功能尤其是胆汁酸的分泌来诱发 AL 的发生目前的临床研究很少涉及。

4.2. 腔镜手术与开放手术

腹腔镜手术其造成的组织创伤较小, 引起的免疫反应以及炎症反应较轻, 这可以改善吻合口愈合和降低渗漏率[22]。但是也有研究[17]提到微创手术后 AL 的比例明显更高($P = 0.003$), 这可能与更长的手术时间、使用更多的切割吻合器有关。虽然腔镜技术在大多数手术中的优越性被广为认可, 但关于开腹或腹腔镜手术与吻合口瘘是否相关仍具有争议性。

4.3. 留置造口及引流袋

AR 术后进行预防性造口是否与 AL 有关仍然是一个具有争议的问题。Yun 等[15]在一项前瞻性研究中发现预防性肠造口术与 AL 无显著相关性($P = 0.919$), 对 AL 也没有预防作用, 但是预防性造口有利于使已经发生的 AL 局限在盆腔当中, 避免其进一步恶化甚至二次手术的可能。在 Degiuli 等[17]进行的回顾性研究也得到了类似的结果。但另外一项荟萃分析[23]中指出近端进行造口分流患者的 AL 发生率较低, 因为其保持了吻合口的清洁, 降低肠腔压力, 避免了吻合口功能紊乱, 有助于降低 AL 发生率。

盆腔引流可以预防术区形成的渗液以及血肿, 这些渗液以及血肿构成了细菌的繁殖载体, 并可能进一步导致感染甚至 AL。如果确实发生 AL, 盆腔引流也能有助于控制渗漏, 从而减轻其炎症反应。但吻合后的常规预防性引流仍是有疑义的[4][24], Sciuto [24]所纳入的部分研究提到引流和非引流患者的盆腔败血症没有显著差异, 盆腔引流与 AR 后 AL 发生率较低有关, 但没有达到统计学意义。而近来许多学者推测经肛门引流将是预防术后 AL 的好方法, 因为其可以减轻术后排便甚至是肠道紊乱对吻合口带来的不良影响。

另外, 有研究[25]提到术后腹泻与术后 AL 的相关性, 作者认为术后腹泻会导致肠腔压力升高, 并且水样便更容易通过瘘口渗出。但往往临床医师多只在意患者术后肠道恢复排便功能即恢复饮食, 忽略患

者术后排便习惯改变同时意味着患者肠道功能紊乱、菌群失调及其后续发展。

5. 总结和展望

在分析 AL 与其危险因素之间的联系时, 其中一些临床变量和手术问题已经得到了广泛研究, 但其中仍然有许多存在争议与不足, 并且目前仍然很难去预测吻合口瘘的发生发展。多数研究认为高龄不再是结直肠癌手术的禁忌症甚至是危险因素, 但高龄往往伴随着各种各样的复杂合并症, 尤其是心肺相关的基础病与其关系仍不明确。中晚期直肠癌所进行的术前新辅助治疗一方面能扼杀局部肿瘤的生长, 但其另一方面化疗的无差别杀伤、放疗对局部粘膜等组织的损伤不可避免, 从而导致术后发生 AL, 致使其与吻合口的相关性仍不明确, 临床医生如何去评估其优劣并决定治疗方案仍是个难题。患者围手术期肝功能尤其是胆汁酸对肠道影响与 AL 是否有关。另外腔镜条件下患者经历的手术时间更长, 所使用的切割吻合器的次数可能也会更多, 这同样可能导致 AL 的发生[26][27], 这也就意味着需要更有经验的临床医生去进行这类手术。吻合口水平的局部微生物的显著变化与 AL 相关[20], 但是其影响机制依旧有较大空白。预防性的造口虽能减缓已出现 AL 的程度, 但其与发生 AL 的关系尚不明确。患者术后排便习惯改变是否对术后 AL 有提示意义。这表明这种严重并发症的病因及危险因素依旧不完全清楚, 仍需要进一步研究, 充分认识危险因素对于识别高危患者并正确选择他们的诊疗措施以减轻甚至预防吻合口瘘的严重临床后果至关重要。

参考文献

- [1] Rahbari, N.N., Weitz, J., Hohenberger, W., Heald, R.J., Moran, B., Ulrich, A., *et al.* (2010) Definition and Grading of Anastomotic Leakage Following Anterior Resection of the Rectum: A Proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*, **147**, 339-351. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.012>
- [2] Yang, J., Chen, Q., Jindou, L. and Cheng, Y. (2020) The Influence of Anastomotic Leakage for Rectal Cancer Oncologic Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Surgical Oncology*, **121**, 1283-1297. <https://doi.org/10.1002/jso.25921>
- [3] Wang, S., Liu, J., Wang, S., Zhao, H., Ge, S. and Wang, W. (2016) Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival after Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, **41**, 277-284. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3761-1>
- [4] Zarnescu, E.C., Zarnescu, N.O. and Costea, R. (2021) Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics*, **11**, Article 2382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122382>
- [5] Shinji, S., Ueda, Y., Yamada, T., Koizumi, M., Yokoyama, Y., Takahashi, G., *et al.* (2018) Male Sex and History of Ischemic Heart Disease Are Major Risk Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Anterior Resection in Patients with Rectal Cancer. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0846-3>
- [6] Suzuki, N., Yoshida, S., Tomochika, S., Nakagami, Y., Shindo, Y., Tokumitsu, Y., *et al.* (2020) Determining the Protective Characteristics and Risk Factors for the Development of Anastomotic Leakage after Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Surgery Today*, **51**, 713-720. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02133-0>
- [7] Li, T., Huang, J., Lei, P., Yang, X., Chen, Z., Chen, P., *et al.* (2022) A Novel Nomogram for Anastomotic Leakage after Surgery for Rectal Cancer: A Retrospective Study. *PeerJ*, **10**, e14437. <https://doi.org/10.7717/peerj.14437>
- [8] Qu, H., Liu, Y. and Bi, D. (2015) Clinical Risk Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgical Endoscopy*, **29**, 3608-3617. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4117-x>
- [9] Xu, H. and Kong, F. (2020) Malnutrition-Related Factors Increased the Risk of Anastomotic Leak for Rectal Cancer Patients Undergoing Surgery. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5059670. <https://doi.org/10.1155/2020/5059670>
- [10] Nugent, T.S., Kelly, M.E., Donlon, N.E., Fahy, M.R., Larkin, J.O., McCormick, P.H., *et al.* (2021) Obesity and Anastomotic Leak Rates in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, **36**, 1819-1829. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03909-7>
- [11] Dias, V.E., Castro, P.A.S.V.D., Padilha, H.T., Pillar, L.V., Godinho, L.B.R., Tinoco, A.C.D.A., *et al.* (2022) Fatores de risco pré-operatórios associados à fístula anastomótica após colectomia para câncer colorretal: Revisão sistemática e

- metanálise. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, **49**, e20223363. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20223363>
- [12] McDermott, F.D., Heeney, A., Kelly, M.E., Steele, R.J., Carlson, G.L. and Winter, D.C. (2015) Systematic Review of Preoperative, Intraoperative and Postoperative Risk Factors for Colorectal Anastomotic Leaks. *British Journal of Surgery*, **102**, 462-479. <https://doi.org/10.1002/bjs.9697>
- [13] Shen, Z., An, Y., Shi, Y., Yin, M., Xie, Q., Gao, Z., *et al.* (2019) The Aortic Calcification Index Is a Risk Factor Associated with Anastomotic Leakage after Anterior Resection of Rectal Cancer. *Colorectal Disease*, **21**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1111/codi.14795>
- [14] Hu, M., Huang, R., Zhao, R., Yang, K. and Wang, H. (2017) Does Neoadjuvant Therapy Increase the Incidence of Anastomotic Leakage after Anterior Resection for Mid and Low Rectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Colorectal Disease*, **19**, 16-26. <https://doi.org/10.1111/codi.13424>
- [15] Yun, J., Cho, Y.B., Park, Y.A., Huh, J.W., Yun, S.H., Kim, H.C., *et al.* (2015) Clinical Manifestations and Risk Factors of Anastomotic Leakage after Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *ANZ Journal of Surgery*, **87**, 908-914. <https://doi.org/10.1111/ans.13143>
- [16] Li, J., An, Y., Wu, G., *et al.* (2018) [Incidence and Risk Factors for Anastomotic Leakage after Anterior Resection for Rectal Cancer]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **21**, 413-418.
- [17] Degiuli, M., Elmore, U., De Luca, R., De Nardi, P., Tomatis, M., Biondi, A., *et al.* (2021) Risk Factors for Anastomotic Leakage after Anterior Resection for Rectal Cancer (RALAR Study): A Nationwide Retrospective Study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal Disease*, **24**, 264-276. <https://doi.org/10.1111/codi.15997>
- [18] Pommengaard, H.-C., Gessler, B., Burcharth, J., Angenete, E., Haglind, E. and Rosenberg, J. (2014) Preoperative Risk Factors for Anastomotic Leakage after Resection for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Colorectal Disease*, **16**, 662-671. <https://doi.org/10.1111/codi.12618>
- [19] Sparreboom, C.L., van Groningen, J.T., Lingsma, H.F., Wouters, M.W.J.M., Menon, A.G., Kleinrensink, G., *et al.* (2018) Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Diseases of the Colon & Rectum*, **61**, 1258-1266. <https://doi.org/10.1097/dcr.0000000000001202>
- [20] Foppa, C., Ng, S.C., Montorsi, M. and Spinelli, A. (2020) Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Patients: New Insights and Perspectives. *European Journal of Surgical Oncology*, **46**, 943-954. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.027>
- [21] Li, N., Koester, S.T., Lachance, D.M., Dutta, M., Cui, J.Y. and Dey, N. (2021) Microbiome-Encoded Bile Acid Metabolism Modulates Colonic Transit Times. *iScience*, **24**, 102508. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102508>
- [22] Kang, C.Y., Halabi, W.J., Chaudhry, O.O., Nguyen, V., Pigazzi, A., Carmichael, J.C., *et al.* (2013) Risk Factors for Anastomotic Leakage after Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surgery*, **148**, 65-71. <https://doi.org/10.1001/2013.jamasurg.2>
- [23] Wang, X., Li, L., Kong, F., Zhong, X. and Mai, W. (2019) Surgical-Related Risk Factors Associated with Anastomotic Leakage after Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **50**, 20-28. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz139>
- [24] Sciuto, A., Merola, G., Palma, G.D.D., Sodo, M., Pirozzi, F., Bracale, U.M., *et al.* (2018) Predictive Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Colorectal Surgery. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 2247-2260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2247>
- [25] Ito, T., Obama, K., Sato, T., Matsuo, K., Inoue, H., Kubota, K., *et al.* (2016) Usefulness of Transanal Tube Placement for Prevention of Anastomotic Leakage Following Laparoscopic Low Anterior Resection. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*, **10**, 17-22. <https://doi.org/10.1111/ases.12310>
- [26] Jiang, Y., Chen, H., Kong, M., Sun, D. and Sheng, H. (2022) Association between Circular Stapler Size and Anastomotic Leakage after Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **18**, 1931-1936. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_676_22
- [27] Balciscueta, Z., Uribe, N., Caubet, L., López, M., Torrijo, I., Tabet, J., *et al.* (2020) Impact of the Number of Stapler Firings on Anastomotic Leakage in Laparoscopic Rectal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Techniques in Coloproctology*, **24**, 919-925. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02240-7>