

再论直肠癌术后吻合口漏的危险因素及预防新策略

温晓峰, 吴现瑞, 兰平

(中山大学附属第六医院结直肠肛门外科, 广东 广州 510655)

关键词: 直肠癌; 吻合口漏; 危险因素; 预防策略

中图分类号: R735.3+7 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)04-0285-05

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.04.003

结肠直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。最新发布的 2020 年全球癌症统计^[1]结果显示, 结肠直肠癌的发病率居所有恶性肿瘤的第 3 位, 死亡率为第 2 位。每年新发直肠癌病例>70 万例, 死亡病例>30 万例。手术切除是直肠癌的主要治疗手段之一。尽管现代外科技术在不断提高, 但直肠癌术后各种并发症的发生率仍高达 30%^[2]。其中, 吻合口漏是严重的并发症发生之一, 发生率为 3%~23%^[3]。吻合口漏不仅影响病人的术后康复、延长住院时间、增加术后相关并发症的发生率和病死率, 而且导致肿瘤的局部复发率增加及无病生存率降低^[4]。因此, 分析和预测吻合口漏的危险因素、识别高危病人并对其进行预防干预显得尤为重要。笔者就国内、外直肠癌术后吻合口漏的危险因素、预防等方面的研究进展, 结合我院的研究数据进行归纳分析。

吻合口漏的定义、分级和分期

由于以往不同研究中对于吻合口漏的定义不一致, 导致研究之间的结果难以比较。2020 年 van Helsdingen 等^[5]通过一种改良的 Delphi 法对吻合口漏的定义进行探讨。结果显示, 国际直肠癌研究组 (International Study Group of Rectal Cancer, ISREC) 对吻合口漏的定义得到专家小组最为广泛的支持。其定义为: 直肠前切除术后, 结肠与直肠或结肠与肛管吻合处的肠壁, 因各种原因导致其完整性遭到破坏而引起肠管内外腔隙相通。此外, 靠近吻合口的盆腔脓肿也被认为是吻合口漏^[3]。根据此定义, 直肠吻合口漏可分为 3 个等级。①A 级, 不需要介入操作治疗; ②B 级, 需要介入操作治疗, 但不需要再

次手术治疗; ③C 级, 需要再次手术治疗。关于早期与晚期吻合口漏的时间截点, 目前并无一致意见。Sparreboom 等^[6]的研究将晚期吻合口漏定义在术后第 6 天。早期吻合口漏的危险因素(如手术时间延长、术中出血)多与手术难度大等手术技术有关, 而晚期吻合口漏的主要危险因素(如术前放化疗、贫血)多与病人自身相关, 意味着病人自身的愈合能力不足, 从而影响吻合口愈合。

影响吻合口漏的危险因素

2015 年, 爱尔兰的系统复习^[7]纳入 451 篇文献分析后, 将吻合口漏的影响因素分为术前、术中、术后因素。术前常见的相关因素包括性别、年龄、既往放疗史、ASA 评分、术前合并其他基础疾病(如糖尿病等)、手术类型(急诊手术或限期手术)、肿瘤大小及分期、吸烟、肥胖、酗酒、新辅助放(化)疗、免疫抑制剂等药物、营养状况、肠道准备、预防性使用抗生素; 术中因素包括麻醉方式、术中液体管理、吻合口位置、预防性造口、吻合口血供、术中出血及输血情况、手术方式(腹腔镜与传统开腹)、盆腔引流、结肠漏气试验等; 术后的影响因素主要指非甾体类抗炎药物的使用。鉴于直肠癌术后发生吻合口漏的影响因素如此之多, 本文将从中挑选一些目前尚存争议的因素, 包括性别、中转开腹、骨盆结构、新辅助放疗四个方面加以阐述。

一、性别

既往已证实病人性别对直肠癌术后吻合口漏的影响, 但仍有争议。Rullier 等^[8]对 272 例直肠癌病人吻合口漏的危险因素进行多因素分析, 得出男性增加吻合口漏发生率的结论。Law 等^[9]进行一项 196 例直肠癌病人的前瞻性研究, 得出相同的结论。但来自荷兰的另一项研究结论是, 男性不是直肠癌术后吻合口漏的显著危险因素, 然而该研究的主要

基金项目: 中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2010012); 广州再生医学与健康广东省实验室临床创新研究项目(2018GZR0201005)

通信作者: 兰平, E-mail: lanping@mailsysu.edu.cn

目的不同^[10]。笔者团队前期也分析性别与直肠癌术后吻合口漏之间的关联。结果显示,男性病人比女性病人更容易发生术后吻合口漏,认为男性是直肠癌术后吻合口漏的独立危险因素^[11]。

二、中转开腹

既往关于中转开腹对于直肠癌术后吻合口漏影响的研究较少。中转开腹是否为直肠癌术后吻合口漏的危险因素尚不清楚。为此,笔者团队于2018年进行一项回顾性队列研究。研究共纳入646例行腹腔镜直肠癌手术的病人。其中54例(8.4%)中转开腹的病人,48例(7.4%)术后出现吻合口漏。结果还发现,腹腔镜手术中转开腹是直肠癌病人术后吻合口漏的独立危险因素^[12]。Marusch等^[13]研究认为,造成这种差异的一个原因可能是全腹腔镜手术暴露肠管、网膜和腹膜比中转开腹手术少,而且术后的炎症反应也较低。此外,与中转开腹手术相比,全腹腔镜手术可提供较小的切口,对病人免疫功能的影响也较小^[14]。虽然,中转开腹导致腹腔镜直肠癌术后吻合口漏风险增加的具体机制不明,但上述原因或可部分解释。因此,对于中转开腹的病人,应更关注术中评估肠系膜张力、吻合口血供及结肠漏气试验的情况,必要时可考虑放置多根盆腔引流管和(或)预防性造口。

三、骨盆结构

一般认为,狭窄骨盆增加手术难度,导致腹腔镜下消化道重建困难,从而间接增加吻合口漏的风险。然而,骨盆测量的价值一直存在争议。Escal等^[15]研究发现,坐骨结节间的距离是衡量手术难度分级的重要指标之一。Shimada等^[16]研究表明,骨盆前后径/横径的比例与手术时间密切相关。此外有研究发现,骨盆的大小与直肠癌全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)质量密切相关^[17]。另一方面,Ogiso等^[18]研究提示,病人的盆腔大小与手术难度无关。为此,笔者团队建立一个基于CT测量骨盆径线的直肠癌术后吻合口漏预测模型。结果显示,盆腔大小,特别是盆腔入口和坐骨结节间距离是直肠癌病人术后吻合口漏的独立预测因素。盆腔入口、坐骨结节间距离,联合术前放疗、术前白蛋白水平、淋巴结转移及肿瘤直径等指标建立的预测模型,可更好地预测吻合口漏的发生^[19]。因此,在术前影像学评估中,除了关注肿瘤相关的各项指标外,也要重视骨盆结构等可能影响术中操作的因素,综合评估手术难度。对于吻合口漏的高危病人,特别是同时合并骨盆狭窄或畸形,经腹经肛双镜联合切

除或许是一个更好的选择。

四、新辅助放疗

目前,对于局部进展期直肠癌[$>cT_{3b}$ 和壁外血管侵犯(extramural venous invasion, EMVI)]病人,指南推荐行术前新辅助放、化疗,以达到肿瘤退缩降期、提高保肛率的目的,为根治性手术创造更好的机会。但术前放疗对直肠癌术后吻合口漏的影响有待商榷。来自我院的一项随机对照临床试验数据显示,相对于单纯使用FOLFOX方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-FU)的术前化疗病人,无论是腹腔镜还是传统开腹手术,术前放疗联合5-FU或联合FOLFOX方案病人的吻合口漏发生率均显著增加,是吻合口漏的独立危险因素^[20]。韩国的一项多中心研究也证实这一观点^[21]。最近一项荟萃分析得出相反的结论,认为术前放疗与术后吻合口漏的发生无显著相关性^[22]。但其纳入的大部分研究对象都只采用短程放疗,并且各研究之间对吻合口漏的定义存在差异,进一步混淆了结果。据此笔者认为,无论病人采用短程放疗还是长程放疗,术前放疗均可能引起组织水肿,增加组织的脆性,致使术中解剖层面不清晰,从而增加吻合口漏的风险。虽然预防性造口并不能防止吻合口漏的发生,但有转流造口的病人,发生C级吻合口漏的机会大大减少^[23],从而降低再次手术的可能。同时,预防性造口往往意味着病人发生造口狭窄或回缩、水电解质紊乱、造口旁疝等相关并发症的增加以及面临二次返院行造口还纳的问题。因此,外科医师应根据术前病人的意愿、术中探查情况、经济学效益等多方面因素,综合考虑是否行临时性造口。

直肠癌术后吻合口漏的预防新策略

一、近侧扩大切除术预防放疗后直肠癌术后吻合口漏

研究显示,新辅助放、化疗后,直肠癌常规切除手术的近、远切缘普遍残留放射性损伤,且预判为放射性直肠炎病人手术切缘的损伤表现更严重^[24]。Onodera等^[25]研究发现,在放射性肠炎的情况下,进行安全吻合的基础是至少保证吻合口一侧为正常肠管。对于中、低位直肠癌,距肿瘤近端10cm的常规切缘常常不足以保证用于吻合的近侧肠管无放射性损伤,近侧扩大切除至盆腔外的降结肠似更合理^[26]。因此,自2016年,笔者所在的中山大学附属第六医院结直肠肛门外科率先开展了直肠癌新

辅助放、化疗后近侧扩大切除术的研究^[27]。结果发现,常规切缘组与扩大切除组相比,两组间远切缘距离、切缘阳性、清扫淋巴结总数、首次排气时间、首次经口进食时间以及术后住院时间等差异均无统计学意义,而在吻合口漏方面,扩大切除组的发生率低于常规切缘组,提示近侧扩大切除手术可减少术后吻合口并发症的潜在风险。但受限于样本量较小等因素,尚无法得出确切结论,有待开展更多的临床研究进行验证。

二、保留左结肠动脉

在左半结肠癌及直肠癌手术时,对于肠系膜下动脉(inferior mesenteric artery, IMA)的处理通常有两种方法:①在左结肠动脉(left colic artery, LCA)起点近端结扎 IMA (高位结扎);②在 LCA 起点远端结扎 IMA (低位结扎)^[28]。一般认为,高位结扎对于靠近腹主动脉淋巴结的清扫更彻底,同时使近端肠管更游离^[29];而低位结扎则可避免近端肠管可能的缺血以及由此引起的吻合口漏^[30]。滕文浩等^[31]的研究显示,不保留 LCA 组中有 18.8% 病人出现术后吻合口漏,而保留 LCA 组术后出现吻合口漏者仅 5.4%,两组差异有统计学意义,并发现不保留 LCA 是病人术后发生吻合口漏的独立危险因素。与此同时,另一项荟萃分析提示,保留 LCA 除了可降低术后吻合口漏的风险外,也能达到根治性淋巴结清扫效果^[32]。以上结果表明,保留 LCA 在预防吻合口漏方面有重要意义。

三、术中使用吲哚菁绿荧光显影

一般来说,术中吻合口的血流灌注情况由外科医师评估。评估的标准主要包括切缘的两端是否有活动性出血、是否摸到肠系膜的明显血管搏动等。但正如 Karliczek 等^[33]研究的发现,这些措施都是主观的,而且评估通常并不可靠。近年,吲哚菁绿荧光显影(indocyanine green fluorescence imaging, ICG-FI)技术逐渐应用于腹腔镜手术领域。该技术可用于术中实时血管造影,评估吻合口的灌注,并已证实安全可行^[34]。在离断近端肠管前,通过静脉注射 ICG,观察拟吻合肠管的血供,并根据显影情况决定是否改变近端肠管的预切除线,从而通过改变手术切除范围来降低吻合口漏的风险。Watanabe 等^[35]研究显示,ICG 组的吻合口漏发生率为 4.7%,而非 ICG 组为 10.4%,两者差异有统计学意义($P=0.042$)。这说明在术中使用 ICG-FI,可有效降低腹腔镜直肠癌手术后吻合口漏的发生率。当然,需更多大样本多中心随机试验来进一步验证 ICG-FI 在

降低直肠癌术后吻合口漏的价值。

结 语

随着医疗技术水平的不断发展,直肠癌术后吻合口漏等相关并发症发生似乎较过去有所下降,但仍面临巨大的挑战。现有关于吻合口漏危险因素的研究大多来自于非随机的回顾性研究,许多危险因素及临床问题仍有争议,难以准确预测吻合口漏的发生、发展。作为外科医师,术前应充分评估了解病人的危险因素,积极治疗病人的基础疾病;术中操作认真细致,尽量减少张力的同时保持良好的血流灌注;术后时刻警惕吻合口漏的发生。对于高危病人,一旦怀疑发生吻合口漏,尽早干预,以减轻吻合口漏带来的严重后果。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Kirchoff P, Clavien PA, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies [J]. Patient Saf Surg, 2010, 4(1):5.
- [3] Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer[J]. Surgery, 2010, 147(3): 339-351.
- [4] Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2011, 253(5):890-899.
- [5] van Helmsingen CP, Jongen AC, de Jonge WJ, et al. Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: a modified Delphi study[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(23):3293-3303.
- [6] Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(11):1258-1266.
- [7] McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks[J]. Br J Surg, 2015, 102(5):462-479.

- [8] Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer[J]. *Br J Surg*,1998,85(3):355-358.
- [9] Law WI, Chu KW, Ho JW, et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision[J]. *Am J Surg*,2000,179(2):92-96.
- [10] Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer[J]. *Br J Surg*,2005,92(2):211-216.
- [11] Zhou C, Wu XR, Liu XH, et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision[J]. *Gastroenterol Report*,2018,6(2):137-143.
- [12] Liu XH, Wu XR, Zhou C, et al. Conversion is a risk factor for postoperative anastomotic leak in rectal cancer patients - a retrospective cohort study[J]. *Int J Surgery*, 2018,53:298-303.
- [13] Marusch F, Gastinger I, Schneider C, et al. Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery[J]. *Dis Colon Rectum*,2001,44(2):207-214.
- [14] Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic *versus* open surgery for rectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2015,372(14):1324-1332.
- [15] Escal L, Nougaret S, Guiu B, et al. MRI - based score to predict surgical difficulty in patients with rectal cancer [J]. *Br J Surg*,2018,105(1):140-146.
- [16] Shimada T, Tsuruta M, Hasegawa H, et al. Pelvic inlet shape measured by three-dimensional pelvimetry is a predictor of the operative time in the anterior resection of rectal cancer[J]. *Surg Today*,2018,48(1):51-57.
- [17] Zur Hausen G, Gröne J, Kaufmann D, et al. Influence of pelvic volume on surgical outcome after low anterior resection for rectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*,2017, 32(8):1125-1135.
- [18] Ogiso S, Yamaguchi T, Hata H, et al. Evaluation of factors affecting the difficulty of laparoscopic anterior resection for rectal cancer: "narrow pelvis" is not a contraindication[J]. *Surg Endosc*,2011,25(6):1907-1912.
- [19] Yu ZL, Liu XH, Liu HS, et al. Impact of pelvic dimensions on anastomotic leak after anterior resection for patients with rectal cancer[J]. *Surg Endosc*,2020,35(5): 2134-2143.
- [20] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. *Dis Colon Rectum*,2016,59(10):934-942.
- [21] Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group[J]. *Ann Surg*,2013,257(4):665-671.
- [22] Qin C, Ren X, Xu K, et al. Does preoperative radio (chemo)therapy increase anastomotic leakage in rectal cancer surgery? a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2014,2014:910956.
- [23] Frouws MA, Snijders HS, Malm SH, et al. Clinical relevance of a grading system for anastomotic leakage after low anterior resection: analysis from a national cohort database[J]. *Dis Colon Rectum*,2017,60(7):706-713.
- [24] 钟清华, 吴培煌, 秦启元, 等. 直肠癌术前放疗造成手术切缘放射性损伤的病理学研究[J]. *中华外科杂志*, 2017,55(7):507-514.
- [25] Onodera H, Nagayama S, Mori A, et al. Reappraisal of surgical treatment for radiation enteritis[J]. *World J Surg*, 2005,29(4):459-463.
- [26] Myerson RJ, Garofalo MC, El Naga I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009,74(3):824-830.
- [27] 秦启元, 邝颖仪, 马腾辉, 等. 近侧扩大切除手术治疗新辅助放疗后局部进展期直肠癌疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*,2017,20(11):1256-1262.
- [28] Corder AP, Karanjia ND, Williams JD, et al. Flush aortic tie *versus* selective preservation of the ascending left colic artery in low anterior resection for rectal carcinoma[J]. *Br J Surg*,1992,79(7):680-682.
- [29] Bonnet S, Berger A, Hentati N, et al. High tie *versus* low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses [J]. *Dis Colon Rectum*,2012,55(5):515-521.
- [30] Tsujinaka S, Kawamura YJ, Tan KY, et al. Proximal bowel necrosis after high ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal surgery[J]. *Scand J Surg*,2012, 101(1):21-25.
- [31] 滕文浩, 魏丞, 刘文居, 等. 保留左结肠动脉对接受新辅助治疗的直肠癌病人术后吻合口漏的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*,2019,22(6):566-572.
- [32] Yang X, Ma P, Zhang X, et al. Preservation *versus* non-preservation of left colic artery in colorectal cancer surgery: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*,2019,98(5):e13720.
- [33] Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery[J]. *Int J Colorectal Dis*,2009,24(5): 569-576.
- [34] Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anasto-

- motric leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Tech Coloproctol,2018,22(1):15-23.
- [35] Watanabe J, Ishibe A, Suwa Y, et al. Indocyanine green fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in laparoscopic low anterior resection for rectal

cancer: a propensity score-matched cohort study[J]. Surg Endosc,2020,34(1):202-208.

(收稿日期:2021-05-31)
(本文编辑:张建林)

· 简讯 ·

《外科理论与实践》杂志征稿、征订启事

《外科理论与实践》杂志是上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的一本外科专业刊物,国内外公开发行。创刊于 1996 年。

本刊以普通外科和肿瘤外科学的基础和临床研究为重点,设有述评、专家论坛、论著、研究报告、病例报告、综述、讲座、专题讨论、技术方法及国内外大型会议报道等栏目。2000 年列入国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,并被“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘)”、“中国学术期刊综合评价数据库”、“中国医学文摘·外科学”等收录。

本刊为双月刊,采用全铜版纸彩色印刷、大 16 开、88 页。每期定价人民币 18 元,全年 108 元。本刊欢迎从事外

科专业的临床、科研和教学人员来稿和订阅。国内统一连续出版物号:CN 31-1758/R, 国际标准连续出版物号:ISSN 1007-9610, 邮发代号:4-607。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《外科理论与实践》杂志编辑部订阅!

编辑部地址:上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科教大厦 14 楼,邮政编码:200025

电话:021-64374749, 021-64370045-611432

传真:021-64374749

E-mail: surgj@163.com; surgj@rjh.com.cn

(本刊编辑部)