

中文摘要

围手术期 PNI 和 SII 监测对腹腔镜直肠癌根治术后发生吻合口漏的预测价值

目的:

探讨围手术期预后营养指数 (Prognostic nutritional index, PNI) 及全身免疫炎症指数 (Systemic immune-inflammation index, SII) 的监测对腹腔镜直肠癌术后发生吻合口漏 (Anastomotic leakage, AL) 的早期预测价值。

方法:

回顾性收集 2021.1-2022.12 期间在吉林大学第二医院结直肠外科接受腹腔镜直肠癌根治术的 228 例患者的临床资料, 根据吻合口漏 (AL) 发生与否分为 AL 组 (20 例) 和非 AL 组 (208 例), 比较两组在术前、术后 3 天、术后 5 天的 PNI、SII 差异。采用 ROC 曲线评价 PNI、SII 及两者联合对直肠癌患者术后发生 AL 的预测价值。采用多因素 logistic 回归分析直肠癌患者术后发生 AL 的独立危险因素。

结果:

AL 组患者的 PNI 在术前、术后第 3 天、术后第 5 日均低于非 AL 组 ($P=0.007$ 、 $P<0.001$ 、 $P=0.003$), SII 在术后第 3 天高于非 AL 组 ($P<0.001$)。ROC 曲线分析显示, 术前、术后第 3 天、术后第 5 天 PNI 单独预测腹腔镜直肠癌患者术后发生 AL 的 AUC 值分别为 0.683、0.767、0.698, 术后第 3 天 SII 单独预测 AL 的 AUC 值为 0.775, 进一步分析术后第 3 天 PNI 和 SII 联合预测 AL 的 AUC 值为 0.795。多因素 logistic 回归分析显示, 肿瘤距肛缘距离 $\leq 5\text{cm}$ 、术前 PNI 值 ≤ 46.05 、术后第 3 天 PNI 值 ≤ 34.85 、术后第 3 天 SII 值 > 1712.65 , 与 AL 发生显著相关 (P 均 < 0.05)。

结论:

肿瘤距肛缘距离 $\leq 5\text{cm}$ 、术前 PNI 值 ≤ 46.05 、术后第 3 天 PNI 值 ≤ 34.85 、术后第 3 天 SII 值 > 1712.65 , 是发生 AL 的独立危险因素。术后第 3 天联合检测

PNI 和 SII 有助于早期预测腹腔镜直肠癌术后 AL 发生,其准确性高于单独检测。

关键词:

直肠癌;吻合口漏;预后营养指数;全身免疫炎症指数;腹腔镜手术

Abstract

The value of monitoring PNI and SII in predicting anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer surgery

Objective:

To investigate the early diagnostic value of prognostic nutritional index (PNI) and systemic immune-inflammation index (SII) in predicting anastomotic leakage (AL) in patients undergoing laparoscopic rectal cancer surgery.

Methods:

A total of 228 patients who underwent laparoscopic rectal cancer surgery in Department of Colorectal Surgery, The Second Hospital of Jilin University from January 2021 to December 2022 were included in this retrospective study. We divided the patients into AL group (n=20) and non-AL group (n=208) according to whether AL occurred or not, and compared the differences in PNI and SII between the two groups preoperatively and on the 3rd and 5th day postoperatively. The prediction value of PNI, SII, and their combination for AL were evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. The independent risk factors of postoperative AL in patients with rectal cancer were analyzed by multivariate logistic regression analysis

Result:

PNI was significantly lower in the AL group than that in the non-AL group on preoperative, postoperative day (POD) 3 and on POD5 (P=0.007, P<0.001, P=0.003), and SII was significantly higher than that in the non-AL group on POD3 (P<0.001). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of PNI predicting AL on preoperative, POD 3 and POD 5 were 0.683, 0.767 and 0.698, respectively, while the AUC value of SII predicting AL on POD 3 was 0.775. Further analysis showed that the AUC value of combined PNI and SII predicting AL on POD 3 was 0.795. Multivariate logistic regression analysis showed that the distance between tumor and anal verge ≤ 5 cm, preoperative PNI value ≤ 46.05 , PNI value

≤ 34.85 on POD 3 and SII value > 1712.65 on POD 3 were significantly associated with the occurrence of AL (all $P < 0.05$).

Conclusion:

The distance between tumor and anal verge ≤ 5 cm, preoperative PNI value ≤ 46.05 , PNI value ≤ 34.85 on POD 3, and SII value > 1712.65 on POD 3 were independent risk factors for the development of AL. Combined PNI and SII testing on POD 3 helps to predict postoperative AL after laparoscopic rectal cancer surgery at an early stage and the accuracy of the combined test is higher than that of the test alone.

Key words:

Rectal cancer; Prognostic nutritional index; Systemic immune-inflammation index; Anastomotic leakage; Laparoscopic surgery.

目录

第1章 引言.....	1
第2章 综述.....	3
2.1 患者因素.....	3
2.1.1 一般状态.....	3
2.1.2 实验室检查.....	4
2.2 手术相关因素.....	5
2.2.1 手术及吻合方式.....	5
2.2.2 预防性造口.....	6
2.2.3 血运评估.....	7
2.2.4 术中引流.....	8
2.3 肠道微生态.....	9
2.3.1 肠道菌群与AL的关系.....	9
2.3.2 肠道菌群在AL预防中的应用.....	10
2.4 小结.....	11
第3章 资料与方法.....	13
3.1 研究对象.....	13
3.2 研究内容.....	13
3.3 研究方法.....	14
第4章 结果.....	15
4.1 AL患者一般情况.....	15

4.2 AL 组和非 AL 组患者的临床资料比较.....	15
4.3 AL 组和非 AL 组术前及术后第 3 和 5 天的 PNI 和 SII 比较	16
4.4 PNI 和 SII 预测 AL 发生的 ROC 曲线比较.....	17
4.5 高低 PNI 组和 SII 组发生 AL 概率比较	19
4.6 影响术后 AL 的多因素分析	20
第 5 章 讨论.....	21
第 6 章 结论.....	26
参考文献.....	27
作者简介及在学期间取得的成果	40
致谢.....	41

英文缩略词

缩略词	英文全称	中文全称
PNI	Prognostic nutritional index	预后营养指数
SII	Systemic immune-inflammation index	免疫炎症指数
AL	Anastomotic leakage	吻合口漏
ROC	Receiver operating characteristic	受试者工作特征曲线
AUC	Area under the curve	曲线下面积
CRC	Colorectal cancer	结直肠癌
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio	中性粒/淋巴细胞比值
MBP	Mechanical bowel preparation	术前机械肠道准备
IMA	Inferior mesenteric artery	肠系膜下动脉
ICG-FI	Indocyanine green fluorescence imaging	吲哚菁绿荧光成像技术
ASA	American society of anesthesiologists	美国麻醉医师协会评分

第 1 章 引言

结直肠癌（Colorectal cancer, CRC）是常见的肠道恶性肿瘤之一，2020 年全球新发 CRC 人数 193 万例，死亡人数达 93 万例，发病率居所有恶性肿瘤的第 3 位，是全球癌症死亡原因的第 2 位^[1]。这严重影响人民健康及消耗社会医疗资源，给国家带来重担。目前 CRC 的治疗方式有手术、放化疗、靶向治疗等，但手术仍是主要的治疗方法。随着手术切除吻合技术的改进及新器械的使用，外科医生在结直肠癌的根治方面已经取得了重大进展，然而，并发症是手术在所难免的。其中，AL 是 CRC 根治术后最严重的并发症之一。

目前对于 AL 的诊断标准尚未完全确立，国际直肠癌研究组曾提出过相关观点，将 AL 定义为吻合口缺损所导致的肠腔内外间隙相通^[2]。在临床实际工作中，当患者出现反复发热、持续腹痛等临床症状或引流管产生浑浊粪样物时，结合实验室检查，医生会考虑 AL 的发生，进一步行肠道造影、CT 检查甚至再次手术来确定。然而，AL 的发生可能早于患者出现上述症状的时间。另外，部分患者因身体状况不适合造影，CT 诊断的敏感性也相差较大，上述情况均会延缓 AL 的诊断，对患者的预后产生不利影响。因此，如何早期识别 AL 的发生及相关的预防至关重要。

对于 AL 的发生机制，目前也没有完全阐明，但其与患者的一般营养状态有一定相关性，营养不良可能增加术后 AL 发生的风险^[3]，引起吻合口愈合不良。人体营养状况可通过人体测量学指标、实验室检测、综合性指标等多方面进行评价。其中，血清白蛋白可以作为评估营养状况相关的重要参数，研究表明术前和术后早期的低白蛋白都是发生 AL 的危险因素^[4, 5]。通过营养风险筛查表 2002 对患者术前营养状况评分，结果大于或等于 3 分与直肠术后发生 AL 显著相关^[6]。预后营养指数（Prognostic nutritional index, PNI）是一种以全身炎症为基础的营养免疫评分，由血清白蛋白水平和总淋巴细胞计数计算而得，可以较好地反应人体的免疫营养状态，研究表明 PNI 与多种肿瘤的预后和术后并发症相关，包括 CRC、胃癌、肾癌、肺癌、食管癌等^[7-11]。

AL 与炎症的发生发展也有密切的关系，AL 的发生伴随着吻合口周围的感

染，最终可能引起全身性的脓毒症和广泛性腹膜炎。研究表明一些炎症生物标志物，如 C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、降钙素原（Procalcitonin, PCT）和白细胞计数等，对于早期识别 AL 是有价值的，在 AL 发生之前，这些相关炎症指标即表现不同程度的异常^[12, 13]。另外，中性粒/淋巴细胞比值（Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR）和 CRP/白蛋白比值（CRP to albumin ratio, CAR）等炎症相关指数通过联合两种炎症细胞，可以反映炎症活动的强弱，也被表明对 AL 发生具有一定的预测价值^[14, 15]。而基于中性粒细胞、血小板和外周淋巴细胞计数计算而得的全身免疫炎症指数（Systemic immune-inflammation index, SII）可以准确反映宿主的免疫和炎症状态，被认为对多种肿瘤的并发症及临床结果有较好的预测价值^[16]。

由此看来，PNI、SII 具有可以综合反映患者的炎症、营养、免疫情况的提示作用，对患者短期并发症的发生率和长期预后给予一定的指导。然而，对于 PNI、SII 与 CRC 患者术后发生 AL 之间的相关性还未得到证实。由于直肠和结肠在解剖结构和手术重建技术上的不同，其 AL 的发生率也有差异，本研究选择纳入直肠癌患者作为研究对象。另外，腹腔镜技术已成为目前 CRC 手术治疗的主流，其微创性得到广泛认可，腹腔镜手术的对患者炎症、营养、免疫状态的影响较开腹手术小。因此，本研究主要探讨围手术期 PNI 及 SII 的监测对腹腔镜直肠癌术后发生 AL 的早期预测价值。

第 2 章 综述

吻合口漏的危险因素及预防

AL 作为结直肠癌术后最具有危险性的并发症之一,一直是困扰医生的难题。根据吻合口位置的不同,AL 发生率为 1-19%^[17],根据 AL 的严重程度,可划分为三级^[2]:A 级无明显临床症状体征,无需特殊干预;B 级有不典型的临床症状体征,需给予严密监测及保守治疗;C 级出现腹膜刺激征及相关腹腔感染表现,需再次手术。一旦术后出现 B 级、C 级漏,则会延长患者的住院时间,增加在手术率,消耗更多的医疗资源,加重患者的负担,且与肿瘤复发及远期生存率降低有关,甚至可能会增加老年患者的致死率^[18,19]。然而在临床上 AL 诊断是通过多方面进行综合判断的,包括临床表现、实验室结果和影像学检查及手术探查等。

据以往研究报道,AL 的发生包括多种危险因素,主要包括患者因素(围手术期的筛查、身体状态及基础疾病情况),和手术相关因素等。除此之外,肠道微生物与 AL 的关系也逐渐得到关注,肠道菌群在 AL 发展中起到重要的作用,这是 AL 预防中一个新的研究方向。通过早期对 AL 的危险因素识别,预测 AL 的发生,可以对高风险人群及时关注并且有针对性地进行预防,由此尽可能地减少 AL 的发生。

2.1 患者因素

2.1.1 一般状态

男性患者、肥胖、营养不良、低蛋白血症、糖尿病、术前新辅助放化疗等被认为可能是影响 AL 发生的危险因素。男性患者骨盆较女性狭窄,术野暴露不充分,操作较为受限,肥胖患者同样会给手术操作带来一定困难。通过一些筛查指标可以评估患者的术前营养状态,营养不良可能会使吻合口愈合延迟,纠正营养不良被认为是减少 AL 及其他并发症的有利因素^[3]。此外,血清白蛋白是与营养不良程度相关的重要参数^[20],术前和术后早期的低蛋白都是发生 AL 的危险因素^[4,5]。糖尿病患者代谢紊乱,抵御感染的能力较弱,影响吻合口的愈合,引起 AL 的发生。一项荟萃分析表明糖尿病与结直肠手术中 AL 死亡风险的增加显著相关

^[21]。而一项前瞻性队列研究提示 AL 发生与术前有无糖尿病无显著差异，与术中高血糖有更强的相关性^[22]。新辅助放化疗对于一些晚期患者是值得推荐的，一部分患者可以因其获益，减轻肿瘤负荷及降低肿瘤分期。然而，有研究比较行新辅助放化疗的直肠癌术后患者吻合口切缘受损程度，表明放疗会影响微血管密度，从而造成吻合口的放射损伤^[23]。一项直肠癌切除术后患者的随机对照试验分析提示术前放疗不仅是 AL 的风险因素，还与吻合口狭窄有关^[24]。与这些发现相反，一项荟萃分析报告提示新辅助治疗并没有明显增加 AL 的发生率，新辅助治疗和 AL 之间的相关性需要进一步研究来证实^[25]。其他风险因素，如使用皮质类固醇和非甾体抗炎药、过度饮酒、吸烟、贫血、美国麻醉医师协会评分(American society of anesthesiologists, ASA)，似乎也与 AL 有关^[17, 26, 27]，这需要更多的证据。

因此，对于 AL 的预防，首先患者自身可以实施一些可调整的措施，如戒烟、戒酒和控制体重。同时，外科医生需要在术前控制患者的基础疾病和营养状态，改善患者的一般状况，如调节血糖和血压，纠正水和电解质紊乱，并提供一定的营养补充等。这些旨在改善患者总体状况的措施可能有助于 AL 的预防。

2.1.2 实验室检查

通过检测血液或引流液中相关的炎症指标，不仅方便及时，且伤害小、价格低廉。一项回顾性研究接受左侧（降结肠、乙状结肠、直肠、肛管）结直肠癌切除术后患者的数据提示，术前的白细胞计数是 AL 有效的预测指标^[28]。一项多中心、前瞻性的研究表明检测结直肠癌术后第 4 天的 CRP 相比较于 PCT 或中性粒细胞计数能提高 AL 诊断的准确性^[29]，其较高的阴性预测值可使患者安全出院。另外，术后第 1 天 PCT 的升高也是早期预测 AL 的有效指标^[30]。除了血液炎症指标检测，一项最新研究提示引流液中的较高的细菌学浓度也是预测和诊断 AL 的良好指标^[31]。AL 发生时，肠道内的细菌会流入腹腔，导致引流液中细菌的浓度的增加。通过收集直肠癌患者术后 3 天盆腔引流管的引流液，一项多中心研究联合检测血液及引流液相关指标，表明血清 CRP 和引流液中基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 联合应用可能有助于早期预测 AL 的发生^[32]。然而，对于每种炎症指标的有效诊断价值以及这些指标所检测的最佳时间各个研究并不一致，多种联合检测对提高诊断 AL 的准确率有一定帮助。

预防结直肠癌术后 AL 的发生, 通过及时检测相关炎性指标及综合分析出现的异常值, 从而引起外科医生的关注, 尽早的给予监测和治疗, 并且对引流管拔除和出院时间有指导意义。

2.2 手术相关因素

2.2.1 手术及吻合方式

不同肠管的生理解剖及特点具有差异性, 因此手术中不同肠管的吻合对术后 AL 也有不同的影响。在结直肠癌手术消化道重建的过程中, 一般有回肠-结肠吻合、结肠-结肠吻合、结肠-直肠(肛管)吻合。在直肠癌手术中, 需行结肠-直肠(肛管)吻合, 吻合口位置低, 且盆腔空间受限, 给手术操作带来一定困难, 吻合口张力较大, 供应吻合口附近的血运较差, 肠管内有较多的细菌, 这些因素都可能是直肠癌手术 AL 发生高的原因。既往研究表明直肠低位吻合是 AL 的独立风险因素^[33]。回肠-结肠吻合、结肠-结肠吻合多发生于结肠癌手术中, 相比于结肠, 小肠的活动度大、血供丰富、细菌少, 因此回肠-结肠吻合发生 AL 也相对较低^[34]。

根据不同的吻合类型, 还可分为器械吻合和手工吻合, 端侧吻合、端端吻合和侧侧吻合, 体内吻合与体外吻合等。一项通过选取随机对照试验的荟萃分析提示, 在回肠-结肠吻合中, 器械吻合相比于手工吻合有较低的 AL 发生率^[35]。同样一项回肠-结肠吻合的回顾性研究表明, 器械吻合与较低的 AL 发生率相关, 并且在器械吻合中端侧吻合发生 AL 更低^[36]。然而, 也有研究表明器械吻合的 AL 率比手工吻合增加了 2 倍^[37]。另外一项研究通过调查吻合类型是否会对发生 AL 后的严重程度和治疗造成影响, 表明手工吻合后的 AL 患者反而出现较少的临床并发症和接受更为保守的治疗^[38]。对于侧侧吻合, 有研究表明其在右半结肠切除术后的患者中与端侧吻合发生 AL 的概率无显著差异, 但是在操作时间上和出现吻合失误(吻合口出血、切缘不完整等)有显著差异^[39]。侧侧吻合操作时间短, 吻合口宽, 血供较好, 是安全和值得信赖的。不过也有研究提示侧侧吻合在器械吻合时因为其切割次数多、钉合线长, 其 AL 发生率也较端侧吻合高^[36]。在低位直肠手术中, 双吻合器法被更多地使用, 一项最近的荟萃分析表明端侧吻合相较

于端端吻合可降低 AL 的风险^[40]。另一项回顾性研究与其结论一致，作者认为原因可能是端侧吻合的吻合口血供好于端端吻合^[41]。对于体内吻合与体外吻合，一项荟萃分析认为两者在术后并发症和 AL 等方面无差异，但是体内吻合有切口小、术中出血少和术后恢复快等优势^[42]。

综上，对于合适的患者，手术方式建议优先选择腹腔镜或机器人手术，其安全性和微创性已得到公认。虽然手工吻合和器械吻合对于 AL 的发生率尚有争议，但在腹腔镜手术中使用器械吻合可以加快手术操作且提高手术效率，选择适配的吻合器，吻合前进行充分压榨，吻合后仔细检查吻合口，根据医生经验可适当手工加固缝合。具体的吻合方式需依据手术方式、肠管张力和术者操作习惯及经验决定。

2.2.2 预防性造口

AL 的发生率是否因预防性造口而减少一直备受争议。一项回顾性研究提示预防性造口与 AL 发生没有关系，但是减轻了其严重程度，并减少了二次手术的需要^[43]。最近一项选取随机对照试验的荟萃分析表明，直肠癌手术未造口组 AL 的发生率明显高于造口组，但是其他术后并发症的发生率明显低于造口组^[44]。一方面，比较公认的是预防性造口可以通过肠内容物的转流，减少 AL 相关腹膜炎等严重并发症的程度，降低紧急腹部再次手术的可能，对可能出现 AL 的高危患者是有利的；另一方面，进行造口的患者生活质量、造口并发症和经济负担也需要考虑。最新的一项荟萃分析比较了直肠癌术后患者行回肠造口和结肠造口的并发症，虽然回肠造口可能出现肠梗阻、水电解质紊乱等，但在造口脱垂和回缩、造口旁疝、感染、切口疝等方面发生率更少，认为回肠造口更值得推荐^[45]。因此，常规行预防性造口并不是可取的，需要对患者危险因素进行评估，对手术进展的顺利程度判断，综合术者的经验，决定是否行预防性造口。

除了预防性造口，近来有团队报道通过带蒂大网膜包裹吻合口可以预防 AL。网膜被认为有助于加强吻合口，从而提供额外的支持，且与吻合口组织粘连能促进新血管形成^[46]。一项随机对照试验显示在应用此项技术的肠切除患者组中，AL 发生率和出现术后感染、腹膜炎概率显著降低^[47]。不过也有研究认为此项技术不会影响 AL 发生率^[48, 49]。另外，一项荟萃分析提示网膜成形术能显著降低食管 AL

的发生率，而在结直肠吻合中却没有显著效果^[50]。目前对于此项新技术的研究较少，是否可以降低 AL 发生率需要更多的证据支持。

2.2.3 血运评估

近年来，吲哚菁绿荧光成像技术 (Indocyanine green fluorescence imaging, ICG-FI) 逐渐被应用于评估结直肠癌手术中肠管的血运情况。在肿瘤切除后肠管吻合前，ICG-FI 可显示吻合口周围血供，为术者提供参考，更好地保证吻合口愈合，减少术后 AL 的发生。一项随机对照试验表明，在应用 ICG-FI 的结直肠吻合中，低位（距肛缘 4-8cm）吻合的 AL 发生率降低，而高位吻合（9-15cm）没有降低^[51]。通过在 147 例结直肠切除的患者中使用 ICG-FI，一项前瞻性、多中心的临床试验报告显示，11 例患者因血流灌注不足而改变了手术方案，这也是导致后来没有发生 AL 的原因^[52]。最新一项包含 11047 例患者的荟萃分析表明，术中应用 ICG-FI 后 AL 的发生率降低，其技术安全、简单、及时，可以有效评估组织血流灌注^[53]。既往肠管的血运多是通过观察肠管颜色及触摸血管搏动来确定，依赖于术者主观的经验，ICG-FI 可以通过血管成像，为术者提供更为客观的术中决策，来决定肠管的切除范围，评估吻合口的血流灌注情况，避免远端缺血，显示了其在预防 AL 方面的潜力。然而，一项多中心随机对照试验 (PILLAR III 研究) 报道，ICG-FI 的使用并没有降低临床 AL 的发生率，也没有为直肠癌手术患者带来明显的好处^[54]。因此，ICG-FI 的广泛应用需要更进一步的评估。

血管的结扎位置也会影响吻合口的血供和术后 AL 的发生率。在结直肠癌手术中，对肠系膜下动脉 (Inferior mesenteric artery, IMA) 的结扎水平仍未达成一致。其结扎水平通常有两种，一种是直接在 IMA 根部结扎，周围淋巴结可以更加彻底地清扫，保证肿瘤根治性；另一种是保留左结肠动脉 (Left colic artery, LCA)，在 IMA 远处结扎。后者由于有 LCA 的血供，可以改善吻合口血运，降低 AL 发生率。尽管有临床试验提示不同 IMA 结扎水平对结直肠癌术后 AL 发生率、总体和无病生存率没有明显影响^[55]，不过保留 LCA 可能意味着淋巴结残余，对患者愈后产生影响，对 IMA 根部及 LCA 周围的淋巴结进行高度清扫是有必要的。最新一项荟萃分析比较两种 IMA 结扎方式对 AL 影响的同时，强调对 IMA 根部淋巴结高度清扫，表明低位结扎（保留 LCA）联合淋巴结清扫与低 AL

发生率相关^[56]。因此，术中保留 LCA 并进行高度淋巴结清扫是可行的，既可以改善吻合口血运，也能提高手术清扫的安全性。然而，一项基于人群的研究和包括 5 项 RCTs 的荟萃分析表明，高位结扎与 AL 发生之间并没有关联^[57, 58]。

2.2.4 术中引流

盆腔（或腹腔）引流是否降低 AL 发生率存在争议。一项多中心随机对照试验提示，是否放置引流与术后并发症、再手术率、住院时间等无相关性，认为直肠癌术后使用盆腔引流对患者没有益处^[59]。一项纳入随机对照试验的荟萃分析提示盆腔引流甚至还会增加术后肠梗阻的风险^[60]。不同的观点认为盆腔引流是预防术后 AL 安全有效的方法，并降低直肠术后再手术率^[61]。通过对吻合口周围的引流，可以减少积液、脓肿的形成，促进吻合口的愈合，预防 AL 的发生；通过观察引流液的性质或进行相应检验，有助于及时发现 AL；通过引流管进行引流冲洗，可以缓解 AL 的程度。一项回顾性研究报告称，在接受乙状结肠癌根治术的患者中，放置双腔灌注吸引管与 C 级 AL 的发生率下降有关^[62]。

经肛门放置引流管也得到越来越多人的关注。手术后肛管内的压力升高，通过放置经肛引流管，可以减少吻合口张力，并且可以进行肠内容物的引流，减少吻合口处的污染，进而降低 AL 的发生率。一项多中心回顾性研究表明在放置经肛引流管的直肠癌术后患者中，AL 的发生率显著低于未放置的患者，使用经肛引流管是预防 AL 的有效方法^[63]。术后肛管引流量可能是预测 AL 的指标，当每天的引流量持续超过 2 天多于 100ml 时，患者 AL 发生率增加^[64]。而且，放置经肛引流管可能有助于降低 AL 的严重程度和在手术率^[65]。然而，最新的两项多中心随机对照试验提示经肛引流管对预防腹腔镜直肠癌手术后 AL 无显著益处^[66, 67]。

因此，由于盆腔引流管能够限制感染的发展并缓解 AL 的恶化，可以在手术中进行放置。早期发现 AL 后及时通过引流管进行冲洗引流，可以有效减轻 AL 的严重程度。一旦吻合口破裂，引流管的存在为保守治疗提供了可能。此外，引流液的相关实验室检查可以帮助预测 AL 的发生。至于经肛门引流管，其省时、经济且伤害小，对有高危因素的患者来说可能是一个可行的选择。

2.3 肠道微生态

2.3.1 肠道菌群与 AL 的关系

AL 发生的根本原因和分子机制还未完全阐明，即便一个患者不存在任何危险因素，手术也没有相关技术失误，最终也可能发生 AL，这无法归咎于患者自身因素和医生手术技术因素，且近年来 AL 的发生率并没有随医学的发展而显著降低，因此，肠道微生态与 AL 之间的关系逐渐得到关注，肠道菌群的失调可能在 AL 发展中起到重要作用。肠道微生态一般处于动态平衡中，肠道修复和菌群适应同时进行，当平衡无法维持后，菌群的数量和种类会有相应改变，一些可能的不良事件（如 AL）会出现，而不良事件则可能会进一步加剧失衡，其因果关系需要更多研究。肠道菌群失调引起 AL 的具体机制尚未完全明确，目前可能的机制有以下方面。

首先，肠道菌群的多样性降低，抵御外来侵袭能力和肠道修复能力减弱。研究发现患者 AL 的风险与肠道菌群多样性相关^[68]，在发生 AL 患者的吻合口组织中肠道菌群多样性低，毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*) 和拟杆菌科 (*Bacteroidaceae*) 丰度高，占主导地位，这两种菌株与粘蛋白降解有关，粘蛋白是肠道粘液层的主要组成成分，粘液层破坏后会导致肠道保护功能受损。另外，一些肠道菌群在吻合口愈合中起到积极作用，乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 可以促进上皮细胞分泌活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)^[69]，ROS 被证明可以促进上皮细胞增生和迁移，维持肠道屏障作用^[70]。还有一些其他的菌群被证明可以直接抑制病原体的侵袭^[71]。有研究显示大鼠结肠术后乳酸杆菌的丰度显著减少^[72]。这些有益于肠道恢复的菌群受影响后可能也是吻合口愈合缓慢、甚至引起 AL 的原因之一。

其次，肠道菌群的表型改变，受到一些外界或内部的刺激后转变为具有侵袭性、毒性的菌株。研究发现在大鼠肠切除吻合口组织中肠球菌属 (*Enterococci*) 的丰度增加了 500 倍^[72]。其一个亚种粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 能够促进胶原蛋白的降解，并激活宿主肠道组织中的 MMP-9，从而导致组织降解引起 AL 的发生^[73]。这些菌株还可以结合并过度激活人纤溶酶原 (Plasminogen, PLG)，产生超生理性的胶原溶解^[74]。在接受术前放疗结肠切除的大鼠模型中，研究者发现，与单独放疗相比，合并放疗且被铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 定

植时，肠 AL 发生率显著增加^[76]。其原因可能是放疗引起菌株表型改变，表现出增强的胶原酶活性，高侵袭性和对肠上皮细胞的破坏性。另外，吗啡也可以促使铜绿假单胞菌转变为更强毒性的表型，导致肠道粘液层的破坏^[76]。通过分析患者结直肠癌组织标本中的菌株构成，研究表明双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 丰度高与术后 AL 的风险增加有相关性^[77]。研究者推测可能是双歧杆菌通过影响吻合口的血运和氧供，造成血运不良和组织缺氧，或者影响肠道的其他菌群，导致 AL 发生。这种间接推测需要更多直接的证据支持。

通过分析患者肠道菌群的构成和改变，可以将相关菌群作为预测 AL 的标志物，但是需要研究明确更多与 AL 发生相关的肠道菌群，探索它们之间的相互作用及在 AL 发展中所起的作用，并且可以通过改变其潜在的作用机制为 AL 的治疗提供新的靶点。

2.3.2 肠道菌群在 AL 预防中的应用

在围手术期，多种因素可能影响肠道菌群的平衡，肠道菌群的改变可能进一步影响 AL 的发生，合理控制或利用这些因素有助于 AL 的预防。

术前机械肠道准备 (Mechanical bowel preparation, MBP) 包括口服泻药和温盐水灌肠等，通过 MBP 可以清洁肠道，减少肠内容物，有利于手术操作。然而，研究表明 MBP 会影响肠道菌群构成，使菌群多样性降低^[78]，进而可能对 AL 的发生产生影响。术前是否常规行 MBP 有一定争议，一项荟萃分析提示 MBP 在降低 AL 的风险上并没有优势^[79]，且对 AL 的临床严重程度也没有影响^[80]。因此，术前不进行 MBP 可能是较为安全的，同时消除了 MBP 对患者肠道菌群的影响。抗生素的使用也对肠道菌群造成影响，包括菌群构成、多样性、耐药性等，且时间更加持久^[81]，并且通过作用于对肠道恢复不利的菌群，减少 AL 的发生。在大鼠模型中，将抗生素局部应用于吻合口可以有效清除粪肠杆菌并限制其毒性活动，最终降低 AL，而通过静脉注射途径却没有此种效果，也未能完全清除行结肠手术患者吻合口组织中的粪肠杆菌，这提示抗生素效果可能受其不同途径应用的影响^[73]。最新的荟萃分析纳入七项随机对照试验和一项队列研究表明，与单独行 MBP 相比，术前口服抗生素 (Oral antibiotics, OABs) 联合 MBP 可以显著降低结直肠癌患者术后的手术部位感染和 AL 的发生，且相较于广谱抗生素，应

用选择性的抗生素可能对降低 AL 更有效^[82]。其原因可能是广谱抗生素会导致更广泛的菌群清除,引起患者肠道菌群的失调,而选择性的抗生素可以对特定菌群更有针对性。由此,术前预防性应用选择性抗生素的好处可能超过其对肠道菌群的不利影响,但这种不利影响在 AL 发展中的作用程度尚不明确。为了减少手术部位感染及 AL 的发生,患者术前进行口服和静脉应用选择性抗生素预防是推荐的,是否常规行 MBP 仍具有争议,需要更多证据支持。

除了 MBP 和抗生素会影响肠道菌群,一些新的作用于菌群的辅助方法也被探索和应用于 AL 的预防。通过给小鼠应用氨甲环酸灌肠可以抑制肠道菌群介导的 PLG 激活,减少吻合口处的胶原溶解,进而预防 AL 的发生^[83]。肠道磷酸盐浓度减少会使铜绿假单胞菌转变成毒力更强的表型^[84],口服多磷酸盐可以抑制小鼠肠道菌株的毒性和胶原酶活性,也是一种可选择的 AL 预防方法^[85]。益生菌是一种活的微生物食品补充剂,可以改善肠道菌群平衡来发挥有益作用,益生元可以促进益生菌的生长和功能,而合生元是益生菌和益生元的组合,它们都可以被应用于围手术期的辅助治疗。Sapidis 等人同时应用益生菌与谷氨酰胺来评估两者对大鼠结肠吻合口愈合效果的影响,结果显示吻合口处的细菌移位减少,吻合口机械强度提高,AL 的风险降低^[86]。一项随机对照试验表明益生菌的使用显著减少了结直肠手术后手术部位感染和 AL 的发生^[87],可能得益于菌群多样性的部分恢复和对免疫功能的影响^[88],其作用机制有待于进一步探究。

以上研究提示肠道菌群在 AL 的预测及治疗上具有独特的优势和潜力,AL 的发生不单纯是因为患者的相关风险因素和医生的手术技术,而是受包括肠道菌群在内的多种因素共同影响。深入探索肠道微生态在 AL 中的作用机制,对于解决 AL 这项难题具有重要意义。

2.4 小结

AL 作为结直肠手术后最严重的并发症之一,一直是医生的重点关注和挑战。通过了解 AL 的危险因素,可以对预测 AL 有一定的价值,AL 的危险因素越多,需要医生对 AL 的发生越要提高警惕。预防 AL 可以从多方面进行,术前改善患者的基本状态;术中注意肠切除的范围、血管的保留、器械的选择,仔细检查吻合口,根据情况进行预防性造口、放置引流管等;术后严密观察检测相关指标,

依据 AL 的严重程度，给予不同的治疗方式。

及时有效的预测指标、方便快捷的手术器械、准确的血运评估以及 AL 中肠道菌群的作用具有进一步的探索前景。预测指标可以从患者血液和引流液中获得，多种联合检测可能提供更准确的参考。不同吻合器的应用可以简化手术程序，提高手术效率，设计适合手术的新器械，减少对组织的损伤及可能的术后并发症。由于充分的血运是吻合口愈合的前提，所以术中实时客观地评估吻合口的灌注情况尤为关键，评估血流灌注的新技术需要广泛地开发。肠道菌群在包括 AL 在内的不同疾病中发挥重要作用，通过调节其多样性和研究其内在机制可以为人类健康事业取得更多有益的影响。

虽然目前 AL 的预防及治疗较以前已取得很多进步，但仍存在一些不足，主要有以下几点。首先，对于 AL 的诊断标准，每个中心诊断 AL 的标准并非一致，一些隐匿无症状的 AL 可能未被发现，所报道的 AL 发生率也因此不同，以 AL 为基础的相关研究结果也会出现偏差。然后，多数预测 AL 的指标并未给出统一的最佳截断值，仅仅是统计学意义上的相关不能广泛应用于临床，且这些指标的改变还受到手术、输血、药物等影响，需要结合临床实际中患者的具体情况，对于诊断 AL 才有一定的指导价值。另外，AL 的最终发生无法归因于单一因素，其风险因素往往有多个，且它们之间还可能相互影响，还需要更多基础研究明确 AL 发生的根本原因。最后，目前对于 AL 风险因素的认识并不全面，且局限于单中心、小样本、回顾性研究，未来设计并实施多中心、大样本、前瞻性试验是有价值的。

第3章 资料与方法

3.1 研究对象

回顾性收集2021.1-2022.12期间在吉林大学第二医院结直肠外科接受腹腔镜直肠癌根治术的患者作为研究对象。所有患者在手术前均签署手术知情同意书。本研究根据《赫尔辛基宣言》进行，并已接受吉林大学第二医院伦理委员会的伦理审查。

纳入标准：

- (1) 通过术前常规检查和手术病理证实为直肠癌；
- (2) 具备手术适应证并接受腹腔镜直肠癌根治性手术；
- (3) 术中无联合脏器切除、姑息切除，不合并其他原发性恶性肿瘤，非 Hartmann、Miles 术式；
- (4) 有完整的临床资料。

排除标准：

- (1) 术前行新辅助放化疗；
- (2) 急诊手术（术前并发肠梗阻、肠穿孔等）；
- (3) 围手术期存在影响 PNI、SII 的相关因素，如：合并血液系统、免疫系统疾病等影响血液学结果的，合并肾功能不全、肝硬化等影响血清白蛋白水平的疾病；术前或术后 5 天内输注白蛋白、术前接受肠外营养；术前有急、慢性感染病史或其他引起全身炎症的疾病，术后发生 AL 外的严重呼吸系统、泌尿系统、切口感染疾病；
- (4) 缺失原始临床资料。

3.2 研究内容

患者基本资料：年龄、性别、身体质量指数（Body mass index, BMI）、合并基础病病史；手术前最近一次及术后第 3、5 天的血液学检查指标：血小板计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血清白蛋白；以及术中术后情况，包括手术时间、肿瘤 TNM 分期、肿瘤分化程度、肿瘤距肛缘距离（术前肠镜检查、直肠指

诊或术中综合确定)等。相关资料均来源于吉林大学第二医院电子或纸质病历,血液学相关指标均来源于吉林大学第二医院检验科。计算手术前最近一次及术后第3、5天的PNI及SII数值, $PNI = \text{血清白蛋白值 (g/L)} + 5 \times \text{外周血淋巴细胞总数} (\times 10^9/L)$, $SII = \text{血小板计数} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

AL通过多方面进行综合判断,包括临床表现、实验室结果和影像学检查及手术探查等,纳入所有严重程度等级的AL。具体如下:(1)术后出现反复发热及持续腹痛或腹膜炎体征,炎性指标的上升;(2)腹腔(盆腔)引流管或手术切口有混浊粪样物或脓液流出;(3)经造影或CT检查提示;(4)直肠指诊触及吻合口缺损,肠镜检查或手术探查发现。根据AL的严重程度划分为三级:A级无明显临床症状体征,无需特殊干预;B级有不典型的临床症状体征,需给予严密监测及保守治疗;C级出现腹膜刺激征及相关腹腔感染表现,需再次手术。

所有患者均行术前准备,术前2天进半流食及口服肠道消炎药,术前1天禁食并行肠道准备,术前半小时内预防性静脉应用抗生素;手术均由本科室有经验的高级职称医师进行,肿瘤切除遵循全直肠系膜切除原则;术后均给予禁食、消炎、抑酸、肠外营养等治疗,其余对症支持治疗。

3.3 研究方法

采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8.0软件行统计学分析和作图,计数资料以n(%)表示,组间比较采用成组用卡方检验或Fisher确切概率法;计量资料符合正态分布,以均数±标准差来描述,组间比较使用两独立样本t检验;计量资料不符合正态分布以中位数和四分位数M(P25, P75)描述,组间比较采用Mann-Whitney U检测。采用多因素logistic回归分析AL发生的风险因素。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各参数对AL的预测能力,获得相应曲线下面积(Area under curve, AUC),并选择灵敏度和特异性最大的最佳截止点。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

第4章 结果

4.1 AL 患者一般情况

根据纳入和排除标准，本研究共纳入 228 例行腹腔镜直肠癌根治术的患者，20 例患者发生 AL（8.8%），208 例患者未发生 AL（91.2%）。根据 AL 严重程度分级，20 例 AL 患者有 2 例 A 级 AL，14 例 B 级 AL，4 例 C 级 AL。所有 AL 患者未出现围手术期死亡，2 例 A 级漏患者无明显临床症状，术后常规治疗，14 例 B 级漏患者经营养支持、抗炎、引流等保守治疗后好转，4 例 C 级漏患者重新手术经回肠造口或结肠造口后缓解，所有患者恢复良好顺利出院。发现 AL 的中位时间为术后第 6 天。

4.2 AL 组和非 AL 组患者的临床资料比较

两组患者的一般资料和临床特征比较如表 1 所示，将患者发生 AL 的相关因素进行单因素分析，结果显示两组患者在年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、ASA 评分、是否行预防性造口、肿瘤分化程度、TNM 分期方面无统计学差异，在手术时间和肿瘤距肛缘距离方面存在统计学差异。手术时间时间长、肿瘤距肛缘距离短可能与 AL 的发生有关。

表 1 患者一般资料比较及发生 AL 的单因素分析

临床特征	总数 (n=228)	AL 组 (n=20)	非 AL 组 (n=208)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)				0.092	0.761
≥65	118 (51.8)	11 (55.0)	107 (51.4)		
<65	110 (48.2)	9 (45.0)	101 (48.6)		
性别				0.122	0.726
男	145 (63.6)	12 (60.0)	133 (63.9)		
女	83 (36.4)	8 (40.0)	75 (36.1)		
BMI (kg/m ²)				0.277	0.599
≥24	83 (36.4)	12 (60.0)	71 (34.1)		
<24	145 (63.6)	8 (40.0)	137 (65.9)		

合并高血压				0.132	0.716
是	65 (28.5)	5 (25.0)	60 (28.8)		
否	163 (71.5)	15 (75.0)	148 (71.2)		
合并糖尿病				0.498	0.480 [#]
是	19 (8.3)	3 (15.0)	16 (7.7)		
否	209 (91.7)	17 (85.0)	192 (92.3)		
ASA 评分				0.521	0.470
1-2	164 (71.9)	13 (65.0)	151 (72.6)		
3-4	64 (28.1)	7 (35.0)	57 (27.4)		
手术时间 (min)				5.499	0.019*
≥180	82 (36.0)	12 (60.0)	70 (33.7)		
<180	146 (64.0)	8 (40.0)	138 (66.3)		
预防性造口				0.000	1.000 [#]
是	31 (13.6)	3 (15.0)	28 (13.5)		
否	197 (86.4)	17 (85.0)	180 (86.5)		
肿瘤距肛缘距离 (cm)				10.850	0.001*
>5	187 (82.0)	11 (55.0)	176 (84.6)		
≤5	41 (18.0)	9 (45.0)	32 (15.4)		
肿瘤分化程度				-	0.618 [^]
高分化	14 (6.1)	0 (0.0)	14 (6.7)		
中低分化	214 (93.9)	20 (100.0)	194 (93.3)		
TNM 分期				0.197	0.657
I 期+II 期	136 (59.6)	11 (55.0)	125 (60.1)		
III 期	92 (40.4)	9 (45.0)	83 (39.9)		

[#]校正卡方检验, [^]Fisher 确切概率法, *P<0.05 具有统计学意义

4.3 AL 组和非 AL 组术前及术后第 3 和 5 天的 PNI 和 SII 比较

两组患者不同时间点的 PNI 和 SII 比较如表 2 所示。AL 组术前、术后第 3 天、第 5 天的 PNI 水平均低于非 AL 组, 两组术前 (P=0.007)、术后第 3 天 (P<0.001)、第 5 天 (P=0.003) 的 PNI 均存在统计学意义。AL 组术前、术后第 3 天、第 5 天的 SII 水平均高于非 AL 组, 但两组患者术前 SII 和术后第 5 天 SII 水平不存在统计学意义, 术后第 3 天的 SII (P<0.001) 存在统计学意义。如图 1 所示, 两组患者术后 PNI 变化趋势为先降低后升高, 术后第 5 天未升高至术前水平, SII 变化趋势为先升高后降低, 术后第 5 天未降低至术前水平。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/30803102004006040>