

结直肠癌术后吻合口瘘的最新临床研究进展

张晓静, 马玉滨*

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月13日

摘要

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一, 严重威胁人们生命健康, 而目前对于进展期结直肠癌, 手术仍然是一种重要的治疗方式, 术后吻合口瘘, 可增加患者死亡率。因此结直肠癌术后吻合口瘘危险因素、诊断及治疗仍然是一个需要进一步深入研究的问题。本文就结直肠癌术后吻合口瘘相关危险因素, 诊断、治疗及相关预防做一综述。

关键词

结直肠癌, 吻合口瘘, 研究进展

The Latest Clinical Research Progress of Anastomotic Fistula after Colorectal Cancer Surgery

Xiaojing Zhang, Yubin Ma*

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2022; accepted: Jul. 3rd, 2022; published: Jul. 13th, 2022

Abstract

Colorectal cancer is one of the common digestive tumors in China, which seriously threatens people's health. At present, surgery is still an important treatment for advanced colorectal cancer, and post-operative anastomotic fistula can increase the mortality of patients. Therefore, the risk factors, diagnosis and treatment of anastomotic fistula after colorectal cancer surgery are still a problem that needs further research. This article reviews the risk factors, diagnosis and treatment of anastomotic fistula after colorectal cancer operation.

*通讯作者。

Keywords

Colorectal Cancer, Anastomotic Fistula, The Research Progress

Copyright © 2022 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

结直肠癌的发病率以及死亡率较高, 最新的统计显示, 全球每年大约 50 万例结直肠癌患者死亡, 每年新发病例约有 100 多万例[1], 其发病率与死亡率在我国都居于第三位。目前对于结直肠癌的主要治疗方法以根治性手术切除为主[2]。结直肠癌术后有着较多的并发症, 其中以吻合口瘘为最为严重的并发症, 与早期和长期的发病率和死亡率相关, 且发生率 6%~22% [3]。近年来也有大量关于结直肠癌术后吻合口瘘的研究报道, 本文就结直肠癌术后吻合口瘘的最新临床研究做一综述。

2. 结直肠癌术后吻合口瘘的相关危险因素

目前有大量研究表明, 结直肠吻合口瘘存在多种危险因素, 荷兰 Arron MNN [4]等人的研究结果显示: 男性、ASA ≥ 3 、术后病理分期为 T3-4、新辅助治疗、急诊手术以及多粘膜切除, 被视为结肠癌手术后吻合口瘘的危险因素。同时高龄以及术前新辅助化疗是直肠癌术后吻合口瘘的危险因素之一。另外结直肠癌患者营养指标是评估术后吻合口瘘的重要因素, 一些研究证明了术前的营养不良与吻合瘘存在关联, 术前体重指数高于 30 kg/m² 是吻合口漏的独立因素[4]。

在 Ionescu D [5]等人的一项关于低蛋白血症与择期手术的结直肠患者术后并发症的相关研究中, 对比了正常指标的血清白蛋白患者和低蛋白血症患者两者之间的并发症发病率。结果显示: 血清白蛋白正常组和低蛋白血症组分别吻合口瘘发生为 2.3% 和 13.3%, 在白蛋白正常组患者吻合口瘘发生率明显低于低蛋白血症组, 多因素分析显示, 中度低蛋白血症患者 OR 为 6.65 [95%CI: 2.01~21.96], 在多因素分析中同时重度低蛋白血症患者吻合口瘘发生率为: 24.75 [95%CI: 6.75~90.67]。而饮酒与吸烟之间的关联使风险比增加至 1.96 [95%CI: 0.51~7.46]。此项研究表明, 蛋白水平低是吻合口瘘发生的危险因素原因是低蛋白血症的患者机体的免疫功能较差、营养不良, 造成术后人体蛋白合成不足, 从而影响机体的愈合而发生吻合口瘘。

在曾庆智[6]等人的一项关于糖尿病与结直肠癌术后吻合口瘘研究中, 显示糖尿病病人发生术后吻合口的几率要大于未患糖尿病的患者, 原因是高血糖会影响吻合口的愈合同时还能够造成免疫力低下, 增加了术后感染的可能。糖尿病患者一般都会有微血管的病变, 这些会造成局部血运较差, 不利于吻合口的恢复。这些都是造成术后吻合口瘘的相关危险因素。

有研究显示, 围术期用药也与术后吻合口瘘存在一定关系, 在 Huang Y [7]等人的一项随机荟萃研究中, 对 17 项研究结果进行了荟萃分析, 其中包括了 26,098 名结直肠癌手术患者, 对所有研究的分析显示, 没有用非甾体抗炎药组的吻合瘘发生率显著降低(合并比值比(OR) = 2.00, 95%可信区间(CI) = 1.48~2.71, P < 0.00001)。而亚组的分析结果显示, 非选择性非甾体抗炎药与吻合口瘘的风险存在较高相关(合并 OR = 2.02, 95%CI = 1.62~2.50, P < 0.00001)。然而, 无非甾体抗炎药组和选择性非甾体抗炎药组吻合口漏发生率无差异 (P = 0.05)。该研究结果显示围手术期非甾体抗炎药的使用, 同样也是危险因素之一。而在手术中肿瘤位置与

术后吻合口瘘的发生是具有相关性的, 研究证明, 肿瘤位置距肛门位置越低, 手术中需要游离的范围就很大, 吻合口张力就比较容易引起机体缺血从而导致吻合口愈合不良, 因此吻合口瘘发生机率就越大[8]。而在袁荣华[9]等人的一项回顾性研究中, 研究了 42 例吻合口瘘的患者, 其得出结果示: 高龄、糖尿病、吻合口位置低、术前未行肠道准备、术前行新辅助放化疗等是结直肠癌术后吻合口瘘发生的相关危险因素。

吻合口瘘是一种严重并发症[10], 关于其发生的危险因素也一直在研究探索中, 另外, 术中术后的输血、经肝引流管放置、机械性灌肠以及肠道菌群等因素仍然需要更多临床实验结果验证。

3. 结直肠癌术后吻合口瘘诊断

目前研究来看, 结直肠癌术后吻合口瘘诊断依然主要是依靠实验室检查及影像学标准。部分指标被公认为是结直肠癌术后吻合口瘘的诊断要点, 但一些新的指标目前也在不断探索之中, 目前对结直肠癌术后吻合口瘘早期预测也进行了大量研究。李柱[11]等人进行了一项关于 CRP 在结直肠癌术后吻合口瘘的价值分析, 该研究回顾性分析了术后第 1、3、5 腹腔引流液、血清的 CRP 指标, 结果显示: 血清 CRP 和腹腔引流液 CRP 是诊断结直肠癌术后吻合口瘘的可靠指标, 第 5 天是重要观察时间。另外孟闯[12]等人的也进行了一项研究, 该研究通过分析患者(n = 118 例)术后第 1 天、第 3 天、第 5 天, 盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 的水平, 进而评估相关指标对直肠癌术后进行吻合口瘘的预测价值。结果发现: 对于接受直肠癌根治术的患者, 术后联合检测盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 可有效预测术后早期吻合口瘘。而影像学诊断在结直肠癌吻合口瘘中也同样具有重要作用, P.Kauv [13]等人, 通过 CT 联合逆行造影灌肠, 对 153 例结直肠癌术后患者进行了分析, 结果显示 CT 联合逆行造影灌肠对于诊断结直肠癌术后吻合口瘘准确可靠。另外, 在施亚军[14]等人的研究中, 将 144 例患者分为吻合口瘘组和非吻合口瘘组进行了一项回顾性分析, 该研究结果指出, 预后营养指数和 NLR, 是早期预测结直肠癌术后吻合口瘘重要指标。另外吴国刚[15]等人的研究结果也显示, PCT 和 CRP 对于早期诊断结直肠癌术后吻合口瘘有重要意义, 术后第 5 天 PCT 联合 CRP 可用于早期预测吻合口瘘。因此预后营养指数、NLR、MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 、CRP 以及 PCT 作为早期诊断结直肠癌术后吻合口瘘的重要指标。

4. 结直肠癌术后吻合口瘘的治疗

结直肠癌吻合口瘘会增加患者死亡率。因此关于术后吻合口瘘的治疗, 一直在研究及探索之中。而目前对于结直肠癌吻合口瘘的治疗, 几乎没有明确的意见。目前对于吻合口瘘主要是有保守治疗及手术治疗两个方向。Chen WT [16]等人的一项研究证明: 腹腔镜复诊和联合肛门镜修复用于结直肠癌术后吻合口瘘早期管理及治疗安全性。在 Vennix S [17]等人的研究中, 将 58 例术后吻合口瘘的患者按照 Clavien-Dindo 分级 > IIIb 并把他们分为腹腔镜组和开腹组, 并进行二次手术。该研究结果显示: 腹腔镜再介入可能是腹腔镜结直肠手术后吻合口渗漏的安全可行治疗方法。另外 Vignali A [18]等人研究结果显示腹腔镜再介入治疗右结肠切除术后吻合口漏与体内吻合术, 是一种安全的选择, 具有可接受的发病率和死亡率。总之, 二次腹腔镜手术对于治疗结直肠癌术后吻合口瘘, 从目前研究结果来看安全可靠。

结直肠癌术后吻合口瘘患者部分可经保守治疗治愈, 腹腔双套管持续冲洗引流在谭国强[19]等人的研究中结果显示腹腔双套管冲洗引流是治疗结直肠癌术后吻合口瘘的有效方法。Yan S [20], 等人也报道了对结直肠癌术后患者通过双套管冲洗和引流、部分胃肠外和肠内营养以及抗生素使用等保守治疗, 也可使部分患者治愈; 该研究指出保守治疗(如双袖灌水和引流或膀胱引流)可能是想要避免造口术的患者的一种选择。生长抑素能减少消化液的分泌在一定程度上还减轻了对吻合口残端的消化、溶解作用。同时还具有改善吻合口处粘膜微循环、粘膜修复作用, 从而加速康复。在王会涛[21], 等人的一项研究证明生长

抑素可促进结直肠癌术后吻合口瘘闭合,减少并发症的发生。同时在陈康寿[22]等人的研究结果中也得到了相似结论。另外有研究者报道复方泛影葡胺注射液运用于结直肠癌术后吻合口瘘的治疗,也能取得良好的疗效[23]。

国外对于结直肠癌术后吻合口瘘治疗也进行了大量研究。OTSC 近年来也用于结直肠癌术后吻合口瘘的治疗, Kayano H [24]等人的一项回顾性研究显示,结直肠术后使用 OTSC 进行吻合口瘘位点闭合是一种有用的微创治疗,与引流相结合时能取得较好治疗效果。海绵内膜治疗是一种治疗结直肠手术后吻合口渗漏患者的新方法,海绵内膜的应用首先使用内窥镜来确定吻合口瘘的位置及渗液长度,是否有脓肿形成然后彻底冲洗他们,按照脓肿的大小和程度切取相等大小海绵内膜,使用探针将海绵内膜放置在合适的位置。与此同时将海绵内膜与低真空吸瓶连接产生一个 150 mmHg 的负压。因吻合口瘘相应的地方不是无菌的,所以这个海绵内膜需要 48~72 h 更换一次。取出海绵内膜通常是在有意识的镇静作用下,来达到镇痛有利于更换海绵内膜。置入的海绵的大小随着海绵腔体大小改变。来回反复治疗直到观察肉芽组织生长、纤维蛋白和坏死组织的减少,直至瘘口闭合。在 Strangio G [25]的一项研究中指出海绵内治疗结直肠癌术后吻合口瘘疗效可靠、耐受性好且并发症发病率较低。从目前关于结直肠癌术后吻合口瘘治疗研究进展来看,只有少数 Clavien-Dindo 分级>IIIb 严重患者需要手术治疗,而在大多数患者均可经肠内外营养、加强引流而治愈[26]。当然我们也期待更多关于结直肠术后吻合口瘘相关报道,以期给患者带来更多福音。

5. 结直肠癌术后吻合口瘘的预防措施

结直肠癌术后吻合口瘘的发生与多种危险因素有关,在郭杰明、徐婷婷[27]等人的一项回顾性研究中表明吻合口瘘的治疗和预防环节,应更加注意预防环节。其相关预防措施如下:1) 积极改善患者的术前营养状况、免疫功能,加强支持治疗,提高机体在术后的血供能力并改善手术后的贫血及抗感染的前提下,择期手术治疗,以达到减少吻合口瘘的发生几率。2) 对于糖尿病患者根据术中情况尽可能保留左结肠动脉,改善局部供血不足,在张迎泽等人[28]的一项研究中指出保留左结肠动脉可以改善局部远端血供。3) 手术操作中应尽量注意精细操作,避免牵拉,保护周围神经,注意吻合血管的血供及张力情况,吻合器的选择应适中,特别是男性骨盆和盆腔要高于女性,所以在术中操作时更加要注意加固操作。4) 术前完善肠道准备,一方面减少了肠道的细菌和毒素降低了术后感染的发生,另一方面减轻了腹腔内的液体对机体的刺激作用。从而达到减少术后吻合口瘘的发生风险。Yeh CY 等[29]研究显示术前未行清洁灌肠的患者发生吻合口瘘几率大于术前接受清洁灌肠的患者。5) 术后可适当扩肛,促进渗出物的引流、排出以达到降低吻合口的张力,其次也要密切观察引流液的情况若发生引流不通畅的情况,应积极查明原因对症处理。综上所述对于结直肠癌术后吻合口瘘的预防措施仍需从术前、术中、术后几个环节来预防,以达到减少吻合口瘘的发生几率,改善患者的生活质量。期待后期有更多的关于结直肠癌术后吻合口瘘的预防措施报道,来造福患者。

6. 小结

结直肠癌术后吻合口瘘部分患者可通过保守治疗痊愈,病情较为严重者仍需通过手术干预。而早期预防、早期诊断、早期治疗是阻止疾病恶化的关键。这需要我们发现更多的危险因素,提高诊断技术,以及制定标准的治疗方案。我们期待更多的研究结果,能够为患者带来更多福音。

参考文献

- [1] Boyle, P. and Leon, M.E. (2002) Epidemiology of Colorectal Cancer. *British Medical Bulletin*, **64**, 1-25.

<https://doi.org/10.1093/bmb/64.1.1>

- [2] 叶德敬, 刘超英, 张雨洁. 结直肠癌的流行病学及研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A2): 34-35.
- [3] Vasiliu, E.C., Zarnescu, N.O., Costea, R. and Neagu, S. (2015) Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Chirurgia*, **110**, 319-326.
- [4] Arron, M.N.N., Greijdanus, N.G., Ten Broek, R.P.G., Dekker, J.W.T., van Workum, F., van Goor, H., Tanis, P.J. and de Wilt, J.H.W. (2021) Trends in Risk Factors of Anastomotic Leakage after Colorectal Cancer Surgery (2011-2019): A Dutch Population-Based Study. *Colorectal Disease*, **23**, 3251-3261. <https://doi.org/10.1111/codi.15911>
- [5] Ionescu, D., Tibrea, C. and Puia, C. (2013) Pre-Operative Hypoalbuminemia in Colorectal Cancer Patients Undergoing Elective Surgery—A Major Risk Factor for Postoperative Outcome. *Chirurgia (Bucur)*, **10**, 822-828.
- [6] 曾庆智, 黄启奎, 邓杰建. 结直肠癌患者术后吻合口瘘发生的危险因素分析[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(11): 1236-1239.
- [7] Huang, Y., Tang, S.R. and Young, C.J. (2018) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Anastomotic Dehiscence after Colorectal Surgery: A Meta-Analysis. *ANZ Journal of Surgery*, **88**, 959-965. <https://doi.org/10.1111/ans.14322>
- [8] Gong, J.P., Yang, L., Huang, X.E., Sun, B.C., Zhou, J.N., Yu, D.S., Zhou, X., Li, D.Z., Guan, X. and Wang, D.F. (2014) Outcomes Based on Risk Assessment of Anastomotic Leakage after Rectal Cancer Surgery. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 707-712. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.2.707>
- [9] 袁荣华, 翟晓峰. 腹腔镜下结直肠癌根治术后吻合口瘘危险因素分析[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2013, 6(6): 454-457.
- [10] 吴红杰, 邹小明. 结直肠癌术后吻合口瘘的诊治及预防[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2016, 5(2): 171-174.
- [11] 李柱, 廖信芳, 吕海钠, 向德雨, 侯美君. 血清 CRP、腹腔引流液 CRP 在预测腹腔镜结直肠癌术后吻合口瘘的临床价值[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(3): 77-82.
- [12] 孟闯, 张跃, 姚泽明, 王建. 直肠癌患者根治术后盆腔引流液 MMP-2、MMP-9、CRP、IL-1 β 、TNF- α 预测早期吻合口瘘的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22): 2772-2775.
- [13] Kauv, P., Benadjaoud, S., Curis, E., Boulay-Coletta, I., Loriau, J., Zins, M., 麦筱莉. 结直肠术后吻合口瘘: CT 诊断的准确性[J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(1): 97.
- [14] 施显军. 预后营养指数在结直肠癌术后发生吻合口瘘中的价值[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [15] 吴国刚, 刘兆润, 冷梅, 王明辉, 刘吉盛, 富民. 降钙素原与 C 反应蛋白在预测结直肠癌手术后吻合口瘘的临床价值[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2018, 12(4): 228-232.
- [16] Chen, W.T., Bansal, S., Ke, T.W., Chang, S.-C., Huang, Y.-C., Fingerhut, A., *et al.* (2018) Combined Repeat Laparoscopy and Transanal Endolumenal Repair (Hybrid Approach) in the Early Management of Postoperative Colorectal Anastomotic Leaks: Technique and Outcomes. *Surgical Endoscopy*, **32**, 4472-4480. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6193-1>
- [17] Vennix, S., Abegg, R. and Bakker, O.J. (2013) Surgical Re-Interventions Following Colorectal Surgery: Open versus Laparoscopic Management of Anastomotic Leakage. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, **23**, 739-744. <https://doi.org/10.1089/lap.2012.0440>
- [18] Vignali, A., Elmore, U., Aleotti, F., Roberto, D., Parise, P. and Rosati, R. (2021) Re-Laparoscopy in the Treatment of Anastomotic Leak Following Laparoscopic Right Colectomy with Intracorporeal Anastomosis. *Surgical Endoscopy*, **35**, 6173-6178. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08113-2>
- [19] 谭国强, 王宏新. 腹腔双套管持续冲洗引流在结直肠吻合口瘘中的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16): 77-78. <https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2013.16.549>
- [20] Yan, S., Sun, H., Li, Z., Liu, S. and Han, B. (2020) Conservative Treatment of Rectovesical Fistula after Leakage Following Laparoscopic Radical Resection of Rectal Cancer. *Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 300060520914835. <https://doi.org/10.1177/0300060520914835>
- [21] 王会涛, 孙晓光, 刘瑞杰, 吴吉海. 生长抑素在结直肠术后肠瘘中的应用价值分析[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2014, 13(2): 26-27.
- [22] 陈康寿, 吴雄辉, 黄伟, 张维燕. 生长抑素在腹腔镜结直肠癌根治术后的临床应用效果观察[J]. 中国医药科学, 2017, 7(11): 65-67+123.
- [23] 张巍巍, 徐炳欣, 菅书明. 复方泛影葡胺注射液在直肠癌术后吻合口瘘治疗中的应用研究[J]. 河南医学研究, 2017, 26(11): 1938-1940.
- [24] Kayano, H., Nomura, E., Ueda, Y., Machida, T., Uda, S., Mukai, M., Yamamoto, S. and Makuuchi, H. (2021) Short-Term Outcomes of OTSC for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Colorectal Surgery. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, **30**, 369-376. <https://doi.org/10.1080/13645706.2020.1742743>

- [25] Strangio, G., Zullo, A., Ferrara, E.C., Anderloni, A., Carlino, A., Jovani, M., Ciscato, C., Hassan, C. and Repici, A. (2015) Endo-Sponge Therapy for Management of Anastomotic Leakages after Colorectal Surgery: A Case Series and Review of Literature. *Digestive and Liver Disease*, **47**, 465-469. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.02.007>
- [26] 叶鹏飞, 张晓辉, 徐纪中, 王贵宪. 直肠癌吻合口漏临床治疗体会[J]. 河南医学研究, 2016, 25(7): 1242-1243.
- [27] 郭杰明, 徐婷婷. 低位直肠癌保肛术吻合口瘘原因分析及防治策略[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(1): 58-60+98.
- [28] 张迎泽, 宋国权, 王茂龙. 直肠癌术后吻合口瘘的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(1): 140-144.
- [29] Yeh, C.Y. and Tang, R. (2005) Pelvic Drainage and Other Risk Factors for Leakage after Elective Anterior Resection in Rectal Cancer Patients: A Prospective Study of 978 Patients. *Annals of Surgery*, **242**, 902-903. <https://doi.org/10.1097/00000658-200512000-00019>