doi:10.11659/jjssx.06E018017

·临床研究·

C-反应蛋白对低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的预测诊断价值

朱平胜,辛 振,时 依,项武军,葛思堂,张宗兵,姜从桥 (蚌埠医学院第一附属医院胃肠外科,安徽 蚌埠 233004)

[摘 要] **目的** 探究低位直肠癌保肛术后 C-反应蛋白(CRP)水平对术后吻合口瘘的预测诊断价值,以期为早期发现术后吻合口瘘提供参考。**方法** 纳入 2014 年 1 月至 2017 年 1 月在我院胃肠外科行低位直肠癌保肛手术的 318 例患者的临床资料,根据患者术后是否发生吻合口瘘分为观察组和对照组,其中观察组为发生吻合口瘘($n=26$),对照组为未发生吻合口瘘($n=292$),分析比较 2 组患者术前和术后 3 d 的 CRP、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(NEU)水平,及其对吻合口瘘的预测诊断价值。**结果** 观察组和对照组术后 3 d 的 CRP、WBC、NEU 均高于术前,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 3 d 的 CRP、WBC、NEU 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,以 70.41 mg/L 为截点值,术后 3 d CRP 水平诊断吻合口瘘发生的敏感性为 92.06%,特异性为 84.62 %,曲线下面积为 0.93,优于术后 3 d WBC 和 NEU 的诊断价值。**结论** 低位直肠癌保肛术后 3 d CRP 水平对预测吻合口瘘的发生具有一定的诊断价值。

[关键词] 低位直肠癌;保肛;吻合口瘘;C-反应蛋白;预测诊断

[中图分类号] R735.3+7 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-06-06

Predictive diagnostic value of C-reactive protein for anastomotic fistula after sphincter-preserving surgery for low rectal cancer

ZHU Ping-sheng, XIN Zhen, SHI Yi, XIANG Wu-jun, GE Si-tang, ZHANG Zong-bing, JIANG Cong-qiao (Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

Abstract: Objective To explore the predictive diagnosis value of C-reactive protein (CRP) level after anus-preserving surgery in low rectal cancer for anastomotic fistula in order to provide reference for the early detection of anastomotic fistula. **Methods** The general clinical data of 318 patients with low rectal cancer undergoing sphincter-preserving surgery in our department from Janunary 2014 to Janunary 2017 were collected, who were divided into the observation group and control group according to whether or not anastomotic leakage occurred after surgery. Patients in observation group($n=26$) had anastomotic fistula. There was no anastomotic fistula in control group ($n=292$). The levels of CRP, white blood cell count(WBC), neutrophils (NEU) before and after the surgery were analyzed and compared between the two groups, and explore its predictive diagnostic value for anastomotic leakage. **Results** The levels of CRP, WBC and NEU in two groups were higher than those at 3 days before operation, the differences were statistically significant($P<0.05$). The levels of CRP, WBC and NEU in observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that with the cut-off value of 70.41 mg/L, the sensitivity of diagnosis of anastomotic fistula by CRP at 3 days after surgery was 92.06%, the specificity was 84.62%. The area under the curve was 0.93, which was better than the diagnostic value of WBC and NEU after 3 days. **Conclusion** The level of CRP at 3 days after anus-preserving surgery in low rectal cancer has some predictive value for the diagnosis of anastomotic fistula.

Keywords: low rectal cancer; anal retention; anastomotic fistula; C-reactive protein; predictive diagnosis

直肠癌患者中以低位直肠癌最为常见[1]。随着吻合器械的革新及腹腔镜技术的普及,越来越多的低位直肠癌患者获得了一期保肛手术治疗。这种手术方式显著提高了患者保留生理排便功能的概率,但却增加了术后发生吻合口瘘的风险[2]。由于术后吻合口瘘患者肠液易进入腹腔导致腹膜炎、感染性休克及脓毒症等严重后果,因此对于低位直肠癌术中严密缝合及术后及时发现至关重要[3-4]。手术过程中采用管状吻合器机械性地把两端游离肠管对接缝合,术后短期内仅有少量肠液通过,短期不能及时发现肠液外漏等吻合口瘘的征象,因此不能仅通过术中预留的盆腔引流管性状的变化来监视吻合口愈合情况[5]。既往临床通过影像学检查或盆腔引流管观察发现吻合口瘘发生高峰时间在术后 7~10 d,但此时吻合口缺损直径已发展至一定程度,如不能在早期及时观察和预测吻合口瘘的发生,易延误患者治疗。有研究发现,在吻合口

[基金项目] 国家自然科学基金(81700476);蚌埠医学院自然科学基金(BYKY1721ZD)

[通信作者] 姜从桥,E-mail:13805526808@139.com

出现缺损后会有少量肠液外溢至腹腔内引起全身急性炎症反应,C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是一种急性期反应蛋白,在创伤、感染等非特异性炎性过程中可表达升高[6-7]。为探索可用于早期预测诊断低位直肠癌术后吻合口瘘的实用指标,本文分析 CRP 等炎性指标对患者术后吻合口瘘发生的预测诊断价值,以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2014 年 1 月至 2017 年 1 月在我院胃肠外科行经腹直肠癌切除术(Dixon 手术)的患者临床资料。纳入标准[8-9]:①术前检查确诊为直肠癌患者;②术前检查肿瘤下缘距肛缘距离小于 7 cm;③手术方式为经腹直肠癌切除术(Dixon 手术);④采用吻合器吻合;⑤术前麻醉 ASA 分级小于等于 2 级;⑥术后病理示上、下切缘阴性;⑦近期无创伤、心梗等影响 CRP 水平的疾病因素。排除标准[8-9]:①急诊手术者;②直肠癌复发再次手术者;③术前行新辅助放化疗者;④术中失血量大于 100 mL 或手术时间大于 4 h;⑤术前白细胞计数(WBC)大于 10×10^9/L 和(或)中性粒细胞百分比(NEU)大于 70%。根据是否发生吻合口瘘分为观察组 26 例,对照组 292 例。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	术前 CRP (mg/L)	术前白蛋白 (g/L)	术前 WBC (10^9/L)	术前 NEU (%)	病理类型 Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ期(例)	完成腹腔镜 是/否(例)
观察组	18/8	50.8±10.3	22.8±1.8	7.9±3.5	38.2±3.7	7.1±1.5	53.5±8.1	7/13/6	24/2
对照组	182/110	50.9±10.7	22.3±1.6	7.8±4.1	39.3±4.2	6.9±1.2	52.5±7.5	76/158/58	276/16
χ^2/t	0.487	0.041	1.292	0.109	1.162	0.663	0.559	0.205	0.219
P	0.485	0.968	0.200	0.914	0.249	0.509	0.578	0.903	0.640

1.2 吻合口瘘诊断标准

符合下列任意一条即可诊断为吻合口瘘[10-12]:①盆腔引流管引流出粪样物质;②消化道造影发现造影剂从瘘口外溢;③经 CT 等影像学检查提示吻合口周围积气、积液及肠壁连续性中断;④再次手术证实吻合口裂开。

1.3 观察指标

分析比较 2 组患者术前和术后 3 d 的 CRP、WBC、NEU 水平,进一步采用受试者工作曲线分析其对吻合口瘘的预测诊断价值。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。百分比的比较使用 χ^2 检验。采用受试者工作曲线分析 CRP 水平对吻合口瘘的预测诊断价值。$P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义,$P<0.01$ 为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 CRP、WBC、NEU 水平的比较

2 组患者术后 3 d 的 CRP 水平均显著高于本组术前 CRP 水平,差异均具有极显著统计学意义($P<0.01$)。2 组患者术前 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后 3 d 的 CRP 水平显著高于对照组患者,差异均具有极显著统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 2 组患者手术前后 CRP 水平的改变(mg/L)

组别	术前	术后 3 d	t	P
观察组	7.9±3.5	87.6±17.7	22.52	<0.01
对照组	7.8±4.1	45.3±16.3	17.71	<0.01
t	0.109	10.86		
P	0.914	<0.01		

2 组患者术后 3 d 的 WBC 水平均显著高于本组患者术前 WBC 水平,差异具有极显著统计学意义($P<0.01$);观察组患者术前 WBC 水平与对照组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后 3 d 的 WBC 水平显著高于对照组患者,差异均具有极显著统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 2 组患者手术前后 WBC 水平的改变($\times10^9$/L)

组别	术前	术后 3 d	t	P
观察组	7.1±1.5	9.8±2.1	5.335	<0.01
对照组	6.9±1.2	7.9±1.6	3.969	<0.01
t	0.663	4.636		
P	0.509	<0.01		

2组患者术后3 d的NEU水平均显著高于本组患者术前NEU水平,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);2组患者术前NEU水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后3 d的NEU水平显著高于对照组患者,差异均具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表4。

表4 2组患者手术前后NEU水平的改变(%)

组别	术前	术后3 d	t	P
观察组	53.5±8.1	68.4±12.7	5.044	<0.01
对照组	52.5±7.5	61.1±10.6	5.257	<0.01
t	0.559	2.785		
P	0.578	0.006		

2.2 术后CRP、WBC、NEU水平对吻合口瘘的预测诊断价值

如表5及图1,ROC曲线分析显示,以70.41 mg/L为截点值,术后3 d的CPR水平诊断吻合口瘘发生的敏感性为92.06%,特异性为84.62%,曲线下面积为0.93,优于术后3 d的WBC、NEU的诊断价值。

表5 术后3 d CRP、WBC、NEU水平对吻合口瘘的预测诊断价值分析

项目	诊断分界点	曲线下面积	敏感性(%)	特异性(%)
CRP	70.41	0.93	92.06	84.62
WBC	9.26	0.74	71.43	65.38
NEU	66.93	0.67	76.19	57.69

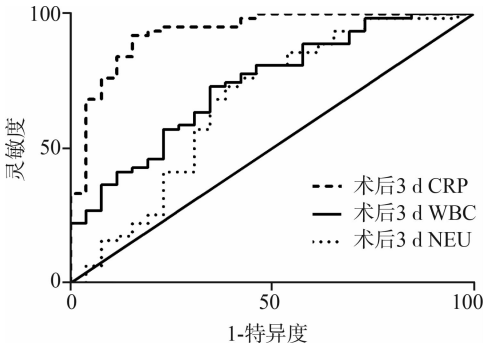


图1 术后CRP、WBC、NEU对吻合口瘘的预测诊断价值分析的ROC分析

3 讨论

我国直肠癌患者的平均患病年龄早于西方国家,且以中低位直肠癌患者较为常见。既往研究认为肿瘤部位距离肛门口小于5 cm的患者手术治疗常难以保留肛门,随着现代医学及器械的发展,这一瓶颈距离已经得到突破[13]。在手术标准切除低位直肠肿瘤前提下,目前手术总体保肛率较以往有较大提升,术中安全细致标准的操作是预防术后发生吻合口瘘的第一道关卡[14-15]。对于术中恢复肠管连续性但术后发生吻合口瘘的这部分患者,及早发现并给予及时准确的干预治疗显得尤为重要。既往根据患者盆腔引流液性状或全身炎症反应综合征诊断吻合口瘘已为时过晚,此时吻合口周围肠管已坏死、穿孔,临床治疗效果差甚至导致患者吻合口瘘性死亡[16]。因此,在患者出现临床症状前诊断吻合口瘘,将对提高术后并发症治愈率及减少住院时间意义重大,这亦符合现代加速康复外科理论[17]。目前,国内外对术后发生吻合口瘘的早期诊断研究较局限,本研究结合最新理论并分析该类患者早期血液学指标的变化,以期为预测早期吻合口瘘提供新思路。

我们的研究发现观察组和对照组术后3 d的CRP、WBC、NEU均高于术前水平,其可能的原因为CRP、WBC和NEU是机体非特异性炎症反应的指标,机体在手术应激或早期吻合口的微循环障碍的刺激下发生炎症级联反应。进一步分析得出观察组术后3 d的CRP、WBC、NEU均高于对照组,差异具有统计学意义,结果提示上述炎症指标水平在吻合口瘘患者外周血中均有升高。由于低位直肠癌常因肿瘤位于腹膜反折线以下、位置深入盆腔、周围解剖结构复杂、血管神经丰富,使得手术难度大、术中软组织损伤重,常导致术后局部组织水肿影响吻合口周围微循环供血[18-19],而术后早期吻合口局部情况的差异,可能是导致发生吻合口瘘的潜在原因,此时上述炎症指标的升高可能是后续发生的吻合口瘘的有效指标。此外由于恶性肿瘤的消耗作用、机体营养水平差及患者常合并有糖尿病、高血压等基础性疾病,更增加了吻合口瘘的发生风险[20-21]。多数患者在术后3 d行血常规和生化常规等检查,用以观察患者术后炎症反应、营养代谢、电解质等综合情况,术后3 d炎症指标的检测临床应用范围广、稳定性高,且又能反映吻合口的愈合状况。我们的研究亦观察到吻合口瘘患者术后3 d的炎症指标高于无吻合口瘘的患者,与上述结论较为符合,值得进一步研究。

本研究进一步采用ROC曲线分析指标的预测效能,结果发现:以70.41 mg/L为截点值,术后3 d CRP水平对诊断吻合口瘘发生的敏感性及特异性均超过80%,优于术后3 d WBC、NEU的诊断价值,提示CRP对预测低位直肠癌保肛术后吻合口瘘的发生具有良好的应用价值。上述研究结果提示在低位直肠癌术后早期,若临床检查发现患者CRP值升至或高于上述水

平,提示该患者后续发生吻合口瘘的机会大为增加,此时给予及时正确的治疗以纠正或阻断吻合口瘘的进展,以提高临床治愈率、改善患者预后,这一结果与既往研究结果一致[22-23]。我们的研究显示,CRP 在低位直肠癌保肛手术中预测吻合口瘘的应用价值较高,有望为早期发现吻合口瘘提供线索,且 CRP 的检测简便、廉价,临床普适性较高。但本研究为单中心研究,样本量有限,所得结果尚需多中心、大样本研究加以验证;且本研究为回顾性分析,时间节点选取相对单一,下一步还需全面分析可能对术后吻合口瘘具有预测诊断价值的所有指标及时间点。

综上,低位直肠癌保肛患者术后 3 d CRP 水平对吻合口瘘的发生有一定的预测诊断价值,具有一定临床实践参考价值。

[参考文献]

[1] 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 等. 2013 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2017,39(9):701 - 706. doi:10.3760/cma.j.issn.0253 - 3766.2017.09.012.

[2] 王维刚. 保肛手术对低位直肠癌患者的疗效、生活质量及肛门功能恢复的效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2017,14(2):180 - 183. doi:10.3969/j.issn.1673 - 016X.2017.02.056.

[3] 曾子威,康 亮. 直肠癌吻合口常见并发症的研究现状[J]. 中华消化外科杂志,2018,17(2):204 - 207. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 - 9752.2018.02.016.

[4] Caziuc A, Dindelegan GC, Mironiuc A. Operator-related risk factors of anastomotic leaks after colorectal surgery: an up-to-date [J]. Clujul Med,2015,88(2):124 - 127. doi:10.15386/cjmed - 420.

[5] 刘维波,邹德龄,王怀帅,等. 直肠癌前切除术吻合口质量判定对于预防吻合口瘘的临床价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(10):1182 - 1184. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2016.10.023.

[6] 王 静,高艳玲,于文波,等. 急性胃肠损伤分级在危重病患者炎症反应中的意义[J]. 中华医学杂志,2017,97(42):3312 - 3315. doi:10.3760/cma.j.issn.0376 - 2491.2017.42.008.

[7] 吕泽坚,吴德庆,蔡观福,等. C 反应蛋白预测直肠癌术后吻合口漏的临床价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(4):442 - 447. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2018.04.016.

[8] 李栋梁,王 明,朱 俊,等. 直肠癌前切除术后吻合口瘘相关因素分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(4):418 - 421. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2016.04.015.

[9] 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. doi:10.1002/bjs.9697.

[10] Yamano T, Yoshimura M, Kobayashi M, et al. Malnutrition in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiotherapy is common and associated with treatment tolerability and anastomotic leakage[J]. Int J Colorectal Dis,2016,31(4):877 - 884. doi:10.1007/s00384 - 016 - 2507 - 8.

[11] 唐 敬,赵 平,周业江. NLR、PLR 及其变化趋势对直肠癌术后吻合口漏预测价值[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(8):1223 - 1227. doi:10.3969/j.issn.1000 - 484X.2017.08.021.

[12] 叶颖江,刘 凡. 直肠癌保肛术后吻合口漏的定义及诊断标准[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(4):361 - 364. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2018.04.001.

[13] 李 辉,惠广学. 经腹括约肌间切除术治疗低位直肠癌患者术后肛门功能情况及其影响因素[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(1):74 - 77. doi:10.3969/j.issn.1671 - 4695.2016.01.027.

[14] 韩方海,李洪明. 直肠癌保肛手术中副损伤的预防和术后并发症的处理[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(6):624 - 629. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2016.06.006.

[15] 邵仟仟, 林国乐. 预防直肠癌术后吻合口漏的操作技巧[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(4):399 - 403. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2018.04.008.

[16] 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. doi:10.3877/cma.j.issn.2095 - 3224.2016.02.12.

[17] 孔祥兴,李 军,丁克峰. 结直肠癌加速康复外科开展的要点和难点[J]. 中华胃肠外科杂志,2016,19(3):260 - 261. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2016.03.006.

[18] 王成正,吴恒龙,周迎春,等. 腹腔镜辅助 TME 与开腹 TME 治疗超低位直肠癌的临床效果分析[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2017,11(6):500 - 503. doi:10.3877/cma.j.issn.1674 - 3946.2017.06.017.

[19] Gao F, Xu M, Song F, et al. Prevention of anastomotic fistula formation after low-position dixon operation[J]. Pak J Med Sci,2014,30(5):1007 - 1010. doi:10.12669/pjms.305.4453.

[20] 陈 斌,陈健健,李柳生. 腹腔镜直肠癌根治术中吻合口张力探讨[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2016,9(4):248 - 250. doi:10.3877/cma.j.issn.1674 - 6899.2016.04.015.

[21] 吴文辉,彭 翔,朱佳成,等. 中低位直肠癌腹腔镜辅助前切除术后吻合口瘘的防治研究[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2016,10(2):108 - 111. doi:10.3877/cma.j.issn.1674 - 0793.2016.02.005.

[22] 路 佳,郑 磊,李润田,等. 动态监测结直肠癌术后腹腔引流液中 C 反应蛋白水平对早期发现吻合口瘘的诊断价值[J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(9):1055 - 1059. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0274.2017.07.020.

[23] McSorley ST, Khor BY, MacKay GJ, et al. Examination of a CRP first approach for the detection of postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer: a pragmatic study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(7): e6133. doi: 10.1097/MD.0000000000006133.

(编辑:魏 源)