

• 论 著 •

脂质代谢指标预测结直肠癌合并糖尿病患者术后吻合口瘘的临床研究

刘 渊, 柯友忠, 贾后军

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科, 重庆 400050)

[摘要] **目的** 探讨结直肠癌合并 2 型糖尿病患者血脂水平与术后吻合口瘘的相关性。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2022 年 1 月就诊于重庆医科大学附属第一医院胃肠外科的结直肠癌合并 2 型糖尿病患者 39 例, 分为吻合口瘘组($n=13$)和非吻合口瘘组($n=26$)。收集两组患者的脂类代谢指标, 包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)进行分析。**结果** 吻合口瘘组的 TG 水平明显高于非吻合口瘘组, 且差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示 TG 的诊断阈值为 1.25, 曲线下面积(AUC)为 0.93, 敏感度为 92.3%, 特异度为 95.0%。血清 TC、LDL-C、HDL-C 水平两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** TG 早期预测结直肠癌合并 2 型糖尿病患者术后吻合口瘘有一定准确性。若 TG 值大于 1.25, 提示患者术后吻合口瘘发生率高, 可指导下一步临床干预。

[关键词] 结直肠癌; 2 型糖尿病; 血脂; 吻合口瘘

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.18.007 中图分类号:R735

文章编号:1009-5519(2023)18-3093-04

文献标识码:A

Clinical study of lipid metabolism index predicting anastomotic fistula in patients with colorectal cancer complicated with diabetes

LIU Yuan, KE Youzhong, JIA Houjun

(Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400050, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between blood lipid level and postoperative anastomotic fistula in patients with colorectal cancer complicated with type 2 diabetes. **Methods** Clinical and pathological data of 39 patients with colorectal cancer complicated with type 2 diabetes admitted to the Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2020 to January 2022 were collected and divided into anastomotic fistula group($n=13$) and non-anastomotic fistula group($n=26$). Lipid metabolism indexes, including serum total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and high density lipoprotein cholesterol, were collected for analysis. **Results** The triglyceride (TG) value of anastomotic fistula group was significantly higher than that of non-anastomotic fistula group ($P<0.05$), and the difference was statistically significant. ROC curve analysis showed that the diagnostic threshold of TG was 1.25, the area under the curve(AUC) was 0.93, the sensitivity was 92.3%, and the specificity was 95.0%. There was no significant difference in serum total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) between the two groups. **Conclusion** TG value has certain clinical value for early prediction and diagnosis of anastomotic fistula in patients with colorectal cancer complicated with type 2 diabetes mellitus. If TG value is greater than 1.25, it indicates that the incidence of postoperative anastomotic fistula is high, which can guide the next clinical intervention.

[Key words] Colorectal cancer; Type 2 diabetes; Blood lipids; Anastomotic fistula

据统计,2020 年中国新增结直肠癌患者高达 56 万例,结直肠癌已成为中国最常见的恶性肿瘤之一^[1]。目前结直肠癌的治疗方案主要是以手术切除

病灶,术后根据情况进行放疗等,实现了个体化的精准治疗。另外,得益于腹腔镜技术的进步和各式吻合器的应用,腹腔镜下结直肠癌根治术越来越广泛地

应用于临床。目前腹腔镜下已经可以开展各种类型的结直肠癌术式,其安全性、预后和 5 年生存率均可达到与传统开放式手术相同的疗效,甚至更好,满足了患者对术后高生活质量的要求^[2-3]。然而,虽然腹腔镜手术可以显著减少手术创伤,使患者预后得到改善,但手术相关并发症的发生风险并没有得到明显下降。吻合口瘘是结直肠癌术后最常见的并发症之一,相关研究显示直肠癌术后吻合口瘘的发生率为 2.4%~15.9%^[4]。术后一旦发生吻合口瘘,不仅导致患者的住院时间延长,还会影响患者化疗的如期进行,使患者的经济压力加大,激化医患矛盾,严重者甚至会导致患者死亡^[5-6]。

已有大量研究表明,糖尿病作为一种独立危险因素影响着结直肠癌术后吻合口瘘的发生。然而,糖尿病作为一种全身性代谢紊乱疾病,其影响吻合口瘘的机制尚不完全清楚。有研究者认为,糖尿病对结直肠癌患者术后吻合口瘘的影响主要来自微血管病变,随着糖尿病患者的病程进展,会出现细小动脉硬化,动脉管壁增厚、变硬,管腔狭窄,机体携氧能力降低,造成全身器官组织细胞缺血,影响吻合口愈合^[7]。有研究人员发现,脂质代谢指标异常与 2 型糖尿病患者微血管病变发生具有相关性^[8]。本研究旨在探讨结直肠癌合并 2 型糖尿病患者的脂质代谢指标与吻合口瘘的关系,评估血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对预测吻合口瘘发生的临床价值。以期改善患者预后,缩短住院时间及降低住院费用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月至 2022 年 1 月重庆医科大学附属第一医院就诊的结直肠癌合并 2 型糖尿病患者的相关数据,并进行回顾性分析。纳入标准:(1)行肠镜取活检,病检结果证实为结直肠癌的患者;(2)术前 CT、MRI 等影像学检查未报告远处转移;(3)已诊断为 2 型糖尿病;(4)本院行腹腔镜下结直肠癌根治性切除术;(5)术后病检报告中远、近切缘未见癌累及。排除标准:(1)因肿瘤导致穿孔、出血、梗阻等并发症行急诊手术的患者。(2)行新辅助放化疗后再进行手术的患者。(3)术后局部复发拟再次手术的患者。(4)近期有服用糖皮质激素或其他类似药物的患者。

将符合条件的患者纳入研究,2020—2022 年结直肠癌合并 2 型糖尿病患者共 313 例,其中发生术后吻合口瘘 13 例。按照 1:2 匹配进行病例对照研究,从未发生吻合口瘘的患者中随机选取 26 例患者组成非吻合口瘘组。根据是否诊断为术后吻合口瘘分为吻合口瘘组($n=13$)和非吻合口瘘组($n=26$),两组患者

性别、年龄、体重指数(BMI)、手术部位、肿瘤分期等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	吻合口瘘组 ($n=13$)	非吻合口瘘组 ($n=26$)	P
性别(n)			0.566
男	7	16	
女	6	10	
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.76 \pm 11.63	63.20 \pm 12.69	0.854
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.42 \pm 2.45	23.52 \pm 2.55	0.761
手术部位(n)			0.693
直肠	9	20	
乙状结肠	3	4	
左半结肠	1	1	
右边结肠	0	1	
分期(n)			0.783
I 期	4	4	
II 期	7	11	
IV 期	2	5	
IV 期	0	0	

1.2 方法 收集 39 例患者术前脂质代谢指标:TC、TG、LDL-C、HDL-C 等数据进行比较分析。

1.3 吻合口瘘诊断标准 出现以下任何一种情况即可诊断为吻合口瘘:(1)在腹腔引流液中发现浑浊的粪渣样液体;(2)肛门指检时扪及吻合口有破损;(3)经二次手术,在术中发现吻合口处有瘘口;(4)消化道造影明确诊断吻合口瘘;(5)CT 报告提示吻合口处肠壁连续性中断^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组独立样本采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过 ROC 曲线分析血脂水平与结直肠癌合并 2 型糖尿病患者术后吻合口瘘的关系,找到最佳的诊断界限值。

2 结果

2.1 两组患者术前血脂水平比较 两组患者的 TC 水平吻合口瘘组高于非吻合口瘘组,但差异无统计学意义($P>0.05$);TG 水平吻合口瘘组高于非吻合口瘘组,差异有统计学意义($P<0.05$);HDL 水平非吻合口瘘组高于吻合口瘘组,但差异无统计学意义($P>0.05$);LDL 水平吻合口瘘组高于非吻合口瘘组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者 TG 值预测吻合口瘘的准确性比较 通过患者 TG 值的 ROC 曲线图可以得出 TG 早期预测、诊断吻合口瘘的价值,TG 曲线下面积(AUC)为 0.93,说明 TG 值预测吻合口瘘有较高的准确性。取

TG 曲线最左上角的坐标为最佳诊断临界值 1.25, 此时敏感度为 92.3%, 特异度为 95.0%。TC、LDL-C、HDL-C 的 AUC 均低于 0.6, 临床诊断价值较低。见图 1。

313 例结直肠癌合并 2 型糖尿病患者中共有 122 例患者 TG 水平高于 1.25, 其中有 9 例患者出现术后吻合口瘘, 吻合口瘘发生率为 7.37%; 191 例患者 TG 水平低于 1.25, 其中有 4 例患者出现术后吻合口瘘, 吻合口瘘发生率为 2.09%。当结直肠癌合并 2 型糖尿病患者 TG 水平高于 1.25 时, 术后吻合口瘘发生率显著上升。

表 2 两组患者术前血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
吻合口瘘组	4.24±0.88	1.64±0.37	0.98±0.21	2.74±0.77
非吻合口瘘组	3.88±0.89	0.88±0.24	1.11±0.36	2.47±0.65
P	0.780	0.041	0.075	0.551

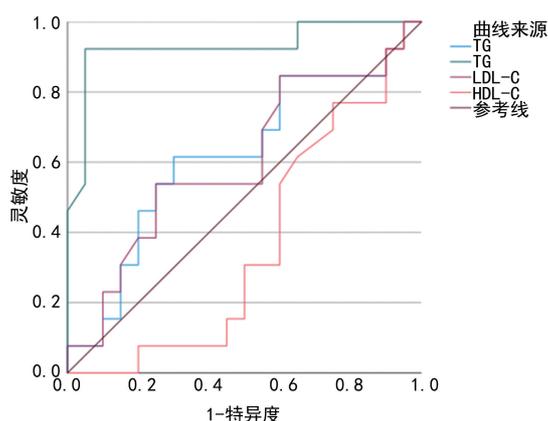


图 1 两组患者血脂水平的 ROC 曲线图

3 讨论

目前, 结直肠癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 而吻合口瘘是结直肠癌术后最严重的并发症之一。大部分发生吻合口瘘的患者都会出现严重的粪便性腹膜炎及感染性休克, 需要尽快手术挽救患者生命。如果能在吻合口瘘的早期就发现并进行处理, 可以有效改善患者的预后, 挽救患者的生命。因此找到与吻合口瘘相关的临床指标具有重要的意义。目前认为吻合口瘘主要与吻合口的血供、张力、手术医师、手术方式及时间有关。有研究者认为, 术中不离断左结肠动脉可以保证吻合口周围的血供更加丰富, 有利于组织的自我修复^[9]。对于乙状结肠冗长, 肿瘤位置较低的患者都推荐保留左结肠动脉。但保留左结肠动脉可能会增加手术难度, 影响区域淋巴结的清扫, 因此是否保留左结肠动脉需要依据术中具体情况来决定。

根据相关文献报道, 不同外科医生之间的术后吻合口瘘发生率存在显著差异。主要与外科医生的手

术时间、手术操作的娴熟程度、与助手的配合及术后支持治疗的差异有关^[10]。因此, 主刀医师需要熟练的操作以缩短手术时间, 尽可能避免不必要的副损伤, 离断血管时要注意保证吻合口的血供。外科医师娴熟、规范的操作是手术成功的基础。

目前, 腹腔镜技术已经发展成熟, 腹腔镜下已经可以开展各种类型的结直肠癌术式, 其安全性、预后和 5 年生存率均可达到与传统开放式手术相同的疗效, 甚至更好。相关研究表明, 在腹腔镜下行结直肠癌手术的吻合口瘘发生率比传统开放式手术更低。但另有文献报道腹腔镜手术并不能降低术后吻合口瘘的发生率, 反而会增加术后吻合口瘘的发生率^[11]。

一般来说手术时间越长说明手术难度越大, 在结直肠癌手术中, 由于肠壁及手术周围区域水肿, 腹腔的粘连较重, 解剖结构模糊, 骨盆狭窄或膀胱子宫遮挡盆腔手术视野等原因均可使手术的时间延长。在手术当中患者长时间处于麻醉状态和气腹压力下, 会使患者产生应激反应。这些都可能导致患者预后不良, 加大术后吻合口瘘的风险。

但以上指标难以量化测量, 而血清检测作为一种成本低廉的无创性检查, 可以重复进行检查, 不会过多增加患者的经济负担, 因此广泛应用于临床。本研究中探究了血清指标中的血脂水平对预测结直肠癌术后吻合口瘘的准确性。研究表明, TG 早期预测结直肠癌合并 2 型糖尿病患者术后吻合口瘘有一定准确性, 但吻合口瘘组 TC、HDL-C、LDL-C 与非吻合口瘘组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。出现这种情况的可能解释是, 本研究的患者样本量较小, 得出的结论有一定片面性。

目前尚无流行病学研究证实结直肠癌和血清循环脂质水平之间的关联性, 其相互影响的具体机制也尚不清楚^[12]。本文中收集的脂质代谢指标包括血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C, 经分析得出 TG 与结直肠癌合并 2 型糖尿病患者术后发生吻合口瘘相关。这可能是脂质代谢异常加剧了糖尿病患者广泛存在的微血管病变^[13]。当血清中 TG、TC 等血脂水平正常时, 其会在血液中与磷脂和蛋白质结合; 当血脂水平过高时, 游离的 TC 和 TG 会导致血管内皮损伤^[14]。当血脂水平异常时, 血管内皮细胞会增加对脂质的吸收, 使脂蛋白酶活性升高, HDL-C 在血液中的含量降低, LDL-C 的含量增加。而 HDL-C 可以保护血管内皮, 防止微血管病变发生^[15]。在高血糖状态下, 糖脂代谢异常的相互作用加速了微血管疾病的发生, 这进一步影响了吻合口的愈合水平。

本研究中, 收集到的病例数较少, 主要是由于在结直肠癌患者中同时合并糖尿病及术后发生吻合口

瘘的患者基数本身就很小,且直到近几年才将血脂水平作为常规筛查的指标,因此得出的结果可能有一定局限性。本研究作为一项回顾性分析,其实验的结论会受到本身偏倚的影响。还有其他因素如吻合器的种类、手术医师等其他非病理性的因素可能影响到研究结果。

综上所述,TG 值早期预测结直肠癌合并 2 型糖尿病患者术后吻合口瘘有一定准确性,若术前 TG 大于 1.25,提示患者术后吻合口瘘的发生率较高,需要及时行抗生素预防感染、营养支持、密切关注引流液等措施,避免吻合口瘘的发生、发展。

随着腹腔镜技术越来越广泛地运用到结直肠癌手术当中,结直肠癌患者的预后得到了明显改善。然而术后吻合口瘘的发生率并没有显著下降,吻合口瘘的患者前期大多表现为体温升高、心率加快、腹部疼痛。如果不能及时、准确地诊断并进行治疗,可进展为严重的粪便性腹膜炎、感染性休克、多器官功能障碍,往往需要二次手术,甚至危及患者生命。生物标志物是预测吻合口瘘发病的客观指标,为早期诊断吻合口瘘提供了契机。目前,吻合口瘘危险因素及临床问题仍未达成统一,临床上还不能做到对吻合口瘘的发生发展进行准确预测。各种临床指标独立预测吻合口瘘的准确性欠佳,但多种临床指标相结合能够显著增加结直肠癌术后吻合口瘘的预测成功率。不管生物标志物预测吻合口瘘的准确率如何,外科医生都应该保持临床敏锐性,及时预见到吻合口瘘的发生发展,及时采取相应的措施,以期缩短患者的住院时长和降低住院费用,改善患者预后。

参考文献

- [1] GLOBAL C S. 2018;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2020,70(4):313.
- [2] 葛国祥,高志海,刘焯,等.腹腔镜与传统开腹结直肠癌根治术临床疗效比较[J].肿瘤研究与临床,2017,29(3):184-187.
- [3] 陈军,吴佩,茹家.定腹腔镜结直肠癌手术新进展[J].中国肿瘤外科杂志,2013,5(6):383-386.
- [4] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组.中国直肠癌手术吻合口漏诊断、预防及处理专家共识(2019 版)[J].中华胃肠外科杂志,2019,21(3):201-206.
- [5] PIECUCH W M,JOPEK J. Mortality and anastomotic leakage leak age after anterior resection for rectal cancer [J]. Hepatogastroenterol, 2012,59(11):721-723.
- [6] BIONDO S,KREISLER E,FRACCALIVIERI D,et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2 131 patients[J]. Colorectal Dis,2012,14(3):95-102.
- [7] 郑学聪,苏劲波,苏志明,等.糖化血红蛋白水平与糖尿病直肠癌患者 Dixon 术后吻合口瘘的关联分析[J].中华普通外科杂志,2015,30(2):152-153.
- [8] 刘佳明,金秀平,万秋霞,等.2 型糖尿病患者血脂水平与微血管病变相关性研究[J].糖尿病新世界,2018,21(17):63-64.
- [9] BLANCO C,ESPIN B E. Intraoperative use of ICG uorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. Tech Coloproctol,2018,22(8):15-23.
- [10] GARCZA G E,NAVARRO F,CERDON S C, et al. Individual surgeon is an independent risk factor for leak after double-stapled colorectal anastomosis:an institutional analysis of 800 patients[J]. Surgery,2017,162(5):1006-1016.
- [11] TAKEDA M,IDE Y,TOKUOKA M,et al. Utility of laparoscopic surgery for multiple synchronous colorectal cancers with two anastomotic sites[J]. Int Surg,2017,102(1):15-20.
- [12] BORGQUIST S,BUTT T,ALMGREN P, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer. Int J Cancer,2016,138(11):2648-2656.
- [13] PHAN BAP, TOTH P P. Dyslipidemia in women: etiology and management [J]. Int J Womens Health,2014,6(1):185.
- [14] LÓPEZ MC M, HEREDIA VM E, GONZÁLEZ H R, et al. Erectile dysfunction among diabetic patients [J]. Revista Med De Chile, 2013,141(12):1555.
- [15] GRUNDY S M. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome[J]. Am J Cardiol,1999,83(9B):25F.

(收稿日期:2022-12-16 修回日期:2023-05-23)