

直肠癌保肛根治术后低位前切除综合征危险因素分析及列线图预测模型构建

卜旻淳, 曹先东, 周波

摘要 目的 探讨直肠癌保肛根治术后发生低位前切除综合征(LARS)的列线图风险预测模型的构建及验证。方法 分析于安徽医科大学第一附属医院普外科行直肠癌前切除术或保肛手术并顺利出院患者的临床资料,在随访过程中根据患者的LARS量表评分结果,将轻度及重度患者分入LARS组,无症状患者分入无LARS组,各项临床指标的组间比较采用 χ^2 检验,将差异有统计学意义的指标进行多因素Logistics回归分析,筛选出术后LARS发生的独立危险因素,以此构建风险预测模型,并通过内部验证和ROC曲线下面积(AUC)来评价模型的预测性能与准确度。结果 体质量指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($OR = 2.041$, 95% $CI: 1.038 \sim 4.013$)、术后恢复时间 ≤ 6 个月 ($OR = 2.456$, 95% $CI: 1.339 \sim 4.505$)、肿瘤距肛缘距离 $\leq 7 \text{ cm}$ ($OR = 2.735$, 95% $CI: 1.480 \sim 5.055$)、新辅助治疗 ($OR = 3.772$, 95% $CI: 1.109 \sim 12.832$)、吻合口瘘 ($OR = 5.537$, 95% $CI: 1.103 \sim 27.791$)是直肠癌保肛根治术后LARS发生的独立危险因素。利用上述危险因素构建预测术后LARS发生风险的列线图模型,模型的ROC曲线下面积为0.754(95% $CI: 0.689 \sim 0.819$),Bootstrap法的内部验证结果显示该模型的C-index值为0.750,且校正曲线与理想曲线拟合良好。结论 基于5项危险因素所构建的模型对直肠癌保肛根治术后LARS的发生概率具有较好的预测能力,有助于早期识别高风险人群,制定临床干预措施。

关键词 直肠癌;低位前切除综合征;危险因素;列线图;预测模型

中图分类号 R 735.3+7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)10-1632-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.10.024

近些年来,直肠癌已经成为全球发病率较高的恶性肿瘤之一^[1]。随着外科手术器械的更新、新辅助治疗方案的应用以及多学科联合诊疗的开展,使得直肠癌手术方式的适用范围开始发生变化,腹会

阴联合切除术的需要正在减少。不过越来越多的研究也表明许多患者虽然保留了括约肌,却在术后经历了长期的排气和排便功能障碍,对生活质量产生负面影响,而且其症状的范围很广泛,从便秘、夜间排便增多到腹泻、排便急迫感、稀便漏出等,导致这种术后并发症难以存在系统一致的定义,目前将这些直肠癌保肛术后肠道功能障碍的表现统称为低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)^[2-3]。该研究收集了单中心行保肛手术患者的临床资料,分析导致LARS的潜在危险因素,并构建列线图风险预测模型,用于早期准确识别高风险人群并制定LARS的预防与治疗方

1 材料与方法

1.1 病例资料 采用病例对照研究,回顾性收集2019年10月至2020年9月从安徽医科大学第一附属医院普外科出院的所有行直肠癌前切除术或保肛手术患者的术前基本信息、手术记录、各项检验报告及术后病理资料,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、有无高血压病史、有无糖尿病病史、肿瘤直径、肿瘤距肛缘距离、是否行新辅助治疗、手术时间、手术方式、肿瘤TNM分期、是否行预防性造口、有无吻合口瘘、术后恢复时间等指标。美国癌症联合会制定的结直肠癌TNM分期(第8版)作为本研究中肿瘤TNM分期的参照标准。所有随访调查的患者均知情同意,且研究已通过本院伦理委员会的批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①接受直肠癌前切除术或保肛手术治疗;②术后病理证实为直肠癌。排除标准:①并发多种恶性肿瘤;②复发性肿瘤;③术前合并有影响直肠肛门功能评估的病史,如骨盆骨折、慢性便秘、盆腔肿物等;④造口未还纳、永久性造口;⑤临床资料不完整或缺失。

1.3 排便功能评价 目前国际上使用较广泛的是丹麦教授Bryant团队提出的LARS评分量表^[4],该量表中有5个关于术后排气排便功能的问题,每个问题的答案选项均有对应的分数,根据5个问题的

2021-07-19 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81801952)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普外科,合肥 230022

作者简介:卜旻淳,男,硕士研究生;

曹先东,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: caoxiandong002@126.com;

周波,男,副主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: zhb0468@gamil.com

总分将患者的疾病程度分为 3 个等级: 无症状(0 ~ 20 分)、轻度 LARS(21 ~ 29 分) 及重度 LARS(30 ~ 42 分)。本研究采用的是具有良好信效度的汉化版 LARS 评分表^[5], 能较为准确地反映患者术后的肠道功能情况, 同时按照距手术的完成时间, 依据患者归档病案中的联系方式进行预约复查询问或者电话调查。

1.4 统计学处理 使用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计分析, 定性资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 使用 Logistic 回归模型进行多因素分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。通过 R 软件(版本 4.0.3) 运用 rms 程序包构建列线图模型、ROCR 程序包绘制模型的 ROC 曲线, 用 ResourceSelection 程序包对模型进行拟合优度检验(Hosmer-Lemeshow 检验), 当 $P > 0.05$ 时为模型的拟合优度较高。

2 结果

2.1 LARS 发生情况 本研究符合纳入标准的患者共 214 例, 其中男 118 例, 女 96 例, 平均年龄 $24 \sim 87(64.19 \pm 10.32)$ 岁, 术后行辅助治疗的患者均在其治疗结束至少两周后进行 LARS 量表评估, 避免治疗的副作用影响其 LARS 的评分。共有 99 例患者(46.2%) 在术后发生 LARS, 其中轻度 59 例(59.6%), 重度 40 例(40.4%), 115 例患者(53.7%) 术后未发生 LARS。

2.2 LARS 发生的危险因素分析 根据 LARS 量表的评分结果, 将轻度(21 ~ 29 分) 及重度(30 ~ 42 分) 患者分入 LARS 组, 将无症状患者(0 ~ 20 分) 分入无 LARS 组, 对临床资料进行单因素分析, 结果显示手术时间、BMI、肿瘤距肛缘距离、术后恢复时间、新辅助治疗和吻合口瘘的差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明与术后 LARS 的发生相关; 而年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、肿瘤直径、手术方式、肿瘤 TNM 分期、预防性造口的差异无统计学意义, 见表 1。多因素 Logistic 回归分析结果显示 $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 、术后恢复时间 ≤ 6 个月、肿瘤距肛缘距离 $\leq 7 \text{ cm}$ 、新辅助治疗和吻合口瘘是直肠癌保肛根治术后 LARS 发生的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 列线图模型的建立与评估 依据多因素 Logistic 回归分析的结果, 将数据导入 R 软件构建列线图风险预测模型, 见图 1。通过 Bootstrap 自抽样法对模型进行内部验证, 重复抽样 1 000 次后, 计算出的一致性指数(C-index) 值为 0.750, 且校正曲线与

理想曲线拟合良好, 表明模型的准确度较高, 见图 2。通过 R 软件中的函数计算评价模型的拟合优度, 结果显示 $P = 0.118$, 表明本研究建立的列线图模型拟合优度良好。在 R 软件中绘制列线图预测

表 1 直肠癌保肛根治术后发生 LARS 的单因素分析 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	LARS	无 LARS	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别					
男	118	56(47.5)	62(52.5)	0.151	0.783
女	96	43(44.8)	53(55.2)		
年龄(岁)					
<65	101	52(51.5)	49(48.5)	2.099	0.170
≥ 65	113	47(41.6)	66(58.4)		
BMI(kg/m^2)					
<24	155	64(41.3)	91(58.7)	18.940	<0.001
≥ 24	59	44(74.6)	15(25.4)		
高血压					
有	60	25(41.7)	35(58.3)	0.708	0.447
无	154	74(48.1)	80(51.2)		
糖尿病					
有	21	14(66.7)	7(33.3)	3.542	0.068
无	193	87(45.1)	106(54.9)		
手术方式					
腹腔镜	124	55(44.4)	69(55.6)	0.413	0.579
开腹	90	44(48.9)	46(51.1)		
肿瘤距肛缘距离(cm)					
≤ 7	90	54(60.0)	36(40.0)	13.494	<0.001
>7	124	43(34.7)	81(65.3)		
肿瘤直径(cm)					
≤ 5	178	78(43.8)	100(56.2)	2.537	0.142
>5	36	21(58.3)	15(41.7)		
手术时间(min)					
≤ 180	122	49(40.2)	73(59.8)	4.913	0.028
>180	92	51(55.4)	41(44.6)		
肿瘤 T 分期					
$\leq T2$	58	29(50.0)	29(50.0)	0.447	0.539
$\geq T3$	156	70(44.9)	86(55.1)		
肿瘤 N 分期					
N0	115	51(44.3)	64(55.7)	0.366	0.584
$\geq N1$	99	48(48.5)	51(51.5)		
肿瘤 M 分期					
M0	198	93(46.9)	105(53.1)	1.430	0.301
M1	16	10(62.5)	6(37.5)		
预防性造口					
有	43	22(51.2)	21(48.8)	0.520	0.498
无	171	77(45.1)	94(54.9)		
吻合口瘘					
有	12	10(83.3)	2(16.7)	6.140	0.016
无	202	94(46.5)	108(53.5)		
新辅助治疗					
有	18	13(72.2)	5(27.8)	4.939	0.046
无	196	88(44.9)	108(55.1)		
术后恢复时间(月)					
≤ 6	98	55(56.1)	43(43.9)	7.071	0.009
>6	116	44(37.9)	72(62.1)		

模型的 ROC 曲线,其 AUC 为 0.754(95% CI: 0.689 ~ 0.819),表明模型的预测价值较高,见图 3。

表 2 直肠癌保肛根治术后发生 LARS 的多因素 Logistic 回归分析

变量	b 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
手术时间 \leq 180 min	-0.307	0.309	0.987	0.320	0.736(0.401 ~ 1.348)
BMI \geq 24 kg/m ²	0.713	0.345	4.271	0.039	2.041(1.038 ~ 4.013)
肿瘤距肛缘距离 \leq 7 cm	1.006	0.313	10.312	0.001	2.735(1.480 ~ 5.055)
术后恢复时间 \leq 6 个月	0.898	0.310	8.420	0.004	2.456(1.339 ~ 4.505)
新辅助治疗	1.328	0.625	4.517	0.034	3.772(1.109 ~ 12.832)
吻合口瘘	1.712	0.823	4.324	0.038	5.537(1.103 ~ 27.791)

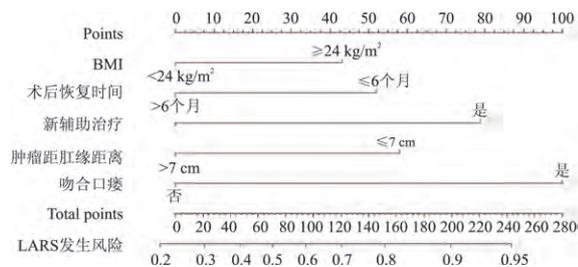


图 1 预测直肠癌保肛根治术后 LARS 发生风险的列线图模型

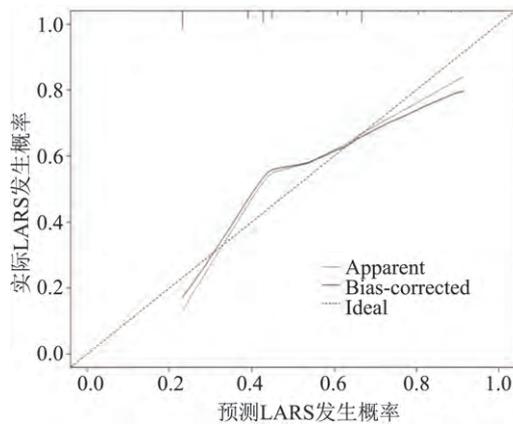


图 2 列线图模型的校准曲线

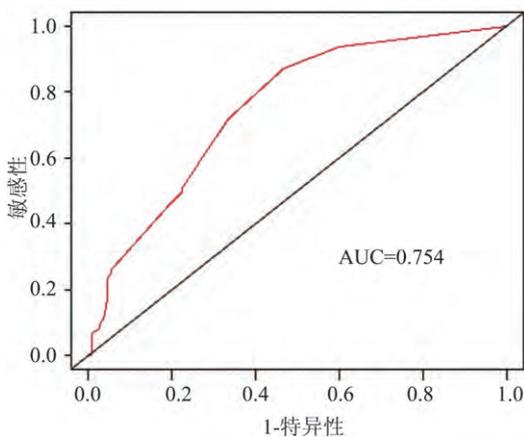


图 3 列线图模型的 ROC 曲线及曲线下面积

3 讨论

国内外多数研究^[2-3, 6]表明 LARS 的发生率为 34% ~ 80%。本研究中 LARS 的发生率为 46.2%。造成这些差异的原因可能是与生活环境、机体对症状的耐受能力以及治疗的实施方法不同等有关。目前, LARS 的病因尚不明确,有研究^[7]指出其发生可能与肛门内括约肌功能障碍、肛管抑制反射减弱、直肠储量和顺应性降低等有关。现阶段也还没有针对性的措施来治疗 LARS,一方面是以经验性治疗来缓解症状,包括药物治疗、盆底康复训练、经肛门灌洗和骶神经刺激等;另一方面,在手术中对有条件的患者采用结肠 J 型贮袋吻合,该术式被指出可以减轻保肛术后及造口还纳术后大便失禁的症状^[7-8]。

低位肿瘤、新辅助治疗和吻合口瘘已被多篇报道^[3, 6-7]指出是直肠癌保肛根治术后 LARS 发生的独立危险因素,同时这三种因素之间也相互影响:全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)是目前直肠癌保肛手术的标准原则^[1],因而肿瘤位置越低意味着手术切除范围更广泛,对周围肌肉神经损伤更严重,同时较低的吻合口位置也易导致术后吻合口相关并发症的发生^[8]。虽然对局部进展期的中低位直肠癌进行术前放化疗可以降低肿瘤的分期,为保肛提供更多机会^[1],但其毒性反应的影响仍不可忽视:Zhan et al^[9]研究表明长、短疗程的新辅助治疗均会增加保肛术后吻合口瘘的发生风险;秦启元等^[10]的研究显示术前放疗会导致肠道功能紊乱,这可能是由于辐射影响了直肠的正常生理运动;另一项研究^[11]也指出新辅助治疗联合 TME 与单纯 TME 相比,术后具有更高的排便频率。此外,吻合口瘘一旦发生,因为炎症引起的肠壁纤维化增加,会造成吻合口狭窄,即使通过保守治疗恢复,也会导致新直肠的储量降低,从而进一步发生排气排便异常^[7]。

超重或肥胖易导致结直肠疾病围手术期并发症(如切口感染、吻合口瘘等)的发生^[9],特别是对于中低位直肠癌的手术,内脏脂肪体积的增加导致原本狭窄的骨盆空间进一步缩小,模糊手术视野,从而增加出血量、延长手术时间。Bohlok et al^[12]的研究显示肥胖(BMI \geq 30 kg/m²)是直肠癌术后 LARS 发生的独立危险因素,其原因可能是高 BMI 增加直肠癌手术的挑战性,影响包括肠功能障碍在内的术后整体效果。在本研究中,虽然 BMI \geq 24 kg/m²的患者术后发生 LARS 的风险较高,但是纳入的样本量

较少,同时不能排除其他危险因素间的相互影响,所以还需要进一步探讨。

对于术后 LARS 的恢复情况,左芦根等^[13]的研究统计了术后 3 个月、6 个月和 12 个月的 LARS 发生率,分别为 42.9%、32.5% 和 20.1%,这与本研究中术后恢复时间 >6 个月的患者发生风险相对较低的结论一致,提示随着时间的推移,部分患者的症状会有所改善。另外有研究^[14]进行了长达 10 年的随访,指出 LARS 的发生其实是一种永久性的过程,尤其是发生重度 LARS,即使是术后十余年,有些患者的症状依然明显,但是机制尚不明确。所以如果能在术前识别高风险人群、术中注意保护重要的神经和括约肌、术后早期进行临床干预,这对减轻患者症状、促进其恢复都具有重要意义。2018 年, Battersby et al^[15]提出了首个预测直肠癌前切除术术后肠功能障碍严重程度的列线图模型: Pre-Operative LARS score(术前 LARS 评分),该模型在训练组和验证组中的 C-index 值分别为 0.615 和 0.625,可以较好地为患者进行个性化评估,用来辅助临床的治疗。在本研究中,通过对该模型进行多项验证,也表明该模型具有良好的预测性能和临床应用价值。

需要注意的是,本研究也存在一些不足之处:单中心样本量有限,未对术后 1 年以上的患者进行随访调查以及只采用了一种调查表来评估患者术后肠道功能的情况,这可能会导致某些重要的临床指标未被纳入分析,从而影响列线图模型的准确性。本课题组将会扩大样本量,并联合其他评估术后肠道功能的调查表,进一步探讨 LARS 的发生发展情况,寻找更好的预防与治疗方

参考文献

[1] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版) [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 521-40.

[2] Keane C, Fearnhead N S, Bordeianou L G, et al. International consensus definition of low anterior resection syndrome [J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(3): 274-84.

[3] Akizuki E, Matsuno H, Satoyoshi T, et al. Validation of the Japanese version of the low anterior resection syndrome score [J]. *World J Surg*, 2018, 42(8): 2660-7.

[4] Emmertsen K J, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(5): 922-8.

[5] 闫晶晶, 牟绍玉, 谭人福, 等. 直肠癌低位前切除综合征评分表中文版的实证研究 [J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(4): 12-5.

[6] 刘凡, 郭鹏, 申占龙, 等. 低位前切除综合征相关危险因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(3): 289-94.

[7] Croese A D, Lonie J M, Trollope A F, et al. A meta-analysis of the prevalence of low anterior resection syndrome and systematic review of risk factors [J]. *Int J Surg*, 2018, 56: 234-41.

[8] Koda K, Yamazaki M, Shuto K, et al. Etiology and management of low anterior resection syndrome based on the normal defecation mechanism [J]. *Surg Today*, 2019, 49(10): 803-8.

[9] Zhan T C, Zhang D K, Gu J, et al. Surgical complications after different therapeutic approaches for locally advanced rectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(5): 393-403.

[10] 秦启元, 马腾辉, 蔡建, 等. 经括约肌间切除术治疗新辅助放疗后低位直肠癌的近远期并发症研究 [J]. 中华外科杂志, 2018, 56(12): 892-9.

[11] Kupsch J, Jackisch T, Matzel K E, et al. Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer—an analysis using the low anterior resection syndrome (LARS) score [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(6): 787-98.

[12] Bohlok A, Mercier C, Bouazza F, et al. The burden of low anterior resection syndrome on quality of life in patients with mid or low rectal cancer [J]. *Support Care Cancer* 2020, 28(3): 1199-206.

[13] 左芦根, 葛思堂, 王迅, 等. 腹腔镜直肠癌保肛根治术后低位前切除综合征的转归及其影响因素分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(6): 573-8.

[14] Pieniowski E H A, Palmer G J, Juul T, et al. Low anterior resection syndrome and quality of life after sphincter-sparing rectal cancer surgery: A long-term longitudinal follow-up [J]. *Dis Colon Rectum*, 2019, 62(1): 14-20.

[15] Battersby N J, Bouliotis G, Emmertsen K J, et al. Development and external validation of a nomogram and online tool to predict bowel dysfunction following restorative rectal cancer resection: the POLARS score [J]. *Gut*, 2018, 67(4): 688-96.

A nomogram model for predicting risk factors of low anterior resection syndrome after anus-preserving radical resection for rectal cancer

Bu Minchun, Cao Xiandong, Zhou Bo

(Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the risk factors of low anterior resection syndrome after anus-preserving

安徽省农村地区老年人耳鸣状况与失眠情况的关联性研究

聂伟成¹, 夏磊², 刘志伟³, 马滢定¹, 李岸隆¹, 王月¹, 杨林胜⁴, 刘寰忠²

摘要 目的 探讨安徽省农村地区老年人耳鸣与失眠之间的相关性,为进一步采取干预措施提供依据。方法 采用分层整群抽样的方法,在淮北市、合肥市、宣城市、安庆市4个地级市抽取860名60岁及以上农村老年人。采用失眠严重指数量表(ISI)和耳鸣残疾评估量表(THI)评估入组对象的失眠情况和耳鸣状况。结果 安徽省农村地区老年人失眠率为39.30%,耳鸣率为32.44%。非失眠组与失眠组之间,有耳鸣症状差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素回归分析显示,有躯体疾病($OR = 1.676, 95\% CI: 1.223 \sim 2.298$)和耳鸣症状($OR = 1.576, 95\% CI: 1.166 \sim 2.132$)的农村老年人发生失眠的可能性较大。结论 安徽省农村地区老年人的失眠率和耳鸣率均较高,且耳鸣是失眠的危险因素,需要积极对耳鸣采取干预措施。

关键词 农村老年人;失眠;耳鸣;相关性研究

中图分类号 R 74.011

2021-07-18 接收

基金项目:安徽省大学生创新创业训练项目(编号:S201910366067)

作者单位:安徽医科大学¹精神卫生与心理科学学院精神医学系、

⁴公共卫生学院流行病与卫生统计学系,合肥 230032

²安徽医科大学附属巢湖医院精神科,巢湖 238000

³阜阳市第三人民医院精神科,阜阳 236000

作者简介:聂伟成,男,本科生;

刘寰忠,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: huanzhongliu@126.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)10-1636-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.10.025

失眠是老年人群常见的一种睡眠障碍,其主要特征是主诉难以入睡或难以维持睡眠或无法恢复睡眠,并在白天产生明显的症状,包括难以集中注意力和情绪障碍^[1]。我国成年人失眠的发生率高达38.2%,其中老年人占56.7%。耳鸣是临床较为常见的躯体症状,多是在外界无任何相应电刺激或声源刺激的情况下患者耳内产生声音的主观错觉。较为常见的是以耳内发出被形容为嘶嘶声、嗡嗡声或尖声铃声等耳鸣音,且声音持续5 min以上,并且对老年患者的交际沟通和身心健康造成严重影响,使其生活质量大幅下降^[2]。国外多项研究^[3-4]表明,耳鸣的严重程度与患者的睡眠障碍密切相关,且降低耳鸣的强度可以改善患者的睡眠质量。该研究旨在分析农村老年人耳鸣与失眠的相关性,为农村老年人群失眠的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 据文献^[5]报道,安徽省农村地区60岁及以上的老年人的失眠率的估计值是40%,容许误差选定为4%;置信度设为0.95,采用PASS

radical resection for rectal cancer and establish a predictive nomogram model. **Methods** This was a retrospective case-control study. Patients who had undergone anus-preserving radical resection for rectal cancer at department of general surgery of the first affiliated hospital of Anhui medical university completed a LARS score scale. Then the nomogram model was established according to the risk factors of LARS which were assessed by univariate and multivariate analyses. **Results** Body mass index (BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($OR = 2.041, 95\% CI: 1.038 - 4.013$), recovery time ≤ 6 months ($OR = 2.456, 95\% CI: 1.339 - 4.505$), the distance from tumor to anus $\leq 7 \text{ cm}$ ($OR = 2.735, 95\% CI: 1.480 - 5.055$), neoadjuvant therapy ($OR = 3.772, 95\% CI: 1.109 - 12.832$), anastomotic leak ($OR = 5.537, 95\% CI: 1.103 - 27.791$) were independent risk factors of LARS. Based on the 5 selected risk factors, a nomogram model was established to predict the risk factors of LARS after anus-preserving radical resection for rectal cancer. The area under ROC curve of the nomogram model was 0.754 (95% CI: 0.689 - 0.819). After internal verification by Bootstrap self-sampling method, the C-index value of the model was 0.750 and the calibration curve fitted well with the ideal curve. **Conclusion** The nomogram model based on the above risk factors can better predict the probability of LARS after anus-preserving radical resection for rectal cancer, which is helpful for early identification of high-risk population and development of clinical intervention measures.

Key words rectal cancer; low anterior resection syndrome; risk factor; nomogram; predicting model