·讲座·

放射治疗导致直肠癌患者肛门括约肌功能不全的机制探讨

扫码阅读电子版

季力强 楼征 张卫
海军军医大学附属长海医院肛肠外科,上海 200433
通信作者:楼征,Email:louzhengpro@126.com

楼征

【摘要】 目前,放射治疗(放疗)作为直肠癌的辅助治疗手段已在临床广泛应用,虽然其在降低肿瘤分期、提高手术保肛率、减少肿瘤复发等方面有着显著的疗效,但是对患者肛门功能的损害较大,严重影响着患者的生活质量。肛门括约肌在肛门功能中起着至关重要的作用,放疗对肛门括约肌的损害作用主要有3点:(1)肛门内括约肌(IAS)胶原沉积增加;(2)肛门外括约肌(EAS)超微结构被破坏;(3)肛门周围神经退行性病变。本文从以上3点进行讨论,以期为临床如何降低放疗导致肛门功能不全的发生率提供一定的理论依据。

【关键词】 直肠肿瘤; 放射治疗; 肛门括约肌
基金项目:国家临床重点专科项目(2016);上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12016122);海军军医大学思政课程和课程思政专项课题(2019)
DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-2020604-00341

Discussion on the mechanism of anal sphincter insufficiency caused by radiotherapy in patients with rectal cancer

Ji Liqiang, Lou Zheng, Zhang Wei
Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China
Corresponding author: Lou Zheng, Email:louzhengpro@126.com

【Abstract】 At present, radiotherapy as an auxiliary treatment for rectal cancer is widely used in clinic. Although radiotherapy has significant effect on reducing tumor stage, improving anus preservation rate and less tumor recurrence, radiotherapy will damage the anal function and seriously affect the quality of life of patients. Anal sphincter plays an important role in anal function. There are three main damage effects of radiotherapy on anal sphincter: first, the increased deposition of collagen in internal anal sphincter (IAS); second, the destroyed ultrastructure of external anal sphincter (EAS); third, degenerative lesions of the perianal nerve. This article reviews these three points, in order to provide a certain theoretical basis for how to reduce the incidence of anal dysfunction caused by radiotherapy.

【Key words】 Rectal neoplasms; Radiotherapeutics; Aanal sphincter
Fund program: National Key Clinical Specialty Project (2016); The Joint Research Project of the New Leading Edge Technology of Shanghai-level Hospital (SHDC12016122); Special Fund for Ideological and Political Courses, Curriculum Ideology and Politics of the Naval Military Medical University (2019)
DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-2020604-00341

直肠癌是常见恶性肿瘤之一,与西方国家相比,中国的直肠癌具有在结直肠癌中占比高、中低位比例高、局部进展期比例高和发病年龄较轻的“三高一低”特点[1-2]。因此,直肠癌的防治形势仍然十分严峻。全直肠系膜切除术(total mesorectal excision,TME)联合术前新辅助治疗已成为局部进展期直肠癌[T_{3-4}和(或)N+]的标准治疗模式。全直肠系膜切除术加新辅助治疗是局部进展期直肠癌的标准治疗方案[3]。但近年来研究发现,放疗术后患者肛门功能较差,严重影响着患者的生活质量[4-5]。众所周知,良好的肛门功能与直肠壶腹的储存作用、直肠肛管的神经反射及肛门括约肌功能密切相关。研究发现,术前进行新辅助放化疗的患者中,有64.4%出现了低位前切除综合征(low anterior resection syndrome,LARS),而术前单纯进行新辅助化疗的患者中,有38.6%出现LARS(P<0.001)[6]。因此,放疗对肛门括约肌的损害可能与放疗术后肛门功能不良有关。本文就放疗对肛门括约肌的影响及其与肛门功能不良的机制进行讨论。

一、放疗使肛门内括约肌(internal anal sphincter,IAS)胶原沉积增加

IAS是由肠壁环形肌增厚形成的,位于肛管的上3/4段,范围从肛门直肠交界至直肠白线;IAS属于平滑肌,受自主神经支配,无收缩肛门的作用,但可协助排粪。排粪时,直肠内粪便增加,刺激直肠内压力感受器和齿状线区的排粪感受器,反射性引起IAS松弛,粪便排出。当排粪中止,IAS收缩,排空肛管内粪便。排粪结束后,IAS保持收缩状态,维持一定的压力,从而阻止上方的粪便经肛管排出。可见IAS在排粪和防止排粪失禁方面有着至关重要的作用。

IAS的损伤必定导致患者排粪功能的不全。Da Silva等[7]对12例行腹会阴联合切除术前进行新辅助放疗的患者

及6例单纯行手术治疗的患者进行了研究，对所有患者手术标本于肛管齿状线水平进行切片，经S-100蛋白染色后观察发现，术前放疗患者有10%的正常IAS组织被胶原蛋白代替。放疗导致IAS中肌成纤维细胞内的转化生长因子β（TGFβ）激活，从而促进肌成纤维细胞产生胶原，胶原沉积将会导致组织纤维化，IAS胶原沉积必将影响肌张力及IAS的反应性，从而导致患者排粪及控制排粪的功能显著下降。在Ihnát等[8]的研究中，放疗后的患者直肠顺应性和描述直肠敏感性的所有容积（第一感觉、不适及排粪冲动容积）均降低，也进一步说明了放疗对IAS有损伤作用。

二、肛门外括约肌（external anal sphincter，EAS）超微结构被破坏

EAS是环绕于IAS周围的横纹肌，其间由直肠纵肌和肛提肌纤维穿过，而被分为皮下部、浅部、深部3个部分。皮下部位于皮下，环绕肛管下部，上缘与IAS下缘相接，皮下部损伤将不会导致肛门失禁；浅部起于尾骨，环绕肛管并止于会阴体，是椭圆形的肌束；深部环绕于IAS及直肠纵肌的外周，呈圆形，并与耻骨直肠肌合并。EAS的3部分形成3个“U”状环，平时EAS处于收缩状态，深部和皮下环牵拉肛管后侧壁，浅部环牵拉肛管前侧壁，肛管处于闭合状态；排粪时EAS舒张，肛管扩张，粪便经肛管排出。EAS的损伤是导致肛门失禁的重要因素。

EAS属于横纹肌，横纹肌中最小的功能单位是由两Z线之间的结构形成的肌节，其中包含了细肌丝组成的两条较亮的I带，粗肌丝组成的较暗的A带及A带中央的M线。骨骼肌收缩首先钙离子游出并作用于肌钙蛋白，随后细肌丝上的肌动蛋白与粗肌丝上的肌球蛋白的横桥结合，在线粒体提供三磷酸腺苷的情况下横桥摆动，最终肌节缩短，肌肉发生收缩。Zhu等[9]的研究中，对10例接受新辅助放化疗之后行腹会阴联合切除术和单纯进行腹会阴联合切除术的直肠癌患者进行研究，使用投射电子显微镜对EAS超薄切片进行观察发现，接受过新辅助放化疗的患者肌节结构紊乱，Z线、M线、A线、I带这些骨骼肌的特征性结构消失，取而代之是大量的胶原纤维，除此之外，还出现了线粒体溶解、线粒体嵴消失。De Nardi等[10]研究发现，直肠癌新辅助放疗之后，患者直肠的平均静息压力明显降低（P=0.007）。在Haas等[11]的研究中，经过放射治疗后的肛管癌患者Wexner排粪失禁评分较高，且与健康志愿者相比，肛门静息压［（38±5）mmHg比（71±6）mmHg］和肛门收缩压［（76±11）mmHg比（165±15）mmHg］都明显降低（P<0.001）（1 mmHg=0.133 kPa）。可见放疗对EAS超微结构的损伤与肛门功能的损伤有着密切的联系。

三、肛门周围神经退行性病变

随着放疗在临床的广泛开展，其对神经的损伤也早已经进入了研究人员的视线。Lim等[12]曾报道，传统的45 Gy剂量的术前新辅助放疗对阴部神经造成了比较严重的损伤，进而导致患者肛门功能的不全。在Nishizawa等[13]的研究中，进行术前新辅助治疗的患者肿瘤周围神经的退行性病变（核固缩40%，空泡变性68%，胞质嗜酸性变32%，去核性病变55%）的比例明显高于单纯行手术治疗的患者（核固缩0，空泡变性19%，胞质嗜酸性变0，去核性病变0）。且在所有患者造口还纳12个月之后，对其进行Wexner排粪失禁评分，进行新辅助放化疗的患者Wexner评分明显要高于单纯进行手术治疗的患者（P<0.001）。说明了术前新辅助治疗引起肛门周围神经的退行性病变是导致肛门功能障碍的因素之一。在Koushi等[14]的研究中，对患者的治疗方法进行了进一步的细分，其中47例进行术前新辅助放化疗，27例术前只进行了化疗，21例单纯进行手术治疗，研究中发现，术前进行新辅助放化疗的患者肿瘤周围神经退行性变（核固缩、空泡变性、胞质嗜酸性变、去核性病变）的比例均要高于术前化疗者及单纯手术者（P<0.05），而术前化疗者及单纯手术者肿瘤周围神经退行性病变的比例差异无统计学意义（P>0.05）。神经细胞形态学分析，术前新辅助放化疗患者神经束膜面积、轴突面积、边界长度、神经束半径、细胞数量均高于术前化疗者及单纯手术者，细胞密度则低于术前化疗者及单纯手术者（均P<0.05）；而术前化疗者及单纯手术者在这些指标上差异无统计学意义（P>0.05）；后期Wexner评分≥16分的患者神经束膜面积、轴突面积、边界长度、神经束半径、细胞密度均要高于Wexner评分<16分者。进一步说明放疗可引起肛门周围神经的退行性病变，从而导致患者肛门功能障碍。

也有学者报道，放疗可以导致小动脉内皮损伤和中膜水肿，增加毛细血管通透性，引起红细胞弥散和血清蛋白外渗，导致局部水肿[15-16]。但是，小动脉及毛细血管的损伤是否与放疗后肛门功能障碍有关，还没有相关的文献予以证实。

展望　新辅助放化疗联合TME手术是目前局部进展期中低位直肠癌的标准治疗方案。与此同时，如何减少放疗对肛门括约肌的不良影响仍是临床难题。未来应该有更精准的放疗定位和更明确的放疗效果预测标志物。期待新辅助化疗能够替代新辅助放化疗，最终达到提高治疗效果、减少不良反应和改善生活质量的双赢。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

［1］ 李道娟，李倩，贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势［J］. 肿瘤防治研究，2015，42（3）：305-310. DOI：10.3971/j.issn.1000-8578.2015.03.020.

［2］ Arnold M，Sierra MS，Laversanne M，et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality［J］. Gut，2017，66（4）：683-691. DOI：10.1136/gutjnl-2015-310912.

［3］ Li Y，Wang J，Ma X，et al. A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer［J］. Int J Biolog Sci，2016，12（8）：1022-1031. DOI：10.7150/ijbs.15438. eCollection 2016.

［4］ Ghiselli R，Ortenzi M，Cardinali L，et al. Functional outcomes after TEM in patients with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy［J］. Surg Endosc，2017，31（7）：

2997-3003. DOI:10.1007/s00464-016-5321-z.

[5] Schaake W, van der Schaaf A, van Dijk LV, et al. Normal tissue complication probability (NTCP) models for late rectal bleeding, stool frequency and fecal incontinence after radiotherapy in prostate cancer patients[J]. Radiotherapy Oncol, 2016,119(3): 381-387. DOI:10.1016/j.radonc.2016.04.005.

[6] Sun W, Dou R, Chen J, et al. Impact of long-course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and quality of life in rectal Cancer: post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. Ann Surg Oncol, 2019,26(3):746-755. DOI: 10.1245/s10434-018-07096-8.

[7] Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, et al. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter[J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(11): 1492-1497. DOI:10.1007/s10350-004-6800-1.

[8] Ihnát P, Slívová I, Tulinsky L, et al. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study)[J]. J Surg Oncol, 2018,117(4):710-716. DOI:10.1002/jso.24885.

[9] Zhu X, Lou Z, Gong H, et al. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy on the anal sphincter: ultrastructural damage may be critical[J]. Int J Colorec Dis, 2016,31(8):1427-1430. DOI:10.1007/s00384-016-2618-2.

[10] De Nardi P, Testoni S GG, Corsetti M, et al. Manometric evaluation of anorectal function in patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(1): 91-97. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.005.

[11] Haas S, Faaborg P, Liao D, et al. Anal sphincter dysfunction in patients treated with primary radiotherapy for anal cancer: a study with the functional lumen imaging probe[J]. Acta Oncol, 2018, 57(4):465-472. DOI:10.1080/0284186X.2018.1438658.

[12] Lim JF, Tang CL, Seow - Choen F, et al. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with manual decompression only for obstructed left - sided colorectal cancer[J]. Dis Colon Rectum, 2005,48(2):205-209. DOI:10.1007/s10350-004-0803-9.

[13] Nishizawa Y, Fujii S, Saito N, et al. The association between anal function and neural degeneration after preoperative chemoradiotherapy followed by intersphinctericresection[J]. Dis Colon Rectum, 2011,54(11):1423-1429. DOI:10.1097/DCR.0b013e31822c94e6.

[14] Koushi K, Nishizawa Y, Kojima M, et al. Association between pathologic features of peripheral nerves and postoperative anal function after neoadjuvant therapy for low rectal cancer[J]. Int J Colorec Dis, 2016,31(12):1845-1852. DOI:10.1007/s00384-016-2640-4.

[15] Stansborough RL, Bateman EH, Al-Dasooqi N, et al. Fractionated abdominal irradiation induces intestinal microvascular changes in an in vivo model of radiotherapy - induced gut toxicity [J]. Supportive Care Cancer, 2017,25(6):1973-1983. DOI:10.1007/s00520-017-3601-3.

[16] 钟清华,吴培煌,秦启元,等. 直肠癌术前放疗造成手术切缘放射性损伤的病理学研究[J]. 中华外科杂志, 2017,55(7):507-514. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.07.007.

(收稿日期:2020-06-04)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

季力强,楼征,张卫,等. 放射治疗导致直肠癌患者肛门括约肌功能不全的机制探讨[J].中华胃肠外科杂志, 2020,23(8):807-809. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-2020604-00341.

·读者·作者·编者·

本刊“胃肠新视野”栏目征稿启事

“胃肠新视野”栏目为本刊特设的视频栏目。视频内容通过“e-Surgery伊索云®/医路有伴®平台”为我刊设置的“专区”呈现,大家可通过手机进行观看。同时,视频内容的相关文字内容(包括手术方式的介绍、新技术的创新背景、病例介绍、手术相关并发症的处理要点等)会在相应的杂志上刊登并附二维码。诚挚欢迎各位同道积极投稿,具体投稿要求如下。

1. 内容:主要为手术视频,侧重展示胃肠新技术、新术式以及术中并发症的处理等;并附相应的文字介绍(1000字左右)。

2. 视频:视频时长不超过9 min,视频附带解说,大小< 350 MB,格式: MPEG、MOV、MP4、AVI或WMV。请注明解剖部位;无背景音乐,避免“花俏”转场。已发行的具有著作权的视频资料DVD不宜。

3. 本栏目的视频及文字内容请以“胃肠新视野栏目投稿”为主题,发至我刊Email:china_gisj@vip.163.com。