

·论著·

直肠癌手术端侧吻合对术后排便功能影响的前瞻性单中心随机对照研究

王畅 刘凡 侯森 申占龙 尹慕军 杨晓东 姜可伟 谢启伟 梁斌 沈凯 高志冬 叶颖江

北京大学人民医院胃肠外科 北京市结直肠癌诊断与治疗研究重点实验室, 北京 100044

通信作者: 叶颖江, Email: yingjiangye@pkuph.edu.cn

【摘要】目的 比较直肠癌手术端侧吻合(SEA)与端端吻合(EEA)在术后12个月时的排便功能。**方法** 本研究为一项单中心、前瞻性、开放标签的Ⅲ期随机对照研究。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(2018PHB040-01),并在ClinicalTrials.org网站注册(NCT03669237)。病例纳入标准:(1)经组织学确诊的直肠腺癌患者;(2)肿瘤距肛缘0~12 cm;(3)年龄≥18岁;(4)拟行R₀切除及一期重建。排除标准:(1)急诊手术;(2)认知障碍;(3)非一期吻合;(4)有左结肠或肛门直肠手术史;(5)术前长期排便功能障碍。严格按照上述标准,前瞻性纳入2018年10月至2021年3月期间,在北京大学人民医院拟行择期保肛手术的直肠癌患者,患者在进入手术室前通过计算机生成的随机数进行随机化,手术医生根据随机化结果在根治性切除直肠后实施SEA或EEA,分为EEA组和SEA组。两组均接受标准的直肠癌根治术。排便功能采用低位前切除综合征(LARS)评分评价。LARS问卷包含5个单选题,根据总分(0~42分)将排便功能分为3个等级:无LARS(0~20分)、轻度LARS(21~29分)和重度LARS(30~42分)。主要观察指标为术后12个月的LARS评分,次要观察指标为术后1~11个月及稳定期(术后12个月以后)的LARS评分。末次随访时间为2022年7月。所有患者均纳入意向治疗集(ITT)。全分析集(FAS)定义为具有合格结局的ITT。总体统计分析在FAS中进行,并在符合方案集(PPS)中比较各组按实际接受的治疗。计数资料用例(%)表示,计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。**结果** 共323例患者接受资格评估,其中71例不符合入选标准,52例拒绝参与,最终200例符合条件的患者完成随机化(中位年龄64岁,85例女性),其中SEA组102例,EEA组98例。90.5%(181/200)的患者纳入FAS数据集,85.0%(170/200)纳入PPS数据集。FAS数据集中178例(98.3%)和PPS数据集中167例(98.2%)达到主要研究终点。FAS数据集和PPS数据中,SEA组术后1~12个月的LARS评分均低于EEA组,差异有统计学意义[均 $P<0.05$;术后12个月:FAS数据集:8(0, 22)比14(8, 29), $Z=2.687$, $P=0.007$;PPS数据集:8(0, 22)比14(6, 29), $Z=2.543$, $P=0.011$]。长期随访显示,FAS数据集中,SEA组和EEA组的中位LARS评分分别为2(0, 4)分和11(2, 23)分,差异有统计学意义($Z=2.968$, $P=0.003$)。PPS数据集中,SEA组和EEA组的中位LARS评分分别为2(0, 14)分和11(2, 27)分,差异有统计学意义($Z=2.687$, $P=0.007$)。**结论** SEA在术后1年内及长期随访中显示出更好的排便功能。

【关键词】 直肠肿瘤; 手术, 直肠; 端侧吻合术; 端端吻合术; 低位前切除综合征; 排便功能

Effect of side-to-end anastomosis on postoperative bowel function in rectal cancer surgery: a prospective single-center randomized controlled trial

Wang Chang, Liu Fan, Hou Sen, Shen Zhanlong, Yin Mujun, Yang Xiaodong, Jiang Kewei, Xie Qiwei, Liang Bin, Shen Kai, Gao Zhidong, Ye Yingjiang

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250409-00145

收稿日期 2025-04-09 本文编辑 朱雯洁

引用本文:王畅,刘凡,侯森,等.直肠癌手术端侧吻合对术后排便功能影响的前瞻性单中心随机对照研究[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(6):644-652. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250409-00145.



Department of Gastroenterological Surgery, Beijing Key Laboratory of Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment Research, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Ye Yingjiang, Email: yingjiangye@pkuph.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare bowel function 12 months after surgery between side-to-end anastomosis (SEA) and end-to-end anastomosis (EEA) groups of patients who had undergone rectal cancer resection. **Methods** This single-center, prospective, open-label, phase III randomized controlled trial was approved by the Ethics Committee of Peking University People's Hospital (2018PHB040-01) and registered at ClinicalTrials.org (NCT03669237). Inclusion criteria were as follows: (1) histologically confirmed rectal adenocarcinoma; (2) tumor located 0 to 12 cm from the anal verge; (3) age $\geq$ 18 years; and (4) planned R0 resection with primary reconstruction. Exclusion criteria included: (1) emergency surgery; (2) cognitive impairment; (3) non-primary anastomosis; (4) history of left-sided colonic or anorectal surgery; and (5) preexisting chronic defecation dysfunction. Eligible rectal cancer patients scheduled for elective sphincter-preserving surgery at Peking University People's Hospital were prospectively enrolled between October 2018 and March 2021 and randomly assigned to either the EEA group or the SEA group via computer-generated numbers prior to entering the operating room. All patients underwent standard radical tumor resection. Bowel function was evaluated by the low anterior resection syndrome (LARS) questionnaire. It consists of five single-choice questions and yields a total score ranging from 0 to 42. Defecation function is categorized into three levels: no LARS (0–20 points), minor LARS (21–29 points), and major LARS (30–42 points). The primary endpoint was the LARS score 12 months after surgery. Secondary endpoints included LARS scores from 1 to 11 months and during long-term follow-up(>12 months). The final follow-up was completed in July 2022. All randomized patients were included in the intention-to-treat set (ITT). The full analysis set (FAS) was defined as ITT patients with valid outcome data. All primary statistical analyses were performed in the FAS, and results were further compared in the per-protocol set (PPS) based on the actual treatment received. **Results** A total of 323 patients underwent eligibility assessment, of whom 71 did not meet the inclusion criteria and 52 declined to participate. Ultimately, 200 patients were randomized. Median age was 64 years and 85 were women. The SEA and EEA groups comprised 102 and 98 patients, respectively. A total of 181 patients (90.5%) were included in the FAS, and 170 (85.0%) were included in the PPS. Among these, the 12-month LARS score was evaluated in 178 patients (98.3%) in the FAS and in 167 (98.2%) in the PPS. Median LARS score at 1–12 months were significantly lower in the SEA group in both the FAS dataset [12 months: 8 (interquartile range [IQR], 0–22) vs. 14 (IQR, 8–29); $Z=2.687$, $P=0.007$] and the PPS dataset [12 months: 8 (IQR, 0–22) vs. 14 (IQR, 6–29); $Z=2.543$, $P=0.011$]. During long-term follow-up, the median LARS score was also significantly lower in the SEA group in the FAS dataset [2 (IQR, 0–4) vs. 11 (IQR, 2–23); $Z=2.968$, $P=0.003$] and the PPS dataset [2 (IQR, 0–14) vs. 11 (2, 27); $Z=2.687$, $P=0.007$]. **Conclusion** Compared with the EEA group, bowel function was superior in the SEA group 1 year after surgery and during long-term follow-up.

【Key words】 Rectal neoplasms; Surgery, rectal; Side-to-end anastomosis; End-to-end anastomosis; Low anterior resection syndrome; Bowel function

低位前切除综合征(low anterior resection syndrome, LARS)是直肠癌保肛手术后常见的功能障碍,严重影响患者生活质量^[1-2]。LARS的病因尚未完全明确,可能的机制包括不可逆的解剖结构改变[如全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)中直肠的游离剥夺了其生理弯曲]和神经损

伤^[3]。常见的吻合方式包括结肠J型储袋吻合术(colonic J-pouch anastomosis, CJP)、横结肠成形术(transverse coloplasty pouch anastomosis, TCP)、端端吻合术(end-to-end anastomosis, EEA)和端侧吻合术(side-to-end anastomosis, SEA)等。CJP和TCP虽能增加粪便储存能力,但因并发症、手术难度及

长期疗效不确定而应用有限^[4];而 EEA 则被认为会增加直肠容积^[1]。

作为一种成熟的直肠吻合技术,SEA 自 20 世纪 50 年代起已在临床中使用。笔者团队初步研究表明,31% 的中国结直肠外科医生曾实施 SEA,远高于 CJP(9.6%)和 TCP(5.2%)的比例^[5]。近期研究显示,SEA 不仅具有血供良好、操作简单的特点,还在排便功能保护方面优于 CJP 和 TCP^[6-7]。

然而,SEA 在功能保护上是否优于 EEA,仍存在争议。小样本研究认为,SEA 在术后 6 个月内具有一定功能优势^[8];但一项纳入 33 例患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果显示,EEA 在术后 12 个月功能更好^[9]。另一项三臂 RCT 研究比较了 CJP(63 例)、SEA(95 例)和 EEA(99 例)在术后 2 年内的排便功能,但未发现显著差异^[10]。这些研究因样本量小、回顾性设计及随访不完善而质量受限,且大多未使用国际公认的 LARS 评分问卷。为填补这一知识空白,我们开展了一项临床随机对照研究,采用 LARS 评分和多节点随访,比较 SEA 与 EEA 在术后 1 年及长期稳定期的排便功能。

资料与方法

一、研究对象

本研究为一项单中心、前瞻性、开放标签的 III 期 RCT 研究。

纳入标准:(1)经组织学确诊的直肠腺癌患者;(2)肿瘤距肛缘 ≤ 12 cm;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)经过多学科团队术前评估,明确可行 R₀ 切除及经肛或拖出式吻合的一期重建。排除标准:(1)急诊手术;(2)认知障碍;(3)有左结肠或肛门直肠手术史;(4)术前长期排便功能障碍的患者。

二、研究方案

严格按照上述标准,前瞻性纳入 2018 年 10 月至 2021 年 3 月期间,在北京大学人民医院拟行择期保肛手术的直肠癌患者。通过简单随机法,在进入手术室前通过计算机生成的随机数进行随机化。符合入选标准的患者按 1:1 比例简单随机方法分为 SEA 组和 EEA 组。两组均接受标准的直肠癌根治术,仅吻合方式不同。手术医生根据随机化结果在根治性切除直肠后实施 SEA 或 EEA。仅在安全原因下,主刀医生可更改分组,改为永久性造口或非 SEA 或 EEA 的吻合方式,并决定是否在吻合后

加做临时性回肠造口。若更改分组,更改后的吻合方式仍按研究标准执行,并记录更改原因。术后告知患者吻合方式的更改。

所有患者均纳入意向治疗集(intention-to-treat set, ITTS)。全分析集(full analysis set, FAS)定义为具有合格结局的 ITTS。总体统计分析在 FAS 中进行以遵循 ITT 原则,并在符合方案集(per-protocol set, PPS)中比较各组按实际接受的治疗。FAS 是指所有签署知情同意书,采取了相关术式且具有有效评价数据的受试者所构成的分析数据集。PPS 包括随机入组后严格执行规定分组且完成了相关随访,且剔除了严重违背试验方案(违背入选标准或排除标准,影响主要终点评价)的病例。

所有患者均签署同意书并告知风险。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(2018PHB040-01),并在 ClinicalTrials.org 网站注册(NCT03669237)。

三、手术方法

治疗方案经多学科团队讨论确认,包括:需新辅助放疗的患者接受标准长程放疗(45~50 Gy),放疗后至少 8 周再进行手术;新辅助放化疗患者接受标准长程放疗(45~50 Gy)+4 周期 XELOX 化疗(卡培他滨+奥沙利铂)序贯治疗方案后手术。本组未纳入接受新辅助免疫治疗的患者。所有手术均由同一经验丰富的外科团队按 TME 原则完成。直肠切除术中可能影响排便功能的技术(如肠系膜下动脉结扎及其他器官联合切除)均详细记录。

研究团队制定了详细的吻合技术步骤以确保技术统一。EEA 组采用双吻合器技术,禁止经肛或拖出式吻合。SEA 组统一采用 3 cm 短臂技术。所有吻合均使用圆形吻合器。吻合技术严格符合技术要求^[11]。研究团队安排手术室助手确保操作规范并记录手术测量数据。

四、观察指标与评价标准

主要观察指标为术后 12 个月的 LARS 评分^[12]。次要观察指标为术后 1~11 个月及长期稳定期的 LARS 评分。同时观察并记录两组并发症发生情况。考虑到新辅助放疗和低位肿瘤(肿瘤高度 ≤ 8 cm)是 LARS 的经典危险因素,在 FAS 人群中对这两类患者进行亚组分析^[13-14]。

LARS 评分采用中文版 LARS 问卷^[12]。该 LARS 问卷经有效性验证,包含 5 个单选题,每个选项对应相应分值。根据总分(0~42 分)将排便功能分为

3个等级:无LARS(0~20分)、轻度LARS(21~29分)和重度LARS(30~42分)。

五、排便功能随访

SEA组和EEA组均进入随访程序,无论随机化是否更改。患者接受13次电话随访:前12次为术后每月一次,最后一次为术后至少16个月。每月由经过排便功能评估培训的专业人员进行电话随访,收集患者的生存状态、癌症治疗方案及中文版LARS评分^[12]。考虑到造口时间可能影响排便功能,对于临时性回肠造口患者,随访从造口还纳后第1个月开始,数据仍按初始手术时间排序^[15]。根据既往经验,患者术后1年排便功能进入稳定期^[16]。考虑到造口时间对排便功能的影响,我们将长期LARS评分的时间点设定为术后至少16个月^[17]。末次随访时间为2022年7月23日。

六、统计学方法

使用IBM SPSS Statistics for Windows 25版(IBM Corp., Armonk, NY, USA)进行统计学分析。

本研究样本量估算基于本中心此前进行的单中心研究的数据。本研究由90个病例组成。其中端侧吻合组与端端吻合组6个月时LARS评分 ≥ 30 分的发生率分别为19.0%和35.7%。各组可评估患者的样本量为71例, I型错误率为5%,把握度为90%。考虑到高密度随访的高失访率(>20%),我们将样本量扩大至每组100例患者以确保数据充足。

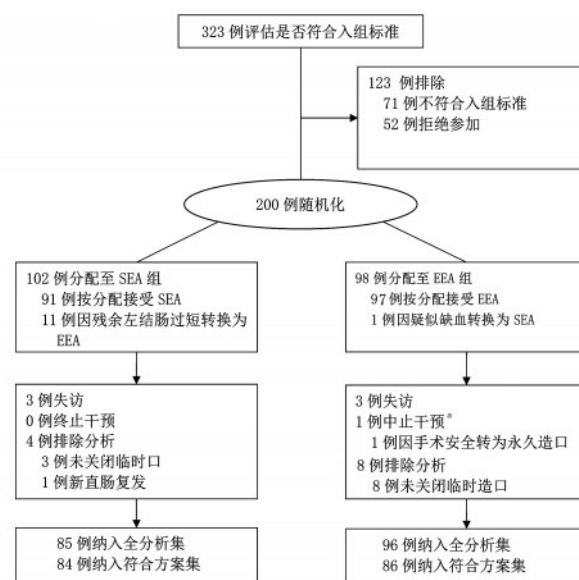
正态分布的连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。采用Kolmogorov-Smirnov方法检验分布的正态性。正态分布验证后,采用两独立样本 t 检验比较连续变量;否则采用Mann-Whitney U 检验。分类变量与研究组间的关联采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组情况

2018年10月至2021年3月,共323例患者接受资格评估,其中71例不符合入选标准,52例拒绝参与,最终200例符合条件的患者完成随机化(SEA组102例,EEA组98例;中位年龄64岁,85例女性)。自2020年1月起,因COVID-19疫情,患者招募延迟。

所有200例患者均接受直肠癌根治术。19例患者(SEA组8例,EEA组11例)未能获得有效研究数据:EEA组1例患者因安全原因术中改为永久性造口,11例患者未完成造口还纳,6例患者失访,1例患者术后1个月出现盆腔复发压迫新直肠。术中,SEA组11例因左结肠残端过短改为EEA(1例失访),EEA组1例因末端结肠疑似缺血改为SEA。因此,200例患者纳入ITTS人群,181例(90.5%)纳入FAS,170例(85.0%)纳入PPS。研究流程图见图1。



注:SEA为端侧吻合术;EEA为端端吻合术;“在11例转换为EEA的病例中发生,不计入符合方案集”

图1 研究方案流程图

患者特征总结见表1。PPS数据集中,SEA组肿瘤距肛缘距离高于EEA组($Z = -2.256, P = 0.025$)。其他患者特征差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

二、两组手术及肿瘤学结局比较

手术结局见表2。FAS数据集中,EEA组91例(94.8%)患者和SEA组80例(94.1%)患者采用腹腔镜手术。基于根治性手术处理原则,两组术后吻合口位置差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

全组均无围手术期死亡患者。FAS数据集中,11例患者(6.1%,EEA组6例,SEA组5例)出现明确的围手术期并发症,包括4例(EEA组3例,SEA组1例)吻合口出血,3例(EEA组2例,SEA组1例)B级吻合口漏(国际直肠癌研究组标准),3例自主神经损伤,1例麻醉并发症。无患者因吻合口漏导

致后续无法回纳。FAS集中,71例造口患者在术后3~12个月内完成造口还纳。除SEA组临时造口比例较低($P<0.05$)外,所有手术细节在两组间差异均无统计学意义。研究期间,每组各有3例患者出现

远处转移,SEA组1例患者在造口还纳后出现直肠阴道瘘,SEA组1例患者出现泌尿生殖功能障碍。EEA组4例患者和SEA组2例患者分别在术后12、17、25、36、28和39个月死亡。

表1 端侧吻合(SEA)组与端端吻合(EEA)组直肠癌患者基线资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	每日排便次数 [次, $M(Q_1, Q_3)$]	体质指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	肿瘤距肛缘距离 [cm, $M(Q_1, Q_3)$]	术前T分期[例(%)]				
		男	女					Tis和T1	T2	T3	T4	
意向治疗集	200											
EEA组	98	54(55.1)	44(44.9)	65(57,71)	3(1,5)	24.5±3.2	8.0(6.0,10.0)	8(8.1)	19(19.4)	44(44.9)	27(27.6)	
SEA组	102	61(59.8)	41(40.2)	63(53,69)	3(1,5)	24.3±3.5	8.5(7.0,10.0)	7(6.9)	17(16.7)	62(60.8)	16(15.7)	
统计值		$\chi^2=0.452$		$Z=1.182$	$Z=0.811$	$t=-0.280$	$Z=-1.744$	$\chi^2=5.968$				
P值		0.501		0.070	0.416	0.786	0.082	0.113				
全分析集	181											
EEA组	96	52(54.2)	44(45.8)	65(57,71)	3(1,5)	24.6±3.2	8.0(6.0,9.9)	8(8.4)	17(17.7)	46(47.9)	25(26.0)	
SEA组	85	52(61.2)	33(38.8)	62(52,69)	3(1,5)	24.1±3.5	9.0(7.5,10.0)	5(5.9)	16(18.8)	50(58.8)	14(16.5)	
统计值		$\chi^2=0.663$		$Z=1.898$	$Z=0.787$	$t=0.380$	$Z=-1.940$	$\chi^2=3.367$				
P值		0.416		0.059	0.432	0.705	0.054	0.338				
符合方案集	170											
EEA组	86	47(54.7)	39(45.3)	65(57,71)	3(1,5)	24.5±3.2	8.0(6.0,10.0)	7(8.1)	17(19.8)	39(45.3)	23(26.7)	
SEA组	84	52(61.9)	32(38.1)	62(52,69)	3(1,5)	24.1±3.6	8.9(7.5,10.0)	5(6.0)	16(19.0)	50(59.5)	13(15.5)	
统计值		$\chi^2=1.073$		$Z=1.771$	$Z=0.479$	$t=0.626$	$Z=-2.256$	$\chi^2=4.481$				
P值		0.300		0.078	0.633	0.532	0.025	0.214				
组别	例数	术前N分期[例(%)]				术前M分期[例(%)]			术前TNM分期[例(%)]			
		N0	N1	N2	Nx	M0	M1	Mx	0期和I期	II期	III期	IV期
意向治疗集	200											
EEA组	98	41(41.8)	33(33.7)	13(13.3)	11(11.2)	92(93.9)	5(5.1)	1(1.0)	22(22.4)	25(25.5)	45(45.9)	6(6.1)
SEA组	102	48(47.1)	40(39.2)	9(8.8)	5(4.9)	96(94.1)	6(5.9)	0	16(15.7)	36(35.3)	43(42.2)	7(6.9)
统计值		$\chi^2=4.121$				-			$\chi^2=2.975$			
P值		0.249				0.617 ^a			0.396			
全分析集	181											
EEA组	96	44(45.8)	33(34.4)	10(10.4)	9(9.4)	92(95.8)	3(3.1)	1(1.0)	20(20.9)	28(29.2)	44(45.8)	4(4.2)
SEA组	85	38(44.7)	32(37.6)	9(10.6)	6(7.1)	80(94.1)	5(5.9)	0	14(16.5)	28(32.9)	37(43.5)	6(7.1)
统计值		$\chi^2=0.441$				-			-			
P值		0.932				0.452 ^a			0.618 ^a			
符合方案集	170											
EEA组	86	37(43.0)	30(34.9)	10(11.6)	9(10.5)	82(95.3)	3(3.5)	1(1.2)	19(22.1)	22(25.6)	41(47.7)	4(4.7)
SEA组	84	38(45.2)	32(38.1)	9(10.7)	5(6.0)	79(94.0)	5(6.0)	0	14(16.7)	27(32.1)	37(44.0)	6(7.1)
统计值		$\chi^2=1.249$				-			-			
P值		0.741				0.429 ^a			0.745 ^a			

注:因组别变动原因,不同数据集中两组病例分布数目存在差异;^a采用Fisher精确概率检验,“-”表示无数据

表2 端侧吻合(SEA)组与端端吻合(EEA)组直肠癌患者手术结局的比较

组别	例数	手术方法[例(%)]		IMA结扎[例(%)]		切除类型[例(%)]		侧方淋巴结 清扫 [例(%)]	联合脏器 切除 [例(%)]	临时造口 [例(%)]	手术时间 [min, $M(Q_1, Q_3)$]
		腹腔镜检查	开腹手术	高位	低位	TME	PME				
意向治疗集	200										
EEA组	98	95(96.9)	3(3.1)	46(46.9)	52(53.1)	71(72.4)	27(27.6)	0	9(9.2)	50(51.0)	235(190,290)
SEA组	102	94(92.2)	8(7.8)	51(50.0)	51(50.0)	62(60.8)	40(39.2)	1(1.0)	5(4.9)	34(33.3)	230(199,282)
统计值		-		$\chi^2=0.187$		$\chi^2=3.057$		-	-	$\chi^2=6.360$	$Z=-0.190$
P值		0.137 ^a		0.665		0.080		1.000 ^a	0.276 ^a	0.012	0.849

续表 2

组别	例数	手术方法[例(%)]		IMA 结扎[例(%)]		切除类型[例(%)]		侧方淋巴结清扫 [例(%)]	联合脏器切除 [例(%)]	临时造口 [例(%)]	手术时间 [min, $M(Q_1, Q_3)$]	
		腹腔镜检查	开腹手术	高位	低位	TME	PME					
全分析集	181											
EEA 组	96	91(94.8)	5(5.2)	45(46.9)	51(53.1)	65(67.7)	31(32.3)	0	6(6.3)	47(49.0)	230(187, 267)	
SEA 组	85	80(94.1)	5(5.9)	45(52.9)	40(47.1)	51(60.0)	34(40.0)	1(1.2)	5(5.9)	24(28.2)	236(200, 289)	
统计值		$\chi^2=0.026$		$\chi^2=0.660$		$\chi^2=1.154$		-	-	$\chi^2=8.092$	$Z=-1.326$	
P 值		0.872		0.416		0.283		1.000 ^a	1.000 ^a	0.004	0.187	
符合方案集	170											
EEA 组	86	83(96.5)	3(3.5)	42(48.8)	44(51.2)	61(70.9)	25(29.1)	0	6(7.0)	43(50.0)	233.5(188, 270)	
SEA 组	84	79(94.0)	5(6.0)	44(52.4)	40(47.6)	51(60.7)	33(39.3)	1(1.2)	5(6.0)	24(28.6)	235(200, 289)	
统计值		-		$\chi^2=0.215$		$\chi^2=1.972$		-	-	$\chi^2=8.169$	$Z=-0.968$	
P 值		0.723 ^a		0.643		0.160		1.000 ^a	1.000 ^a	0.004	0.334	
组别	例数	失血量 [ml, $M(Q_1, Q_3)$]	吻合口 高度[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	盆腔引流[例(%)]		肛门 减压管 [例(%)]	吻合口 缝线加固 [例(%)]	结肠周径 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	去神经肠的 长度[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	吻合器尺寸[例(%)]		
				1 根	2 根或 2 根 以上					28 mm	29 mm	31 mm
意向治疗集	200											
EEA 组	98	80(50, 100)	5.0(4.0, 6.0)	40(40.8)	58(59.2)	33(33.7)	5(5.1)	74(66, 80)	20(18, 24)	95(96.9)	2(2.0)	1(1.1)
SEA 组	102	50(50, 100)	5.0(4.0, 6.5)	40(39.2)	62(60.8)	32(31.4)	8(7.8)	78(70, 86)	21(18, 27)	96(94.1)	5(4.9)	1(1.0)
统计值		$Z=0.944$	$Z=-0.409$	$\chi^2=0.053$		$\chi^2=0.121$	-	$Z=-2.085$	$Z=-1.450$	-		
P 值		0.346	0.683	0.818		0.728	0.582 ^a	0.038	0.149	0.487 ^a		
全分析集	181											
EEA 组	96	80(50, 100)	5.0(4.0, 6.5)	41(42.7)	55(57.3)	29(30.2)	6(6.3)	74(65, 82)	20(18, 24)	93(96.9)	2(2.1)	1(1.0)
SEA 组	85	70(50, 100)	5.0(4.0, 7.0)	32(37.6)	53(62.4)	27(31.8)	5(5.9)	76(69, 87)	21(18, 28)	79(92.9)	5(5.9)	1(1.2)
统计值		$Z=1.295$	$Z=-0.892$	$\chi^2=0.482$		$\chi^2=0.051$	-	$Z=-1.715$	$Z=-1.783$	-		
P 值		0.197	0.374	0.487		0.822	1.000 ^a	0.088	0.076	0.423 ^a		
符合方案集	170											
EEA 组	86	90(50, 100)	5.0(4.0, 6.5)	36(41.9)	50(58.1)	26(30.2)	4(4.7)	75(65~82)	20(14, 24)	83(96.5)	2(2.3)	1(1.2)
SEA 组	84	75(50, 100)	5.0(4.0, 7.0)	32(38.1)	52(61.9)	26(31.0)	5(6.0)	77(69~87)	21(18, 27)	78(92.9)	5(6.0)	1(1.1)
统计值		$Z=1.369$	$Z=-0.737$	$\chi^2=0.251$		$\chi^2=0.010$	-	$Z=-1.790$	$Z=-1.868$	-		
P 值		0.173	0.463	0.616		0.918	1.000 ^a	0.075	0.063	0.487 ^a		
组别	例数	肿瘤横径 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	肿瘤长径 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	远端切缘 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	近端切缘 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	肠切除长度 [mm, $M(Q_1, Q_3)$]	肠切除 体积 [ml, $M(Q_1, Q_3)$]	TME 质量控制[例(%)]			围手术期 并发症 [例(%)]	
								完成	接近完成	不完整		
意向治疗集	200											
EEA 组	98	34(23, 45)	30(20, 40)	25(20, 40)	110(82, 142)	170(142, 200)	72.7(54.1, 97.4)	83(84.7)	9(9.2)	5(5.1)	4(4.1)	
SEA 组	102	35(25, 50)	35(25, 50)	30(20, 45)	100(80, 130)	170(140, 200)	78.2(54.6, 112.1)	82(80.4)	15(14.7)	5(4.9)	7(6.9)	
统计值		$Z=-1.514$	$Z=-2.656$	$Z=-1.788$	$Z=1.652$	$Z=0.446$	$Z=-1.720$	$\chi^2=1.387$			-	
P 值		0.132	0.025	0.075	0.100	0.656	0.087	0.500			0.548 ^a	
全分析集	181											
EEA 组	96	35(23, 46)	30(20, 40)	25(20, 40)	110(80, 143)	170(144, 200)	72.2(54.8, 100.5)	84(87.5)	8(8.3)	4(4.2)	6(6.3)	
SEA 组	85	35(25, 50)	35(25, 49)	30(20, 46)	102(83, 130)	170(142, 200)	78.4(54.2, 112.3)	70(82.4)	12(14.1)	3(3.5)	5(5.9)	
统计值		$Z=-0.830$	$Z=-2.771$	$Z=-1.886$	$Z=1.333$	$Z=0.002$	$Z=-1.830$	-			-	
P 值		0.408	0.060	0.061	0.184	0.999	0.070	0.423 ^a			1.000 ^a	
符合方案集	170											
EEA 组	86	34(23, 45)	30(20, 40)	25(20, 40)	110(84, 145)	170(150, 200)	73.6(55.0, 100.4)	76(88.4)	7(8.1)	3(3.5)	4(4.7)	
SEA 组	84	35(25, 50)	35(25, 50)	30(20, 45)	101(81, 130)	170(140, 200)	78.4(54.0, 112.3)	69(82.1)	12(14.3)	3(3.6)	5(6.0)	
统计值		$Z=-1.381$	$Z=-1.782$	$Z=-1.778$	$Z=1.597$	$Z=0.287$	$Z=-1.692$	-			-	
P 值		0.169	0.077	0.077	0.112	0.775	0.092	0.487 ^a			1.000 ^a	

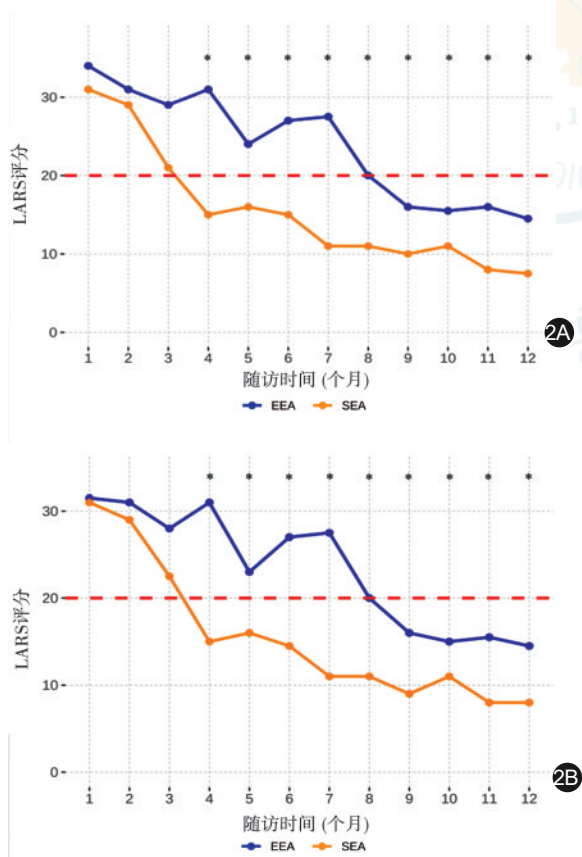
注: IMA 为肠系膜下动脉, TME 为全直肠系膜切除, PME 为部分直肠系膜切除; 因组别变动原因, 不同数据集中两组病例分布数目存在差异;

^a 采用 Fisher 精确概率检验, “-” 表示无数据

三、全分析集(FAS)和符合方案集(PPS)中两组功能结局比较

1. 随访情况:因失访导致的缺失数据占总数据的 10.7%(252/2 353),来自 80 例患者(44.2%)。其中,28 例(35%)患者在研究中途失访但完成长期随访并达到次要终点。SEA 组和 EEA 组失访患者分布(37 例比 43 例)、性别、年龄、TNM 分期、新辅助放疗、低位肿瘤及前 6 个月 LARS 评分中位数差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。随访 1~12 个月,失访率随时间从 1.1% 上升至 24.9%,各随访节点 SEA 组和 EEA 组分布均衡。

2. 术后 1 年内功能结局:FAS 数据集和 PPS 数据集中,分别有 178 例(98.3%)和 167 例(98.2%)患者达到主要研究终点。SEA 组术后 1~12 个月的 LARS 评分均低于 EEA 组,两组评分见图 2,其中术后 6、9、12 个月时的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),各时间点两组评分的比较见表 3。



注:EEA 为端端吻合;SEA 为端侧吻合;LARS 低位前切除综合征;月份:随访时间;图中的红色虚线表示 LARS 评分 20 分的临界值; *表示该时间点 EEA 与 SEA 比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)

图 2 本组直肠癌患者不同吻合方式术后低位前切除综合征(LARS)评分的分布 2A.全分析集(181 例);2B.符合方案集(170 例)

表 3 端侧吻合(SEA)组与端端吻合(EEA)组直肠癌患者术后 3、6、9 和 12 个月时低位前切除综合征(LARS)评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]

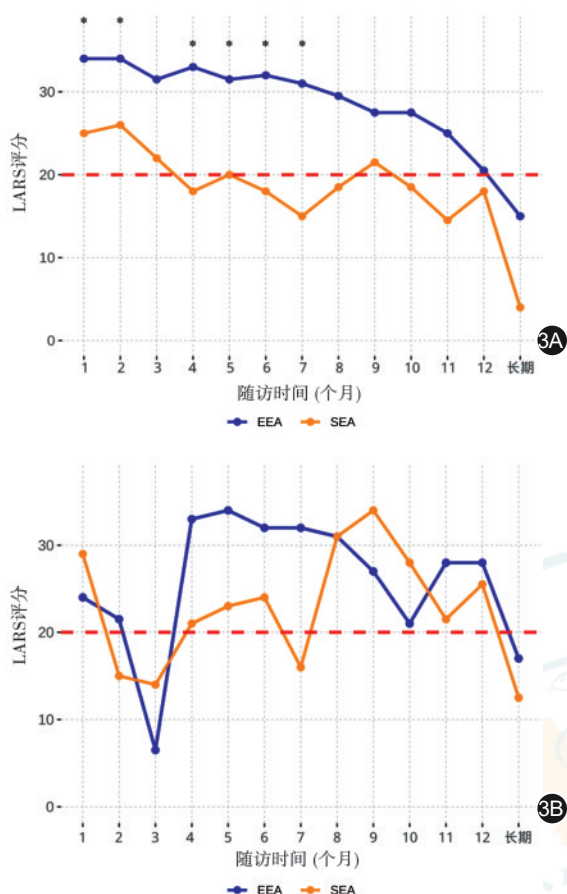
组别	例数	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 9 个月	术后 12 个月
全分析集	181				
EEA	96	29(15, 34)	27(13, 33)	16(11, 31)	14(8, 29)
SEA	85	21(12, 34)	15(2, 29)	10(0, 32)	8(0, 22)
Z 值		1.530	2.878	2.457	2.687
P 值		0.128	0.004	0.014	0.007
符合方案集	170				
EEA	86	28(13, 32)	27(13, 32)	16(10, 31)	14(6, 29)
SEA	84	22(12, 34)	14(2, 29)	9(0, 32)	8(0, 22)
Z 值		0.945	2.257	2.241	2.543
P 值		0.344	0.012	0.025	0.011

术后 12 个月时,FAS 数据集中,SEA 组与 EEA 组严重 LARS 占比分别为 18.6%(16/86)和 21.7%(20/92);PPS 数据集中,SEA 组与 EEA 组严重 LARS 占比分别为 18.8%(16/85)和 23.2%(19/82)。FAS 数据集和 PPS 数据集中均发现,SEA 组从第 4 个月起,LARS 评分中位数已低于轻度 LARS 的诊断截断值(LARS 评分 ≤ 20),而 EEA 组直至第 9 个月才降到 20 以下,两组差异从第 4 个月起开始有统计学意义(均 $P<0.05$)。在所有随访节点,SEA 组无 LARS (LARS 评分 <20)的患者比例均高于 EEA 组,这一趋势在 FAS 和 PPS 中一致。

3. 术后长期功能结局:术后 12 个月后,研究人员按手术顺序对患者进行稳定期的电话随访,共获得 128 例(70.7%)患者的回复(SEA 组 59 例,EEA 组 69 例),中位随访时间为 31(24~36)个月。FAS 数据集中,EEA 组和 SEA 组的中位 LARS 评分分别为 11(2, 23)分和 2(0, 4)分,差异有统计学意义($Z=2.968, P=0.003$)。PPS 数据集中,EEA 组和 SEA 组的中位 LARS 评分分别为 11(2, 27)分和 2(0, 14)分,差异有统计学意义($Z=2.687, P=0.007$)。

四、新辅助放疗和低位肿瘤的亚组分析

低位肿瘤(肿瘤高度 ≤ 8 cm)的患者亚组中,SEA 组在所有随访节点的 LARS 评分中位数均低于 EEA 组,且在第 1、2、4、5、6 和 7 个月时的差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。在接受新辅助放疗的患者亚组中,两组在各随访节点的 LARS 评分分布差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。亚组分析见图 3。



注:EEA为端端吻合;SEA为端侧吻合;图中的红色虚线表示LARS评分20分的临界值;*表示该时间点EEA与SEA比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)

图3 本组全分析集中各亚组直肠癌患者不同吻合方式术后低位前切除综合征(LARS)评分的分布 3A.肿瘤高度 ≤ 8 cm(89例); 3B.新辅助放疗(41例)

讨论

本研究采用密集随访策略和LARS评分评估接受SEA和EEA保肛手术的直肠癌患者的术后排便功能。据我们所知,这是首次采用密集随访策略阐明术后1年内LARS评分变化趋势的研究。在比较SEA与EEA的RCT中,本研究样本量最大、随访时间最长、使用LARS评分,且SEA在功能保护方面具有最显著的优势。

在我们的连续功能随访中发现,SEA组在术后1年及长期稳定结果中均显示出更好的排便功能,包括更低且迅速下降的LARS评分及更高的无LARS比例。我们发现,SEA组在术后9个月的LARS评分显著降低。这些结果支持既往结论,即SEA在术后1年内具有更好的排便功能^[6]。SEA组

的手术技术验证了短臂技术及排空理论的有效性^[11,18]。

在本研究中,EEA组术后1年的重度LARS发生率为21.7%,与泰国人群(17.8%)和马来西亚人群(32.9%)的结果相似,但低于白种人群(中位数:42%,17.8%~56%)^[19-21]。可能的原因是亚洲人群乙状结肠较长,增加了新直肠的储存容积并减少了结肠游离范围。

SEA组的临时造口比例显著低于EEA组(FAS数据集:28%比49.0%, $P<0.05$)。尽管医生决定行临时造口是基于手术安全而非功能考虑,但这可能客观上改善了SEA组的功能表现,因为造口对功能有负面影响^[21-22]。

亚组分析显示,SEA的功能保护作用在新辅助放疗和低位肿瘤人群中有限,这两者是LARS的独立危险因素^[13-14]。在本研究中,低位直肠癌患者仅在术后早期从SEA中获益,而SEA的优势在长期随访中减弱。这一结果与Zhang等^[8]的研究相似,他们分析了低位直肠癌患者(中位肿瘤高度6 cm)。我们未能在新辅助放疗组中发现两组LARS评分分布的差异,这可能与放疗对术后功能的强烈负面影响有关^[23]。值得注意的是,本研究中新辅助放疗组仅占FAS人群的22.7%,而Rybakov、Planellas和Marti团队的研究中放疗率分别为37.5%、58.6%和74.7%^[10,24]。SEA的功能保护作用可能被放疗、低位肿瘤和临时造口的高比例所掩盖,导致这些研究中SEA与EEA组间无显著差异。

本研究存在部分局限性,包括未记录术前基线LARS评分;另外放疗组样本量较小,导致亚组分析结果存在偏倚。

综上所述,本研究是目前样本量最大、随访设计最密集的比较SEA与EEA在直肠癌术后排便功能的系列研究。与EEA相比,SEA在术后1年及长期随访中表现出更好的排便功能,非放疗患者最可能从SEA中获益。未来在新辅助治疗人群中的研究将有助于明确SEA的受益人群。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王畅:酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析/解释数据,起草文章,统计分析;刘凡:酝酿和设计实验,对文章的知识性内容做批评性审阅;侯森:采集数据,分析/解释数据;申占龙:对文章的知识性内容做批评性审阅,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献;尹慕军、杨晓东、姜可伟、谢启伟、梁斌、沈凯和高志冬:行政、技术或材料支持,指导;叶颖江:对文章的知识性内容做批评性审阅,获取研究经费,行政、技术或材料支持,指导,支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH, et al. Anterior resection syndrome[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): e403-408. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70236-X.
- [2] Keane C, Fearnhead NS, Bordeianou LG, et al. International consensus definition of low anterior resection syndrome[J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(3): 274-284. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001583.
- [3] Chew MH, Yeh YT, Lim E, et al. Pelvic autonomic nerve preservation in radical rectal cancer surgery: changes in the past 3 decades[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2016, 4(3): 173-185. DOI: 10.1093/gastro/gow023.
- [4] Ulrich AB, Seiler CM, Z'graggen K, et al. Early results from a randomized clinical trial of colon J pouch versus transverse coloplasty pouch after low anterior resection for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(10): 1257-1263. DOI: 10.1002/bjs.6301.
- [5] 侯森, 刘凡, 申占龙, 等. 中国结直肠外科医师对直肠癌保肛手术排便功能保护相关的诊疗现状调查[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(4): 319-326. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200111-00015.
- [6] Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(7): 735-745. DOI: 10.1002/bjs.9782.
- [7] Parc Y, Ruppert R, Fuerst A, et al. Better function with a colonic j-pouch or a side-to-end anastomosis?: a randomized controlled trial to compare the complications, functional outcome, and quality of life in patients with low rectal cancer after a j-pouch or a side-to-end anastomosis[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(5): 815-826. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003249.
- [8] Zhang YC, Jin XD, Zhang YT, et al. Better functional outcome provided by short-armed sigmoid colon-rectal side-to-end anastomosis after laparoscopic low anterior resection: a match-paired retrospective study from China [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(4): 535-541. DOI: 10.1007/s00384-011-1359-5.
- [9] Planellas P, Farrés R, Cornejo L, et al. Randomized clinical trial comparing side to end vs end to end techniques for colorectal anastomosis[J]. *Int J Surg*, 2020, 83: 220-229. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.09.039.
- [10] Marti WR, Curti G, Wehrli H, et al. Clinical outcome after rectal replacement with side-to-end, colon-J-pouch, or straight colorectal anastomosis following total mesorectal excision: a Swiss prospective, randomized, multicenter trial (SAKK 40/04) [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(5): 827-835. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003057.
- [11] Tsunoda A, Kamiyama G, Narita K, et al. Prospective randomized trial for determination of optimum size of side limb in low anterior resection with side-to-end anastomosis for rectal carcinoma[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(9): 1572-1577. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181a909d4.
- [12] Hou XT, Pang D, Lu Q, et al. Validation of the Chinese version of the low anterior resection syndrome score for measuring bowel dysfunction after sphincter-preserving surgery among rectal cancer patients[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2015, 19(5): 495-501. DOI: 10.1016/j.ejon.2015.02.009.
- [13] Lange MM, Martz JE, Ramdeen B, et al. Long-term results of rectal cancer surgery with a systematical operative approach[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(6): 1806-1815. DOI: 10.1245/s10434-012-2832-2.
- [14] 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.
- [15] Gadan S, Floodeen H, Lindgren R, et al. Does a defunctioning stoma impair anorectal function after low anterior resection of the rectum for cancer? a 12-year follow-up of a randomized multicenter trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(8): 800-806. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000818.
- [16] van Heinsbergen M, den Haan N, Maaskant-Braat AJ, et al. Functional bowel complaints and quality of life after surgery for colon cancer: prevalence and predictive factors[J]. *Colorectal Dis*, 2020, 22(2): 136-145. DOI: 10.1111/codi.14818.
- [17] Hughes DL, Cornish J, Morris C, et al. Functional outcome following rectal surgery-predisposing factors for low anterior resection syndrome[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(5): 691-697. DOI: 10.1007/s00384-017-2765-0.
- [18] Woolfson K, McLeod RS, Walfisch S, et al. Pelvic pouch emptying scan: an evaluation of scintigraphic assessment of the neorectum[J]. *Int J Colorectal Dis*, 1991, 6(1): 29-32. DOI: 10.1007/BF00703957.
- [19] Lim SL, Wan Zain WZ, Zahari Z, et al. Risk factors associated with low anterior resection syndrome: a cross-sectional study[J]. *Ann Coloproctol*, 2023, 39(5): 427-434. DOI: 10.3393/ac.2022.00227.0032.
- [20] Ekkarat P, Boonpipattanapong T, Tantiphlachiva K, et al. Factors determining low anterior resection syndrome after rectal cancer resection: a study in Thai patients[J]. *Asian J Surg*, 2016, 39(4): 225-231. DOI: 10.1016/j.asjsur.2015.07.003.
- [21] Croese AD, Lonie JM, Trollope AF, 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: 234-241. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.06.031.
- [22] Valeikaite-Tauginiene G, Kraujelyte A, Poskus E, et al. Predictors of quality of life six years after curative colorectal cancer surgery: results of the prospective multicenter study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(4): 482. DOI: 10.3390/medicina58040482.
- [23] Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(2): 106-114. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.12.007.
- [24] Rybakov EG, Pikunov DY, Fomenko OY, et al. Side-to-end vs. straight stapled colorectal anastomosis after low anterior resection: results of randomized clinical trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(8): 1419-1426. DOI: 10.1007/s00384-016-2608-4.