

# 口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建术,改善直肠癌前切除术后生活质量的研究

吴恺明,冯伟东,张明亮

中山大学附属第一医院胃肠外科中心,广东 广州 510080

**【摘要】 目的** 明确口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建术对直肠癌前切除术后生活质量的改善效果。**方法** 收集2018年7月至2019年6月中山市附属第一医院收治的腹腔镜直肠癌Dixon手术患者90例,随机分成对照组、碳酸钙组和钙+重建组。对照组和碳酸钙组患者接受单纯结肠-直肠(肛管)端端吻合术,钙+重建组接受行直肠壶腹和直肠瓣重建术+结肠与直肠(肛管)端端吻合术;碳酸钙组和钙+重建组在术后1周起,每天口服碳酸钙1200 mg。术后第3个月和第6个月,用EORTC QLQ-CR29量表评估患者生活质量,以及评估钙相关并发症。**结果** 术后3个月,钙+重建组患者“黏液便”“大便失禁”“频繁大便”和“社交困扰”的发生率,均低于对照组;碳酸钙组仅在“频繁大便”项目的评分优于对照组。术后6个月,钙+重建组患者焦虑、大便失禁、频繁大便和社交困扰的发生率,均低于对照组。碳酸钙组仅在“频繁大便”项目的评分优于对照组。两组均未见高钙血症和新发泌尿系结石。**结论** 口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建术可改善直肠癌前切除患者术后生活质量,疗效比单纯口服碳酸钙更全面。

**【关键词】** 碳酸钙; 直肠重建; 直肠癌; 生活质量

## Improvement of oral calcium carbonate intake combined with rectal ampulla and rectal valve reconstruction to the quality of life after low anterior rectal resection

Wu Kaiming, Feng Weidong, Zhang Mingliang

Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: Wu Kaiming, E-mail: drkmwu@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine the improvement of oral calcium carbonate intake combined with rectal ampulla and rectal valve reconstruction to the quality of life after low anterior rectal resection. **Methods** Ninety patients undergoing laparoscopic rectal cancer surgery at the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from July 2018 to June 2019 were collected and randomly divided into the control group, calcium carbonate group, and calcium + reconstruction group. Patients in the control group and the calcium carbonate group received simple colon-rectal (anal canal) end-to-end anastomosis, and the calcium + reconstruction group received rectal ampulla and rectal valve reconstruction + colon-rectal (anal canal) end-to-end anastomosis; carbonate In the calcium group and the calcium + reconstitution group, 1200 mg of calcium carbonate was orally administered daily from 1 week after the operation. EORTC QLQ-CR29 was used to assess patients' quality of life and calcium-related complications at 3 and 6 months after surgery. **Results** At 3 months after surgery, the incidence of "mucus stool", "fecal incontinence", "frequent stool", and "social disturbance" in the calcium + reconstruction group were lower than those in the control group; the calcium carbonate group was only in the "frequent stool" Score better than the control group. At 6 months after surgery, the incidence of "anxiety", "fecal incontinence", "frequent stool", and "social distress" in the calcium + reconstruction group were lower than those in the control group. The calcium carbonate group scored better in the "frequent stool" item than the control group only. No hypercalcemia or new urinary stones were detected in either group. **Conclusion** Oral calcium carbonate intake combined with rectal ampulla and

基金项目:广东省医学科研基金(A2018303)

通信作者:吴恺明,主治医师,E-mail:drkmwu@163.com。

rectal valve reconstruction can improve the quality of life of patients with rectal low anterior resection, and the effect is more comprehensive than that of oral calcium carbonate intake alone.

**【Key words】** Calcium carbonate, Reconstruction of rectum; Rectal cancer; Quality of life

根据 2018 年统计数据,全球结直肠癌年现患人数超过 180 万,在全身各部位恶性肿瘤中排名第三<sup>[1]</sup>。其中 80% 以上的直肠癌患者接受直肠前切除术,大约 90% 的直肠前切除的术后患者,存在不同程度的直肠前切除综合征<sup>[2]</sup>,表现为各种控便功能障碍,影响患者生活质量,导致社交困扰。

在手术治疗的研究报道,通过手术重建直肠瓣和直肠壶腹,尽可能恢复直肠解剖形态,改善了患者的日均便次、夜间排便和失禁综合评分,但疗效仍有待进一步提高<sup>[3]</sup>。在药物治疗的研究发现,口服碳酸钙激活肠内的钙敏感受体(calcium-sensing receptor, CaSR)<sup>[4]</sup>,可改善直肠前切除术后的控便功能<sup>[5]</sup>。本研究拟探索口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建手术,对直肠前切除综合征的治疗效果。

## 1 资料和方法

**1.1 临床资料** 收集 2018 年 7 月至 2019 年 6 月,中山大学附属第一医院收治 0~Ⅲ期直肠癌患者 90 例,随机分为 3 组,均接受腹腔镜直肠癌根治性前切除术。病例入选标准:①中下段直肠癌;②可行根治性切除;③术前控便功能正常;④未合并炎性肠病;⑤能保留肛门括约肌;⑥术前无接受新辅助化疗;⑦术前均无高钙血症和泌尿系结石。对照组 30 例:单纯结肠-直肠(肛管)端端吻合术。碳酸钙组 30 例:单纯结肠-直肠(肛管)端端吻合术,从术后 1 周起,口服碳酸钙 1200 mg/d,拟服用 6 个月。钙+重建组 30 例:行直肠壶腹和直肠瓣重建术+结肠与直肠(肛管)端端吻合术,从术后 1 周起,口服碳酸钙 1200 mg/d,拟服用 6 个月。

**1.2 手术方法** 单纯结肠-直肠(肛管)端端吻合术:遵循直肠系膜全切除原则切除肿瘤,视肿瘤分期,完成 D2 或 D3 淋巴清扫,保留盆腔自主神经。在结肠侧置入 29 或 31 号圆形吻合器底钉座,在直肠侧置入吻合器操作杆,操作杆和底钉座对接后击发完成端端吻合。直肠壶腹和直肠瓣重建术+结肠与直肠(肛管)端端吻合术<sup>[3]</sup>:将乙状结肠断端提出腹腔,距结肠断缘 5 cm 处沿结肠带向口侧方向纵行切开肌层 2.5 cm,同法距乙状结肠

断端 7.5 cm 处沿另一结肠带纵行切开 2.5 cm;分别将两切口横行缝合,重建直肠壶腹。在结肠末端,肛门内括约肌上方约 7、10 和 13 cm 水平处,将结肠壁向内折叠成 3 个人工的直肠瓣,7、13 cm 的在重建之直肠左侧壁,10 cm 处的在重建之直肠的右侧壁,瓣宽约 3 cm,瓣深为 2 cm。其余肿瘤切除和吻合的方法同单纯结肠-直肠(肛管)端端吻合术。

**1.3 随访时间、生活质量评价和安全性评价** 术后第 3 个月、第 6 个月随访。生活质量评价:应用 EORTC-结直肠癌患者生活质量核心量表(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-CR29)<sup>[6]</sup>。安全性评价:查静脉血钙浓度。腹腔盆腔 CT,了解是否有新发泌尿系结石。

**1.4 统计学方法** 用 SPSS 20.0 软件对各组变量进行统计学分析。分类变量的比较采用 $\chi^2$ 检验。数值变量的比较采用单因素方差分析。当各组均数不全相同,需进一步组间分析时,如果方差齐同,选用 Bonferroni 法做组间比较,如果方差不齐,选用 Tamhane T<sub>2</sub>法做组间比较。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 三组患者性别构成、平均年龄、肿瘤远端距肛缘平均距离、吻合口距肛缘平均距离和 TNM 分期构成均无统计学差异,具有可比性,见表 1。

表 1 患者一般资料比较

项目	对照组	碳酸钙组	钙+重建组
例数	30	30	30
性别(男/女,例)	22/8	19/11	17/13
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	61 $\pm$ 15	63 $\pm$ 13	59 $\pm$ 12
肿瘤远端距肛缘距离( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	8.1 $\pm$ 2.0	7.0 $\pm$ 1.5	7.5 $\pm$ 1.8
吻合口距肛缘距离( $\bar{x}\pm s$ ,cm)	5.5 $\pm$ 1.6	4.5 $\pm$ 1.3	4.8 $\pm$ 1.5
TNM 分期			
0~ I	1	1	0
II	9	11	8
III	20	18	22

注:上述各项比较, $P>0.05$

**2.2 EORTC QLQ-CR29 评分比较** 手术后 3 个月和 6 个月随访,各组 EORTC QLQ-CR29 评分(节选)见表 2。术后 3 个月,钙+重建组患者“黏液

表2 三组术后3、6个月EORTC QLQ-CR29量表(节选)评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

项目	对照组		碳酸钙组		钙+重建组	
	术后3个月	术后6个月	术后3个月	术后6个月	术后3个月	术后6个月
腹痛	32.2±20.5	8.9±15.0	31.1±17.4	11.1±16.0	25.6±20.9	10.0±15.5
肛门痛	46.7±25.7	27.8±17.7	46.7±24.2	22.2±20.2	34.4±20.5	16.7±19.0
腹胀	30.0±22.0	13.3±16.7	32.2±24.0	6.7±13.6	28.9±22.7	8.9±15.0
焦虑	63.3±35.4	56.7±30.5	53.3±31.1	38.9±26.4	46.7±33.4	33.3±24.8
消瘦	30.0±10.1	7.8±14.3	32.2±10.7	6.7±16.1	28.9±11.5	6.7±13.6
黏液便	51.7±24.5	11.1±11.0	40.0±23.4	9.4±10.4	35.6±17.4	7.2±9.5
大便失禁	63.3±30.8	44.4±25.3	46.7±36.7	30.0±28.2	38.9±35.1	21.1±22.3
频繁大便	85.0±16.0	59.4±18.9	70.0±21.2	45.0±24.8	64.4±22.2	29.4±23.4
社交困难	68.9±31.5	43.3±25.0	54.4±32.1	33.3±27.7	46.7±33.1	26.7±23.8

注:术后3个月三组间黏液便、大便失禁、频繁大便、社交困难比较,均 $P<0.05$ ;术后6个月三组间焦虑、大便失禁、频繁大便、社交困难比较,均 $P<0.05$

便”“大便失禁”“频繁大便”和“社交困扰”的发生率,均低于对照组(组间比较的 $P$ 值分别为0.017、0.022、 $<0.001$ 和 $P=0.030$ );钙+重建组患者“频繁大便”的发生率比碳酸钙组更低( $P=0.039$ )。碳酸钙组仅在“频繁大便”项目的评分优于对照组( $P=0.043$ )。术后6个月,钙+重建组患者焦虑、大便失禁、频繁大便和社交困扰的发生率,均低于对照组(组间比较的 $P$ 值分别为0.004、0.002、 $<0.001$ 和0.044)。钙+重建组患者“频繁大便”的发生率比碳酸钙组更低( $P=0.046$ )。碳酸钙组仅在“频繁大便”项目的评分优于对照组( $P=0.042$ )

2.3 血钙浓度比较 三组患者的血钙浓度分别见表3,无统计学差异。未见新发泌尿系结石病例。

表3 患者的血钙浓度比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

时间	对照组	碳酸钙组	钙+重建组	$P$
术后3个月	2.31±0.20	2.34±0.19	2.30±0.23	0.757
术后6个月	2.33±0.19	2.33±0.20	2.36±0.23	0.786

### 3 讨论

目前,0~Ⅲ期的直肠癌的标准治疗方案,均包含全直肠系膜切除手术<sup>[7]</sup>。近20年来,随着腹腔镜技术的发展和双吻合器吻合术的应用,直肠前切除术(Dixon手术)可以处理距离齿状线2cm以上的T2~3期直肠癌。

直肠前切除术切除了直肠瓣和直肠壶腹,单纯结肠-直肠(肛管)吻合并未重建上述生理结构。直肠瓣在1830年由Houston首先描述,是存在于正常人体的直肠腔内的外观呈半月形瓣,组织结构由环肌及纵肌纤维构成,长度1/2~3/4圈肠周,主要功能是显著延长肠内容物在直肠内停留时间

的作用<sup>[8]</sup>。直肠壶腹是直肠的膨大区,主要的功能是存储大便。由此可见,直肠内的直肠瓣和直肠壶腹能延长粪便在大肠的停留时间,让粪便中的水分在大肠被充分吸收,使停留在肠管内的粪便由稀变软,体积由多变少,逐渐成形。切除直肠瓣和直肠壶腹后,用于替代的结肠容量小且无瓣膜;肠内容物在大肠内停留时间过短,水分重吸收不完全,大便呈稀水或黏液样,导致便频、不自主排便等症状,进一步引起焦虑和社交困扰,严重影响患者的生活质量。1996年,Ho等<sup>[9]</sup>用结肠J型储袋重建直肠壶腹,改善了储便功能。2006年,Siqueira等<sup>[10]</sup>在动物实验中证实,人造结肠瓣可明显延长大便在结肠瓣近端结肠的停留。2009年,李景武等<sup>[3]</sup>通过73例直肠前切除术患者,评估结肠壶腹成形联合直肠瓣重建效果,重建组在日均便次、夜间排便和失禁综合评分等多项指标均较对照组有显著改善,而且未出现严重并发症,但在术后6个月时,重建组每天平均仍需解5次大便,有15%的患者出现夜间排便,便后1小时再排便率为21%。这说明通过手术重建直肠瓣和直肠壶腹结构,对短期内缓解直肠前切除综合征安全可行,但中远期疗效仍有待进一步提高。

除了手术重建相关结构,药物也是可行的治疗手段。近期的研究发现,肠道黏膜表面、基底部和隐窝中,广泛分布着CaSR<sup>[11]</sup>,肠道内钙离子浓度升高,即可激活CaSR<sup>[4]</sup>,然后通过抑制CFTR-NKCC1通路等细胞内机制,显著增加肠内容水分吸收<sup>[12]</sup>,同时减少肠道内的液体分泌。从发病机制上看,以CaSR为靶点的治疗,或许可以从根本上缓解直肠前切除综合征。在一项随机对照研究

中<sup>[13]</sup>,年轻志愿者中摄入减毒活肠毒素大肠埃希菌,钙治疗组腹泻恢复速度明显快于安慰剂组。前期研究也表明,口服碳酸钙激活 CaSR,缓解前切除综合征<sup>[5]</sup>。

EORTC QLQ-CR29 是结直肠癌患者生活治疗评测专用量表,由 6 个基本维度(排尿问题、腹部和盆腔疼痛问题、排便问题、大便失禁、焦虑和身体形象),11 个单独项目组成。除基本维度外,还包括性相关、腹胀、脱发和社交困扰等项目,全面评估生活质量。

本研究显示,单纯口服碳酸钙改善了“频繁大便”的症状,但在其他生活质量评估项目未显示出统计学优势。口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建术,显著降低了“大便失禁”“频繁大便”的发生率,效果稳定且较持久,更进一步也减轻了患者焦虑和社交困扰的精神不适。

口服碳酸钙不良反应小,摄入安全,大部分摄入的钙主要粪便中排泄。年轻志愿者接受口服钙剂和安慰剂的对比研究中<sup>[13]</sup>,两组均未见高钙血症和肾结石形成,两组间的尿钙测量结果没有统计学差异。本研究中各组均未见高钙血症和肾结石形成,也证明了口服碳酸钙治疗的安全性。

因此,口服碳酸钙联合直肠壶腹和直肠瓣重建术,可改善直肠癌前切除术后生活质量,疗效比单纯口服碳酸钙更全面。长期疗效有待更长期的随访进一步研究。

#### 参考文献

- [1] MATTIUZZI C, SANCHIS-GOMAR F, LIPPI G. Concise update on colorectal cancer epidemiology [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(21): 609.
- [2] 刘晓波,童卫东. 直肠前切除综合征的研究进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2015; 4(02): 46-49.
- [3] 李景武,赵刚,岂怀华. 结肠壶腹成型联合直肠瓣重建对直肠癌肛门吻合术后排便功能的影响 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2009, 16(2): 141-143.
- [4] YANG W, LIU L, MASUGI Y, et al. Calcium intake and risk of colorectal cancer according to expression status of calcium-sensing receptor (CASR) [J]. *Gut*, 2018, 67(8): 1475-1483.
- [5] 吴恺明,龚,王亮,何裕隆. 口服碳酸钙激活钙感受体,改善直肠癌前切除术后控便功能的初步研究 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2018, 10(3): 160-162.
- [6] GANESH V, AGARWAL A, POPOVIC M, et al. Comparison of the FACT-C, EORTC QLQ-CR38, and QLQ-CR29 quality of life questionnaires for patients with colorectal cancer: a literature review [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(8): 3661-3668.
- [7] WATANABE T, MURO K, AJIOKA Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(1): 1-34.
- [8] FRANK O. Function of Houston's rectal valves (folds). *Casopis lekaru ceskych*, 1951, 90(28): 858-860.
- [9] HO YH, TAN M, SEOW-CHOEN F. Prospective randomized controlled study of clinical function and anorectal physiology after low anterior resection: comparison of straight and colonic J pouch anastomoses [J]. *Br J Surg*, 1996, 83(7): 978-980.
- [10] SIQUEIRA SL, LAZARO-DA-SILVA A, REIS OA, et al. Study of artificial valves on left colon after rectal partial abdominoperineal resection with perineal colostomy, in dogs [J]. *Arq Gastroenterol*, 2006, 43(2): 125-131.
- [11] XIE R, TANG B, YONG X, et al. Roles of the calcium sensing receptor in digestive physiology and pathophysiology (review) [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(4): 1355-62.
- [12] CHENG SX. Calcium-sensing receptor: A new target for therapy of diarrhea [J]. *World J Gastroenterol* 2016; 22(9): 2711-24.
- [13] BOVEE-OUDEHoven IM, LETTINK-WISSINK ML, VAN DOESBURG W, et al. Diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* infection of humans is inhibited by dietary calcium [J]. *Gastroenterology*, 2014, 125(2): 469-476.