

结直肠癌保肛术后低位前切综合征风险预测模型的系统评价

李蓓¹, 陈德凤^{2*}, 彭婉琳¹, 董旭辉¹, 何梦欣¹, 李佳宝¹, 杨扬³

1. 广西中医药大学 护理学院, 广西 南宁 530200

2. 广西壮族自治区人民医院 胃肠·疝·肠痿外科, 广西 南宁 530016

3. 右江民族医学院 护理学院, 广西 百色 533000

【摘要】 **目的** 系统评价结直肠癌保肛术后低位前切综合征风险预测模型。**方法** 系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国期刊服务平台、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed、Web of Science 和 The Cochrane Library, 检索时限为建库至 2023 年 4 月 16 日。由 2 名研究者独立进行文献筛选和提取结直肠癌保肛术后低位前切综合征预测模型相关数据, 根据预测模型研究偏倚风险评估工具(predictive model research bias risk assessment tool, PROBAST)对纳入文献的偏倚风险和适用性进行评价。**结果** 共纳入 13 篇文献, 涉及 17 个结直肠癌保肛术后低位前切综合征预测模型, 各模型受试者工作特征曲线的曲线下面积均大于 0.7(0.707~0.858), 其中 13 个为 Logistic 回归模型, 支持向量机、决策树、随机森林、人工神经网络模型各 1 个。5 篇文献进行了内部验证, 4 篇文献进行了外部验证。PROBAST 工具评估结果显示, 纳入的 13 篇文献均为高偏倚风险; 模型适用性方面, 2 篇为不清楚, 1 篇为高适用性, 10 篇为低适用性。模型重复报告的独立预测因子频率高的前 3 个因子为术前新辅助治疗、低位肿瘤和吻合口漏。**结论** 结直肠癌保肛术后低位前切综合征预测模型具有较好的预测性能, 但整体偏倚风险高, 建议未来研究对现有模型进行验证和更新, 并开发偏倚风险低、临床实用性强的本土化风险预测模型。

【关键词】 结直肠癌; 低位前切除综合征; 系统评价; 预测模型; 循证护理学

A systematic review of the risk prediction model for low anterior resection syndrome after anal preservation for colorectal cancer

Li Pei¹, Chen Defeng^{2*}, Peng Wanlin¹, Dong Xuhui¹, He Mengxin¹, Li Jiabao¹, Yang Yang³

1. School of Nursing, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China;

2. Department of Gastrointestinal, Hernia and Intestinal Fistula Surgery, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530016, Guangxi, China

3. School of Nursing, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China

*Corresponding author: Chen Defeng, E-mail: de_feng_chen@163.com

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the prediction model of low anterior resection syndrome after anal preserving surgery for colorectal cancer, and to provide reference for the construction and application of related risk prediction models for medical staff. **Method** Systematic searches were conducted on CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Journal Service Platform, China Biomedical Literature Database, Embase, PubMed, Web of Science and The Cochrane Library. The search period was from database establishment to April 16, 2023. Two researchers independently screened the literature and extracted data related to the prediction model of low anterior incision syndrome after anus-preserving surgery for colorectal cancer, and evaluated the risk of bias and applicability of the included literature according to the predictive model research bias risk assessment tool (PROBAST). **Result** A total of 13 articles were included, involving 17 prediction models of low anterior incision syndrome after anus-preserving surgery for

* 通信作者: 陈德凤, E-mail: de_feng_chen@163.com

colorectal cancer, and the area under the receiver operating characteristic curve of each model was greater than 0.7 (0.707–0.858). Among them, 13 were logistic regression models, and support vector machine, decision tree, random forest, and artificial neural network model was 1 respectively. 5 papers were internally validated and 4 were externally verified. The results of the PROBAST showed that the 13 included studies were at high risk of bias. In terms of model applicability, 2 papers were unclear, 1 was high applicability, and 10 were low applicability. The top three factors with high frequency of independent predictors reported by the model were preoperative neoadjuvant therapy, low-lying tumors, and anastomotic leak. **Conclusion** The prediction model of low anterior resection syndrome after anal preserving surgery for colorectal cancer has good predictive performance, but the overall risk of bias is high. It is suggested that future studies should validate and update the existing model, and develop a localized risk prediction model with low risk of bias and strong clinical practicability.

【Key words】 Colorectal neoplasm; Low anterior resection syndrome; System review; Prediction model; Evidence-based nursing

低位前切除综合征 (low anterior resection syndrome, LARS) 是结直肠癌保留肛门括约肌直肠切除术后最常见的远期并发症, 表现为排便频繁、排便急迫、肛门失禁、排便障碍和性功能障碍等症^[1]。结直肠癌患者术后 LARS 的发生率高达60%~90%, 严重影响患者的身心健康和社会功能, 并持续影响患者的生活质量^[2-5]。英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 指南建议医护人员应早期识别和评估结直肠癌患者保肛术后低位前切除综合征^[6]。因此, 构建预测模型帮助医护人员筛查高危人群, 再根据不同的风险分层实施适当的预防措施至关重要。近年来, 国内外研究者开发或验证了多项结直肠癌患者术后 LARS 发生的预测模型, 但这些模型开发的偏倚风险和适用性尚不清楚。本研究旨在对目前的结直肠癌保肛术后 LARS 的预测模型进行系统评价, 为优化相关预测模型提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 系统检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国期刊服务平台、中国生物医学文献数据库、Embase、PubMed、Web of Science 及 The Cochrane Library, 检索时限为建库至 2023 年 4 月 16 日。采取主题词和自由词相结合的方式, 中文检索式以万方数据库为例, 主题(结直肠癌 OR 直肠癌 OR 结肠癌 OR 结直肠肿瘤 OR 结直肠癌根治术 OR 直肠肿瘤 OR 结肠肿瘤 OR 结直肠恶性肿瘤) AND 主题(前切除术术后 OR 保肛术后 OR 手术治疗 OR 术后期间 OR 手术后期间 OR 外科手术 OR 术后) AND 主题(低位前切除综合征

OR LARS OR ARS) AND 主题(危险因素 OR 列线图 OR 风险预测模型 OR 风险预测评分 OR 预测模型 OR 风险预测 OR 风险模型 OR 预测工具 OR 预测分数 OR 预测指数 OR 风险工具 OR 风险评分)。英文检索式以 PubMed 为例, (((Colorectal Neoplasms [Mesh] OR Rectal Neoplasms [Mesh] OR Colonic Neoplasms [Mesh] OR Colorectal Neoplasm? [Title/Abstract] OR Colorectal Tumor? [Title/Abstract] OR Colorectal Cancer? [Title/Abstract] OR Colorectal Carcinoma? [Title/Abstract] OR Neoplasm, Rectal? [Title/Abstract] OR Neoplasm, Rectum [Title/Abstract] OR Rectal Tumor? [Title/Abstract] OR Cancer of Rectum [Title/Abstract] OR Colon* Neoplasm? [Title/Abstract] OR Cancer of Colon [Title/Abstract] OR Colon* Cancer? [Title/Abstract] OR Colon Adenocarcinoma? [Title/Abstract])) AND (Postoperative Period [Mesh] OR Surgical Procedures, Operative [Mesh] OR General Surgery [Mesh] OR Postoperative Period? [Title/Abstract] OR Surgery [Title/Abstract] OR Operative Procedure? [Title/Abstract] OR Surgical Procedure? [Title/Abstract] OR Operative Surgical Procedure? [Title/Abstract] OR operative therapy [Title/Abstract] OR invasive procedure? [Title/Abstract] OR operative procedure? [Title/Abstract] OR perioperative procedure? [Title/Abstract] OR intraoperative procedure? [Title/Abstract] OR preoperative procedure? [Title/Abstract] OR postsurgical [Title/Abstract] OR postoperative anterior resection [Title/Abstract] OR protect anal postoperative [Title/

Abstract])) AND (Low Anterior Resection Syndrome [Mesh] OR Anterior Resection syndrome [Title/Abstract] OR LARS [Title/Abstract] OR ARS [Title/Abstract])) AND (Risk Factors [Mesh] OR predict* [Title/Abstract] OR risk score? [Title/Abstract] OR risk assessment [Title/Abstract] OR model [Title/Abstract] OR score* [Title/Abstract] OR prognos* [Title/Abstract] OR predict model [Title/Abstract] OR predict instrument [Title/Abstract] OR predict score? [Title/Abstract] OR prognose index [Title/Abstract] OR predict index [Title/Abstract] OR prognose model [Title/Abstract] OR prognose instrument [Title/Abstract] OR risk model [Title/Abstract] OR risk instrument [Title/Abstract] OR risk index [Title/Abstract] OR risk assessment model [Title/Abstract] OR risk assessment instrument [Title/Abstract] OR Risk Factor [Title/Abstract] OR nomogram [Title/Abstract] OR algorithm [Title/Abstract] OR stratification [All Fields] OR discrimination [All Fields] OR c-statistic [All Fields] OR area under the curve [All Fields]))。本研究已在 PROSPERO 网站注册,注册号为:CRD42023418075。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象为结直肠癌患者;②研究内容为保肛术后 LARS 风险预测模型的建立、验证、评价的过程;③研究类型包括队列研究、横断面研究和病例对照研究;④结局指标为 LARS。排除标准:①非中英文文献;②无法获取全文;③模型预测因素 <2 个;④动物和细胞等研究;⑤单纯危险因素分析,未建立风险预测模型;⑥重复文献;⑦会议摘要、综述、学位论文等。

1.3 文献筛选与资料提取 使用 Endnote X9 软件进行文献筛选。去除重复文献后,2名研究人员根据纳入和排除标准严格进行初筛,阅读全文进行复筛,如意见不统一则由第3名研究人员裁决。根据预测模型构建研究数据提取和质量评价清单 (check-list for critical appraisal and data extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies, CHARMS)^[7]从纳入文献中提取数据,包括第一作者、发表年份、国家、研究设计、研究类型、研究对象、数据来源、随访时间、候选变量、样本量、缺失数据、建模型方法、模型呈现形式、模型性

能、验证方法和最终包含的预测因子。

1.4 纳入研究的偏倚风险和适用性评价 由2名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险和适用性,并交叉核对结果,存在分歧时征求第三位研究者的意见并达成一致。偏倚风险和适用性评价采用预测模型偏倚风险评估工具 (prediction model risk of bias assessment tool, PROBAST)^[8]。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索到1000篇文献,最终纳入13篇文献。文献筛选流程见图1。

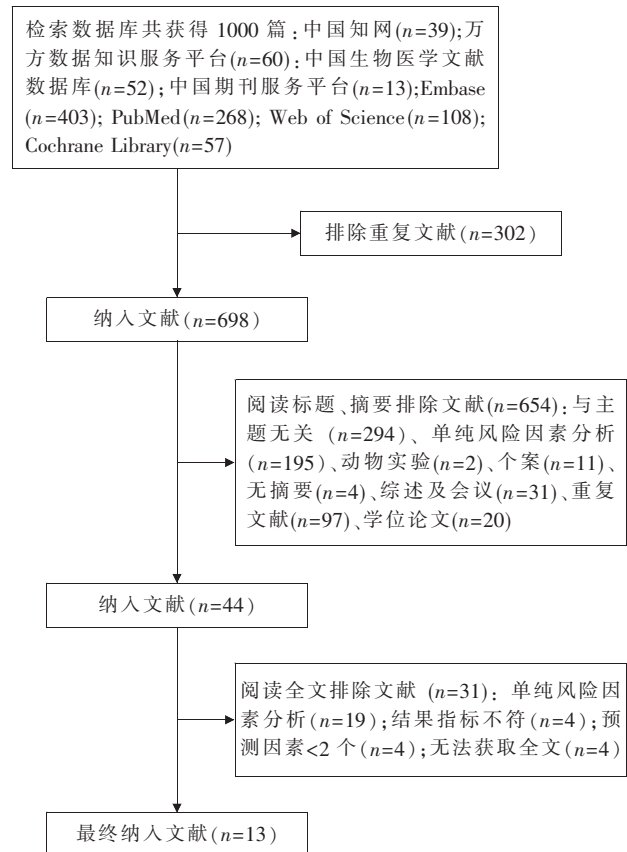


图1 文献筛选流程图

2.2 文献的基本特征 纳入的13篇文献中,92% (12/13)的文献在近5年内发表;中国11篇,日本1篇,泰国1篇。12篇为回顾性研究,1篇为前瞻性队列研究;8篇为模型的开发,5篇为模型的开发及验证;12篇研究对象为直肠癌,1篇为结直肠癌;3篇为多中心研究,其余10篇为单中心研究。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 模型建立情况 13篇文献纳入的样本总量为110~652例,结果事件数为23~234例,定量变量数9~23个。共报告了17个模型,建模方法方

面,13个模型应用了 Logistic 回归,支持向量机、决策树、随机森林、人工神经网络建模方法各被1个模型应用;模型最终的呈现形式,9个模型为列线图,2个模型为风险评估公式,4个模型为在线风险计算器,2个模型未呈现。具体模型构建情况见表2。

2.4 模型预测性能和预测因子 在模型性能方面,13篇文献通过受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)进行区分度评估,校准度用 Hosmer-Lemeshow 检验、校准曲线、Brier 评分进行评估。13篇文献的 AUC 为 0.707~0.858,均>0.7,说明模型的预测性能较好。在模型的验证方面,5篇文献进行了内部验证,以 Bootstrap 自抽样法和交叉验证、随机拆分法为主;4篇文献进行

了外部验证,AUC 为 0.750~0.821,显示性能良好。最终模型包含预测因子 2~5 个,频率出现高的前 3 个预测因子为:术前新辅助治疗($n=10$)、低位肿瘤($n=9$)和吻合口瘘($n=6$)。具体见表3。

2.5 偏倚风险及适用性评价

2.5.1 研究对象方面 12项研究^[9-13,15-21]偏倚风险高,仅1项研究^[14]偏倚风险低。偏倚风险高主要原因是数据来源于回顾性研究,易造成混杂偏倚。其次,郑利^[20]的研究对象仅为老年人群,其无法代表预期对象人群。

2.5.2 预测因子方面 7项研究^[9,16-21]被评为低风险,6项研究^[10-14,15]被评为高风险。多中心研究中,主观性预测因子的测量会因为评估方式不同产生差异^[22]。Xia 等^[12]、张峻岭等^[13]和 Yan 等^[14]的多中

表1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表年份(年)	国家	研究类型	研究设计	研究对象	数据来源	随访时间
庞雪滢等 ^[9]	2022	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	医院病例系统	1年以上
卜旻淳等 ^[10]	2021	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	病历资料	2周后
岳中屹等 ^[11]	2021	中国	开发及验证	回顾性研究	直肠癌	病历资料	1年以上
Xia 等 ^[12]	2023	中国	开发及验证	回顾性研究	直肠癌	队列研究数据	1年以上
张峻岭等 ^[13]	2021	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	病历资料	1年以上
Yan 等 ^[14]	2022	中国	开发及验证	前瞻性研究	直肠癌	队列研究数据	7~9个月
张登云等 ^[15]	2022	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	病历资料	-
赵海蓉等 ^[16]	2018	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	队列研究数据	1年以上
Paku 等 ^[17]	2022	日本	开发及验证	回顾性研究	直肠癌	队列研究数据	1年以上
Huang 等 ^[18]	2023	中国	开发	回顾性研究	结直肠癌	电子病历系统	1、3、6个月
王珂等 ^[19]	2019	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	队列研究数据	3个月
郑利 ^[20]	2020	中国	开发	回顾性研究	直肠癌	病历资料	-
Ekkarat 等 ^[21]	2015	泰国	开发	回顾性研究	直肠癌	电子病历系统	12个月以上

表2 纳入预测模型的构建情况

纳入文献	定量变量		缺失数据		样本量(例)		建模方法	模型呈现形式
	数量(个)	处理方法	数量(例)/变量	处理方法	参与者	结果事件		
庞雪滢等 ^[9]	19	转化为二分类	-	-	319	57	Logistic 回归	列线图
卜旻淳等 ^[10]	16	-	-	-	214	99	Logistic 回归	列线图
岳中屹等 ^[11]	9	转化为二分类	-	-	210	52	Logistic 回归	列线图
Xia 等 ^[12]	16	保持连续性	-	-	302	134	Logistic 回归	列线图
张峻岭等 ^[13]	13	转化为二分类	-	-	540	234	Logistic 回归	列线图
Yan 等 ^[14]	22	保持连续性	-	-	652	114	Logistic 回归	列线图
张登云等 ^[15]	16	转化为二分类	-	-	242	76	Logistic 回归	列线图
赵海蓉等 ^[16]	14	转化为二分类	-	-	245	91	Logistic 回归	风险评估公式
Paku 等 ^[17]	15	保持连续性	-	-	160	45	Logistic 回归	列线图
Huang 等 ^[18]	23	保持连续性	40	多重插补	342	166	Logistic 回归、支持向量机、决策树、随机森林、人工神经网络	列线图、在线风险计算器
王珂等 ^[19]	14	转化为二分类	-	-	110	39	Logistic 回归	-
郑利 ^[20]	20	保持连续性	72	删除	274	107	Logistic 回归	风险评估公式
Ekkarat 等 ^[21]	10	-	-	-	129	23	Logistic 回归	-

表3 模型性能和预测因子

纳入文献	模型验证		模型验证		预测因子
	AUC	校准度	内部验证	外部验证/AUC	
庞雪滢等 ^[9]	0.843	Hosmer-Lemeshow 检验、Bootstrap 校准曲线、Brier 得分	Bootstrap 自抽样法	-	5个:肿瘤距肛缘的距离、预防性造口、吻合口漏、术前放疗、术后放疗
卜旻淳等 ^[10]	0.754	校准曲线、Hosmer-Lemeshow 检验	Bootstrap 自抽样法	-	5个: BMI ≥ 24 kg/m ² 、术后恢复时间 ≤ 6 个月、肿瘤距肛缘的距离 ≤ 7 cm、新辅助治疗、吻合口漏
岳中屹等 ^[11]	0.808	Hosmer-Lemeshow 检验	-	已验证/0.790	4个: BMI ≥ 24 kg/m ² 、低位肿瘤、术前新辅助治疗、吻合口漏
Xia 等 ^[12]	0.827	校准曲线	-	已验证/0.821	3个: 术前放疗、造口闭合时间、淋巴转移程度
张峻岭等 ^[13]	0.749	-	-	-	4个: 肿瘤位置低、肥胖、术前新辅助治疗、肠系膜下动脉高位结扎
Yan 等 ^[14]	0.726	Hosmer-Lemeshow 检验	Bootstrap 自抽样法	已验证/0.750	5个: 女性、术前放疗、肿瘤低位、分流回肠造口、吻合口漏
张登云等 ^[15]	0.819	Hosmer-Lemeshow 检验	随机拆分法	-	4个: 术前新辅助治疗、BMI ≥ 30 kg/m ² 、肿瘤位置、吻合口漏
赵海蓉等 ^[16]	0.707	Hosmer-Lemeshow 检验	-	-	2个: 吻合口距肛缘 < 5 cm、有放疗史
Paku 等 ^[17]	0.800	校准曲线	-	已验证/0.760	3个: 男、年龄 < 75 岁、肿瘤距肛缘距离 < 8.5 cm
Huang 等 ^[18]	0.832/0.843/0.786/ 0.858/0.811	Brier 评分	交叉检验	-	5个: 肿瘤下缘与齿状线之间的距离、肿瘤位置、分流造口、患者第一次排气和手术之间的天数、手术类型
王珂等 ^[19]	0.761	-	-	-	3个: 术前新辅助放/化疗、吻合口漏、结肠成形术(保护因素)
郑利 ^[20]	0.851	-	-	-	5个: 低位直肠癌、术前接受放疗、吻合口距肛缘近、术后恢复时间短、坐骨棘间径小
Ekkarat 等 ^[21]	0.730	-	-	-	2个: 术前放疗, 低吻合口

注: BMI, 体质指数。

心研究中未由研究员或指定测量人员测量美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分,造成评估差异,因此评为高风险。在吻合口狭窄、肛门功能不全的情况下,低位切除术后预防性造口会发生永久化,其风险也会随时间延长而增加,术后10年可达到22%^[23]。卜旻淳等^[10]、岳中屹等^[11]、张登云等^[15]的研究忽略了预防性造口这一预测因子和研究结局之间的时序关系,评估该预测因子时可能已知晓研究结局,因此评为高风险。

2.5.3 结局方面 7项研究^[9-10,16,19,21]偏倚风险低,5项研究^[11-14,20]偏倚风险高,仅1项研究^[15]偏倚风险不清楚。LARS评分作为主观评价指标,当多中心研究使用该评分诊断结局指标时,可能会因评估方式的不同造成测量偏倚^[22]。Xia等^[12]、张峻岭等^[13]和Yan等^[14]的各多中心研究未由研究者本人或高年资专科医护人员进行结局指标测量,可能造成结局指标评估差异,因此被评为高风险。岳中

屹等^[11]和郑利^[20]研究的结局指标分类标准不合理,因此评为高风险。张登云等^[15]和郑利^[20]未报告随访时间,因此偏倚风险评为不清楚。

2.5.4 分析方面 13项研究^[9-21]偏倚风险均为高。6项研究^[9-11,15,17-19,21]样本量未达到要求。在变量处理方面,6项研究^[9,11,13,15-16,19]在没有可靠的解释下将连续性变量转化为分类变量,2项研究^[10,21]未报告变量处理方式。处理数据方面,10项研究^[9-17,19,21]未报告缺失数据处理方式,郑利^[20]研究直接删除缺失数据,处理方法欠缺。只有Huang等^[18]的研究未在单因素分析的基础上进行多因素分析,则该问题评为低风险,其余研究均为高风险。9项研究^[9-12,14-18]报告有区分度和校准度,只有Huang等^[18]报告校准统计数据,未呈现校准图。4项研究^[13,19-21]报告了区分度,未报告校准度。仅有1项研究^[14]采用了内部验证和外部验证,3项研究^[11-12,17]只采用了外部验证,没有进行内部验证。

2.5.5 适用性评价 1项研究^[20]整体适用性风险

表4 纳入模型的偏倚风险及适用性评价结果

纳入文献	偏倚风险				适用性			总体	
	研究对象	预测因子	结局	分析	研究对象	预测因子	结局	偏倚风险	适用性
庞雪滢等 ^[9]	高	低	低	高	低	低	低	高	低
卜旻淳等 ^[10]	高	高	低	高	低	低	低	高	低
岳中屹等 ^[11]	高	高	高	高	低	低	不清楚	高	不清楚
Xia 等 ^[12]	高	高	高	高	低	低	低	高	低
张峻岭等 ^[13]	高	高	高	高	低	低	低	高	低
Yan 等 ^[14]	低	高	高	高	低	低	低	高	低
张登云等 ^[15]	高	高	不清楚	高	低	不清楚	低	高	不清楚
赵海等 ^[16]	高	低	低	高	低	低	低	高	低
Paku 等 ^[17]	高	低	低	高	低	低	低	高	低
Huang 等 ^[18]	高	低	低	高	低	低	低	高	低
王珂等 ^[19]	高	低	低	高	低	低	低	高	低
郑利 ^[20]	高	低	高	高	高	不清楚	不清楚	高	高
Ekkarat 等 ^[21]	高	低	低	高	低	低	低	高	低

高,2项研究^[11,15]整体适用性风险评为不清楚,10项研究^[9-10,12-14,16-19,21]整体适用性风险低。在研究对象领域,郑利^[20]的研究对象仅局限于老年人,研究对象适用性风险评为高。张登云等^[18]和郑利^[20]预测时间未得到明确报道,预测因子适用性风险评为不清楚。岳中屹等^[11]和郑利^[20]结局指标未明确说明,结局适用性风险评为高。见表4。

3 讨论

3.1 术前新辅助治疗、低位肿瘤、吻合口漏有一定的预测价值 术前新辅助治疗、低位肿瘤和吻合口是本研究纳入模型中出现频率前3的预测因子,同时3个预测因子也会相互影响。新辅助治疗可诱发病理特征改变,包括纤维化、神经损伤、黏膜水肿、溃疡、炎症细胞浸润和非肿瘤黏膜明显的血管病变,会影响患者的肠道功能^[24]。目前有研究认为,新辅助治疗的剂量会影响患者的肛肠功能,剂量越高,对骨盆间隔、耻骨直肠部分肌肉和外括约肌的损伤就越大,从而增加LARS的风险^[25]。低位肿瘤全肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)切除范围广,易损伤肛门括约肌和周围神经,导致正常排便反射和直肠排便功能受损^[26]。有研究表明,新辅助治疗联合TME与单纯TME相比,术后排便频率增加^[27]。吻合口漏是术后较常见的并发症,发生率为1%~39%^[28],可能导致肉芽组织形成和吻合口周围纤维化,以及吻合口狭窄和直肠储液器功能下降。有研究表明,早期吻合口漏比迟发吻合口漏更容易出现症状^[29]。Zhan 等^[30]研

究证实,新辅助治疗易增加术后吻合口漏的风险,导致直肠功能的下降、急迫性尿失禁的发生^[31]。肿瘤距离肛缘<7 cm的直肠癌患者术后发生吻合口漏的风险约为7.7%^[29]。综上所述,低位肿瘤、新辅助治疗和吻合口漏三种预测因子是相互联系,密不可分的。在危险因素干预方面,针对术前新辅助化疗和低位肿瘤TME手术不可避免的危险因素,医护人员应加强围手术期管理,利用机器辅助外科技术、棒状钢丝重建盆底腹膜等微创技术提高手术质量,术后指导患者盆底肌锻炼、行肛门冲洗,以最大限度保护自主神经功能,尽可能维持盆壁筋膜与周围器官包膜的完整性^[32-33]。在建模方面,现有的模型纳入的预测因子较为同质化,未来构建预测模型可以考虑将新辅助治疗的剂量、治疗方案、吻合口漏发生时间作为预测因素纳入模型中。因此,构建相关模型应重点关注这3个预测因子,并查找更多预测因子以尽可能全面地纳入相关预测因子,统一预测因子的测量方法,建模时使用合理的方法筛选预测因子,以增加模型的准确性和精确度。

3.2 纳入模型偏倚风险较高,高质量预测模型亟待开发 本研究纳入的预测模型偏倚风险整体偏高。在分析领域尤为突出,主要见于样本量不足、选择预测因子研究方法不当、处理候选变量方式不当、对于缺失数据处理不当、未进行内部和外部验证。建议未来模型构建的研究:①要有足够的样本量,在模型开发研究中,每个变量的事件数(events per-variable, EPV) ≥ 20 ,在验证模型中,样

本量 ≥ 100 ,才能成为最小化拟合的标准^[34]。②大部分研究采用单变量分析方法选择纳入最终模型的预测因子,可能会导致预测因子选择错误和遗漏的现象^[35]。应基于文献、指南、专业知识以及临床实践选择预测因子,降低遗漏或错误选择的危险。③如非必要,连续性变量尽量不要转化为二分类变量,否则应补充收缩回归系数,用同一阈值节点划分以防止过度拟合^[36]。④缺失数据直接删除或不作处理可能会直接影响模型预测准确度^[37],应采用多重插补、均值替换、回归插补等合理方法处理缺失数据。⑤应进行内部验证和外部验证。内部验证技术用于处理模型拟合中出现的乐观偏差,并对模型性能估值做出合适的调整;外部验证有利于预测模型的推广^[38],且对于评估模型的能力和适用性至关重要。未来研究可参考 PROBAST^[8]中的相关条目,通过严谨的研究设计构建高质量的预测模型。同时本研究发现各预测模型的结局指标均通过 LARS 评分诊断,主观性较强,且没有评估 LARS 患者的性功能障碍和排空功能障碍,可能无法准确评估 LARS 对患者生活质量的影响。

3.3 未来可考虑构建基于机器学习的相关预测模型

纳入研究中仅 1 项研究^[18]使用机器学习(machine learning, ML)算法建模,使用的 5 种 ML 方法均表现出良好的准确性和稳定性。ML 为传统预测建模提供了一种新的替代方法,能快速解决复杂的数据问题,以及分析大量患者的临床检测数据或检测记录数据,而无需复杂编程的过程^[39]。同时,ML 在疾病预测方面的算法有多种,可根据不同算法的特点和临床需求选择合适的算法构建预测模型,从而帮助医护人员有效提前干预和治疗^[40]。Huang 等^[18]运用不同的 ML 算法构建预测模型,结果发现随机森林模型的预测能力最好,AUC 为 0.858;逻辑回归、决策树和随机森林模型灵敏度高,可用作 LARS 发生的筛选工具;支持向量机模型具有最高的特异性,可用作诊断工具。如果考虑到临床使用预测模型的便利性和实用性,逻辑回归模型构建的列线图可能是最佳选择。但该研究为单中心、回顾性分析,未进行外部验证,且该模型内部验证样本量较少,有研究表明机器学习算法的样本量大于 200,预测效果及其模型的可靠性才趋于稳定^[41]。因此,该模型的准确性和预测能力有待大样本研究进一步验证。未来应运用多种 ML 算法,构建更先进更精准的相关领域的

预测模型,并通过多中心、大样本、前瞻性队列研究进行外部验证,增加其外推性。

3.4 长期随访开发动态预测模型

近期研究发现,结直肠癌保肛术后 12 个月,LARS 发生率为 53.8%^[33];5 年以上的结直肠癌手术患者术后发生 LARS 仍有较高风险^[5]。动态预测模型可通过不同时期随访所获取的预测因子实时更新风险预测值,实现动态预测,从而提高模型的预测精确度^[42]。在结直肠癌保肛术后发生 LARS 风险的预测因子中,患者的年龄、术后并发症、术后放化疗、术后恢复时间、体重、生活方式等具有时变效应,动态影响着 LARS 发生风险的高低。因此可以长期随访开发动态预测模型,对随访期间某个时间点未发生 LARS 的患者再次预测,将纵向数据与时间数据相结合,纠正偏差,提高参数估计效率,使预测结果更加准确。

3.5 局限性

通过系统评价,本研究发现纳入的预测模型存在以下局限性:①纳入文献的结局指标均通过 LARS 评分诊断,主观性较强,且没有评估 LARS 患者的性功能障碍和排空功能障碍,可能无法准确评估 LARS 对患者生活质量的影响;②大部分研究仅通过 AUC 值来评估模型的预测性能,未全面考虑特异性和敏感性、准确性等指标;③机器学习建模的研究较为缺乏,有待进一步开发和验证;④本研究仅纳入中英文文献,可能使预测模型纳入不全;⑤由于纳入模型间存在较大异质性,本研究未能开展 Meta 分析。

本研究纳入的 13 项研究描述了 17 种结直肠癌保肛术后 LARS 预测模型,预测性能均好,但纳入模型的偏倚风险较高,且大多数研究缺乏内部或外部验证。未来研究者应对已开发的模型开展多中心大样本外部验证,以提高模型的外推性。对于开发新模型,未来研究者应在模型开发前系统学习 PROBAST 标准,规范化构建模型,合理筛选预测因子以达到最佳预测效果,使用客观标准或其他辅助工具诊断结局指标,使用多指标评价模型性能,并长期随访从而开发更为先进、高效、严谨的预测模型。

参考文献

- [1] NGUYEN TH, CHOKSHI RV. Low Anterior Resection Syndrome[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2020,22(10):48.

- [2] VALEIKAITĖ-TAUGINIENĖ G, KRAUJELYTĖ 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).
- [3] REACCT Collaborative. Post-Operative Functional Outcomes in Early Age Onset Rectal Cancer [J]. *Front Oncol*, 2022,12: 868359.
- [4] PIENIOWSKI E, PALMER GJ, 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.
- [5] 刘凡, 侯森, 高志冬, 等. 直肠癌保肛术后存活5年以上的患者低位前切除综合征的横断面研究 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(3):283-289.
- [6] PETER H, JUSTIN D, JULIE H, et al. Colorectal cancer [EB/OL]. (2020-01-29)[2021-08-16]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151>.
- [7] MOONS KG, DE GROOT JA, BOUWMEESTER W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist [J]. *PLoS Med*, 2014,11(10):e1001744.
- [8] MOONS K, WOLFF RF, RILEY RD, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1):W1-W33.
- [9] 庞雪滢, 胡少华, 李慧, 等. 直肠癌患者保肛术1年后发生重度低位前切除综合征列线图预测模型的构建 [J]. *护理学报*, 2022, 29(11): 5-10.
- [10] 卜旻淳, 曹先东, 周波. 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 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(10):1632-1636.
- [11] 岳中屹, 李秀庚, 张敏, 等. 建立预测直肠癌术后前切除综合征的列线图模型 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(23):4141-4145.
- [12] XIA F, ZOU Y, ZHANG Q, et al. A novel nomogram to predict low anterior resection syndrome (LARS) after ileostomy reversal for rectal cancer patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(2): 452-460.
- [13] 张峻岭, 董洁晶, 吴涛, 等. 直肠癌保肛根治术后低位前切除综合征危险因素的列线图分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(2):81-85.
- [14] YAN M, LIN Z, WU Z, et al. A predictive nomogram model for low anterior resection syndrome after rectal cancer resection [J]. *ANZ J Surg*, 2022, 92(12):3224-3231.
- [15] 张登云, 高玉熙, 张凯, 等. 直肠 LARS 危险因素分析及风险预测模型构建 [J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2022, 58(6): 812-817.
- [16] 赵海蓉, 张连香, 张志琴. 直肠癌保肛术后低位前切除综合征风险的危险因素研究 [J]. *结直肠肛门外科*, 2018, 24(5): 441-445.
- [17] PAKU M, MIYOSHI N, FUJINO S, et al. Development and evaluation of a Japanese prediction model for low anterior resection syndrome after rectal cancer surgery [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):239.
- [18] HUANG M, YE L, YU K, et al. Development of prediction model of low anterior resection syndrome for colorectal cancer patients after surgery based on machine-learning technique [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2):1501-1519.
- [19] 王珂, 张波, 杨莹, 等. 低位直肠癌保肛术后 LARS 风险的预测模型建立及分析 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(12):1449-1452.
- [20] 郑利. 老年直肠癌保肛术后出现低位前切除综合征风险预测模型的建立 [J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(11):1131-1133.
- [21] 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.
- [22] DU M, HAAG D, SONG Y, et al. Examining Bias and Reporting in Oral Health Prediction Modeling Studies [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(4):374-387.
- [23] SUN R, DAI Z, ZHANG Y, et al. The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(12):7249-7258.
- [24] 黄泳霖, 武爱文. 预防性造口永久化的危险因素和对策 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(11):965-969.
- [25] 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.
- [26] KRONBORG C, CHRISTENSEN P, PEDERSEN BG, et al. Anorectal function and radiation dose to pelvic floor muscles after primary treatment for anal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 157(1):141-146.
- [27] NICOTERA A, FALLETTO E, AREZZO A, et al. Risk factors for Low Anterior Resection Syndrome (LARS) in patients undergoing laparoscopic surgery for rectal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(8):6059-6066.
- [28] KUPSCH J, JACKISCH T, MATZEL KE, 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):787-798.
- [29] FOPPA C, NG SC, MONTORSI M, et al. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(6):943-954.
- [30] ZHAN T, ZHANG D, 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.
- [31] PLASTIRAS A, KORKOLIS D, FROUNTZAS M, et al. The effect of anastomotic leak on postoperative pelvic function and

- quality of life in rectal cancer patients [J]. *Discov Oncol*, 2022, 13(1):52.
- [32] 刘京,朱蓓,魏青,等. 直肠癌低位前切除综合征预防及管理的证据总结[J]. *现代临床护理*, 2023, 22(2):77-84.
- [33] 蒋春晖,刘晔,许春杰,等. 直肠癌经肛直肠全系膜切除术后低位前切除综合征的研究[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(6):599-604.
- [34] VITTINGHOFF E, MCCULLOCH CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(6):710-718.
- [35] STEYERBERG EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating* [M]. New York: Springer, 2009.
- [36] PAVLOU M, AMBLER G, SEAMAN SR, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events [J]. *BMJ*, 2015, 351:h3868.
- [37] MACCALLUM RC, ZHANG S, PREACHER KJ, et al. On the practice of dichotomization of quantitative variables [J]. *Psychol Methods*, 2002, 7(1):19-40.
- [38] CASTALDI PJ, DAHABREH IJ, IOANNIDIS JP. An empirical assessment of validation practices for molecular classifiers [J]. *Brief Bioinform*, 2011, 12(3):189-202.
- [39] 刘婧,汪晓东,黄明君. 直肠癌术后低位前切除综合征预测模型的研究进展[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(3):253-257.
- [40] 王园园,蒋建萍,朱志超,等. 压力性损伤风险预测机器学习模型的系统评价 [J]. *中国护理管理*, 2023, 23(3):417-424.
- [41] CUI Z, GONG G. The effect of machine learning regression algorithms and sample size on individualized behavioral prediction with functional connectivity features [J]. *Neuroimage*, 2018, 178(6):622-637.
- [42] 宋若齐,吴疏桐,王闯世. 医学研究中常见动态预测模型方法介绍[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(10):1224-1232.