

·论著·

胆囊息肉与不同部位结肠病变相关性研究

许松欣 邓彬 李瑶瑶 吴大成 支杰华 高雪峰 吴健

扬州大学附属医院消化科, 扬州 225000

通信作者: 吴健, Email: jwu@yzu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨胆囊息肉和结肠不同部位息肉发病之间的关系。方法 收集纳入 2020 年 1 月至 2022 年 10 月扬州大学附属医院体检中心接受含肠镜检查的健康体检者, 根据结肠息肉位置分为近端结肠组和远端结肠组。将胆囊息肉与其他已知的结肠癌危险因素进行比较分析。对不同部位、不同类型的息肉进行进一步探究。结果 有结肠息肉者 2 811 例, 其中男 1 668 例, 女 1 143 例, 平均年龄 47.3 岁, 171 例 (6.1%) 有胆囊结石, 459 例 (16.3%) 有胆囊息肉, 近端结肠息肉组受检者胆囊息肉发生率较高 (21.7%, 93/429)。胆囊息肉与近端结肠息肉独立相关, 包括增生性息肉 ($OR=1.525, P=0.029$) 和腺瘤性息肉 ($OR=1.425, P=0.017$)。胆囊息肉与远端结肠息肉无明显相关性。结论 胆囊息肉与近端结肠息肉有关, 故对有胆囊息肉者, 建议行肠镜筛查。

【关键词】 胆囊疾病; 结肠息肉; 腺瘤性息肉; 相关性; 筛查

Correlation between gallbladder polyp and colon lesions in different positions

Xu Songxin, Deng Bin, Li Yaoyao, Wu Dacheng, Zhi Jiehua, Gao Xuefeng, Wu Jian

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: Wu Jian, Email: jwu@yzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between gallbladder polyps and colon polyps of different locations. **Methods** Healthy subjects who underwent colonoscopy in the Physical Examination Center of the Affiliated Hospital of Yangzhou University from January 2020 to October 2022 were included. They were divided into the proximal colon group and the distal colon group according to the location of colon polyps. Gallbladder polyps were compared with other known risk factors for colon cancer. Different parts and types of polyps were further explored. **Results** A total of 2 811 patients had colon polyps, including 1 668 males and 1 143 females, with an average age of 47.3 years. One hundred and seventy-one (6.1%) had gallstones, and 459 (16.3%) had gallbladder polyps. The incidence of gallbladder polyps was higher in the proximal colon polyp group (21.7%, 93/429). Gallbladder polyps were independently associated with proximal colon polyps, including hyperplastic polyps ($OR=1.525, P=0.029$) and adenomatous polyps ($OR=1.425, P=0.017$). There was no significant correlation between gallbladder polyps and distal colon polyps. **Conclusion** Gallbladder polyps are associated with proximal colon polyps, and colonoscopy screening is recommended for people with gallbladder polyps.

【Key words】 Gallbladder diseases; Colonic polyps; Adenomatous polyps; Relevant; Screening

结直肠癌是全球第 4 大癌症, 也是第 2 大癌症相关死亡原因。早期肠癌的五年生存率 >90%, 而晚期肠癌五年生存率则 <10%^[1]。结直肠癌的一些危险因素具有部位相关特点, 例如高纤维饮食可以降低患结肠癌的风险, 加工红肉会增加远端结肠癌

的风险^[2-3]。有研究发现近端结肠肿瘤和远端结肠肿瘤在临床病理和预后特征上存在差异^[4]。临床上起源于结肠不同部位的肿瘤也有不同的表现。近端结肠肿瘤临床症状较隐匿, 可表现为贫血和体重减轻, 而远端结肠的肿瘤较易出现局部症状, 如

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230323-00049

收稿日期 2023-03-23 本文编辑 周昊

引用本文: 许松欣, 邓彬, 李瑶瑶, 等. 胆囊息肉与不同部位结肠病变相关性研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(12): 997-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20230323-00049.



排便习惯改变和梗阻症状^[5]。与远端结肠相比,近端结肠的癌前病变不易通过粪便隐血试验筛查得出^[6-7],结肠癌在胚胎发育、血供、淋巴引流、管腔环境等方面也有很大差异。因此,将结肠癌分为近端和远端而不是笼统地归在一起是较为合理的。由于结肠镜检查可在早期通过对高危人群进行筛查,因此识别与结直肠癌相关的危险因素可能有助于早期筛查并降低结直肠癌相关死亡率。

胆囊疾病和大肠息肉的关系一直是临床医生感兴趣的问题,这两种疾病有一些共同的危险因素^[8-10]。最近,一项针对丹麦居民的大型队列研究表明,在普通人群中,胆石症与胃肠肿瘤有关,尤其是右半结肠癌^[10-11],但其相关病理生理学和机制尚未被充分认识与证实。本研究旨在调查胆囊息肉是否与结肠息肉有关,尤其是近端结肠息肉。

资料与方法

一、研究对象

本项横断面研究共纳入受检者 2 811 例,纳入标准:(1)2020 年 1 月至 2022 年 10 月期间在扬州大学附属医院接受一般健康体检者,包括结肠镜检查 and 腹部超声检查的人群。(2)同意采集基本数据,包括年龄、性别、结直肠癌家族史、甘油三酯和胆固醇水平。排除标准:有结直肠切除史、炎症性肠病、息肉综合征或遗传性非息肉病性结直肠癌、胆囊切除术史者。根据结肠息肉部位不同将受检者分为近端结肠息肉组和远端结肠息肉组(以脾区为分界,若有多发息肉,则以高风险息肉所在部位进行划分)。根据病理报告,每组进一步根据息肉类型进行细分并分析。

二、方法

1. 肠镜检查:所有受检者在检查前一天晚上 8 点服用 2 L 聚乙二醇(Polyethylene glyco, PEG)电解质溶液,次日早晨 6 点服用 1 L PEG 电解质溶液。受检者在结肠镜检查过程中接受深度镇静和麻醉监测。所有的结肠镜检查由有经验的消化内镜专家使用标准的日本奥林巴斯 CF290L 结肠镜检查进行。息肉的大小通过与开放的内镜钳的大小进行比较来确定,并由本院病理科专家按照世界卫生组织的分类进行评估。

2. 超声检查:腹部超声检查需在受检者空腹状态下,进行肝脏、胆囊、胰腺、脾脏检查。胆囊息肉指无声学阴影的高回声静止回声,具有从胆囊壁突

出到管腔的特征。胆囊结石是可移动的有声影。

3. 统计学分析:对于正态分布计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异比较用 t 检验;对于计数资料,以频数(%)表示,差异比较用卡方检验。采用 logistic 回归分析确定比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。对两组间不同的潜在相关变量进行单因素 logistic 回归分析。对单因素分析中有意义的因素进行多因素 logistic 回归分析。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象的人口学特征:2 811 例受检者,年龄(47.30 ± 10.37)岁,男性 1 668 例(59.3%),胆囊结石 171 例(6.1%),胆囊息肉 459 例(16.3%)。受检者中,结肠息肉组(1 389 例,49.4%)与结肠无息肉组(1 422 例,50.6%)比较,前者年龄更大[(48.00 ± 10.48)岁比(46.00 ± 10.36)岁, $t = 0.192$, $P < 0.05$],男性比例更高(64.8% 比 54.0%, $\chi^2 = 0.049$, $P < 0.05$),胆囊结石的发生率更高(8.0% 比 5.7%, $\chi^2 = 0.775$, $P < 0.05$)。近端结肠息肉组(429 例)与近端结肠无息肉组(2 382 例)比较,前者年龄更大[(52.00 ± 10.01)岁比(46.00 ± 9.97)岁, $t = 0.601$, $P < 0.05$],男性比例更高(72.0% 比 57.1%, $\chi^2 = 0.702$, $P < 0.05$),胆囊结石(9.3% 比 6.4%, $\chi^2 = 0.192$, $P < 0.05$)、胆囊息肉(21.7% 比 15.4%, $\chi^2 = 0.002$, $P < 0.05$)的发生率更高,甘油三酯水平更高[(1.75 ± 1.36)mmol/L 比 (1.55 ± 0.99)mmol/L, $t = 0.161$, $P < 0.05$]。远端结肠息肉组(320 例)与远端结肠无息肉组(2 491 例)比较,性别、年龄、体重指数、基础病等差异无统计学意义,详见表 1。

2. 胆囊息肉与结肠息肉:单因素和多因素分析结果显示年龄大、男性、高甘油三酯水平和存在胆囊息肉($OR = 1.375$, $P = 0.006$)与近端结肠息肉独立且正相关(表 2)。对于近端增生性息肉,年龄、男性、甘油三酯水平和胆囊息肉等参数呈正相关。对于近端腺瘤息肉,只有年龄、男性和胆囊息肉有正相关。未发现胆囊结石与近端增生性息肉和近端腺瘤性息肉有关。

讨 论

本文研究胆囊息肉与结肠息肉的相关性,对结肠不同部位不同类型的息肉进行分析,结果显示胆囊息肉与近端结肠息肉呈正相关,包括增生性息肉

表1 各组受检者基线特征情况

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性[例 (%)]	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 [例 (%)]	甘油三酯 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	胆固醇 (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	胆囊结石 [例(%)]	胆囊息肉 [例(%)]	肠癌家族 史[例 (%)]
结肠息肉组($n=1\ 389$)	48.00 $\pm$ 10.48	900(64.8)	24.89 $\pm$ 3.36	23(1.7)	1.61 $\pm$ 1.12	2.23 $\pm$ 0.41	111(8.0)	240(17.3)	96(6.9)
结肠无息肉组($n=1\ 422$)	46.00 $\pm$ 10.36 ^a	768(54.0) ^a	24.25 $\pm$ 3.36	20(1.4)	1.55 $\pm$ 1.01	2.22 $\pm$ 0.39	81(5.7) ^a	219(15.4)	72(5.1) ^a
近端结肠息肉组($n=429$)	52.00 $\pm$ 10.01	309(72.0)	24.65 $\pm$ 3.37	9(2.1)	1.75 $\pm$ 1.36	2.25 $\pm$ 0.42	40(9.3)	93(21.7)	27(6.3)
近端结肠无息肉组($n=2\ 382$)	46.00 $\pm$ 9.97 ^b	1 359(57.1) ^b	24.71 $\pm$ 3.35	34(1.4)	1.55 $\pm$ 0.99 ^b	2.22 $\pm$ 0.40	152(6.4) ^b	366(15.4) ^b	132(5.5)
远端结肠息肉组($n=320$)	47.38 $\pm$ 10.98	223(69.7)	24.78 $\pm$ 3.45	17(5.3)	1.60 $\pm$ 1.15	2.23 $\pm$ 0.43	25(7.8)	54(16.9)	22(6.9)
远端结肠无息肉组($n=2\ 491$)	47.21 $\pm$ 10.78	1 445(58.0)	24.21 $\pm$ 3.39	26(1.0)	1.57 $\pm$ 1.01	2.22 $\pm$ 0.38	167(6.7)	405(16.3)	137(5.5) ^c

注:与结肠息肉组比较,^a $P<0.05$;与近端结肠息肉组比较,^b $P<0.05$;与远端结肠息肉组比较,^c $P<0.05$

表2 近端结肠息肉受检者的单因素和多因素分析

项目	近端结肠息肉		近端结肠增生性息肉		近端结肠腺瘤性息肉	
	单因素 OR 值 (95%CI)	多因素 OR 值 (95%CI)	单因素 OR 值 (95%CI)	多因素 OR 值 (95%CI)	单因素 OR 值 (95%CI)	多因素 OR 值 (95%CI)
年龄	2.37(1.998~3.038)	1.051(1.040~1.062)	1.041(1.030~1.051)	1.043(1.009~1.068)	1.058(1.037~1.072)	1.063(1.058~1.072)
男性	1.58(1.225~2.096)	1.625(1.313~2.001)	1.528(1.037~2.125)	1.588(1.039~2.018)	1.980(1.380~2.370)	1.813(1.376~2.322)
体重指数	0.985(0.889~1.038)		1.010(0.897~1.058)		0.988(0.898~1.123)	
糖尿病	1.166(0.803~1.875)		1.010(0.528~2.187)		1.496(0.815~2.344)	
甘油三酯	1.002(1.001~1.004)	1.001(1.001~1.002)	1.002(1.001~1.003)	1.002(1.001~1.003)	1.002(1.000~1.003)	1.002(1.000~1.003)
胆固醇	1.001(0.085~1.003)		1.001(0.987~1.007)		1.003(0.988~1.006)	
胆囊结石	1.375(1.038~2.019)	1.183(0.895~1.750)	1.415(0.713~2.534)		1.428(0.997~2.180)	1.210(0.781~1.825)
胆囊息肉	1.325(1.090~1.865)	1.375(1.169~1.795)	1.525(1.068~2.123)	1.428(1.029~2.185)	1.425(1.045~1.886)	1.335(1.005~1.798)
肠癌家族史	1.180(0.886~1.685)				1.125(0.588~1.899)	

和腺瘤性息肉;胆囊息肉与远端结肠息肉无显著相关性,这与 Lee 等^[12]的研究结果相符。

上述现象的具体机制尚不确定,概因胆囊息肉和结直肠息肉受检者具有共同的危险因素(如男性、肥胖、代谢综合征等),且这两种疾病可能是相同途径作用的结果(比如均与胆汁酸代谢有关)^[13-15]。粪便中次级胆汁酸的增加与结肠息肉、胆囊息肉有关,更有右半结肠癌被认为是粪便次级胆汁酸在近端结肠的大量吸收所致^[16-18]。Imray 等^[19]报道,腺瘤性息肉受检者的粪便胆汁酸、石胆酸和总次级胆汁酸浓度高于正常个体。另外,胆固醇 7 α -羟基化酶是胆固醇转化为胆汁酸的限速酶,是发生结直肠腺瘤的危险因素^[20]。此外,研究表明结直肠息肉或腺瘤受检者具有显著高水平的拟螺杆菌,而胆汁酸与拟杆菌门之间的相互作用可催化腺瘤的发生,这也增加了结肠腺瘤、腺癌发生发展的风险^[21-23]。本研究显示胆囊息肉与近端结肠息肉呈正相关,可能由于近端结肠的粪便淤积时间相对较长,结肠左右两侧胆汁酸代谢存在区域性差异,导致上皮细胞长时间暴露于胆汁酸,近端结肠比远端结肠因细菌调节产生更多的细胞毒性次级胆汁酸。

此外,本研究发现高甘油三酯血症是近端结肠息肉的另一个重要危险因素。该因素已被证明可以影响胆汁酸排泄、激素的循环和肿瘤细胞的能量供应,并可能引发体内的促炎状态,导致结直肠肿瘤细胞的增殖^[24-25]。对近端结肠的影响可能是由

于胆汁酸和甘油三酯的肠内循环,即这两种疾病的危险因素。同时有研究显示低密度脂蛋白与胆囊息肉的发病、数量和大小相关^[26]。血脂异常主要是由高脂饮食引起,它随后会对胆汁酸分泌产生负反馈,改变胆汁酸组成。增高低密度脂蛋白浓度可降低胆囊对胆囊收缩素的敏感性,抑制胆囊收缩素分泌,降低胆囊动力,导致胆汁淤积和胆汁酸相对不足。这一过程最终可促成胆固醇结晶和胆固醇息肉的形成。此外,根据我们的亚组分析,高甘油三酯血症仅在男性人群中有显著意义,而雌激素可能对息肉的发病起到一定的抑制作用。

本研究的优点是纳入普通健康人群,减少了选择偏倚。此外,我们针对结肠不同部位的不同类型息肉,将胆囊息肉与其他已知危险因素(如年龄、性别、基础疾病、血脂、家族史等)进行比较。如果通过更多的研究证实胆囊息肉与近端结直肠息肉之间的联系,腹部超声就可作为一种低成本的非侵入性检查,用以早期识别结直肠癌的高危人群。

本研究存在的局限性。首先,受检者中可能存在一些锯齿状息肉,但由于病理方面认识不足,锯齿状腺瘤的发现率很低。由于无蒂锯齿状腺瘤到腺癌的发病机制不同于传统的腺瘤-癌序列,因此还需要与病理科医师更好地沟通,进一步研究胆囊息肉与锯齿状息肉的关系。此外,由于数据不完整,未能调查如个人饮食习惯、吸烟、饮酒和服药史(包括维生素、非甾体抗炎药、阿司匹林和他汀类药物

物)等情况,故无法除外其他可能的混杂因素。

综上,本研究表明胆囊息肉与近端结肠息肉间存在相关性,对有胆囊息肉人群建议积极行肠镜筛查,但胆囊息肉与结肠息肉的相关性仍需研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 许松欣:采集数据,分析数据,撰写文章;邓彬、李瑶瑶、吴大成、支杰华、高雪峰:数据分析,对文章的内容进行批阅;吴健:对文章思路及撰写提出指导意见及支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Niemeläinen S, Huhtala H, Ehrlich A, et al. Long-term survival following elective colon cancer surgery in the aged. A population-based cohort study[J]. *Colorectal Dis*, 2020, 22(11): 1585-1596. DOI: 10.1111/codi.15242.
- [2] Vulcan A, Brändstedt J, Manjer J, et al. Fibre intake and incident colorectal cancer depending on fibre source, sex, tumour location and Tumour, Node, Metastasis stage[J]. *Br J Nutr*, 2015, 114(6): 959-969. DOI: 10.1017/S0007114515002743.
- [3] Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, et al. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(9): 937-951. DOI: 10.1007/s10654-021-00741-9.
- [4] Klose J, Kloor M, Warschkow R, et al. Does side really matter? Survival analysis among patients with right-versus left-sided colon cancer: a propensity score-adjusted analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(5): 2768-2778. DOI: 10.1245/s10434-020-09116-y.
- [5] Yang J, Du XL, Li ST, et al. Characteristics of differently located colorectal cancers support proximal and distal classification: a population-based study of 57,847 patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167540. DOI: 10.1371/journal.pone.0167540.
- [6] Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U. S. multi-society task force on colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1): 307-323. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.013.
- [7] Wang L, Lo CH, He X, et al. Risk factor profiles differ for cancers of different regions of the colorectum[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 241-256.e13. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.054.
- [8] Gosavi S, Mishra RR, Kumar VP. Study on the relation between colorectal cancer and gall bladder disease[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(3): OC25-27. DOI: 10.7860/JCDR/2017/22954.9485.
- [9] Ward HA, Murphy N, Weiderpass E, et al. Gallstones and incident colorectal cancer in a large pan-European cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(6): 1510-1516. DOI: 10.1002/ijc.32090.
- [10] Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Association between screen-detected gallstone disease and cancer in a cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1965-1974.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.013.
- [11] Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, et al. Cholelithiasis is a risk factor for colorectal adenoma[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2847-2852. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02069.x.
- [12] Lee KC, Jeng WJ, Hsu CM, et al. Gallbladder polyps are associated with proximal colon polyps[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 9832482. DOI: 10.1155/2019/9832482.
- [13] Jeun JW, Cha JM, Lee JI, et al. Association of gallbladder polyp with the risk of colorectal adenoma[J]. *Intest Res*, 2014, 12(1): 48-52. DOI: 10.5217/ir.2014.12.1.48.
- [14] Stergios K, Damaskos C, Frountzas M, et al. Can gallbladder polyps predict colorectal adenoma or even neoplasia? A systematic review[J]. *Int J Surg*, 2016, 33 Pt A: 23-27. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.06.048.
- [15] Liu YL, Wu JS, Yang YC, et al. Gallbladder stones and gallbladder polyps associated with increased risk of colorectal adenoma in men[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(4): 800-806. DOI: 10.1111/jgh.14006.
- [16] de Kok TM, van Faassen A, Glinghammar B, et al. Bile acid concentrations, cytotoxicity, and pH of fecal water from patients with colorectal adenomas[J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(11): 2218-2225. DOI: 10.1023/a:1026644418142.
- [17] Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, et al. Identification of colorectal neoplasia by using serum bile acid profile[J]. *Biomarkers*, 2021, 26(5): 462-467. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1917663.
- [18] Wu L, Wang Y, Zhu S, et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 363. DOI: 10.1186/s12876-020-01512-8.
- [19] Imray CH, Radley S, Davis A, et al. Faecal unconjugated bile acids in patients with colorectal cancer or polyps[J]. *Gut*, 1992, 33(9): 1239-1245. DOI: 10.1136/gut.33.9.1239.
- [20] Wertheim BC, Smith JW, Fang C, et al. Risk modification of colorectal adenoma by CYP7A1 polymorphisms and the role of bile acid metabolism in carcinogenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(2): 197-204. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0320.
- [21] Hale VL, Chen J, Johnson S, et al. Shifts in the fecal microbiota associated with adenomatous polyps[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(1): 85-94. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0337.
- [22] Flemer B, Lynch DB, Brown JM, et al. Tumour-associated and non-tumour-associated microbiota in colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 633-643. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309595.
- [23] Wang S, Dong W, Liu L, et al. Interplay between bile acids and the gut microbiota promotes intestinal carcinogenesis[J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(7): 1155-1167. DOI: 10.1002/mc.22999.
- [24] Fang Z, He M, Song M. Serum lipid profiles and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in the UK Biobank[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(3): 663-670. DOI: 10.1038/s41416-020-01143-6.
- [25] Brantley KD, Riis AH, Erichsen R, et al. The association of serum lipid levels with colorectal cancer recurrence[J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 66: 101725. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101725.
- [26] Yamin Z, Xuesong B, Zhen Z, et al. Correlation of dyslipidemias and gallbladder polyps—a large retrospective study among Chinese population[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(1): 181-185. DOI: 10.1016/j.asjsur.2019.01.013.