

·论著·

胆囊胆固醇息肉与胆囊腺瘤的术前预测因素研究

王佳琪^{1,2}, 马右维^{1,2}, 肖双涛^{1,2}, 黄雨达^{1,2}, 于志浩^{1,2}, 李征^{1,2}, 郑亚民¹

(1. 首都医科大学宣武医院普外科, 北京 100053; 2. 首都医科大学第一临床医学院, 北京 100053)

[摘要] 目的: 分析与胆囊胆固醇息肉(gallbladder cholesterol polyp, GCP)和胆囊腺瘤(gallbladder adenoma, GA)相关的影响因素, 建立预测模型, 术前区分两者。方法: 研究 2015 年 1 月至 2019 年 12 月间, 在首都医科大学宣武医院和北京大学第一医院两个中心, 超声检查胆囊息肉(gallbladder polyp, GBP)直径≥10 mm、行胆囊切除术的病人。依据病理诊断结果分为 GCP 组和 GA 组。通过单因素和多因素分析研究 GCP 与 GA 相关因素, 用 Logistic 回归方程, 建立预测模型, 评估诊断效果。结果: 共 384 例 GBP 病人, 男女比例 1:1.49, 年龄(50.32±14.15)岁。GCP 组 250 例(65.1%), GA 组 134 例(34.9%)。单因素分析显示, 计量资料中年龄、血糖、低密度脂蛋白、白蛋白和总胆汁酸在两组差异具有统计学意义($P<0.05$), 计数资料中年龄≥50 岁、低密度脂蛋白≥3.1 mmol/L、总胆汁酸≥10.0 μmol/L 差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素分析可得出年龄、低密度脂蛋白以及总胆汁酸具有统计学意义。建立预测回归方程, 以 $P\geq 0.601$ 诊断 GCP, 灵敏度 74.8%。回归方程经过 ROC 曲线拟合, 曲线下面积为 0.662。结论: 用年龄、低密度脂蛋白和总胆汁酸因素建立的方程, 可较好地术前预测 GBP 病人 GCP 与 GA。

关键词: 胆囊息肉; 胆囊胆固醇息肉; 胆囊腺瘤; 预测模型

中图分类号: R575.6; R735.8 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)02-0144-05

DOI:10.16139/j.1007-9610.2021.02.011

Analysis of predictive factors for gallbladder cholesterol polyp and gallbladder adenoma before surgery WANG Jiaqi^{1,2}, MA Youwei^{1,2}, XIAO Shuangtao^{1,2}, HUANG Yuda^{1,2}, YU Zhihao^{1,2}, LI Zheng^{1,2}, ZHENG Yamin¹. 1. Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. The First Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100053, China

[Abstract] **Objective** To analyze the factors related to gallbladder cholesterol polyp (GCP) and gallbladder adenoma (GA) and establish predictive model for distinction between GCP and GA before surgery. **Methods** Patients with gallbladder polyps diameter≥10 mm diagnosed by ultrasonography in Xuanwu Hospital Capital Medical University and the First Hospital of Peking University from January 2015 to December 2019 were studied. There were GCP group and GA group based pathological diagnosis. Univariate and multivariate analyses were used to study the factors related to GCP and GA. Logistic linear regression was used to establish a predictive model and to evaluate the diagnostic effect. **Results** A total of 384 patients with gallbladder polyp were in this study with male to female ratio of 1:1.49 and age of (50.32±14.15) years. There were 250 patients (65.1%) in GCP group and 134 patients (34.9%) in GA group. Univariate analysis showed that five factors in quantitative data including age, blood glucose, low density lipoprotein, albumin, and total bile acid and three factors in count data including age 50 years or older, low density lipoprotein ≥3.1 mmol/L and total bile acid ≥10.0 μmol/L had significant difference statistically between two groups ($P<0.05$). Three factors were gotten as age, low density lipoprotein and total bile acid with significant difference statistically in multivariate analysis. The sensitivity of predictive regression equation were 74.8%, when $P\geq 0.601$ was used to diagnose cholesterol polyps. The regression equation was fitted by ROC curve and the area under curve was 0.662. **Conclusions** The equation on the factors of age, low density lipoprotein and total bile acid could be used to predict cholesterol polyps and adenomas preoperatively for patients with gallbladder polyps.

Key words: Gallbladder polyp; Gallbladder cholesterol polyp; Gallbladder adenoma; Predictive model

胆囊息肉(gallbladder polyp, GBP)是胆囊壁向腔内呈息肉样隆起的一类病变, 世界范围发病率

0.3%~9.5%^[1]。GBP 病人分布有种族和地区差异。东亚、南亚人群, 包括我国汉族人群高发, 体检发现率 2.68%~14.17%, 是我国的常见病和多发病^[2]。GBP 中绝大多数为胆囊胆固醇息肉(gallbladder choles-

terol polyp, GCP), 占 90%以上, 以及胆囊腺瘤(gall-bladder adenoma, GA)。GA 存在癌变风险, 预后不良, 需及时行胆囊切除术治疗^[3]。GCP 无癌变风险, 予观察随访。既往研究发现部分 GBP 可缩小或消失^[4-5]。临床实践中常以影像检查息肉直径≥10 mm 作为手术指征。研究显示, 手术切除胆囊的 GBP 病人中 60%~90%病理诊断为 GCP^[5-6]。可见单纯依据影像检查指标作为手术标准, 有很高的无必要 GCP 切除率。希望寻找影像检查以外, 从疾病形成相关风险因素入手, 术前预测和区分 GCP 与 GA 的方法, 从而制定合理的治疗策略。

资料与方法

一、一般资料

采用多中心回顾性病例对照研究。研究对象为 2015 年 1 月至 2019 年 12 月间, 在首都医科大学宣武医院和北京大学第一医院两个研究中心, 超声检查发现 GBP 直径≥10 mm、行胆囊切除手术的住院病人。共 892 例, 收集临床特点、实验室检查以及病理检查资料。依据术后病理诊断结果, 选择 GCP 和 GA 病人 827 例(占 92.7%)。不包括伴发急性胆囊炎或伴发胆囊结石病人, 因为两者无需区分 GCP 与 GA, 均需胆囊切除术治疗。排除同时存在 GCP 和 GA 的病人, 减少研究结果混杂和偏倚。最后符合研究条件的病人 384 例。

二、分组和研究指数

根据病理诊断结果, 分为 GCP 组和 GA 组。将既往研究与 GBP 形成相关的风险因素作为预测指标, 包括年龄、性别、体质质量指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、LDL 与 HDL 的比值(LDL/HDL)、白细胞、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白、总胆红素、总胆汁酸(total bile acid, TBA)^[5-6]。

三、统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。两组比较采用单因素风险分析。因研究纳入的均为满足手术指征(GBP 直径≥10 mm, 多有血流或宽基底)而行胆囊切除的病人, 资料不符合正态分布。两组计量资料比较采用非参数检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 置信区间(confidence interval, CI)取 95%, $P <$

0.05 为差异有统计学意义。对单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量进行第一次 Logistic 回归, 筛除其中在本次回归中不具有统计学意义的变量。并将第一次回归分析中具有统计学意义的变量再次进行多因素分析即第二次回归分析, 建立 Logistic 回归方程作为预测公式。将 Logistic 回归方程所得预测概率与原病理诊断进行 Kappa 一致性分析, 并依照 Kanidis 和 Koch 标准进行一致性强度评估。进行多因素分析, 并建立 Logistic 回归方程作为预测公式, 评估诊断效果。

结 果

一、一般资料

384 例病人平均年龄(50.32±14.15)(18~83)岁, 男女比例 1:1.49。依据病理诊断结果分为 GCP 组 250 例(65.1%)和 GA 组 134 例(34.9%)。

二、单因素分析

两组计量资料比较, GCP 病人相对 GA 具有较低的年龄[(48.18±13.22)岁比(54.31±14.99)岁, $P < 0.001$]、较低的血糖[(5.37±1.27) mmol/L 比(5.82±1.62) mmol/L, $P=0.003$]、较低的白蛋白[(42.49±5.92) g/L 比(44.57±7.98) g/L, $P=0.004$]、较低的 TBA[(2.68±2.56) μmol/L 比(8.88±30.10) μmol/L, $P=0.019$]和较高 LDL 浓度[(2.91±0.98) mmol/L 比(2.71±0.86) mmol/L, $P=0.044$]。BMI、收缩压、舒张压、总胆固醇、三酰甘油、HDL、LDL/HDL、白细胞、ALT、AST、白蛋白和总胆红素差异均无统计学意义(见表 1)。

表 1 计量资料单因素分析

项目	GCP 组 (n=250)	GA 组 (n=134)	t 值	P 值
年龄(岁)	48.18±13.22	54.31±14.99	-4.125	<0.001 ^a
BMI	24.67±3.56	24.33±4.11	0.770	0.442
收缩压(mm Hg)	128.50±15.42	127.98±19.79	0.227	0.821
舒张压(mm Hg)	76.78±11.32	76.64±10.40	0.098	0.922
血糖(mmol/L)	5.37±1.27	5.82±1.62	-2.999	0.003 ^a
总胆固醇(mmol/L)	4.54±1.05	4.51±0.99	0.238	0.812
三酰甘油(mmol/L)	1.36±1.02	2.30±9.94	-1.080	0.282
LDL(mmol/L)	2.91±0.98	2.71±0.86	2.023	0.044 ^a
HDL(mmol/L)	1.34±0.80	1.23±0.45	1.517	0.130
LDL/HDL	2.36±0.89	2.52±1.42	-1.185	0.238
白细胞($\times 10^9/L$)	6.76±3.05	6.28±2.41	1.561	0.119
ALT(U/L)	25.99±22.53	34.92±71.60	-1.407	0.162
AST(U/L)	26.76±20.11	29.82±39.02	-0.849	0.397
白蛋白(g/L)	42.49±5.92	44.57±7.98	-2.890	0.004 ^a
总胆红素(mmol/L)	13.64±5.74	19.14±39.89	-1.529	0.114
TBA(μmol/L)	2.68±2.56	8.88±30.10	-2.368	0.019 ^a

a): 差异有统计学意义

本研究参照各项变量的既往研究^[2-3,5-6]以及宣

武医院实验室检查正常区间对所有病例进行分组,以及年龄 ≥ 50 岁和女性占比,获得计数资料百分比,用于预测和区分GCP与GA。两组间计数资料比较,相对GA组,GCP组年龄 ≥ 50 岁较少($P<0.001$),LDL异常升高较多($P=0.033$),TBA异常升高较少($P=0.001$)。性别、BMI、收缩压、舒张压、血糖、总胆固醇、三酰甘油、HDL、白细胞、ALT、AST、白蛋白、总胆红素差异均无统计学意义(见表2)。

三、多因素分析和预测模型

构建Logistic回归方程:将GCP和GA两组计数资料在单因素分析中 $P<0.1$ 的各个变量,即年龄、血糖、LDL、HDL、白蛋白和TBA进行Logistic回归,去除第一次回归分析中差异无统计学意义的血糖、HDL与白蛋白($P>0.05$)。将余下在本次回归分析中具有统计学意义的变量再次进行多因素分析,即第二次回归分析发现,年龄、LDL、TBA为有意义的风险因素(见表3)。建立Logistic回归模型,采用前向条件法进行逐步回归。获得回归方程为Logit(P) = $0.993 - 0.857 \times \text{年龄} + 0.560 \times \text{LDL} - 1.486 \times \text{TBA}$,作为区分GCP与GA的预测模型。经Hosmer和Lemeshow检验, $P=0.970$,说明病理诊断标准与该方程预测期望值之间的差异无统计学意义,提示该方程预测GCP与GA效果良好。

以病理诊断作为标准,回归方程计算的概率作为预测值建立ROC曲线(见图1)。曲线下面积为0.662,95%CI为0.605~0.719, $P<0.001$,说明本研究

的回归方程预测准确性较高。图1中约登指数最大点为(0.500,0.748),其对应概率值 $P=0.601$ 。回归方程中以 $P=0.601$ 为界,GCP与GA区分度最好。即 $P \geq 0.601$ 时,GCP可能性较大; $P < 0.601$ 时,GA可能性较大。

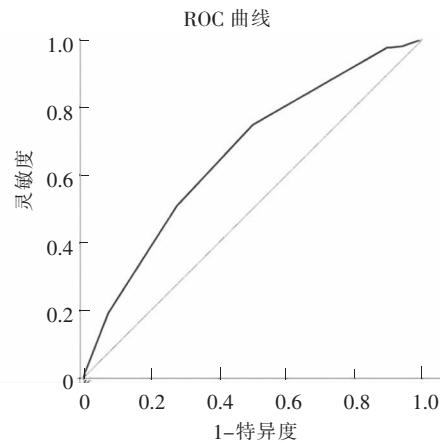


图1 预测GCP与GA模型的ROC曲线

以 $P=0.601$ 作为分界值,进行预测分析。250例GCP病人中,187例被正确预测为GCP,灵敏度为74.8%;134例GA病人中,67例被正确预测为GA,灵敏度为50.0%。将回归方程的预测值与病理诊断标准进行Kappa一致性检验,Kappa值为0.250, $P<0.001$,根据Kanidis和Koch标准,Kappa值位于区间0.21~0.40之间,显示一致性强度尚好。分析病理诊断与回归方程预测准确性分布(见图2)。 $P>0.601$ 时,对GCP区分度良好; $P<0.601$ 时,区分度欠佳。

表2 计数资料单因素分析[n(%)]

项目	分界值	GCP组(n=250)	GA组(n=134)	总计(n=384)	χ^2 值	P值
年龄	≥ 50 岁	122(48.8)	91(67.9)	213(55.5)	12.899	<0.001 ^{a)}
性别	女	151(60.4)	79(59.0)	230(59.9)	0.076	0.783
BMI	≥ 28.0	56(22.4)	27(20.1)	83(21.6)	0.261	0.610
收缩压	≥ 140 mm Hg	89(35.6)	39(29.1)	128(33.3)	1.656	0.198
舒张压	≥ 90 mm Hg	41(16.4)	18(13.4)	59(15.4)	0.591	0.442
血糖	≥ 6.1 mmol/L	40(16.0)	32(23.9)	72(18.8)	3.566	0.059
总胆固醇	≥ 5.7 mmol/L	34(13.6)	22(16.4)	56(14.6)	0.556	0.456
三酰甘油	≥ 2.25 mmol/L	27(10.8)	14(10.4)	41(10.7)	0.011	0.915
LDL	≥ 3.1 mmol/L	110(44.0)	44(32.8)	154(40.1)	4.527	0.033 ^{a)}
HDL	≤ 0.9 mmol/L	27(10.8)	23(17.2)	50(13.0)	3.120	0.077
白细胞	$\geq 10.0 \times 10^9/L$	20(8.0)	10(7.5)	30(7.8)	0.035	0.852
ALT	≥ 40.0 U/L	44(17.6)	23(17.2)	67(17.4)	0.012	0.915
AST	≥ 40.0 U/L	27(10.8)	16(11.9)	43(11.2)	0.114	0.736
白蛋白	≥ 48.0 g/L	35(14.0)	26(19.4)	61(15.9)	1.906	0.167
总胆红素	≥ 23.34 mmol/L	17(6.8)	10(7.5)	27(7.0)	0.059	0.809
TBA	≥ 10.0 $\mu\text{mol}/L$	6(2.4)	14(10.4)	20(5.2)	11.444	0.001 ^{a)}

a):差异有统计学意义

表3 多因素分析

项目	分界值	回归系数	标准误	OR值	95%CI	P值
年龄	≥ 50 岁	-0.857	0.231	0.425	(0.270~0.668)	<0.001
LDL	≥ 3.1 mmol/L	0.580	0.233	1.750	(1.108~2.766)	0.016
TBA	≥ 10.0 $\mu\text{mol}/L$	-1.486	0.510	0.226	(0.083~0.615)	0.004
常数		0.993	0.193	2.699		<0.001

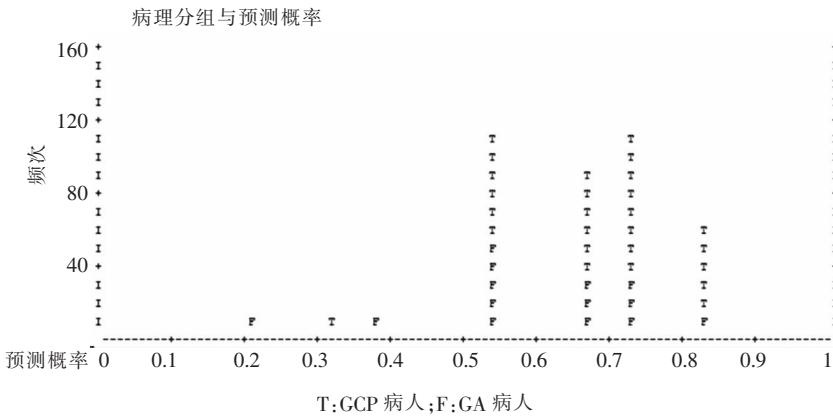


图2 预测GCP与GA模型的准确性分布

讨 论

将息肉直径 ≥ 10 mm作为GBP病人行胆囊切除的标准,造成GCP切除率过高。即使参考息肉生长速度、数量、血流和基底等情况,仍有很多是病理诊断的GCP^[7]。部分GBP可缩小或消失,笔者5年间GBP超声检查追踪随访的研究发现,GBP消失比例11.7%,包括直径 ≥ 8 mm体积较大的息肉^[2]。Corwin等^[8]连续65个月的随访发现GBP消失率达34%。笔者推测这些可消失的息肉属于GCP。本研究认为将年龄、LDL以及TBA纳入术前分析,可提高GCP筛选出率,有助于制定更合理的GBP治疗策略。

年龄是区分GCP与GA的重要指标。笔者前期分析超声检查结果的研究显示,我国GBP发病高峰年龄为40~60岁^[9],与既往国内、外研究基本一致。本研究发现,GCP和GA病人中位年龄分别是48岁和54岁,所以选择50岁作为年龄分界点较合理。相比于高年龄组(≥ 50 岁),低年龄组GCP病人更多。原因如下:①中年以后,随着年龄增长,细胞分裂差错概率增加,免疫监视功能减弱,胆囊肿瘤形成和癌变风险相应增加^[9];②中年以后,随着年龄增长,饮食摄入量逐渐减少,胆固醇合成并随胆汁排出的量减少,胆汁内高胆固醇状态也会发生相应变化,胆汁胆固醇过饱和析出是GCP形成的基础。

LDL与GBP的关系密切,笔者前期研究和国外部分以超声检查为基础的研究均发现此特点^[9~10]。由于对LDL研究结果存在分歧,笔者对纳入6篇高质量相关文献的227 021例病人进行荟萃分析发现,LDL升高是GBP形成的重要风险因素^[11]。本研究以病理诊断为依据,发现LDL是预测GCP的

重要因素。LDL是胆固醇代谢相关的物质,GCP病人较GA病人LDL水平高,说明其产生机制可能与胆固醇代谢异常相关,这与很多学者的猜测基本一致^[12~13]。LDL升高可能降低胆囊对缩胆囊肽的敏感性,减少胆囊运动,导致胆汁淤积,TBA相对不足,进而导致胆固醇结晶和GCP形成^[9],但还需深入研究来证实。笔者考虑,控制血脂尤其是LDL和胆固醇水平,可能是GCP治疗的有效策略。将LDL作为GCP治疗是否有效的观察指标也具有一定临床价值。

TBA相关GBP研究较少。有学者认为TBA可能是GA的风险因素之一^[14~15]。本研究发现,GCP和GA的TBA异常升高病人,GA血清TBA水平异常占比更高。从次级胆汁酸刺激形成结肠腺瘤的作用机制中得到启发^[16],GA形成可能与胆汁中含有更多的次级胆汁酸相关,值得深入研究。虽然有报道使用熊去氧胆酸治疗GBP有效的报道,但笔者临床发现,其治疗效果与自然减小或消失的概率无明显差异。

传统认为病人手术指征全部依据影像检查结果,主要是息肉直径 ≥ 10 mm。有时考虑息肉生长速度、固有形态和血流以及是否多发等,手术指征会扩大到息肉直径 <10 mm的部分病人,也会进行手术治疗,甚至有 <6 mm GBP癌变的报道^[17]。但也有学者认为,这一手术标准有较高的胆囊良性疾病错误切除率,存在GBP过度治疗情况。Kozuka等^[18]认为直径 ≥ 12 mm作为息肉手术指征更合理。本研究针对考虑手术治疗的GBP病人,依据不同息肉的形成机制,引入年龄、LDL、TBA三个关键因素,设计术前区分GCP与GA的预测模型,具有较好的区分度。对于有手术指征且倾向于GCP的病人,是否可予半年密切随访,调整饮食、运动和血脂状态,以利于息肉缩小和消失。如随访观察发现息肉无好

转或进展,再行手术切除,预计能降低胆囊良性病变的切除率。对息肉直径<10 mm 的 GBP 病人,本预测模型可能有一定参考意义,提高 GCP 的筛出率,具体实际效果仍需进一步探索。本研究有一定的局限性,即未区分所选病例服用降脂药和降糖药的情况,造成部分偏倚,今后的前瞻性研究将作进一步探讨。

综上所述,对于依据影像检查拟行胆囊切除手术的 GBP 病人,术前应用年龄、LDL 和 TBA 指标,预测和区分 GCP 与 GA。依据这些因素建立的预测模型,有助于制定 GBP 治疗决策。

[参考文献]

- [1] Mellnick VM, Menias CO, Sandrasegaran K, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation[J]. Radiographics,2015,35(2):387-399.
- [2] 姚贵宾,刘力玮,白雪松,等.胆囊息肉的超声观察随访及其危险因素[J].中华肝胆外科杂志,2020,26(8):606-610.
- [3] 郑亚民,姚贵宾,王悦华,等.胆囊息肉癌变风险分析和临床处理的研究进展[J].医学研究杂志,2018,47(8):1-3.
- [4] 李非,郑亚民,王喆.胆囊息肉的规范化诊断和治疗[J].中国实用外科杂志,2015,35(9):1003-1004,1007.
- [5] 刘力玮,姚贵宾,白雪松,等.胆囊息肉形成相关风险因素的研究进展[J].医学研究杂志,2020,49(2):13-15,19.
- [6] 陈善鹏,王智翔,张小弟,等.胆囊息肉样病变的流行病学及危险因素[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):441-443.
- [7] Taskin OC, Bellolio E, Dursun N, et al. Non-neoplastic polyps of the gallbladder: a clinicopathologic analysis of 447 cases[J]. Am J Surg Pathol,2020,44(4):467-476.
- [8] Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, et al. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary?--long-term clinical and US analysis of 346 patients[J]. Radiology,2011,258(1):277-282.
- [9] 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.
- [10] Yao G, Bai X, Yang C, et al. Analysis of risk factors for gallbladder polyp formation - a retrospective study based on serial ultrasounds[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020,32(9):1154-1159.
- [11] Yamin Z, Xuesong B, Guibin Y, et al. Risk factors of gallbladder polyps formation in East Asian population: a meta-analysis and systematic review[J]. Asian J Surg, 2020,43(1):52-59.
- [12] Choi YS, Do JH, Seo SW, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in a healthy population[J]. Yonsei Med J,2016,57(6):1370-1375.
- [13] Lim SH, Kim D, Kang JH, et al. Hepatic fat, not visceral fat, is associated with gallbladder polyps: a study of 2 643 healthy subjects[J]. J Gastroenterol Hepatol,2015,30(4):767-774.
- [14] Zhao MF, Huang P, Ge CL, et al. Conjugated bile acids in gallbladder bile and serum as potential biomarkers for cholesterol polyps and adenomatous polyps[J]. Int J Biol Markers,2016,31(1):e73-e79.
- [15] 黄鹏,赵梅芬,孟凡斌,等.胆囊息肉样变患者血清中八种结合胆汁酸含量的分析[J].中华医学杂志,2014,94(40):3154-3158.
- [16] Waluga M, Zorniak M, Fichna J, et al. Pharmacological and dietary factors in prevention of colorectal cancer[J]. J Physiol Pharmacol,2018,69(3).doi: 10.26402/jpp.2018.3.02. Epub 2018 Aug 22.
- [17] Elmasry M, Lindop D, Dunne DFJ, et al. The risk of malignancy in ultrasound detected gallbladder polyps: a systematic review[J]. Int J Surg,2016,33(Pt A):28-35.
- [18] Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, et al. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder[J]. Cancer,1982,50(10):2226-2234.

(收稿日期:2021-02-01)

(本文编辑:许华芳)