

远近端大肠肿瘤相关性研究

余志金 罗 程 许岸高 姜 泊

摘 要 目的 通过分析远、近端大肠肿瘤的相关性,探讨远端大肠腺瘤对预测近端大肠进展性肿瘤的价值。**方法** 从 2005 ~ 2009 年在惠州市中心人民医院和南方医科大学附属南方医院行结肠镜检查的连续性患者资料中,选择 50 ~ 79 岁诊断为远端大肠腺瘤的患者资料,用非条件 Logistic 回归分析研究远、近端大肠肿瘤的相关性。**结果** 大肠腺瘤的体积、异型增生程度、组织学类型、数目和患者的性别、年龄等 6 个变量经单因素 Logistic 回归分析发现,腺瘤的体积、组织学类型、数目和患者的性别、年龄有统计学差异 ($P < 0.05$),而异型增生程度无统计学差异 ($P > 0.05$)。经多因素回归分析发现,腺瘤的体积、组织学类型、数目仍有统计学差异 ($P < 0.05$),异型增生程度和患者的性别、年龄无统计学差异 ($P > 0.05$)。72.0% (311/432) 近端大肠肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤,其中 80.8% (210/260) 近端大肠进展性肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤。**结论** 远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 和多发均增加同时存在近端进展性肿瘤的危险。如果乙状结肠镜发现远端大肠肿瘤才进行全结肠镜检查,将减少 23.1% 全结肠镜检查量,但可能漏诊 72.0% 近端大肠肿瘤,其中 80.8% 为近端大肠进展性肿瘤。提示大肠癌筛查应首选结肠镜而非乙状结肠镜。

关键词 结直肠肿瘤 发病部位 结肠镜

Correlative Study on Distal and Proximal Colorectal Neoplasms. Yu Zhijin, Luo Cheng, Xu Angao, Jiang Bo. Department of Gastroenterology, Huizhou Municipal Central Hospital, Guangdong 516001, China

Abstract Objective To investigate the predictive value of distal colorectal adenomas for proximal colorectal advanced tumor. **Methods** The study included subjects aged 50 – 79 years old who consecutively underwent full colonoscopy and were found to have distal colorectal adenomas from Huizhou Central People's Hospital and Guangzhou Nanfang Hospital during 2005 – 2009. Data of these patients were analyzed. Unconditional logistic regression was applied to analyze the correlation of distal and proximal colorectal neoplasms. **Results** 72.0% (311/432) patients with proximal colorectal neoplasms had no distal colorectal neoplasms, and 80.8% (210/260) patients with proximal colorectal advanced neoplasms had no distal colorectal neoplasms. Univariate logistic regression analysis indicated that size, histological classification, sex, age of patients and frequency of distal colorectal adenomas were found significant difference ($P < 0.05$), but dysplasia grade of distal colorectal adenomas was not ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that size, histological classification and frequency of distal colorectal adenomas remained significantly different ($P < 0.05$). **Conclusion** Distal colorectal adenomas $\geq 10\text{mm}$ in diameter or villous components $> 20\%$ or multiple adenomas can increase the risk of proximal colorectal advanced neoplasia. Patients with neoplasms in distal colorectum were found by sigmoidoscopy, and subsequently accepted colonoscopy, of whom 23.1% would be reduced, but 72.0% patients with proximal colorectal neoplasms would be missed, which included 80.8% patients with proximal colorectal advanced neoplasms. The colonoscopy should be recommended as first – choice in colorectal cancer screening, but not sigmoidoscopy.

Key words Colorectal neoplasm; The subsite location; Coloscopy

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是人类常见的恶性肿瘤,近年来发展中国家大肠癌的发病率逐年增高,发病部位存在由远端大肠向近端大肠转移的趋势^[1,2]。本研究旨在通过分析远、近端大肠肿瘤性病

变的相关性,探讨远端大肠腺瘤对预测近端大肠进展性肿瘤的作用。

材料与方法

1. 病例纳入标准:2005 ~ 2009 年在惠州市中心人民医院和南方医科大学附属南方医院肠镜室行结肠镜检查,诊断为远端大肠腺瘤者,同时年龄为 50 ~ 79 岁的连续性资料。排除标准:既往有大肠息肉摘除术史、大肠癌病史、炎症性肠病、家族性腺瘤性息肉病 (FAP)、遗传性非息肉病性结直肠癌 (HNPCC)。

2. 方法:用 Olympus 公司 CF – 240I 型电子结肠镜,进镜

基金项目:广东省医学科研基金资助项目 (A2008754)

作者单位:516001 广东省惠州市中心人民医院消化内科 (余志金、罗程、许岸高);510515 南方医科大学附属南方医院消化内科 (姜泊)

通讯作者:许岸高,博士生导师,电子信箱:angao62@21cn.com

至回盲部后退镜观察,发现大肠病变时活检、钳除或高频电切除,并送病理检查。患者行结肠镜检查及治疗前均先签署知情同意书。

大肠病变的部位以下列标准判断:①结肠镜下肠腔形态特点;②结肠镜解祥拉直后的距离。到达回盲部是以见到回盲瓣或阑尾开口为准。乙状结肠镜一般情况仅达结肠脾曲,故本组资料以脾曲为界区分远、近端大肠。排除有大肠切除术史者和结肠镜插入未到达回盲部者。

腺瘤的体积大小(用直径表示,单位毫米)用活检钳完全张开或闭合时的大小与病变比较进行测量;腺瘤数目≥2颗为多发。

根据 WHO 2000 病理学标准进行病理诊断。高危腺瘤指:①直径≥10mm;②绒毛组织>20%;③高级别上皮内瘤变,符合任意一项或多项的腺瘤。进展性肿瘤则指高危腺瘤和癌。远端大肠存在多个腺瘤时,取体积最大、绒毛组织最多或异型增生程度最高腺瘤为准。

3. 统计学方法:用 SPSS 13.0 软件包实现非条件 Logistic 回归分析,先后用单因素和多因素分析腺瘤的体积、异型增生

程度、组织学类型、数目和性别、年龄等变量,年龄段作为连续性变量纳入 Logistic 回归模型中分析。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

50~79 岁远端大肠腺瘤患者共 443 例,其中男性 292 例和女性 151 例,男性:女性为 1.9:1,中位年龄 62 岁。443 例患者中共发现近端大肠肿瘤 114 例,其中近端大肠进展性肿瘤 45 例。50~79 岁大肠癌患者共 776 例,其中男性 481 例和女性 295 例,只在远端大肠检出癌灶 605 例,只在近端大肠检出癌灶 170 例,远、近端大肠同时检出癌灶 1 例。1360 例大肠肿瘤患者(大肠腺瘤 584 例,大肠癌 776 例)中,远端大肠未发现肿瘤占 23.1% (314/1360)。其中 1059 例大肠进展性肿瘤患者中,远端大肠未发现肿瘤占 19.8% (210/1059)。远、近端大肠进展性肿瘤 Logistic 回归分析结果见表 1。

表 1 远、近端大肠进展性肿瘤 logistic 回归分析结果

远端大肠腺瘤	初始 OR	95% CI	P	校正 OR	95% CI	P
体积						
直径<10mm	Referent			1.0		
直径≥10mm	6.757	3.166~14.422	0.000	4.526	1.946~10.527	0.000
异型增生程度						
低级别上皮内瘤变	Referent			1.0		
高级别上皮内瘤变	1.241	0.416~3.707	0.698	0.426	0.128~1.413	0.163
组织学类型						
管状腺瘤	Referent			1.0		
绒毛组织>20%腺瘤	4.654	2.461~8.803	0.000	2.563	1.214~5.412	0.014
数目						
单发	Referent			1.0		
多发	3.095	1.597~5.998	0.001	2.089	1.026~4.256	0.042
性别						
女性	Referent			1.0		
男性	2.594	1.176~5.721	0.018	1.853	0.801~4.284	0.149
年龄			0.037			0.057
50~59岁	Referent			1.0		
60~69岁	2.282	1.050~4.956	0.037	2.031	0.889~4.641	0.093
70~79岁	2.774	1.223~6.294	0.015	2.905	1.197~7.046	0.018

如果仅对远端大肠发现多发腺瘤的患者进行全结肠镜检查,将减少 55.5% (246/443) 行全结肠镜检查,但可能漏诊 43.0% (49/114) 并存近端大肠肿瘤的患者,其中 31.1% (14/45) 为并存近端大肠进展性肿瘤的患者。如果仅对远端大肠发现高危腺瘤的患者进行全结肠镜检查,将减少 54.9% (243/443) 患者行全结肠镜检查,但可能漏诊 39.5% (45/114) 并存近端大肠肿瘤的患者,其中 13.3% (6/45) 为并存近

端大肠进展性肿瘤的患者。

讨 论

远、近端结肠组织学有不同的胚胎起源,其形态学、生理学和功能等也不同^[3]。远、近端大肠暴露在致癌物下敏感性的不同,导致其肿瘤性病变分布存在一定的差异。筛查是防治大肠癌的重要方式,通过筛查可以早期发现、早期治疗大肠癌,从而有效降低大肠癌的发病率和病死率。目前关于大肠癌的筛查,对

普通人群,多数文献建议从 50 岁开始进行筛查^[4,5];同时考虑到 80 岁以后人群数量较少,大肠癌发病率降低、疾病负担减少,因此本研究年龄段选择 50 ~ 79 岁^[1]。

挪威一项含 20780 例人群的研究结果显示,在单因素对比分析中,当远端大肠腺瘤 $\geq 10\text{mm}$ 或绒毛组织 $> 20\%$ 时,存在近端大肠进展性肿瘤的危险性增加超过 3 倍^[6]。当远端大肠腺瘤多发、重度异型增生或年龄 ≥ 60 岁时,存在近端大肠进展性肿瘤的危险性增加超过 2 倍。在多因素 Logistic 回归分析中亦发现远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 、多发均是增加同时存在近端大肠进展性肿瘤的独立预测因素,而远端大肠腺瘤的异型增生程度无统计学差异。国内曾有研究^[7]发现,与炎性息肉相比,远端大肠腺瘤者同时存在近端大肠腺瘤的可能性高达 6 倍(95% CI: 2.5 ~ 14.8)。

本组资料单因素 Logistic 回归分析结果显示,远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 、多发均是增加同时存在近端大肠进展性肿瘤的独立预测因素,而远端大肠腺瘤的异型增生程度无统计学差异;当远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 或多发时,存在近端大肠进展性肿瘤的危险性增加超过 3 倍。在多因素回归分析中,远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 、多发仍是增加同时存在近端大肠进展性肿瘤的独立预测因素,远端大肠腺瘤的异型增生程度则无统计学差异;当远端大肠腺瘤 $\geq 10\text{mm}$ 时,存在近端大肠进展性肿瘤的危险性增加超过 4 倍;远端大肠腺瘤绒毛组织 $> 20\%$ 或多发时,存在近端大肠进展性肿瘤的危险性增加均超过 2 倍。本研究远端大肠腺瘤的异型增生程度在回归分析中无统计学差异,可能与本组资料远端大肠腺瘤为高级别上皮内瘤变并存近端大肠进展性肿瘤例数较少(4 例)有关。

一项混合有症状和无症状患者的人群研究显示,远端大肠腺瘤的体积和组织学特征是近端大肠进展性肿瘤的预测因素,而数目不是^[8]。亦有研究发现,远端大肠腺瘤的组织学特征和数目是近端大肠进展性肿瘤重要的预测因素,而体积不是^[9]。意大利和英国的研究认为应使用远端大肠 ≥ 3 颗或高危腺瘤应行结肠镜检查^[10,11]。本研究结果表明,如果仅对远端大肠多发腺瘤行结肠镜检查,将减少 55.5% (246/443) 工作量,但可能漏诊 31.1% (14/45) 并存近端大肠进展性肿瘤的患者和 43.0% (49/114) 并存近端大肠肿瘤的患者。如果仅对远端大肠高危腺瘤

行结肠镜检查,将减少 54.9% (243/443) 工作量,但可能漏诊 13.3% (6/45) 并存近端大肠进展性肿瘤的患者和 39.5% (45/114) 并存近端大肠肿瘤的患者。即如果仅对远端大肠为多发或高危腺瘤的患者进行结肠镜检查,将漏诊 31.1% 和 13.3% 并存近端大肠进展性肿瘤的患者。

除了远端大肠腺瘤的特征,本研究发现患者的年龄和性别不是远端大肠腺瘤患者存在近端大肠进展性肿瘤的重要预测因素。挪威 Gondal 等^[6]研究发现,从 50 ~ 64 岁,年龄每增长 5 岁,远端大肠腺瘤患者存在近端大肠进展性肿瘤的危险性就增加 67%,而性别不是远端大肠腺瘤独立预测同时存在近端大肠进展性肿瘤的因素。韩国 Chung 等^[12]的研究则显示男性远端大肠息肉患者存在近端大肠进展性肿瘤的危险性比女性高 (OR = 1.9, 95% CI: 1.3 ~ 2.8)。这可能与我国腺瘤发病的年龄、性别结构与国外发达国家存在差异有关。

国外研究显示,大约一半甚至更多的大肠近端进展性肿瘤患者不存在远端病变^[13]。本组资料显示,23.1% 大肠肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤,其中 19.8% 大肠进展性肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤,72.0% 近端大肠肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤,其中 80.8% 近端大肠进展性肿瘤患者远端大肠未发现肿瘤,与国外文献报道基本一致。如果仅对远端大肠发现肿瘤的患者进行全结肠镜检查,将减少 23.1% 患者行结肠镜检查,由此可能失去 72.0% 同时发现近端大肠肿瘤患者,其中包含 80.8% 同时发现近端大肠进展性肿瘤患者。因此,远端大肠腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$ 、绒毛组织 $> 20\%$ 、多发均增加同时存在近端进展性肿瘤的危险。采用乙状结肠镜筛查大肠肿瘤存在较大的漏诊率,提示大肠癌筛查应用全结肠镜而非乙状结肠镜。

参考文献

- 1 Ahmedin J, Rebecca S, Xu JR, *et al.* Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277 - 300
- 2 许岸高. 大肠癌高危人群分级筛查方案的应用. 中华医学杂志, 2009, 89(48): 3385 - 3387
- 3 张月宁, 鲁重美, 陈原稼. 近段与远段结肠癌的差异. 中国肿瘤临床, 2006, 33(7): 415 - 417
- 4 Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, *et al.* Cancer Screening in the United States, 2010: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. CA Cancer J Clin, 2010, 60(2): 99 - 119
- 5 Levin B, Lieberman DA, McFarland B, *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous pol-

- yps, 2008; a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi - Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin, 2008, 58(3):130 - 160
- 6 Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, *et al.* COLON CANCER: Grading of distal colorectal adenomas as predictors for proximal colonic neoplasia and choice of endoscope in population screening: experience from the Norwegian Colorectal Cancer Prevention study (NORCCAP). Gut, 2003, 52(3):398 - 403
 - 7 聂玉强, 李瑜元, 吴惠生, 等. 大肠远侧腺瘤者存在大肠近侧息肉的危险性. 内镜, 1995, 12(6):326 - 329
 - 8 Erarslan E, Turkey C, Isik A, *et al.* Prevalence of proximal neoplasms among asymptomatic patients according to distal colorectal findings. Dig Dis Sci, 2009, 54(6):1312 - 1316
 - 9 Rabeneck L, Lewis JD, Paszat LF, *et al.* Risk of proximal and distal colorectal cancer following flexible sigmoidoscopy: a population - based cohort study. Am J Gastroenterol, 2008, 103(8):2075 - 2082
 - 10 Senore C, Armaroli P, Silvani M, *et al.* Comparing different strategies for colorectal cancer screening in Italy: predictors of patients' participation. Am J Gastroenterol, 2010, 105(1):188 - 198
 - 11 Atkin WS, Edwards R, Kralj - Hans I, *et al.* Once - only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2010, 375(9726):1624 - 1633
 - 12 Chung YW, Han DS, Park YK, *et al.* Risk of advanced proximal adenoma and cancer according to rectosigmoid findings in the Korean population. Dig Dis Sci, 2006, 51(12):2206 - 2212
 - 13 Sousa Andrade C, Figueiredo P, Lopes S, *et al.* A thousand total colonoscopies: what is the relationship between distal and proximal findings? Acta Med Port, 2008, 21(5):461 - 466

(收稿:2010-11-10)

(修回:2011-04-20)

慢性乙型肝炎患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞数量与肝脏疾病慢性化进展关系的研究

程 媛 金晓芝 叶 超 陈永平 章圣辉 洪炜龙 谷甸娜 张 磊 郑明华

摘 要 目的 探讨慢性乙型肝炎患者(chornic hepatitis B, CHB)外周血中 CD4⁺ CD 25⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的数量与肝脏慢性疾病进展的关系。**方法** 流式细胞术检测抗病毒治疗后 45 例 CHB 患者(根据 B 超将其分为 3 组,其中 B 超提示肝脏无异常改变的单纯 CHB 组 15 例,提示慢性肝病改变的 CHB 慢性肝病组 15 例,提示肝硬化改变的 CHB 肝硬化组 15 例)与 B 超均提示肝脏无异常改变的 15 例慢性乙型肝炎病毒携带者(asymptomatic HBV carriers, ASCs)以及 15 例健康成年人(normal control, NC)对照外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的变化,并分析 Treg 与患者年龄,HBsAg 定量,ALT、AST、TGF- β_1 水平的相关性。**结果** 外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 占 CD4⁺ 淋巴细胞的比例在抗病毒治疗后单纯 CHB 组为 (4.03 ± 1.36)%, 与 NC 组 (4.02 ± 1.14)% 相比差异无显著性 ($t = 0.0223, P > 0.05$), 与 ASCs 组 (5.26 ± 1.25)% 相比显著减少 ($t = -2.2872, P < 0.05$); CHB 慢性肝病组为 (5.65 ± 2.01)%, CHB 肝硬化组为 (5.32 ± 1.47)%, 与 NC 组、单纯 CHB 组比显著增高 (t 值分别为 3.0351、3.0129、2.4269、2.4046, 均 $P < 0.05$) 与 ASCs 组相比差异无显著性 (t 值分别为 0.7257、0.1174, 均 $P > 0.05$); CHB 慢性肝病、肝硬化组间相比差异无显著性 ($t = 0.6083, P > 0.05$)。Treg 的数量与年龄、AST、TGF- β_1 水平呈正相关 (r 分别为 0.327、0.324、0.306, P 分别为 0.004、0.005、0.008)。**结论** Treg 在低水平 AST 时 CHB 患者外周血中的数量的增高对抗病毒治疗后的 CHB 患者更能反映其肝脏慢性损伤程度, Treg 可能参与了慢性 HBV 感染后肝脏疾病慢性化进展的过程。

关键词 慢性乙型病毒性肝炎 肝硬化 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞

Association between CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with HBV DNA Resolved Chronic Hepatitis B and Different Chronic Liver Process After Treated with NAs. Cheng Yuan, Jin Xiaozhi, Ye Chao, *et al.* Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the association between the frequency of circulating CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells (Treg) in

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(Y207464);浙江省科技厅新苗人才计划资助项目(2008R40G209002)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院感染内科(程媛、金晓芝、叶超、陈永平、谷甸娜、张磊、郑明华);内科实验室(章圣辉);外科实验室(洪炜龙)

通讯作者:陈永平,电子信箱:ypchen106@yahoo.com.cn