

结直肠息肉与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究

刘 珊 冯玉良 王卫峰 朱 琴 郑培奋

摘 要 **目的** 探讨结直肠息肉与非酒精性脂肪性肝病的相关性。**方法** 回顾性分析 2017 年 2 月 1 日~2017 年 7 月 1 日在浙江医院消化内科门诊及住院期间进行肠镜检查发现的 94 例结直肠息肉患者作为病例组及 135 例无息肉组作为对照组,比较分析两组人群的一般临床特征、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、空腹血糖水平、幽门螺杆菌感染情况、非酒精性脂肪性肝病发生率等。**结果** 与对照组比较,病例组的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白均明显升高(甘油三酯 $2.90 \pm 1.36\text{mmol/L}$ vs $2.03 \pm 1.00\text{mmol/L}$, $t = -4.417$; 总胆固醇 $3.33 \pm 0.45\text{mmol/L}$ vs $4.40 \pm 0.64\text{mmol/L}$, $t = -12.417$; 低密度脂蛋白 $3.33 \pm 0.45\text{mmol/L}$ vs $2.54 \pm 0.46\text{mmol/L}$, $t = -12.926$, P 均 <0.01)。病例组非酒精性脂肪性肝病发生率为 46.81%, 对照组 NAFLD 发生率为 15.56%。两组间性别、年龄、空腹血糖、幽门螺杆菌感染率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素回归分析显示,非酒精性脂肪性肝病是结直肠息肉的风险因素($OR = 2.342$, 95% $CI: 1.324 \sim 2.621$)。**结论** 结直肠息肉和非酒精性脂肪性肝病患病相关,结直肠息肉患者需要加强腹部 B 超随访。

关键词 结直肠息肉 非酒精性脂肪性肝病 代谢综合征

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.038

A Study on the Relationship Between Colorectal Polyps and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Liu Shan, Feng Yuliang, Wang Weifeng, et al. Department of Gastroenterology, Zhejiang Hospital, Zhejiang 310013, China

Abstract Objective To explore the association between colorectal polyps and nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** This retrospective cohort observational study conducted at department of gastroenterology, Zhejiang Hospital from February 1st 2017 to July 1st 2017. Patients who underwent colonoscopy were divided into case group (94 patients with colorectal polyps) and control group (135 patients without colorectal polyps). Data were extracted from the patient charts including demographic, triglyceride, cholesterol, low density lipoprotein, fast glucose, helicobacter pylori infection. **Results** Compared with those of control group, the levels of triglyceride, cholesterol and low density lipoprotein in colorectal polyps group were increased significantly (triglyceride $2.90 \pm 1.36\text{mmol/L}$ vs $2.03 \pm 1.00\text{mmol/L}$, $t = -4.417$; cholesterol $3.33 \pm 0.45\text{mmol/L}$ vs $4.40 \pm 0.64\text{mmol/L}$, $t = -12.417$; low density lipoprotein $3.33 \pm 0.45\text{mmol/L}$ vs $2.54 \pm 0.46\text{mmol/L}$, $t = -12.926$; P all <0.01). The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease was 46.81% in the colorectal polyps group and 15.56% in the control group. There was no significant difference in glucose and helicobacter pylori infection between case group and control group (P all >0.05). By multiple regression analysis, nonalcoholic fatty liver disease was found to be associated with an increased risk of colorectal polyps ($OR = 2.342$; 95% confidential interval: 1.324 - 2.621). **Conclusion** Our study found a possible association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal polyps. It was necessary for these patients to strengthen abdominal ultrasonic examination.

Key words Colorectal polyps; Nonalcoholic fatty liver disease; Metabolic syndrome

结直肠息肉是肠镜检查中发现最常见的病变,但对于息肉的发病机制、演变过程却了解甚少^[1]。腺瘤性息肉是较常见的结直肠息肉,结肠癌主要由腺瘤性息肉转化而来,早期发现并摘除息肉将使结直肠癌的发生率及病死率下降。根据以往的流行病学调查显示,不健康的生活及饮食方式,如吸烟、饮酒、高脂高糖饮食、肥胖、久坐不动、幽门螺杆菌(helicobacter

pylori, Hp)感染等,都与结直肠息肉的发病相关^[2]。近年来,随着中国人生活水平的提高,膳食结构及生活方式的改变,非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生率呈逐年升高趋势,NAFLD 最初可仅表现为肝脏脂肪变性,逐步发展脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化、肝硬化、肝癌,构成日益严重的社会健康问题。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、脂毒性、肠道内毒素、肠道菌群易位等,均在 NAFLD 的发生、发展中起重要作用^[3]。肥胖、糖尿病、高脂血症是代谢综合征(metabolic syn-

drome, MS) 的重要组成要素, NAFLD 是 MS 在肝脏的表现形式^[4]。以往有研究表明, MS 是结直肠癌、结直肠癌的危险因素, 在胃肠道良恶性病变中有相关作用^[5]。目前关于 NAFLD 和结直肠息肉的关系尚存有争议。因此, 笔者开展了一项关于结直肠息肉与 NAFLD 的相关性研究。

对象与方法

1. 对象: 回顾分析 2017 年 2 月 1 日~7 月 1 日在笔者医院消化内科门诊及住院治疗中接受肠镜检查的患者, 纳入 94 例肠息肉患者作为病例组, 135 例正常患者作为对照组。两组入选标准如下。病例组: 纳入 2017 年 2 月 1 日~7 月 1 日在浙江医院消化内科门诊及住院的 94 例结直肠息肉患者。纳入标准: ①在笔者所在科室进行肠镜检查的中国籍患者; ②肠镜发现结直肠息肉且不伴有其他肠道疾病的患者。排除标准: ①因肠道准备差或其他原因未完成肠镜检查者; ②既往有结直肠癌、肠道手术史; ③最后诊断为结肠炎、直肠炎、直肠糜烂、炎症性肠病、肿瘤、家族性腺瘤性息肉病、黑斑综合征(P-J 综合征)及肠镜检查前 1 个月内服用质子泵抑制剂(PPI)、铋剂、抗生素等。对照组: 纳入 2017 年 2 月 1 日~7 月 1 日在浙江医院消化内科门诊及住院的 135 例无结直肠息肉者。纳入标准: ①在笔者所在科室进行肠镜检查的中国籍患者; ②肠镜结果提示大致正常肠黏膜或直肠炎的患者。排除标准: 同病例组。结直肠息肉诊断标准: 结直肠息肉结肠镜下表现为由结肠黏膜面突起到肠腔的一种赘生物, 病理组织学提示炎性、增生性或腺瘤。NAFLD 诊断标准: 参照中华医学会肝脏病学会指定的非酒精性脂肪肝诊断标准, 即 B 超证实存在肝脏脂肪变性, 并排除饮酒、病毒性肝炎等继发因

素。幽门螺杆菌感染诊断标准: C14 呼气试验 > 100Dpm。

2. 方法: 所有研究对象均于空腹状态下, 测量身高、体重, 计算体重指数(body mass index, BMI), 抽取肘静脉血检测甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白, C14 呼气试验检测 Hp 感染情况、并进行肝胆胰脾 B 超检查。肠镜下取结直肠组织学标本固定于 10% 的甲醛溶液中, 常规石蜡包埋、切片、HE 染色后行组织学评价与分类。

3. 统计学方法: 所有数据经 Excel 建库并用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据统计分析, 计量资料比较采用 *t* 检验, 计数资料采用百分率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 多因素分析采用 Logistic 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象一般特征: 本次研究共纳入 229 例在浙江医院消化内科门诊及住院中经过肠镜检查的患者, 诊断为结直肠息肉的患者 94 例, 其中男性 62 例, 女性 32 例, 平均年龄 56.69 ± 8.69 岁; 无结直肠息肉患者 135 例, 其中男性 87 例, 女性 48 例, 平均年龄 54.92 ± 12.05 岁, 两组间性别($\chi^2 = 0.056, P = 0.813$)、年龄($t = -1.293, P = 0.197$)比较差异均无统计学意义; 结直肠息肉组的 BMI、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白均高于非结直肠息肉组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 两组间空腹血糖比较差异无统计学意义($t = 2.962, P = 0.146$); 病例组 Hp 感染者 22 例, 对照组 Hp 感染者 21 例, 两组间比较差异无统计学意义($23.40\% \text{ vs } 15.56\%, \chi^2 = 2.238, P = 0.135$)。具体见表 1 及表 2。

表 1 结直肠息肉组与对照组的基本特征比较($\bar{x} \pm s$)

临床指标	病例组($n = 94$)	对照组($n = 135$)	χ^2/t	P
男性(n)	62(65.96%)	87(64.44%)	0.056	0.813
HP 感染(n)	22(23.40%)	21(15.56%)	2.238	0.135
年龄(岁)	56.69 ± 8.69	54.92 ± 12.05	-1.293	0.197
BMI(kg/m^2)	24.30 ± 2.48	22.64 ± 1.86	-0.116	0.041
甘油三酯(mmol/L)	2.90 ± 1.36	2.03 ± 11.00	-4.417	0.007
胆固醇(mmol/L)	5.42 ± 0.58	4.40 ± 0.64	-12.417	0.000
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.33 ± 0.45	2.54 ± 0.46	-12.926	0.000
空腹血糖(mmol/L)	5.24 ± 0.86	4.92 ± 0.77	2.962	0.146

2. NAFLD 在结直肠息肉患者与对照组中的流行率: 病例组 NAFLD 患者 44 例(46.81%), 对照组

NAFLD 患者 21 例(15.56%), 两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 26.627, P = 0.000$)。

表 2 非酒精性脂肪肝在结直肠息肉患者与
对照组中的流行率

组别	n	NAFLD	流行率(%)
病例组	94	44	46.81
对照组	135	21	15.56

$$\chi^2 = 26.627, P = 0.000$$

3. NAFLD 和息肉病理类型的关系:94 例结直肠息肉患者中有 44 例 NAFLD 患者,其中腺瘤 35 例(79.55%),炎性 5 例(11.36%),增生性 4 例(9.09%);50 例结直肠息肉非 NAFLD 患者中,腺瘤 25 例(50.00%),炎性 12 例(24.00%),增生性 13 例(26.00%),两组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.967, P = 0.011$)。

4. 结直肠息肉患者危险因素的多因素分析:单因素中的定量资料以均值为截断点(BMI 均值为 23.3 kg/m^2 ,甘油三酯均值为 2.4 mmol/L ,胆固醇为 4.8 mmol/L ,低密度脂蛋白胆固醇酯为 2.9 mmol/L ,空腹血糖为 5.0 mmol/L),转化为分类变量。单因素

结果中 $P < 0.05$ 的因素引入多因素 Logistic 回归分析模型,排除混杂因素干扰。其中以 BMI(0 = 低,1 = 高)、甘油三酯(0 = 低;1 = 高)、胆固醇(0 = 低,1 = 高)、低密度脂蛋白胆固醇酯(0 = 低,1 = 高)、非酒精性脂肪肝(否 = 0,是 = 1)作为自变量,以是否为结直肠息肉病例(是 = 1,否 = 0)为因变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果提示甘油三酯偏高(OR = 2.873, 95% CI: 1.462 ~ 2.025)、胆固醇高(OR = 1.572, 95% CI: 1.337 ~ 2.055)、低密度脂蛋白胆固醇酯高(OR = 2.244, 95% CI: 1.837 ~ 2.763)和 NAFLD(OR = 2.342, 95% CI: 1.364 ~ 2.621)可能会增加患结直肠息肉的危险,见表 3。

表 3 NAFLD 和息肉病理类型的关系[n(%)]

组别	n	腺瘤	炎性	增生性
NAFLD	44	35(79.55)	5(11.36)	4(9.09)
非 NAFLD	50	25(50.00)	12(24.00)	13(26.00)

$$\chi^2 = 8.967, P = 0.011$$

表 4 结直肠息肉危险因素的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	β	S_x	Wald χ^2	P	OR	95% CI
BMI	0.365	0.191	3.661	0.253	1.087	0.917 ~ 2.093
甘油三酯	1.072	0.353	8.760	0.005	1.873	1.462 ~ 2.025
总胆固醇	1.032	0.357	7.253	0.020	1.572	1.337 ~ 2.055
低密度脂蛋白	1.462	0.402	9.420	0.003	2.244	1.837 ~ 2.763
NAFLD	1.004	0.362	7.760	0.011	2.342	1.364 ~ 2.621

讨 论

NAFLD 是临床常见的慢性肝病,与基因、代谢及环境等多种因素相关,其确切的发病机制目前尚未十分清楚。以往研究表明,代谢综合征的构成要素与 NAFLD 的发病风险密切相关,NAFLD 是代谢综合征的肝脏表现形式。“二次打击”学说认为,胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症和外周脂肪分解增加,是导致肝细胞脂肪变性的首要因素。代谢综合征与结直肠息肉、肿瘤的发生密切相关。然而,关于结直肠息肉和 NAFLD 的相互关系,目前仍存有争议。Mahmud 等^[6]发现增生性息肉与 NAFLD 发病相关,肝脏纤维化严重程度可能在增生性息肉的高发生率中起重要作用。韩国一项大样本前瞻性研究结果显示,结肠腺瘤发病风险与 NAFLD 相关^[7]。Behatt 等^[8]临床研究发现,在等待接受肝移植的患者中,NAFLD 患者具有更高的结直肠腺瘤患病风险。而 Nadege 等^[9]研究结果却发现,NAFLD 患者和健康人群比较,结直肠息肉

的发生率无明显差别。

笔者的研究结果表明,BMI、总胆固醇、TG、LDL 等指标是结直肠息肉患病的风险因素,结直肠腺瘤性息肉患者的 NAFLD 患病率显著高于无息肉对照组,多因素 Logistic 回归分析亦显示,结直肠息肉与 NAFLD 患病有关,结直肠患者可能比普通人群具有更高的 NAFLD 患病风险。但本研究未发现结直肠息肉与血糖的关联,这可能与样本量大小、种族等有关。Hassan 等^[10]发现非裔美国人中 Hp 感染与息肉的发生呈正相关。Taweesak 等^[11]对泰国人群的一项研究也表明 Hp 相关性胃炎是结直肠息肉发生的危险因素,尤其是伴异型增生的腺瘤。但本研究结果却未发现 Hp 与结直肠息肉之间的相关性,可能与地域差异,目前 Hp 杀菌治疗的广泛实施有关。

NAFLD 患者由肝细胞介导释放 ROS、TNF- α 、IL-6、PAI-1 等多种促炎细胞因子,使机体长期处于慢性炎症状态^[12-14]。脂联素是一种脂肪因子,

NAFLD 患者中脂联素水平下降,致胰岛素和胰岛素生长因子 1 (insulin growth factor - 1, IGF - 1) 增加,胰岛素与 IGF - 1 受体结合,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡^[15]。脂联素亦能抑制肿瘤坏死因子 α 和血管内皮生长因子的表达,在结直肠息肉的生长及恶变中起重要作用。脂联素水平下降可在一定程度上预示结直肠肿瘤复发^[16,17]。慢性炎症存在于结直肠肿瘤形成的早期阶段,而大部分结直肠癌由息肉,尤其是腺瘤性息肉转化而来。ROS、TNF - α 、IL - 6、PAI - 1 等细胞因子在促进肠黏膜细胞增殖、血管生成及抑制细胞凋亡过程中起重要作用^[18,19]。

总之,本研究显示结直肠息肉,尤其是腺瘤性息肉患者,NAFLD 的发生率增加,进一步研究结直肠息肉与 NAFLD 发生、发展相关性的具体机制,为深入、探寻有效的预防方法提供更多依据。结直肠息肉患者需要加强腹部 B 超检查随访,对及时发现 NAFLD,预防肝硬化、肝癌的发生具有重要作用。

参考文献

- 1 Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, *et al.* Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012;107(9): 1315 - 1329
- 2 Haque TR, Bradshaw PT, Crockett SD. Risk factors for serrated polyps of the colorectum [J]. *Digest Dis Sci*, 2014(12), 59: 2874 - 2889
- 3 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *J Am Medical Association*, 2015, 313(22): 2263 - 2273
- 4 Ahmed M. Non - alcoholic fatty liver disease in 2015 [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(11): 1450 - 1459
- 5 Mendonca FM, de Sousa FR, Barbosa AL, *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism [J]. Clin Exp*, 2015; 64(2): 182 - 189
- 6 Mahmud M, Tarik Y, Omar AE, *et al.* Association between fatty liver disease and hyperplastic colonic polyp [J]. *IMAJ*, 2017, 19(2): 105 - 108
- 7 Hwang ST, Cho YK, Park JH, *et al.* Relationship of non - alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps [J]. *Gastroenterol*

Hepatol, 2010, 25(3): 562 - 567

- 8 Bhatt BD, Lukose T, Siegel AB, *et al.* Increased risk of colorectal polyps in patients with non - alcoholic fatty liver disease undergoing liver transplant evaluation [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(5): 459 - 468
- 9 Touzin NT, Bush KN, Williams CD, *et al.* Prevalence of colonic adenomas in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Therapeut Adv Gastroenterol*, 2011, 4(3): 169 - 176
- 10 Hassan B, Marwah Z, Adeyinka OL, *et al.* Gastric *Helicobacter pylori* infection associates with an increased risk of colorectal polyps in African Americans [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 296 - 303
- 11 Taweekak T, Soraya K, Natthawut K, *et al.* *Helicobacter pylori* associated gastritis increases risk of colorectal polyps: a hospital based - cross - sectional study in Nakhon Ratchasima province, Northeastern Thailand [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(1): 341 - 345
- 12 Kumor A, Daniel P, Pietruczuk M, *et al.* Serum leptin, adiponectin, and resistin concentration in colorectal adenoma and carcinoma patients [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2009, 24(3): 275 - 281
- 13 Erarslan E, Turkay C, Koktencer A, *et al.* Association of visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal neoplasia [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(4): 862 - 868
- 14 Ayyildiz T, Dolar E, Ugras N, *et al.* Association of adiponectin receptor (Adipo - R1/ - R2) expression and colorectal cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15(21): 9385 - 9390
- 15 Mutoh M, Teraoka N, Takasu S, *et al.* Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild - type mice [J]. *Gastroenterology*, 2011, 6(7): 2000 - 2008
- 16 Ferroni, P, Palmirotta, R, Spila, A, *et al.* Prognostic significance of adiponectin levels in non - metastatic colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(1B): 483 - 489
- 17 Oh SW, Park CY, Lee ES, *et al.* Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(2): article R34
- 18 De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1): 24 - 37
- 19 Mutoh M, Niho N, Komiya M, *et al.* Plasminogen activator inhibitor - 1 blockers suppress intestinal polyp formation in Min mice [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(4): 824 - 829

(收稿日期:2017 - 12 - 01)

(修回日期:2017 - 12 - 19)

(上接第 149 页)

- 18 Goble E W, Abdulkarim J A. CT pulmonary angiography using a reduced volume of high - concentration iodinated contrast medium and multiphasic injection to achieve dose reduction [J]. *Clin Radiol*, 2014, 69: 36
- 19 Saade C, Mayat A, El - Merhi F. Exponentially decelerated contrast media injection rate combined with a novel patient - specific contrast formula reduces contrast volume administration and radiation dose during computed tomography pulmonary angiography [J]. *J Computer Assisted Tomograp*, 2016, 40: 1
- 20 Laqmani A, Kurfürst M, Butscheidt S, *et al.* CT Pulmonary angiography at reduced radiation exposure and contrast material volume using iterative model reconstruction and iDose4 technique in comparison to FBP [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0162429
- 21 Szucs farkas Z, Megyeri B, Christe A, *et al.* Prospective randomised comparison of diagnostic confidence and image quality with normal - dose and low - dose CT pulmonary angiography at various body weights

[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24: 1868

- 22 Heyer CM, Mohr PS, Lemburg SP, *et al.* Image quality and radiation exposure at pulmonary CT angiography with 100 - kVp or 120 - kVp protocol: prospective randomized study [J]. *Radiology*, 2007, 245: 577
- 23 Liu ZZ, Schmerbach K, Lu Y, *et al.* Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306: 864 - 872
- 24 Zhao Y, Tao Z, Xu Z, *et al.* Toxic effects of a high dose of non - ionic iodinated contrast media on renal glomerular and aortic endothelial cells in aged rats in vivo [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 202: 253 - 260
- 25 Becker J, Babb J, Serrano M. Glomerular filtration rate in evaluation of the effect of iodinated contrast media on renal function [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200: 822

(收稿日期:2018 - 01 - 09)

(修回日期:2018 - 01 - 10)