

胆囊息肉形成相关风险因素的研究进展

刘力玮 姚贵宾 白雪松 郑亚民

摘要 我国胆囊息肉的发生率呈逐年上升趋势,胆囊息肉有癌变的倾向,且胆囊癌预后较差,对患者健康构成较大的威胁。胆囊息肉癌变的早期发现和及时手术,可明显提高患者生存率及生活质量。因此,胆囊息肉发病因素的研究具有重要意义。胆囊息肉的发病特点可能存在地区性和种族差异,目前分析胆囊息肉与年龄、性别、血脂异常、BMI、乙型肝炎病毒感染可能相关,与血压异常、血糖异常关系不确切。未来对于代谢综合征有待于进一步探讨,并且需要大样本和动态分析的研究。

关键词 胆囊息肉 风险因素 研究进展

中图分类号 R657.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.004

胆囊息肉(gallbladder polyps, GBP)又称为胆囊息肉样病变(polypoid lesion of gallbladder, PLG),是指胆囊壁向囊腔内呈息肉样隆起的一类病变。分为肿瘤性息肉(分为良性和恶性,前者包括腺瘤以及其他较少见的良性间叶组织肿瘤如平滑肌瘤、脂肪瘤、血管瘤等,后者包括腺癌以及其他癌)和非肿瘤性息肉(也称良性病变,包括胆固醇息肉、炎性息肉、增生性息肉、胆囊腺肌增生症以及少见的腺瘤样增生、黄色肉芽肿等),其中非肿瘤性息肉占绝大多数,肿瘤性息肉占少数但患病率及癌变率均呈上升趋势。且胆囊的恶性肿瘤预后极差,放、化疗效果不佳。因此,早期发现和手术可明显延长患者生存时间及生活质量,故胆囊息肉样病变近年来越来越受到重视,并逐渐成为世界性公共卫生问题,对其风险因素的相关研究显得尤为重要,希望为胆囊息肉的早期预防、及时制定随诊计划以及干预措施提供相应的依据。

一、胆囊息肉发生率的增长与区域特点及种族差异

1. 发生率的增长:国际上《2017 年欧洲多协会联合指南:胆囊息肉管理和随访》提出胆囊息肉的发生率为 0.3%~9.5%^[1]。我国 GBP 的发生率较高并有逐渐上升的趋势。吴婉清等^[2]对 2006 年广州市部分健康体检人群检查发现胆囊息肉发生率为 2.68%。王磊等^[3]对北京博爱医院体检中心在 2007 年 1 月~2012 年 6 月期间 12013 人研究发现胆囊息肉的发生率为 6.9%。郑普生等^[4]对广东某高校职工体检发

现 2013~2015 年连续 3 年胆囊息肉发生率分别为 12.31%、13.01%、14.17%。胆囊息肉发生率的增长可能与经济的发展、体检人数的增加、生活方式的改变有一定关系。

2. 区域特点:胆囊息肉的风险因素多样,但研究之间结论各异并且可能存在相应的区域特点。既往研究表明,亚洲和丹麦人口的 GBP 流行率较高,而德国和印度人口的流行率相对较低^[5]。国内外关于胆囊息肉的形成风险因素研究主要源于东亚地区国家,包括中国、日本、韩国。最近的研究表明,东亚人群中的胆囊息肉与其形成风险因素的相关性最为明显,在先前的研究中,东亚人群 GBP 患病率也高于西方国家^[5-9]。并且西方国家对 GBP 的风险因素研究相对较少,可能与西方国家种族的人群分布、饮食习惯、代谢能力的不同区域特点以及发生率的高低有关。

3. 种族差异:《2017 年欧洲多学会联合指南:胆囊息肉管理和随访》指出不同族群间的发生率差异有统计学意义,高风险群体如北印第安人和南美原住民,低风险群体如高加索北美裔,印度人种中 GBP 的恶变率较高,东亚人群罹患胆囊癌风险同样较高^[1]。吕复君等^[10]对于新疆地区胆囊息肉患病率调查发现胆囊息肉总发生率达 5.8%,其中汉族人群的胆囊息肉患病率为 7.1%,维吾尔族为 3.5%,哈萨克族为 5.6%,其他民族为 7.0%。患病率在中国不同种族中差异有统计学意义。

为了了解不同的区域特点以及种族差异对胆囊息肉发生率的高低是否存在影响,需要进一步对东亚地区 GBP 风险因素研究。

二、胆囊息肉风险因素的研究

1. 年龄因素:目前很多研究发现胆囊息肉的发生

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2014-3-053)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院

通讯作者:郑亚民,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:

cpuzym@sina.com

与年龄有密切关系,多项研究结果发现随着年龄的增加,胆囊息肉的发生率呈上升至顶峰后下降趋势,顶峰多位于中年(40~60岁)^[11-13]。吕复君等^[10]分析可能与中年人工作压力大、生活不规律、激素水平和免疫力处于变更期有关。而对于胆囊息肉患病率高峰期后逐渐降低的原因认为随年龄增长超声检查发现胆囊结石患病率增加可能掩盖了胆囊息肉的检出。不过王磊等^[3]、Lee等^[8]、Xu等^[11]研究表明年龄并非胆囊息肉风险因素。这种特殊现象可能与性别比例变化、女性闭经(雌激素对胆固醇代谢的影响)或某些胆囊息肉自发消散有关,具体机制还有待于进一步研究。

2. 性别因素:目前大多数研究认为 GBP 多见于男性^[2,3,7-11,14-22]。并且多数研究发现男性性别为胆囊息肉形成的独立风险因素^[8,9,12,17,19,20]。而也有研究提示,不同年龄段的男性胆囊息肉的患病率均高于女性^[6,13,18,20]。当然也有研究得出不同结果,例如极高龄女性发生率高于男性^[11]。这一现象出现的原因可能与雌激素水平有关,雌激素能促进脂质代谢,从而在一定程度上减少女性胆囊息肉的发生率。

3. 血脂异常:血脂异常包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、低密度脂蛋白升高和高密度脂蛋白减少。既往的研究表明虽然 GBP 患病率在不同时期因血脂异常而发生变化,但除了胆固醇外,高密度脂蛋白的降低和甘油三酯的升高是重要的危险因素^[8,9]。然而在其他研究中存在争议,血脂异常甚至不认为是 GBP 的危险因素^[11,17,21]。研究表明,大多数 GBP 都是胆固醇息肉,胆汁或血液中胆固醇的直接沉积可能与胆固醇息肉的形成有关,血脂异常与 GBP 密切相关^[7,9,12,18,21,23]。Lim等^[7]研究发现总胆固醇在200~240mg/dl之间与 GBP 的形成无关,但在 ≥ 240 mg/dl时成为一个重要的危险因素。也有研究对这一假说提出质疑,认为即使是总胆固醇 ≥ 240 mg/dl也与 GBP 的形成无关^[11,19]。此外,有研究表明,血清胆固醇水平受地区、收入状况和时间等因素的影响^[25]。因此,随着生活质量的改善,胆固醇对 GBP 的影响可能会增加。随着经济的快速发展和生活方式的改变,脂肪饮食结构发生了变化,中国人口中高脂血症和肥胖症的比例不断上升,并且仍然是公众关注的一个主要问题。Lee等^[8]还发现,越来越多的高脂血症正在推动韩国人群中 GBP 流行率的变化。高脂血症发生率在中国也逐年升高,针对性降脂治疗可能减少胆囊息肉的发生率。因此,高脂血症对 GBP 的影响值得

特别关注。

4. BMI:依据2004年WHO提出亚洲成年人BMI正常范围为18.5~24.9kg/cm²,BMI ≥ 25 kg/cm²为超重,BMI 25~29.9kg/cm²为肥胖前期,BMI ≥ 30 kg/cm²为肥胖^[26]。高BMI被广泛认为是GBP形成的一项风险因素^[27,28]。然而,在中国许多以往的研究没有发现这种相关性^[9,11,24]。在Lin等^[12]的研究中,BMI仅在单因素分析中与GBP呈正相关。Lee等^[18]研究了内脏脂肪组织与GBP的关系,并提出内脏型肥胖更有意义,而非BMI。而研究对BMI的界限尚无定论,有研究认为BMI > 28 kg/cm²才与胆囊息肉形成有一定关系,还有研究认为BMI ≥ 30 kg/cm²更有意义,但样本量较少,从而导致不同的研究结果。近年来,我国肥胖率的上升是一个重要的问题,人口比例的变化对GBP形成的流行病学数据有一定的影响。另一方面,肥胖人群血糖、血脂、血压异常比例相对较高,这可能与胆囊息肉的形成有关。

5. 血压异常:血压分为收缩压(SBP)与舒张压(DBP),目前的研究发现,收缩压和舒张压的异常增高可能是胆囊息肉的影响因素,尤其是舒张压增高与胆囊息肉的形成可能有一定关系,这与先前的研究结果是一致的^[28]。但很少有研究解释其原因,Xu等^[11]曾将血压与代谢综合征的相关性作为胆囊疾病的病因,其分析称高收缩压和高舒张压可能是胆管结石的危险因素,血压与代谢因素之间存在关联。但未阐明血压与胆囊息肉形成的关系。在韩国最近的一项研究中,血压升高仅在单因素分析中是胆囊息肉的风险因素,在多因素分析中则不是^[17]。然而在中国、韩国其他多数研究中并没有发现高血压与胆囊息肉形成有关^[8,17,19]。因此,国内外对血压与胆囊息肉的研究较少,具体是收缩压还是舒张压的异常与胆囊息肉的形成有关,有待于进一步研究。

6. 血糖异常:既往有研究表明葡萄糖耐量异常是形成胆囊息肉的风险因素,而糖尿病患者则没有表现出类似的风险^[6]。有研究者认为高血糖能抑制肝脏的胆汁分泌,扰乱胆囊收缩,产生胆囊结石。同样,分析糖耐量异常者的高血糖也会导致胆囊运动障碍,这可能是导致胆囊息肉形成的一个因素。在接受治疗的糖尿病患者可能表现出合理的血糖水平。受损的胆囊排空功能恢复,发展胆囊息肉的机会减少^[6]。然而张保柱^[29]则认为糖尿病是胆囊息肉的独立风险因素,其分析称糖尿病患者多合并高胆固醇血症,很大程度上增加了胆囊息肉形成的发生率。但在中国、

韩国最近的多数研究中,则认为血糖异常不是胆囊息肉的风险因素^[8,9,11,21]。血糖因素与胆囊息肉的关系目前存在争议。

7. 乙病毒感染:既往研究结果显示,我国是乙肝大国,慢性乙型肝炎病毒感染、肝硬化在临床中很常见。多数研究认为乙型肝炎病毒感染者或既往乙型肝炎病毒感染史可增加胆囊息肉发生率^[3,8,11,15,16,21,22]。王磊等^[3]把患者进一步细化分为 3 组(HBsAg⁻/anti-HBc⁻、HBsAg⁺/anti-HBc⁺和 HBsAg⁻/anti-HBs⁺)进行对比研究,表示 HBsAg⁻/anti-HBc⁺和 HBsAg⁺/anti-HBc⁺是胆囊息肉发病的风险因素。不过,乙肝是否为胆囊息肉形成的风险因素仍有待于进一步研究。例如韩国的一项研究则表示乙肝表面抗原阳性是 2002~2004 年期间胆囊息肉形成的风险因素,但非 2012~2014 年期间的风险因素。考虑可能随着乙肝疫苗接种的普及,乙型肝炎病毒感染率逐年下降导致结果不同^[8]。虽然早些时期报道的中国人乙肝流行率相较其他国家更高^[7-9,11]。但最近的研究中乙型肝炎病毒感染的流行率明显低于先前报道的结果。例如,在 Lin 等^[12]的研究中乙型肝炎病毒感染流行率近 10%,在 Xu 等^[11]的研究中流行率达到了 4.8%。大多数乙肝患者都在传染病医院或疾病预防控制中心进行全程监测和定期随访,因此这一因素对胆囊息肉形成的影响可能正在减弱,需要进一步探索研究。

三、胆囊息肉的成因及未来研究方向

随着经济的发展,东亚地区(包括中国、日本、韩国)胆囊息肉的发生率增高,同期代谢综合征的发生率也在升高。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)包括高血压、血脂异常、高 BMI 和葡萄糖耐量异常,目前是一个主要的公共卫生问题,在世界范围内越来越普遍。然而,它与胆囊息肉的关系在以往的研究中很少被报道,而且只有两项韩国关于东亚人口的研究^[7,21]。Xu 等^[11]曾假设血压和代谢综合征与 GBP 之间可能存在关联,这似乎是合乎逻辑的。Choi 等^[21]的研究中无论进行单因素分析还是多因素分析中均得出代谢综合征为风险因素的结论。另外,在中国 GBP 患者中还没有观察到另一个重要的变量 MS,而且这一比例可能相当高^[30]。因此,更多关于 MS 和 GBP 关系的研究,特别是在中国人口中的研究,将成为未来的研究方向。既往对胆囊息肉成因的研究缺乏连续性及系统性,因此,还需要大样本、多中心、连续性的研究,这样将会对胆囊息肉的成因有更加全面的认识。除此之外,胆囊形态、基因、遗传的因素对

胆囊息肉的形成是否存在差异,未来还需要进一步深入研究。

综上所述,胆囊息肉的发病原因及形成机制较为复杂,结合目前研究来看胆囊息肉形成风险因素包括年龄、性别、血脂异常、BMI 等。目前分析胆囊息肉与乙型肝炎病毒感染的关系越来越弱。一些因素包括血压异常、血糖异常可能与胆囊息肉的形成无关。未来对于代谢综合征有待于进一步探讨。另外高脂血症发生率在中国逐年升高,针对性降脂治疗可能减少胆囊息肉的发生率。因此,进一步研究胆囊息肉的成因及风险因素,才能为今后胆囊息肉的预防、诊断、治疗提供依据。

参考文献

- 1 卢昊,刘全达.《2017 年欧洲多学会联合指南:胆囊息肉管理和随访》摘译[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(6):1051-1055
- 2 吴婉清,郑东升,叶静萍,等. 2006 年广州市部分健康体检人群胆息肉发生情况分析[J]. 华南预防医学,2008,34(2):56-57
- 3 王磊,龙志华,张锋良,等. 胆囊息肉的危险因素相关研究[J]. 肝胆外科杂志,2013,21(4):260-264
- 4 郑普生,谭惠. 基于体检分析的高校教职工健康管理——以广东省某高校为例[J]. 分子影像学杂志,2018,41(2):274-277
- 5 Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management[J]. Canadian J Gastroenterol, 2016, 16(3):187
- 6 Chen CY, Lu CL, Chang FY, et al. Risk factors for gallbladder polyps in the Chinese population[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(11):2066-2068
- 7 Lim SH, Kim DH, Park MJ, et al. Is Metabolic syndrome one of the risk factors for gallbladder polyps found by ultrasonography during health screening? [J]. Gut Liver, 2007, 1(2):138-144
- 8 Lee YJ, Park KS, Cho KB, et al. Shifting prevalence of gallbladder polyps in Korea[J]. Journal of Korean Medical Science, 2014, 29(9):1247-1252
- 9 Yang HL, Kong L, Hou LL, et al. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees[J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(23):3015-3019
- 10 吕复君,刘江伟,吕辉琴,等. 新疆维吾尔自治区汉、维、哈 3 个民族胆息肉的流行病学[J]. 世界华人消化杂志,2013,33:3647-3653
- 11 Xu Q, Tao L, Wu Q, et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population[J]. HPB,2012,14(6):373-381
- 12 Lin WR, Lin DY, Tai D, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases[J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(6):965-969
- 13 唐浩. 浅析不同年龄段患胆囊息肉的发病率及胆囊息肉超声图像的特点[J]. 当代医药,2017,15(9):128-130

(下转第 19 页)

- 及其诊治[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3):490-492
- 13 计亦曼, 胡晔东, 徐文, 等. 无效食管动力在胃食管反流病中作用的探讨[J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(3):187-190
 - 14 Price LH, Li Y, Patel A, *et al.* Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(5):646-653
 - 15 Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(4):543-553
 - 16 Anisa S, Nathaniel S, Jesse D, *et al.* Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(11):1706-1712
 - 17 Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, *et al.* Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(9):654-661
 - 18 Yu TW, Ling FT, Yazaki E, *et al.* Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(9):1575-1583
 - 19 Seo HS, Choi M, Son SY, *et al.* Evidence-based practice guideline for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease 2018[J]. *J*
 - Gastric Cancer*, 2018, 18(4):313-327
 - 20 Nijjar, Rajwinder S. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic nissen vs anterior 90° partial fundoplication[J]. *Arch Surg*, 2010, 145(6):552-557
 - 21 Chan WW, Haroian LR, Gyawali CP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery[J]. *Sur Endoscopy*, 2011, 25(9):2943-2949
 - 22 Kapadia S, Osler T, Lee A, *et al.* The role of preoperative high resolution manometry in predicting dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(5):2365-2372
 - 23 余江洪, 于磊, 于涛, 等. 术中食管测压指导腹腔镜 Nissen 胃底折叠术[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(8):721-723
 - 24 Weijenberg PW, Savarino E, Kessing BF, *et al.* Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(7):929-935
 - 25 张艳丽, 杜时雨, 周阳, 等. 合并或不合并食管外症状的胃食管反流病患者食管动力与反流特征及机制探讨[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(44):3579-3583
 - 26 胡志伟, 汪忠镐, 吴继敏, 等. 反流性食管炎严重程度与高分辨率测压的食管动力学关系[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(42):3306-3311

(收稿日期:2019-05-15)

(修回日期:2019-05-16)

(上接第 15 页)

- 14 邓家琦. 胆囊息肉样病变的自然病程及相关危险因素分析[D]. 泸州:西南医科大学, 2016
- 15 邓家琦, 付文广, 雷正明. 胆囊息肉相关危险因素的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(5):723-725
- 16 叶向东. 中山市社区居民胆囊息肉的危险因素调查[J]. 中国医学创新, 2018, 438(12):132-135
- 17 Park EJ, Lee HS, Lee SH, *et al.* Association between metabolic syndrome and gallbladder polyps in healthy Korean adults[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(6):876
- 18 Lee JK, Hahn SJ, Kang HW, *et al.* Visceral obesity is associated with gallbladder polyps[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(1):133-139
- 19 Jo HB, Lee JK, Choi MY, *et al.* Is the prevalence of gallbladder polyp different between vegetarians and general population? [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66(5):268-273
- 20 Kim SY, Lee HS, Lee YS, *et al.* Prevalence and risk factors of gallbladder polyp in adults living in Daegu and Gyeongbuk provinces[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2006, 48(5):344-350
- 21 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
- 22 付光. 胆囊息肉的危险因素相关研究[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(3):348-351
- 23 Lim SH, Kim D, Kang JH, *et al.* Hepatic fat, not visceral fat, is associated with gallbladder polyps: a study of 2643 healthy subjects[J]. *J*
- Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4):767-774
- 24 Mao YS, Mai YF, Li FJ, *et al.* Prevalence and risk factors of gallbladder polypoid lesions in Chinese petrochemical employees[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(27):4393-4399
- 25 Gan W, Liu Y, Luo KH, *et al.* The prevalence change of hyperlipidemia and hyperglycemia and the effectiveness of yearly physical examinations: an eight-year study in Southwest China[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):70
- 26 Tan K. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(9403):157-163
- 27 Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, *et al.* Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 1992, 87(5):630-633
- 28 Zhou B, Su X, Su D, *et al.* Dietary intake of manganese and the risk of the metabolic syndrome in a Chinese population[J]. *British J Nutr*, 2016, 116(5):853-863
- 29 张保柱. 胆囊息肉相关危险因素的研究进展[J]. 青海医药杂志, 2017, 47(2):78-80
- 30 Yaru L, Li YZ, Dong MY, *et al.* Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: a nationally representative cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0199293

(收稿日期:2019-04-15)

(修回日期:2019-04-24)