

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.007

大肠息肉癌变相关危险因素分析*

于晓娜,邵顺子,沈才飞,张昊翔,王璞,夏一菊,李靖文,张安然,徐胤,彭贵勇,房殿春[△]

(第三军医大学西南医院消化科,重庆 400038)

摘要:目的 探讨大肠息肉癌变的相关危险因素。方法 收集该院 2003~2012 年行结肠镜检查的患者资料,对经病理证实为大肠息肉患者的性别、年龄、息肉的单发或多发情况、部位、大小、病理类型与癌变的关系进行分析总结。结果 2003~2012 年间行结肠镜检查共 75 084 例,检出息肉 14 806 例,检出率为 19.72%。左半和右半大肠息肉的检出率在不同年龄段人群中差异有统计学意义($P<0.05$),但全结肠息肉的检出率随年龄的增加而增高;上皮内瘤变和癌变的发生率随患者的年龄增加而增高;左半结肠息肉癌变率明显高于右半结肠($P<0.0167$);息肉癌变率随其直径的增大而增高($P<0.01$);各类腺瘤性息肉的癌变率均高于增生性息肉,息肉的绒毛成分愈多癌变率越高($P<0.01$)。结论 患者年龄、息肉的部位、大小和组织学类型是预测癌变危险性的重要指标,对年龄大于 45 岁、直径大于或等于 1 cm,特别是左半腺瘤性息肉应尽早行内镜下治疗,以防止大肠癌的发生。

关键词:肠息肉;腺瘤;病理学;上皮内瘤变;癌变

中图分类号:R574.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)29-3866-04

A analysis of the risk factors of colorectal polyp malignant transformation*

Yu Xiaona, Shao shunzi, Shen Cai fei, Zhang Haoxiang, Wang pu, Xia Yiju,

Li jingwen, Zhang Anran, Xu Yin, Peng Guiyong, Fang Dianchun[△]

(Department of Digestive, Southwest Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective Colorectal polyp is a precancerous lesion of colorectal cancer. Aim of the study was to explore the risk factors of colorectal polyp malignant transformation. **Methods** The related information of 75 084 colonoscopies performed from 2003 to 2012 in Southwest Hospital in Chongqing were collected and the relationship between polyp malignant transformation and the patient age, sex, polyp location, size or histological types was analyzed. **Results** From 2003 to 2012, polyps were diagnosed in 14 806 cases of the total 75 084 patients with a 19.72% detection rate. There were significant difference of the left-side and right-side polyp detection rate in different age groups, and the frequency of polyps distributed in the whole colorectum increased with the increase of age. The rates of epithelial neoplasia and malignant transformation increased with age. At the same time, malignant transformation rate was significant higher in polyps located in left-side than that in right-side ($P<0.0167$), in adenoma than that in inflammatory hyperplastic polyp ($P<0.01$). The larger diameter and the more villus, the higher rate of malignant transformation. **Conclusion** Patient age, polyp size, location and histological type could be considered as the significant predictors of colorectal polyp malignant transformation. It may be useful to treat the polyp with endoscopy in patient with age more than 45 and adenoma whose diameter was not less than 1 cm, located in left-side for prevention of colorectal cancer.

Key words: intestinal polyps; adenoma; pathology; epithelial neoplasia; malignant transformation

大肠癌为世界范围内的常见恶性肿瘤,近年其发病率不断攀升,在男性中已超越胃癌位列第 3 位,女性中超越宫颈癌位列第 2 位,其位列癌症死因中的第 4 位^[1]。居我国癌症防控办公室统计,我国大肠癌的发病率为 29.44/10 万,居所有恶性肿瘤第 3 位,病死率为 14.23%,据所有恶性肿瘤的第 5 位^[2]。多数大肠癌的发生经历了息肉-腺瘤-癌变的系列演化过程,一般认为由息肉发展为大肠癌需 10~15 年的时间^[3]。研究表明,通过结肠镜检查及时发现息肉并行内镜下治疗,可阻止腺瘤癌变的演化过程,明显降低大肠癌的发生率^[4-5],因此推荐对结肠腺瘤患者常规行结肠镜检查进行监测^[6-7]。但对所有大肠腺瘤患者进行监测无疑增加患者的负担和内镜的工作量,因此探索腺瘤癌变的相关因素以提高内镜监测的效率尤为必要^[8]。为此本研究分析了本院 2003~2012 年行结肠镜检查并经病理证实为大肠息肉的临床和病理特点,探讨了大肠腺瘤癌变的相

关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2003~2012 年的结肠镜检查资料,结肠镜检查共计 75 084 例,其中息肉患者 14 806 例,有完善病理结果的结肠息肉患者 6 334 例。男 3 776 例(59.61%),女 2 558 例(40.39%),男女比例为 1.48:1;年龄 2~93 岁,平均(53.99±13.28)岁;单发 4 011 例(63.32%),多发 2 323 例(36.68%);左半结肠分布息肉患者 4 426 例(69.88%),右半结肠分布息肉患者 1 030 例(16.26%),全肠道分布息肉患者 878 例(13.86%);息肉最小 0.1 cm×0.1 cm,最大 5.0 cm×8.0 cm,直径<1.0 cm 者 3 625 例(57.23%),1.02.0 cm 779 例(12.30%),>2.0 cm 1 930 例(30.47%)。病理组织学类型属炎性增生性息肉 2 031 例(32.07%),管状腺瘤 2 778 例(43.86%),管状绒毛状腺瘤 959 例(15.14%),绒毛状腺瘤

* 基金项目:国家自然科学基金项目资助(81071727)。 作者简介:于晓娜(1988-),在读硕士,主要从事消化内科研究。 △ 通讯作者, E-mail:fangdianchun@hotmail.com。

543 例(8.57%),锯齿状腺瘤 23 例(0.36%),其中伴有低级别上皮内瘤变 963 例,高级别上皮内瘤变 243 例,癌变 905 例。

1.2 方法 所有患者行常规结肠镜检查,肠镜型号为 Olympus CF-Q160AI、CF-Q240AI、CF-Q260AI,并备有高频电发生器、电凝电切圈套器及活钳钳等。肠镜检查发现息肉后钳取多点组织或整息肉切除,及时用 10%甲醛固定送病理科,行石蜡包埋,苏木素-伊红(HE)染色,病理形态学观察,按 WHO 诊断标准复查切片。

1.3 排除标准 排除遗传性非息肉性大肠癌、家族性腺瘤性息肉病、炎症性肠病和资料不完整患者。

1.4 息肉部位判断标准 右半结肠息肉是指脾曲近侧的结肠的息肉,左半结肠息肉是指位于脾曲(包括脾曲)远端的息肉。

1.5 息肉分类 采用当前国内外较广泛应用的以 Morson 的息肉组织学分类为基础的分类方法,把大肠息肉分为炎症性和肿瘤性,肿瘤性息肉统称为腺瘤,分为管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤和锯齿状腺瘤。

1.6 统计学处理 将 2003~2012 年本院结肠镜检查报告用 Excel 软件建立数据库,采用 SPSS13.0 软件分析有病理结果的结肠息肉患者的发病年龄、性别、息肉部位分布、大小、单多发比例、病理组织学类型、上皮内瘤变和癌变情况及其相互关系。对计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;对计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 2$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6 334 例大肠息肉部位分布与性别和年龄的关系 由表 1 可知,女性患者右半结肠息肉和左半结肠息肉的检出率均明显高于男性患者($\chi^2 = 19.745, \alpha = 0.05, P = 0.000; \chi^2 = 4.873, \alpha = 0.05, P = 0.027$),而男性全肠道息肉的检出率明显高于女性患者($\chi^2 = 58.926, \alpha = 0.05, P = 0.000$)。各年龄段右半结肠息肉检出率任意两组间比较差异无统计学意义($P > 0.0083$),左半结肠息肉检出率在 1、2 组间,1、3 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 14.941, \alpha = 0.0083, P = 0.000; \chi^2 = 21.689, \alpha = 0.0083, P = 0.000$),而全结肠息肉检出率随着年龄的增长,除 3、4 组间外($\chi^2 = 1.530, \alpha = 0.0083, P = 0.216$),余任意两组间差异均有统计学意义($P < 0.0083$)。见表 1。

表 1 6 334 例大肠息肉部位分布与性别和年龄的关系[n(%)]

| 项目 | n | 右半结肠 | 左半结肠 | 全肠道 |
|------------|-------|------------|--------------|------------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 3 776 | 550(14.57) | 2 599(68.83) | 627(16.60) |
| 女 | 2 558 | 480(18.76) | 1 827(71.42) | 251(9.81) |
| 年龄 | | | | |
| ≤44 岁(1) | 1 564 | 262(16.75) | 1 168(74.68) | 134(8.57) |
| 45~59 岁(2) | 2 443 | 426(17.44) | 1 686(69.01) | 331(13.55) |
| 60~74 岁(3) | 2 037 | 307(15.07) | 1 376(67.55) | 354(17.38) |
| ≥75 岁(4) | 290 | 35(12.07) | 196(67.59) | 59(20.34) |

(1):1 组;(2):2 组;(3):3 组;(4):4 组。

2.2 6 334 例息肉患者的性别和年龄与上皮内瘤变、恶变的关系 不同性别患者息肉上皮内瘤变程度和癌变的检出率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.567, \alpha = 0.05, P = 0.211; \chi^2 = 0.677, \alpha = 0.05, P = 0.411$)。不同年龄段息肉患者上皮内瘤变程度差异

无统计学意义($\chi^2 = 5.695, P = 0.05, P = 0.127$)。不同年龄段息肉的癌变率随着年龄增长而增加,各组间的癌变率差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 6 334 例息肉患者息肉的分布部位与上皮内瘤变、恶变的关系 不同部位分布的息肉患者上皮内瘤变程度差异有统计学意义($\chi^2 = 11.883, \alpha = 0.05, P = 0.003$),其中,左半结肠息肉分布患者的上皮内瘤变程度最重,较全肠道息肉分布患者差异有统计学意义($\chi^2 = 9.738, \alpha = 0.0167, P = 0.002$),同时左半结肠息肉分布患者的癌变率明显高于右半结肠息肉分布患者的癌变率($\chi^2 = 9.047, \alpha = 0.0167, P = 0.003$)。见表 3。

表 2 6 334 例息肉患者的性别和年龄与上皮内瘤变、恶变的关系[n(%)]

| 项目 | n | 上皮内瘤变 | | | 癌变 |
|---------|-------|------------|-----------|------------|------------|
| | | 低级别 | 高级别 | 总计 | |
| 性别 | | | | | |
| 男性 | 3 776 | 580(15.36) | 157(4.16) | 737(19.52) | 546(11.46) |
| 女性 | 2 558 | 383(14.97) | 86(3.36) | 469(18.33) | 38(15.21) |
| 年龄 | | | | | |
| ≤44 岁 | 1 564 | 162(10.36) | 33(2.11) | 195(12.47) | 146(9.34) |
| 45~59 岁 | 2 443 | 360(14.74) | 85(3.48) | 445(18.22) | 343(14.04) |
| 60~74 岁 | 2 037 | 361(17.72) | 110(5.40) | 471(23.12) | 372(18.26) |
| ≥75 岁 | 290 | 80(27.59) | 15(5.17) | 95(32.76) | 74(25.52) |

表 3 6 334 例息肉患者息肉的分布部位与上皮内瘤变、恶变的关系[n(%)]

| 息肉分布 | n | 上皮内瘤变 | | | 癌变 |
|------|-------|------------|-----------|------------|------------|
| | | 低级别 | 高级别 | 合计 | |
| 右半结肠 | 1 030 | 118(11.46) | 22(2.14) | 140(13.59) | 122(11.84) |
| 左半结肠 | 4 426 | 658(14.87) | 193(4.36) | 851(19.23) | 688(15.54) |
| 全肠道 | 878 | 187(21.30) | 28(3.19) | 215(24.49) | 125(14.24) |

2.4 6 334 例息肉患者息肉的大小与上皮内瘤变、恶变的关系 上皮内瘤变程度和癌变的发生率随着息肉直径的增大而增高,各组间差异均有统计学意义($P < 0.0161$)。见表 4。

表 4 息肉的大小与上皮内瘤变、恶变的关系[n(%)]

| 息肉大小 | n | 上皮内瘤变 | | | 癌变 |
|--------|-------|------------|------------|------------|------------|
| | | 低级别 | 高级别 | 合计 | |
| <1 cm | 3 625 | 266(7.34) | 9(0.25) | 275(7.59) | 1(0.03) |
| 1~2 cm | 779 | 185(23.75) | 23(2.95) | 208(26.70) | 44(5.65) |
| >2 cm | 1 930 | 512(26.53) | 211(10.93) | 723(37.46) | 890(46.11) |

2.5 6 334 例息肉患者息肉的组织学类型与上皮内瘤变和癌变的关系 炎症增生性息肉肠黏膜上皮内瘤变程度和癌变的检出率最低,明显低于其他组织学类型息肉(均 $P < 0.05$);管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤、绒毛状腺瘤的癌变率依次升高,各组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);锯齿状腺瘤性息肉在腺瘤性息肉中癌变率最低,明显低于绒毛状腺瘤性息肉的癌变率,差异有统计学意义($\chi^2 = 19.679, \alpha = 0.005, P = 0.00$)。见表 5。

表 5 息肉的组织学类型与上皮内瘤变、癌变的关系[n(%)]

| 组织学类型 | n | 上皮内瘤变 | | | 癌变 |
|------------|-------|--------------|------------|------------|------------|
| | | 合计 | 低级别 | 高级别 | |
| 炎性增生性息肉 | 2 031 | 75(3.69) | 75(3.69) | 0 | 1(0.05) |
| 管状腺瘤性息肉 | 2 778 | 455(16.38) | 391(14.07) | 64(2.30) | 407(14.65) |
| 管状绒毛状腺瘤性息肉 | 959 | 459(47.86) | 350(36.50) | 109(11.37) | 246(25.65) |
| 绒毛状腺瘤性息肉 | 543 | 213(39.23) | 143(26.34) | 70(12.89) | 280(51.57) |
| 锯齿状腺瘤性息肉 | 23 | 4(17.39) | 4(17.39) | 0(0.00) | 1(4.35) |
| 合计 | 6 334 | 1 206(19.04) | 963(15.20) | 243(3.84) | 935(14.76) |

3 讨 论

大肠息肉是消化系统常见病,与大肠癌的发生关系密切。文献报道进行结肠镜检查的患者大肠息肉的检出率差别较大,为 7.4%~52.5%^[9],可能与地区、种族、检测方法和技巧的不同有关。Kim 等^[10]的研究表明,结肠息肉检出率为 17.9%,而本研究中大肠息肉的检出率为 19.72%,与 Kim 等的研究结果相近。本研究中纳入大肠息肉患者 6 334 例,好发年龄为 45~74 岁,占 70.73%。Park 等^[11]认为男性是高危腺瘤发病的危险因素,可能与男性吸烟、饮酒较多、精神压力大等有关。本组男性患者息肉检出率明显高于女性,其比值为 1.48:1.00,与文献报道的结果一致。本研究显示大肠息肉中腺瘤性息肉比例最高,其中尤以管状腺瘤居多,亦与文献报道结果一致。

大肠癌可以在大肠各个部位发生。国外研究表明,随着患者年龄的增长大肠癌发生部位有从左半结肠向右半结肠移位的趋势^[12],与之相符的是大肠腺瘤的发生部位亦呈现相同趋势^[13],但亦有持不同意见者。本组资料表明,左半结肠息肉检出率在 44 岁以下人群中明显高于 45~59、60~74 岁人群,右半结肠息肉检出率任意两年龄段间比较无明显差别,未能证实随着患者年龄的增长大肠癌发生部位有从左半结肠向右半结肠移位的结论。而全肠道息肉的检出率随着年龄的增长明显增加,提示随着患者年龄的增长不但息肉的数量增加,在肠道分布的范围亦明显增大。文献报道不同国家息肉发生的解剖学部位有很大不同,本研究显示各个年龄段的息肉分布均以左半结肠为多,这与大肠癌的好发部位相一致,这可能与肠道内容物在该肠段滞留时间过长,肠道中的滞留物质长时间刺激肠道上皮有关。本组进一步分析息肉部位与性别的关系发现,女性右半和左半结肠息肉的发生率明显高于男性,而男性全肠道息肉的检出率明显高于女性,提示男性大肠息肉发生的数目多,分布范围广。

多数大肠癌的发生是一个系列演变的过程,包括结肠上皮的增生、腺瘤的形成、最后演变成浸润性癌。通过内镜下切除腺瘤,终止腺瘤癌变过程,可预防大肠癌的发生^[14],而大肠息肉发生率高,探讨哪些病变更容易癌变对指导临床治疗有重要意义。作者通过分析了息肉患者的性别与上皮内瘤变和癌变关系发现,男性和女性息肉上皮内瘤变和癌变率差异均无统计学意义($P>0.05$),提示息肉的癌变情况与性别无明显相关。分析息肉患者年龄与上皮内瘤变和癌变的关系发现,随着年龄的增加息肉的上皮内瘤变率及其癌变率明显增加,差异均有统计学意义($P<0.01$)。分析息肉部位与上皮内瘤变和癌变的关系发现,左半结肠息肉的肠黏膜上皮内瘤变癌变程度最重,同时其癌变的发生率明显高于右半结肠($P<0.0167$),以上结

果提示患者的年龄越大癌变率越高,左半结肠息肉有更高的癌变危险性。

腺瘤的生长是一个缓慢的发展过程,文献报道腺瘤大小与上皮内瘤变和癌变的发生率相平行^[15]。作者通过分析患者息肉的大小与上皮内瘤变和癌变的关系发现,息肉直径越大其上皮内瘤变和癌变发生率越高,直径小于 1 cm 息肉的癌变率为 0.03%,直径 1~2 cm 息肉的癌变率为 5.65%,而直径大于 2 cm 的息肉癌变率高达 46.11%,各组间差异均有统计学意义($P<0.0167$)。本研究认为,对于直径小于 1 cm 的息肉,特别是直径小于 0.5 cm 的息肉,癌变率极低,有自然消退的可能^[15],可采用内镜随访的方法,而对于直径大于或等于 1 cm 的息肉应立即行内镜下切除,以防癌变的发生。

大肠息肉在组织学上可分为腺瘤(肿瘤性)和增生性(非肿瘤性)^[16]。本研究通过分析患者息肉的组织学类型与上皮内瘤变和癌变的关系发现,增生性息肉的癌变率极低,仅为 0.05%,腺瘤性息肉的上皮内瘤变和癌变发生率均明显高于增生性息肉。在腺瘤性息肉中,以绒毛状腺瘤癌变率最高,为 51.57%,其次为管状绒毛状腺瘤,为 25.65%,再次为管状腺瘤,为 14.65%,经统计学分析,各组间的癌变率差别有统计学意义($P=0.000$),提示腺瘤中绒毛成分越多其癌变率越高。大肠锯齿状腺瘤性息肉被认为是增生性息肉的范畴,属良性病变,在结肠癌的发生中不起重要作用^[17]。但近年研究认为,锯齿状腺瘤性息肉是一种侵袭增生性息肉,亦属结肠癌的癌前病变^[18]。本文纳入 6 334 例息肉,锯齿状腺瘤性息肉 23 例,占 0.36%,其中 4 例(17.39%)有轻度上皮内瘤变,1 例癌变,癌变率为 4.35%,提示大肠锯齿状腺瘤性息肉也可以癌变,应属癌前病变范畴。

综上所述,本文分析了本院近 10 年期间经结肠镜检查检出的息肉情况及癌变的相关因素。息肉的检出率为 19.72%,检出部位主要位于左半结肠,未发现随年龄增长息肉由左半结肠移位到右半结肠的趋势。增生性息肉癌变率极低,可通过内镜随访。与癌变相关的因素有年龄、息肉部位、大小和组织学类型有关。对于患者年龄大于 45 岁,位于左半结肠、直径大于或等于 1 cm 的腺瘤性息肉,应积极进行内镜下切除,以防止大肠癌的发生。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Annual report on

- status of cancer in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1):48-58.
- [3] Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum [J]. *Cancer*, 1975, 36(6):2251-2270.
- [4] Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(13):901-906.
- [5] Nishihara R, Wu KA, Lochhead P, et al. Long-Term Colorectal-Cancer incidence and mortality after lower endoscopy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12):1095-1105.
- [6] Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps [J]. *Gut*, 2002, 51 Suppl 5:V6-9.
- [7] Lieberman D, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society task force on colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3):844-857.
- [8] Van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, et al. Features of adenoma and colonoscopy associated with recurrent colorectal neoplasia based on a large community-based study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7):1410-1418.
- [9] Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(14):1298-1306.
- [10] Kim DH, Lee SY, Choi KS, et al. The usefulness of colonoscopy as a screening test for detecting colorectal polyps [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2007, 54(80):2240-2242.
- [11] Park DI, Kim YH, Kim HS, et al. Diagnostic yield of advanced colorectal neoplasia at colonoscopy, according to indications; an investigation from the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID) [J]. *Endoscopy*, 2006, 38(5):449-455.
- [12] Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing trends in the prevalence of right-sided lesions among colorectal carcinomas [J]. *Arch Surg*, 1993(128):505-509.
- [13] Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, et al. Right-side shift of colorectal adenomas with aging [J]. *Gastrointest Endosc*, 2006, 63(3):453-458.
- [14] Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(13):901-906.
- [15] Risio M. The natural history of colorectal adenomas and early cancer [J]. *Pathologie*, 2012, 33(2):206-210.
- [16] Colucci PM, Yale SH, Rall CJ. Colorectal polyps [J]. *Clin Med Res*, 2003, 1(3):261-262.
- [17] Jass JR. Serrated adenoma of the colorectum and the DNAmethylator phenotype [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005, 2(8):398-405.
- [18] Sandmeier D, Seelentag W, Bouzourene H. Serrated polyps of the colorectum; is sessile serrated adenoma distinguishable from hyperplastic polyp in a daily practice? [J]. *Virchows Arch*, 2007, 450(6):613-618.

(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-06-16)

(上接第 3865 页)

- of interleukin-1b levels and gastroesophageal reflux disease in Korea [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1):90-98.
- [11] Lembo A1, Zaman M, Jones M, et al. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia; a twin study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(11):1343-1350.
- [12] Cheng HH, Chang CS, Wang HJ, et al. Interleukin-1beta and -10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(8):1443-1451.
- [13] Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer; a meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(9):1674-1687.
- [14] Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, et al. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(6):1976-1983.
- [15] Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, et al. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux; immunological determinants [J]. *Gut*, 2002, 50(4):451-459.
- [16] Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(1):73-79.
- [17] Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, et al. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9):1934-1943.
- [18] Muramatsu A, Azuma T, Okuda T, et al. Association between interleukin-1 beta-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(9):873-877.

(收稿日期:2014-08-08 修回日期:2014-08-24)