

# 胆囊结石病史与小肠肿瘤关系的 Meta 分析

陈兰芳<sup>1</sup>, 胡 珍<sup>1</sup>, 周 亮<sup>2</sup>, 陈文生<sup>1△</sup>

(1. 第三军医大学西南医院全军消化病研究所, 重庆 400038;

2. 第三军医大学军事预防医学院卫生统计学教研室, 重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 探讨胆囊结石病史与小肠肿瘤的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、中国生物医学文献数据库等, 收集各数据库从建库到 2015 年 4 月所有关于胆囊结石病史与小肠肿瘤关系的观察性研究。按照严格的纳入排除标准筛选文章后, 提取资料, 应用 Stata11.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入文献 8 篇, 其中队列研究 4 篇, 样本量 831 209 例, 病例对照研究 4 篇, 样本量 105 591 例。Meta 分析结果显示, 胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤的患病风险 ( $OR=2.25, 95\%CI:1.44\sim3.52, P=0.000$ )。按照肿瘤的类型进行亚组分析, 结果认为胆囊结石病史既增加小肠恶性肿瘤 ( $OR=2.11, 95\%CI:1.18\sim3.78, P=0.011$ ), 也增加小肠良性肿瘤 ( $OR=2.00, 95\%CI:1.40\sim2.85, P=0.000$ ) 患病风险。按是否行胆囊切除进行亚组分析, 未行胆囊切除的胆囊结石病患者 ( $OR=1.30, 95\%CI:1.12\sim1.52, P=0.001$ ) 和行胆囊切除的胆囊结石患者 ( $OR=2.25, 95\%CI:1.38\sim3.68, P=0.001$ ), 小肠肿瘤患病风险均增高。**结论** 胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤患病风险。

**[关键词]** Meta 分析; 胆囊结石病史; 胆囊切除; 小肠肿瘤

**[中图分类号]** R574.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)25-3514-06

## Relationship between history of gallstone disease and small intestinal neoplasms: a Meta-analysis

Chen Lanfang<sup>1</sup>, Hu Zhen<sup>1</sup>, Zhou Liang<sup>2</sup>, Chen Wensheng<sup>1△</sup>

(1. Institute of Gastroenterology, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

2. Department of Health Statistics, College of Military Preventive Medicine,

the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between history of gallstone disease and risk of small intestinal neoplasms. **Methods** Literature databases of PubMed, EMBASE, Web of Science, and CBM, etc. were searched for all relevant studies up to April 2015. After selecting literatures according to inclusion and exclusion criteria, data were extracted, and Stata 11.0 software was used for Meta-analysis. **Results** There were 8 studies including 4 cohort studies with 831 209 population and 4 case-control studies with 105 591 participants, met the inclusion criteria. Meta-analysis showed that, history of gallstone disease might increase risk of small intestinal neoplasms ( $OR=2.25, 95\%CI:1.44-3.52, P=0.000$ ). Subgroup analysis according to the type of tumour showed, risk increased not only in small intestinal adenocarcinomas ( $OR=2.11, 95\%CI:1.18-3.78, P=0.011$ ), but also in small intestinal carcinoid tumours ( $OR=2.00, 95\%CI:1.40-2.85, P=0.000$ ). Subgroup analysis on the basis of whether gallstone patients have cholecystectomy showed, risk of small intestinal neoplasms all increased in gallstone patients without cholecystectomy ( $OR=1.30, 95\%CI:1.12-1.52, P=0.001$ ), and in gallstone patients with cholecystectomy ( $OR=2.25, 95\%CI:1.38-3.68, P=0.001$ ). **Conclusion** History of gallstone disease may increase risk of small intestinal neoplasms.

**[Key words]** Meta-analysis; gallstone disease; cholecystectomy; small intestinal neoplasms

有研究认为胆囊结石病史(包括胆囊结石和胆囊切除)可能与消化系统肿瘤相关, 但另一些研究结果并不支持这一结论。早在 1993 年, 一项 Meta 分析纳入的 33 项病例对照研究结果显示, 胆囊切除可能增加结直肠癌, 特别是右半结肠癌的患病风险, 但纳入的 6 项队列研究结果并未得出有差异的结果<sup>[1]</sup>。为进一步揭示胆囊结石、胆囊切除与消化系统肿瘤的关系, 陆续有更多的流行病学研究<sup>[2-8]</sup>和 Meta 分析<sup>[9-19]</sup>报道。

小肠肿瘤是一种罕见的消化系统肿瘤, 原发于小肠的恶性肿瘤低于 2%<sup>[20]</sup>。相对于其他消化系统肿瘤而言, 小肠肿瘤的诊断也相对困难。小肠作为暴露于胆汁的第一段肠道, 受胆囊结石或胆囊切除的影响可能最明显。但由于小肠肿瘤的发病率低, 关于胆囊结石病史与小肠肿瘤的研究不多, 各研究纳入的病例数少, 得出的结果存在争议。既往有一项关于胆囊结石病史与小肠肿瘤的 Meta 分析报道<sup>[9]</sup>, 但纳入原始研究少, 且未进行亚组分析。本研究增加 4 项新的原始研究, 同时进行亚

组分析, 以求得到更可靠的循证医学证据。

### 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 计算机检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane Library、中国生物医学文献数据库等, 检索时间为建库到 2015 年 4 月, 检索内容为所有关于胆囊结石病史(包括胆囊结石和胆囊切除)与小肠肿瘤关系的队列研究或病例对照研究。检索由 2 名受过培训的人员, 按照自由词与主题词相结合的检索方法独立完成。中文检索词包括: 胆石, 胆石症, 胆结石, 胆囊结石, 胆囊切除, 小肠癌, 小肠肿瘤, 危险因素, 危险等; 英文检索词包括: Gallstones, Gallstone, Cholelithiasis, Cholelithiasis, Cholecystolithiasis, Cholecystectomy, Intestinal Neoplasms, Intestinal Neoplasm, Intestinal Cancers, Intestinal Cancer, Small Intestinal Neoplasms, Small Intestinal Neoplasm, Small Intestinal Cancers, Small Intestinal Cancer, Risk factor, Risk factors, risk, risks 等。同时, 通过手工检索未发表的相关

文献进行补充,文章限制为英文或中文。

**1.2 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)研究对象为原发性小肠肿瘤患者;(2)研究类型为队列研究或病例对照研究;(3)暴露因素为胆囊结石病史(包括胆囊结石和胆囊切除);(4)结局指标为暴露与不暴露相比小肠肿瘤患病风险,经性别、年龄等调整后的相对危险度(relative ratio,RR)、风险度(hazard ratio,HR)或比值比(odds ratio,OR)及相应的 95%可信区间(95%CI)。排除标准:(1)文章重复发表,选择数据更全样本量更大者纳入,另一篇排除;(2)资料不全,不能获取需要的资料者排除。

**1.3 文献筛选和资料提取** 文献的筛选和资料提取,由 2 名研究员独立完成。筛选时,首先应用 NoteExpress2 文件管理软件剔除重复文献,再通过阅读标题及摘要排除明显不相关的研究,最后阅读全文,按照既定的纳入排除标准进行纳入与排除。对最终纳入的文献进行资料提取,内容包括作者、发表年份、研究地区、样本量、暴露因素、肿瘤类型、调整后的 RR、HR 或 OR 及相应的 95%CI 等。文献筛选或资料提取过程中如有分歧,2 人通过协商解决,仍不能达成相同意见时,由第 3 名研究者协助解决。

**1.4 纳入文献的质量评价** 应用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的研究进行质量评价<sup>[21]</sup>。评价内容包括研究人群选择、组间可比性、结果/暴露因素测量 3 个方面,共 8 个条目,总分 9 分。评分总分 3 分以下为低质量研究,4~6 分为中等质量研究,≥7 分为高质量研究。

**1.5 统计学处理** 采用 Stata11.0 软件进行 Meta 分析。队列研究统计量采用 RR 及 95%CI,病例对照研究统计量采用 OR 及 95%CI,在既有队列研究又有病例对照研究的 Meta 分析中,统一采用 OR 作为统计量。纳入研究的异质性检验采用 I<sup>2</sup> 检验和 Q 检验,I<sup>2</sup><50%且 P>0.10 时,表明研究间的异质性不大,选择固定效应,反之,则选择随机效应模型。并按照肿瘤的不同类型、是否行胆囊切除进行亚组分析。发表偏倚检测

包括 Begg's 检验和 Egger's 检验,P>0.05 时认为不存在发表偏倚,反之则存在发表偏倚。运用固定效应模型和随机效应模型转换进行敏感性分析。

**2 结 果**

**2.1 文献检索及筛选结果** 计算机检索文献 907 篇,其他途径检索文献 0 篇,剔除重复文献后为 717 篇,通过阅读标题和摘要排除明显不相关研究后得 20 篇,阅读全文,按照严格的纳入排除标准最终纳入文献 8 篇<sup>[2,4,5,22-26]</sup>。见图 1。

**2.2 纳入研究基本资料** 纳入 8 项研究中,其中 4 项为队列研究<sup>[2,22,24,26]</sup>,共计随访人数 831 209 例,小肠肿瘤发病人数大于 388 例;4 项病例对照研究<sup>[4-5,23,25]</sup>,共计病例数 3 291 例,对照数 102 300 例。见表 1、2。

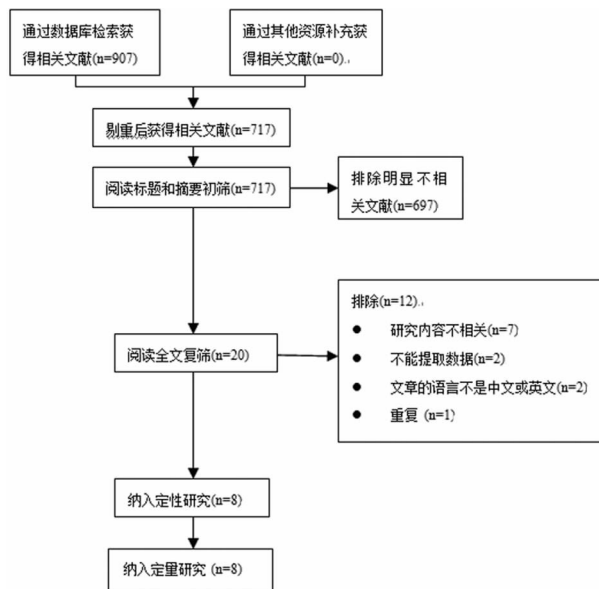


图 1 检索流程图

表 1 队列研究基本资料表

纳入文献	发表年份	国家/地区	随访时间	暴露因素	肿瘤类型	随访队列样本量	发病人数	RR (95%CI)	调整
Chen 等 <sup>[2]</sup>	2014 年	中国台湾	10◆	胆囊结石病史	恶性肿瘤	15,545	2	3.18(0.58~17.4)	年龄、性别、伴随疾病(糖尿病、高血脂、乙型肝炎、丙型肝炎、更年期、肝硬化)
Goldacre 等 <sup>[22]</sup>	2012 年	英国	10◆	胆囊切除	恶性肿瘤	327 460	197	4.63(3.88~5.50)	年龄、性别、地区等
Lagergren 等 <sup>[24]</sup>	2001 年	瑞典	12.1▲	胆囊结石	恶性肿瘤	167 646	NA	1.64(0.96~2.63)	NA
				胆囊切除	恶性肿瘤	278 460	68	1.77(1.37~2.24)	
				胆囊切除	良性肿瘤	278 460	98	1.71(1.39~2.08)	
Johansen 等 <sup>[26]</sup>	1996 年	丹麦	7.4▲	胆囊结石病史	恶性+良性肿瘤	42 098	23	2.60(1.6~3.9)	年龄、性别、进入随访的年限
				胆囊结石	恶性+良性肿瘤	11 787	7	2.54(1.0~5.2)	
				胆囊切除	恶性+良性肿瘤	30 311	16	2.63(1.5~4.3)	
				胆囊结石病史	良性肿瘤	42 098	15	4.05(2.3~6.7)	
				胆囊结石病史	恶性肿瘤	42 098	8	1.50(0.6~3.0)	

◆:最长随访时间;▲:平均随访时间;NA:资料不可获取。

表 2 病例对照研究基本资料表

纳入文献	发表年份	国家/地区	对照来源	肿瘤类型	样本量(病例组/对照组)	暴露因素	病例组暴露人数	对照组暴露人数	OR(95%CI)	调整
Nogueira 等 <sup>[4]</sup>	2014 年	美国	人群	恶性肿瘤	1 484/100 000	胆囊结石	77	3 930	1.21(0.96~1.53)	相关因素及医疗覆盖情况
						胆囊切除	55	2 572	1.34(1.02~1.76)	

续表 2 病例对照研究基本资料表

纳入文献	发表年份	国家/地区	对照来源	肿瘤类型	样本量 (病例组/对照组)	暴露因素	病例组 暴露人数	对照组 暴露人数	OR(95%CI)	调整
				良性肿瘤	1 630/100 000	胆囊结石	79	3 930	1.27(1.01~1.60)	
						胆囊切除	76	2 572	1.78(1.41~2.25)	
Tavani 等 <sup>[5]</sup>	2012 年	意大利、瑞士	医院	恶性肿瘤	23/230	胆囊结石病史	5	20	3.96(1.10~14.3)	年龄、性别、研究中心、采访的年限、教育水平、饮酒、吸烟、BMI
Kaerlev 等 <sup>[23]</sup>	2002 年	欧洲	人群	良性肿瘤	84/2 070	胆囊结石病史	15	155	1.9(1.0~3.6)	国家、年龄、性别
						胆囊切除	12	93	2.0(1.0~4.1)	
Kaerlev 等 <sup>[25]</sup>	2001 年	欧洲	人群	恶性肿瘤	70/2 070	胆囊结石病史	9	155	1.4(0.6~2.9)	国家、年龄、性别和教育水平
						胆囊切除	8	93	1.8(0.8~4.1)	

表 3 队列研究质量评价

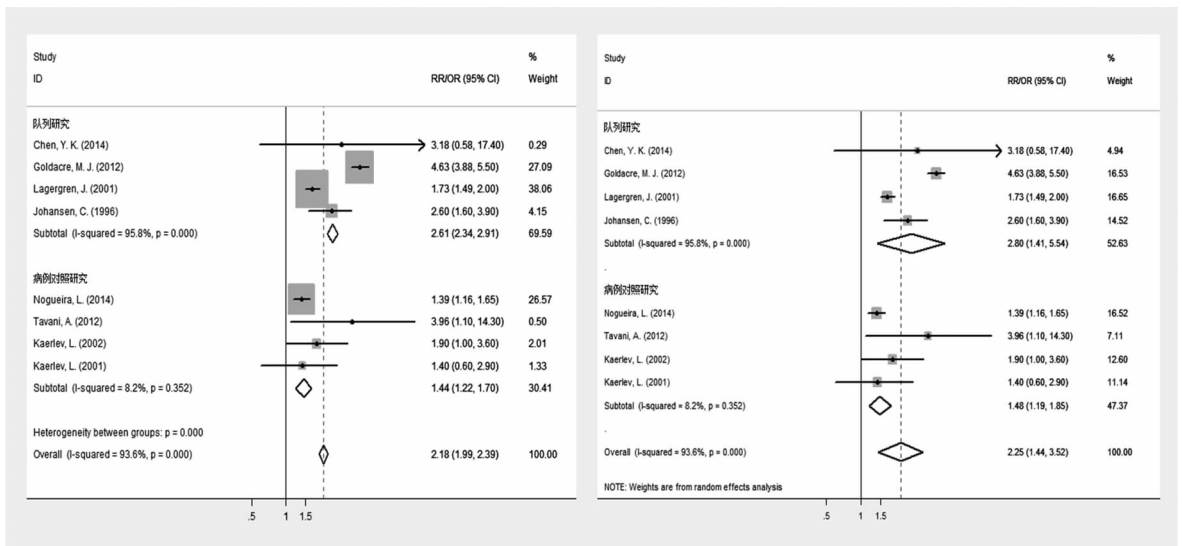
纳入文献	发表年份	研究人群选择				组间可比性		结果测量			总分
		暴露组的 代表性	非暴露组的 选择方法	暴露因素 确定方法	研究起始时无要 观察的结局指标	控了重要 混杂因素	控制了其他 混杂因素	对于结果的 评价是否充分	随访是否 足够长	随访是否 充分	
Chen 等 <sup>[2]</sup>	2014 年	★	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Goldacre 等 <sup>[22]</sup>	2012 年	★	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Lagergren 等 <sup>[24]</sup>	2001 年	★		★	★			★	★	★	6
Johansen 等 <sup>[26]</sup>	1996 年	★		★	★	★	★	★	★	★	7

★:代表 1 分。

表 4 病例对照研究质量评价

纳入文献	发表年份	研究人群选择				组间可比性		暴露因素的测量			总分
		病例确定 是否恰当	病例的 代表性	对照的 选择	对照的 确定	控了重要 混杂因素	控制了其他 混杂因素	暴露因素的 确定	采用相同的方法确定病例 和对照组的暴露因素	无应答率	
Nogueira 等 <sup>[4]</sup>	2014 年	★		★	★	★	★	★			6
Tavani 等 <sup>[5]</sup>	2012 年				★	★	★	★			4
Kaerlev 等 <sup>[23]</sup>	2002 年	★		★	★	★	★	★			6
Kaerlev 等 <sup>[25]</sup>	2001 年	★		★	★	★	★	★			6

★:代表 1 分。

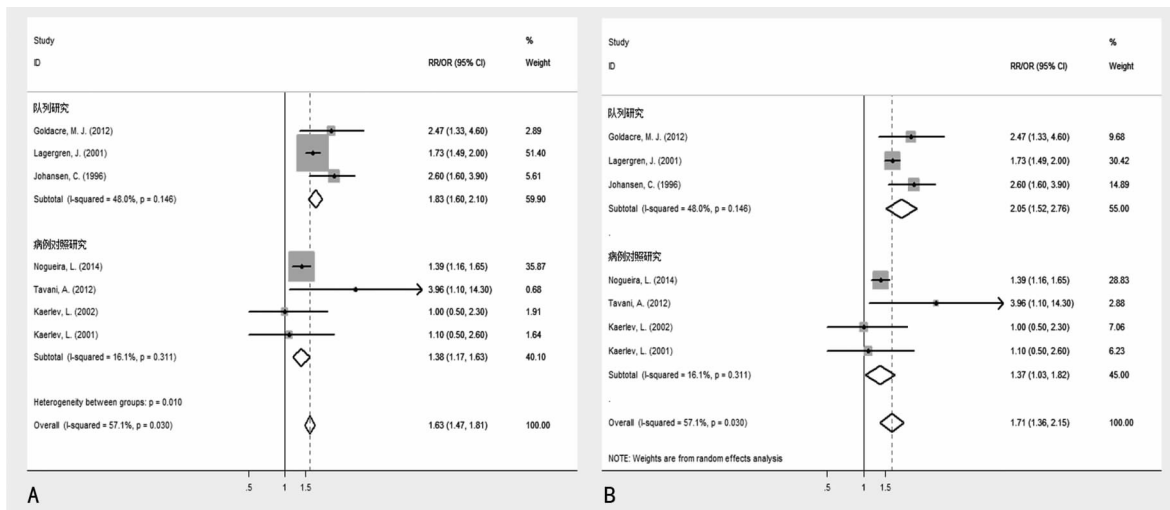


A: 固定效应模型; B: 随机效应模型。

图 2 胆囊结石病史与小肠肿瘤关系森林图

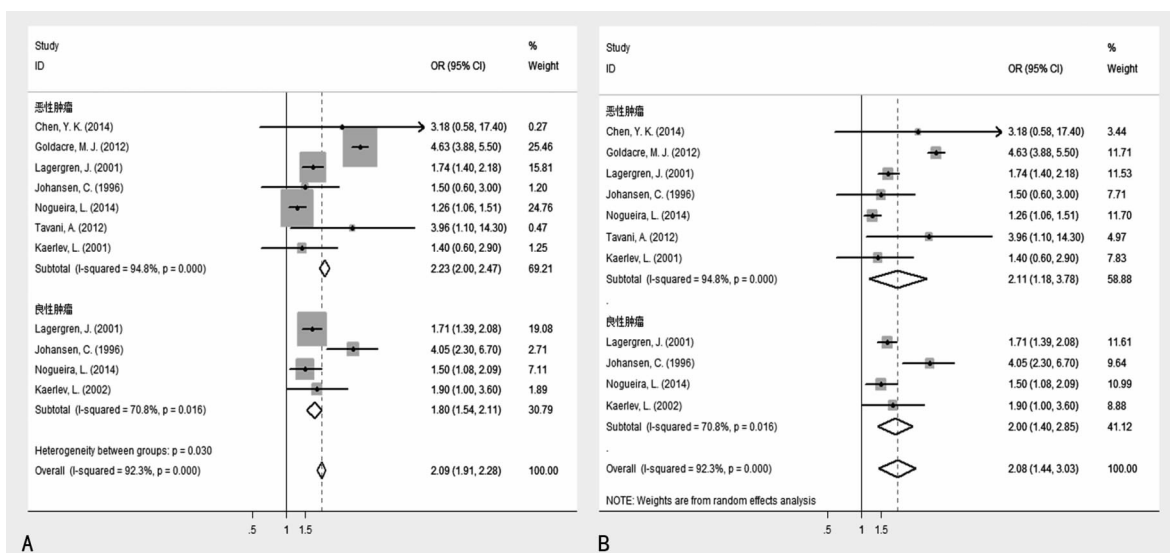
2.3 质量评价结果 按 NOS 评分标准对纳入的研究进行评分,评分 8 颗星的研究 2 个<sup>[2,22]</sup>,7 颗星的研究 1 个<sup>[26]</sup>,6 颗星

的研究 4 个<sup>[4,23-25]</sup>,4 颗星的研究 1 个<sup>[5]</sup>。见表 3、4。



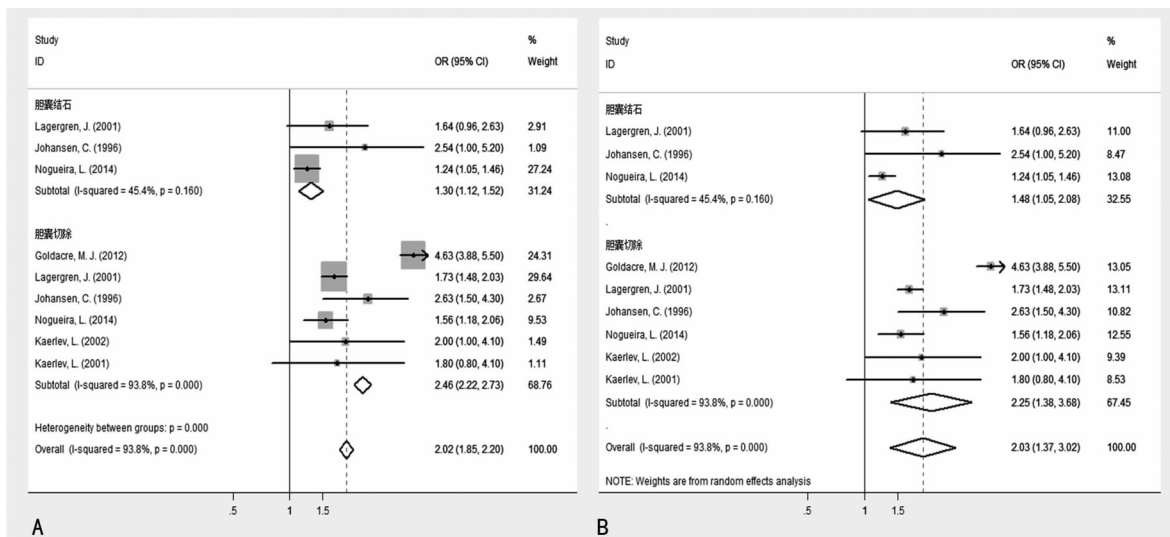
A: 固定效应模型; B: 随机效应模型。

图 3 排除随访或暴露 1 年的数据后胆囊结石病史与小肠肿瘤关系森林图



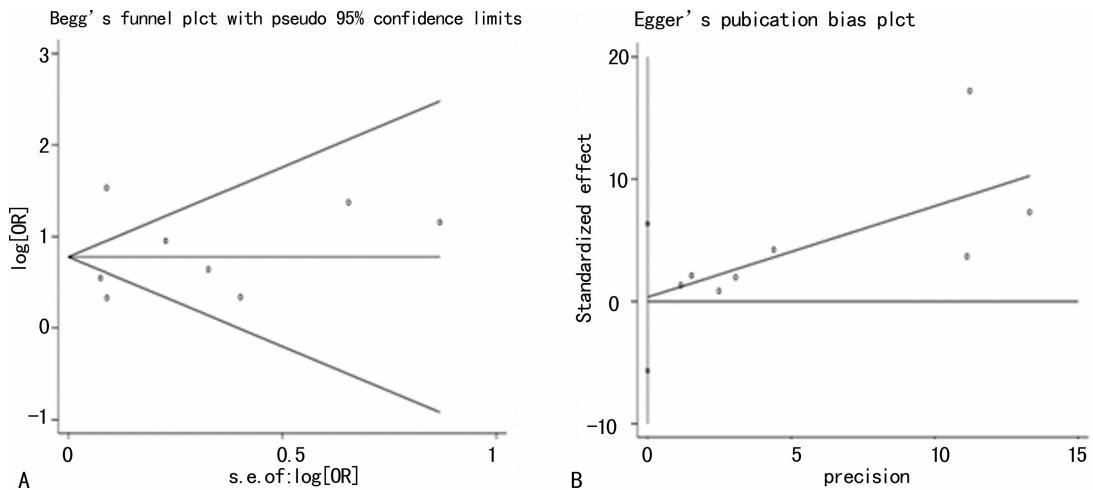
A: 固定效应模型; B: 随机效应模型。

图 4 胆囊结石病史与小肠恶性/良性肿瘤关系森林图



A: 固定效应模型; B: 随机效应模型。

图 5 胆囊结石/胆囊切除与小肠肿瘤关系森林图



A: Begg's 检验; B: Egger's 检验。

图 6 发表倚移图

**2.4 Meta 分析结果** Meta 分析合并结果异质性  $P=0.000$ ,  $I^2=93.6\%$ , 选用随机效应模型, 其结果认为胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤患病风险 ( $OR=2.25$ ,  $95\%CI:1.44\sim3.52$ ,  $P=0.000$ )。队列研究和病例对照研究分别的合并结果与总体结果一致, 均认为胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤患病风险, 其中队列研究合并结果 ( $RR=2.80$ ,  $95\%CI:1.41\sim5.54$ ,  $P=0.003$ ), 病例对照研究合并结果 ( $OR=1.44$ ,  $95\%CI:1.22\sim1.70$ ,  $P=0.000$ ), 见图 2。为降低检测偏倚的影响, 排除随访或暴露第 1 年的数据, 再进行 Meta 分析, 其结果与之前的结果一致, 也认为胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤患病风险 ( $OR=1.63$ ,  $95\%CI:1.47\sim1.81$ ,  $P=0.000$ ), 见图 3。按照肿瘤的类型进行亚组分析, 关于胆囊结石病史与小肠恶性肿瘤的 Meta 分析结果显示, 异质性  $P=0.000$ ,  $I^2=94.8\%$ , 选用随机效应模型结果 ( $OR=2.11$ ,  $95\%CI:1.18\sim3.78$ ,  $P=0.011$ ); 关于胆囊结石病史与小肠良性肿瘤的 Meta 分析结果显示, 异质性  $P=0.016$ ,  $I^2=70.8\%$ , 也选用随机效应模型结果 ( $OR=2.00$ ,  $95\%CI:1.40\sim2.85$ ,  $P=0.000$ ); 结果认为胆囊结石病史既增加小肠恶性肿瘤, 也增加小肠良性肿瘤的患病风险, 见图 4。按照是否行胆囊切除进行亚组分析, 未行胆囊切除的胆囊结石与小肠肿瘤关系的 Meta 分析结果显示, 异质性  $P=0.160$ ,  $I^2=45.4\%$ , 选用固定效应模型结果 ( $OR=1.30$ ,  $95\%CI:1.12\sim1.52$ ,  $P=0.001$ ); 行胆囊切除的胆囊结石与小肠肿瘤关系的 Meta 分析结果显示, 异质性  $P=0.000$ ,  $I^2=93.8\%$ , 选用随机效应模型结果 ( $OR=2.25$ ,  $95\%CI:1.38\sim3.68$ ,  $P=0.001$ ); 结果显示, 无论是否行胆囊切除, 小肠肿瘤患病风险均增加, 见图 5。

**2.5 发表倚移结果** 应用 Begg's 检验和 Egger's 检验检测发表偏倚, 结果显示, Begg's 检验  $P=0.711$ , Egger's 检验  $P=0.895$ , 提示纳入研究不存在发表偏倚, 见图 6。

**2.6 敏感性分析结果** 固定效应模型与随机效应模型转换进行敏感性分析, 显示 Meta 分析结果均较稳定。

### 3 讨论

除胆囊肿瘤外, 胆囊结石病史与其他消化系统肿瘤的关系一直存在争议。近期多项关于胆囊结石或胆囊切除与结直肠癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、食管癌的 Meta 分析报道<sup>[1,10-11,13-17]</sup>, 以求进一步论证胆囊结石病史与这些消化系统肿瘤的关系。这

些研究大部分认为胆囊结石、胆囊切除与消化系统肿瘤存在一定关系, 但也有部分研究得出了不一致的结论。小肠作为第一段接触胆汁的肠道, 受胆道系统病变影响相对较大, 如果胆囊结石病史与消化系统肿瘤相关, 小肠应当是首先受影响的部位。本研究应用 Meta 分析的方法, 对胆囊结石病史与小肠肿瘤的关系进行分析评估, 进一步补充胆囊结石病史与消化系统肿瘤关系的系统性研究。小肠肿瘤的发病率低, 研究相对较少, 病例数也不足, 应用 Meta 分析的方法可在一定程度上增加样本量, 减少统计学误差。

本研究结果显示, 胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤的患病风险, 与 Tavani 等<sup>[5]</sup> 研究结果一致。为降低检测偏倚的影响, 研究排除随访或暴露第一年的数据后再进行 Meta 分析, 得出的结果与之前结果一致。亚组分析结果显示胆囊结石病史患者, 不管是恶性肿瘤还是良性肿瘤, 患病风险均有增加, 胆囊结石患者不管是否行胆囊切除, 小肠肿瘤患病风险均有增加。十二指肠约占小肠总长度的 4%, 却有大约 53% 的小肠腺癌发生于十二指肠, 而其中又有大约 57% 发生在包含十二指肠乳头 6~7 cm 的肠段, 由此研究者推断, 胆汁可能是小肠的致癌物质<sup>[27]</sup>。另外有研究认为胆汁本身可能是一种致癌物质或致癌物质激活剂, 其机制主要包括诱导活性氧和活性氮生成, 造成细胞 DNA 损伤, 导致基因突变或细胞凋亡<sup>[28-29]</sup>。而胆汁的这种致癌活性又主要表现在次级胆汁酸中的脱氧胆酸<sup>[30-32]</sup>。胆囊结石患者胆囊失去了正常的储存、浓缩和排泄作用, 影响胆汁的正常代谢和更新<sup>[33-34]</sup>。胆囊切除后, 胆汁持续流入肠道, 由于流入肠道的胆汁增加, 部分胆汁通过十二指肠反流至胃食管, 增加胃肠道胆汁暴露。胆囊结石也被称为“功能性胆囊切除”, 流入肠道的胆汁也有增加。胆汁持续流入肠道, 增加肠肝循环, 初级胆汁酸在肠道细菌作用下变成次级胆汁酸, 故而次级胆汁酸水平增加。胆汁暴露的增加和成分的改变, 都有可能成为增加胃肠道肿瘤的危险因素。胆囊结石病史与小肠肿瘤及其他消化系统肿瘤的关系, 提示探究胆囊结石病因, 预防胆囊结石发生, 对预防消化系统肿瘤具有一定意义。

虽然本研究应用 Meta 分析方法, 对研究样本量进行了扩充, 一定程度上增加了结果的可靠性, 但研究仍然具有一定的局限性: (1) 纳入的原始研究的研究方法存在一定差异, 对混杂因素的调整有一定不同; (2) 由于研究数量有限, 某些分析未区

分良、恶性肿瘤及是否行胆囊切除,纳入亚组分析的原始研究少,一定程度上影响结果的可靠性;(3)Meta 分析结果显示研究间的异质性较大,虽然异质性较大时采用随机效应模型结果,但仍然可能对结果有一定影响。

本研究应用 Meta 分析的方法,对胆囊结石病史与小肠肿瘤的关系进行系统分析,结果认为胆囊结石病史可能增加小肠肿瘤患病风险,这种风险对良、恶性肿瘤的影响无差别,并且胆囊结石患者无论是否行胆囊切除,小肠肿瘤患病风险均增加。

## 参考文献

- [1] Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(1):130-141.
- [2] Chen YK, Yeh JH, Lin CL, et al. Cancer risk in patients with cholelithiasis and after cholecystectomy: a nationwide cohort study[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(5):923-931.
- [3] Munigala S, Agarwal B. Gallstone disease and risk of digestive and non-digestive system cancers: a retrospective, population-based, veterans administration study[J]. *Pancreas*, 2014, 43(8):1393.
- [4] Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(6):731-739.
- [5] Tavani A, Rosato V, Di Palma F, et al. History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8):2173-2178.
- [6] Zhang J, Prizment AE, Dhakal IB, et al. Cholecystectomy, gallstones, tonsillectomy, and pancreatic cancer risk: a population-based case-control study in Minnesota[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(9):2348-2353.
- [7] Vogtmann E, Shu XO, Li HL, et al. Cholelithiasis and the risk of liver cancer: results from cohort studies of 134,546 Chinese men and women [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2014, 68(6):565-570.
- [8] Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, et al. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extra-hepatic cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(5):1011-1015.
- [9] Coats M, Shimi SM. Cholecystectomy and the risk of alimentary tract cancers: a systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(12):3679-3693.
- [10] Gong Y, Li S, Tang Y, et al. Cholelithiasis and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2014, 25(11):1543-1551.
- [11] Guo L, Mao J, Li Y, et al. Cholelithiasis, cholecystectomy and risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 10(4):834-838.
- [12] Liu Y, He Y, Li T, et al. Risk of primary liver cancer associated with gallstones and cholecystectomy: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109733.
- [13] Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstone disease is associated with rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(5):553-564.
- [14] Lin G, Zeng Z, Wang X, et al. Cholecystectomy and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(1):59-67.
- [15] Ge Z, Zhao C, Wang Y, et al. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer[J]. *Saudi Med J*, 2012, 33(10):1073-1079.
- [16] Xu YK, Zhang FL, Feng T, et al. Meta-analysis on the correlation of cholecystectomy or cholelithiasis to risk of colorectal cancer in Chinese population [J]. *Ai Zheng*, 2009, 28(7):749-755.
- [17] Reid FD, Mercer PM, Harrison M, et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31(2):160-169.
- [18] Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2012, 36(9):2202-2209.
- [19] Zhao C, Ge Z, Wang Y, et al. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(4):375-381.
- [20] Gill SS, Heuman DM, Mihas AA. Small intestinal neoplasms[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2001, 33(4):267-282.
- [21] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4):297-299.
- [22] Goldacre MJ, Wotton CJ, Abisgold J, et al. Association between cholecystectomy and intestinal cancer: a National record linkage study[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(6):1068-1072.
- [23] Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, et al. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2002, 13(1):27-34.
- [24] Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(3):542-547.
- [25] Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, et al. Medical risk factors for small-bowel adenocarcinoma with focus on Crohn disease: a European population-based case-control study[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(6):641-646.
- [26] Johansen C, Chow WH, Jørgensen T, et al. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones [J]. *Gut*, 1996, 39(3):439-443.
- [27] Ross RK, Hartnett NM, Bernstein L, et al. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? [J]. *Br J Cancer*, 1991, 63(1):143-145.

- [17] Lo GH, Liang HL, Chen WC, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding [J]. *Endoscopy*, 2007, 39(8):679-685.
- [18] Popovic P, Stabuc B, Skok P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of recurrent variceal bleeding [J]. *J Int Medi Res*, 2010, 38(3):1121-1133.
- [19] Xue H, Zhang M, Pang JX, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs endoscopic therapy in preventing variceal rebleeding[J]. *World Gastroenterol*, 2012, 18(48):7341-7347.
- [20] Peter P, Andrej Z, Katarina SP, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013:398172.
- [21] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州)[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(8):551-558.
- [22] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(2):203-219.
- [23] Wu Lm WJ. Analysis of risk factors for early rebleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding[J]. *The J Pract Med*, 2009, 25(22):3803-3805.
- [24] Yang X, Zou DJ, Liang HL. Prediction of re-bleeding and death risk in patients with esophageal varices by MELD model combined with endoscopy[J]. *Med J Natl Defending Forces South West China*, 2012, 22(1):27-29.
- [25] Zheng MH, Chen YP, Bai JL, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients - Meta-analysis update[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5):507-516.
- [26] Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy; randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding; an updated meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(3):249-252.
- [27] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 1999, 30(3):612-622.
- [28] Albillos A, Tejedor M. Secondary prophylaxis for esophageal variceal bleeding [J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(2):359.
- [29] Zheng G, Zhang LJ, Wang Z, et al. Changes in cerebral blood flow after transjugular intrahepatic portosystemic shunt can help predict the development of hepatic encephalopathy: An arterial spin labeling Mr study[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12):3851-3856.
- [30] Riggio O, Merli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(3):578-584.
- [31] 中华医学会消化病学分会消化介入学组. 经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化门静脉高压共识意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(3):210-213.

(收稿日期:2016-04-18 修回日期:2016-06-12)

(上接第 3519 页)

- [28] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27):3329-3340.
- [29] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers[J]. *Mutat Res*, 2005, 589(1):47-65.
- [30] Payne CM, Weber C, Crowley-Skillicorn C, et al. Deoxycholate induces mitochondrial oxidative stress and activates NF-kappaB through multiple mechanisms in HCT-116 colon epithelial cells[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(1):215-222.
- [31] Powolny A, Xu J, Loo G. Deoxycholate induces DNA damage and apoptosis in human colon epithelial cells expressing either mutant or wild-type p53[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(2):193-203.
- [32] Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels[J]. *Cancer*, 1999, 85(8):1664-1669.
- [33] Jazrawi RP, Pazzi P, Petroni ML, et al. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(2):582-591.
- [34] Berr F, Pratschke E, Fischer S, et al. Disorders of bile acid metabolism in cholesterol gallstone disease[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(3):859-868.

(收稿日期:2016-03-22 修回日期:2016-05-15)