

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.012

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190823.1312.008.html(2019-08-23)

代谢及肿瘤相关因素在结直肠癌切除术后患者 异时性腺瘤发生中的作用研究*

张江国¹,汪之沫²

(1.广东省深圳市蛇口人民医院消化内科 518052;2.广东省深圳市南山区人民医院消化内科 518052)

[摘要] **目的** 评估代谢和肿瘤相关危险因素在结直肠癌切除术后患者异时性结直肠腺瘤发生中的作用。**方法** 对 109 例行结直肠癌切除术患者的临床资料及结肠镜检查结果,进行回顾性分析。**结果** 平均随访(30.08±13.00)个月,39 例(35.8%)患者发生异时性结直肠腺瘤。多因素 Cox 回归分析显示,代谢相关危险因素:年龄大于或等于 60 岁[HR=2.53,95%CI(1.08,5.93)]、长期吸烟[HR=2.37,95%CI(1.12,5.01)]、合并高血压[HR=5.42,95%CI(2.19,13.40)]、长期使用胰岛素[HR=2.73,95%CI(1.15,6.48)]及术后首次结肠镜检查间隔时间超过 1 年[HR=5.26,95%CI(1.84,15.08)]和肿瘤相关危险因素:原发结直肠癌为中低分化[HR=2.48,95%CI(1.20,5.11)]及原发结直肠癌伴有同时性高级别上皮内瘤变腺瘤[HR=4.36,95%CI(1.63,11.69)]的患者,其异时性结直肠腺瘤发生的风险明显增加。**结论** 具有代谢相关危险因素和肿瘤相关危险因素的结直肠癌切除术后患者异时性结直肠腺瘤的发生风险明显增加,应增加结肠镜检查频率。

[关键词] 结直肠肿瘤;异时性结直肠腺瘤;结肠镜检查;危险因素;回归分析**[中图分类号]** R574.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3287-05

Study on the metabolic and tumor-related risk factors for metachronous colorectal adenoma in patients undergone curative surgery for colorectal cancer*

ZHANG Jiangguo¹,WANG Zhimo²

(1. Department of Gastroenterology, Shekou People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China; 2. Department of Gastroenterology, Nanshan People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

[Abstract] **Objective** To assess the metabolic and tumor-related risk factors for the development of metachronous adenomas after surgery for colorectal cancer. **Methods** A total of 109 patients submitted to curative surgery for colorectal cancer were selected and their clinical records and surveillance colonoscopies were retrospectively analyzed. **Results** During an average follow-up of (30.08±13.00) months, 39(35.8%) of the patients developed metachronous adenomas. Multivariate Cox regression analysis revealed that the risk of colorectal metachronous adenoma incidence significantly increased in patients with metabolic related risk factors, such as more than 60 years old [HR=2.53,95%CI(1.08,5.93)], long-term smoking [HR=2.37,95%CI(1.12,5.01)], hypertension [HR=5.42,95%CI(2.19,13.40)], long-term insulin use [HR=2.73,95%CI(1.15,6.48)], time to first surveillance colonoscopy was more than 1 year [HR=5.26,95%CI(1.84,15.08)], and tumor-related risk factors, such as poor-to-moderate differentiation primary colorectal cancer [HR=2.48,95%CI(1.20,5.11)] and primary colorectal cancer with synchronous high-grade intraepithelial neoplasia adenoma [HR=4.36,95%CI(1.63,11.69)]. **Conclusion** The metabolic factors and tumor-related factors are demonstrated to increase the incidence of metachronous colorectal adenoma in patients with previous colorectal cancer, they should increase the frequency of colonoscopy.

[Key words] colorectal neoplasms; metachronous colorectal adenoma; colonoscopy; risk factors; regression analysis

结直肠癌是世界范围内男性第 3 大常见恶性肿瘤,女性第 2 大常见恶性肿瘤^[1]。尽管其诊治水平已

* 基金项目:广东省深圳市南山区技术研发和创意设计项目专项资金教育(卫生)科技资助项目(南科研卫 2017035 号)。 作者简介:张江国(1980—),副主任医师,博士,主要从事消化道早癌内镜下筛查及诊治研究。

经有了巨大的进步,但仍是引起人群死亡的主要原因之一。在大多数病患中,结直肠癌往往遵循腺瘤-腺癌的发生、发展模式,而定期肠镜检查并行内镜下的腺瘤切除术可以明显降低结直肠癌的发病率。普通人群结直肠腺瘤的复发与高龄(年龄大于或等于 60 岁)、BMI ≥ 25 kg/m²、合并糖尿病、高血压、腺瘤自身形态、分化程度及数目等有关^[2]。结直肠癌切除术后患者异时性结直肠腺瘤发生率较普通人群明显升高^[3-4]。明确结直肠癌切除术后患者异时性结直肠腺瘤发生的危险因素,使有相关危险因素的患者尽早进行定期肠镜检查的筛查计划中,可以减少结直肠腺瘤及腺癌的发生。本研究旨在明确结直肠癌切除术后患者的自身代谢因素及肿瘤切除时的性质与异时性结直肠腺瘤之间的关系,确定异时性结直肠腺瘤发生的危险因素,为临床筛查提供循证医学证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月至 2016 年 7 月蛇口人民医院及南山区人民医院通过手术病理确诊为结直肠癌并行根治性外科切除术并复诊的 109 例患者,结直肠癌的病理性质以患者进行手术时的病

理诊断为依据。根据有无异时性腺瘤分为异时性腺瘤组和无异时性腺瘤组,结直肠异时性腺瘤的诊断标准为结直肠癌患者术前或术后 6 个月以内行肠镜检查切除所有息肉及腺瘤,术后 6 个月后行肠镜检查发现的腺瘤^[4]。本研究经蛇口人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 收集患者临床信息,包括年龄、性别、BMI、饮酒状态、吸烟状况、合并高血压、糖尿病、抗血小板药物服用状况、胰岛素使用状况、长期运动状况、术后首次肠镜检查间隔时间、原发腺瘤分化程度、原发腺瘤的部位、原发腺瘤存在同时性腺瘤的情况。患者随访结局指标为发生异时性结直肠腺瘤或截止随访时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型进行危险因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 本研究纳入 109 例结直肠癌切除术后患者,平均随访时间为 (30.08 \pm 13.00)个月。两组患者一般资料,见表 1。

表 1 两组一般资料及临床特征比较[n(%)]

项目	n	异时性腺瘤组(n=39)	无异时性腺瘤组(n=70)	χ^2	P
年龄(岁)				9.860	0.002
≥ 60	26	16(41.7)	10(14.3)		
< 60	83	23(28.1)	60(85.7)		
性别				0.860	0.354
男	55	22(28.2)	33(47.1)		
女	54	17(21.6)	37(52.9)		
BMI(kg/m ²)				0.013	0.911
≥ 25	23	8(20.5)	15(21.4)		
< 25	86	31(78.5)	55(78.6)		
长期饮酒				0.474	0.491
是	41	13(33.3)	28(40.0)		
否	68	26(66.7)	42(60.0)		
长期吸烟				15.983	< 0.001
是	33	21(53.8)	12(17.1)		
否	76	18(46.2)	58(82.9)		
合并高血压				3.395	0.065
是	57	25(64.1)	32(45.7)		
否	52	14(35.9)	38(54.3)		
合并糖尿病				6.759	0.009
是	36	19(48.7)	17(24.3)		
否	73	20(51.3)	53(75.7)		
抗血小板药物服用状况				3.410	0.065
服用	38	18(46.2)	20(28.6)		

续表 1 两组一般资料及临床特征比较[n(%)]

项目	n	异时性腺瘤组(n=39)	无异时性腺瘤组(n=70)	χ^2	P
未服用	71	21(19.3)	50(45.9)		
长期使用胰岛素				20.845	<0.001
有	20	16(14.7)	4(3.6)		
无	89	23(21.1)	66(60.6)		
长期运动				8.732	0.003
是	26	3(2.8)	23(21.1)		
否	83	36(33.0)	47(43.1)		
术后首次肠镜检查间隔时间(年)				5.681	0.017
>1	14	9(8.3)	5(4.6)		
≤1	95	30(27.5)	65(59.6)		
原发腺瘤分化程度				13.052	<0.001
中低分化	53	28(25.7)	25(22.9)		
高分化	56	11(10.1)	45(41.3)		
原发腺瘤的定位				7.210	0.007
右半结肠	38	20(18.3)	18(16.5)		
左半结肠	71	19(17.4)	52(47.7)		
原发腺瘤同时存在腺瘤				11.249	0.001
有	39	22(20.2)	17(15.6)		
无	70	17(15.6)	53(48.6)		
原发腺瘤同时存在高级别上皮内瘤变				18.486	<0.001
有	21	16(14.7)	5(4.6)		
无	88	23(21.1)	65(59.6)		

2.2 两组临床特征比较 异时性腺瘤发生率为 35.8%(39/109)。同无异时性腺瘤组比较,异时性腺瘤组具有较高比例的高龄(≥60 岁)、吸烟、合并糖尿病、长期使用胰岛素、术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年、中低分化程度、右半结肠定位、同时存在腺瘤及同时存在高级别上皮内瘤变,差异有统计学意义(P<0.05)。而异时性腺瘤组长期运动的患者较无异时性腺瘤组要少(P<0.05),见表 1。

2.3 结直肠癌切除术后患者代谢相关因素与患者异时性腺瘤的 Cox 回归分析 以结直肠癌切除术后患者是否发生异时性腺瘤为因变量(赋值:未发生腺瘤=0,发生异时性腺瘤=1),以自身代谢因素:年龄大于或等于 60 岁,男性,BMI≥25 kg/m²,长期饮酒,长期吸烟,合并高血压、糖尿病、长期服用抗血小板药物,长期使用胰岛素,长期运动、术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年为自变量,进行单因素 Cox 回归分析。结果显示,年龄大于或等于 60 岁,BMI≥25 kg/m²,长期吸烟,合并高血压、糖尿病,服用抗血小板药物,长期使用胰岛素、术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高(P<

0.05),而长期运动可降低发生异时性腺瘤的风险(P<0.05)。以上述单因素 Cox 回归分析中差异有统计学意义的变量为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,年龄大于或等于 60 岁,长期吸烟,合并高血压,长期使用胰岛素、术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高(P<0.05),见表 2、3。

2.4 结直肠癌切除术后患者肿瘤相关因素与患者异时性腺瘤的 Cox 回归分析 以结直肠癌切除术后患者是否发生异时性腺瘤为因变量(赋值:未发生异时性腺瘤=0,发生异时性腺瘤=1),中低分化程度、位于右半结肠、存在同时性腺瘤及存在同时性高级别上皮内瘤变为自变量,进行单因素 Cox 回归分析。结果显示,原发腺瘤为中低分化、存在同时性腺瘤及存在同时性高级别上皮内瘤变的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高(P<0.05)。以上述单因素 Cox 回归分析中有统计学意义的变量为自变量,进行多因素 Cox 回归分析。结果显示,原发腺瘤为中低分化、存在同时性高级别上皮内瘤变的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高(P<0.01),见表 2、3。

表 2 结直肠癌切除术后患者发生异时性腺瘤的单因素 Cox 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
代谢相关因素						
年龄大于或等于 60 岁	0.944	0.328	8.311	2.57	1.35~4.89	0.004
男性	0.268	0.324	0.684	1.31	0.69~2.47	0.408
BMI \geq 25 kg/m ²	1.637	0.482	11.544	5.14	2.00~13.21	0.001
长期饮酒	0.204	0.342	0.355	1.23	0.63~2.40	0.551
长期吸烟	0.881	0.336	6.879	2.41	1.25~4.66	0.009
合并高血压	1.563	0.350	19.909	4.77	2.40~9.49	<0.001
合并糖尿病	1.691	0.342	24.457	5.43	2.78~10.60	<0.001
服用抗血小板药物	0.696	0.337	4.260	2.01	1.04~3.88	0.039
长期使用胰岛素	1.180	0.333	12.580	3.26	1.70~16.25	<0.001
长期运动	1.396	0.602	5.375	0.25	0.08~0.81	0.020
术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年	2.092	0.421	24.721	8.10	3.55~18.48	<0.001
肿瘤相关因素						
中低分化腺瘤	1.100	0.357	9.511	3.00	1.49~6.04	0.002
右半结肠腺瘤	0.403	0.322	1.566	1.50	0.80~2.81	0.211
存在同时性腺瘤	0.853	0.324	6.945	2.35	1.24~4.43	0.008
存在同时性高级别上皮内瘤变	1.742	0.336	26.925	5.71	2.96~11.02	<0.001

表 3 结直肠癌切除术后患者发生异时性腺瘤的多因素 Cox 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
代谢相关因素						
年龄大于或等于 60 岁	0.927	0.435	4.534	2.53	1.08~5.93	0.033
BMI \geq 25 kg/m ²	0.081	0.547	0.022	0.92	0.32~2.69	0.882
长期吸烟	0.862	0.382	5.098	2.37	1.12~5.01	0.024
合并高血压	1.689	0.462	13.370	5.42	2.19~13.40	<0.001
合并糖尿病	1.053	0.541	3.787	2.87	0.99~8.29	0.052
服用抗血小板药物	0.373	0.406	0.844	1.45	0.66~3.22	0.358
长期使用胰岛素	1.003	0.442	5.159	2.73	1.15~6.48	0.023
长期运动	0.988	0.640	2.384	0.37	0.11~1.31	0.123
术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年	1.660	0.537	9.546	5.26	1.84~15.08	0.002
肿瘤相关因素						
中低分化腺瘤	0.907	0.370	6.027	2.48	1.20~5.11	0.014
存在同时性腺瘤	0.126	0.483	0.068	1.14	0.44~2.93	0.794
存在同时性高级别上皮内瘤变	1.472	0.370	8.562	4.36	1.63~11.69	0.003

3 讨 论

本研究发 现结直肠癌术后患者年龄大于或等于 60 岁,长期吸烟,合并高血压病,长期使用胰岛素、术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年,其结直肠腺瘤复发的风险明显升高($P < 0.05$)。原发腺瘤为中低分化、原发腺瘤同时存在高级别上皮内瘤变的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高($P < 0.05$)。

本研究结直肠癌术后患者异时性腺瘤发生率为

35.8%,高于 LAM 等^[4]的 25.5%,这可能与本研究纳入指征严格有关。笔者发现随着年龄的增长,异时性腺瘤发生的可能性随之升高,老年患者更容易发生结直肠异时性腺瘤的现象可能与其机体免疫力下降有关^[5]。吸烟引起结直肠上皮细胞基因变异积累,促进腺瘤的发生、发展,和上述结果相似,发现结直肠癌切除术后的长期吸烟的患者其发生异时性腺瘤的风险明显升高,因此对于上述患者,鼓励其戒烟会降低

腺瘤复发风险^[6]。结直肠癌切除术后患者若合并有高血压,其发生异时性腺瘤的风险明显增加,这和 LIN 等^[7]研究相似。目前尚不清楚高血压在结直肠腺瘤复发中的具体机制,可能与高血压患者机体存在较高浓度的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)有关,IGF-1 促进结直肠腺瘤的发生和复发,这些都需要进一步研究阐明^[8-9]。本研究发现结直肠癌切除术后患者如果长期使用胰岛素,其异时性腺瘤的发生风险明显升高,可能与上述患者体内存在高胰岛素血症及胰岛素样生长因子增加进而促进结直肠腺瘤的发生有关^[10]。笔者发现结直肠癌切除术后首次肠镜检查间隔时间大于 1 年的患者发生异时性腺瘤的风险明显增加,这和 LAM 等^[4]的研究结果相似,故应缩短术后结肠镜检查间隔。TANIGUCHI 等^[3]发现结直肠腺瘤切除后的患者其原发腺瘤分化程度越低,术后腺瘤复发的风险就明显增加。而 PATEL 等^[11]发现原发腺瘤存在同时性腺瘤的患者术后腺瘤复发的风险就明显增加,和上述研究相似,笔者也发现原发腺瘤为中低分化、原发腺瘤同时存在高级别上皮内瘤变的患者发生异时性腺瘤的风险明显升高,可能原因是结肠癌患者本身存在肿瘤易感基因,行结直肠癌切除术后仍易于发生结直肠肿瘤病变^[3,11-13]。因此应缩短肠镜检查间隔时间,提高肠镜检查质量,降低异时性结直肠腺瘤发生的风险。

因本研究为回顾性队列研究,故研究结果需要得到前瞻性研究的进一步证实。另外本研究存在少数结直肠癌患者行肠镜检查时漏诊腺瘤的病例,可能会影响对危险因素的判定。

综上所述,本研究发现具有代谢相关危险因素(长期吸烟、高血压、长期使用胰岛素)和肿瘤相关危险因素(原发结直肠癌为中低分化、原发结直肠癌伴有同时性高级别上皮内瘤变腺瘤)的结直肠癌切除术后患者异时性结直肠腺瘤的发生风险明显增加,具有上述危险因素的结直肠癌切除术后患者应在术后进行高频次结直肠镜检查。

参考文献

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[2] YUN G Y, MOON H S, KWON I S, et al. Left-sided colectomy: one of the important risk factors of metachro-

nous colorectal adenoma after colectomy for colon cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(4): 1052-1061.

- [3] TANIGUCHI L, HIGURASHI T, UCHIYAMA T, et al. Metabolic factors accelerate colorectal adenoma recurrence[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(1): 187-187.
- [4] LAM Y F, SETO W K, TONG T, et al. Rates of metachronous adenoma after curative resection for left-sided or right-sided colon cancer[J]. *Intest Res*, 2018, 16(4): 619-627.
- [5] 李光春, 司志雯, 吴洪磊, 等. 大肠腺瘤性息肉经内镜切除后高发人群的筛查[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(3): 92-95.
- [6] BOTTERI E, IODICE S, RAIMONDI S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 388-395.
- [7] LIN C C, HUANG K W, LUO J C, et al. Hypertension is an important predictor of recurrent colorectal adenoma after screening colonoscopy with adenoma polypectomy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2014, 77(10): 508-512.
- [8] 方正美, 姚应水. 原发性高血压与胰岛素样生长因子 1 关系的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1437-1440.
- [9] JANI A K, OSET P, TALAR-WOJNAROWSKA R, et al. Insulin, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 serum concentrations in patients with adenomatous colon polyps[J]. *Prz Gastroenterol*, 2013, 8(5): 308-314.
- [10] MANSOURIAN M, KARIMI R, VASEGHI G. Different effects of metformin and insulin on primary and secondary chemoprevention of colorectal adenoma in diabetes type 2: traditional and bayesian Meta-analysis[J]. *EXCLI J*, 2018, 17: 45-56.
- [11] PATEL A, WILLIAMS N, PARSONS N, et al. Risk factors for metachronous adenoma in the residual colon of patients undergoing curative surgery for colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(11): 1609-1616.
- [12] MARQUES-ANTUNES J, LIBANIO D, GONCALVES P A, et al. Incidence and predictors of adenoma after surgery for colorectal cancer[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29(8): 932-938.
- [13] SOLAKOGLU T, KOSEOGLU H, OZER SARI S, et al. Role of baseline adenoma characteristics for adenoma recurrence in patients with high-risk adenoma[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(5): 1416-1424.