



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(2):190-194.

·胆道肿瘤专题研究·

胆囊癌发病相关危险因素分析

徐建庆^{1,2}, 陈晨¹, 宋虎伟¹, 耿西林³, 赵亚玲⁴, 王林¹, 耿智敏¹

(1. 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科, 陕西 西安 710061; 2. 西安高新医院 普通外科, 陕西 西安 710075; 3. 陕西省人民医院 肝胆外科, 陕西 西安 710061; 4. 西安交通大学医学部公共卫生学院 统计系, 陕西 西安 710061)

摘要

目的: 探讨胆囊癌发病的相关危险因素, 为有效预防和控制胆囊癌的发生提供理论依据。

方法: 回顾性分析 2008 年 1 月—2013 年 3 月西安交通大学第一附属医院肝胆外科收治的 802 例胆囊癌患者资料, 并以同期收治的 815 例非胆囊癌患者(排除与研究变量有明显相关的人群及病种)为对照, 采用病例对照研究方法, 分析胆囊癌发病相关危险因素分析。

结果: 经单因素分析选择自变量后, 再行 Logistic 多因素分析, 结果显示, 年龄(50~70岁)、职业(农民)、体质量指数(≥ 27)、生育次数(≥ 3 次)、绝经年龄(>50 岁)、血型(A型)、胆囊结石及慢性胆囊炎病史是胆囊癌发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。

结论: 以上因素可供临床结合具体病例参考, 以利于胆囊癌的早期发现及早期治疗。

关键词

胆囊肿瘤 / 预防与控制; 危险因素; 病例对照研究

中图分类号: R735.8

Analysis of relevant factors in pathogenesis of gallbladder cancer

XU Jianqing^{1,2}, CHEN Chen¹, SONG Huwei¹, GENG Xilin³, ZHAO Yaling⁴, WANG Lin¹, GENG Zhimin¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital, Medical College, Xian Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Department of General Surgery, Xian Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710068, China; 4. Department of Statistics, School of Public Health, Xian Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract

Objective: To determine the relevant factors in pathogenesis of gallbladder cancer, so as to provide a theoretical reference for preventing and controlling the development of this disease.

Methods: The clinical records of 802 patients with gallbladder cancer (gallbladder cancer group) admitted to the Department of hepatobiliary surgery, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xian Jiaotong University from February 2008 to March 2013 were reviewed, and 815 non-gallbladder cancer patients (excluding the population and diseases that had obvious relevance to the studied variables) admitted during the same period served as control. Using a case-control design, the relevant risk factors for gallbladder cancer were analyzed.

Results: After independent variable assessment by univariate analysis, multivariate Logistic regression was conducted and the results demonstrated that age (50-70), occupation (farmer), body mass index (≥ 27), gestational number (≥ 3), age of menopause (>50), blood type (type A), history of

基金项目: 陕西省科学技术厅科技攻关项目资助(2014K11-03-03-12), 陕西省科学技术厅国际合作科技攻关资助项目(2414KW23-01)。

收稿日期: 2014-10-10; **修订日期:** 2015-01-23。

作者简介: 徐建庆, 西安交通大学医学院第一附属医院主治医师 / 西安高新医院主治医师, 主要从事肝胆肿瘤方面的研究。

通信作者: 耿智敏, Email: gengzhimin@mail.xjtu.edu.cn

cholelithiasis and chronic cholecystitis were the independent risk factors for the occurrence of gallbladder cancer (all $P < 0.05$).

Conclusion: The above factors may provide reference for the specific case in clinical practice, and facilitate early detection and therapy of gallbladder cancer.

Key words Gallbladder Neoplasms/Prevention & Control; Risk Factors; Case-Control Studies

CLC number: R735.8

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤,恶性程度极高,早期诊断困难,手术切除率低,预后极差,5年生存率不足5%^[1]。因此,研究胆囊癌的相关危险因素对该病的筛查和预防有重要的意义。本研究旨在分析及探讨胆囊癌发病的相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科2008年1月—2013年3月收治的胆囊癌患者为病例组,共802例,其中男252例,女550例;年龄27~92岁,平均年龄(63 ± 11)岁。随机抽取同期本院收治的非胆囊癌患者为对照组(对照组的纳入标准为除胆囊癌以外的所有西安交通大学第一附属医院2008年1月—2013年3月就诊的住院患者,排除标准为与研究变量有明显相关的人群及病种,如儿科因年龄引起的偏倚,妇科因性别引起的偏倚等),进行病例对照研究。对照病例共815例,其中男408例,女407例;年龄14~85岁,平均年龄(53 ± 14)岁。

1.2 方法

采用统一制作的调查表收集病例组和对照组患者的性别、年龄、职业、体质量指数、吸烟史、月经史、生育史、家族史、血型、慢性胆囊炎和胆囊结石病史等研究指标。

1.3 统计学处理

应用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,先采用 χ^2 检验,对相关危险因素进行单因素分析,对差异有统计学意义的因素再采用多因素Logistic回归方程进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

胆囊癌组与对照组比较,在性别、年龄、职业、体质量指数、吸烟史、生育次数、初潮年龄、绝经年龄、累积行经时间、胆囊结石、慢性胆囊炎病史、血型方面,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),在高血压、冠心病、乙肝、肿瘤家族史及胆囊息肉方面,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表1)。

2.2 胆囊癌组的发病危险因素

以性别、年龄、职业、体质量指数、吸烟史、生育次数、绝经年龄、行经时间、糖尿病、血型、慢性胆囊炎及胆囊结石病史等因素为自变量,是否患胆囊癌为因变量,进行多因素非条件Logistic回归,结果显示:年龄在50~70岁、农民、体质量指数 ≥ 27.0 、生育次数 ≥ 3 次、绝经年龄 > 50 岁、A型血、慢性胆囊炎及胆囊结石病史是影响胆囊癌发病的独立危险因素,OR值分别为1.51、1.97、2.98、0.12、1.87、15.07、28.63、56.18(均 $P < 0.05$);而性别、吸烟史、行经时间、糖尿病非胆囊癌发病独立因素(均 $P > 0.05$) (表2)。

2.3 胆囊癌组胆囊结石的大小与病程

胆囊癌组结石大小在 ≤ 1 cm、 $> 1 \sim 2$ cm、 $> 2 \sim 3$ cm、 $> 3 \sim 4$ cm、 > 4 cm中,分别占19.0% (91/478)、39.5% (189/478)、36.1% (172/478)、2.5% (12/478)、2.9% (14/478);结石病程在 ≤ 3 年、 $> 3 \sim 5$ 年、 $> 5 \sim 10$ 年、 > 10 年中,分别为占49.5% (237/478)、23.2% (111/478)、15.5% (74/478)、11.7% (56/478);即胆囊癌组结石直径在1~3 cm之间者占75.6%,结石病史 < 5 年者占72.7%,因此这一范围内患者应给予足够重视。

表 1 胆囊癌发病因素的单因素分析 [n (%)]

Table 1 Univariate analysis of factors in pathogenesis of gallbladder cancer [n (%)]

变量	胆囊癌组 (n=802)	对照组 (n=815)	χ^2	P
性别				
男	252 (31.4)	408 (50.1)	58.14	<0.001
女	550 (68.6)	407 (49.9)		
年龄 (岁)				
≤ 50	101 (12.6)	317 (38.9)	191.22	<0.001
51~60	211 (26.3)	231 (28.3)		
61~70	292 (36.4)	183 (22.5)		
≥ 71	198 (24.7)	84 (10.3)		
职业				
工人	154 (19.2)	99 (12.3)	74.93	<0.001
农民	367 (45.8)	478 (58.7)		
干部	70 (8.7)	28 (3.4)		
职员	30 (3.7)	10 (1.2)		
退休	77 (9.6)	116 (14.2)		
其他	117 (14.6)	71 (8.7)		
体质量指数				
<24	227 (28.3)	260 (31.9)	15.31	0.044
24~<27	71 (8.9)	69 (8.5)		
≥ 27	95 (11.8)	51 (6.3)		
有吸烟史	122 (15.2)	177 (21.7)	11.31	0.003
生育次数				
1	55 (6.9)	144 (17.7)	99.42	0.042
2	152 (19.0)	139 (17.1)		
≥ 3	254 (31.7)	105 (12.9)		
初潮年龄 (岁)				
≤ 13	78 (9.7)	119 (14.6)	46.27	0.036
14	65 (8.1)	60 (7.4)		
15	214 (26.7)	108 (13.3)		
16	33 (4.1)	51 (6.4)		
≥ 17	25 (3.1)	33 (4.0)		
绝经年龄 (岁)				
≤ 45	70 (8.7)	50 (6.1)	12.72	0.023
>45~50	201 (25)	104 (12.8)		
≥ 51	100 (12.5)	100 (12.3)		
行经时间 (年)				
≤ 30	56 (7.0)	121 (14.8)	48.59	0.007
>31~<35	241 (30.0)	152 (18.7)		
≥ 35	146 (18.2)	94 (11.5)		
有胆囊结石	478 (59.6)	45 (5.5)	540.24	<0.001
有慢性胆囊炎	30 (3.7)	5 (0.6)	18.67	<0.001
有高血压	143 (17.8)	155 (19.0)	0.37	0.538
有糖尿病	59 (7.4)	39 (4.8)	4.69	0.032
有冠心病	20 (2.5)	22 (2.7)	0.68	0.795
有乙肝	20 (2.5)	28 (3.4)	1.24	0.265
有胆囊息肉	10 (1.2)	11 (1.3)	0.03	0.853
有肿瘤家族史	13 (1.6)	21 (2.6)	1.79	0.182
血型				
A	196 (24.4)	230 (28.2)	23.42	<0.001
B	255 (31.8)	264 (32.3)		
AB	74 (9.2)	79 (9.7)		
O	172 (21.4)	97 (11.9)		

表 2 胆囊癌发病因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of factors in pathogenesis of gallbladder cancer

变量	OR (95% CI)	P
性别		
男	1.00 (参照组)	0.060
女	0.69 (0.54~0.90)	
年龄组 (岁)		
≤ 50	1.00 (参照组)	<0.001
51~60	1.22 (0.14~0.36)	
60~70	1.51 (0.33~0.80)	
≥ 71	1.96 (0.63~1.46)	
职业		
工人	1.00 (参照组)	0.004
农民	1.97 (1.23~3.16)	
干部	0.79 (0.38~1.63)	
职员	0.91 (0.32~2.57)	
退休	1.66 (0.93~2.98)	
其他	1.68 (0.52~0.97)	
体质量指数		
<24	1.00 (参照组)	0.053
24.1~26.9	2.77 (1.40~5.49)	
≥ 27	2.98 (1.01~4.96)	
生育次数		
1	1.00 (参照组)	0.113
2	0.10 (0.17~1.16)	
≥ 3	0.12 (0.05~0.30)	
绝经年龄 (岁)		
≤ 45	1.00 (参照组)	0.053
>45~<50	1.69 (1.46~1.95)	
≥ 50	1.87 (1.78~2.34)	
慢性胆囊炎		
无	1.00 (参照组)	<0.001
有	28.63 (4.97~164.82)	
胆囊结石		
无	1.00 (参照组)	<0.001
有	56.18 (30.03~105.1)	
血型		
B	1.00 (参照组)	<0.001
A	15.07 (7.26~31.23)	
AB	1.23 (0.86~1.76)	
O	1.47 (0.89~2.42)	
吸烟史		
无	1.00 (参照组)	0.121
有	0.89 (0.64~1.23)	
糖尿病		
无	1.00 (参照组)	0.068
有	0.78 (0.57~1.56)	
行经时间 (年)		
≥ 35	1.00 (参照组)	0.063
>30~<35	0.48 (0.29~0.79)	
≤ 30 年	1.83 (1.10~3.06)	

3 讨论

胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤之一，有资料^[2]显示，胆囊癌发病率在消化系统恶性肿瘤

中约占第6位,并且有逐年升高的趋势。由于胆囊癌起病隐匿,据统计早期胆囊癌的诊断中,诊断与病理检查符合率仅为23%,主要与胆囊恶性病变的早期与良性疾病病变差异无特殊性有关^[3-5],早期症状常常被掩盖,就诊时往往已属晚期。石景森^[6]临床研究表明894例胆囊癌中80%以上的中晚期患者,手术根治机率不高。因此了解胆囊癌的危险因素,加强预防,对减少胆囊癌的发生及其危害尤为重要。本研究结果显示,年龄50~70岁、农民、生育次数 ≥ 3 次、绝经年龄 >50 岁、体质量指数 ≥ 27.0 、A型血型、慢性胆囊炎及胆囊结石病史是影响胆囊癌发病的独立危险因素,具体探讨如下。

目前有关职业、年龄、慢性胆囊炎及胆囊结石病史与胆囊癌的危险因素已被广泛接受并得到验证。邹声泉等^[7]报道我国原发性胆囊癌职业分布特点为农民占51%,工人占25%,干部占17%,其他占7%,其中以农民为主。我国大陆原发性胆囊癌的发病年龄分布在25~87岁,平均57岁,50岁以上者占70%~80%,发病高峰年龄段为50~70岁,尤以60岁左右居多,与本研究结果相符。值得进一步探讨的是目前业界普遍认为结石直径 >3 cm、病程长达10年的胆囊结石是胆囊癌发病的高危险因素,但我院资料显示,胆囊癌组结石直径在1~3 cm之间者占75.6%,结石病史 <5 年者占72.7%,因此这一范围内患者应给予足够重视。由于此次研究非胆囊癌胆囊结石患者为排除标准,未进行数据统计,因此无法对胆囊癌组胆囊结石的大小及病程与非胆囊癌胆囊结石患者的数据进行统计学比较,在今后的研究中还需进一步完善。

在我国原发胆囊癌男女比一般为1:3~1:4,女性明显高于男性^[8-9]。Pandey等^[10]研究发现女性的多孕多产可明显增加患胆囊癌的风险,可能与妊娠期间女性体内的孕激素和内源性雌激素水平增高有关。本研究结果显示,女性生育次数 ≥ 3 次及绝经年龄 >50 岁为胆囊癌独立危险因素。大量研究表明,雌激素致癌的可能机制有以下几种情况^[11-13]:(1)雌激素可能转变为低浓度致癌复合物。(2)雌激素可能增加体内有致癌作用的药物浓度。(3)雌激素受体本身可成为致癌物质的载体。(4)雌激素-雌激素受体(estrogen-estrogen

receptor, E-ER)复合物加速有丝分裂,促进癌细胞的生长。(5)雌激素可通过增加胆固醇合成限速酶HMG-CoA还原酶活性,加速胆固醇内源性合成。(6)雌激素有助于形成结石。(7)怀孕时体内雌激素和孕激素水平升高会引起胆道平滑肌松弛,造成胆囊容积增大而增加胆汁中胆固醇分泌,增加胆囊癌的患病风险。

目前超重及肥胖人口在快速增加,近年来国内外对体质量指数与肿瘤的关系研究较多,Renehan等^[14]研究人员收集整理了524万名16岁以上英国人的病历资料,并对他们进行了平均7.5年的跟踪调查,结果发现有10种癌症患病风险与体质量指数明显相关,其中体质量指数每增加5,胆囊癌的患病风险增加31%。本研究结果显示,体质量指数 ≥ 2.98 是胆囊癌独立危险因素(OR=2.98),因此本研究推测超重患者胆汁中胆固醇的高饱和度易形成结石及体内雌激素水平增高与胆囊癌有关。

血型是人体一种非常稳定的遗传标记,目前已被人类发现的血型系统有30多种,其中最常用的是ABO血型系统。国内外近年来有关恶性肿瘤与ABO血型关系的报道较多^[15-18],目前研究认为A型血型人群胃癌的发生风险明显高于其他血型^[19],这一观点已被业界所承认。本研究显示,A型血型患者较其它血型人患胆囊癌的机会明显增加(OR=15.07, $P<0.05$)。发生机理目前推断由于某些肿瘤组织(胆囊癌、胃癌等)表达一种Forssmann抗原^[20],其结构与A抗原非常相似,同时正是由于结构的相似性,体内B抗体进而诱发某些组织细胞表达Forssmann抗原,因此具有A抗原者其身体对肿瘤的免疫能力相对下降,从而导致易罹患一些恶性肿瘤。综上所述,ABO血型与恶性肿瘤的发生具有一定的相关性,尤其与消化道恶性肿瘤的相关性最高。但众所周知恶性肿瘤的发生还与多种其他因素有关,如地域、生活习惯及饮食种类等。另由于本次研究的样本量、区域的局限及病种的单一性,胆囊癌与血型的关系及生物学机制,有待于今后大样本、多中心的进一步研究。

综上所述,年龄50~70岁、农民、体质量指数 >27.0 、生育次数 ≥ 3 次、绝经年龄 >50 岁、A型血型、慢性胆囊炎及胆囊结石病史,是影响胆囊癌

发病的独立危险因素，对于有危险因素者，应该定期复查，以期早发现、早治疗，胆囊结石患者应手术治疗，以防胆囊癌变的发生。

参考文献

- [1] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer[J]. Gut Liver, 2012, 6(2):172-187.
- [2] Witjes CD, van den Akker SA, Visser O, et al. Gallbladder cancer in the netherlands: incidence, treatment and survival patterns since 1989[J]. Dig Surg, 2012, 29(2):92-98.
- [3] 何本振, 夏国园, 江珍珍, 等. 胆囊内罕见胆泥块误诊胆囊占位性病变1例[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(15):2890.
- [4] Beck Z, Brown BK, Matyas GR, et al. Infection of human peripheral blood mononuclear cells by erythrocyte-bound HIV-1: effects of antibodies and complement[J]. Virology, 2011, 412(2):441-447.
- [5] 谢晓华, 徐辉雄, 谢晓燕, 等. 超声造影新技术对胆囊良恶性疾病的鉴别诊断价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(9):641-644.
- [6] 石景森. 努力提高胆囊癌的诊治水平[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(8):561-563.
- [7] 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1):43-46.
- [8] 陈宗静, 施红旗, 宋其同, 等. 45 例胆囊癌的临床诊治分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(6):475-476.
- [9] Zhang LF, Hou CS, Liu JY, et al. Strategies for diagnosis of xanthogranulomatous cholecystitis masquerading as gallbladder cancer[J]. Chin Med J(Engl), 2012, 125(1):109-113.
- [10] Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer[J]. Eur J Cancer Prev, 2003, 12(4):269-272.
- [11] Meng H, Wang X, Fong Y, et al. Outcomes of radical surgery for gallbladder cancer patients with lymphatic metastases[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(8):992-998.
- [12] Brown KM, Geller DA. Porcelain gallbladder and risk of gallbladder cancer[J]. Arch Surg, 2011, 146(10):1148.
- [13] 吴庆华, 莫菱蔚, 张睿, 等. 意外胆囊癌临床治疗预后多因素对照分析[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(11):812-815.
- [14] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(9612):569-578.
- [15] Urun Y, Utkan G, Cangir AK, et al. Association of ABO blood group and risk of lung cancer in a multicenter study in Turkey[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5):2801-2803.
- [16] Poole EM, Gates MA, High BA, et al. ABO blood group and risk of epithelial ovarian cancer within the Ovarian Cancer Association Consortium[J]. Cancer Causes Control, 2012, 23(11):1805-1810.
- [17] Gates MA, Wolpin BM, Cramer DW, et al. ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2011, 128(2):482-486.
- [18] Pelzer U, Klein F, Bahra M, et al. Blood group determinates incidence for pancreatic cancer in Germany[J]. Front Physiol, 2013, 4:118.
- [19] Risch HA, Lu L, Wang J, et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer: a study in Shanghai and meta-analysis[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(12):1326-1337.
- [20] 杨文奇, 程越, 孟翔凌, 等. 胆囊结石及胆囊癌与ABO血型相关性研究[J]. 消化外科, 2002, 1(3):206-207.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 徐建庆, 陈晨, 宋虎伟, 等. 胆囊癌发病相关危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(2):190-194. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007

Cite this article as: XU JQ, CHEN C, SONG HW, et al. Analysis of relevant factors in pathogenesis of gallbladder cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(2):190-194. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.02.007