doi:10.11659/jjssx.05E016005

无症状胆囊结石预后影响因素分析

蔡 飞,金 亮,李 琪,陈 骞,张 怀,张示杰 (石河子大学第一附属医院肝胆外科,新疆 石河子 832000)

[摘 要] **目的** 研究无症状胆囊结石患者预后情况并分析预后的影响因素。**方法** 收集石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科门诊自2013年12月至2016年3月诊断为无症状胆囊结石的227例患者的临床资料,对无症状胆囊结石患者进行随访问卷调查,最终纳入分析192例,其中57例患者出现临床症状为症状组,135例患者未出现临床症状为无症状组。对影响2组患者预后的因素进行单因素和多元Logistic回归分析。**结果** 单因素分析显示2组结石数量、结石大小、糖尿病、高脂饮食、体重指数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步行Logistic回归分析发现多发结石、结石直径大于等于1 cm、糖尿病是无症状胆囊结石预后的主要危险因素。**结论** 多发结石、结石直径大于等于1 cm、糖尿病、高脂饮食、肥胖可能是影响无症状胆囊结石预后的主要因素。

[关键词] 无症状胆囊结石;预后;logistic模型;影响因素
[中图分类号] R657.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-06-21

Analysis on influence factors of asymptomatic cholecystolithiasis prognosis

CAI Fei, JIN Liang, LI Qi, CHEN Qian, ZHANG Huai, ZHANG Shi-Jie (Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Shihezi University, Shihezi Xinjiang 832000, China)

[基金项目] 新疆生产建设兵团科技计划(2013AB026);国家科技支撑计划(2013BAI05B05)
[通信作者] 张示杰,E-mail:zls-zh@tom.com

[13] Villadsen A, Overgaard S, Holsgaard-Larsen A, et al. Postoperative effects of neuromuscular exercise prior to hip or knee arthroplasty: a randomised controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(6): 1130-1137. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203135.

[14] Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? [J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(6): 568-573. doi:10.1016/j.jbspin.2013.09.007.

[15] Gage MJ, Schwarzkopf R, Abrouk M, et al. Impact of metabolic syndrome on perioperative complication rates after total joint arthroplasty surgery[J]. J Arthroplasty, 2014, 29(9): 1842-1845. doi:10.1016/j.arth.2014.04.009.

[16] Rajamäki TJ, Jämsen E, Puolakka PA, et al. Diabetes is associated with persistent pain after hip and knee replacement[J]. Acta Orthop, 2015, 86(5): 586-593. doi:10.3109/17453674.2015.1044389.

[17] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2450-2461.

[18] Nowatzky J, Howard R, Pillinger MH, et al. The role of uric acid and other crystals in osteoarthritis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(2): 142-148. doi:10.1007/s11926-010-0091-4.

[19] Leung YY, Thumboo J, Wong BS, et al. Colchicine effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2015, 16: 200. doi:10.1186/s13063-015-0726-x.

[20] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Tschopp J Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(7081): 237-241.

[21] Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19901. doi:10.1371/journal.pone.0019901.

[22] Huang C, Niu K, Kobayashi Y, et al. An inverted J-shaped association of serum uric acid with muscle strength among Japanese adult men: a cross-sectional study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2013, 14: 258. doi:10.1186/1471-2474-14-258.

[23] Kemmler W, Teschler M, Goisser S, et al. Prevalence of sarcopenia in Germany and the corresponding effect of osteoarthritis in females 70 years and older living in the community: results of the FORMoSA study[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 1565-1573. doi:10.2147/CIA.S89585. eCollection 2015.

[24] Ruhdorfer A, Wirth W, Eckstein F. Relationship between isometric thigh muscle strength and minimum clinically important differences in knee function in osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(4): 509-518. doi:10.1002/acr.22488.

[25] Fang WH, Huang GS, Chang HF, et al. Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis[J]. BMJ Open, 2015, 5(9): e008542. doi:10.1136/bmjopen-2015-008542.

[26] Kastner N, Aigner BA, Meikl T, et al. Gender-specific outcome after implantation of low-contact-stress mobile-bearing total knee arthroplasty with a minimum follow-up of ten years[J]. Int Orthop, 2014, 38(12): 2489-2493. doi:10.1007/s00264-014-2453-4.

(编辑:魏 源)

Abstract: **Objective** To study the prognosis of patients with asymptomatic gallstones and explore prognostic factors. **Methods** The clinical data of 227 patients with asymptomatic gallstones in the First Affiliated Hospital of Shihezi University from December 2013 to March 2016 were collected. All patients were followed with questionnaire, finally 192 cases were had been enrolled, of which 57 cases with clinical symptoms were symptom group and 135 cases with no clinical symptons were asymptomatic group. The prognostic factors were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. **Results** Univariate analysis showed that there were statistically significant difference in the number of stones, stone size, diabetes, high fat diet and body mass index between the two groups ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis showed that multiple stones, stone diameter ≥1 cm, diabetes were the major risk factors for prognosis in asymptomatic gallstones. **Conclusion** Multiple gallbladder stones, stone diameter ≥1 cm, diabetes, high fat diet and obesity may be the major prognostic factors for patients with asymptomatic gallstones.

Keywords: asymptomatic gallstones; prognosis; Logistic model; influencial factors

随着人们生活水平不断提高、饮食结构发生改变、健康普查广泛开展,无症状胆囊结石的检出率逐年增高,有文献报道称其占胆囊结石的总比例已高达50%[1]。无症状性胆囊结石是指人体未出现胆囊结石不适症状,且肝内外胆管均未发现结石者,然而通过B超等辅助检查证实存在的胆囊结石[2]。无症状胆囊结石预后及影响因素是近几年医学界关心的问题,但临床上对于无症胆囊结石的处理仍没有统一意见。本研究分析我院近3年的无症状胆囊结石患者临床病例资料,观察患者预后情况,分析影响预后的因素,为无症状胆囊结石临床合理适时干预提供一定的参考,现分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取石河子大学医学院第一附属医院肝胆外科门诊自2013年12月到2016年3月诊断为无症状胆囊结石的227例患者进行随访。随访10~26个月。随访中失访19例,预防性胆囊切除16例,最终共192例患者符合筛选条件进入本研究。其中男99例,女93例,年龄16~86岁,平均(48.60±12.94)岁。纳入标准:①经B超等常规影像学检查临床诊断为无症状胆囊结石;②具有详细联系方式及地址。排除标准:①已出现上腹痛、恶心、呕吐等胆囊结石症状及并发胆管炎胆源性胰腺炎等并发症的病例;②诊断胆囊癌或高度怀疑胆囊癌者(恶病质患者);③随访中死亡、失访的病例;④预防性胆囊切除患者;⑤合并胆囊息肉者。

1.2 方法

自制《无症状胆囊结石随访表》,对无症状胆囊结石患者进行全面完整的资料收集。根据纳入标准纳入病例,随访出现症状及并发症的情况。将随访过程中出现胆绞痛等症状或急性胆囊炎、胆管梗阻、胰腺炎等并发症的患者纳入症状组,未出现症状的患者纳入无症状组。随访内容及观测指标包括性别、年龄、民族、吸烟、饮酒、高脂饮食、糖尿病、体质指数、结石数量、结石大小等。在随访期间,对确诊无症状胆囊结石的患者建议6个月或1年进行1次B超复查,有条件者定期随诊。随访人员对患者每3个月电话随访1次。

1.3 统计学处理

统一对合格的无症状胆囊结石随访表采用Epidata进行双录入并检错,应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计数资料比较采用χ^2检验,并对其进行多因素Logistic回归分析,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

本研究对192例无症状胆囊结石患者随访调查发现,57例出现胆绞痛等症状或并发症,占29.7%。135例无症状胆囊结石患者无明显自觉症状,占71.3%。

2.1 单因素比较

2组患者体重指数(BMI)、高脂饮食、糖尿病、结石数量、结石大小比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。胆囊多发结石、结石直径大于等于1 cm、糖尿病、体重指数大于等于28 kg/m^2、高脂饮食可能是影响无症状胆囊结石预后(出现临床症状或并发症)的单因素,见表1。

2.2 多因素Logistic回归分析

将单因素比较差异有统计学意义的因素纳入Logistic回归分析,结石大小、结石数量、糖尿病入选Logistic回归方程。多因素Logistic回归分析提示胆囊多发结石、结石直径大于等于1 cm、糖尿病史与无症状胆囊结石关系密切。其回归方程为:出现症状或并发症=1.124×糖尿病史+1.513×结石数量+1.628×结石大小-1.528,见表2。

表 1 2 组患者无症状胆囊结石预后影响的单因素比较[例(%)]

	项目	*n*	症状组	无症状组	χ^2	*P*	*OR*	*OR*95% *CI*
性别	男	99	31(54.39)	68(50.37)	0.259	0.611	1.175	0.631~2.186
	女	93	26(45.61)	67(49.63)				
年龄	≥50 岁	104	32(56.14)	72(53.33)	0.127	0.721	1.120	0.601~2.088
	<50 岁	88	25(43.86)	63(46.67)				
民族	少数民族	33	11(19.30)	22(16.30)	0.254	0.614	1.228	0.551~2.736
	汉族	159	46(80.70)	113(83.70)				
BMI	≥28 kg/m^2	66	31(54.39)	35(25.93)	14.390	0.000	3.407	1.782~6.512
	<28 kg/m^2	126	26(45.61)	100(74.07)				
吸烟	吸烟	48	16(28.07)	32(23.70)	0.373	0.541	1.244	0.617~2.508
	不吸烟	143	41(71.93)	103(76.30)				
饮酒	饮酒	55	19(33.30)	36(26.67)	0.871	0.351	1.375	0.704~2.687
	不饮酒	137	38(66.67)	99(73.33)				
高脂饮食	有	66	27(47.37)	39(28.89)	6.067	0.014	2.215	1.169~4.199
	无	126	30(52.63)	96(71.11)				
糖尿病	有	33	15(26.23)	18(13.33)	4.746	0.029	2.321	1.074~5.017
	无	159	42(73.68)	117(86.67)				
结石数量	多发	72	28(49.12)	44(32.59)	4.673	0.031	1.997	1.062~3.756
	单发	120	29(50.88)	91(67.41)				
结石大小	≥1 cm	65	25(43.86)	40(29.63)	4.488	0.034	1.994	1.048~3.796
	<1 cm	127	32(56.14)	95(70.37)				

表 2 无症状胆囊结石预后多因素 logistic 回归分析

变量	β	*SE*	χ^2	*P*	*OR*	*OR* 95% *CI*
糖尿病	1.124	0.252	7.149	0.001	3.581	1.881~7.212
结石数量	1.513	0.672	4.897	0.013	2.081	1.274~3.986
结石大小	1.628	0.529	5.023	0.026	2.136	1.357~4.029
Constant	−1.528	1.325	1.823			

注:constant 为 logistic 回归方程常量,β 为回归系数,*SE* 为标准误,*OR* 为比值比

3 讨论

无症状胆囊结石是肝胆外科常见疾病之一,近年来检出率逐年上升,发病机制复杂,预后无明显规律且受许多因素影响。国内相关报道指出结石的化学成分、形状、大小及数量、糖尿病、高脂饮食、超重、不良饮食习惯等与无症状胆囊结石的预后密切相关[3]。临床上对于无症状胆囊结石怎样合理、适时地干预以及治疗方案的选择上仍存在争议,其发展和预后是临床医生和患者关心的问题。

本组出现症状胆囊结石 57 例患者中,多发结石占 49.12%(28/57 例),未出现症状胆囊结石 135 例患者中,多发结石占 32.59%(44/135 例)。Logistic 回归分析显示多发结石与无症状胆囊结石关系密切,说明多发结石出现症状和并发症的概率较大。其原因可能是多发结石相比单发结石在胆囊管及胆总管内更容易移动、阻塞概率增加,胆绞痛、梗阻性黄疸、胆囊萎缩、坏疽甚至穿孔更容易出现,导致无症状胆囊结石并发的胆囊炎急性发作[4]。赵元全[5]研究发现直径大于等于 10 mm 的胆石比其他胆石更易引起胆管急性梗阻而出现症状。本研究发现胆囊结石大于等于 1 cm 的患者出现症状所占比率明显大于未出现症状者,说明直径大于等于 10 mm 的胆结石更易引起急慢性胆系症状。直径大于等于 10 mm 的胆囊结石比重较大,在胆囊后壁或颈部易沉积,长期刺激胆囊壁而出现胆绞痛等症状,胆囊进一步收缩使结石嵌顿于胆囊颈部,进一步加重胆绞痛等临床症状,甚至引起 Mirizzi 征,出现急慢性胆囊炎等并发症。因此,直径大于等于 1 cm 或多发性结石的无症状胆囊结石患者,预后相对较差,更容易使患者从无症状向有症状转变。

糖尿病是一种代谢综合征,80% 的 2 型糖尿患者为肥胖型,并常伴有高脂血症和自主神经病变[6]。Toosi 等[7]研究发现糖尿病与胆囊结石患病率呈正相关。流行病学研究证实[8],糖尿病患者相比其他患胆

石症的患者比例高,胆石症患者也常合并糖尿病。本次调查研究发现,糖尿病在 Logistic 回归分析中是无症状胆囊结石患者出现症状的危险因素。我们猜测患有糖尿病的无症状胆囊结石患者出现症状的可能机制是糖尿病并发的自主神经病变,导致胆囊体积增大,排空障碍,影响胆囊收缩功能,诱发胆汁淤积。淤积的胆汁刺激诱发胆囊壁炎症,胆汁成分比例失调。黏稠度增加的胆汁,使结石更易阻塞胆囊管,从而使无症状胆囊结石向有症状转变[9]。

本研究中 BMI≥28 kg/m^2 的 *OR* 值为 3.407,说明肥胖是无症状胆囊结石预后的影响因素。目前国内外常用的衡量人体肥胖程度的标准是 BMI,一般情况下肥胖的定义是 BMI≥28 kg/m^2。有学者提出 BMI 是胆囊结石发生的重要影响因素,肥胖患者胆石症发生率为正常人群的 3 ~ 4 倍[10-11]。导致无症状胆囊胆石症危险性增加的原因有人体内血清瘦素水平高、胆汁排空延迟、胆囊收缩功能紊乱等[12]。Portincasa 等[13]研究发现高脂饮食、多食动物油与胆囊结石的发生有一定的关系。朱世斌等[14]研究认为急性胆囊炎的危险因素为肥胖、高脂饮食等,保护因素为体育锻炼,因而减轻体质量、增强体育锻炼可使急性胆囊炎的发生率降低,进而使无症状胆囊结石发生急性胆囊炎的概率降低。我们的研究中,高脂饮食患者在单因素分析中相比非高脂饮食患者出现症状差异有统计学意义(P =0.014)。因此,我们推断高脂饮食习惯可使无症状胆囊结石患者胆汁中胆固醇的饱和度增加,更易形成胆固醇结晶,进而使胆囊功能紊乱,相比非高脂饮食患者更易出现症状或并发症。

综上,本文认为多发结石、结石直径大于等于 1 cm、糖尿病、高脂饮食、肥胖可能是影响无症状胆囊结石预后的主要因素。单发结石、结石直径小于1 cm、BMI 正常、非高脂饮食的无症状胆囊结石患者,出现临床症状或并发症的可能性较小,可不经临床处理而进行临床随诊观察。本调查可为进一步研究本地区无症状胆囊结石预后影响因素提供一些线索,有助于本地区无症状胆囊结石临床工作的开展。另外,本研究随访时间短,对于无症状胆囊结石的病例仍需长时间定期追踪,以得到更为准确全面的临床资料,使研究成果更具说服力。

[参考文献]

[1] Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(5): 1313 - 1325. doi: 10.1007/s10620 - 006 - 9107 - 3.

[2] 刘文玉. B 超检查对健康人群无症状胆囊结石诊断的应用价值探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(6): 1342 - 1343.

[3] 冉玖宏. 无症状胆囊结石综述[J]. 保健医学研究与实践, 2011, 8(3): 86 - 88.

[4] 韩月锋, 钟立明. 无症状胆囊结石的自然转归及治疗现状[J]. 医学综述, 2010, 16(3): 401 - 404. doi: 10.3969/j.issn.1006 - 2084.2010.03.028. doi: 10.3969/j.issn.1006 - 2084.2010.03.028.

[5] 赵元全. B 超检查对无症状胆囊结石预后的探讨[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(2): 320 - 321.

[6] 吴跃跃, 刘 军, 徐 炯, 等. 中老年 2 型糖尿病患者无症状胆囊结石的患病率及相关危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 413 - 416.

[7] Toosi FS, Ehsanbakhsh AR, Tavakoli MR. Asymptomatic gallstones and related risk factors in Iran[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(109): 1123 - 1126. doi: 10.5754/hge11060.

[8] 刘春雷, 董 武, 王江滨. 2 型糖尿病与胆囊结石的相关性分析[J]. 中国综合临床, 2007, 23(5): 414 - 416. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008 - 6315.2007.05.014.

[9] 邓其学. 健康体检时发现隐性胆囊结石患者的五年随访分析[J]. 云南医药, 2015, 36(1): 109 - 111.

[10] Simopoulos C, Botaitis S, Karayiannakis AJ, et al. The contribution of acute cholecystitis, obesity, and previous abdominal surgery on the outcome of laparoscopic cholecystectomy[J]. Am Surg, 2007, 73(4): 371 - 376.

[11] Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk[J]. Cortex, 2007, 43(7): 835 - 845. doi: 10.1016/s0010 - 9452(08)70683 - x.

[12] Lee JY, Keane MG, Pereira S. Diagnosis and treatment of gallstone disease[J]. Practitioner, 2015, 259(1783): 15 - 19.

[13] Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, et al. Management of gallstones and its related complications[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(1): 93 - 112. doi: 10.1586/17474124.2016.1109445.

[14] 朱世斌, 张鸽文. 急性胆囊炎危险因素的病例对照研究及配对资料 Logistic 回归分析[J]. 海南医学院学报, 2008, 14(2): 172 - 174. doi: 10.3969/j.issn.1007 - 1237.2008.02.026.

(编辑:杨 颖)