

胆囊良性疾病与结直肠息肉相关性的研究进展

陈嘉兴 何小谷

【摘要】 结直肠息肉是结直肠癌 (CRC) 的癌前病变, 其病因及发病机制已被广泛研究。胆囊良性疾病与结直肠息肉均为消化系统常见疾病, 两者的发病因素及作用机制存在一定相关性。胆囊良性疾病导致结直肠息肉的机制尚未完全明确, 其可能的发病机制包括胆汁暴露、基因突变、胆汁酸-肠道菌群轴作用和病因共享。该文就胆囊良性疾病与结直肠息肉相关性的研究进展作一综述。

【关键词】 结直肠息肉; 胆囊良性疾病; 发病机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 002

结直肠息肉是指结直肠黏膜表面向肠腔凸出的隆起性病变, 其病理类型包括腺瘤性息肉和非腺瘤性息肉, 其中腺瘤性息肉较为常见, 是结直肠癌 (CRC) 的癌前病变。研究表明, 腺瘤性息肉的恶变率为 1.4%~9.4%^[1], 由腺瘤进展为异型增生甚至恶性肿瘤的进程为 10~15 年^[2]。因此, 提高结直肠息肉的早期检出率并尽早治疗可能可以预防 CRC 的发生。目前结直肠息肉的病因尚未完全明确, 其发病可能与幽门螺杆菌感染、不良饮食习惯、血脂异常、肥胖、吸烟、遗传易感性、胆囊疾病及肠道菌群紊乱等因素有关^[3-4]。

胆囊良性疾病是常见的消化系统疾病, 包括胆囊结石、胆囊息肉样病变、胆囊炎和胆囊腺肌症等^[5]。在中国, 胆囊疾病中较为常见的是胆囊结石, 其发病率为 10%~15%, 70% 及以上的胆囊结石是胆固醇结石; 腹部超声是胆囊良性疾病的首选检查方式, 而该病的治疗则以胆囊切除术为主^[6-7]。本文就胆囊良性疾病与结直肠息肉相关性的研究进展作一综述。

1 胆囊良性疾病与结直肠息肉的相关性

胆囊切除可升高 CRC 的发病率^[8]。刘杨等^[9]的研究发现, 胆囊息肉可升高结直肠息肉 (尤其是腺瘤性息肉) 的发病率, 这提示因胆囊内环境改变所致的胆囊息肉样病变可能可以导致结直肠息肉发生。胆囊息肉和结直肠息肉与年龄、性别、肥胖、血脂、饮食习惯等因素均存在一定相关性, 但目前尚未形成统一结论。Jeun 等^[10]的研究结果

显示, 胆囊息肉与结直肠腺瘤存在较多相同的危险因素, 如肥胖、糖尿病、代谢综合征等; 在调整了混杂因素后, 该研究发现胆囊息肉与结直肠腺瘤存在一定关联。Hong 等^[11]对 4 626 例无消化系统疾病症状的患者进行分析后发现, CRC 与胆囊息肉 (尤其是直径 ≥ 5 mm) 有关。Liu 等^[12]的研究探讨了胆囊息肉、胆囊结石与结直肠腺瘤的相关性, 结果显示患有胆囊息肉或胆囊结石的男性患者发生结直肠腺瘤的风险增高。吕红等^[13]的研究分析了胆囊息肉和胆囊结石对结直肠腺瘤复发的影响, 结果显示接受结直肠腺瘤内镜下切除术的患者如合并胆囊息肉 (尤其是息肉直径 ≥ 5 mm 或多发性息肉), 则其术后结直肠腺瘤复发的风险显著增高, 而胆囊结石与结直肠腺瘤复发无关。束涛^[14]的研究纳入了 217 例结直肠腺瘤患者, 结果显示结直肠腺瘤发生的部位与胆囊息肉相关, 结直肠腺瘤的直径与胆囊结石相关。张小霞等^[15]针对胆囊切除与结直肠腺瘤关系的荟萃分析发现, 胆囊切除可增高结直肠腺瘤的发病风险。

2 胆囊良性疾病引发结直肠息肉的机制

2.1 胆汁暴露

胆汁的主要成分是胆汁酸, 其在肝细胞内由胆固醇转化而来, 经过胆囊的浓缩和储存, 在机体进食时进入肠腔, 帮助脂质的消化和吸收。有胆囊结石、胆囊切除术后并发症等良性病变的患者的胆囊功能受损, 从而影响胆汁的正常代谢, 导致胆汁酸对肠黏膜的长期损伤, 这是胆囊良性病变使结直肠息肉发病风险增高的主要机制^[16]。胆汁酸的利用与肠肝循环密切相关, 通过肠肝循

环这一过程,只需少量胆汁酸,人体就可消化和吸收其所需的脂质^[17]。由于胆汁酸对胆囊结石的影响也是通过肠肝循环实现的,因此肝脏及肝细胞已逐步成为胆囊结石形成机制研究的热点;肝脏 X 受体(LXR)和法尼醇 X 受体(FXR)是与胆囊结石密切相关的 2 种受体,其通过调节肝细胞的胆固醇/胆汁酸代谢在胆固醇结石形成过程中发挥着重要作用^[18]。总胆汁酸包括初级胆汁酸和次级胆汁酸,研究表明胆汁酸(尤其是次级胆汁酸)具有促癌作用,而饮食(尤其是富含脂肪的饮食)和微生物则可调节胆汁酸/FXR 信号通路。过量摄入膳食纤维会导致粪便中次级胆汁酸水平升高,而次级胆汁酸可通过肠肝循环激活或抑制 LXR、FXR。FXR 是胆汁酸介导的肠道肿瘤发生的重要因素^[19]。次级胆汁酸在肠道中起着促癌作用,可促进肠道息肉和 CRC 的发生^[20]。王洁等^[21]的研究发现,血清总胆汁酸水平升高与 CRC 发病相关,是 CRC 的独立危险因素。Wu 等^[22]分析了 330 例胆囊良性疾病(胆囊结石、非肿瘤性胆囊息肉)患者后发现,患者的血浆次级胆汁酸水平升高,血浆初级胆汁酸水平下降。不同胆囊良性疾病对肠道息肉发生部位的影响也有所不同。一项针对 CRC 患者的研究表明,有胆囊切除术或阑尾切除术史、胆囊结石、胆囊息肉的患者在近端 CRC 组中的占比较高,而有糖尿病和高血压病史的患者在远端 CRC 组中的占比较高^[23]。这可能是由于胆汁酸先到达近端结肠,导致该部位暴露于胆汁酸及其代谢物时间较长^[24]。综上所述,胆囊良性疾病可导致机体内次级胆汁酸水平升高,其可通过肠肝循环介导 LXR、FXR,或可通过直接与肠黏膜接触,最终导致结直肠息肉和 CRC 的发生。

2.2 基因突变

研究表明,胃息肉、结直肠息肉、胆囊息肉等消化系统常见息肉的胃癌单克隆抗体(MG7-Ag)均为阳性,提示存在恶变的可能,而 MG7-Ag 也可用于诊断胃癌,这提示消化道与胆囊的恶变过程可能存在相似的机制^[25]。由于胆囊的主要作用是浓缩和储存胆汁,因此如机体有胆囊结石或胆囊被切除,大量胆汁会进入肠肝循环,导致初级胆汁酸经酶和肠道菌群作用转化为次级胆汁酸,次级胆汁酸可通过 DNA 氧化损伤、炎症反应、核因子激活等影响结肠上皮的结构和功能^[26]。肠道长期慢性损伤可触发肠道免疫反应,促进细胞存

活,使细胞有丝分裂增强及基因突变率升高,进而导致癌前病变的发生^[27]。次级胆汁酸可通过促进细胞有丝分裂的破坏、纺锤体组装检查点的缺陷、DNA 氧化损伤、细胞周期 G₁ 和 G₂ 期阻滞、蛋白激酶 C 激活及花生四烯酸释放等诱导 DNA 损伤并抑制其修复^[28]。FXR 也是影响 CRC 癌前病发生的重要因素,其可通过多种机制调控肿瘤细胞的增殖和凋亡,进而发挥促癌作用,胆汁酸可与 FXR 相互作用导致结直肠息肉和 CRC 的发生和进展^[29-30]。

2.3 胆汁酸-肠道菌群轴作用

一项针对小鼠肠道菌群的研究发现,胆汁酸可以通过与 FXR、G 蛋白偶联受体 5 等核受体结合以调节肠道菌群,从而起到维持肠道菌群稳态、防止肠道菌群移位和增强黏膜屏障功能的作用^[31]。龚裕洁等^[32]的研究发现,结直肠息肉患者的肠道菌群组成与健康人存在差异。梁淑文等^[33]的研究发现,结肠癌患者肠道的大肠埃希菌、屎肠球菌和酵母菌数量均显著增加,双歧杆菌和乳杆菌数量均显著减少。肠道益生菌对于维持肠道健康起着重要作用。研究发现,腺瘤性息肉患者肠道的双歧杆菌、乳杆菌数量均显著减少^[34]。肠道菌群变化可导致 CRC 的发生^[35]。胆囊息肉、胆囊结石可导致次级胆汁酸水平改变,从而导致肠道菌群发生变化;胆囊息肉、胆囊结石均为结肠肿瘤的危险因素,而胆囊切除作为结肠肿瘤的危险因素尚存在争议。研究发现,与无菌小鼠相比,常规饲养的小鼠的肠道菌群可抑制胆汁酸合成^[36]。胆盐水解酶(BSH)是催化结合型胆汁酸第 24 位碳原子上酰胺键水解的关键酶^[37]。脆弱拟杆菌、产气荚膜杆菌、李斯特菌、乳杆菌、双歧杆菌均可生成 BSH^[38]。BSH 可促使胆固醇或胆汁进入微生物膜,进而增强微生物膜的弹性并提高微生物膜对 α-防御素及其他保护因子的敏感度^[39]。与均衡膳食的人群相比,长期西式饮食的人群中散发性 CRC 发病率较高,并且 CRC 患者粪便中次级胆汁酸水平较高^[40]。因此,养成良好的饮食习惯是预防 CRC 的重要方式。调节胆汁酸-肠道菌群轴可能可以治疗结直肠息肉和 CRC^[41]。而胆囊良性疾病的发生则打破了胆汁酸-肠道菌群轴的平衡,进而导致结直肠息肉和 CRC 的发生。

2.4 病因共享

胆囊良性疾病和结直肠息肉存在较多相同的

危险因素,其中高脂饮食是胆囊结石的重要危险因素,其主要机制为高脂饮食导致胆汁中胆固醇水平升高,胆汁酸合成减少,从而抑制胆汁酸的肠肝循环。胆汁中胆固醇水平升高可促进胆囊结石的形成,而对于胆囊切除术后患者,抑制其肠道胆固醇吸收可预防胆囊结石的发生^[42]。研究表明,非高密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比例失衡与胆囊息肉有关^[43]。另有研究表明,三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平升高可促进结直肠息肉的发生^[44]。血脂异常主要通过以下 2 条途径促进结直肠息肉的发生:其一,血脂异常与高胰岛素血症及胰岛素抵抗有关,可通过胰岛素样生长因子 1 受体抑制细胞凋亡,促进结肠细胞增殖并诱导其恶变;其二,胆汁酸对脂质代谢起着重要作用,血脂水平升高可促使胆汁酸生成增加,从而促进结直肠息肉的发生。

3 小结与展望

胆囊良性疾病导致结直肠息肉的机制尚未完全明确,其可能的发病机制包括胆汁暴露、基因突变、胆汁酸-肠道菌群轴作用和病因共享。胆囊良性疾病与结直肠息肉存在一定相关性,而结直肠息肉的早期诊断对于预防 CRC 发生尤为重要。因此,今后需开展大量研究以明确胆囊良性疾病与结直肠息肉的关系及相关作用机制。此外,建议对结直肠息肉高危人群定期进行肠镜检查及随访,以预防结直肠息肉乃至 CRC 的发生。

参考文献

- Halfter K, Bauerfeind L, Schlesinger-Raab A, et al. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(9): 2645-2658.
- 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1): 16-38.
- 龙思丹,孙希珍,赵栋燕,等. 肠息肉病因学相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(14): 2728-2732.
- 龙思丹,季双双,姚树坤. 肠息肉患者的人口学特征与生活习惯研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(4): 319-322.
- 刘厚宝,倪小健,沈盛,等. 胆囊良性疾病的治疗现状与思考[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(8): 813-819.
- 王海蛟,王石. 胆囊息肉样病变相关危险因素的研究现状[J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53(8): 936-938.
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组,中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆囊良性疾病外科治疗的专家共识(2021版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(1): 4-9.
- 张伟鹏,孙逸飞,田忠. 胆囊切除与结直肠癌的关系研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(1): 53-55, 60.
- 刘杨,林一帆. 大肠息肉病因的研究现状[J]. *医学综述*, 2015, 21(9): 1607-1610.
- Jeun JW, Cha JM, Lee JI, et al. Association of gallbladder polyp with the risk of colorectal adenoma[J]. *Intest Res*, 2014, 12(1): 48-52.
- Hong SN, Lee TY, Yun SC. The risk of colorectal neoplasia in patients with gallbladder diseases[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(9): 1288-1294.
- Liu YL, Wu JS, Yang YC, et al. Gallbladder stones and gallbladder polyps associated with increased risk of colorectal adenoma in men[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(4): 800-806.
- 吕红,宋晓华. 胆囊息肉和胆囊结石对结直肠腺瘤复发的影响[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(26): 8-11.
- 束涛. 结直肠腺瘤性息肉的相关危险因素分析[D]. 合肥:安徽医科大学,2019.
- 张小霞,黄晓东,柯文杰. 胆囊切除与结直肠腺瘤相关性的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(2): 162-165.
- 韩雪梅,舒小闯,王玉平,等. 胆囊结石及胆囊切除与胃癌相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(13): 2559-2563, 2569.
- Stellaard F, Lütjohann D. Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 321(1): G55-G66.
- 梁晓强,章学林,顾宏刚,等. 肝脏核受体 LXR_s/FXR 在胆固醇结石防治领域中的研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2014, 26(1): 86-88.
- Ocvirk S, O'Keefe SJD. Dietary fat, bile acid metabolism and colorectal cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 73: 347-355.
- 翟晓,杨芸,王文学,等. 胆囊切除术与结直肠癌发病的关系[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(10): 715-717.
- 王洁,曹亚萍,刘娟,等. 外周血胆汁酸水平与结直肠癌相关性研究[J]. *西南国防医药*, 2021, 31(1): 23-30.
- Wu L, Wang Y, Zhu S, et al. Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 363.
- Qu R, Ma Y, Tao L, et al. Features of colorectal cancer in China stratified by anatomic sites: A hospital-based study conducted in university-affiliated hospitals from 2014 to 2018[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(4): 500-511.
- Hegyi P, Maléth J, Walters JR, et al. Guts and gall: bile acids in regulation of intestinal epithelial function in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 1983-2023.
- 陈仕珠,刘祖祯,乔泰东,等. 消化道息肉的癌相关抗原表达及其与癌变的关系[J]. *中华外科杂志*, 1992, 30(12): 716-718.
- Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- Benninghoff AD, Hintze KJ, Monsanto SP, et al. Consumption of the total western diet promotes colitis and inflammation-associated colorectal cancer in mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 544.