

# 肝内胆管结石肝切除术后发生肝内胆管癌的危险因素分析

沈皓<sup>1</sup> 夏勇<sup>1</sup> 陈玉宝<sup>2</sup> 张世超<sup>1</sup> 沈锋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>海军军医大学东方肝胆外科医院肝外四科,上海 200438;<sup>2</sup>中国人民解放军联勤保障部队第 943 医院普通外科,甘肃武威 733000

通信作者:沈锋, Email: shenfenghbh@sina.com

**【摘要】目的** 探讨肝内胆管结石肝切除术后发生肝内胆管癌(ICC)的危险因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法。收集 2010 年 1 月至 2011 年 12 月海军军医大学东方肝胆外科医院收治的 1 071 例行肝切除术治疗肝内胆管结石患者的临床病理资料;男 379 例,女 692 例;年龄为(53±12)岁,年龄范围为 12~86 岁。患者入院后均完成详细术前检查。对于区域性结石,行解剖性肝切除术。对于弥漫性结石,切除局限于肝段或肝叶的区域性毁损病灶,必要时行肝胆管切开取石术和(或)胆道镜取石。当肝门部胆管存在严重狭窄影响胆道引流时,行肝胆管空肠吻合术、胆管狭窄成形术等。观察指标:(1)术前检查、手术和术后情况。(2)随访情况。(3)影响肝切除术后 5 年内发生 ICC 的危险因素分析。采用门诊和电话方式进行随访,了解患者肝切除术后发生 ICC 情况。随访时间截至 2019 年 12 月。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示。计数资料以绝对数或百分数表示。连续性变量转换为分类变量时根据临床常用参考值或受试者工作特征曲线最佳截断值进行转换。危险因素分析采用二元 Logistic 回归模型,单因素分析结果中  $P < 0.10$  的因素纳入多因素分析。**结果** (1)术前检查、手术和术后情况。1 071 例患者术前检查:结石相关症状持续时间为 8.2 年(0~27.0 年),CA19-9 为(163±87)U/mL,癌胚抗原为(5.0±2.1)μg/L,左半肝、右半肝、双侧肝叶、肝总管或胆总管结石分别为 545、245、228、53 例,226 例伴有胆管狭窄,172 例伴有肝段萎缩。1 071 例患者中,595 例行解剖性肝切除术,272 例行局部非解剖性肝切除术,143 例行胆管切开取石术,61 例行胆肠吻合术。26 例患者术后影像学检查示残留狭窄胆管,74 例术后残留胆管结石。(2)随访情况:1 071 例患者均获得术后随访,随访时间为(8.6±1.5)年。1 071 例患者中,92 例发生 ICC,发生率为 8.590%(92/1 071);其中 32 例、66 例、90 例患者术后 3、5、8 年内发生 ICC,发生率分别为 2.988%(32/1 071)、6.162%(66/1 071)、8.403%(90/1 071)。(3)影响肝切除术后 5 年内发生 ICC 的危险因素分析。构建术前结石相关症状持续时间与术后 5 年内发生 ICC 的受试者工作特征曲线,依据约登指数最大原则,以术前结石相关症状持续 7 年为最佳截断值,将术前结石相关症状持续时间转换为分类变量进行后续分析。单因素分析结果显示:术前结石相关症状持续时间、合并代谢性疾病、肝段萎缩、术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的相关因素(优势比=2.939, 2.654, 1.903, 2.361, 95%可信区间为 1.582~5.460, 1.145~6.154, 1.068~3.390, 1.118~4.987,  $P < 0.05$ )。将  $P < 0.10$  的临床病理因素纳入多因素分析,其结果显示:术前结石相关症状持续时间 > 7 年、合并代谢性疾病、肝段萎缩和术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素(优势比=2.843, 2.469, 1.922, 2.202, 95%可信区间为 1.523~5.309, 1.042~5.851, 1.064~3.472, 1.021~4.747,  $P < 0.05$ )。**结论** 肝内胆管结石肝切除术后存在发生 ICC 的风险;术前结石相关症状持续时间 > 7 年,合并代谢性疾病,肝段萎缩和术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素。

**【关键词】** 胆道良性疾病; 胆石症; 肝内胆管结石; 肝内胆管癌; 肝切除术; 危险因素

**基金项目:** 国家科技重大专项课题(2018ZX10723204);上海市卫健委课题(2018BR34)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200531-00402

## Risk factors analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy for hepatolithiasis

Shen Hao<sup>1</sup>, Xia Yong<sup>1</sup>, Chen Yubao<sup>2</sup>, Zhang Shichao<sup>1</sup>, Shen Feng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fourth Department of Hepatic Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Navy Medical University, Shanghai 200438, China; <sup>2</sup>Department of General Surgery, the 943 Hospital of the People's Liberation Army Joint Service Support Force, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Corresponding author: Shen Feng, Email: shenfenghbh@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) after hepatectomy for hepatolithiasis. **Methods** The retrospective case-control study was conducted. The clinicopathological data of 1 071 patients who underwent hepatectomy for hepatolithiasis at the Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Navy Medical University between January 2010 and December 2011 were collected. There were 379 males and 692 females, aged ( $53 \pm 12$ ) years, with the range of 12–86 years. Patients completed preoperative examinations. For regional hepatolithiasis, the anatomical hepatectomy was performed. For diffused hepatolithiasis, regional damaged lesions which confined to liver segment or lobe were resected. Hepaticolithotomy or cholangiolithotomy was performed if necessary. When severe stricture of hilar bile duct affects biliary drainage, cholangiojejunostomy or biliary stricture plasty was performed. **Observation indicators:** (1) preoperative examination, surgical and postoperative situations; (2) follow-up; (3) risk factors analysis of ICC within the 5 years after hepatectomy for hepatolithiasis. Follow-up using outpatient examination and telephone interview was performed to detect the incidence of ICC after hepatectomy up to December 2019. Measurement data with normal distribution were represented as  $Mean \pm SD$ , and measurement data with skewed distribution were described as  $M$  (range). Count data were described as absolute numbers or percentages. Continuous variables were converted into categorical variables according to the common clinical values or the best cut-off value of receiver operating characteristic curve. Binary logistic regression model was used for risk factors analysis. The factors with  $P < 0.10$  in univariate analysis were included for the multivariate analysis. **Results** (1) Preoperative examination, surgical and postoperative situations. Results of preoperative examination: duration of hepatolithiasis-related symptoms of the 1 071 patients was 8.2 years (range, 0–27.0 years), the levels of CA19-9 and CEA were ( $163 \pm 87$ ) U/mL and ( $5.0 \pm 2.1$ )  $\mu\text{g/L}$ , and stones located at left liver, right liver, bilateral sides, common hepatic duct or common bile duct were detected in 545, 245, 228, 53 patients. There were 226 patients complicated with biliary stricture and 172 with segmental atrophy. Of the 1 071 patients, 595 underwent anatomical hepatectomy, 272 underwent regional non-anatomical hepatectomy, 143 underwent cholangiolithotomy, and 61 underwent cholangiojejunostomy. Results of postoperative imaging examination showed residual biliary stricture in 26 patients and residual biliary stones in 74 patients. (2) Follow-up: 1 071 patients were followed up for ( $8.6 \pm 1.5$ ) years. Of the 1 071 patients, 92 developed ICC, with an incidence of 8.590% (92/1 071). There were 32, 66, 90 patients developing ICC within 3, 5, 8 years after hepatectomy, with the incidence of 2.988% (32/1 071), 6.162% (66/1 071), 8.403% (90/1 071). (3) Risk factors analysis of ICC within the 5 years after hepatectomy for hepatolithiasis. The receiver operating characteristic curve of duration of hepatolithiasis-related symptoms for ICC within the 5 years after hepatectomy was constructed, and duration of hepatolithiasis-related symptoms was converted into categorical variable for following analysis using 7 years as the cut-off value based on Youden index. Results of univariate analysis showed that duration of hepatolithiasis-related symptoms  $> 7$  years, complication with metabolic diseases, segmental atrophy, postoperative residual stones were related factors for ICC within the 5 years after hepatectomy ( $odds\ ratio = 2.939, 2.654, 1.903, 2.361, 95\% confidence\ interval: 1.582-5.460, 1.145-6.154, 1.068-3.390, 1.118-4.987, P < 0.05$ ). Results of multivariate analysis based on factors with  $P < 0.10$  in the univariate analysis showed that duration of hepatolithiasis-related symptoms  $> 7$  years, complication with metabolic diseases, segmental atrophy, postoperative residual stones were independent risk factors for ICC within the 5 years after hepatectomy ( $odds\ ratio = 2.843, 2.469, 1.922, 2.202, 95\% confidence\ interval: 1.523-5.309, 1.042-5.851, 1.064-3.472, 1.021-4.747, P < 0.05$ ). **Conclusions** There was risk of developing ICC after hepatectomy for cholelithiasis. The duration of hepatolithiasis-related symptoms  $> 7$  years, complication with metabolic diseases, segmental atrophy and postoperative residual stones are independent risk factors for ICC development within 5 years after hepatectomy.

**【Key words】** Benign diseases of biliary tract; Cholelithiasis; Hepatolithiasis; Intrahepatic cholangiocarcinoma; Hepatectomy; Risk factors

**Fund programs:** National Science and Technology Major Project (2018ZX10723204); Project of Shanghai Municipal Health Commission (2018BR34)

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20200531-00402

肝内胆管结石是指发生于左右肝管汇合部以上、肝内胆管分支内的结石,伴或不伴有肝外胆管结石。该病常发生于东南亚和拉丁美洲国家,在欧美国家少见,是一种具有明显地域性的疾病,在东亚国家的发病率为 5.2%~25%<sup>[1-2]</sup>。有研究结果显示:

营养不良、贫穷和寄生虫感染是该病的高危因素<sup>[3]</sup>。

肝内胆管结石虽为良性病变,但病情发展可导致肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)。既往研究结果显示:1.6%~9.9%的肝内胆管结石患者最终会进展为 ICC<sup>[4-7]</sup>。肝内胆管结石进展为

ICC 的危险因素包括患者高龄、胆管狭窄、肝段萎缩、胆肠吻合术、双侧肝叶结石以及结石相关症状持续时间 >10 年等<sup>[8-17]</sup>。肝切除术可去除结石以及受结石影响的胆管和肝段,改善胆管炎症环境,阻断疾病进展,是肝内胆管结石治疗最常用和有效的治疗方法<sup>[8-9]</sup>。然而,肝切除术能否降低 ICC 的发生风险仍存在争议<sup>[9-12,18]</sup>。有研究结果显示:3.3%~9.9% 的肝内胆管结石患者在完全去除结石后仍发生 ICC<sup>[11-12,18]</sup>。由于研究样本量较小,既往研究结果未总结出肝内胆管结石肝切除术后发生 ICC 的危险因素。本研究回顾性分析 2010 年 1 月至 2011 年 12 月海军军医大学东方肝胆外科医院收治的 1 071 例行肝切除术治疗肝内胆管结石患者的临床病理资料,探讨肝内胆管结石肝切除术后发生 ICC 的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性病例对照研究方法。收集 1 071 例行肝切除术治疗肝内胆管结石患者的临床病理资料;男 379 例,女 692 例;年龄为(53±12)岁,年龄范围为 12~86 岁。1 071 例患者中,212 例有吸烟史,186 例有酗酒史,70 例有肿瘤家族史,71 例伴有 HBV 感染,49 例伴有代谢性疾病,30 例有肝吸虫感染史,512 例有既往胆道手术史。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求。患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)行肝切除术治疗。(2)术后病理学检查证实为肝内胆管结石。(3)临床病理资料完整。

排除标准:(1)肝切除术后病理学检查证实为 ICC。(2)肝切除术后 1 年内诊断为 ICC。(3)术前有其他肿瘤史。(4)临床病理资料缺失。

### 1.3 术前检查和手术治疗

患者入院后均完成详细术前检查。术前检查包括肝、肾功能,CA19-9、CEA 等肿瘤标志物检查,腹部超声、腹部增强 CT 扫描或 MRCP、胸部 X 线片或 CT 平扫、ERCP 或 PTC 检查。

对于区域性结石,行解剖性肝切除术。对于弥漫性结石,切除局限于肝段或肝叶的区域性毁损病灶,如萎缩肝组织、难以取尽的多发性结石、难以纠正的胆管狭窄或扩张、慢性肝脓肿等,必要时行肝胆管切开取石术和(或)胆道镜取石,尽量避免经肝外途径盲目器械取石。当肝门部胆管存在严重狭窄影响胆道引流时,行肝胆管空肠吻合术、胆管狭窄成形术等胆道修复重建术通畅引流。

### 1.4 观察指标和评价标准

观察指标:(1)术前检查、手术和术后情况包括结石相关症状持续时间,肿瘤标志物,影像学检查(结石在肝内的分布部位、胆管狭窄、肝段萎缩),手术方式,病变部位是否完整切除,术后影像学检查有无残留狭窄胆管或残留胆管结石。(2)随访情况:获得随访患者例数、随访时间、患者肝切除术后发生 ICC 情况。(3)影响肝切除术后 5 年内发生 ICC 的危险因素分析:性别、年龄、CA19-9、CEA、术前结石相关症状持续时间、HBV 感染、吸烟史、酗酒史、合并代谢性疾病、肿瘤家族史、肝吸虫感染、既往胆道手术史、肝段萎缩、胆管狭窄、结石位置、胆肠吻合术、术后残留狭窄胆管、术后残留胆管结石。

评价标准:结石相关症状包括腹上区持续性疼痛或阵发性绞痛、黄疸、食欲不振、发热寒战。结石相关症状持续时间为首次出现以上症状至行肝切除术的时间。手术完整切除指彻底去除结石以及受其影响的胆管和肝段。术后残留狭窄胆管和残留胆管结石指术后 3 个月内通过腹部超声检查、腹部 CT 扫描或胆道造影检查显示狭窄胆管和肝内胆管结石。

### 1.5 随访

采用门诊和电话方式进行随访,了解患者肝切除术后发生 ICC 情况。随访时间截至 2019 年 12 月。

### 1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布的计量资料以  $M$ (范围)表示。计数资料以绝对数或百分数表示。连续性变量转换为分类变量时根据临床常用参考值或受试者工作特征曲线最佳截断值进行转换。危险因素分析采用二元 Logistic 回归模型,单因素分析结果中  $P < 0.10$  的因素纳入多因素分析。所有变量纳入多因素分析前通过临床分析及共线性诊断排除变量之间的交互作用。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术前检查、手术和术后情况

1 071 例患者术前检查:结石相关症状持续时间为 8.2 年(0~27.0 年),CA19-9 为(163±87)U/mL,CEA 为(5.0±2.1)μg/L,左半肝、右半肝、双侧肝叶、肝总管或胆总管结石分别为 545、245、228、53 例,226 例伴有胆管狭窄,172 例伴有肝段萎缩。1 071 例患者中,595 例行解剖性肝切除术,272 例行局部非解剖性肝切除术,143 例行胆管切开取石术,61 例行

胆肠吻合术。26 例患者术后影像学检查示残留狭窄胆管,74 例术后残留胆管结石。

2.2 随访情况

1 071 例患者均获得术后随访,随访时间为(8.6±1.5)年。1 071 例患者中,92 例发生 ICC,发生率为 8.590%(92/1 071);其中 32 例、66 例、90 例患者术后 3、5、8 年内发生 ICC,发生率分别为 2.988%(32/1 071)、6.162%(66/1 071)、8.403%(90/1 071)。

2.3 影响肝切除术后 5 年内发生 ICC 的危险因素分析

构建术前结石相关症状持续时间与术后 5 年内发生 ICC 的受试者工作特征曲线(图 1),依据约登指数最大原则,以术前结石相关症状持续 7 年为最佳截断值,在此截断值将术前结石相关症状持续时间转换为分类变量进行后续分析(表 1)。

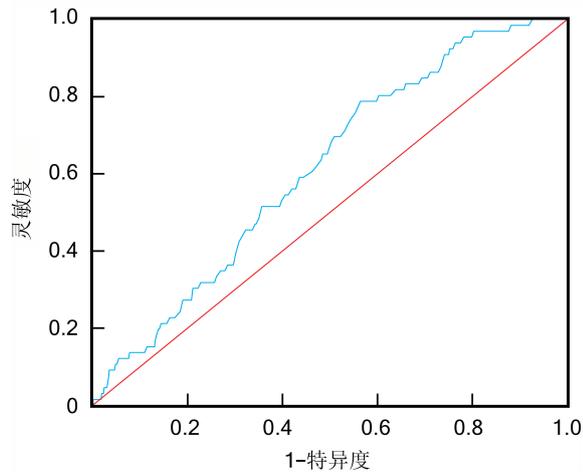


图 1 肝内胆管结石患者术前结石相关症状持续时间与术后 5 年内发生肝内胆管癌的受试者工作特征曲线

表 1 肝内胆管结石患者术前结石相关症状持续时间与术后 5 年内发生肝内胆管癌受试者工作特征曲线的特征参数

术前结石相关症状持续时间(年)	灵敏度	1-特异度	约登指数
1	1.000	0.932	0.068
2	0.985	0.891	0.094
3	0.970	0.834	0.136
4	0.939	0.775	0.164
5	0.864	0.715	0.148
6	0.818	0.647	0.171
7	0.788	0.564	0.224
8	0.682	0.502	0.179
9	0.561	0.420	0.141

单因素分析结果显示:术前结石相关症状持续时间、合并代谢性疾病、肝段萎缩、术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的相关因素( $P<0.05$ )。而性别、年龄、CA19-9、CEA、HBV 感染、吸烟史、酗酒史、肿瘤家族史、肝吸虫感染、既往胆道手术史、胆管狭窄、结石位置、胆肠吻合术、术后残留狭窄胆管不是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的相关因素( $P>0.05$ )。见表 2。

将  $P<0.10$  的临床病理因素纳入多因素分析,其结果显示:术前结石相关症状持续时间 $>7$ 年、合并代谢性疾病、肝段萎缩和术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 影响 1 071 例肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生肝内胆管癌的单因素分析

临床病理因素	赋值	例数	肝切除术后 5 年内发生肝内胆管癌(例)	优势比	95%可信区间	P 值
性别						
男	1	379	27	1.284	0.773~2.133	$>0.05$
女	0	692	39			
年龄(岁)						
$>50$	1	631	30	0.840	0.573~1.234	$>0.05$
$\leq 50$	0	440	36			
CA19-9(U/mL)						
$>37$	1	995	61	0.927	0.361~2.382	$>0.05$
$\leq 37$	0	76	5			
癌胚抗原( $\mu\text{g/L}$ )						
$>5$	1	543	32	0.910	0.553~1.498	$>0.05$
$\leq 5$	0	528	34			
术前结石相关症状持续时间(年)						
$>7$	1	637	53	2.939	1.582~5.460	$<0.05$
$\leq 7$	0	434	13			

续表 2

临床病理因素	赋值	例数	肝切除术后 5 年内发生肝内胆管癌(例)	优势比	95%可信区间	P 值
乙型肝炎病毒感染						
是	1	71	5	0.858	0.333~2.207	>0.05
否	0	1 000	61			
吸烟史						
是	1	212	16	1.321	0.736~2.369	>0.05
否	0	859	50			
酗酒史						
是	1	186	14	1.304	0.707~2.406	>0.05
否	0	885	52			
合并代谢性疾病						
是	1	50	7	2.654	1.145~6.154	<0.05
否	0	1 021	59			
肿瘤家族史						
是	1	70	5	1.185	0.46~3.052	>0.05
否	0	1 001	61			
肝吸虫感染						
是	1	34	4	2.097	0.716~6.140	>0.05
否	0	1 037	62			
既往胆道手术史						
是	1	512	34	1.250	0.759~2.058	>0.05
否	0	559	32			
肝段萎缩						
是	1	172	16	1.903	1.068~3.390	<0.05
否	0	899	50			
胆管狭窄						
是	1	235	16	1.148	0.641~2.056	>0.05
否	0	836	50			
结石位置						
左半肝	1	545	32	0.845	0.227~3.141	>0.05
右半肝	2	245	20			
双侧肝叶	3	228	11			
肝总管或胆总管	4	53	3			
胆肠吻合术						
是	1	61	7	2.089	0.911~4.792	>0.05 <sup>a</sup>
否	0	1 010	59			
术后残留狭窄胆管						
是	1	26	5	2.883	0.964~8.624	>0.05 <sup>a</sup>
否	0	1 045	61			
术后残留胆管结石						
是	1	74	8	2.361	1.118~4.987	<0.05
否	0	997	58			

注:<sup>a</sup>0.05<P<0.10

表 3 影响 1 071 例肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生肝内胆管癌的多因素分析

临床病理因素	b 值	标准误	Wald 值	优势比	95%可信区间	P 值
术前结石相关症状持续时间>7 年	1.045	0.319	10.760	2.843	1.523~5.309	<0.05
合并代谢性疾病	0.904	0.440	4.212	2.469	1.042~5.851	<0.05
肝段萎缩	0.653	0.302	4.693	1.922	1.064~3.472	<0.05
胆肠吻合术	0.769	0.436	3.108	2.158	0.918~5.075	>0.05
术后残留狭窄胆管	1.082	0.580	3.478	2.950	0.946~9.194	>0.05
术后残留胆管结石	0.789	0.392	4.055	2.202	1.021~4.747	<0.05

### 3 讨论

以肥胖症、糖尿病和代谢性脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 为代表的代谢性疾病已被证实是肝细胞癌发生的危险因素<sup>[19-21]</sup>。代谢紊乱通过干扰免疫应答、激活 PI3K/AKT/mTOR/PTEN 通路、导致线粒体功能障碍等方式促进肝细胞癌发生<sup>[22]</sup>。但代谢性疾病与 ICC 发生的相关性尚无定论。美国一项纳入 13 项前瞻性队列研究的 Meta 分析结果显示:肥胖症 (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) 使 ICC 发生风险增加 49%, 糖尿病使 ICC 的发生风险增加 53%, 但中国和美国的 2 项病例对照研究结果显示:糖尿病与 ICC 存在负相关<sup>[23-25]</sup>。上述研究仅单独分析糖尿病、肥胖症或 MAFLD 对 ICC 的影响。2005 年, 国际糖尿病联盟 (IDF) 将肥胖症、糖尿病、MAFLD、高脂血症等一系列以胰岛素抵抗为核心要素的疾病集群定义为代谢综合征<sup>[26]</sup>。这一概念目前已被广泛接受。因此, 本研究中代谢性疾病包括胰岛素抵抗直接相关的 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝和肥胖症 (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) 3 种疾病, 结果显示:合并代谢性疾病是肝内胆管结石肝切除术后发生 ICC 的独立危险因素。

肝内胆管结石及其诱发的胆管炎会导致胆汁淤积和门静脉回流受阻, 严重者肝脏会表现为萎缩性改变<sup>[27-28]</sup>。这进一步加剧胆汁淤积和门静脉回流受阻, 导致邻近肝段甚至全肝炎症状态<sup>[28]</sup>。日本的一项回顾性研究结果显示:肝段萎缩是肝内胆管结石相关死亡 (包括 ICC 和结石相关性肝衰竭) 的独立危险因素<sup>[13]</sup>。另一项回顾性研究结果显示:肝段萎缩是肝内胆管结石伴发 ICC 的独立危险因素, 且有 87.5% 的 ICC 伴肝段萎缩患者肿瘤发生在萎缩肝段内<sup>[16]</sup>。本研究结果显示:肝段萎缩是肝内胆管结石肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素。这提示虽然肝切除术能切除受累萎缩肝段, 然而, 肝段萎缩相关的肝脏慢性炎症状态并未得到完全阻断和逆转, 肝段萎缩患者发生 ICC 的风险远高于无肝段萎缩患者。

除上述肝脏背景因素外, 结石直接相关因素如术后残留结石也是影响 ICC 发生的危险因素。有研究结果显示:受结石分布位置和术后剩余肝脏体积的影响, 0~15.6% 的患者存在未完全清除的残留结石<sup>[8-9, 16-17, 29]</sup>。由残留结石引起的机械刺激、胆汁淤积和慢性细菌感染等慢性炎症事件刺激胆管上皮细胞发生非典型性上皮增生, 进而发展为恶性肿瘤<sup>[30-31]</sup>。有研究结果显示:与存在残留结石患者比

较, 完全去除结石患者 ICC 发生率明显降低;但也有研究结果显示:残留结石对肝切除术后 ICC 的发生并无影响<sup>[11-13, 32-33]</sup>。以上研究均为回顾性队列研究, 受样本量限制, 其结果的可靠性需要进一步证实。本研究结果提示:在保证足够剩余肝脏体积的前提下, 应尽可能彻底清除结石, 通畅胆汁引流, 可降低术后发生 ICC 的风险。

胆肠吻合术可能引起胆道慢性炎症, 增加肝内胆管结石术后复发和 ICC 的风险<sup>[15-16]</sup>。但本研究的多因素分析结果显示:胆肠吻合术不是影响肝内胆管结石肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素。这提示与术后残留结石比较, 胆肠吻合术与术后胆道慢性炎症的相关性较小。因此, 与谨慎选择胆肠吻合术比较, 完整切除结石可能是术中更需要注意的方向。

有研究结果显示:肝内胆管结石术后 5~10 年内发生 ICC 的比例仅为 2.4%~9.9%<sup>[13, 33-34]</sup>。所有患者进行长期规律随访不仅成本效益比低, 且由于是良性疾病, 患者长期随访依从性较差。因此, 选择合适的时间节点, 筛选该时间节点内发生 ICC 的高危人群必要行规律随访。本研究中术后 3、5、8 年内 ICC 发生率分别为 2.988%、6.162%、8.403%, 术后 3 年内发生结局事件的病例数过少, 易导致统计学结果不可靠。而随访时间 > 8 年会增加患者检查成本, 且随着时间延长, 结石复发、后续治疗和其他干扰因素会影响预测的准确性。因此, 本研究将该时间节点定为肝切除术后 5 年。

由于肝内胆管结石发病率仅为 0.6%~15.0%, 且肝内胆管结石相关 ICC 发生率也仅为 5.0%~12.0%<sup>[1, 11, 33, 35-38]</sup>。且由结石进展至肿瘤的时间较长, 因此, 在人群中进行流行病学调查的难度较大且成本较高。与普通结石患者比较, 需收治入院行肝切除术治疗的肝内胆管结石患者病史漫长, 病情更复杂, 是发生 ICC 的高危人群。对该人群进行病例对照研究, 较人群的流行病学调查效率更高, 采集数据更全面、可靠。

本研究的局限性:(1) 研究变量主要集中在术前和初次行肝切除术, 对于结石复发进行二次治疗的患者, 未关注结石复发和后续治疗对 ICC 的影响。(2) 研究结局较为单一, 仅关注肝切除术后 5 年内发生 ICC 情况, 未进一步统计生存情况, 无法反映相关因素对患者总体预后的影响。(3) 研究对象为单中心人群, 可能具有选择性偏倚。

综上, 肝内胆管结石肝切除术后存在发生 ICC

的风险;术前结石相关症状持续时间>7 年,合并代谢性疾病,肝段萎缩和术后残留胆管结石是影响肝内胆管结石患者肝切除术后 5 年内发生 ICC 的独立危险因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Park YH, Park SJ, Jang JY, et al. Changing patterns of gallstone disease in Korea[J]. *World J Surg*, 2004, 28(2):206-210. DOI: 10.1007/s00268-003-6879-x.
- [2] Blumgart LH.肝胆胰外科学[M].第4版.黄洁夫,陈孝平,董家鸿,等译.北京:人民卫生出版社,2010.
- [3] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. *Hepatology*, 2008, 47(1):71-81. DOI: 10.1002/hep.21980.
- [4] Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management [J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2):198-205. DOI:10.1016/j.canlet.2015.09.008.
- [5] Blechacz B, Komuta M, Roskams T, et al. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(9):512-522. DOI:10.1038/nrgastro.2011.131.
- [6] Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):173-184. DOI:10.1002/hep.24351.
- [7] Zhang GW, Lin JH, Qian JP, et al. Identification of risk and prognostic factors for patients with clonorchiasis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(11):3628-3637. DOI:10.1245/s10434-014-3710-x.
- [8] Lee KF, Chong CN, Ng D, et al. Outcome of surgical treatment for recurrent pyogenic cholangitis: a single-centre study[J]. *HPB (Oxford)*, 2009, 11(1):75-80. DOI:10.1111/j.1477-2574.2008.00018.x.
- [9] Sakpal SV, Babel N, Chamberlain RS. Surgical management of hepatolithiasis[J]. *HPB (Oxford)*, 2009, 11(3):194-202. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2009.00046.x.
- [10] Tabrizian P, Jibara G, Shrager B, et al. Hepatic resection for primary hepatolithiasis: a single-center Western experience[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(5):622-626. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.07.005.
- [11] Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and nonoperative treatment for hepatolithiasis [J]. *Surgery*, 2009, 146(5):843-853. DOI:10.1016/j.surg.2009.04.009.
- [12] Kim HJ, Kim JS, Suh SJ, et al. Cholangiocarcinoma risk as long-term outcome after hepatic resection in the hepatolithiasis patients [J]. *World J Surg*, 2015, 39(6):1537-1542. DOI: 10.1007/s00268-015-2965-0.
- [13] Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, 10(6):626-631. DOI:10.1016/s1499-3872(11)60106-9.
- [14] Suzuki Y, Mori T, Abe N, et al. Predictive factors for cholangiocarcinoma associated with hepatolithiasis determined on the basis of Japanese Multicenter study[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(2):166-170. DOI:10.1111/j.1872-034X.2011.00908.x.
- [15] Bettschart V, Clayton RA, Parks RW, et al. Cholangiocarcinoma arising after biliary-enteric drainage procedures for benign disease [J]. *Gut*, 2002, 51(1):128-129. DOI:10.1136/gut.51.1.128.
- [16] Zhang XJ, Jiang Y, Wang X, et al. Comparatively lower postoperative hepatolithiasis risk with hepaticocholedochostomy versus hepaticojejunostomy[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(1):38-43.
- [17] Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(49):8-12.
- [18] Tsuyuguchi T, Miyakawa K, Sugiyama H, et al. Ten-year long-term results after non-surgical management of hepatolithiasis, including cases with choledochenterostomy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(11):795-800. DOI:10.1002/jhpb.134.
- [19] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(17):1625-1638. DOI:10.1056/NEJMoa021423.
- [20] Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9):2449-2455. DOI: 10.1093/annonc/mdt204.
- [21] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies [J]. *BMJ*, 2015, 350:g7607. DOI:10.1136/bmj.g7607.
- [22] Petruccianni N, Gugenheim J. Molecular pathways between obesity, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(4):395-397. DOI:10.21037/hbsn.2019.03.13.
- [23] Petrick JL, Thistle JE, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, diabetes and intrahepatic cholangiocarcinoma risk: the liver cancer pooling project and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(10):1494-1505. DOI:10.1038/s41395-018-0207-4.
- [24] Choi J, Ghoo HM, Peeraphatdit T, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3):785-796. DOI:10.1002/hep.28529.
- [25] Peng NF, Li LQ, Qin X, et al. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5):1258-1266. DOI:10.1245/s10434-010-1458-5.
- [26] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(5):469-480. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- [27] European Association for the Study of the Liver. Electronic address; easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):461-511. DOI:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- [28] Ueda N, Nakamura T, Kayahara M, et al. Pathogenesis of hepatic atrophy in canine model of hepatolithiasis[J]. *Gastroenterol Jpn*, 1992, 27(2):212-221. DOI:10.1007/BF02777725.
- [29] Uchiyama K, Kawai M, Ueno M, et al. Reducing residual and recurrent stones by hepatectomy for hepatolithiasis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(5):626-630. DOI:10.1007/s11605-006-0024-8.
- [30] Su CH, Shyr YM, Lui WY, et al. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(7):969-973. DOI: 10.1002/bjs.1800840717.
- [31] Sheen-Chen SM, Chou FF, Eng HL. Intrahepatic cholangiocarcinoma in hepatolithiasis: a frequently overlooked disease [J]. *J Surg Oncol*, 1991, 47(2):131-135. DOI: 10.1002/jso.2930470213.
- [32] Huang MH, Chen CH, Yang JC, et al. Long-term outcome of per-

- cutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98 ( 12 ) : 2655-2662. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08770.x.
- [ 33 ] Lin CC, Lin PY, Chen YL. Comparison of concomitant and subsequent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis: clinical implications [ J ]. World J Gastroenterol, 2013, 19 ( 3 ) : 375-380. DOI: 10.3748/wjg.v19.i3.375.
- [ 34 ] Park JS, Jeong S, Lee DH, et al. Risk factors for long-term outcomes after initial treatment in hepatolithiasis [ J ]. J Korean Med Sci, 2013, 28 ( 11 ) : 1627-1631. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.11.1627.
- [ 35 ] Kim MH, Lim BC, Myung SJ, et al. Epidemiological study on Korean gallstone disease: a nationwide cooperative study [ J ]. Dig Dis Sci, 1999, 44 ( 8 ) : 1674-1683. DOI: 10.1023/a: 1026643817349.
- [ 36 ] Su CH, Lui WY, P'eng FK. Relative prevalence of gallstone diseases in Taiwan. A nationwide cooperative study [ J ]. Dig Dis Sci, 1992, 37 ( 5 ) : 764-768. DOI: 10.1007/BF01296436.
- [ 37 ] Uenishi T, Hamba H, Takemura S, et al. Outcomes of hepatic resection for hepatolithiasis [ J ]. Am J Surg, 2009, 198 ( 2 ) : 199-202. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.08.020.
- [ 38 ] 谢亮, 张光全, 姚波. 胆总管探查术中胆道镜注水加压法对末端胆管结石残留及复发的影响 [ J ]. 解放军医药杂志, 2019, 31 ( 5 ) : 78-81. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2019.05.019.

(收稿日期: 2020-05-31)

**本文引用格式**

沈皓, 夏勇, 陈玉宝, 等. 肝内胆管结石肝切除术后发生肝内胆管癌的危险因素分析 [ J ]. 中华消化外科杂志, 2020, 19 ( 8 ) : 835-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200531-00402.

Shen Hao, Xia Yong, Chen Yubao, et al. Risk factors analysis of intra-hepatic cholangiocarcinoma after hepatectomy for hepatolithiasis [ J ]. Chin J Dig Surg, 2020, 19 ( 8 ) : 835-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20200531-00402.

## 《中华消化外科杂志》微信公众平台更新上线

《中华消化外科杂志》微信公众平台将本着高效、便捷、低耗服务消化外科同道为宗旨, 及时发布《中华消化外科杂志》每期刊发文稿, 第一时间更新消化外科领域学术动态。

《中华消化外科杂志》微信公众平台主要包括以下栏目和内容:

微 官 网: 本刊概览: 每期快报 过往期刊 指南共识

学术动态: 编委风采 最新资讯 精华转载

投稿指南: 关于本刊 稿约通则

每期快报: 介绍本刊最新内容提要, 引领读者快速了解当期重点

过往期刊: 提供本刊 2007—至今每期目次及 PDF 全文免费阅读

指南共识: 提供本刊近年来刊登的指南与共识 (含解读) PDF 全文免费阅读

编委风采: 介绍本刊编委基本情况及研究方向, 搭建与专家沟通交流的桥梁

最新资讯: 及时提供本刊最新消息, 反映本刊发展动态

精华转载: 转载各大医学网站的精华信息

关于本刊: 介绍本刊概况

稿约通则: 介绍本刊稿件要求



本刊微信



本刊网站