

## · 论 著 ·

## 保胆取石术后结石复发危险因素的 Meta 分析

邹玉锋<sup>1,2</sup>, 冯志强<sup>2</sup>, 张洪义<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨保胆取石术后结石复发的危险因素,为保胆取石的适应证提供理论依据。**方法** 检索中国生物医学文献服务系统、维普、中国知网、万方等数据库,并辅以手工检阅相关论文及其参考文献,按照预先制定的纳入和排除标准筛选文献,之后进行质量评价和数据提取,最后采用 Stata 12.0 软件进行荟萃分析和发表偏倚检测。**结果** 本项目共纳入 6 项研究 1002 例患者,术后结石复发 324 例,荟萃分析结果显示保胆取石术后总的复发率为 30%,结石复发危险因素比值比(OR 值)及 95%可信区间(CI)分别为:胆囊壁厚度>3 mm 6.48(3.25,12.93)、胆囊功能异常 25.16(10.15,62.34)、结石家族史 4.50(3.21,6.30)、结石多发 4.93(3.23,7.52)、老年患者 2.77(1.90,4.04)、性别 1.15(0.84,1.58)、糖尿病 1.06(0.71,1.59)。**结论** 胆囊壁厚度>3 mm、胆囊功能异常、结石家族史、多发结石、老年患者为保胆取石术后结石复发的危险因素,性别、糖尿病与结石的复发没有明显联系。

**[关键词]** 保胆取石;复发;危险因素;荟萃分析

**[中图分类号]** R657.42 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2016.03.002

**Meta-analysis of recurrence rate and its risk factor after cholecystolithotomy**

ZOU Yu-feng<sup>1,2</sup>, FENG Zhi-qiang<sup>1</sup>, ZHANG Hong-yi<sup>1</sup>. 1. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Air Force General Hospital, Beijing 100142, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the risk factors in recurrence of cholecystolithotomy, and provide the basis for the indication of cholecystolithotomy. **Methods** Published studies were searched in the CBM, CNKI, VIP, WanFang databases, and other relevant journals were also hand searched to identify all the relevant case. Eligible studies were selected according to the predefined inclusion and exclusion criteria. Then the quality evaluation and data extraction were conducted. Meta-analysis publication bias examination were done using software Stata 12.0. **Results** A total of 6 studies were included at last, including 1002 patients and 324 recurrent cases. The results of the meta-analysis showed that the recurrence incidence after cholecystolithotomy was 30%. It was found that gallbladder wall thickness >3 mm, gallbladder dysfunction, family history, multiple stone, advanced age, gender and diabetes had the pooled OR(95%CI) values as 6.48(3.25,12.93), 25.16(10.15,62.34), 4.50(3.21,6.3), 4.93(3.23,7.52), 2.77(1.90,4.04), 1.15(0.84,1.58), 1.06(0.71,1.59). **Conclusion** Gallbladder wall thickness >3 mm, gallbladder dysfunction, family history, multiple stone and advanced age are positively related to recurrence after cholecystolithotomy. Gender and diabetes are not the risk factor.

**[Key words]** cholecystolithotomy; recurrence; risk factors; meta-analysis

胆囊结石是一种常见病、多发病,根据流行病学研究,在西方发达国家,其发病率为 10%~15%,在我国胆囊结石的平均发病率为 5.56%,部分大城市其发病率达 10%<sup>[1-2]</sup>。胆囊结石的治疗仍以胆囊切除为主<sup>[3]</sup>,最近几十年随着内镜技术的不断发展,保胆取石技术也取得了很大的进步,但仍有很多问题有待解决。保胆取石的适应证及术后复发

率等问题是目前临床研究的热点,国内报道的差别很大。本文通过对近 10 年国内已发表的关于保胆取石术后复发率及危险因素的相关文献进行荟萃(Meta)分析,综合评价影响结石复发的危险因素,以期保胆取石的适应证提供理论依据。

**1 资料与方法**

**1.1 文献来源** 计算机检索中国生物医学文献服务系统、维普、中国知网、万方等数据库,并辅以手工检阅相关论文及其参考文献,检索时间从 2005 年 1 月-2015 年 10 月,检索关键词为保胆取石术、复发或危险因素。

**1.2 纳入和排除标准**

**1.2.1 纳入标准** ①所有关于保胆取石术后复发的危险因素的分析性研究的一次文献,参照纽卡斯

**基金项目:** 全军后勤“十二五”重点项目(BWS11J029);空军总医院课题(KZ2015045)

**作者单位:** 1. 116000 辽宁大连,大连医科大学研究生院 2013 级研究生(空军总医院);2. 100142 北京,空军总医院肝胆外科

**通讯作者:** 张洪义, E-mail: 15611161129@163.com

**引用格式:** 邹玉锋,冯志强,张洪义.保胆取石术后结石复发危险因素的 Meta 分析[J].东南国防医药,2016,18(3):230-232,239.

尔-渥太华量表(NOS) 评价标准并评价纳入研究的方法学质量;② 分析资料完整,各研究采用的方法类似、目的一致;③ 直接报告比值比(OR)及其置信区间(CI),或者可以从文章报告的数据进行计算;④ 包括至少 50 例患者。

1.2.2 排除标准 ① 重复发表的文献;② 无对照组文献、研究时间及对象重复、重要数据缺失及方法学质量差的文献;③ 综述、科普、观点类文章。由 2 名研究人员同步、独立进行,之后进行交叉核对,如有分歧,通过讨论或参考第三方意见达成一致,最终确定纳入的文献。

1.3 文献质量评价 采用 NOS 标准,对纳入的文献进行质量评价。NOS 是观察性研究的质量评价量表,包括:研究对象选择 4 个条目(4 分),组间可比性 1 个条目(2 分)和结果测量 3 个条目(3 分)。总分共计 9 分,0~4 分为低质量研究,5~9 分为高质量研究。由两名研究者独立对文献进行评价,评价结果若出现分歧,则课题组进行讨论确定,必要时咨询相关专家意见。

1.4 统计学处理 对入选文献整理建立数据库,用 SPSS 13.0、Stata 12.0 对数据进行分析。各试验结果的异质性检验采用 Q 检验,若  $P<0.05$  时,说明研究

间异质性大,采用随机效应模型 (Randomeffects Model),即 DerSimonian and Laird 法(D-L 法)进行合并 OR 值和率及其 95%CI;否则采用固定效应模型 (Fixed-effects Model),即 Mantel-Haensel 法(M-H 法)计算合并 OR 值和率及其 95%CI。发表偏移采用线性回归模型(Egger's)检验,当  $P<0.05$  时,存在发表偏移。

2 结 果

2.1 检索结果 初检出相关文献 612 篇,阅读题目及摘要后排除不符合要求的文献 573 篇,获得文献 39 篇,进一步阅读全文根据纳入和剔除标准排除文献 33 篇,最后保留 6 篇文献<sup>[4-9]</sup>,均为回顾性分析研究,共 1002 例患者纳入研究,术后结石复发 324 例。具体文献资料见表 1。

2.2 保胆取石术后复发率 每篇文献报道的复发率不尽相同,从 8.3%~41.46%不等,经合并得出保胆取石术后复发率为 30%,见图 1。

2.3 保胆取石术后结石复发危险因素的分析 本研究最终纳入 7 个危险因素,包括胆囊壁厚度  $>3\text{ mm}$ 、胆囊功能异常、结石家族史、结石多发、年龄、性别、糖尿病,各种因素与复发之间关系的合并

表 1 纳入研究基本特征及文献质量评价

作者	年份	样本量	复发率(%)	随访时间(月)	研究因素	评分
邹一平	2006	439	41.5	120	性别、年龄、胆囊结石数量、胆囊功能、糖尿病、家族史	5
康健	2011	65	38.5	未报道	性别、年龄、胆囊壁厚度、胆囊结石数量、胆囊功能、糖尿病、家族史	7
张建平	2012	60	38.3	未报道	胆囊壁厚度、胆囊结石数量、胆囊功能、糖尿病、家族史	7
骆助林	2012	148	36.5	72~144	性别、年龄、糖尿病、家族史	8
沈巍	2013	168	8.3	12~36	胆囊结石数量、胆囊功能、家族史	6
谷建斌	2014	122	21.3	52~63	年龄、胆囊壁厚度、胆囊结石数量、糖尿病	7

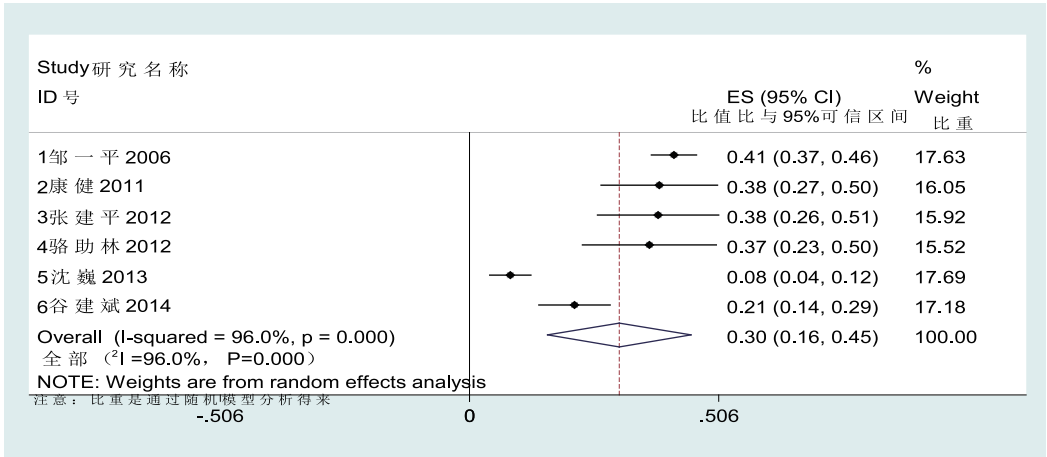


图 1 保胆取石术后复发率的 Meta 分析森林图

表 2 结石复发危险因素的 Meta 分析、发表偏倚及异质性检测结果

影响因素	样本数	暴露组 复发/未复发	未暴露组 复发/未复发	Meta 分析			发表偏倚 Egger' 检验 P	异质性 检验 P	合并 模型
				OR 及 95%CI	Z	P			
老年患者	774	107/175	180/312	2.77(1.90,4.04)	5.27	0.000	0.359	0.000	随机
性别	652	86/143	175/248	1.15(0.84,1.58)	0.88	0.378	0.517	0.134	固定
胆囊壁>3 mm	243	39/18	35/151	6.48(3.25,12.93)	5.30	0.000	0.305	0.060	固定
多发结石	564	196/184	34/150	4.93(3.23,7.52)	7.39	0.000	0.183	0.536	固定
胆囊功能异常	293	48/25	14/206	25.16(10.15,62.34)	6.97	0.000	0.135	0.000	随机
糖尿病	834	47/73	261/453	1.06(0.71,1.59)	0.29	0.769	0.392	0.003	随机
家族史	880	141/125	157/457	4.50(3.21,6.30)	8.74	0.000	0.325	0.871	固定

OR 值及 95%CI 分别为:胆囊壁厚度>3 mm 6.48 (3.25,12.93)、胆囊功能异常 25.16(10.15,62.34)、结石家族史 4.50(3.21,6.30)、结石多发 4.93(3.23,7.52)、老年患者 2.77(1.90,4.04)是结石复发的危险因素,而性别 1.15(0.84,1.58)、糖尿病 1.06(0.71,1.59)与结石复发无明显联系,见表 2。

2.4 发表偏倚 对不同危险因素,用线性回归模型(Egger's)检验来评价纳入文献的发表偏倚,结果显示所选文献不存在发表偏倚。见表 2。

3 讨 论

3.1 保胆取石术后复发率及危险因素 保胆取石术后复发是很常见的问题,影响保胆取石术后结石复发的因素很多。目前保胆取石处于起步阶段,手术适应证及操作方法尚未统一,各医院、学者只是靠经验的总结来指导临床工作,导致结石复发率报道差异很大,Meta 分析显示保胆取石术后总的复发率为 30%,低于国内保守治疗的大宗病例报道的 39.7%<sup>[10]</sup>。保胆取石因复发问题,在国外开展较少,Jungst 等<sup>[11]</sup>报道 50 例保胆手术,平均随访 3.6 年,结石复发率为 20%;Ure 等<sup>[12]</sup>采用腹腔镜下胆囊切开取石治疗 9 例患有胆囊结石的儿童,随访 20.9 个月,无结石复发。因病例较少,随访时间较短,临床意义有限,目前国外还没有关于保胆取石术后结石复发危险因素的相关研究。国内虽有相关报道,但结果显示复发率和危险因素都不尽一致。Meta 分析可以将不同研究中有争议的结果进行定量合成。本研究旨在综合国内外研究结果的基础上,采用 meta 分析的方法,对结石复发率及主要危险因素进行综合评估。

本研究发现,胆囊壁厚度>3 mm、胆囊功能异常、结石家族史、结石多发、老年患者为结石复发的危险因素,而性别、糖尿病对结石复发的影响不大。由表 2 可以看出,胆囊功能异常对术后复发影响最大,OR 值及 95%CI 为 25.16(10.15,62.34),胆囊功

能的异常主要包括胆囊收缩、舒张时间的延长、胆囊收缩率下降及胆囊舒张体积的减小,胆汁内胆固醇含量过高,可以导致胆固醇结晶(CMC)的形成,功能正常的胆囊排空可阻止 CMC 和结石的产生,功能异常的胆囊因排空时间延长或排空不全,胆汁滞留、淤积沉淀而易于形成结石<sup>[13]</sup>;保胆取石术后胆汁成分并未改变,结石数量多的患者胆囊胆汁中促成核因子水平较高,促成核因子可分泌大量的黏液糖蛋白促使成核,使胆固醇易于析出结晶,此外,结石数量多易致结石遗留,增加结石复发的风险<sup>[14]</sup>;胆囊壁的炎症增厚使黏膜对胆盐的吸收增加,致胆汁中胆盐浓度降低,胆固醇呈超饱和状态易于析出结晶,胆囊壁的粗糙使胆汁中有形成分易于沉积附着,或以炎症脱落细胞为核心形成结石,所以对于胆囊壁增厚的患者应慎重选择保胆囊手术<sup>[15]</sup>。胆囊结石家族史的患者,可能与同一家庭的膳食结构、饮食习惯相同有关,也可能有遗传因素的参与,具体机制目前尚不明<sup>[16]</sup>;对于老年患者,其结石复发率高,可能与老年人胆汁排泄延缓有关,有趣的是有 4 篇文献提到老年患者与复发率的关系,均无统计学意义,而合并后老年患者为结石复发的独立危险因素,OR 值及 95%CI 为 2.77(1.90,4.04), $P<0.05$ ,这可能与各文献之间年龄异质性较大有关( $P=0.000$ );关于糖尿病对保胆囊取石术后胆囊结石复发的影响,目前还没有明确的研究,骆助林等<sup>[4]</sup>通过研究发现糖尿病是结石复发的独立危险因素,而邹一平等<sup>[6]</sup>、康健等<sup>[8]</sup>、谷建斌等<sup>[9]</sup>认为糖尿病与结石复发无明显联系,本研究显示糖尿病的 OR 值及 95%CI 为 1.06(0.71,1.59),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),因此,仍需进一步的基础与临床研究,证明糖尿病与结石复发的确切关系。对于性别对结石复发无明显影响,目前已基本达成共识,本研究显示性别的 OR 值及 95%CI 为 1.15(0.84,1.58),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

(下转第 239 页)



- [4] 王茜,赵峰.军队医院感染实时监控系统的功能应用[J]. 医疗装备, 2014,27(11):15-16.
- [5] 方红梅,黄慧敏,尹湘毅,等.我院感染实时监控系统的应 用与体会[J].江苏卫生事业管理, 2015,26(1):49-50.
- [6] 陆伟玲,邵亚琴,孙红.抗菌药物临床应用调查分析[J].东 南国防医药,2007,9(1):27-28,51.
- [7] 黄慧敏,徐晓莉,尹湘毅,等.批量重度烧伤患者中心静脉置管 相关血流感染病例分析[J].中国感染控制杂志,2015,14(3): 181-183.
- [8] 孙明洁,李健,张付华.医院感染实时监控系统的应 用与实践[J].中华医院感染学杂志,2013,23(16):4023-4024.
- [9] 吴益佳,彭根英.医院信息系统优化手术部位感染监控流程 [J].中医药管理杂志,2015,23(9):140-141.
- [10] 杜明梅,刘运喜,索继江,等.医院感染暴发实时监测预警的实 现及临床应用[J].中华医院感染学杂志,2012,22(14): 3104-3106.
- [11] 刘英,吴昊,邹英,等.3款医院感染监测软件的应用体 会[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3284-3286.
- [12] 李亚妹,王亮,栗爱珍,等.医院感染因素与预防控制措施 [J].中华医院感染学杂志,2015,25(6):1408-1414.
- [13] 徐晓莉,史兆荣,胡佳乐,等.全程精细化管理在批量大面积烧 伤伤员感染防控中的应用[J].医学研究生学报,2015,28(7): 755-758.

(收稿日期:2016-02-06;修回日期:2016-05-03)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 232 页)

**3.2 本研究的局限性及展望** 本研究严格按照 Meta 分析的方法进行,但各研究间异质性大,异质 性产生的主要原因可能是研究地区不同和各个医 院的医疗水平不同。不足之处有:①纳入文献研究 的危险因素不尽相同,本研究仅对纳入研究中关注 程度较高或可以合成的危险因素进行分析,而对部 分危险因素未予以评价,如饮食习惯、高脂血症等; ②各项独立危险因素纳入研究较少,可能会对结果 产生影响;③各研究随访年限的不同,可能对复发 率产生一定的影响;④纳入研究的质量参差不齐, 部分研究样本量小,代表性较差,这在一定程度上 影响研究结果的准确性。

通过此次 Meta 分析显示,保胆取术后的总体 复发率为 30%,结石复发的高危因素为胆囊壁厚度 >3 mm、胆囊功能异常、结石家族史、多发结石、老年 患者。由于结石复发以后往往要行二次的胆囊切 除,增加了手术风险和患者负担。对于单发结石、 年龄小于 60 岁、胆囊功能正常、胆囊壁 ≤3 mm、无 家族史的患者为保胆取石的最佳适应证,而对于有 危险因素的患者,应充分告知术后风险,在明确了 保胆取术后复发的危险因素后,建议临床医生对 胆囊结石患者的治疗方式慎重选择,以达到效益的 最大化。

## 【参考文献】

- [1] 郭伟,张忠涛.保胆取石术尚存争议的问题[J].中国实用 外科杂志, 2015, 35(9):923-925.
- [2] Grbas H, Jakovac H, Kovač D, et al. Gallbladder expression of metallothionein I/II in cholecystolithiasis. A pilot study [J]. Ann Res Rev Biol, 2015, 6(4):278-287.
- [3] 丁友宏,王发恒,焦峰.无症状胆囊结石治疗体会[J].东南 国防医药, 2007,9(2):139-139.
- [4] 骆助林,陈理国,田伏洲,等.保胆取石术后结石复发相关因 素及长期随访分析[J].中国全科医学, 2012, 15(21): 2471-2473.
- [5] 沈巍.腹腔镜辅助胆道镜保胆取石术后胆囊结石复发危险 因素研究[J].中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(8): 429-431.
- [6] 邹一平,杜继东,李为民,等.经皮胆囊碎石术后结石复发 439 例随访分析[J].中华消化外科杂志, 2006, 5(5):329-332.
- [7] 张建平.内镜保胆取石术后结石复发的相关因素探讨[J].中 外医学研究, 2012, 27(27):134-135.
- [8] 康健,张波,王世龙,等.微创内镜保胆取石术后结石复 发率及影响因素分析[J].中国医药, 2011, 6(3):322-324.
- [9] 谷建斌,张国欣,李振符,等.微创内镜保胆取石术后复发 因素分析[J].河北医药, 2014, 18(18):2777-2779.
- [10] 陈培,王炳生,何连齐,等.上海地区胆囊结石复发的多因素 分析[J].中华普通外科杂志,1998,13(3):136-139.
- [11] Jungst D, del Pozo R, Dolu MH, et al. Rapid formation of chole-sterol crystals in gallbladder bile is associated with stone recurrence after laparoscopic cholecystectomy [J]. Hepatology, 1997, 25(3): 509-513.
- [12] Ure BM, de Jong MM, Bax KN, et al. Outcome after laparoscopic cholecystectomy and cholecystectomy in children with symptomatic cholecystolithiasis: a preliminary report [J]. Pediatr Surg Int, 2001, 17(6):396-398.
- [13] Trifonova EV, Saifutdinov R G. Factors affecting contractile function of the gall bladder in patients with cholelithiasis [J]. Exp Clin Gastroenterol, 2012, 10(4):6-20.
- [14] 李瑞斌,李艳茹,万智恒,等.胆囊结石的形成原因及机制 [J].世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊, 2015, 15(23):39-39.
- [15] 韩天权,张圣道.保胆取石术后胆石的复发及预防[J].中华 肝胆外科杂志, 2009, 15(1):4-5.
- [16] 刘爱华,胡占升.内镜保胆取石术后结石复发的相关因素分 析[J].山东医药, 2012, 52(2):67-68.

(收稿日期:2015-11-30;修回日期:2016-02-22)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)