

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.22.024

高危结直肠腺瘤的危险因素及风险预测模型的构建与验证*

庄静^{1,2} 徐健² 徐志祥² 杨启帆² 朱昕² 姚俊^{2Δ}

(1 江苏大学医学院 江苏 镇江 212000; 2 江苏大学附属人民医院消化内科 江苏 镇江 212000)

摘要 目的:探讨高危结直肠腺瘤的影响因素,构建风险预测模型并验证。**方法:**回顾性分析 2021 年 1 月至 2021 年 12 月期间在江苏大学附属人民医院进行诊疗的 1408 例结直肠腺瘤患者的资料,根据病理特征分为高危结直肠腺瘤组(759 例)和非高危结直肠腺瘤组(649 例)。采用 Logistic 回归分析筛选高危结直肠腺瘤的独立危险因素并建立风险预测模型,并验证预测模型的应用效能。**结果:**Logistic 回归分析结果显示,病灶部位为直肠、高血压、高脂血症、年龄 ≥ 53 岁、吸烟是高危结直肠腺瘤的独立危险因素($P < 0.05$)。基于以上因素建立预测高危结直肠腺瘤风险的列线图模型,经 Hosmer-Lemeshow 检验和受试者工作特征曲线(ROC)分析显示,该风险预测模型具有较好的拟合度和预测效能,可以用于高危腺瘤的风险预测。**结论:**病灶部位为直肠、高血压、高脂血症、年龄 ≥ 53 岁、吸烟是高危结直肠腺瘤的独立危险因素,临床医生可尽早对高危患者进行预防性干预以减缓高危腺瘤的发生。

关键词:结直肠高危腺瘤;危险因素;预测模型;构建;验证

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)22-4320-05

Construction and Validation of Risk Factors and Risk Prediction Models for High-Risk Colorectal Adenomas*

ZHUANG Jing^{1,2}, XU Jian², XU Zhi-xiang², YANG Qi-fan², ZHU Xin², YAO Jun^{2Δ}

(1 School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212000, China;

2 Department of Gastroenterology, Jiangsu University Affiliated People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu, 212000, China)

ABSTRACT Objective: Explore the influencing factors of high-risk colorectal adenomas, construct a risk prediction model, and validate it. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the data of 1408 patients with colorectal adenoma who underwent diagnosis and treatment at the People's Hospital Affiliated to Jiangsu University from January 2021 to December 2021. They were divided into high-risk colorectal adenoma group (759 cases) and non high-risk colorectal adenoma group (649 cases) based on their pathological characteristics. Use logistic regression analysis to screen independent risk factors for high-risk colorectal adenomas and establish a risk prediction model, and verify the application effectiveness of the prediction model. **Results:** The results of Logistic regression analysis showed that the location of the lesion was the rectum, hypertension, hyperlipidemia, age ≥ 53 years, and smoking were independent risk factors for high-risk colorectal adenomas ($P < 0.05$). Based on the above factors, a column chart model was established to predict the risk of high-risk colorectal adenomas. The Hosmer-Lemeshow test and receiver operating characteristic curve(ROC) analysis showed that the risk prediction model had good fit and predictive performance, and could be used for risk prediction of high-risk adenomas. **Conclusion:** The location of the lesion is the rectum, hypertension, hyperlipidemia, age ≥ 53 years, and smoking are independent risk factors for high-risk colorectal adenomas. Clinicians can provide early preventive intervention for high-risk patients to slow down the occurrence of high-risk adenomas.

Key words: High-risk colorectal adenomas; Risk factors; Prediction model; Construction; Verification

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)22-4320-05

前言

根据国际癌症研究机构(IARC)2021 年的最新报告,在全球范围内,结肠直肠癌的发病率排名第三,死亡率排名第二。近年来我国结肠直肠癌的疾病负担对总体稳定性的可能略有下降,但结肠直肠癌造成的经济负担却持续上升^[1]。高危结直肠腺瘤是

结直肠癌重要的癌前病变,与结直肠癌的发生发展密切相关^[2],因此,其早期诊断将对患者生存率有积极的影响^[3]。现有国内外研究指出某些因素如吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等基础疾病史,生活方式习惯等可能与结直肠癌发生发展相关^[4],但暂无明确论来预判其发生风险以及缺乏公认的危险预测模型。本研究收集相关临床资料,分析高危结直肠腺瘤危险因素,建立列

* 基金项目:江苏省基础 Research 计划(自然科学基金)面上项目(BK20181225)

作者简介:庄静(1996-),女,硕士研究生,研究方向:消化系统疾病,E-mail: jingxin_1213@126.com

Δ 通讯作者:姚俊(1971-),男,硕士,主任医师,研究方向:消化系统疾病,E-mail: 583083511@qq.com

(收稿日期:2023-05-01 接受日期:2023-05-24)

线图预测模型,为结直肠高危腺瘤发生的风险预测、临床指导提供参考依据,以减少结直肠高危腺瘤的发生。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 1 月至 2021 年 12 月在江苏大学附属医院诊断为结直肠腺瘤并接受内镜黏膜下剥离术(ESD)或内镜下黏膜切除术(EMR)治疗的 1408 例患者,其中 906 例男性和 502 例女性,年龄 21-89 岁,平均(59.68 ± 10.72)岁。根据息肉的大小及病理诊断结果,将患者分为高危结直肠腺瘤组(759 例)和非高危结直肠腺瘤组(649 例)。纳入标准:经病理报告证实为腺瘤的患者且临床资料完整。排除标准:其他恶性肿瘤患者;诊断为肿瘤病变的患者、心脑血管疾病或血液病患者;其他结直肠疾病患者。

1.2 观测指标

根据本研究的目的,纳入受试者的基本病史资料和临床病理资料,包括年龄、性别、体质质量指数(BMI)、高血压、高血脂

症、吸烟、饮酒、糖尿病、长期服用阿司匹林、病灶部位等。

1.3 统计方法

数据分析采用 SPSS 25.0 软件进行。单因素分析时,定性数据采用卡方检验,筛选出 $P < 0.05$ 的变量,再采用向后逐步二元 Logistic 回归法找出与结直肠癌前病变相关的危险因素,统计学显著性定义为 $P < 0.05$,采用 R(R4.2.1)软件包建立列线图预测模型。应用 Hosmer-Lemeshow 对预测模型进行验证,应用图形 Rrism8.0.2 绘制受试者工作特征曲线(ROC),利用 bootstrap 法对数据进行重抽样 1000 次从而进行内部验证,在列线图的基础上绘制临床决策曲线。

2 结果

2.1 高危结直肠腺瘤的单因素分析

高危结直肠腺瘤的发生与患者病灶部位、高血压、高血脂、年龄、吸烟、饮酒有关($P < 0.05$),与患者性别、BMI、合并糖尿病、长期服用阿司匹林无关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 高危结直肠腺瘤的单因素分析
Table 1 Single factor analysis of high-risk colorectal adenomas

Influence factors	High risk colorectal adenoma group(n=759)	Non high-risk colorectal adenoma group(n=649)	χ^2	P
Lesion location				
Colon	564	556	27.758	0.000
Rectum	195	93		
Hypertension				
Yes	351	190	42.579	0.000
No	408	459		
Hyperlipidemia				
Yes	305	91	118.46	0.000
No	454	558		
Age				
≥ 53 years	597	462	10.471	0.001
< 53 years	162	187		
Gender				
Male	499	407	1.402	0.236
Female	260	242		
BMI				
Emaciation	26	29	6.17	0.104
Normal	362	329		
Overweight	303	253		
Obesity	68	38		
Smoke				
Yes	236	150	11.199	0.001
No	523	499		
Drink				

Yes	161	87	14.694	0.000
No	598	562		
Diabetes mellitus				
Yes	77	65	0.006	0.936
No	682	584		
Aspirin				
Yes	25	13	2.219	0.136
No	734	636		

Note: The criterion for dividing age by 53 years old was based on a single factor analysis of age from young to old, and it was found that when age was divided by 53 years old, the difference was statistically significant ($P<0.05$).

2.2 Logistic 回归分析结果

基于以上结果,对年龄、高血压、高脂血症、吸烟、饮酒、病灶部位进行 logistic 回归分析。在单因素分析中,饮酒是高危腺瘤的一个危险因素;然而,在多变量分析中没有观察到相关性,

因此排除饮酒因素。Logistic 回归分析结果显示,病灶部位为直肠、高血压、高脂血症、年龄 ≥ 53 岁、吸烟是高危结直肠腺瘤的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 高危结直肠腺瘤的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis of high-risk colorectal adenomas

Influence factors	B	Standard error	Wald	P	Exp(B)	95% confidence interval	
						Lower limit	Upper limit
Rectum	0.831	0.148	31.573	0	2.295	1.718	3.066
Hypertension	0.738	0.124	35.132	0	2.091	1.638	2.669
Hyperlipidemia	1.504	0.142	112.904	0	4.498	3.408	5.935
Age ≥ 53 years	0.277	0.139	3.997	0.046	1.319	1.005	1.731
Smoke	0.350	0.154	5.147	0.023	1.419	1.049	1.921
Drink	0.276	0.183	2.290	0.130	1.318	0.922	1.885

2.3 建立预测高危结直肠腺瘤的列线图风险模型

基于 5 个独立危险因素(年龄、高血压、高脂血症、吸烟、饮酒、病灶部位)构建预测高危结直肠腺瘤的列线图模型(见图 1)。Hosmer-Lemeshow 模型验证显示:预测值和观察值基本一致,表明本研究的列线图预测模型具有良好的预测能力;同时,本研究使用 Bootstrap 内部验证方法验证结直肠腺瘤的列线图模型,c 指数为 0.717(见图 2),表明该列线图模型具有良好的准确性和鉴别性。

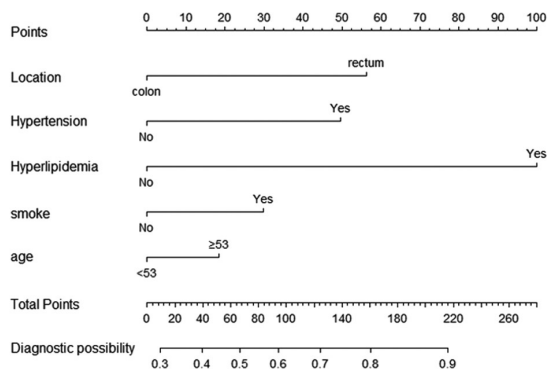


图 1 预测高危结直肠腺瘤的列线图风险模型

Fig.1 Column chart risk model for predicting high-risk colorectal adenomas

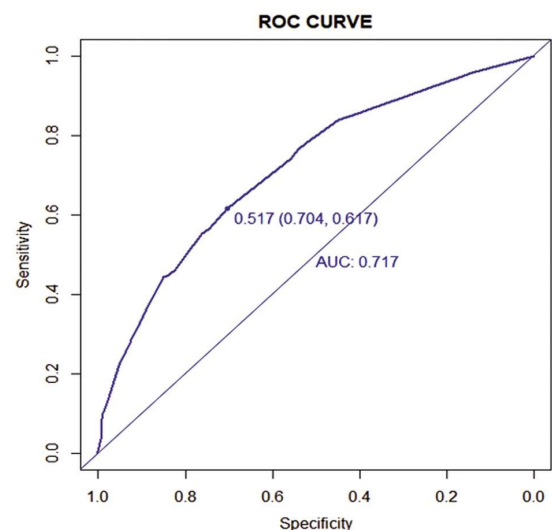


图 2 列线图模型的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of column chart model

2.4 模型的验证

利用 bootstrap 重抽样 1000 次的方法进行内部验证(见图 3),如图示经内部验证后,校准曲线与列线图模型校准曲线具有较高的吻合度,说明列线图模型具有良好的校准度及可重复性。同时,在列线图的基础上绘制临床决策曲线(见图 4)。在

28%~95%的阈值范围内,决策曲线在 None 线和 All 线的上方,同样使用 bootstrap 法重抽样 1000 次进行内部验证,验证模型

在 8%~87%的阈值概率范围内具有较高的净效益,表明本模型具有临床实用性。

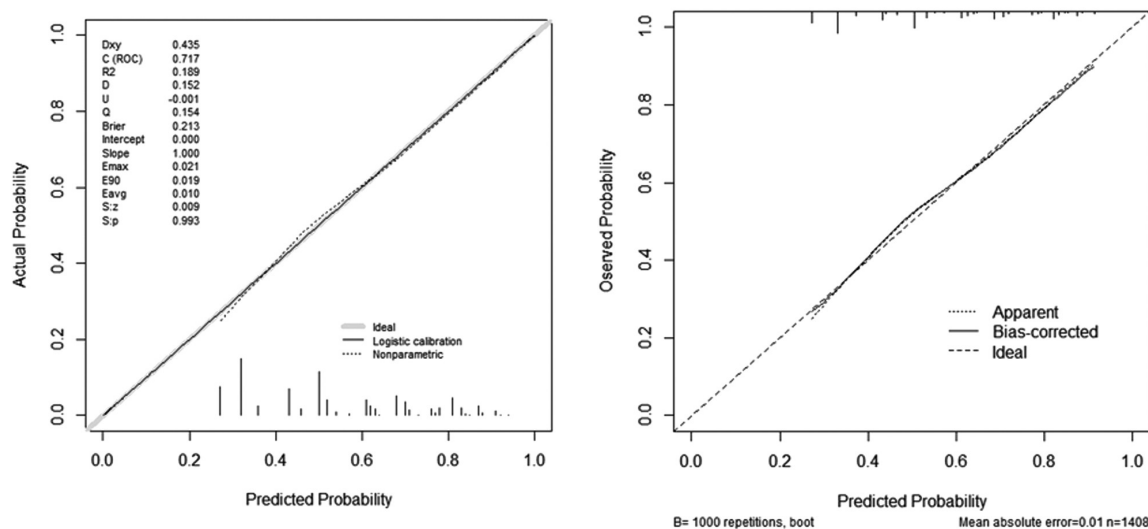


图3 模型校正曲线及内部验证

Fig.3 Model calibration curve and internal verification

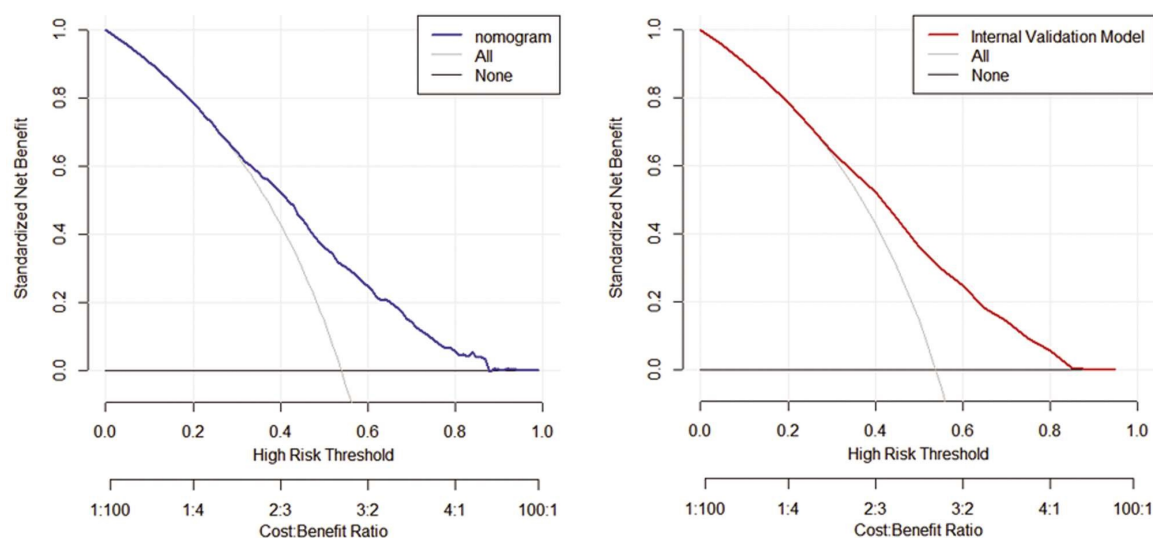


图4 模型决策曲线及内部验证

Fig.4 Model decision curve and internal validation

3 讨论

结直肠癌已成为中国居民消化系统中发病率第二,患病率第一的恶性肿瘤^[5,6]。高危结直肠腺瘤是结直肠癌最常见的癌前病变,其发病风险随着年龄的增长而增加,且所有结直肠腺瘤均有异型增生^[7,8]。高危腺瘤被定义为^[9,10]:腺瘤个数 ≥ 3 个或腺瘤至少满足以下三项其一:腺瘤大小 > 10 mm;绒毛状腺瘤或绒毛状结构占超过三分之一;高级别上皮内瘤变。大多数结直肠癌起源于两个癌前息肉亚型,即腺瘤性息肉或无柄锯齿状病变,将高危锯齿状息肉[无蒂锯齿状病变(SSL)达 10 毫米,SSL 发育不良和传统锯齿状腺瘤] 归于更广泛的 " 高危息肉 " 之中较为合理^[10]。因此,在这项研究中,高危锯齿状息肉被纳入高危腺瘤进行统计分析。

Logistic 回归分析在医学研究中常用于建模,其可基于每个

患者的预测变量来预测患者未来的预后;大量研究认为 Logistic 回归模型可以有效评估疾病发生风险^[11-13]。本研究旨在预测不同人群患高危腺瘤的风险概率。ROC 分析是一种兼顾灵敏度和特异性且独立于决策阈值的工具^[14],一致性指数(C-index)通常被认为具有良好的精准度和区分度,而小于 0.7 通常被认为准确性较差,是无意义的^[15]。本研究的 c 指数达到 0.717,说明本研究的列线图模型具有较好的准确性和区分度。因此,本研究采用 Logistic 回归分析影响高危腺瘤的危险因素并构建预测模型,同时采取内部验证,以期在早期采取相关防治措施,从而起到预防高危腺瘤和结直肠癌的发生发展的作用。本研究 Logistic 回归分析结果显示,病灶部位为直肠、高血压、高脂血症、年龄 ≥ 53 岁、吸烟是高危结直肠腺瘤的独立危险因素($P < 0.05$)。经 Hosmer-Lemeshow 检验和 ROC 分析显示,该 Logistic 回归模型具有较好的拟合度和预测效能,可以用于高危腺瘤的

风险预测。

尽管关于结肠镜检查是否越早、越有益还存在争议^[16],但研究表明,自1994年以来,50岁以下个体的结肠直肠癌发病率一直在逐年增加。多项研究建议在50-75岁的个体中进行结肠癌筛查,以降低高危腺瘤和结直肠癌的发病率和结直肠癌死亡率^[17-19]。但考虑到年轻人CRC发病率在不断下降的总人群发病率环境下仍不断上升,且年轻人早发性结直肠癌被诊断时常常为更晚期,且细胞分化较差^[20],故而本研究选取年龄21-89岁的广泛年龄段人群进行统计分析。本研究认为,年龄 ≥ 53 岁人群患高危腺瘤风险显著增加,建议其接受结肠镜检查。大多数指南不再推荐对超过85岁的个体进行结肠镜筛查。高危结直肠腺瘤和癌症的机制尚不完全清楚,但一些可改变的生活方式如饮食习惯、吸烟、饮酒和BMI升高可能与其发生发展有关^[21,22]。但也有研究指出BMI不是结直肠高危腺瘤及结直肠癌的独立危险因素^[23]。本研究亦得出相同结论,需更多临床研究以进一步验证BMI是否与高危结直肠腺瘤相关。女性具有雌激素的保护作用和更健康的生活方式,因此女性结直肠癌的发病率和死亡率均低于男性。然而,由于绝经后妇女雌激素水平的快速下降,女性发生结直肠癌的终生风险与男性的相当^[10]。这可能是在本研究中在调整其他因素后得出不同性别组的高危结直肠腺瘤差异不显著的原因。也有文献表明,男性的发病率高于女性,并且随着年龄的增加而显著增加^[24]。因此,还需要更多的研究来进一步验证和讨论这个问题。阿司匹林、某些抗肿瘤药物如阿帕替尼被认为可能在降低结直肠癌发病率和死亡率方面发挥作用^[25],长期使用阿司匹林是否能提供进一步的益处,以及益处是否大于危害尚无定论^[10]。一项32年随访的队列研究估计,每周至少服用至少325毫克阿司匹林,且规律使用至少6年方可预防结直肠癌^[26]。本研究中未发现阿司匹林的积极作用,这可能调查时未具体收集服用剂量、时间以及是否存在停药现象等原因有关。许多结直肠癌患者仅在晚期才出现症状,因此在人群中进行广泛的、有组织的结肠镜筛查有助于早期发现结直肠癌,从而降低其发病率和死亡率^[27,28]。因此,对于存在上述危险因素的高危人群,更建议进行结肠镜筛查和结肠镜治疗从而降低结直肠癌的死亡率和人群负担。

综上所述,病灶部位为直肠、高血压、高血脂症、年龄 ≥ 53 岁、吸烟是高危结直肠腺瘤的独立危险因素,临床医生可尽早对高危患者进行预防性干预以减缓高危腺瘤的发生。本研究的局限性在于由于本文为回顾性研究,故而筛查因素有限,肿瘤指标、炎标指标、家族遗传史、饮食习惯、抗生素用药史、是否有幽门螺杆菌感染等指标未纳入分析因素且筛查范围仅限于接受结肠镜检查 and 治疗的胃肠道症状人群,而不包括症状腺瘤患者。但患有腺瘤人群总样本量较大,可为行结肠镜检查的腺瘤患者和疑似消化道症状患者提供一定的参考筛选,为其提供更全面和安全的预防干预方案。

参考文献(References)

- [1] 王红,曹梦迪,刘成成,等.中国人群结直肠癌疾病负担:近年是否有变? [J].中华流行病学杂志,2020,41(10): 1633-1642
- [2] Click B, Pinsky PF, Hickey T, et al. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence[J]. JAMA, 2018, 319(19): 2021-2031
- [3] Nasir Kansestani A, Zare ME, Tong Q, et al. Comparison of faecal protein biomarkers' diagnostic accuracy for colorectal advanced neoplasms: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2623
- [4] O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20 (6): 1229-1240.e5
- [5] 闫超,陕飞,李子禹.2020年中国与全球结直肠癌流行概况分析[J].中华肿瘤杂志,2023,45(3): 221-229
- [6] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等.2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2023,45(3): 212-220
- [7] Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of colorectal carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 291-302
- [8] 中华医学会病理学分会消化疾病学组.胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识[J].中华病理学杂志,2020,49(1): 3-11
- [9] Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 415-434
- [10] Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021 [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116 (3): 458-479
- [11] 于石成,元晓,胡跃华,等.多变量回归模型分析应用概述[J].中华预防医学杂志,2019,53(3): 334-336
- [12] 蒙斯雅,李梅,李微.构建 Logistic 回归预测模型分析颅脑损伤患者并发凝血功能障碍的影响因素[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2023,18(3): 320-324
- [13] 张海红,王斌,吴晓雅.基于多因素 logistic 回归及列线图模型预测脓毒症休克患者发生脑卒中风险 [J]. 中国卫生统计,2022,39(4): 604-606
- [14] Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine [J]. Phys Med Biol, 2018, 63(7): 07TR01
- [15] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems [J]. Science. 1988, 240(4857): 1285-1293
- [16] The Lancet Gastroenterology Hepatology. Colorectal cancer screening: is earlier better?[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3 (8): 519
- [17] Gupta S. Screening for Colorectal Cancer [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2022, 36(3): 393-414
- [18] Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal Cancer Screening and Prevention[J]. Am Fam Physician, 2018, 97(10): 658-665
- [19] Wolf AMD, Fonham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 250-281
- [20] Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals[J]. Mol Oncol, 2019, 13(2): 109-131
- [21] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480
- [22] 沈洁,莫森,戴卫星,等.肥胖与大肠高风险腺瘤发病风险研究[J].中华流行病学杂志,2020,41(10): 1643-1648

- 松症中应用的可视化分析[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(5): 12-17
- [25] 李洁,赵丽丽. 低氧训练对骨骼肌 p53 及其调控的线粒体有氧代谢信号通路基因表达的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 564-568
- [26] Kemmler W, Kohl M, Fröhlich M, et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Osteopenia and Sarcopenia Parameters in Older Men with Osteosarcopenia-One-Year Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST)[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(9): 1634-1644
- [27] Kemmler W, Kohl M, Jakob F, et al. Effects of High Intensity Dynamic Resistance Exercise and Whey Protein Supplements on Osteosarcopenia in Older Men with Low Bone and Muscle Mass. Final Results of the Randomized Controlled FrOST Study [J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2341
- [28] Zhang S, Huang X, Zhao X, et al. Effect of exercise on bone mineral density among patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Nurs, 2022, 31(15-16): 2100-2111
- [29] Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, et al. Effects of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Calcif Tissue Int, 2020, 107(5): 409-439
- [30] Shojaa M, von Stengel S, Kohl M, et al. Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters[J]. Osteoporos Int, 2020, 31(8): 1427-1444
- [31] Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, et al. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial [J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(3): 430-439
- [32] 刘蕾,范鹰. 蛋白质的摄入量及来源对骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(5): 777-780
- [33] 熊琪宇,杨颖笛,王凯,等. 美国成年人的骨密度与健康饮食指数的关联研究[J]. 中国食物与营养, 2023, 29(6): 71-77

(上接第 4324 页)

- [23] 雷甜甜,刘家欢,黄虹玉,等. 进展期结直肠腺瘤及高危腺瘤的危险因素分析[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2021, 8(2): 61-67
- [24] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502
- [25] Bosetti C, Santucci C, Gallus S, et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019[J]. Ann Oncol, 2020, 31(5): 558-568
- [26] Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(6): 762-769
- [27] Levin TR, Corley DA, Jensen CD, et al. Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1383-1391
- [28] Guo F, Chen C, Holleccek B, et al. Strong Reduction of Colorectal Cancer Incidence and Mortality After Screening Colonoscopy: Prospective Cohort Study From Germany [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 967-975