

· 论著 · 胃肠腹腔 ·

溃疡性结肠炎患者进展为结直肠癌的预测量化方案研究*

晁帅恒* 闫方博 高 杨

许昌市中心医院消化内科(河南 许昌 461000)

【摘要】目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者进展为结直肠癌的预测量化方案。**方法** 回顾性分析2021年6月到2023年6月医院收治的626例UC患者临床资料,随访统计其结直肠癌发生率,分为发生组(n=65)、未发生组(n=561)。比较2组一般资料,对UC进展为结直肠癌的影响因素进行多因素Cox回归分析;基于多因素分析结果用R3.4.3软件包绘制Nomogram模型图并验证其效能。**结果** UC患者结直肠癌发生率为10.38%(65/626);病程、发病年龄、镜下黏膜炎症分级评分、高血压、糖尿病、结直肠癌家族史、全结肠炎、有结肠息肉、不典型增生、有原发性硬化性胆管炎为UC进展为结直肠癌的影响因素($P<0.05$);选取Cox回归分析的10个危险因素为预测指标建立Nomogram模型,该模型预测UC进展为结直肠癌的曲线下面积为0.948(95%CI: 0.894~0.980), Hosmer-Lemeshow拟合优度检验($\chi^2=2.521$, $P=0.314$)显示拟合良好, Nomogram模型预测的阈值概率在0%~84%、98%~100%时可获得临床净收益。**结论** 病程、发病年龄、镜下黏膜炎症分级评分、高血压、糖尿病、结直肠癌家族史、病变范围、结肠息肉、不典型增生、原发性硬化性胆管炎是UC患者进展为结直肠癌的影响因素,综合上述因素构建风险预测Nomogram模型可预测结直肠癌发生风险。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 结直肠癌; 影响因素; 预测

【中图分类号】 R735.3+5

【文献标识码】 A

【基金项目】 二〇二二年度河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20230931)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.4.053

Study on Quantitative Prediction Scheme of Patients with Ulcerative Colitis Progressing to Colorectal Cancer*

CHAO Shuai-heng*, YAN Fang-bo, GAO Yang.

Department of Gastroenterology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, Henan, China

Abstract: Objective To explore the quantitative prediction scheme for patients with ulcerative colitis (UC) progressing to colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 626 UC patients admitted to the hospital from June 2021 to June 2023 were retrospectively analyzed, and the incidence of colorectal cancer was followed up and counted, and they were divided into the occurrence group (n=65) and the non-occurrence group (n=561). The general data of the two groups were compared, and the influencing factors of UC progression to colorectal cancer were analyzed by multivariate Cox regression. Based on the results of multi-factor analysis, the Nomogram model diagram was drawn and its efficiency was verified with R3.4.3 software package. **Results** The incidence of colorectal cancer in UC patients was 10.38% (65/626). Course of disease, age of onset, microscopic mucosal inflammation grading score, hypertension, diabetes, family history of colorectal cancer, total colitis, colonic polyp, atypical hyperplasia, primary sclerosing cholangitis, atypical hyperplasia, primary sclerosing cholangitis were the progression of UC ($P<0.05$). Ten risk factors of Cox regression analysis were selected as predictors to establish a Nomogram model, the area under the curve of the model for predicting the progression of UC to colorectal cancer were 0.948 (95% CI: 0.894~0.980). Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2=2.521$, $P=0.314$) showed a good fit, when the threshold probability predicted by Nomogram model was 0%~84% and 98%~100%, the clinical net benefit can be obtained. **Conclusion** Course of disease, age of onset, microscopic mucosal inflammation grading score, hypertension, diabetes, family history of colorectal cancer, lesion range, colon polyp, atypical hyperplasia and primary sclerosing cholangitis are the influencing factors for UC patients to progress to colorectal cancer, the risk prediction Nomogram model can predict the risk of colorectal cancer by combining the above factors.

Keywords: Ulcerative Colitis; Colorectal Cancer; Influencing Factors; Forecasting

溃疡性结肠炎(UC)是一种终身炎症性疾病,在不同程度上影响直肠和结肠,2023年全球UC病例数量估计为500万例,且发病率不断增加^[1]。UC病程迁延,容易复发,日久可能进展为结直肠癌^[2]。结直肠癌为UC患者死亡的重要原因,有必要调查其发生的危险因素。国外研究学者对UC进展结直肠癌危险因素进行了多方面研究^[3-4],而相关预测方法的研究尚不成熟。Nomogram模型作为一种简单可视化预测工具,已在乳腺癌^[5]、上皮样肉瘤^[6]预后预测中取得良好效果。因此,本研究拟分析UC进展为结直肠癌的危险因素,基于此绘制Nomogram模型,制定预测量化方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年6月到2023年6月医院收治的626例UC患者临床资料。

纳入标准:符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[7]中UC诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;临床和随访资料完整。排除标准:已发展为结直肠癌;合并中毒性巨结肠、凝血功能障碍、严重心肝疾病和消化道大出血等重大疾病;因不耐受结肠镜检查、肠道准备差等原因影响检查结果准确性者;妊娠期或哺乳期女性。

1.2 方法 由专人收集UC患者临床资料和随访资料,包括性别、

【第一作者】 晁帅恒,男,主治医师,主要研究方向:消化道常见病以及内镜下的微创手术。E-mail: xlimsj@163.com

【通讯作者】 晁帅恒

年龄、体质量指数(BMI)、结直肠癌家族史、发病年龄、病程、病变范围(直肠炎、直肠乙状结肠炎、左半结肠炎、广泛性结肠炎、全结肠炎)、合并高血压、糖尿病、高脂血症、原发性硬化性胆管炎、实验室检查结果(血沉、血红蛋白、血清白蛋白、C反应蛋白)、镜下黏膜炎症分级(mayo内镜评分)^[8]：参考《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》进行治疗，记录治疗方案。

1.3 随访与分组 随访截止到2024年3月，统计结直肠癌发生率，并据此分为发生组、未发生组。

1.4 统计学方法 使用SPSS 22.0统计软件处理本次试验数据，计量资料经K-S检验符合正态分布($P>0.05$)以($\bar{x} \pm s$)表示，2组比较进行独立样本t检验。计数资料以n(%)表示，采取 χ^2 检验，若理论频数 ≥ 1 且 <5 进行校正 χ^2 检验。UC患者进展为结直肠癌的影响因素应用逐步向前法筛选，并进行Cox回归分析；以方差膨胀因子(VIF)筛除共线性变量；采用R3.4.3软件包

绘制Nomogram模型；绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估Nomogram模型的预测能力，采用Bootstrap法进行内部验证并计算一致性指数(C-index)，应用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验模型的拟合优度，采用决策曲线分析(DCA)验证模型的临床净获益率。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC结直肠癌发生率 随访8~22个月，中位随访时间为15个月，UC患者结直肠癌发生率为10.38%(65/626)。

2.2 发生组和未发生组一般资料 与未发生组比较，发生组病程较长($P<0.05$)，发病年龄、C反应蛋白、镜下黏膜炎症分级评分较高($P<0.05$)，高血压、糖尿病、结直肠癌家族史、全结肠炎、结肠息肉、不典型增生、原发性硬化性胆管炎占比较高($P<0.05$)，见表1。

表1 发生组与未发生组的一般资料

一般资料		发生组(n=65)	未发生组(n=561)	t/ χ^2	P
年龄(岁)		48.66±9.34	48.38±9.35	0.229	0.819
性别[n/(%)]	男	32(49.23)	267(47.59)	0.063	0.802
	女	33(50.77)	294(52.41)		
BMI(kg/m ²)		22.37±4.13	22.39±4.28	0.036	0.971
结直肠癌家族史[n/(%)]	有	5(7.69)	7(1.25)	12.867	<0.001
	无	60(92.31)	554(98.75)		
发病年龄(岁)		29.49±5.15	35.67±5.62	8.463	<0.001
病程(年)		19.17±2.45	12.71±2.24	21.793	<0.001
病变范围[n/(%)]	直肠炎	3(4.62)	65(11.59)	40.987	<0.001
	直肠乙状结肠炎	8(12.31)	118(21.03)		
	左半结肠炎	12(18.46)	146(26.02)		
	广泛性结肠炎	17(26.15)	175(31.19)		
	全结肠炎	25(38.46)	57(10.16)		
高血压[n/(%)]	有	24(36.92)	124(22.10)	7.087	0.008
	无	41(63.08)	437(77.90)		
糖尿病[n/(%)]	有	20(30.77)	112(19.96)	4.087	0.043
	无	45(69.23)	449(80.04)		
高脂血症[n/(%)]	有	14(21.54)	119(21.21)	0.004	0.951
	无	51(78.46)	442(78.79)		
结肠息肉[n/(%)]	有	39(60.00)	258(45.99)	4.586	0.032
	无	26(40.00)	303(54.01)		
不典型增生[n/(%)]	有	12(61.54)	254(45.28)	6.185	0.013
	无	25(38.46)	307(54.72)		
原发性硬化性胆管炎[n/(%)]	有	2(3.08)	2(0.36)	6.790	0.009
	无	63(96.92)	559(99.64)		
血沉(mm/h)		28.61±3.17	28.52±3.09	0.222	0.825
血红蛋白(g/L)		104.98±15.47	105.31±15.38	0.164	0.870
血清白蛋白(g/L)		29.72±3.14	29.58±3.31	0.324	0.746
C反应蛋白(mg/L)		17.93±3.11	14.82±2.75	8.510	<0.001
镜下黏膜炎症分级评分(分)		6.97±1.52	4.31±1.25	15.857	<0.001
治疗方案[n/(%)]	药物治疗	57(87.69)	499(88.95)	0.093	0.761
	手术治疗	8(12.31)	62(11.05)		

注：与未发生组，^{*} $P<0.05$ 。

2.3 UC进展为结直肠癌的影响因素 将病程(实测值)、发病年龄(实测值)、C反应蛋白(实测值)、镜下黏膜炎症分级评分(实测值)、高血压(无=0,有=1)、糖尿病(无=0,有=1)、结直肠癌家族史(无=0,有=1)、病变范围[以直肠炎为参照, V(1)=0代表非直肠乙状结肠炎, V(1)=1代表直肠乙状结肠炎; V(2)=0代表非直肠乙状结肠炎, V(2)=1代表直肠乙状结肠炎; V(3)=0代表非左半结肠炎, V(3)=1代表左半结肠炎; V(4)=0代表非广泛性结肠炎, V(4)=1代表广泛性结肠炎; V(5)=0代表非全结肠炎, V(5)=1代表全结肠炎]、结肠息肉(无=0,有=1)、不典型增生(无=0,有=1)、原发性硬化性胆管炎(无=0,有=1)作为自变量, 将结直肠癌发生情况和随访时间作为因变量赋值进行Cox分析。VIF>10时认为变量共线性, 经检验C反应蛋白与镜下黏膜炎症分级评分共线, 保留(镜下黏膜炎症分级评

分)。病程、发病年龄、镜下黏膜炎症分级评分、高血压、糖尿病、结直肠癌家族史、全结肠炎、有结肠息肉、有不典型增生、原发性硬化性胆管炎为UC进展为结直肠癌的影响因素($P<0.05$), 见表2。

2.4 UC进展为结直肠癌的预测Nomogram模型构建及效能验证 将多因素Cox回归分析筛选的11个影响因素作为预测指标, 构建UC进展为结直肠癌的风险预测Nomogram模型, 见图1。Nomogram模型预测UC进展为结直肠癌的曲线下面积、灵敏度、特异度分别为0.948(95%CI: 0.894~0.980)、92.31%、91.09%, 见图2。内部验证, C-index值为0.851, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验($\chi^2=2.521, P=0.314$)显示拟合良好, 见图3。Nomogram模型预测的阈值概率在0%~84%、98%~100%时可获得临床净收益, 见图4。

表2 UC进展为结直肠癌的影响因素Cox分析

因素	B	SE	Walds	P	HR	95%CI
病程	0.251	0.101	6.176	<0.001	1.285	1.054~1.567
发病年龄	-0.315	0.126	6.250	<0.001	0.730	0.570~0.934
镜下黏膜炎症分级评分	0.285	0.129	4.881	0.012	1.330	1.033~1.712
高血压	0.394	0.122	10.430	<0.001	1.483	1.168~1.883
糖尿病	0.572	0.244	5.496	0.005	1.772	1.098~2.858
结直肠癌家族史	0.241	0.097	6.173	<0.001	1.273	1.052~1.539
病变范围						
直肠炎					1	
直肠乙状结肠炎	0.124	0.097	1.634	0.095	1.132	0.936~1.369
左半结肠炎	0.171	0.106	2.602	0.067	1.186	0.964~1.460
广泛性结肠炎	0.185	0.125	2.190	0.075	1.203	0.942~1.537
全结肠炎	0.351	0.114	9.480	<0.001	1.420	1.136~1.776
结肠息肉	0.352	0.151	5.434	0.005	1.422	1.058~1.912
不典型增生	0.454	0.141	10.367	<0.001	1.575	1.194~2.076
原发性硬化性胆管炎	0.335	0.123	7.418	<0.001	1.398	1.098~1.779
常数项	-14.276	4.321	10.916	<0.001		

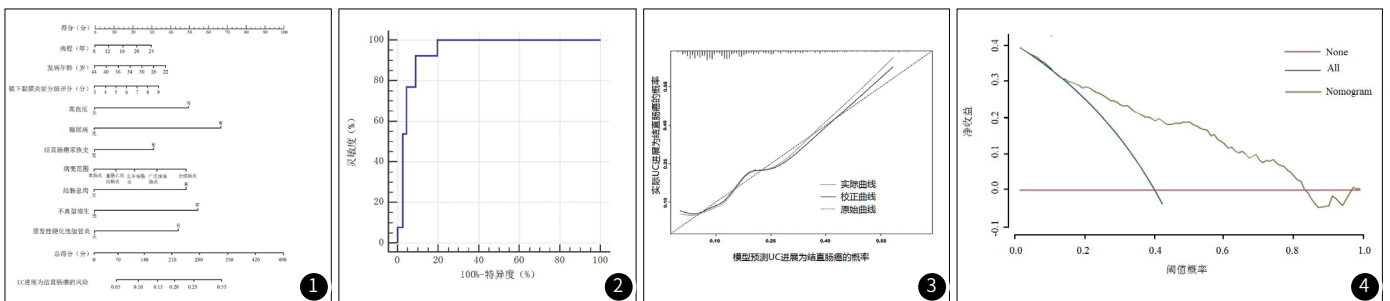


图1 UC进展为结直肠癌的风险预测Nomogram模型。图2 Nomogram模型预测UC进展为结直肠癌的ROC曲线。图3 Nomogram图模型预测UC进展为结直肠癌的校准曲线。图4 Nomogram图模型预测UC进展为结直肠癌的DCA曲线

3 讨论

UC多经“炎症-上皮内瘤变-癌”途径进展为结直肠癌, 其发生机制尚未阐明, 遗传、病变范围和病程等均可能在UC进展为结直肠癌过程中发挥作用。UC结直肠癌发生率存在病程

依赖性, Eaden等^[9]研究证明UC病程为10年者结直肠癌发生率约为2%, 20年约为8%, 30年约为18%, 本研究患者病程在10~30年之间, 结直肠癌发生率为10.38%, 与上述研究结果基本一致, 证明UC结直肠癌发生率高, 应加强预防。

本研究中病程、病变范围、镜下黏膜炎症分级评分、结肠息肉、不典型增生、结直肠癌家族史、发病年龄、高血压、糖尿病、原发性硬化性胆管炎为UC进展为结直肠癌的影响因素。病程长为UC进展为结直肠癌的独立危险因素，这一点已得到国内外研究证明^[10-11]，即病程越长，UC患者发生结直肠癌的风险越大。Islam B等^[12]报道病变范围、炎症程度与结直肠癌发生风险呈正相关关系。国外研究发现^[13]病变范围较大的UC患者癌变发生率是局部病变的3.5倍。肠道炎症范围越大，病灶癌变的概率越高，相较于局部炎症，UC中全结肠炎癌变风险更高^[14]。UC癌变过程实质上是反复炎症刺激-损伤-不典型增生-癌变的过程^[15]，肠道炎症刺激肠上皮细胞增殖，炎症释放的细胞因子参与癌症发生发展，因而炎症程度越深，UC进展为结直肠癌的概率越高。镜下黏膜炎症分级是用于评估UC炎症程度的常用工具，本研究中镜下黏膜炎症分级评分越高，结直肠癌发生风险越大，与Islam B等研究结果相符合。不典型增生是指正常肠上皮组织被肿瘤上皮组织取代，表现为细胞异常增殖、分化，其是公认的UC癌变的危险因素之一^[16]，韩红坡^[17]研究表明UC病程长、病变范围广、不典型增生患者癌变风险高。UC相关不典型增生分为隆起型、平坦型，其中隆起型病变主要表现为结肠息肉，因为结肠息肉很可能是肠道癌变的第一步，目前研究认为对于结肠息肉等隆起型病变需及时切除以减少恶变风险^[18]。结直肠癌家族史也是UC进展为结直肠癌的重要因素，国外研究发现有结直肠癌家族史的UC患者的癌变风险是无家族史的2倍以上^[19]。Na SY等^[20]报道30岁前发生UC是结直肠癌发生的重要危险因素(OR=8.2, 95%CI: 1.8~14.6)，本研究中发病年龄为UC进展为结直肠癌的保护因素，与上述研究结果一致，原因可能是UC发病早的患者肠道长期慢性炎症损伤修复过程更长，也更容易发生结直肠癌。高血压、糖尿病作为结直肠癌发生的独立危险因素已经证明^[21]，但其与结直肠癌之间的因果关系尚需进一步研究。UC合并原发性硬化性胆管炎的癌变机制可能与肠道中胆汁成分改变或肠道菌群失调有关。

10个影响因素建立了可视化的Nomogram模型，可供医师直观观察多个影响因素对结局变量的贡献度，获得每个变量对应的得分，从而精准评估UC患者进展为结直肠癌的风险。结果提示Nomogram模型预测UC进展为结直肠癌的AUC高达0.948，且Hosmer-Lemeshow拟合优度检验、DCA曲线证明其拟合度、净获益高，均证明了该模型对UC进展为结直肠癌风险的预测能力高。

综上所述，UC进展为结直肠癌的影响因素包括病程、病变范围、镜下黏膜炎症分级评分、结肠息肉、不典型增生、结直肠癌家族史、发病年龄、高血压、糖尿病、原发性硬化性胆管炎，基于上述影响因素构建Nomogram模型，可用于临床预测UC进展为结直肠癌的风险，有推广价值，未来将研究利用这一Nomogram模型为结直肠癌高危群体制定预防措施，以降低UC结直肠癌发生率。

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [2] Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 161-170.
- [3] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715-730.
- [4] Gobert AP, Latour YL, Asim M, et al. Protective role of spermidine in colitis and colon carcinogenesis [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 813-827.
- [5] Liu J, Xi W, Zhou J, et al. Nomogram predicting overall prognosis for invasive micropapillary carcinoma of the breast: a SEER-based population study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(8): e072632.
- [6] Zhang D, Hu J, Liu Z, et al. Prognostic nomogram in patients with epithelioid sarcoma: A SEER-based study [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3): 3079-3088.
- [7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9): 796-813.
- [8] Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A simplified geboes score for ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(3): 305-313.
- [9] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535.
- [10] 朱德伟, 余群, 周利红, 等. MAPKs通路在炎症性肠病-结直肠癌中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3572-3578.
- [11] Aljohani RS, Alaklabi A, Alsitary YM, et al. Clinical profile, course and outcomes of adults with inflammatory bowel disease over a decade: a single center experience [J]. *Ann Saudi Med*, 2022, 42(6): 397-407.
- [12] Islam B, Nguyen V. What is the risk? Epidemiology and evidence for surveillance regimens [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2023, 37(1): 13-17.
- [13] Faye AS, Holmer AK, Axelrad JE. Cancer in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2022, 51(3): 649-666.
- [14] Hsiao SW, Yen HH, Chen YY. Chemoprevention of colitis-associated dysplasia or cancer in inflammatory bowel disease [J]. *Gut Liver*, 2022, 16(6): 840-848.
- [15] Krugliak Cleveland N, Torres J, Rubin DT. What does disease progression look like in ulcerative colitis, and how might it be prevented [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(5): 1396-1408.
- [16] Chen Y, Sun L, Li D, et al. Aspirin inhibits carcinogenesis of intestinal mucosal cells in UC mice through inhibiting IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway and modulating apoptosis and proliferation [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(9): 731-742.
- [17] 韩红坡. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌危险因素分析及延续性护理效果评价 [J]. *中国肛肠病杂志*, 2021, 41(2): 69-71.
- [18] Sullivan BA, Noujaim M, Roper J. Cause, epidemiology, and histology of polyps and pathways to colorectal cancer [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2022, 32(2): 177-194.
- [19] Wang K, Olén O, Emilsson L, et al. Association of inflammatory bowel disease in first-degree relatives with risk of colorectal cancer: a nationwide case-control study in Sweden [J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(11): 2303-2313.
- [20] Na SY, Moon W. Recent advances in surveillance colonoscopy for dysplasia in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Endosc*, 2022, 55(6): 726-735.
- [21] 孙小莉, 曹晓侠, 丁晓明, 等. 宝鸡地区80例结肠癌患者发病危险因素研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(23): 4505-4507, 4519.

(收稿日期: 2024-05-04)

(校对编辑: 赵望淇)

(排版编辑: 刘维嘉)