

阑尾切除与克罗恩病的关系

刘旭, 蔡小鹏, 田丰, 董卫

刘旭, 蔡小鹏, 田丰, 中国医科大学附属盛京医院消化内科
辽宁省沈阳市 110004

董卫, 中国医科大学附属第一医院临床流行病学教研室 辽宁省
沈阳市 110001

通讯作者: 刘旭, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛
京医院消化内科. valentine1120@126.com

电话: 024-83956986

收稿日期: 2007-06-21 修回日期: 2007-11-17

Appendectomy and Crohn's disease

Xu Liu, Xiao-Peng Cai, Feng Tian, Wei Dong

Xu Liu, Xiao-Peng Cai, Feng Tian, Department of Gastro-
enterology, Shengjing Hospital, China Medical University,
Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Wei Dong, Department of Clinical Epidemiology, First
Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang
110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Xu Liu, Department of Gastroenterolo-
gy, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang
110004, Liaoning Province, China. valentine1120@126.com

Received: 2007-06-21 Revised: 2007-11-17

Abstract

AIM: To identify the relationship between appendectomy and Crohn's disease and the pathogenesis of Crohn's disease.

METHODS: We performed a meta-analysis of case-control studies on the relationship between appendectomy and Crohn's disease published domestically and abroad from January 1987 to May 2007.

RESULTS: Twelve case-control studies collectively gathered evidence from 11 058 patients and 784 440 controls. The results from the individual studies gave an overall odds ratio (OR) of 1.66 [95% confidence interval (CI) 1.32-2.09]. Stratification indicated a significant difference between the incident (OR = 1.22, 95% CI 0.77-1.95) and prevalent cases (OR = 1.82, 95% CI 1.38-2.14), and between the childhood group (OR = 1.16, 95% CI 0.94-1.44) and adult groups (OR = 2.15, 95% CI 1.85-2.50).

CONCLUSION: The meta-analysis suggests there is a positive association between appen-

dectomy and Crohn's disease. Further studies are needed to establish whether a causal relationship exists.

Key Words: Appendectomy; Crohn's disease; Meta-analysis; Case-control studies

Liu X, Cai XP, Tian F, Dong W. Appendectomy and Crohn's disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(33): 3556-3560

摘要

目的: 探讨阑尾切除与克罗恩病的关系以及克罗恩病可能的发病机制。

方法: 对1987-01/2007-05公开发表的关于阑尾切除与克罗恩病关系的病例对照研究进行Meta分析。

结果: 共纳入12个病例对试验, 累积病例11 058例, 对照784 440例。整体优势比为1.66 (95%可信区间1.32-2.09)。分层分析显示新发患者组(优势比1.22, 95%可信区间0.77-1.95)与患病患者组(优势比1.82, 95%可信区间1.38-2.14), 儿童组(优势比1.16, 95%可信区间0.94-1.44)与成人组(优势比2.15, 95%可信区间1.85-2.50)之间差异显著。

结论: 阑尾切除与克罗恩病的发生呈正相关。

关键词: 阑尾切除; 克罗恩病; Meta分析; 病例对照试验

刘旭, 蔡小鹏, 田丰, 董卫. 阑尾切除与克罗恩病的关系. 世界华人消化杂志 2007;15(33): 3556-3560

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3556.asp>

0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因不清楚的胃肠道慢性炎症肉芽肿性疾病, 其发病率在我国有逐年上升的趋势。近年来, 克罗恩病的病因学研究受到了人们的普遍关注。经过研究发现, 许多环境因素可能与克罗恩病的发生有关, 包括吸烟、阑尾切除、饮食因素、肠道感

背景资料

近年来, 克罗恩病发病率在我国有逐年上升的趋势, 克罗恩病的病因学研究受到了人们的普遍关注。

研发前沿
阑尾切除与克罗恩病的关系引人注意,因为他可能为阐明克罗恩病的发病机制提供重要线索。

染、口服避孕药和社会经济因素等。其中,阑尾切除与克罗恩病的关系更加引人注意,因为他可能为阐明克罗恩病的发病机制提供重要线索。

1 材料和方法

1.1 材料 1987-01/2007-05公开发表的关于阑尾切除与克罗恩病关系的病例对照试验。

1.2 方法

1.2.1 数据库检索: 运用自由词“Crohn's disease”或“inflammatory bowel disease”联合“appendicectomy”或“appendectomy”对MEDLINE数据库、Cochrane临床试验中心登记库和EMBASE数据库进行检索,运用关键词“克罗恩病”或“炎性肠病”,联合“阑尾切除”、“阑尾炎”、“病因学”或“病例对照试验”对中国生物医学文献数据库(CBM)和中国医院知识仓库(CHKD)进行检索。

1.2.2 文献入选标准: (1)1987-01/2007-05公开发表的关于阑尾切除与克罗恩病关系的病例对照试验, (2)文献提供OR值和95%可信区间(confidence interval, CI)或根据文献提供的数据可以转化为OR值和95%可信区间, (3)各文献所研究的问题和研究方法相似, (4)对照组的来源是一般人群或临床非炎性肠病患者, (5)阑尾切除在克罗恩病发生之前。

1.2.3 文献排除标准: (1)重复发表的文献或不能提取统计学内容的内容的研究, (2)病例对照试验质量差、报道信息少而无法利用的文献。

1.2.4 资料提取: 由2名作者各自独立地对入选研究进行资料评价和摘录,事先确定提取内容,提取结果出现差异时经讨论决定。

统计学处理 对资料进行一致性检验,存在异质性者选用随机效应模型计算效应,合并OR值的点估计和区间估计。反之则采用固定效应模型计算效应,合并OR值的点估计和区间估计。数据处理采用RevMan4.3完成。

2 结果

2.1 文献基本情况 根据文献的入选和排除标准,纳入Meta分析文献12篇,均为外文文献。累计病例组11 058例,对照组784 440例。文献的数据、特征总结见表1和表2。

2.2 阑尾切除与克罗恩病发生的Meta分析

2.2.1 Meta分析: 将符合入选标准的12篇文献进行Meta分析,整体OR值为1.66, 95% CI为1.32-2.09(表3)。

表1 文献数据

作者	病例组		对照组	
	阑尾切除数(%)	总数	阑尾切除数(%)	总数
Gilat ^[1]	41(16.6)	247	52(10.5)	494
Gent ^[2]	14(10.8)	130	10(7.7)	130
Russel ^[3]	39(11.3)	344	24(7.0)	344
Breslin ^[4]	19(14.2)	134	33(17.4)	189
Koutroubakis ^[5]	19(25)	76	10(13.2)	76
Thompson ^[6]	0(0)	26	15(7.2)	207
Reif ^[7]	50(19.2)	260	95(10.5)	903
Sicilia ^[8]	13(12.6)	103	10(9.7)	103
Kurina ^[9]	162(3.2)	5023	161(2.2)	749 322
Frisch ^[10]	98(2.2)	4498	194(0.9)	22 488
Garcia	8(4.7)	171	469(4.69)	10 000
Rodriguez ^[11]				
Firouzi ^[12]	5(10.9)	46	4(2.2)	184
合计	468(4.2)	11 058	17 097(2.18)	78 4440

2.2.2 亚组分析: (1)将病例对照试验根据一般病例对照试验或巢式病例对照试验进行亚组分析。一般病例对照试验采用固定效应模型进行Meta分析,OR值为1.65, 95% CI为1.34-2.03。巢式病例对照试验采用随机效应模型进行Meta分析,OR值为1.61, 95% CI为1.01-2.56。 (2)将病例对照试验根据对照组是一般人群或临床患者进行亚组分析。对照组为一般人群时采用固定效应模型进行Meta分析,OR值为1.75, 95% CI为1.32-2.33。对照组为临床患者时采用随机效应模型进行Meta分析,OR值为1.72, 95% CI为1.20-2.47。 (3)将病例对照试验根据克罗恩病患者为新发患者或患病患者进行亚组分析。新发患者组采用固定效应模型进行Meta分析,OR值为1.22, 95% CI为0.77-1.95。患病患者组采用随机效应模型进行Meta分析,OR值为1.82, 95% CI为1.38-2.14。 (4)将病例对照试验根据研究对象阑尾切除时的年龄分为儿童组、成人组,进行亚组分析。其中儿童组定义为阑尾切除时,患者年龄小于或等于20岁。成人组定义为阑尾切除时,患者年龄大于20岁。儿童组采用固定效应模型进行Meta分析,OR值为1.16, 95% CI为0.94-1.44。成人组采用固定效应模型进行Meta分析,OR值为2.15, 95% CI为1.85-2.50。

3 讨论

我们对12个病例对照试验进行分析后得出的结论是,阑尾切除与克罗恩病的发生呈正相关,具

表 2 文献特征

作者	病例/对照来源	匹配情况	是否新发病例	多因素分析	信息搜集方法
Gilat ^[1]	临床患者/胃肠道门诊患者以及骨科患者和一般人群	年龄、性别匹配	否	无	标准调查表
Gent ^[2]	临床患者/一般人群	年龄、性别匹配	否	无	标准调查表; 家访
Ruszel ^[3]	临床患者/一般人群	年龄、性别匹配	含新发病例	吸烟	标准调查表; 病历
Breslin ^[4]	临床患者/骨科患者	年龄、性别、社会阶层匹配	否	无	标准调查表
Koutroubakis ^[5]	临床患者/一般人群	年龄匹配	否	家族史, 扁桃体切除	标准调查表
Thompson ^[6]	NSHD和NCDS队列中炎症肠病患者/NSHD和者NCDS队列中非炎症肠病患者	性别、社会阶层匹配 (巢式病例对照试验)	否	无	医疗记录; 联系医师获取相关信息
Reif ^[7]	门诊患者/胃肠道门诊非炎症肠病患者以及一般人群	年龄、性别、民族、学历匹配	否	无	会面调查
Sicilia ^[8]	临床患者/门诊患者 (非消化、风湿科)	年龄、性别、城乡匹配	是	无	标准调查表; 病历
Kurina ^[9]	ORLS数据库中炎症肠病患者/ORLS数据库中非炎症肠病患者	年龄、性别、地域匹配 (巢式病例对照试验)	否	无	医疗记录
Frisch ^[10]	VA ⁴ 医院电子医疗记录炎症肠病患者/VA医院电子医疗记录非炎症肠病患者	年龄、民族匹配 (巢式病例对照试验)	否	无	医疗记录
Garcia Rodriguez ^[11]	GRPD 新发炎症肠病患者/GRPD非炎症肠病患者	年龄、性别匹配 (巢式病例对照试验)	是	吸烟	医疗记录
Firouzi ^[12]	临床患者/妇产科和骨科患者	年龄、性别匹配	否	吸烟、扁桃体切除、口服避孕药等	标准调查表

NSHD: the MRC National Survey of Health & Development of 1946; NCDS: the 1958 National Child Development Study; ORLS: the Oxford Record Linkage Study; VA: Veterans Affairs; GRPD: the General Practice Research Database.

有显著的统计学意义, 提示阑尾切除可能是克罗恩病发生的危险因素。

吸烟与克罗恩病的发生呈正相关^[8,13], 可能成为本研究最主要的混杂因素之一。在12个病例对照试验中有3个试验对吸烟这一混杂因素进行了详细的说明。通过使用多因素分析, 这3个试验都证实了控制吸烟这一混杂因素后, 阑尾切除与克罗恩病发生的关系并未因此改变^[3,11-12]。

其他的混杂因素如饮食因素、口服避孕药和社会经济因素也很难改变Meta分析的结果。其一, 他们与克罗恩病的关系并非像吸烟那样确定, 且关联强度不高。其二, 运用多因素分析控制口服避孕药或对社会经济因素进行匹配分组后, 并不能改变阑尾切除与克罗恩病发生的关系。

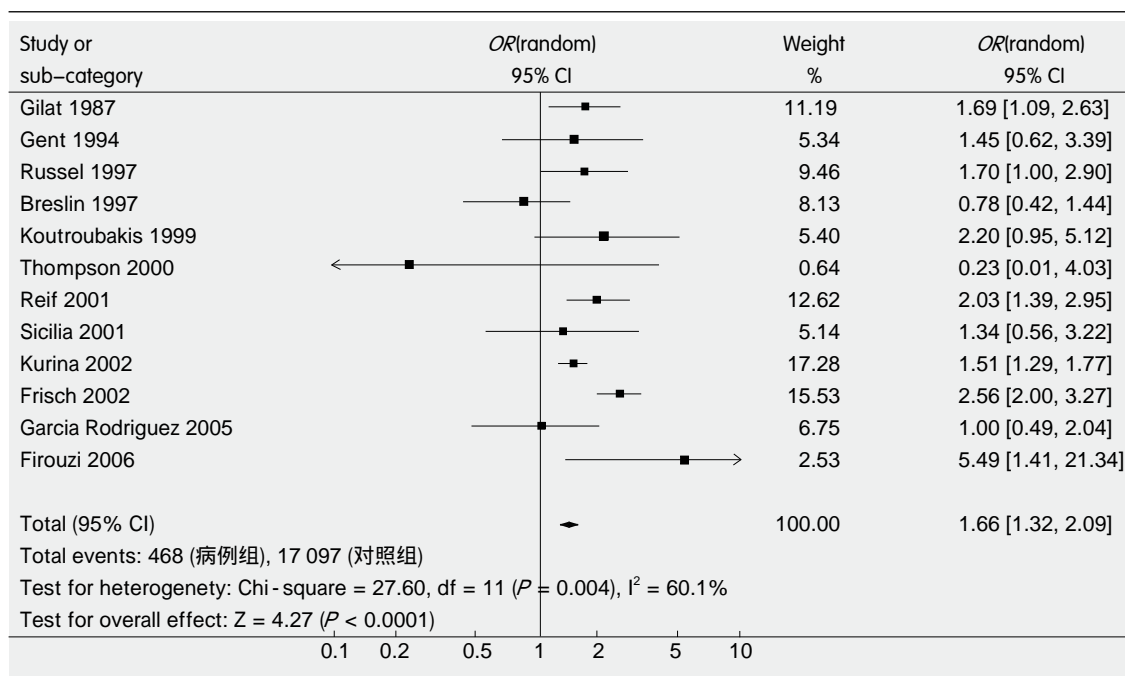
根据文献的基本特征, 将这12个病例对照

试验进行亚组分析发现, (1)尽管一般病例对照试验和巢式病例对照试验在信息搜集方法上存在明显差异以及前者存在更多回忆偏倚和观察者偏倚, 但这两种试验, 均得出阑尾切除与克罗恩病的发生呈正相关, 且关联强度相似。(2)对照组为一般人群或者临床患者并不会影响阑尾切除与克罗恩病发生的关系及其关联强度。(3)新发患者组并未达到显著的统计学意义, 而患病患者组达到显著的统计学意义。其一, 由于选择性偏倚, 患病患者组的临床病程更重, 会低估轻型病例以及非活动期病例。其二, 不能排除是由于新发病例组统计样本较小的原因(新发患者病例组为410人, 而患病患者病例组为10 594人)。(4)儿童组接近达到显著的统计学意义, 而成人组达到显著的统计学意义, 两者之间差异明显。这说明阑尾切除与克罗恩病发生的关系可能与

创新盘点
国内外首次运用Meta分析的方法对阑尾切除与克罗恩病的关系进行分析。

应用要点
对今后分析阑尾切除与克罗恩病关系的临床试验提供方法学的指导,为进一步研究阑尾切除与克罗恩病的关系,阐明克罗恩病的发病机制指出方向。

表 3 12篇文献Meta分析结果



阑尾切除的年龄有关。

阑尾切除与克罗恩病发生呈正相关的原因可能有三: (1)阑尾可能是一种重要的免疫器官。阑尾切除后改变了机体,特别是肠黏膜的免疫调节机制,这可能与阑尾切除后克罗恩病发生率增高有关。家兔阑尾具有将浆细胞前体细胞植入肠道黏膜固有层的作用,对能产生IgA的前体细胞更为明显^[14]。但是对与克罗恩病发生相关的辅助T细胞1以及白细胞介素12等在阑尾切除后的变化情况,目前尚无动物及人体试验。(2)与克罗恩病发生呈正相关的是阑尾炎而非阑尾切除。这一点在以上12个病例对照试验中并未提及,但在Andersson *et al*^[15]列队试验中得到了证实。克罗恩病与体内辅助T细胞1和辅助T细胞2之间的平衡向辅助T细胞1倾斜有关。在孕妇中,阑尾炎的发病率减少可能与妊娠时体内辅助T细胞2的增加有关,提示阑尾炎可能与辅助T细胞1介导的免疫反应有关^[16]。这就解释了为什么阑尾炎与克罗恩病的发生呈正相关。但是,在西方,克罗恩病的发病率逐年升高而阑尾炎的发病率却呈下降趋势,这与我们所得结论相矛盾。可能因为阑尾炎发病机制具有多样性,仅一部分与克罗恩病相关。(3)由于将克罗恩病误诊为阑尾炎而予以阑尾切除。在两个病例对照试验中, Kurina *et al*^[9]和Frisch *et al*^[10]将阑尾切除距发生克罗恩病的时间予以分层分析发

现,在距发生克罗恩病1年时间内,病例组的阑尾切除率显著高于对照组。Kaplan *et al*^[17]在进行列队试验后,得到了相似的结论。但是在Andersson *et al*^[15]的列队试验中,除外距发生克罗恩病1年时间内的阑尾切除,仍得到阑尾切除与克罗恩病发生呈正相关的结论,并且其关联强度与本研究的结论基本相同。因此,阑尾切除与克罗恩病发生呈正相关是否由于将克罗恩病误诊为阑尾炎,有待更多病例对照试验和列队试验证实。

Meta分析作为一种观察性研究,不可避免地会受到混杂和偏倚的影响。虽然严格界定了文献纳入标准和排除标准,尽可能地减少了异质性的来源,并且通过一致性检验选择恰当的效应模型,但由于方法学应用的不同、研究设计的差异、文献质量的优劣、研究样本的大小,以及一些潜在混杂因素的存在,仍有可能出现不同质的情况。总之,通过本Meta分析初步明确了阑尾切除与克罗恩病的发生呈正相关。但要得出更准确的结果,仍有待于研究设计方法的改进和更多高质量研究。

4 参考文献

- 1 Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1009-1024
- 2 Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and

- domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994; 343: 766-767
- 3 Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, Goedhard J, Stockbrugger RW. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 377-382
- 4 Breslin NP, McDonnell C, O'Morain C. Surgical and smoking history in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 1-5
- 5 Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis A, Spanoudakis S, Roussomoustakaki M, Mouzas IA, Kouroumalis EA, Manousos ON. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 225-230
- 6 Thompson NP, Montgomery SM, Wadsworth ME, Pounder RE, Wakefield AJ. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 25-30
- 7 Reif S, Lavy A, Keter D, Broide E, Niv Y, Halak A, Ron Y, Eliakim R, Odes S, Patz J, Fich A, Villa Y, Arber N, Gilat T. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 829-832
- 8 Sicilia B, Lopez Miguel C, Arribas F, Lopez Zaborras J, Sierra E, Gomollon F. Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 762-767
- 9 Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Seagroatt V. Appendicectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 551-554
- 10 Frisch M, Gridley G. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1175-1177
- 11 Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 309-315
- 12 Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 155-159
- 13 Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 993-1002
- 14 Dasso JF, Howell MD. Neonatal appendectomy impairs mucosal immunity in rabbits. *Cell Immunol* 1997; 182: 29-37
- 15 Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 40-46
- 16 Andersson RE, Lambe M. Incidence of appendicitis during pregnancy. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1281-1285
- 17 Kaplan GG, Pedersen BV, Andersson RE, Sands BE, Korzenik J, Frisch M. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a population-based cohort study in Sweden and Denmark. *Gut* 2007; 56: 1387-1392

同行评价
本文资料详实, 统计方法得当, 结论可信, 有一定的临床指导意义。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

关于2006年度山西省期刊质量评估结果的通报

本刊讯 为推动期刊出版事业的繁荣和发展, 中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅共同组织了2006年度期刊质量评估工作。此次参评的为2005年度山西省出版的196种期刊, 其中, 社科期刊110种、科技期刊86种。评估结果如下: 一级(优秀)期刊共88种, 其中社科期刊42种, 科技期刊46种, 包括世界胃肠病学杂志和世界华人消化杂志; 二级期刊共103种, 其中社科期刊64种, 科技期刊39种; 三级期刊共5种, 其中社科期刊4种, 科技期刊1种。(中共山西省委宣传部、山西省新闻出版局、山西省科学技术厅)