临床研究 文章编号：0253-3626（2011）09-1122-03

非酒精性脂肪性肝病增加胆囊结石患病风险

刘 瑛，张 弛，王 敏，熊 璞，陈 晶，王 霞，李华珠，杨晓春，周桂莲
（湖南省人民医院内分泌科，长沙 410005）

【摘 要】目的：探讨胆囊结石与非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）的关系。方法：选择 2006 年 4 月 7日-2010 年 1 月 9 日湖南省人民医院体检个体共 4 076 例，排除过量饮酒、乙肝标志物阳性、严重感染及代谢综合征（Metabolic syndrome，MS）资料不全者，共2830 例纳入研究，其中 1 367 例在 1~3 年后再次体检。记录肝脏 B 超结果。结果：①体检人群中，胆囊结石患者合并 NAFLD 患病率明显高于非胆囊结石患者（43.20% vs 33.76%，$P<0.05$），NAFLD 患者合并胆囊结石患病率亦明显高于非 NAFLD 患者（11.03% vs 7.67%，$P<0.05$）；②随访 1~3 年后，NAFLD 组（$n=430$）的胆囊结石发病率高于非 NFALD 组（$n=834$）（3.72% vs 1.68%，$P<0.05$），NAFLD 发生胆囊结石的 OR 值为 2.264（95%CI，1.094-4.683；$P<0.05$）。结论：①胆囊结石与 NAFLD 易合并存在。②NAFLD 可增加胆囊结石患病风险。

【关键词】胆囊结石；非酒精性脂肪性肝病；胰岛素抵抗
【中国图书分类法分类号】R575.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-26

Nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of cholecystolithiasis

LIU Ying, ZHANG Chi, WANG Min, XIONG Pu, CHEN Jing,
WANG Xia, LI Hua-zhu, YANG Xiao-chun, ZHOU Gui-lian
(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Hunan Province)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cholecystolithiasis. *Methods*: Ultrasonography was used to diagnose NAFLD in 4 076 subjects attending routine health examination in the People's Hospital of Hunan Province from April 2006 to January 2010. Total 2 830 subjects were enrolled in this study excluding those with excessive drinking, hepatitis B markers, and severe infection, and whose data to diagnose metabolic syndrome were missing. There were 1367 patients who received the routine health examination again during 3 years. The result of ultrasonography was recorded. *Results*: ① In the subjects undergoing routine health examination in People's Hospital of Hunan Province, the prevalence of NAFLD in patients with cholecystolithiasis was significantly higher than that in those without cholecystolithiasis (43.20% vs 33.76%, $P<0.05$). Similarly, the prevalence of cholecystolithiasis in patients

作者介绍：刘 瑛（1984-），女，硕士，
研究方向：代谢综合征与肝胆疾病。
通信作者：张 弛，女，副主任医师，Email：zhang-ch1@yahoo.com.cn。

[8] 樊光华，刘 展.47 例原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤临床及预后分析[J].江西医药，2005，40(11)：703-705.
[9] Gobbi P G, Dionigi P, Barbieri F, et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer, 1990, 65(11): 2528-2536.
[10] Hockey M S, Powell J, Crockert J, et al. Primary gastric lymphoma [J]. Br J Surg, 1987, 74(6): 483-487.
[11] Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinic pathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends[J]. Cancer, 2003, 97(10): 2462-2473.
[12] Liu H T, Hsu C, Chen C L, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/IIE large-cell lymphoma of the stomach[J]. Am J Hematol, 2000, 64(3): 175-179.
[13] Rabbi C, Aitini E, Cavazzini G, et al. Stomach preservation in low- and high-grade primary gastric lymphomas: preliminary results[J]. Haematologica, 1996, 81(1): 15-19.
[14] 裴 炜，周志祥，张海增，等.原发性胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 60 例临床分析[J].中国肿瘤临床与康复，2009，16(1)：76-82.
[15] 林显敢，黄开红，谢德荣，等.原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤 116 例预后因素探讨[J].南方医科大学学报，2008，28(2)：243-245.
[16] Ruskone-Fourmestraux A. Gastrointestinal lymphoma: the French experience of the Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs (GELD)[J]. Recent Results Cancer Res, 2000, 156: 99-103.
[17] Ferreri A J, Cardio S, Ponzoni M, et al. Non-surgery treatment with primary chemotherapy, with and without radiation therapy of stage Ⅰ-Ⅱ high-grade lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 1999, 33(5-6): 531-541.
[18] 李 芳，刘 芳.原发胃淋巴瘤的临床特点分析[J].临床荟萃，2009，24(4)：327.

（责任编辑：冉明会）

with NAFLD was also higher than that in those without NAFLD (11.03% vs.7.67%, $P<0.05$). ②In a following up of 1 367 patients for 1 to 3 years, we found that the morbidity of cholecystolithiasis in patients with NAFLD ($n=430$) was significantly higher than that in those without NAFLD ($n=430$) (3.72% vs.1.68%, $P<0.05$). The presence of NAFLD was associated with an increased risk of cholecystolithiasis ($OR=2.264$; 95% CI, 1.094-4.683; $P<0.05$). *Conclusion*: ①Cholecystolithiasis and NAFLD frequently coexist. ②NAFLD may increase the risk of cholecystolithiasis.

【Key words】cholecystolithiasis; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance

非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）及胆囊结石均为常见的肝脏疾病，两者常合并存在[1]，2008 年国外学者研究发现[2]，对胆囊结石患者手术时同时行肝包膜下楔形肝活检，NAFLD 比例高达 55%。NAFLD 及胆囊结石均与肝脏胰岛素抵抗（Insulin resistance，IR）相关，可能存在共同的危险因素。探讨两者关系对 NAFLD 及胆囊结石的预防、早期诊断及治疗均具有重要的临床意义。

本研究通过对我院 2 830 例体检人群临床、生化及 B 超结果分析，阐明 NAFLD 与胆囊结石之间的关系；随访 1 367 例患者 1~3 年，分析 NAFLD 患者发生胆囊结石以及胆囊结石患者发生 NAFLD 的危险。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2006年4月7日至2010年1月9日我院体检个体 4 067 例，排除 377 例乙肝标志物阳性、860 例代谢综合征（Metabolic syndrome，MS）代谢组分资料缺失及过量饮酒者，共 2 830 例纳入研究。NAFLD 诊断采用南京会议定义[3]，B 超进行诊断。胆囊结石诊断标准为：(1)既往因胆囊结石行手术治疗；(2)肝胆 B 超提示胆囊结石，超声诊断标准为[4]：胆囊内查见形态稳定的强回声团，后方伴声影。排除标准包括：(1)过量饮酒（每日折含乙醇量>50 g 或每周乙醇摄入量>350 g）；(2)乙型肝炎标志物阳性：HbsAg、HbeAg、HbeAb、HbcAb 及 HbcAb-IgM 中任意 1 项阳性；(3)代谢综合征代谢组分资料缺失者：体重指数（Body mass index，BMI）、血压、血糖及血脂任一资料缺失；(4)严重感染或处于应激状态患者。

1.2 方法

研究对象于清晨空腹状态行肝脏 B 超检查，由湖南省人民医院 B 超室 2 位固定医师完成。肝脏 B 超检测采用东芝 TOSHIBA 彩超，探头频率 3.5 MHz。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两样本均数的比较采用 t 检验；计数资料以率（%）表示，各组之间的比较采用 χ^2 检验；按成组资料研究计算优势比（OR，odds ratio）及其 95%的可信区间，OR 值计算公式为：OR 值=暴露组疾病发病率/非暴露组疾病发病率，OR 值的 95% CI 计算公式为 $e^{95\%\,CI\,of\,ln(OR)}$，$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 NAFLD 患者合并胆囊结石的比例

符合 NAFLD 诊断标准为 NAFLD 组（$n=979$），2 830 例体检个体中除NAFLD组外其余个体为非NAFLD组（$n=1\,851$）。

NAFLD 组与非 NAFLD 组比较，NAFLD 组胆囊结石患病率高于非 NAFLD 组（11.03% vs 6.92%，$P<0.05$）（见图 1）。

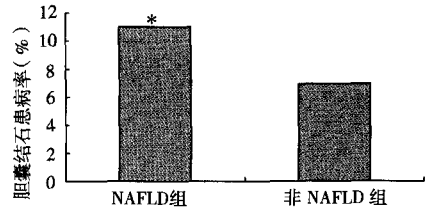


图 1 NAFLD 组及非 NAFLD 组合并胆囊结石的比例

2.2 胆囊结石患者合并 NAFLD 的比例

符合胆囊结石诊断标准为胆囊结石组（$n=236$），2 830 例体检个体中除胆囊结石组及肝胆管结石患者（$n=4$）外其余个体为非胆囊结石组（$n=2\,580$）。

胆囊结石组与非胆囊结石组比较，胆囊结石组 NAFLD患病率高于非胆囊结石组（45.76% vs 33.76%，$P<0.05$）（见图 2）。

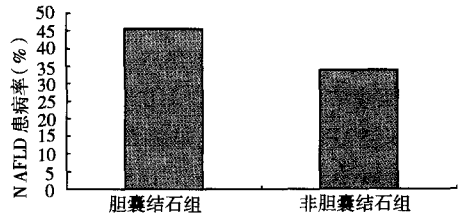


图 2 胆囊结石组及非胆囊结石组合并 NAFLD 的比例

2.3 NAFLD 增加胆囊结石发生风险

1 367 例个体在 1~3 年内随访，随访失败率为 51.70%，其中第 1 次检查时 476 例为 NAFLD 患者，112 例为胆囊结石患者，NAFLD 与胆囊结石合并存在患者 46 例。

随访（15.23±5.74）月后，NAFLD（$n=430$）中 16 例新发胆囊结石，发病率为 3.72%，随访（15.32±7.23）月后，非 NAFLD 组（$n=834$）中 14 例新发胆囊结石，发病率为 1.68%，差异有统计学意义（$P<0.05$）。NAFLD 发生胆囊结石的 OR 值为2.264（95%CI，1.094-4.683；$P<0.05$）。

NAFLD 患者中发生胆囊结石与未发生胆囊结石者相比，临床及生化特征无明显差异（$P>0.05$）。

表 1 NAFLD 组及非 NAFLD 组合新发胆囊结石情况

组别	新发胆囊结石例数	新发胆囊结石患病率
NAFLD组（n=430）	16	3.72%*
非 NAFLD 组（n=834）	14	1.68%

注：与非 NAFLD 组比较，*，$P<0.05$

2.4 胆囊结石是否增加 NAFLD 发生风险

随访（14.27±4.66）月后，胆囊结石组（n=66）中 17 例新发 NAFLD，发病率为 25.76%；随访（15.32±7.23）月后，非胆囊结石组（n=834）中 182 例新发 NAFLD，占 21.82%，胆囊结石较非胆囊结石者发生 NAFLD 有增高趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 2 胆囊结石组及非胆囊结石组合新发 NAFLD 情况

级别	新发 NAFLD 例数	新发 NAFLD 患病率
胆囊结石组（n=66）	17	25.76%
非胆囊结石组（n=834）	182	21.82%

注：胆囊结石患者中发生 NFALD 与未发生 NAFLD 者相比，临床及生化特征无明显差异（$P>0.05$）

3 讨 论

NAFLD 及胆囊结石是常见的肝胆疾病，临床研究发现两者常合并存在，但两者之间是否存在因果关系尚不清楚。探讨两者之间的关系对临床预防和治疗 NAFLD 及胆囊结石具有重要的意义。

胆囊结石患者具有肥胖、血脂紊乱、IR 及糖尿病等与 NAFLD 相似的危险因素[5-7]，且胆囊结石患者 NAFLD 患病率明显增高[8]。本研究结果显示，胆囊结石患者合并 NAFLD 患病率明显高于非胆囊结石患者，NAFLD 患者合并胆囊结石患病率亦高于非 NAFLD 患者，与范建高等[9]研究结果相似，提示 NAFLD 与胆囊结石易合并存在。在对体检人群的随访研究中发现，合并 NAFLD 更易发生胆囊结石，而合并胆囊结石时 NAFLD 患病率有增加趋势，提示 NAFLD 可增加胆囊结石的发生风险。NAFLD 患者易发生胆囊结石的原因尚不清楚，推测可能和肥胖有一定的关系，肥胖是胆囊结石的危险因素，而肥胖患者中 NAFLD 患病率明显升高[10]。宗春华等[11]发现脂肪肝患者存在胆汁酸代谢异常，提示胆汁酸代谢异常可能是脂肪肝容易并发胆石症的原因之一。此外有研究发现，非酒精性脂肪性肝炎患者存在小肠细菌过生长[12]，推测其可能通过导致结肠的运动改变从而影响胆汁酸的代谢[11]，最终引起胆石症的发生。本文探讨胆囊结石与 NAFLD 之间的关系，所选病例样本量较大，且有 1~3 年随访，研究方法较为得当，结论NAFLD可预测胆囊结石的发生，对 NAFLD 患者预防胆囊结石的发生具有重要的临床意义。但脂肪肝诊断的金标准为肝脏病理检查，而本研究诊断 NAFLD 采用的方法为腹部 B 超，因而对结论可能产生一定的影响。

NAFLD 与胆囊结石易合并存在，且 NAFLD 可增加胆囊结石的发生风险，而合并胆囊结石时 NAFLD 患病率亦有增加趋势。因此，胆囊结石患者应常规筛查NAFLD，同样，NAFLD 患者亦应常规筛查胆囊结石，并应对其进行早期代谢紊乱的干预，减轻代谢紊乱的程度。

参 考 文 献

[1] Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center[J]. J Clin Gastroenterol, 2003,36(5):417-420.

[2] Ramos-Dela Medina A, Remes-Troche J M, Roesch-Dietlen F B, et al. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease:is it justified[J]? J Gastrointest Surg, 2008,12(12):2097-2102.

[3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2003,11(2):71.

[4] 周永昌, 郭万学. 超声医学[M]. 第 4 版. 北京：北京科学技术文献出版社, 2003.958-963.

[5] Méndez-Sánchez N, Bermejo-Martínez L B, Viñals Y, et al. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(39):6182-6187.

[6] Katsika D, Tuvblad C, Einarsson C, et al. Body mass index, alcohol, tobacco and symptomatic gallstone disease: a Swedish twin study[J]. J Intern Med, 2007,262(5):581-587.

[7] Olokoba A B, Bojuwoye B J, Olokoba L B, et al. Gallstone disease and type 2 diabetes mellitus-the link[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2007, 17(10):594-597.

[8] Nervi F, Miquel J F, Alvarez M, et al. Gallbladder disease is associated with insulin resistance in a high risk Hispanic population[J]. J Hepatol, 2006,45(2):299-305.

[9] 范建高, 陈 兰, 朱 军, 等. 脂肪肝与胆石症关系的流行病学调查[J]. Chin J Gastroenterol, 2005,10(2):110-112.

[10] Anuurad E, Shiwaku K, Nogi A, et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for the Western Pacific Region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers[J]. J Occup Health, 2003,45(6):335.

[11] 宗春华, 徐雷鸣, 王秀玲. 脂肪肝和胆石病的血清胆汁酸分析[J]. 中华消化杂志, 1999,19(4):133.

[12] Veysey M J, Thomas L A, Mallet A I, et al. Colonic transit influences deoxycholic acid kinetics[J]. Gastroenterology, 2001,121(4):812-822.

（责任编辑：冉明会）