述评·生殖·消化 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000811

咖啡与胆囊结石发生风险的系统评价

陈兰芳,胡 珍,陈文生
(第三军医大学西南医院全军消化病研究所,重庆 400038)

【摘 要】**目的**:探讨饮用咖啡与胆囊结石发生风险的关系。**方法**:计算机检索数据库 PubMed(1809 年至 2015 年 2 月 1 日)、EMBASE(1966 年至2015 年 2 月 2 日)、Web of Science(1950 年至 2015 年 2 月 3 日)、Cochrane Library(1950 年至 2015 年 2 月 4日)、中国生物医学文献数据库(1978 年至 2015 年 2 月 5 日)、中国期刊全文数据库(1979 年至 2015 年 2 月 6 日)、万方(1950 年至 2015 年 2 月 7 日)、维普(1989 年至 2015 年 2 月 8 日),收集关于饮用咖啡与胆囊结石发生风险关系的观察性研究。两名研究员按纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料后,应用 STATA 11.0 软件进行统计分析(固定效应模型 Mantel-Haenszel(M-H)法,随机效应模型 Dersimonian-Laird(D-L)法,异质性检验应用 Q 统计量和 I^2 统计量检验,发表偏倚应用 Begg's 和 Egger's 检验)。**结果**:共纳入文献 14 篇,其中队列研究 5 篇,累积样本量 226 432 人;回顾性研究 9 篇,累积样本量 29 111 人。队列研究 Meta-分析结果显示,饮用咖啡可降低胆囊结石发生的风险(RR=0.76,95%CI=0.71~0.81,P=0.000),回顾性研究 Meta 分析结果显示,还不能认为饮用咖啡与胆囊结石之间有统计学差异(OR=0.88,95%CI=0.67~1.16,P=0.366)。亚组分析结果显示,饮用含咖啡因的咖啡胆囊结石发生风险降低(OR=0.76,95%CI=0.71~0.81,P=0.000),饮用量为 2~3 杯/d 和>3 杯/d 时胆囊结石的发生风险降低(OR=0.84,95%CI=0.80~0.88,P=0.000)(OR=0.81,95%CI=0.69~0.96,P=0.014),饮用咖啡女性胆囊结石发生风险降低(OR=0.77,95%CI=0.72~0.83,P=0.000)。**结论**:饮用咖啡可能降低胆囊结石发生的风险,这种作用主要表现在含咖啡因咖啡。当咖啡饮用量超过 2 杯/d 时,对胆囊结石有预防效果,另外咖啡对预防女性胆囊结石的发病作用明显。

【关键词】胆囊结石;咖啡;系统评价;Meta 分析
【中图分类号】R575.6+2 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-09-06

Coffee consumption and risk of gallstone disease: a systematic review

Chen Lanfang, Hu Zhen, Chen Wensheng
(*Institute of Gastroenterology, Southwest Hospital, Third Military Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the relationship between coffee consumption and risk of gallstone disease. ***Methods***: The database of PubMed(1809-2015.02.01), EMBASE(1966-2015.02.02), Web of Science(1950-2015.02.03), Cochrane Library(1950-2015.02.04), CBM(1978-2015.02.05), CNKI(1979-2015.02.06), WANFANG(1950-2015.02.07), VIP(1989-2015.02.08) were searched with relevant terms. Observational studies of coffee consumption and risk of gallstone disease were collected. Two reviewers independently screened and selected articles based on predetermined inclusion and exclusion criteria. After data being extracted, STATA 11.0 software was used for statistical analysis (Fixed-effects mode with method of Mantel-Haenszel (M-H), random-effects mode with method of Dersimonian-Laird(D-L). Statistical heterogeneity was evaluated through the Q test and I^2 statistic. Egger's test and Begg's method was used to assess publish bias). ***Results***: Fourteen studies, including five cohort studies with 226 432 participants and nine retrospective studies with 29 111 participants, who met the inclusion criteria were analyzed. Pooled result of prospective studies showed that coffee consumption was associated with reduction of gallstone disease(RR=0.76,95%CI=0.71 to 0.81,P=0.000). Pooled result of retrospective studies showed no statistical significance between coffee consumption and gallstone risk(OR=0.88,95%CI=0.67 to 1.16,P=0.366). Subgroup analysis showed that consumption of caffeinated coffee was associated with reduction of gallstone disease (OR=0.76,95%CI=0.71 to 0.81,P=0.000); coffee drinking 2-3 cups/day or >3 cups/day was associated with reduction of gallstone disease(OR=0.84,95%CI=0.80 to 0.88,P=0.000)(OR=0.81,95%CI=0.69 to 0.96,P=0.014). Gallstone disease for women was reduced with coffee drinking(OR=0.77,95%CI=0.72 to 0.83,P=0.000). ***Conclusion***: Coffee consumption may reduce risk of gallstone disease; it is more obvious for caffeinated coffee, and this effect is worked if one consuming it more than 2 cups/day. In addition it's more useful to prevent women from gallstone disease.

【Key words】gallstone disease; coffee; systematic review; Meta-analysis

作者介绍:陈兰芳,Email:768204093@qq.com,
研究方向:胆囊结石的病因及预防。
通信作者:陈文生,Email:wenshengchen@hotmail.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151105.2326.002.html (2015-11-05)

胆囊结石是一种常见的消化系统疾病，也是引起的急诊手术和住院的常见疾病。胆囊结石的长期存在，会刺激胆囊上皮细胞增生，增加胆囊癌患病风险[1]。另外有研究发现，胆囊结石患者发生肝癌、胰腺癌、结直肠癌等其他消化系统肿瘤的风险也可能会增高[2]。在这样的情况下，预防胆囊结石的发生显得尤为必要。动物实验和基础研究发现，咖啡通过促进胆囊收缩素释放增加胆囊的运动功能、抑制胆囊吸收功能以及下调低密度脂蛋白等作用降低胆囊结石的形成[3-7]。但相关流行病学的研究存在着争议[8]。本研究收集关于饮用咖啡与胆囊结石发生风险的观察性研究，应用系统评价和 Meta-分析的方法进行综合分析，为胆囊结石的预防及治疗提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 检索策略

计算机检索数据库 PubMed（1809 年至 2015 年 2 月 1 日）、EMBASE（1966 年至 2015 年 2 月 2 日）、Web of Science（1950年至 2015 年 2 月 3 日）、Cochrane Library（1950 年至 2015 年 2 月 4 日）、中国生物医学文献数据库（1978 年至 2015 年 2月 5 日）、中国期刊全文数据库（1979 年至 2015 年 2 月 6日）、万方（1950 年至 2015 年 2 月 7 日）、维普（1989 年至 2015 年2 月 8 日），收集关于饮用咖啡与胆囊结石发生风险关系的观察性研究。检索词的同义词通过中国生物医学文献数据库主题词下的款目词进行查找，检索词主要包括：胆石、胆石症、胆结石、胆囊结石、咖啡、Gallstones、Gallstone、Cholelithiasis、Cholelithiases、Cholecystolithiasis、Coffee 等。同时，通过手工检索和文献溯源的方法进行补充，检索语种要求为英文或中文。PubMed 检索策略：Search(((coffee) OR "Coffee"[Mesh])) AND((((((((((("Gallstones"[Mesh]) OR "Cholelithiasis"[Mesh]) OR "Cholecystolithiasis"[Mesh])) OR gallstone) OR gallstones) OR biliary calculi) OR calculi, biliary) OR gall stone) OR gall stones) OR cholelithiasis) OR cholelithiases) OR cholecystolithiasis)

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1)研究类型：观察性研究，即队列研究和回顾性研究（包括病例对照研究和回顾性调查研究）；(2)观察对象：所有病例通过超声、X 线或胆囊造影术诊断为胆囊结石[9]或胆囊切除术证实为胆囊结石；(3)暴露因素：是否饮用咖啡；(4)结局指标：饮用咖啡与不饮用或很少饮用咖啡相比发生胆囊结石风险，经年龄、性别、体质指数等调整后的相对危险度（relative ratio，*RR*）、风险度（hazard ratio，*HR*）或比值比（odds ratio，*OR*）以及相应的 95%可信区间（95% confidential intervals，95%*CI*），或可通过完整的列联表资料计算得到 *RR*、*HR* 或 *OR* 以及 95%*CI*。

排除标准：(1)2 篇文章重复发表或数据重复，选择样本量更大数据更全的文献纳入，另外一篇排除；(2)文献数据不全，不能提取需要的数据资料的排除；(3)咖啡与茶或其他含咖啡因的饮料混合研究排除。

1.3 文献的资料提取

资料提取包括作者、发表年份、研究地区、样本量、饮用咖啡的种类、剂量、相对危险度（*RR*）、风险度（*HR*）或比值比（*OR*）以及相应的 95%可信区间（95%*CI*）等。其中 *RR*、*HR* 或 *OR* 和 95%*CI*，除剂量亚组外，均提取最大剂量与基线剂量的比较结果，若原文未按照剂量等级进行区分，则提取综合剂量与基线剂量的对比结果。对于既包含了含咖啡因咖啡，也包含了去咖啡因咖啡的研究，选取前者纳入合并分析，再按是否含咖啡因进行亚组分析。

1.4 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表（The Newcastle-Ottawa Scale，NOS）[10] 作为文献质量评价标准。评价由 2 名研究员独立完成，意见不统一时，再次阅读全文后进行讨论，若仍不能达成一致意见，咨询第 3 人评判。

1.5 统计分析

应用 Stata 11.0 软件对提取的数据进行统计分析。队列研究的统计效应指标为 *RR* 及 95%*CI*，回顾性研究统计效应指标为 *OR* 及 95%*CI*。Meta 分析固定效应模型应用 Mantel-Haenszel（M-H）法，随机效应模型应用 Dersimonian-Laird（D-L）法。应用 Q 统计量检验和 I^2 统计量检验检测纳入研究间的异质性，$P>0.10$ 且 $I^2<50\%$ 时，选用固定效应，反之，则选用随机效应模型[11]。为消除潜在因素的影响，对研究结果指标进行亚组分析。通过 Begg's 检验和 Egger's 检验检测是否存在发表偏倚[12-13]。运用转换模型（即用固定效应模型和随机效应模型）对亚组 Meta 分析结果进行敏感性分析。

2 结 果

2.1 文献检索及筛选结果

计算机检索得到相关文献 360 篇，手工检索得到相关文献 2 篇，筛除重复文献后得到相关文献 268 篇，阅读标题排除明显不相关文献后得到文献 47 篇，阅读全文后，最终得到符合标准的文献 14 篇[14-27]。检索流程见图 1。

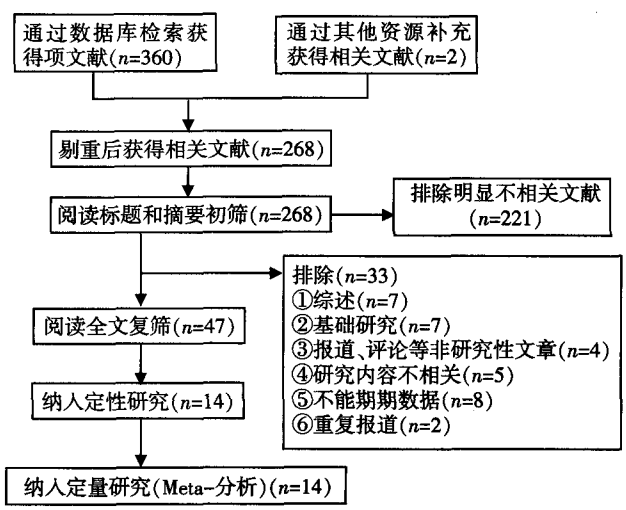


图 1 检索流程图

Fig.1 Flow diagram of the literature search and studies selection process

2.2 纳入研究的基本资料

纳入 5 项[14-15,21,23,26]队列研究，9 项[16-20,22,24-25,27]回顾性研究，各研究的基本资料见表 1、表 2。

2.3 质量评价结果

NOS 量表质量评分结果显示，3 篇研究[14-15,26]评分 8 颗星，3 篇研究[17,22-23]评分 7 颗星，5 篇研究[18-21,27]评分 6 颗星，3 篇研究[16,24-25]评分 5 颗星。见表 3、表 4。

2.4 Meta-分析结果

纳入的 14 个研究[14-27]，其中队列研究 5 篇[14-15,21,23,26]，累积样本量 226 432 人，Meta 分析结果显示，饮用咖啡可降低胆

表 1 队列研究的基本资料

Tab.1 Characteristics of cohort studies included in the Meta-analysis

作者	发表年份	研究地区	随访时间	结局指标评价方法	结石类型	性别	队列来源	病例数/随访人数	年龄（平均/范围）	咖啡种类	饮用咖啡量（杯/天）	不同饮用剂量所对应的病例数/随访人数	*RR*(95%*CI*)	调整
Nordenvall[14]	2014	瑞典	13年（1998-2011）	档案记录	②	男性	the Cohort of Swedish Men	962/40 936	59.99	未区分	<2	159/6,575	1.00	体质指数、吸烟饮酒史、体育活动、糖尿病病史等
											2~3	425/17,521	1.04(0.86~1.25)	
											4~5	261/11,647	0.96(0.78~1.18)	
											≥6	117/5,192	0.96(0.75~1.24)	
						女性	the Swedish Mammography Cohort	1 057/30 989	61.59	未区分	<2	210/5,171	1.00	
											2~3	551/15,474	0.88(0.74~1.03)	
											4~5	231/7,931	0.67(0.55~0.82)	
											≥6	65/2,413	0.58(0.44~0.78)	
Banim[15]	2011	英国	14年（NA）	档案记录	②	男性	the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk)	90/11 281	40~74	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	年龄、体质指数、能量摄入、饮酒、体育锻炼等
											任意剂量	NA	0.58(0.38~0.90)	
											≥3	NA	0.48(0.26~0.89)	
						女性	the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk)	177/14 358	40~74	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
											任意剂量	NA	0.84(0.60~1.17)	
Leitzmann[23]	2002	美国	20年（1980-2000）	自我报告	②	女性	Nurses' Health Study	7 811/80 898	30~55	含咖啡因咖啡	0	2,418/18,609	1.00	年龄、体质指数、口服避孕药、吸烟、体育锻炼等
											≤1	2,200/15,755	0.92(0.87~0.98)	
											2~3	2,214/26,412	0.82(0.78~0.87)	
											≥4	979/20,122	0.77(0.71~0.83)	
										去咖啡因咖啡	0	2,687/NA	1.00	
											≤1	1,854/NA	1.01(0.95~1.08)	
											2~3	722/NA	0.96(0.88~1.05)	
											≥4	176/NA	0.93(0.79~1.09)	
Leitzmann[23]	1999	美国	10年（1986-1996）	自我报告	②	男性	male dentists, veterinarians, optometrists, osteopathic physicians, and podiatrists	1 081/46 008	40~75	含咖啡因咖啡	0	385/14,453	1.00	年龄、体质指数、口服避孕药、吸烟、体育锻炼等
											≤1	379/16,132	0.87(0.75~1.00)	
											2~3	226/10,526	0.79(0.67~0.94)	
											≥4	91/4,897	0.67(0.53~0.84)	
										去咖啡因咖啡	0	489/NA	1.00	年龄、体质指数、糖尿病、吸烟、体育锻炼等
											≤1	413/NA	1.05(0.92~1.20)	
											2~3	134/NA	1.05(0.86~1.27)	
											≥4	45/NA	1.08(0.79~1.47)	
Misciagna[26]	1996	意大利	8年（1985-1993）	超声检查	①	男性/女性	Castellana, a small town	104 (M:55,F:49) /1962 (M:1162,F:800)[a]	30~69	未区分	0	NA	1.00	性别、年龄、体质指数等
											任意剂量	NA	0.75(0.47~1.19)	

注：①未区分结石类型：包含了症状性和非症状性结石；②症状性结石：包括胆囊切除或既往诊断的结石；③非症状性结石：既往未诊断、超声检查新发现的结石；NA(not applicable)：数据不能获得。a：M(male)：男性，F(Female)：女性

囊结石的风险（*RR*=0.76，95%*CI*=0.71~0.81，*P*=0.000）；回顾性研究 9 篇[16-20,22,24-25,27]，累积样本量 29 111 人，Meta 分析结果显示，还不能认为饮用咖啡与胆囊结石发生风险有显著关系（*OR*=0.88，95%*CI*=0.67~1.16，*P*=0.366）（见图 2、图 3）。

按是否含咖啡因进行亚组分析，有 3 篇研究[19,21,23]分别提供了含咖啡因咖啡及去咖啡因咖啡与胆囊结石关系，2 篇研究[15,22]仅提供了含咖啡因咖啡与胆囊结石的关系，其余研究未对饮用咖啡的类型进行区分。合并结果显示，饮用含咖

表 2　回顾性研究的基本资料

Tab.2　Characteristics of retrospective studies included in the Meta-analysis

作者	发表年份	研究地区	结局指标评价方法	对照/调查人群来源	病例数/非病例数[a]	年龄（平均/中位/范围）（总体或病例/非病例）	结石类型	性别	咖啡种类	饮用咖啡量（杯/天）	不同饮用剂量所对应的病例数/非病例数	OR/95%*CI*	调整
Selvaraju[16]	2010	古德洛尔	档案记录	社区	124(M:55,F:69)/50(M:22,F:28)	40.91±11.02/42.71±12.86	①	男性/女性	未区分	0	99/37	1.00	NA
										任意剂量	25/13	0.90(0.70~1.16)	
Jayanthi[18]	2005	印度	超声检查	社区	346(M:168,F:178)/346(M:NA,F:NA)	51±14.1/50.3±14.8	①	男性/女性	未区分	0	273/282	1.00	性别、年龄、社会经济地位等
										任意剂量	73/64	0.81(0.34~1.96)	
刘建平[24]	1998	中国	NA	医院	107(M:NA,F:NA)/107(M:NA,F:NA)	47.6±12.2/45.4±13.7	②	男性/女性	未区分	0	99/82	1.00	性别、家族史、吸烟、饮酒等
										任意剂量	8/24	0.20(0.08~0.49)	
La Vecchia[27]	1991	意大利	NA	医院	195(M:76,F:119)/1 122(M:685,F:437)	55(23-74)/58(21-74)	②	男性/女性	未区分	0	28/173	1.00	年龄、性别、体质指数、吸烟、饮酒等
										1	46/244	1.1(0.7~1.9)	
										2	48/317	0.9(0.5~1.5)	
										3	38/205	1.0(0.6~1.7)	
										≥4	35/183	0.9(0.5~1.6)	
Abu-Eshy[17]	2007	阿拉伯	超声检查	社区	34(M:6,F:28)/257(M:137,F:120)	44.3±10.2	①	男性/女性	未区分	0杯/天	23/180	1.00	年龄、性别、教育程度、高血压、糖尿病等
										任意剂量	11/77	1.07(0.45~2.55)	
Volzke[19]	2005	德国	超声检查	社区	891(M:305,F:586)/3 311(M:1 747,F:1 564)	61.0±13.1/47.1±15.9	①	男性/女性	含咖啡因咖啡	0	139/570	1.00	NA
										1~2	312/1 124	1.11(0.93~1.33)	
										3~4	363/1 073	1.29(1.08~1.53)	
										≥5	73/529	0.62(0.48~0.80)	
								男性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										1~2	NA	1.56(1.01~2.40)	
										3~4	NA	2.42(1.57~3.72)	
										≥5	NA	1.71(0.98~2.97)	
								男性/女性	去咖啡因咖啡	0	755/3 010	0.00	
										任意剂量	136/301	1.55(1.33~1.81)	
Ishizuk[20]	2003	日本	超声检查	医院	278(M:NA,F:NA)/6 889(M:NA,F:NA)	50-56	②	男性/女性	未区分	0	47/2 473	1.00	体质指数、吸烟、饮酒、体育活动等
										1~2	33/1 775	0.9(0.6~1.4)	
										3~4	25/1 775	1.1(0.7~1.6)	
										≥5	19/866	1.7(1.1~2.8)	
							③	男性/女性	未区分	0	53/2 473	1.00	
										1~2	33/1 775	0.9(0.6~1.5)	
										3~4	38/1 775	0.7(0.4~1.1)	
										≥5	30/866	1.0(0.6~1.8)	
Ruhl[22]	2000	美国	超声检查	社区	1 993(M:578,F:1 415)/11 945(M:6 097,F:5 848)	20-74	②/③	男性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	年龄，种族，体质指数，吸烟，血清总胆固醇水平等
										<1	NA	0.94(0.70~1.27)	
										1~2	NA	1.07(0.75~1.51)	
										>2	NA	0.89(0.59~1.33)	
								女性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										<1	NA	1.09(0.92~1.28)	
										1~2	NA	0.91(0.72~1.14)	
										>2	NA	0.87(0.70~1.08)	
							②	男性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										<1	NA	0.69(0.50~0.97)	
										1~2	NA	0.87(0.53~1.43)	
										>2	NA	0.73(0.36~1.52)	
								女性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										<1	NA	1.12(0.84~1.51)	
										1~2	NA	0.78(0.59~1.03)	
										>2	NA	0.76(0.56~1.02)	
							③	男性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										<1	NA	1.10(0.72~1.66)	
										1~2	NA	1.19(0.74~1.91)	
										>2	NA	0.96(0.61~1.53)	
								女性	含咖啡因咖啡	0	NA	1.00	
										<1	NA	1.06(0.74~1.52)	
										1~2	NA	1.05(0.75~1.47)	
										>2	NA	0.96(0.69~1.33)	
Kratzer[25]	1997	德国	超声检查	医院	67(M:NA,F:NA)/1049(M:NA,F:NA)	36.4±11.8	①	男性/女性	未区分	0	10/274	1.00	N/A
										≤5	43/617	1.85(0.94~3.63)	
										>5	14/157	2.33(1.06~5.11)	

①未区分结石类型：包含了症状性和非症状性结石；②症状性结石：包括胆囊切除或既往诊断的结石；③非症状性结石：既往未诊断、超声检查新发现的结石；NA(not applicable)：数据不能获得。a：M(male)：男性，F(Female)：女性

表 3 队列研究质量评价表

Tab.3 Methodologic quality of cohort studies included in the Meta-analysis

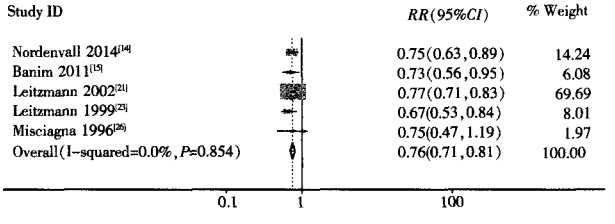
作者	发表年份	评分项目			总分
		研究人群选择	组间可比性	结果的测量	
Nordenvall[14]	2014	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	8
Banim[15]	2011	☆☆☆☆	☆☆	☆☆	8
Leitzmann[21]	2002	☆☆☆	☆☆	☆	6
Leitzmann[23]	1999	☆☆☆	☆☆	☆☆	7
Misciagna[26]	1996	☆☆☆☆	☆	☆☆☆	8

表 4 回顾性研究质量评价表

Tab.4 Methodologic quality of retrospective studies included in the Meta-analysis

作者	发表年份	评分项目			总分
		研究人群选择	组间可比性	暴露因素的测量	
Selvaraju[16]	2010	☆☆☆		☆☆	5
Abu-Eshy[17]	2007	☆☆☆	☆☆	☆☆	7
Jayanthi[18]	2005	☆☆☆	☆	☆☆	6
Volzke[19]	2005	☆☆☆☆		☆☆	6
Ishizuk[20]	2003	☆☆☆	☆☆	☆	6
Ruhl[22]	2000	☆☆☆☆	☆☆	☆	7
刘建平[24]	1998	☆	☆☆	☆☆	5
Kratzer[25]	1997	☆☆☆		☆☆	5
La Vecchia[27]	1991	☆☆	☆☆	☆☆	6

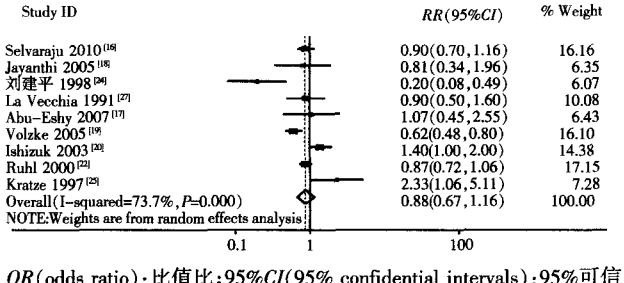
啡因咖啡胆囊结石发生风险降低（*OR*=0.76，95%*CI*=0.71~0.81，*P*=0.000），还不能认为饮用去咖啡因咖啡与胆囊结石有明显关系（*OR*=1.16，95%*CI*=0.81~1.67，*P*=0.409）（见图 4）。



RR（relative ratio）：相对危险度；95%*CI*（95% confidential intervals）：95%可信区间；Weight：权重。研究间异质性 *I*²=0.0%，*P*=0.854，故选择固定效应模型结果。

图 2 队列研究 Meta 分析结果

Fig.2 Meta-analysis for cohort studies



OR（odds ratio）：比值比；95%*CI*（95% confidential intervals）：95%可信区间；Weight：权重；*I*²=73.7%，*P*=0.000，故选择随机效应模型结果。

图 3 回顾性研究 Meta 分析结果

Fig.3 Meta-analysis for retrospective studies

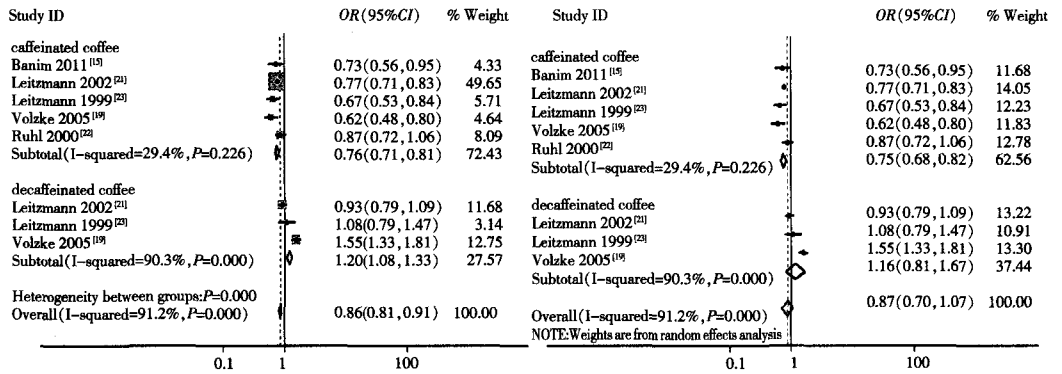
按饮用咖啡的剂量（≤1 杯/d、1~2 杯/d、2~3 杯/d、>3 杯/d）进行亚组分析。共有 9 篇研究[14-15,19-23,25,27]提供了剂量分层。结果显示，饮用剂量为 2~3 杯/d 及>3 杯/d 时，咖啡具有降低胆囊结石发生风险的作用，*OR* 值及 95%*CI* 分别为（*OR*=0.84，95% *CI*=0.80~0.88，*P*=0.000）（*OR*=0.81，95% *CI*=0.69~0.96，*P*=0.014）（见图 5）。

按有无症状进行亚组分析（行胆囊切除的结石和既往诊断的结石视为症状性结石，超声检查新发现的结石视为无症状结石），有 2 篇研究[20,22]对有无症状进行了区分，6 篇研究[14-15,21,23-24,27]仅关于症状性胆囊结石，其余未明确指出结石的类型。结果显示，饮用咖啡可降低症状性胆囊结石发生的风险（*OR*=0.77，95%*CI*=0.66~0.90，*P*=0.001），但还不能认为饮用咖啡可降低无症状胆囊结石发生的风险（*OR*=0.97，95%*CI*=0.76~1.23，*P*=0.783）（见图 6）。

按性别的进行亚组分析，有 3 篇研究[14-15,22]对男性和女性分别进行了分析，3 篇[19-20,23]仅对男性进行了分析，1 篇[21]仅对女性进行了分析，其余研究未区分性别。结果显示，饮用咖啡可降低女性胆囊结石发生的风险（*OR*=0.77，95%*CI*=0.72~0.83，*P*=0.000），但还不能认为饮用咖啡可降低男性胆囊结石发生的风险（*OR*=0.94，95%*CI*=0.69~1.27，*P*=0.671）（见图 7）。

2.5 发表偏倚结果

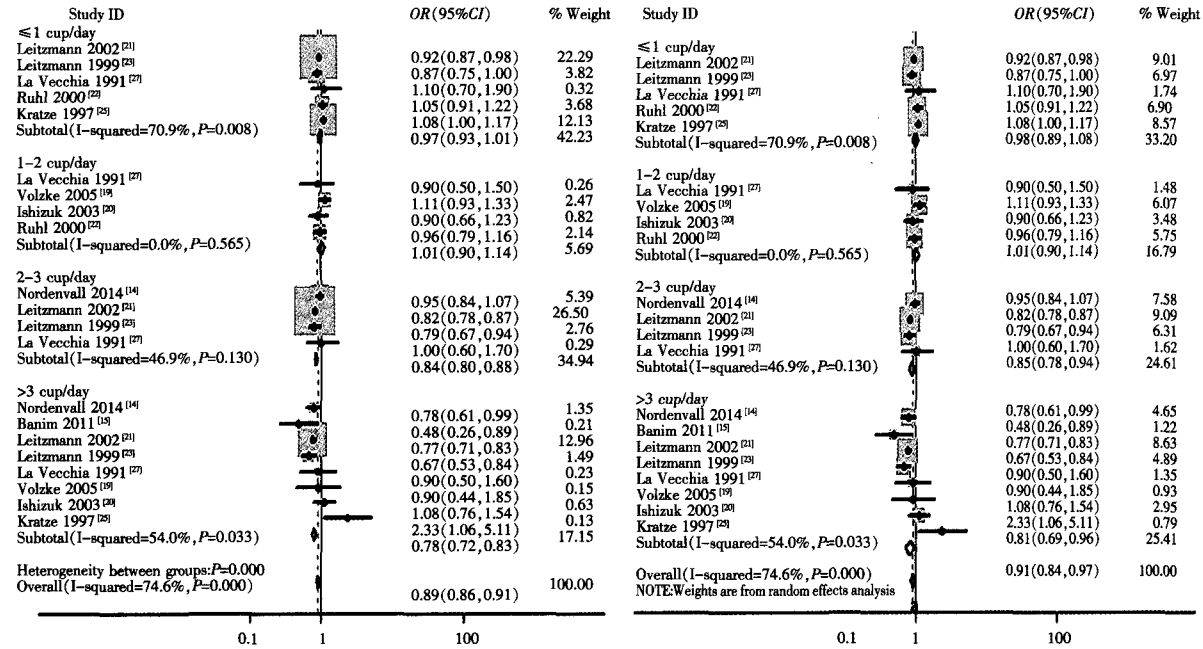
对纳入的研究应用 Begg's 检验和 Egger's 检验进行发表偏倚检测。队列研究 Begg's 检验结果 *P*=0.806，Egger's 检验结果 *P*=0.219，回顾性研究 Begg's 检验结果 *P*=0.602，Egger's 检验结果 *P*=0.900，均提示研究不存在发表偏倚（见图 8、图 9）。



OR(odds ratio)：比值比；95%*CI*(95% confidential intervals)：95%可信区间；Weight：权重；左图为固定效应模型，右图为随机效应模型

图 4 咖啡类型亚组 Meta 分析结果

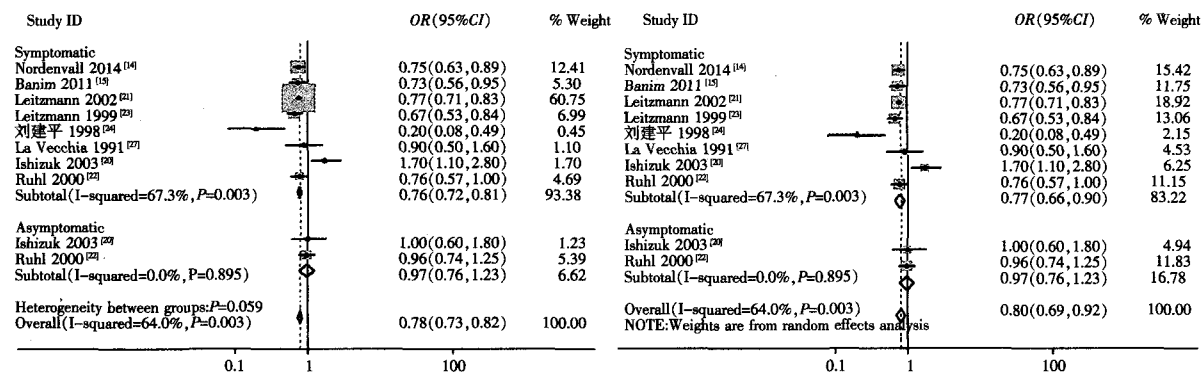
Fig.4 Meta-analysis for subgroup of caffeinated and decaffeinated coffee



OR (odds ratio)：比值比；95%CI (95% confidential intervals)：95%可信区间；Weight：权重；左图为固定效应模型，右图为随机效应模型

图 5 剂量亚组 Meta 分析结果

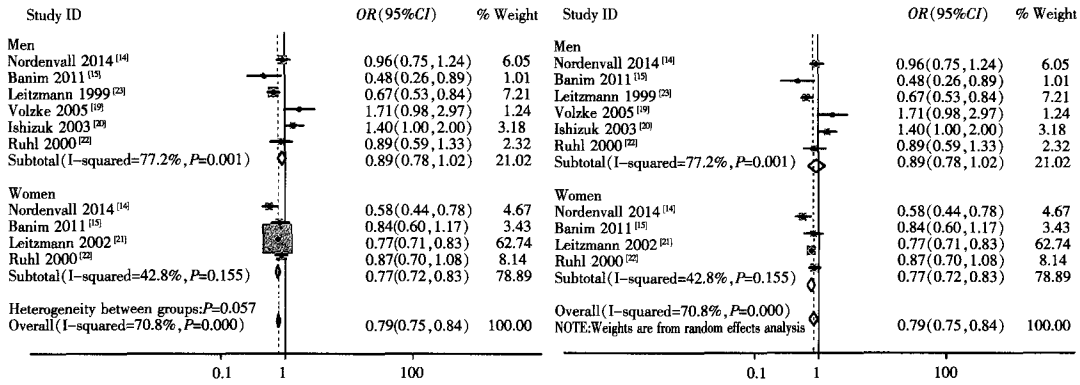
Fig.5 Meta-analysis for subgroup of different consumption doses



症状性结石：包括胆囊切除或既往诊断的结石；非症状性结石：既往未诊断，超声检查新发现的结石。*OR*(odds ratio)：比值比；95%*CI*(95% confidential intervals)：95%可信区间；Weight：权重；左图为固定效应模型，右图为随机效应模型

图 6 结石类型 Meta 分析结果

Fig.6 Meta-analysis for subgroup of the gallstone type



OR(odds ratio)：比值比；95%*CI*（95% confidential intervals）：95%可信区间；Weight：权重；左图为固定效应模型，右图为随机效应模型

图 7 性别亚组 Meta 分析结果

Fig.7 Meta-analysis for subgroup of sex

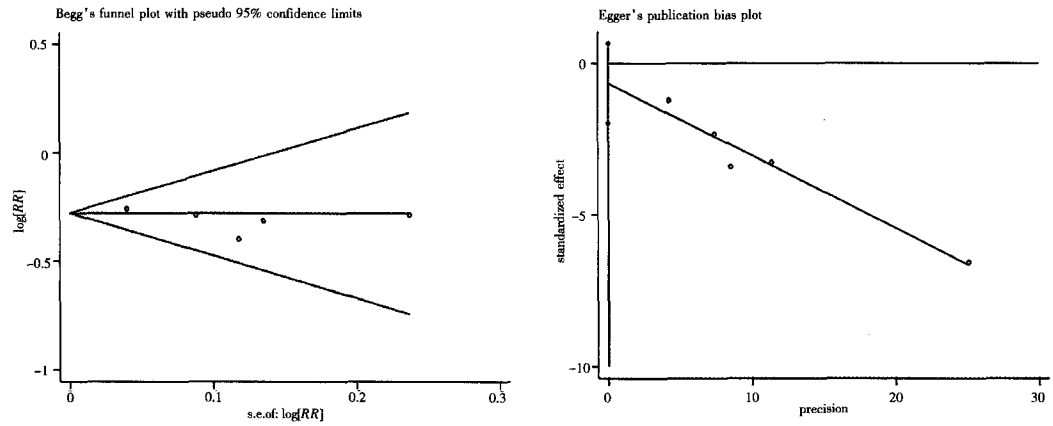


图 8 队列研究发表偏移图

Fig.8 Funnel plot of publication bias for cohort studies (Left figure: Begg's test; Right figure: Egger's test.)

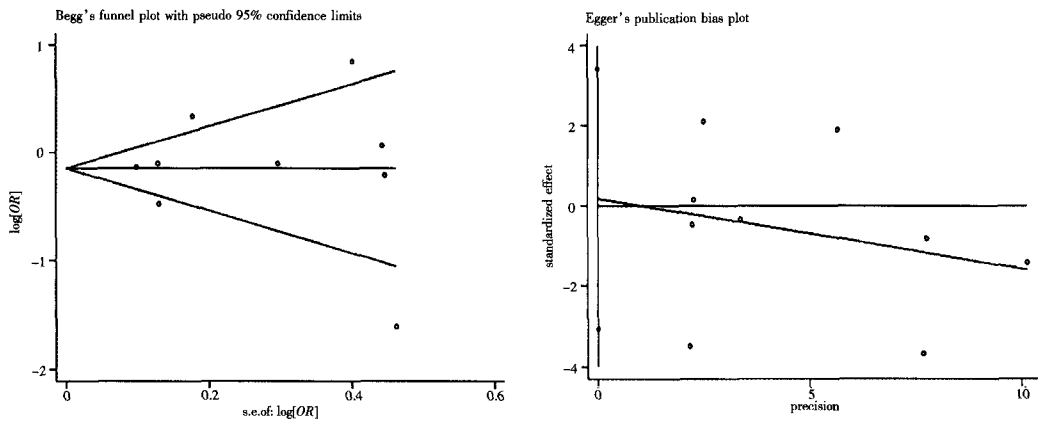


图 9 回顾性研究发表偏移图

Fig.9 Funnel plot of publication bias for retrospective studies (Left figure: Begg's test; Right figure: Egger's test.)

2.6 敏感性分析结果

敏感性分析结果显示，除饮用去咖啡因咖啡亚组结果存在不稳定（固定效应模型：*OR*=1.20，95%*CI*=1.08~1.33，*P*=0.001，随机效应模型：*OR*=1.16，95%*CI*=0.81~1.67，*P*=0.409）外，其余结果均较稳定。

3 讨 论

本研究应用 Meta 分析的方法，对以往关于饮用咖啡与胆囊结石关系的观察性研究进行了系统分析。队列研究 Meta 分析结果认为，饮用咖啡可降低胆囊结石发生的风险。有基础研究和动物研究证实，咖啡因可抑制胆囊的吸收[6]，促进胆囊收缩素释放增加胆囊的运动功能[7]。从胆汁中提取的咖啡因及其他甲基黄嘌呤，可通过增加胆汁流、刺激肠道重吸收胆汁酸以及增加肝胆汁酸摄取，降低胆固醇饱和度[28]。咖啡具有产热功能，具有增加能量消耗减少脂肪储存的作用[29]。另外，咖啡可通过降低低密度脂蛋白受体活性，调节肝胆固醇代谢[3,30]。咖啡还含有丰富的抗氧化成分，抑制脂质过氧化对降低胆囊结石的形成有重要的意义[31-32]。这些作用都有利于降低胆囊结石形成。

研究按饮用的咖啡是否含咖啡因、饮用咖啡的剂量、结石类型、性别四个方面进行了亚组分析，探讨某些因素对结果的影响。

按饮用咖啡是否含咖啡因进行亚组分析，结果显示饮用含咖啡因咖啡，胆囊结石发生的风险降低，饮用去咖啡因咖啡对胆囊结石无显著影响，提示咖啡对胆囊结石的预防作用可能与咖啡因这种成分有很大的相关性。

按饮用剂量进行亚组分析，结果显示饮用剂量 2~3 杯/d 及>3 杯/d 时胆囊结石的发生率降低。说明咖啡对胆囊结石的作用存在一定剂量效应关系，当饮用剂量超过 2 杯/d 时，咖啡对结石具有预防作用。

按照有无症状进行亚组分析，研究结果显示咖啡可降低症状性结石发生的风险，但还不能认为饮用咖啡可降低无症状性结石发生的风险。这其中的原因并不十分清楚，不能排除饮用咖啡仅仅降低了胆囊结石产生症状，而非真正降低结石的形成[14]，但有研究表明饮用咖啡会增加胆囊结石患者上腹痛的发生[33]，所以上述假设并不成立，关于饮用咖啡与无症状性胆囊结石无明显关系，更可能与研究较少，样本量不足相关。

按照性别进行亚组分析，结果显示饮用咖啡可降低女性结石发生的风险，但对于男性结石，这种作用不具有统计学意义。研究认为，女性高雌激素暴露，如多胎[34]或应用激素替代疗法[35-36]，胆囊结石的发生率更高。饮用咖啡可增加性激素结合蛋白水平和降低雌激素水平[37-40]，所以饮用咖啡的对女性结石的影响可能会更大。

本研究存在一定的局限性。首先，纳入的研究研究类型存在差异，合并结果可能存在一定的偏倚。其次，虽然进行了亚组分析，但是某些亚组仍存在一定的异质性。最后，某些纳入研究的研究质量偏低，可能会影响结果的可靠性。

4 结 论

本研究认为饮用咖啡可能降低胆囊结石发生的风险，并且这种作用主要表现在含咖啡因的咖啡。该作用存在剂量反应关系，当饮用量超过 2 杯/d 时，咖啡对结石具有预防效果。另外，饮用咖啡对预防女性的胆囊结石的发生作用明显。

参 考 文 献

[1] Mathur SK, Duhan A, Singh S, et al. Correlation of gallstone characteristics with mucosal changes in gall bladder[J]. Trop Gastroenterol, 2012, 33(1): 39-44.

[2] Nogueira L, Freedman ND, Engels EA, et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers[J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(6): 731-739.

[3] Rustan AC, Halvorsen B, Huggett AC, et al. Effect of coffee lipids (cafestol and kahweol) on regulation of cholesterol metabolism in HepG2 cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(10): 2140-2149.

[4] 苏敬东，李士骏，赵浩亮. 咖啡因预防家兔胆囊结石形成的研究[J]. 中华实验外科杂志，1994, 11(1): 31-32.

[5] Lillemoe KD, Magnuson TH, High RC, et al. Caffeine prevents cholesterol gallstone formation[J]. Surgery, 1989, 106(2): 400-407.

[6] Magnuson TH, Zarkin BA, Lillemoe KD, et al. Caffeine inhibits gallbladder absorption[J]. Curr Surg, 1989, 46(6): 477-479.

[7] Douglas BR, Jansen JB, Tham RT, et al. Coffee stimulation of cholecystokinin release and gallbladder contraction in humans[J]. Am J Clin Nutr, 1990, 52(3): 553-556.

[8] Singh A. A critical review of coffee consumption and gallstone disease[J]. Practical Gastroenterology, 2012, 35(11): 36-47.

[9] Njeze GE. Gallstones[J]. Niger J Surg, 2013, 19(2): 49-55.

[10] 曾宪涛，刘 慧，陈 曦，等. Meta 分析系列之四：观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志，2012, 4(4): 297-299.

[11] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.

[12] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis de-

tected by a simple, graphical test[J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.

[13] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101.

[14] Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Inverse association between coffee consumption and risk of cholecystectomy in women but not in men[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014.

[15] Banim PJR, Luben R, Sharp SJ, et al. The aetiology of gallstones-caffeinated coffee is associated with a reduction of symptomatic gallstones in men: Data from a UK prospective cohort study (epic-norfolk) using 7-day food diaries[J]. Gut, 2011(60): A224-A225.

[16] Selvaraju R, Ganapathi RR, Thiruppathi G, et al. Epidemiological study of gallstone in Cuddalore district[J]. International Journal of PharmTech Research, 2010, 2(2): 1061-1067.

[17] Abu-Eshy SA, Mahfouz AA, Badr A, et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in a high altitude Saudi population[J]. East Mediterr Health J, 2007, 13(4): 794-802.

[18] Jayanthi V, Anand L, Ashok L, et al. Dietary factors in pathogenesis of gallstone disease in southern India--a hospital-based case-control study[J]. Indian J Gastroenterol, 2005, 24(3): 97-99.

[19] Volzke H, Baumeister SE, Alte D, et al. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence [J]. Digestion, 2005, 71(2): 97-105.

[20] Ishizuk H, Eguchi H, Oda T, et al. Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men [J]. Eur J Epidemiol, 2003, 18(5): 401-405.

[21] Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women[J]. Gastroenterology, 2002, 123(6): 1823-1830.

[22] Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease[J]. Am J Epidemiol, 2000, 152(11): 1034-1038.

[23] Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, et al. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men[J]. Journal of the American Medical Association, 1999, 281(22): 2106-2112.

[24] 刘建平，林 辉，丁 亚，等. 重庆地区胆囊结石危险因素的病例对照研究[J]. 第三军医大学学报，1998，20(4)：336-338.

[25] Kratzer W, Kachele V, Mason RA, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition.The Ulm Gallstone Study[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(9): 953-958.

[26] Misciagna G, Leoci C, Guerra V, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part Ⅱ: Risk factors[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8(6): 585-593.

[27] La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al. Risk factors for gallstone disease requiring surgery[J]. Int J Epidemiol, 1991, 20(1): 209-215.

[28] Holstege A, Kurz M, Weinbeck M, et al. Excretion of caffeine and its primary degradation products into bile[J]. J Hepatol, 1993, 17(1): 67-73.

[29] Astrup A, Toubro S, Cannon S, et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers[J]. Am J Clin Nutr, 1990, 51(5): 759-767.

[30] Weusten-Van DWM, Katan MB, Viani R, et al. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes[J]. J Lipid Res, 1994(35): 721-733.

[31] Lichtenberg D, Ragimova S, Peled Y, et al. Phospholipid peroxidation as a factor in gallstone pathogenesis[J]. FEBS Lett, 1988, 228(1): 179-181.

[32] Koppisetti S, Jenigiri B, Terron MP, et al. Reactive oxygen species and the hypomotility of the gall bladder as targets for the treatment of gallstones with melatonin: a review[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53(10): 2592-2603.

[33] Kang JY, Tay HH, Guan R. Chronic upper abdominal pain: site and radiation in various structural and functional disorders and the effect of various foods[J]. Gut, 1992, 33(6): 743-748.

[34] Liu B, Beral V, Balkwill A. Childbearing, breastfeeding, other reproductive factors and the subsequent risk of hospitalization for gallbladder disease[J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(1): 312-318.

[35] Nordenvall C, Oskarsson V, Sadr-Azodi O, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study[J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49(1): 109-113.

[36] Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study[J]. Obstet Gynecol, 1994, 83(1): 5-11.

[37] Goto A, Song Y, Chen BH, et al. Coffee and caffeine consumption in relation to sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in postmenopausal women[J]. Diabetes, 2011, 60(1): 269-275.

[38] Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, et al. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women[J]. Cancer, 2009, 115(12): 2765-2774.

[39] Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women[J]. Nutr Cancer, 1998, 30(1): 21-24.

[40] Ferrini RL, Barrett-Connor E. Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women.The Rancho Bernardo Study[J]. Am J Epidemiol, 1996, 144(7): 642-644.

（责任编辑：张辉洁）