

# Research Progress on the Correlation between Gallbladder Stones and Environmental Factors

Yuetong Sun<sup>1</sup> Rongquan Xue<sup>2\*</sup> Xiaoqiang Hao<sup>1</sup> Yifeng Wu<sup>1</sup> Yongli Li<sup>1</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Department of Hepatobiliary, Pancreatic and Spleen, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

## Abstract

Gallstone is one of the most common benign gallbladder lesions. With the increase of the proportion of medical treatment and treatment ratio, the incidence of gallstones in China is also increasing. So far, there is no clear unified standard for the etiology of gallstones, but it is agreed that gallstones are formed by the combination of environmental factors and multiple genetic factors. Epidemiological surveys show that there are obvious differences in the incidence of different countries and regions and different ethnic groups. This study confirms that environmental factors have a crucial role in the susceptibility to gallstone formation. Environmental factors include environmental factors in the narrow sense and living habits in the broad sense. This paper reviews the correlation between gallstones and environmental factors.

## Keywords

gallstone; environmental factors; abnormal lipid metabolism

## 胆囊结石与环境因素的关联性研究进展

孙玥彤<sup>1</sup> 薛荣泉<sup>2\*</sup> 郝效强<sup>1</sup> 郭一峰<sup>1</sup> 李勇利<sup>1</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院肝胆胰脾外科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

## 摘要

胆囊结石是最常见的胆囊良性病变之一。随着就诊比例与治疗比例的提高, 中国胆囊结石的发病率也呈不断上升的态势。胆囊结石的病因学研究至今未有明确的统一标准, 但目前大家一致认为, 胆囊结石是由环境因素以及多种遗传因素共同作用而形成。流行病学调查显示: 不同的国家和地区, 以及不同的种族的发病率都存在着明显的差异。这一研究印证了环境因素在胆囊结石形成的易感性上有着至关重要的作用。环境因素包括狭义上的环境因素以及广义上的生活习惯, 论文就胆囊结石与环境因素的相关性作一综述。

## 关键词

胆囊结石; 环境因素; 脂质代谢异常

## 1 引言

胆囊结石是最常见的消化系统疾病之一, 同时也是各种消化道疾病以及胆囊癌的风险因素。胆囊和胆管中的异常的高水平的胆固醇或胆红素都会导致胆囊结石的形成。绝大部分的胆囊结石的成分是胆固醇, 也有部分胆囊结石的成

分主要以胆色素为主。大量研究表明: 胆囊结石的形成主要是由多因素共同作用的一个复杂的过程, 主要包括环境因素和遗传因素, 但其具体的作用机制尚未表明<sup>[1]</sup>。从流行病学角度来看, 皮马印第安人的发病率是最高的(48%), 接下来依次是在美国(20%), 欧洲(20%)及亚洲人口(5%~20%)。美国的一项调查显示, 在经过年龄校正的男性和女性中, 二者胆囊结石发病率最高的均为墨西哥裔美国人, 其次为非西班牙裔白人和非西班牙裔黑人。而表观遗传机制(主要是DNA甲基化、组蛋白乙酰化/去乙酰化和非编码microRNAs)可能会在没有改变DNA序列的情况下改变基因表达, 以响应不同的危险因素的刺激, 如饮食、生活方式、污染物<sup>[2]</sup>。以上种族和地理环境因素的差异均提示说明环境因素是影响胆囊结石形成的重要因素。

【基金项目】应用外源性瘦素干预B类I型清道夫受体对防治胆囊结石形成的研究(项目编号: 2021GG0116)。

【作者简介】孙玥彤(1998-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古乌兰察布人, 硕士, 从事肝胆胰脾外科研究。

【通讯作者】薛荣泉(1976-), 男, 中国河北蔚县人, 博士, 主任医师, 从事肝胆胰脾外科研究。

## 2 营养因素

胆囊结石是一种高度流行的疾病，然而这种疾病的营养方式的危险因素却尚不清楚。国外研究者对意大利南部的人群的病例进行了对照研究，选取100名新诊断为胆囊结石的患者和290名随机选择的无胆囊结石的对照组受试者参加研究。研究发现<sup>[3]</sup>：体重指数和精制糖的摄入量与胆囊结石形成的风险呈直接相关，而膳食单不饱和脂肪、膳食胆固醇和来自纤维素的膳食纤维与胆结石形成的风险呈负相关。饱和脂肪作为胆囊结石形成的重要风险因素，男性的相关性似乎比女性更强。结合数据分析和实验结果，笔者认为，这与营养因素之间的共性和激素水平的不同酒精似乎才是胆结石形成的重要风险因素。同时研究结果表明，酒精可能不是胆囊结石形成的独立危险因素；而营养因素之间的共性导致的问题不排除酒精在胆结石形成中仍可能发挥重要的生理作用。这与我们众所周知的酒精的高密度脂蛋白胆固醇升高效应和相关的降低胆汁胆固醇饱和度理论相一致。

## 3 微量元素

一项样本量较大的男性前瞻性队列研究显示：建立主要来自饮食来源的镁和维生素C摄入量存在独立的剂量-反应保护关系，得出镁和维生素C等微量营养素可能与胆结石有因果关系。缺镁与胰岛素抵抗和糖尿病以及血浆甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低有关<sup>[4]</sup>。镁还可以通过刺激胆囊收缩素（CCK）来影响胆囊收缩。镁的保护作用仍有待证实，但它可能是通过改善胰岛素敏感性和血脂水平来实现的。有趣的是，镁水平降低也与多发性硬化症有关，因此这可能提供了另一种原因途径<sup>[5]</sup>。

## 4 酒精和咖啡

酒精研究报告了酒精摄入量和胆结石发病率之间的负相关<sup>[6]</sup>，然而几项研究没有发现任何关联<sup>[11]</sup>。报道称，每天饮酒0~20g的男性的OR为0.77（95%CI为0.54~1.09， $P=0.14$ ）。每天饮酒20~60g的OR值较低（OR=0.72，95%CI为0.51~1.03， $P=0.07$ ），而每天饮酒160g的OR值较低（OR=0.42，95%CI为0.23~0.78， $P < 0.05$ ）。饮酒可能通过降低胆固醇饱和指数（CSI）和升高高密度脂蛋白胆固醇来抑制胆囊胆固醇结石的形成<sup>[7]</sup>。据研究者分析咖啡成分与病例特点总结，发现咖啡因和可能的其他成分会改变血脂并影响肝内胆盐循环，这与胆固醇逆向转运机制相一致。然而这项结论还需要进一步的证据，因为未有其他研究能发现其存在任何联系。此外，还需要考虑种族差异与个体差异，酒精与咖啡作为生活非必需饮品，在个体选择和适应方面还涉及基因等多重因素的影响。

## 5 运动因素

在一项欧洲癌症前瞻性研究（EPIC）队列的受试者中，Banim等人发现缺乏运动会缺失体力活动所带来的独一无二的实际保护作用，久坐的生活方式已被报告为胆囊结石形成的危险因素。同时Banim等人发现体育锻炼也可以降低患胆结石的风险<sup>[8]</sup>。研究者认为，在人群中进行相当于“活跃”类别的5年以上的体育锻炼后，患胆结石的风险可降低70%<sup>[8]</sup>。高胰岛素血症促进肝脏对胆固醇的摄取，胆汁分泌增加，胆汁酸分泌减少（导致胆汁过饱和）。有规律的运动可以降低胰岛素水平，胰岛素抵抗，甘油三酯血症，以及依赖脂肪酸的胆囊粘蛋白的高分泌，并增加血清高密度脂蛋白。高密度脂蛋白-胆固醇是胆汁酸的前体，与胆结石的患病率成反比。最后，体育活动促进依赖于胆囊素的胆囊收缩。这种关联以前在美国的两个大型队列中被报道过，表明在男性和女性中，适当的体育锻炼分别降低了有症状的胆结石和胆囊切除的风险<sup>[9]</sup>。当男性的每周体育锻炼相当于16.6-32.5Met-h（代谢当量任务-每周小时数）的相对危险度为0.72（95%可信区间0.58-0.89， $P < 0.001$ ）。MET-h表示活动期间使用的能量与静息代谢率的比率。在实践中，Leitzmann等人建议34%的男性胆结石可以通过每周5次及以上的30分钟的耐力性运动（即跑步、骑自行车）来预防，运动量相当于25Met-h。笔者认为，肝胆功能的改变可能是体育锻炼对胆结石的保护作用的部分原因。

## 6 肥胖 / 代谢综合征

肥胖 / 代谢综合征肥胖是胆囊结石的一个公认的危险因素，它与体重指数（BMI）呈正相关<sup>[9]</sup>。一项基于美国的前瞻性队列研究也报告了胆结石形成和中心性肥胖相对于四肢或下肢肥胖之间的关联，因此区域性脂肪分布可能进一步加剧结石风险<sup>[10]</sup>。此项研究同时指出腹部肥胖与出现症状性胆结石或胆囊切除术的风险增加有一定的关系。肥胖属于多发性硬化症的一组疾病，其中血脂异常（特别是高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症）、糖尿病和胰岛素抵抗 / 高胰岛素血症都经常在胆结石中共存，并提示它们是危险因素。此外，小鼠模型中的肝脏胰岛素抵抗已被确认为多发性硬化和胆固醇结石风险之间的分子联系，因为它能够增加胆汁胆固醇的分泌<sup>[11]</sup>。肝脏胆固醇分泌增加、胆汁过饱和和胆汁动力障碍及胆固醇的逆向转运障碍都会随着多发性硬化症的情况而加剧，为胆结石的发展提供了理想的环境。

## 7 胆汁排空因素（进食后）

进食后胆汁排空是脂肪消化的关键，是胆结石形成的重要因素，但各种食物成分在餐后收缩胆汁中的作用尚

不清楚。L Marciani 等人在健康受试者中设计了两个随机、研究人员盲的交叉研究，使用磁共振成像（MRI）来连续和非侵入性地测量胆囊体积。评价 10 种不同食物成分对 8 名健康受试者胆汁排空的影响。配料的选择多种多样，从咖啡、茶和牛奶等常见食品到姜黄素和土豆蛋白酶抑制剂等活性物质。同时，从四个方面研究 21 名健康受试者对研究 1 中表现最好的成分的 CCK 剂量响应的机理研究。这些系列重测研究表明，各种食物成分都能不同程度地导致胆汁排空。在这里测试的各种食物成分和活性物质中，脂肪和半脱脂牛奶引起的体积变化最大。脂肪的作用最强，与血浆 CCK 水平相关。

## 8 讨论

胆囊结石是最常见的胆囊良性病变之一。随着就诊比例与治疗比例的提高，我国胆囊结石的发病率也呈不断上升的态势。胆囊结石的病因学研究至今未有明确的统一标准，但目前大家一致认为，胆囊结石是由环境因素以及遗传因素共同作用而形成。流行病学调查显示：不同的国家和地区，以及不同的种族的发病率都存在着明显的差异。这一研究也印证了遗传因素和环境因素在胆囊结石形成的易感性上有着至关重要的作用。因此，胆囊结石是多种环境和生活方式决定因素之间错综复杂的相互作用的结果，论文对这些因素的谱进行了综述。

胆囊结石作为来源于生活中的疾病之一，自然与生活方式和环境因素密不可分。各种不饱和脂肪酸的过量摄入以及高糖和高胆固醇食品的摄入，都会增加胆囊结石的患病率。其中微量元素及维生素虽然人体所需甚少，但对于胆囊结石的预防也有着至关重要的作用。除了论文上述的几种主要的营养元素，还有很多日常生活中常见的食物没有提及，他们也同样重要。除了营养元素，生活方式也颇为重要，例如规律饮食和休息，以及适当的体育锻炼，戒烟限酒，饮淡茶和黑咖啡都有助于预防胆囊结石。

虽然环境因素和胆囊结石的发生密不可分，但值得注意的是，遗传因素在胆囊结石的发生发展过程中占着很大比例。尤其是遗传因素，单基因的突变和多种基因的多态性从不同的角度直接或间接影响着胆囊结石形成的发生与发展<sup>[14]</sup>。随着社会科技的进步以及医学的发展，基因与环境的关联性研究将成为胆囊结石研究新的起点。

## 参考文献

- [1] Rebolholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease[J]. *European Journal of Clinical Investigation*,2018,48(7).
- [2] Ciaula A D, Wang Q H, Bonfrate L, et al. Current Views on

Genetics and Epigenetics of Cholesterol Gallstone Disease[J]. *Cholesterol*,2013:298421.

- [3] G, Misciagna, S, et al. Diet, physical activity, and gallstones--a population-based, case-control study in southern Italy[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*,1999.
- [4] Ko C W. Magnesium: Does a Mineral Prevent Gallstones? [J]. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*,2008(103).
- [5] Evangelopoulos A A, Vallianou N G, Panagiotakos D B, et al. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels[J]. *Nutrition Research*,2008,28(10):659-663.
- [6] Vö, Lzke H, Baumeister S E. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence[J]. *Digestion*,2005,71(2):97-105.
- [7] Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol[J]. *Lancet (London, England)*, 2019,1983,2(8354):819-22.
- [8] Banim P J R, Luben R N, Wareham N J, et al. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study[J]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*,2010,22(8):983-988.
- [9] Dubrac S, Parquet M, Blouquit Y, et al. Insulin injections enhance cholesterol gallstone incidence by changing the biliary cholesterol saturation index and apo A-I concentration in hamsters fed a lithogenic diet[J]. *Journal of Hepatology*,2001,35(5):550-557.
- [10] S, M, Haffner, et al. Central adiposity and gallbladder disease in Mexican Americans [J]. *American Journal of Epidemiology*,1989.
- [11] Biddinger S B, Haas J T, Yu B B, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones[J]. *Nature Medicine*,2008,14(7):778-782.
- [12] Lander E M, Wertheim B C, Koch S M, et al. Vegetable protein intake is associated with lower gallbladder disease risk: findings from the Women's Health Initiative prospective cohort[J]. *Preventive Medicine*,2016(8):20-26.
- [13] He C, Shen W, Chen C, et al. Circadian Rhythm Disruption Influenced Hepatic Lipid Metabolism, Gut Microbiota and Promoted Cholesterol Gallstone Formation in Mice[J]. *Frontiers in Endocrinology*,2021(12):1355.
- [14] 邹一峰,薛荣泉,郝效强,等.胆囊结石与遗传因素的相关性研究进展[J].*亚洲临床医学杂志*,2022,5(3).