

淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(LHR)与胆结石(GSD)的关联：一项基于美国NHANES数据库和中国单中心数据集的横断面研究

陈昭光, 于剑锋, 刘心娟*

首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科, 北京 100020

[中图分类号] R575.6+2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2522.2026.0520

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 陈昭光,于剑锋,刘心娟.淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(LHR)与胆结石(GSD)的关联:一项基于美国NHANES数据库和中国单中心数据集的横断面研究[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2522.2026.0520.

[收稿日期] 2025-12-08

[录用日期] 2025-12-31

[上线日期] 2026-05-20

[摘要] 目的 探讨淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(LHR)与胆结石(GSD)患病率之间是否存在潜在关联。方法 数据来源于2017—2020年美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库。根据研究对象是否患有GSD分为GSD组($n=848$)与非GSD组($n=7046$)。以LHR为暴露变量,按四分位数分组($Q_1\sim Q_4$),评估其与GSD的关联。采用多变量logistic回归模型分析LHR与GSD发生风险之间的关系,同时进行亚组分析、交互作用检验,并采用限制性三次样条分析评估非线性关联。结果 共纳入7894名参与者,GSD患病率为10.74%,LHR中位数为1.57(1.13, 2.14)。多变量logistic回归分析结果显示,LHR升高与GSD发生风险呈明显正相关(完全调整模型 $OR=1.2$, 95%CI 1.07~1.35, $P=0.002$), Q_4 组较 Q_1 组GSD发生风险增加66%($OR=1.66$, 95%CI 1.3~2.1, $P<0.001$), Q_4 组较 Q_2 组风险增加46%($OR=1.46$, 95%CI 1.13~1.87, $P=0.003$)。亚组分析显示该关联在各亚组中保持一致,性别和吸烟存在交互作用($P_{交互}<0.05$)。此外,本研究采用首都医科大学附属北京朝阳医院的255名参与者的数据集进行验证。限制性立方样条(RCS)和阈值效应分析提示LHR与GSD存在非线性关联($P_{非线性}=0.022$)。结论 LHR与GSD风险升高呈正相关,提示LHR可作为一种简便且经济的工具,用于GSD高危个体的早期发现与管理。

[关键词] 胆结石; 高密度脂蛋白胆固醇; 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值; 全国健康与营养调查; 横断面研究

Association between the lymphocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and gallstone disease: a cross-sectional study based on the NHANES database and a single-center dataset in China

Chen Zhao-Guang, Yu Jian-Feng, Liu Xin-Juan

Department of Gastroenterology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

*Corresponding author, E-mail: linxinjuancyyy@126.com

This work was supported by the Beijing Key Clinical Specialty Project

[Abstract] **Objective** To investigate whether the potential association between lymphocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (LHR) and the prevalence of gallstones (GSD). **Methods** The data were derived from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database conducted between 2017 and 2020. Participants were divided into the GSD group ($n=848$) and the non-GSD group ($n=7046$) based on the presence or absence of GSD. The LHR was used as the exposure variable and categorized into quartiles ($Q_1\sim Q_4$) to evaluate its association with GSD. Multivariate logistic regression models were employed to analyze the relationship between LHR and the risk of GSD. Additionally, subgroup analyses and interaction tests were performed, and restricted cubic spline analysis was used to assess the nonlinear relationship. **Results** A total of 7894 participants were enrolled in this study, with a prevalence of GSD of 10.74% and a median LHR of 1.57(1.13, 2.14). Multivariate logistic regression analysis revealed a significant positive association between elevated LHR and the risk of GSD [fully adjusted model: odds ratio (OR)=

[作者简介] 陈昭光, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事肝胆胰疾病相关的研究

[通信作者] 刘心娟, E-mail: liuxinjuancyyy@126.com

1.20, 95%CI 1.07-1.35, $P=0.002$]. Compared with the lowest quartile (Q_1), the risk of GSD was increased by 66% in the third quartile (Q_3) ($OR=1.66$, 95%CI 1.30-2.10, $P<0.001$) and by 46% in the fourth quartile (Q_4) ($OR=1.46$, 95%CI 1.13-1.87, $P=0.003$). Subgroup analyses demonstrated that this association remained consistent across all subgroups, and significant interactions were observed between gender, smoking status, and LHR ($P_{interaction}<0.05$). Additionally, the findings were validated using a dataset of 255 participants from our hospital. Restricted cubic spline (RCS) analysis and threshold effect analysis suggested a nonlinear association between LHR and GSD ($P_{nonlinearity}=0.022$). **Conclusions** LHR is positively correlated with an increased risk of GSD. This suggests that LHR may serve as a convenient and cost-effective clinical indicator for assessing the prevalence of GSD. Further prospective studies are needed to verify the core findings of this study.

[Key words] gallstone; high-density-lipoprotein-cholesterol; lymphocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio; cross-sectional study; NHANES

胆结石(gallstones, GSD)是全球范围内常见的消化系统疾病,对全球公共卫生具有显著影响^[1]。近年来,GSD的患病率和胆囊手术率均呈逐年上升趋势^[2],导致医疗资源大量消耗,并带来了沉重的经济负担。GSD的临床表现具有高度异质性,既包括胆囊炎、胆管炎、胰腺炎等常见炎症并发症,还包括胆石性肠梗阻等少见临床表现^[3-4]。此外,GSD已被证实是胆囊癌的重要危险因素,且与胆囊癌死亡风险升高密切相关^[5]。大量研究还表明,GSD亦是其他全身性疾病和恶性肿瘤的危险因素,包括糖尿病^[6]、心血管疾病^[7]和近端结肠癌^[8]。因此,寻找简单、经济且准确的GSD高危人群筛查指标以改进预防策略具有重要意义。

脂质代谢紊乱和炎症在GSD发病机制中均起着关键作用。胆固醇结石是GSD最常见的类型(约占70%),其形成主要源于胆汁中胆固醇、胆汁酸和卵磷脂的浓度比例失衡,该失衡可导致胆固醇析出,进而促进结石形成^[9]。此外,研究证实炎症与胆汁中结晶及结石的形成密切相关^[10];同时炎症继发的胆囊壁吸收功能改变也可促进GSD形成^[11]。高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是脂质代谢的关键调节因子,除脂质相关功能外,还参与抗炎、抗氧化和免疫调节通路,对全身代谢具有重要调控作用^[12-14]。已有研究证实,HDL-C相关炎症生物标志物可作为心血管疾病、代谢综合征、非酒精性脂肪性肝病、慢性阻塞性肺疾病等多种疾病的早期预测指标^[15-18]。淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(lymphocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, LHR)是一种重要的生物指标,可同时反映免疫炎症激活和脂质代谢紊乱的病理过程。现有研究证据表明,LHR与心血管疾病、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、代谢综合征等多种疾病密切相关^[19-22]。然而,关于LHR与GSD关联性的研究仍较为有限。本横断面研究基于2017—2020年美国国家健康与营养调查(NHANES)数据,探讨LHR与GSD患病率的关联,旨在阐明LHR在GSD形成中的作用,为该疾病的针对性预防和治疗策略提

供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源和研究人员 NHANES是一项具有全国代表性的横断面调查,采用系统性多阶段概率抽样法招募参与者,以分析其营养与健康状况。参与者需完成问卷调查,并在移动体检中心接受全面体格检查及实验室检测。本研究方案获国家卫生统计中心(NCHS)伦理审查委员会批准(Protocol#2018-01),所有参与者均签署书面知情同意书。本研究纳入2017—2020年NHANES数据库中的15 560名参与者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 岁;(2)提供GSD、LHR等关键变量;(3)完整填写教育程度、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况、身体活动情况、慢性病等潜在混杂因素。

1.2 基线资料收集 收集参与者的年龄、性别、种族、教育程度、婚姻状况、过去12个月内的饮酒状况、吸烟情况、家庭收入贫困比(poverty income ratio, PIR)、身体活动情况、高血压、糖尿病及患GSD情况等指标。

1.3 主要变量

1.3.1 结局变量 结局变量为GSD。GSD的患病情况通过问卷调查项目确认,问卷问题为:“您是否曾被医师或其他卫生专业人员告知患有GSD?”,回答“是”或回答“否”表明GSD的存在与否。根据参与者是否患有GSD分为GSD组与非GSD组。

1.3.2 暴露变量 暴露变量为LHR。LHR指淋巴细胞计数($\times 1000/\mu l$)与HDL-C水平($mmol/L$)的比值。采用DxH 800分析仪(美国贝克曼库尔特公司)对参与者的血液样本进行分析,以获取全血细胞计数数据。考虑到LHR呈偏态分布,故进行 $\log_2$ 转换以满足正态性要求,本研究中将 $\log_2$ LHR按四分位数分为4个组(Q_1-Q_4 组)。

1.4 协变量 协变量包含年龄(岁)、性别(男性/女性)、种族(墨西哥裔美国人、其他西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人或其他种族)、教育程度(高中以下、高中、高中以上)、婚姻状况(已婚、

丧偶/离异及从未结婚)、PIR(分为3组: <1.3、1.3~3.5、>3.5^[23])、吸烟状况(一生中至少吸过100支香烟, 回答“是”则被视为吸烟者)、饮酒状况(定义为过去1年每月至少饮用1次含酒精饮品)、身体活动情况[参照美国疾病控制与预防中心(CDC)发布的《美国人身体活动指南》^[24], 每周进行至少150 min中等至高强度身体活动的参与者被定义为身体活动充足; 未达到该标准者被定义为身体活动不足^[25]]、现有医疗状况(基于糖尿病、高血压问卷, 回答“是”的参与者被确定为患有这些疾病)。

1.5 研究方法

1.5.1 多变量回归分析 为探讨LHR与GSD发生风险之间的关联性, 采用多变量logistic回归模型进行分析。Log₂ LHR被分为4个相等的部分(Q₁~Q₄), 以Q₁为基准组, 共构建4个模型: 原始模型为非调整模型, 仅评估log₂ LHR与GSD发生风险的关联; 模型1调整性别、年龄和种族; 模型2在模型1基础上进一步调整PIR、教育程度、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况及身体活动情况; 模型3在模型2基础上进一步调整合并症因素(高血压和糖尿病)。统计结果以优势比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。

1.5.2 主结果验证 纳入2025年6月于首都医科大学附属北京朝阳医院本部消化科门诊就诊的患者, 验证LHR与GSD发生风险之间的关联性, 采用多变量logistic回归模型进行分析。原始模型、模型1、模型2及模型3同上。纳入标准: (1)年龄≥20岁; (2)提供完整GSD(通过腹部影像学确定)、LHR等关键变量信息; (3)有完整的教育程度、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况、身体活动情况、慢性病等潜在混杂因素信息。共255名参与者纳入研究, 其中GSD患者33例。

1.5.3 亚组分析与交互作用检验 按年龄(分为20~40岁、40~60岁或≥60岁3组)、种族、性别、饮酒状况、吸烟状况、身体活动情况、高血压及糖尿病等变量分层, 探讨LHR与GSD发生风险的关系在不同人群中的差异, 并通过交互项评估潜在的交互作用。

1.5.4 非线性关系分析和拐点分析 采用限制性三次样条(restricted cubic spline, RCS)模型, 评估log₂ LHR与GSD发生风险之间的非线性关系, 并进一步通过两阶段线性回归模型识别潜在阈值。

1.6 统计学处理 采用软件包R(<http://www.R-project.org>, R基金会)及Free Statistics软件1.3版进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用LSD-*t*检验; 不符合正态分布的计量资料以M(Q₁, Q₃)表示, 组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。分类变量分析采用 χ^2 检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 基线特征 15 560名初始参与者中, 排除年龄<20岁者6328名, 缺失LHR信息者1319名, 未提供GSD诊断信息者19名, 最终纳入7894名。根据参与者是否患有GSD分为GSD组($n=848$)与非GSD组($n=7046$)。表1展示了根据GSD患病状态分组的参与者基线特征。7894名参与者年龄(51.0 ± 17.5)岁, 其中男性3824名(48.4%); GSD患病率为10.7%(848/7894)。与非GSD组比较, GSD组年龄较大, 已婚和身体活动不足比例较高, 且女性、吸烟者、不饮酒者及墨西哥裔美国人比例较高($P < 0.05$)。然而, 两组教育程度、PIR、淋巴细胞计数、HDL-C水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此外, GSD组高血压和糖尿病患病率均高于非GSD组($P < 0.001$)。GSD组LHR高于非GSD组, 但差异无统计学意义($P = 0.140$) (表1)。

将参与者按log₂ LHR四分位数分为4组: Q₁组($n=1966$)、Q₂组($n=1970$)、Q₃组($n=1973$)、Q₄组($n=1985$)。如表2所示, 最高四分位数(Q₄)组中男性、墨西哥裔美国人、低教育程度者、身体活动充足者、已婚者、吸烟者及不饮酒者占比更高($P < 0.05$); 此外, 该组参与者淋巴细胞计数更高, 而HDL-C水平明显更低($P < 0.01$)。与最低四分位数(Q₁)组相比, 高四分位数(Q₂~Q₄)组参与者糖尿病患病率更高, PIR更低($P < 0.01$)。Q₃组参与者的GSD患病率最高(11.8%)。

2.2 LHR与GSD发生风险之间的关联性 多变量logistic回归分析结果如表3所示。首先, 将LHR作为连续变量评估其与GSD发生风险的关联, 在校正所有相关协变量后, log₂转换后的LHR(log₂ LHR)每升高1个单位, GSD发生风险增加20%(OR=1.20, 95%CI 1.07~1.35, $P = 0.002$)。为进一步验证研究结果的稳健性, 将log₂ LHR按四分位数分组进行分析。在完全调整模型(模型3)中, 与最低四分位数(Q₁)组相比, 最高四分位数(Q₄)组参与者的GSD发生风险升高0.46倍(OR=1.46, 95%CI 1.13~1.87, $P = 0.003$); 同理, Q₃组参与者的GSD发生风险升高0.66倍(OR=1.66, 95%CI 1.30~2.10, $P < 0.001$)。

2.3 亚组分析和交互作用检验 为评估潜在修饰效应对LHR与GSD关联的影响, 在不同亚组中进行分层分析, 结果如表4所示, 在女性和不吸烟亚组中, log₂ LHR升高与GSD患病率明显相关($P < 0.05$); 而在男性和吸烟亚组中, 该关联无统计学意义($P > 0.05$)。年龄、种族、身体活动情况、高血压及糖尿病等其他变量对LHR与GSD的关联无明显修饰作用($P_{交互} > 0.05$)。

表1 两组参与者的基线特征比较

Tab.1 Comparison of baseline characteristics between two groups of participants

项目	总体(n=7894)	非 GSD 组(n=7046)	GSD 组(n=848)	P
性别[例(%)]				<0.001
男	3824(48.4)	3580(50.8)	244(28.8)	
女	4070(51.6)	3466(49.2)	604(71.2)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.0 $\pm$ 17.5	50.1 $\pm$ 17.5	58.4 $\pm$ 15.8	<0.001
种族[例(%)]				<0.001
墨西哥裔美国人	952(12.1)	838(11.9)	114(13.4)	
其他西班牙裔	831(10.5)	735(10.4)	96(11.3)	
非西班牙裔白人	2779(35.2)	2415(34.3)	364(42.9)	
非西班牙裔黑人	2007(25.4)	1844(26.2)	163(19.2)	
其他种族	1325(16.8)	1214(17.2)	111(13.1)	
饮酒状况[例(%)]				<0.001
是	3445(46.4)	3166(47.8)	279(35.4)	
否	3974(53.6)	3465(52.3)	509(64.6)	
教育程度[例(%)]				0.836
高中以下	1476(18.7)	1320(18.8)	156(18.4)	
高中	1897(24.1)	1686(24.0)	211(24.9)	
高中以上	4510(57.2)	4029(57.3)	481(56.7)	
婚姻状况[例(%)]				<0.001
已婚	4589(58.2)	4085(58.0)	504(59.4)	
丧偶/离异	1782(22.6)	1539(21.9)	243(28.7)	
从未结婚	1515(19.2)	1414(20.1)	101(11.9)	
PIR[例(%)]				0.055
<1.3	1906(27.9)	1708(28.1)	198(26.7)	
1.3~3.5	2691(39.5)	2368(39.0)	323(43.5)	
>3.5	2224(32.6)	2002(33.0)	222(29.9)	
身体活动状况[例(%)]				<0.001
充足	2625(33.3)	2416(34.3)	209(24.7)	
不足	5262(66.7)	4623(65.7)	639(75.4)	
吸烟状况[例(%)]				0.011
是	3307(41.9)	2918(41.4)	389(46.0)	
否	4583(58.1)	4126(58.6)	457(54.0)	
糖尿病[例(%)]	1220(15.5)	998(14.2)	222(26.2)	<0.001
高血压[例(%)]	3040(38.6)	2575(36.6)	465(54.9)	<0.001
淋巴细胞计数[$\times 1000/\mu\text{l}$, M(Q_1, Q_3)]	2.10(1.70, 2.60)	2.10(1.70, 2.60)	2.10(1.70, 2.70)	0.183
HDL-C[mmol/L, M(Q_1, Q_3)]	1.32(1.09, 1.60)	1.32(1.09, 1.60)	1.29(1.09, 1.55)	0.295
LHR[M(Q_1, Q_3)]	1.57(1.13, 2.14)	1.57(1.13, 2.14)	1.62(1.19, 2.14)	0.140

GSD. 胆结石; PIR 家庭收入贫困比; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LHR 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值

2.4 LHR 与 GSD 发生风险关系的非线性分析及拐点分析 在完全调整模型(模型3)中的全部协变量后, RCS 曲线分析结果如图1所示。Log₂ LHR 与 GSD 发生风险之间存在非线性关系($P_{\text{非线性检验}}=0.022$)。随后采用两阶段线性回归模型探讨阈值效应, 结果确定 log₂ LHR 的拐点为 0.927。当 log₂ LHR 低于该阈值时(<0.927), 随着 log₂ LHR 升高, GSD 发生风险明显增加($OR=1.569$, 95%CI 1.223~2.012, $P<0.001$); 相反,

当 log₂ LHR 超过该阈值时(>0.927), 未观察到 GSD 发生风险的明显变化($OR=0.743$, 95%CI 0.424~1.304, $P=0.301$)。

2.5 LHR 与 GSD 发生风险之间的关联性结果验证 该部分采用的 255 名首都医科大学附属北京朝阳医院的数据集, 多变量 logistic 回归分析结果如附表1所示。首先, 将 LHR 作为连续变量评估其与 GSD 发生风险的关联, 结果显示, LHR 与 GSD 发生风险呈

表2 NHANES 2017—2020年不同LHR研究人群的基线特征
Tab.2 Characteristics of the subjects in the NHANES 2017 - 2020 study based on LHR

项目	Q ₁ 组(n=1966)	Q ₂ 组(n=1970)	Q ₃ 组(n=1973)	Q ₄ 组(n=1985)	P
性别[例(%)]					<0.001
男	809(41.2)	894(45.4)	1012(51.3)	1109(55.9)	
女	1157(58.9)	1076(54.6)	961(48.7)	876(44.1)	
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	56.2 $\pm$ 17.7	51.3 $\pm$ 17.6	49.2 $\pm$ 17.0	47.3 $\pm$ 16.3	<0.001
种族[例(%)]					<0.001
墨西哥裔美国人	144(7.3)	240(12.2)	253(12.8)	315(15.9)	
其他西班牙裔	159(8.1)	202(10.3)	228(11.6)	242(12.2)	
非西班牙裔白人	811(41.3)	677(34.4)	669(33.9)	622(31.3)	
非西班牙裔黑人	556(28.3)	512(26.0)	470(23.8)	469(23.6)	
其他种族	296(15.1)	339(17.2)	353(17.9)	337(17.0)	
饮酒状况[例(%)]					<0.001
是	930(50.5)	894(48.2)	853(46.2)	768(40.9)	
否	910(49.5)	959(51.8)	995(53.8)	1110(59.1)	
教育程度[例(%)]					<0.001
高中以下	299(15.2)	339(17.2)	393(19.9)	445(22.4)	
高中	439(22.4)	466(23.7)	473(24.0)	519(26.2)	
高中以上	1225(62.4)	1161(59.1)	1105(56.1)	1019(51.4)	
婚姻状况[例(%)]					<0.001
已婚	1071(54.6)	1150(58.4)	1169(59.3)	1199(60.5)	
丧偶/离异	546(27.8)	451(22.9)	407(20.6)	378(19.1)	
从未结婚	345(17.6)	369(18.7)	396(20.1)	405(20.4)	
PIR[例(%)]					<0.001
<1.3	405(23.6)	448(26.5)	501(29.5)	552(32.2)	
1.3~3.5	680(39.7)	662(39.1)	656(38.6)	693(40.4)	
>3.5	630(36.7)	581(34.4)	542(31.9)	471(27.4)	
身体活动状况[例(%)]					<0.001
充足	1282(65.2)	1274(64.7)	1308(66.3)	1398(70.6)	
不足	683(34.8)	695(35.3)	664(33.7)	583(29.4)	
吸烟状况[例(%)]					<0.001
是	785(39.9)	777(39.5)	801(40.6)	944(47.6)	
否	1180(60.1)	1192(60.5)	1171(59.4)	1040(52.4)	
糖尿病[例(%)]	234(11.9)	290(14.7)	300(15.2)	396(20.0)	<0.001
高血压[例(%)]	800(40.7)	719(36.5)	739(37.6)	782(39.5)	0.033
GSD[例(%)]	183(9.3)	218(11.1)	232(11.8)	215(10.8)	0.087
淋巴细胞计数[$\times 1000/\mu\text{l}$, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.50(1.20, 1.70)	1.90(1.70, 2.20)	2.30(2.00, 2.60)	2.80(2.50, 3.30)	<0.001
HDL-C[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.71(1.47, 2.02)	1.42(1.24, 1.63)	1.24(1.09, 1.40)	1.03(0.91, 1.19)	<0.001

NHANES. 美国国家健康与营养调查; GSD. 胆结石; PIR. 家庭收入贫困比; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LHR. 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值

正相关($P<0.05$)。然后将 $\log_2$ LHR按四分位数分组进行分析。在不同模型中, 与最低四分位数(Q_1)组相比, Q_3 组参与者的GSD发生风险明显升高($P<0.05$), 而 Q_2 与 Q_4 组未达到统计学差异, 考虑可能与样本量较少有关。在模型1—3中, $P_{趋势性检验}$ 均达到显著性差异($P<0.05$)。

3 讨论

本研究基于2017—2020年美国NHANES数据库中7894名参与者, 探讨了LHR与GSD之间的潜在关联。在7894名研究对象中, GSD患病率为10.7%, 提示GSD在美国成年人群中仍为常见问题。

已有研究证实, 炎症反应和脂质代谢紊乱均在

表3 LHR与GSD发生风险的关联

Tab.3 Association between the LHR and gallstones

变量	GSD[例(%)]	原始模型		模型1		模型2		模型3	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
Log ₂ LHR(连续变量)	848(10.7)	1.08(0.98~1.19)	0.131	1.34(1.21~1.48)	<0.001	1.26(1.12~1.41)	<0.001	1.20(1.07~1.35)	0.002
Log ₂ LHR(四分位数)									
Q ₁ 组(n=1966)	183(9.3)	Ref		Ref		Ref		Ref	
Q ₂ 组(n=1970)	218(11.1)	1.21(0.99~1.49)	0.069	1.50(1.21~1.86)	<0.001	1.43(1.13~1.81)	0.003	1.37(1.08~1.74)	0.01
Q ₃ 组(n=1973)	232(11.8)	1.30(1.06~1.59)	0.012	1.83(1.48~2.27)	<0.001	1.76(1.39~2.24)	<0.001	1.66(1.30~2.10)	<0.001
Q ₄ 组(n=1985)	215(10.8)	1.18(0.96~1.46)	0.112	1.87(1.50~2.33)	<0.001	1.62(1.26~2.07)	<0.001	1.46(1.13~1.87)	0.003
P趋势性检验		1.06(0.99~1.13)	0.093	1.23(1.15~1.31)	<0.001	1.18(1.09~1.27)	<0.001	1.14(1.05~1.23)	0.001

原始模型：未对协变量进行校正；模型1：校正年龄、性别和种族；模型2：在模型2基础上对PIR、教育程度、婚姻状况、吸烟状况、饮酒状况及身体活动情况进行校正；模型3：在模型2基础上对合并症(高血压和糖尿病)进行校正。LHR 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；GSD.胆结石；OR.优势比；95%CI.95%置信区间；PIR.家庭收入贫困比

表4 LHR与GSD发生风险的亚组分析

Tab.4 Subgroup analyses of associations between the log₂ LHR and gallstones

亚组	OR(95%CI)	P交互
性别		0.007
男	1.02(0.83~1.26)	
女	1.29(1.12~1.48)	
年龄		0.742
20~40岁	1.37(0.98~1.91)	
40~60岁	1.10(0.90~1.35)	
≥60	1.22(1.05~1.42)	
种族		0.564
墨西哥裔美国人	1.12(0.77~1.64)	
其他西班牙裔	1.12(0.75~1.67)	
非西班牙裔白人	1.22(1.03~1.45)	
非西班牙裔黑人	1.09(0.86~1.39)	
其他种族	1.40(1.00~1.96)	
身体活动状况		0.775
充足	1.22(0.98~1.54)	
不足	1.19(1.04~1.36)	
糖尿病		0.652
是	1.13(0.88~1.44)	
否	1.22(1.07~1.39)	
吸烟状况		0.042
是	1.04(0.88~1.23)	
否	1.36(1.16~1.60)	
饮酒状况		0.125
是	1.34(1.12~1.60)	
否	1.11(0.95~1.28)	
高血压		0.928
是	1.17(1.00~1.36)	
否	1.24(1.04~1.48)	

按照模型3进行校正；LHR 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；GSD.胆结石

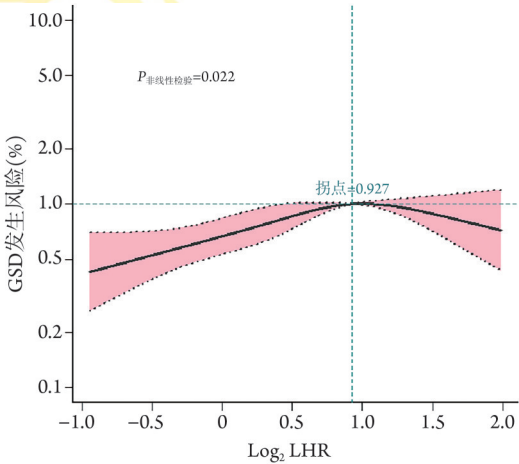


图1 Log₂ LHR与GSD发生风险之间的关系

Fig.1 Relationship between log₂ LHR and risk of GSD

实线表示平滑曲线拟合，虚线范围表示拟合的95%置信区间；按照模型3进行校正；LHR 淋巴细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值；GSD.胆结石

GSD的发病机制及疾病进展中发挥重要作用^[10-11]。多种HDL-C相关标志物已被证实与GSD密切相关，包括非高密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(NHHR)^[26]、中性粒细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(NHR)^[27]、血小板/高密度脂蛋白胆固醇比值(PHR)^[28]、高敏C反应蛋白/高密度脂蛋白胆固醇比值(CHR)^[29]及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)^[30]。此外，多项研究发现，淋巴细胞相关炎症标志物与GSD发生发展密切相关，如C反应蛋白/淋巴细胞比值(CLR)^[31]、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)^[32]及晚期肺癌炎症指数(ALI)^[33]。本研究证实LHR与GSD存在关联，为后续临床及基础研究提供了相关依据。

LHR与GSD关联的潜在机制尚未完全阐明。LHR升高可能通过复杂的病理生理机制导致GSD形成。首先，胆固醇结石是GSD最常见的类型，且脂

质代谢紊乱与GSD密切相关^[9]。一项前瞻性研究表明，HDL-C水平与GSD发生风险呈负相关，且存在线性关系^[34]。HDL-C可能通过多种机制抑制GSD形成：首先，HDL-C可促进胆汁酸合成并延长GSD成核时间^[35]；此外，HDL-C可降低胆汁中胆固醇饱和指数，进而降低胆固醇结晶及后续结石形成的风险^[36]。其次，局部及全身炎症在GSD形成中均发挥重要作用^[37]。研究发现，GSD患者胆囊壁免疫细胞（尤其是T淋巴细胞）密度显著升高，T淋巴细胞激活可能诱导胆囊功能障碍，进而促进GSD形成^[38]。此外，T淋巴细胞和B淋巴细胞激活后可导致一系列炎症级联反应，可通过促进炎症因子[包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6和IL-1 β 等]释放及致病性IgG生成等方式，导致糖耐量异常，进而诱发胰岛素抵抗及糖尿病^[39-41]，二者均被证实是GSD的高危因素^[42]。第三，淋巴细胞与HDL-C间的交互作用可能会影响GSD的发生发展。研究表明，调节性T细胞(Tregs)水平与血浆HDL-C呈明显负相关^[43]。此外，CD4⁺T细胞在适应性免疫应答中起核心作用，其活化可导致炎症性疾病发生；HDL-C及其成分通过调控胆固醇外流、免疫突触、增殖分化、氧化应激及凋亡等过程影响CD4⁺T细胞稳态^[44]。Tang等^[45]的研究也证实，高密度脂蛋白2b亚型(high-density lipoprotein 2b, HDL2b)亚类可通过抑制淋巴细胞活化发挥潜在抗炎作用。

本研究亚组分析及交互作用检验显示，性别和吸烟状态是LHR与GSD关联的显著修饰因素($P_{交互} < 0.05$)，其他亚组未发现显著交互效应。女性中LHR升高与GSD患病率增高相关，而男性中未观察到该关联。这种性别差异可能与女性体内较高的雌激素水平有关：研究证实，雌激素可促进胆固醇沉积，进而促进GSD形成^[46-48]。此外，研究表明，香烟的主要成分尼古丁具有抗雌激素作用，可降低胆汁中胆固醇饱和度，从而抑制GSD形成^[47]。

LHR基于血常规和生化检查结果计算而来，在临床工作中可及性极高，测量准确且兼具性价比。因此LHR指标可广泛应用于体检、门诊筛查等应用场景，在基层医疗机构也方便采集，必要时可联合其他GSD相关指标构建高效能的预测模型，以更有效更精准地筛查GSD高危人群，针对性制定及实施预防措施，节约医疗资源。因此，LHR在未来GSD筛查及预防中可能发挥有益的作用。

本研究具有一定优势：首先，研究数据来源于NHANES数据库，该数据库经过严格的质量控制，确保了数据的可靠性和全国代表性；其次，研究调整了多种混杂因素，提高了结果的可信度；第三，通过严谨的亚组分析和交互作用检验，进一步验证

了LHR与GSD关联的稳定性；最后，LHR指标在临床中易于获取且成本低廉，便于纳入常规临床实践。然而，本研究也存在一定局限性：第一，本研究为横断面设计，仅能说明LHR与GSD存在关联，无法确定因果关系，有待前瞻性队列研究进一步验证；第二，尽管已校正多种混杂因素，但仍可能存在未测量的混杂变量，可能对结果造成一定偏倚；第三，GSD患病情况及生活方式等信息依赖自我报告，存在回忆偏倚可能；且未采用影像学统一确诊GSD，可能存在误诊或漏诊，对结果准确性产生一定影响；第四，研究仅纳入了2017—2020周期的数据，并未纳入最新的2021—2023周期数据，可能存在选择偏倚。这主要出于两方面考虑：一方面，既往很多利用NHANES数据库开展GSD相关的研究^[49-50]均是使用2017—2020周期数据，因此该周期数据成熟，更有代表性；另一方面，该周期收集参与者样本量更大为15 560名(2021—2023周期样本量为11 933名)，覆盖人群更广，得出的结论更具代表性。第五，本研究采用的单中心验证队列样本量较小，基于目前的发生率，Q4 vs Q1检验的效能约为64%，若需保证检验效能达到80%，样本量预计需要400左右，目前结果显示部分分组效应未达统计学显著性，仅能观察到总体趋势关联。

综上所述，本研究发现，LHR升高与GSD患病率增高相关。此外，本研究采用本院队列对主结果进行了验证，主结果保持一致。进一步分析显示，两者存在非线性关系：当 $\log_2$ LHR<0.927时，随着 $\log_2$ LHR升高，GSD风险明显增加；而当 $\log_2$ LHR超过该阈值时，两者的关联无统计学意义。亚组分析表明，性别和吸烟状态对LHR与GSD的关联具有明显修饰作用。该结果提示LHR或可作为临床中评估GSD患病风险的潜在生物指标。未来需进一步研究以阐明LHR与GSD关联的潜在机制，并通过更多前瞻性研究验证本研究的核心发现。

【附加材料】

附表1见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2522.2026.0520FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer[J]. Gut Liver, 2012, 6(2):172-187.
- [2] Arida AU, Ruhl CE. Increasing gallstone disease prevalence and associations with gallbladder and biliary tract mortality in the US[J]. Hepatology, 2023, 77(6):1882-1895.
- [3] Migda B, Gabryelczak MA, Migda A, et al. A rare complication of cholecystolithiasis: perforation of the gallbladder[J]. J Ultrason,

- 2021, 21(84):63-66.
- [4] Alemi F, Seiser N, Ayloo S. Gallstone disease: cholecystitis, mirizzi syndrome, bouveret syndrome, gallstone ileus[J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(2): 231-244.
 - [5] Ryu S, Chang Y, Yun KE, *et al.* Gallstones and the risk of gallbladder cancer mortality: a cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(10): 1476-1487.
 - [6] Weikert C, Weikert S, Schulze MB, *et al.* Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(4): 447-454.
 - [7] Méndez-Sánchez N, Aponte JB, Tapia NC, *et al.* Strong association between gallstones and cardiovascular disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(4): 827-830.
 - [8] Polychronidis G, Siddiqi H, Ahmed FA, *et al.* Association of gallstone disease with risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(5): 1424-1434.
 - [9] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, *et al.* Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16024.
 - [10] Rege RV, Prystowsky JB. Inflammation and a thickened mucus layer in mice with cholesterol gallstones[J]. *J Surg Res*, 1998, 74(1): 81-85.
 - [11] Rege RV. Inflammatory cytokines alter human gallbladder epithelial cell absorption/secretion[J]. *J Gastrointest Surg*, 2000, 4(2): 185-192.
 - [12] Fernandes NM, Batuca JR, Delgado AJ. The role of high-density lipoprotein in the regulation of the immune response: implications for atherosclerosis and autoimmunity[J]. *Immunology*, 2021, 164(2): 231-241.
 - [13] Xepapadaki E, Zvintzou E, Kalogeropoulou C, *et al.* The antioxidant function of HDL in atherosclerosis[J]. *Angiology*, 2020, 71(2): 112-121.
 - [14] Säemann MD, Poglitsch M, Kopecky C, *et al.* The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(12): 1131-1143.
 - [15] Lu CF, Cang XM, Liu WS, *et al.* Association between the platelet/high-density lipoprotein cholesterol ratio and nonalcoholic fatty liver disease: results from NHANES 2017-2020[J]. *Lipids Health Dis*, 2023, 22(1): 130.
 - [16] Huang Y, Jiang BQ, Miao XQ, *et al.* The relationship of lymphocyte to high-density lipoprotein ratio with pulmonary function in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 1(15): 3159-3169.
 - [17] Karaduman BD, Ayhan H, Keleş T, *et al.* Association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and bicuspid aortic valve degeneration[J]. *Turk J Med Sci*, 2020, 50(5): 1307-1313.
 - [18] Chen H, Xiong CX, Shao XF, *et al.* Lymphocyte to high-density lipoprotein ratio as a New Indicator of inflammation and metabolic syndrome[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 14(12): 2117-2123.
 - [19] Zhou HY, Li XC, Wang WY, *et al.* Immune-inflammatory biomarkers for the occurrence of MACE in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 1(11): 1367919.
 - [20] Huang XY, Yang SM, Zhao Q, *et al.* Predictive value of nonhigh-density lipoprotein cholesterol and neutrophil-lymphocyte ratio for coronary artery vulnerable plaques in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 20(9): 927768.
 - [21] Guo JW, Mutailipu K, Wen X, *et al.* Association between lymphocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance and metabolic syndrome in US adults: results from NHANES 2007-2018[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 9.
 - [22] Tang CZ, Peng DD, Zong KZ, *et al.* Association between the lymphocyte-to-high-density lipoprotein ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease among US adults: a cross-sectional study from NHANES 2017 to 2020[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 470.
 - [23] Zhang KN, Xu Y, Zhang N, *et al.* Association of the composite dietary antioxidant index and consumption time with NAFLD: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2017-2020[J]. *Nutrients*, 2024, 16(20): 3556.
 - [24] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, *et al.* The physical activity guidelines for Americans[J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 2020-2028.
 - [25] Kim D, Vazquez LM, Li AA, *et al.* Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2020, 72(5): 1556-1568.
 - [26] Cheng QK, Wang ZM, Zhon HC, *et al.* Association of non-high-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio (NHHR) and gallstones among US adults aged ≤ 50 years: a cross-sectional study from NHANES 2017-2020[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 265.
 - [27] Ma DC, Ma HJ, Li Y, *et al.* Association between neutrophil-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio and gallstones: insights from the national health and nutrition examination survey (2017-2020)[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 355.
 - [28] Liang YK, Feng XY, Liang S, *et al.* Association between platelet-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and gallstone prevalence in the American adult population: a cross-sectional study analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 297.
 - [29] Feng X, Song XY, Yang X, *et al.* MAFLD mediates the association between CHR and gallstones in the U. S. adults: evidence from NHANES 2021-2023[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 268.
 - [30] Liu XW, Yan GY, Xu BY, *et al.* Association between monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio and gallstones in U. S. adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2020[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 173.
 - [31] Sun XY, Lin J, Wang ZN, *et al.* Association between C-reactive protein to lymphocyte ratio and gallstones: a cross-sectional study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 415.
 - [32] Cheng SQ, Zhang YP, Jiang L, *et al.* The association between inflammatory biomarkers and gallstones in Americans under 50 years old[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 393.
 - [33] Gao CF, Liu MY, Sun Y, *et al.* Association between advanced lung cancer inflammation index and gallstone prevalence among U. S. adults: a population-based study[J]. *PLoS One*, 2025, 20(4): e0321733.
 - [34] Chen LL, Qiu W, Sun XD, *et al.* Novel insights into causal effects of serum lipids and lipid-modifying targets on cholelithiasis[J]. *Gut*, 2024, 73(3): 521-532.
 - [35] Janowitz P, Wechsler JG, Kuhn K, *et al.* The relationship between serum lipids, nucleation time, and biliary lipids in patients with gallstones[J]. *Clin Investigator*, 1992, 70(5): 430-436.
 - [36] Thornton JR, Heaton KW, Macfarlane DG. A relation between

- high-density lipoprotein cholesterol and bile cholesterol saturation [J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 283(6303): 1352-1354.
- [37] Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Roles of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 425-440.
- [38] Rau B, Friesen CA, Daniel JF, *et al.* 3rd: gallbladder wall inflammatory cells in pediatric patients with biliary dyskinesia and cholelithiasis: a pilot study[J]. *J Pediatr Surg*, 2006, 41(9): 1545-1548.
- [39] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, *et al.* CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 914-920.
- [40] Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance[J]. *J Obes*, 2013, 2013: 616193.
- [41] Winer DA, Winer S, Shen L, *et al.* B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies[J]. *Nat Med*, 2011, 17(5): 610-617.
- [42] Ratheesh R, Ulrich MT, Ghosy S, *et al.* The association between diabetes and gallstones: a nationwide population-based cohort study [J]. *Prz Gastroenterol*, 2023, 18(3): 292-299.
- [43] Ammirati E, Cianflone D, Banfi M, *et al.* Circulating CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo} regulatory T-cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(9): 1832-1841.
- [44] Atehortua L, Davidson WS, Chouhnet CA. Interactions between HDL and CD4⁺ T cells: a novel understanding of HDL anti-inflammatory properties[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6): 1191-1201.
- [45] Tang HJ, Xiang ZC, Li LY, *et al.* Potential role of anti-inflammatory HDL subclasses in metabolic unhealth/obesity[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 565-575.
- [46] Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, *et al.* Effect of estrogen therapy on gallbladder disease[J]. *JAMA*, 2005, 293(3): 330-339.
- [47] Phelps T, Snyder E, Rodriguez E, *et al.* The influence of biological sex and sex hormones on bile acid synthesis and cholesterol homeostasis[J]. *Biol Sex Differ*, 2019, 10(1): 52.
- [48] Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious[J]. *Br Med Bull*, 1996, 52(1): 58-73.
- [49] Wu XD, Song YH, Wu SD. The development and evaluation of nine obesity-based indices for gallstones in U. S. adults[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(3): 2348-2357.
- [50] Lin XC, Lin H, Xu J, *et al.* Relative fat mass as a predictor of gallstones: insights from national health and nutrition examination survey data[J]. *Lipids Health Dis*, 2025, 24(1): 78.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®