

肠易激综合征及其亚型与胆囊结石的相关性分析

王广祥^{1,2}, 董昌昊², 李超², 洗锐², 崔立红^{1,2*}

¹南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510280; ²解放军总医院第一医学中心消化内科, 北京 100853

[中图分类号] R575; R574 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0669.2023.1011

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王广祥, 董昌昊, 李超, 等. 肠易激综合征及其亚型与胆囊结石的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(2): 159-164.

[收稿日期] 2023-05-10 [录用日期] 2023-07-28 [上线日期] 2023-10-11

[摘要] **目的** 分析肠易激综合征(IBS)及其亚型与胆囊结石的相关性。**方法** 选取2019年1月—2023年3月于解放军总医院第六医学中心消化内科就诊的患者556例, 其中IBS组161例, 非IBS组395例。对研究对象进行问卷调查、体格检查及血液检查, 比较两组性别、年龄、身高、体重、血压、血生化指标等资料。采用logistic回归分析IBS与胆囊结石的关系。**结果** 556例患者中胆囊结石90例(16.2%), 其中IBS组胆囊结石37例(23.0%), 非IBS组胆囊结石53例(13.4%), IBS组胆囊结石患病率高于非IBS组($P<0.05$)。IBS组胆囊泥沙样结石6例(3.7%), 非IBS组胆囊泥沙样结石3例(0.8%), IBS组患者胆囊泥沙样结石患病率高于非IBS组($P<0.05$)。Logistic回归分析发现, 年龄、BMI、总胆汁酸(TBA)、总胆固醇(TC)及合并IBS是胆囊结石的独立影响因素($P<0.05$)。161例IBS患者中, 腹泻型IBS 114例, 其中胆囊结石26例(22.8%); 便秘型IBS 47例, 其中胆囊结石11例(23.4%); 395例非IBS患者中胆囊结石53例(13.4%)。腹泻型IBS组的胆囊结石患病率高于非IBS组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。便秘型IBS组与非IBS组的胆囊结石患病率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** IBS与胆囊结石间存在相关性。与非IBS患者比较, 腹泻型IBS患者罹患胆囊结石的风险增加。

[关键词] 肠易激综合征; 腹泻型肠易激综合征; 便秘型肠易激综合征; 胆囊结石

Correlation between irritable bowel syndrome as well as its subtype and gallbladder stones

Wang Guang-Xiang^{1,2}, Dong Chang-Hao², Li Chao², Xian Rui², Cui Li-Hong^{1,2*}

¹The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China

²Department of Gastroenterology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: luckycui861@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82070553)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between irritable bowel syndrome (IBS) as well as its subtypes and gallbladder stone. **Methods** Collected the clinical data of 556 patients who were treated in Department of Gastroenterology of the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2019 to March 2023. The patients were divided into IBS group ($n=161$) and non-IBS group ($n=395$). The subjects were investigated by questionnaire, physical examination and blood examination, and the data of gender, age, height, weight, blood pressure and blood biochemical indexes were obtained and compared between two groups. The relation between gallbladder stone and IBS were evaluated by logistic regression analysis. **Results** There were 90 cases of gallbladder stone in the total population, accounting for 16.2%, including 37 cases of gallbladder stone in IBS group (23.0%) and 53 cases in non-IBS group (13.4%). The prevalence rate of gallbladder stone in IBS group was significantly higher than that in non-IBS group ($P<0.05$). There were 6 cases of gallbladder muddy stones (3.7%) in IBS group and 3 cases (0.8%) in non-IBS group. And the prevalence rate of gallbladder muddy stones in IBS group was also significantly higher than that in non-IBS group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the age, BMI, total bile acids (TBA), total cholesterol (TC) and combined IBS were independently related to the occurrence of gallbladder stone ($P<0.05$). In the 161 IBS patients, there were 114 cases of diarrhea-predominant IBS (IBS-D group), including 26 cases (22.8%) of gallbladder stone in IBS-diarrhea (IBS-D, $n=114$) group and 47 cases of constipation-

[基金项目] 国家自然科学基金(82070553)

[作者简介] 王广祥, 硕士研究生, 主要从事功能性胃肠病方面的研究

[通信作者] 崔立红, E-mail: luckycui861@163.com

predominant IBS (IBS-C group), including 11 cases (23.4%) of gallbladder stone. And there were 53 cases (13.4%) of gallbladder stone in the non-IBS group ($n=395$). Further analysis showed that the prevalence rate of gallbladder stone in IBS-D group was significantly higher than that in non-IBS group ($P<0.05$). There was no significant difference in gallbladder stone prevalence rate between IBS-C group and non-IBS group ($P>0.05$). **Conclusions** There is a correlation between IBS and gallbladder stones. In addition, among the two subtypes of IBS, IBS-D patients may have an increased risk of gallbladder stone compared with non-IBS patients.

[Key words] irritable bowel syndrome; diarrhea predominant irritable bowel syndrome; predominant constipation predominant irritable bowel syndrome; gallbladder stones

胆囊结石是由于胆汁中胆固醇或胆红素异常升高而产生的结石,是临床上较为常见的一种胆囊疾病,全球患病率为10%~20%^[1]。胆囊结石可导致严重的、可能危及生命的并发症,如急性胆囊炎、急性胆管炎及胆源性胰腺炎等。胆囊结石还与糖尿病、高血压、心血管疾病、胃肠道肿瘤等常见慢性病的发病率及病死率增高有关^[2-7]。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种脑肠轴异常疾病,主要表现为慢性腹痛伴肠功能紊乱^[8-9],是常见的功能性肠病之一^[10-11]。国外已有研究探讨IBS与胆囊结石的关系^[12-14],而国内关于IBS与胆囊结石之间关系的报道较少。胆囊结石与IBS有共同的危险因素,如高脂饮食、遗传因素、女性、肠道菌群紊乱等^[15-17]。是上述危险因素共同导致了二者的发生,还是IBS促进了胆囊结石的发生,目前尚存在争议。本研究通过超声检查的方法诊断胆囊结石,并探讨IBS与胆囊结石之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月1日—2023年3月31日于解放军总医院第六医学中心消化内科就诊的患者556例,其中IBS组161例,非IBS组395例。IBS诊断依据2016年罗马IV诊断标准:诊断前至少出现症状6个月,近3个月内腹痛频率至少为1周出现1次,且腹痛与以下两种或两种以上症状有关:(1)排便;(2)排便频率改变;(3)大便性状改变。纳入标准:(1)年龄18岁以上;(2)临床资料完整;(3)结肠镜检查未见器质性病变。排除标准:(1)合并消化道器质性病变如肿瘤、炎症性肠病等;(2)合并其他可引起胃肠功能异常的器质性疾病,如糖尿病、高血压、甲状腺疾病、慢性肝病、神经系统疾病等;(3)合并其他可引起胆囊结石的肠道疾病及胆道感染等;(4)2周内曾使用任意解痉药、促胃肠动力药、止痛药、抗生素、抗抑郁药、非甾体抗炎药,或3个月内曾服用糖皮质激素、免疫抑制剂、胆汁酸螯合剂等;(5)严重心、肝、肾及代谢性疾病或既往有腹部外伤及手术史;(6)近期出现体重减轻、黑便、贫血等其他报警症状;(7)不能表达主观不适症状或合并严重精神疾病;(8)妊娠及哺乳期;(9)未按规定

进行饮食准备或不能配合完成其他检查。

1.2 研究方法 由专业医师对研究对象进行问卷调查及体格检查,获取其性别、年龄、身高、体重、血压、吸烟史及饮酒史等资料,并计算体重指数(BMI)。采集隔夜空腹8~10h的静脉血标本,检测空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆汁酸(TBA)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰胺转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)水平。患者空腹12h,取仰卧位或左侧卧位,由超声医师使用彩色多普勒超声诊断仪扫查胆囊内有无结石。根据Bristol粪便性状量表,将Bristol 1型、2型占排便量>25%且Bristol 6型、7型占排便量<25%的IBS患者归为便秘型IBS;将Bristol 1型、2型占排便量<25%且Bristol 6型、7型占排便量>25%的IBS患者归为腹泻型IBS。根据2021年WHO的年龄分期标准将入组患者分为以下3组:20~44岁为青年组,45~59岁为中年组,60~83岁为老年组。根据BMI将入组患者分为以下4类:偏瘦($BMI<18.5\text{ kg/m}^2$),正常(BMI 为 $18.5\sim 24.9\text{ kg/m}^2$),超重(BMI 为 $25.0\sim 29.9\text{ kg/m}^2$),肥胖($BMI\geq 30.0\text{ kg/m}^2$)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 24.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;采用二元logistic回归分析胆囊结石的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本组556例患者年龄20~83(52.9 ± 11.4)岁;其中男278例(50.0%),女278例(50.0%);青年组130例(23.4%),中年组250例(45.0%),老年组176例(31.7%);BMI为(23.33 ± 2.81) kg/m^2 ;偏瘦24例(4.3%),正常377例(67.8%),超重150例(27.0%),肥胖5例(0.9%);有慢性吸烟史102例(18.3%);有长期饮酒史103例(18.5%);收缩压(124.93 ± 11.34)mmHg,舒张压(74.80 ± 8.78)mmHg。合并胆囊结石90例(16.2%),其中泥沙样结石9例(1.6%),充满型结石6例(1.1%),单纯型胆囊结石75例(13.5%)。

胆囊单发结石 26 例(4.7%)，多发结石 64 例(11.5%)；结石大小 (1.38±0.39) cm。FPG(5.22±0.62) mmol/L，TC(4.98±1.12) mmol/L，TG(1.39±0.88) mmol/L，HDL-C(1.37±0.35) mmol/L，LDL-C(2.73±0.79) mmol/L，TBA(4.35±3.82) μmol/L，TP(68.21±6.09) g/L，ALB(41.53±7.98) g/L，PA(260.51±66.33) mg/L，DBIL(2.57±1.61) μmol/L，ALT(20.5±14.75) U/L，AST(21.78±12.46) U/L，GGT(27.89±29.10) U/L，ALP(70.52±21.08) U/L。

2.2 IBS 组与非 IBS 组临床资料及实验室指标比较 IBS 组 BMI、血 TBA、TC 水平及吸烟、胆囊结石比例高于非 IBS 组，差异有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、年龄、饮酒史、SBP、DBP、FPG、TG、HDL-C、LDL-C、TP、ALB、PA、DBIL、ALT、AST、GGT、ALP 差异均无统计学意义($P>0.05$ ，表 1)。

表 1 IBS 组与非 IBS 组患者临床特征及实验室指标比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics and laboratory indexes between IBS group and non-IBS group

指标	IBS 组 (n=161)	非 IBS 组 (n=395)	t/χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	53.4±11.4	52.7±11.4	0.595	0.552
性别(男/女, 例)	83/78	195/200	0.219	0.640
吸烟史[例(%)]	40(24.8)	62(15.7)	6.391	0.011
饮酒史[例(%)]	35(21.7)	68(17.2)	1.551	0.213
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	125.57±11.48	124.67±11.29	0.847	0.398
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	75.48±8.65	74.53±8.82	1.169	0.243
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.70±3.10	23.18±2.67	1.984	0.048
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.23±0.62	5.22±0.63	0.018	0.986
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.18±0.98	4.89±1.16	2.744	0.006
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.39±0.77	1.39±0.92	0.042	0.966
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.39±0.37	1.36±0.34	0.676	0.500
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.76±0.67	2.72±0.83	0.573	0.567
TBA(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.92±3.60	4.12±3.88	2.237	0.026
TP(g/L, $\bar{x}\pm s$)	68.98±5.43	67.89±6.32	1.908	0.057
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	41.52±3.42	41.54±9.22	0.025	0.980
PA(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	268.41±67.19	257.28±65.79	1.797	0.073
DBIL(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.63±1.28	2.55±1.73	0.558	0.577
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	21.68±14.24	20.02±14.94	1.203	0.229
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	22.81±13.56	21.35±11.98	1.247	0.213
GGT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	29.92±39.10	27.07±23.86	1.049	0.295
ALP(U/L, $\bar{x}\pm s$)	70.90±22.99	70.37±20.28	0.267	0.789
胆囊结石[例(%)]	37(23.0)	53(13.4)	7.711	0.005

IBS. 肠易激综合征; SBP. 收缩压; DBP. 舒张压; BMI. 体重指数; FPG. 空腹血糖; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; TBA. 总胆汁酸; TP. 总蛋白; ALB. 白蛋白; PA. 前白蛋白; DBIL. 直接胆红素; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; GGT. 谷氨酰转氨酶; ALP. 碱性磷酸酶

2.3 IBS 组与非 IBS 组胆囊结石特征比较 IBS 组中泥沙样结石及单纯型胆囊结石比例高于非 IBS 组，差异有统计学意义($P<0.05$)；两组单发或多发结石比例、充满型结石比例及结石大小差异均无统计学意义($P>0.05$ ，表 2)。

表 2 IBS 组与非 IBS 组患者胆囊结石特征比较

Tab. 2 Comparison of gallbladder stone characteristics between IBS group and non-IBS group

胆囊结石特征	IBS 组 (n=161)	非 IBS 组 (n=395)	t/χ^2	P
单发或多发结石(单发/多发, 例)	11/26	15/38	0.022	0.883
泥沙样结石[例(%)]	6(3.7)	3(0.8)	-	0.020 [*]
充满型结石[例(%)]	1(0.6)	5(1.3)	-	0.678 [*]
单纯型胆囊结石[例(%)]	30(18.6)	45(11.4)	5.139	0.023
结石大小(cm, $\bar{x}\pm s$)	1.71±0.39	1.24±0.39	1.297	0.195

IBS. 肠易激综合征; *为 Fisher 确切概率法

2.4 单因素 logistic 回归分析胆囊结石的影响因素

以是否有胆囊结石为因变量，以年龄、性别、吸烟史、饮酒史、BMI、SBP、DBP、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、TBA、TP、ALB、PA、DBIL、ALT、AST、GGT、ALP、IBS 为自变量进行单因素 logistic 回归分析，结果显示，年龄、BMI、TC、TBA、DBIL、ALT、AST 及是否罹患 IBS 是胆囊结石的影响因素($P<0.05$ ，表 3)。

2.5 多因素 logistic 回归分析胆囊结石的危险因素

以是否有胆囊结石为因变量，将上述单因素 logistic 回归分析中 $P<0.2$ 的指标(年龄、收缩压、BMI、FPG、TC、TBA、TP、ALB、DBIL、ALT、AST、GGT、是否伴有 IBS)作为自变量进行多因素 logistic 回归分析，结果显示，年龄、BMI、TBA、TC 水平及合并 IBS 是胆囊结石的独立影响因素($P<0.05$ ，表 4)。

2.6 不同亚型 IBS 患者胆囊结石患病率比较 本研究 161 例 IBS 患者中，腹泻型 IBS 114 例，其中胆囊结石 26 例(22.8%)；便秘型 IBS 47 例，其中胆囊结石 11 例(23.4%)；395 例非 IBS 患者中胆囊结石 53 例(13.4%)。腹泻型 IBS 组的胆囊结石患病率高于非 IBS 组，差异有统计学意义($\chi^2=5.948$, $P<0.05$)。便秘型 IBS 组与非 IBS 组的胆囊结石患病率差异无统计学意义($\chi^2=3.383$, $P>0.05$)。

3 讨论

胆囊结石是临床常见疾病之一，可引起胆道并发症，如胆囊炎及胆源性胰腺炎，与胆管肿瘤的发生亦密切相关。国外研究发现，IBS 患者较非 IBS 患

表3 单因素 logistic 回归分析胆囊结石的影响因素

Tab.3 Univariate logistic regression analysis on the influencing factors of gallbladder stone

指标	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	0.043	15.396	1.044	1.022~1.067	0.0001
性别	0.053	0.053	1.054	0.671~1.656	0.818
吸烟史	0.128	0.196	1.137	0.644~2.006	0.658
饮酒史	0.114	0.155	1.121	0.635~1.977	0.694
SBP	0.014	1.959	1.014	0.994~1.035	0.161
DBP	-0.006	0.208	0.994	0.969~1.020	0.648
BMI	0.107	6.655	1.113	1.026~1.208	0.009
FPG	0.243	1.957	1.275	0.907~1.791	0.161
TC	0.233	5.372	1.262	1.037~1.537	0.020
TG	0.019	0.022	1.019	0.792~1.312	0.883
HDL-C	-0.122	0.136	0.885	0.461~1.697	0.713
LDL-C	0.062	0.184	1.064	0.802~1.412	0.668
TBA	0.071	7.687	1.074	1.021~1.129	0.004
TP	-0.026	1.850	0.974	0.938~1.012	0.174
ALB	-0.051	2.351	0.950	0.889~1.014	0.125
PA	-0.002	1.168	0.998	0.995~1.002	0.280
DBIL	0.140	5.148	1.151	1.019~1.299	0.023
ALT	0.015	5.370	1.016	1.002~1.029	0.020
AST	0.019	5.635	1.020	1.003~1.036	0.018
GGT	0.006	2.961	1.006	0.999~1.012	0.085
ALP	0.006	1.539	1.006	0.996~1.017	0.215
是否患 IBS	0.655	7.546	1.925	1.206~3.073	0.005

SBP.收缩压; DBP.舒张压; BMI.体重指数; FPG.空腹血糖; TC.总胆固醇; TG.三酰甘油; HDL-C.高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C.低密度脂蛋白胆固醇; TBA.总胆汁酸; TP.总蛋白; ALB.白蛋白; PA.前白蛋白; DBIL.直接胆红素; ALT.谷丙转氨酶; AST.谷草转氨酶; GGT.谷氨酰胺转氨酶; ALP.碱性磷酸酶; IBS.肠易激综合征

表4 多因素 logistic 回归分析胆囊结石的影响因素

Tab.4 Multivariate logistic regression analysis on the influencing factors of gallbladder stone

指标	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BMI	0.099	4.339	1.104	1.006~1.211	0.037
年龄	0.037	9.076	1.038	1.013~1.064	0.003
TC	0.283	5.808	1.327	1.054~1.671	0.016
TBA	0.049	4.327	0.953	0.910~0.997	0.038
是否患 IBS	0.513	4.019	1.670	1.011~2.757	0.045

BMI.体重指数; TC.总胆固醇; TBA.总胆汁酸; IBS.肠易激综合征

者胆囊切除率高^[18],可能反映了IBS患者罹患胆结石的风险增加^[13-14]。目前,国内关于IBS与胆结石之间的关系研究甚少,且关于不同亚型IBS与胆结石之间的关系尚不清楚。本研究探讨了IBS与胆结石间的关系,结果提示,IBS患者胆结石患病

率高于非IBS患者。Logistic回归分析发现,BMI、年龄、TBA、TC及合并IBS是胆结石的独立影响因素,可能与IBS患者BMI、TBA及TC水平升高有关。

现在,随着生活条件逐渐改善,人们的饮食习惯及生活方式也发生了改变,胆结石的患病率也在逐渐升高。本研究中胆结石患病率为16.2%,与Su等^[19]的报道基本一致。当胆汁中胆固醇稳态受到影响,如肝脏向胆汁中过多地分泌胆固醇导致胆汁过饱和、胆固醇成核/结晶加速、胆囊运动缺陷、肠道胆固醇吸收增加及LITH基因表达,则会促进胆结石形成^[16]。除了胆固醇代谢异常,胆色素及胆汁酸代谢异常也是胆结石发病的基础^[20]。本研究发现,IBS患者胆结石的发生率为23.0%,高于非IBS患者的13.4%,且合并IBS是胆结石发生的独立危险因素,与de Jong等^[12]的报道一致。另外,本研究进一步分析IBS亚型与胆结石之间的关系发现,腹泻型IBS与胆结石相关。关于IBS与胆结石之间关联的生物学机制尚不清楚,目前认为可能与体内胆汁酸、胆固醇等代谢过程异常,肥胖,慢性炎症,以及肠道菌群失调等有关。

IBS患者的胆结石风险增加可能与胆囊收缩功能异常有关,从而不利于胆汁的排泄,更容易发生胆固醇类结石^[21]。泥沙样结石作为临床中一种较为常见的结石类型,其结石直径 ≤ 3 mm,容易堵塞胆囊管或胆总管引起梗阻性黄疸及胆源性胰腺炎等。本研究中,泥沙样结石在IBS组中的患病率较非IBS组高,考虑与IBS患者胆囊收缩功能异常有关^[21-22]。另外,有研究显示腹泻型IBS患者存在肝肠循环障碍导致胆汁酸吸收不良^[23],最后可引起胆汁中胆固醇过饱和及胆结石的发生^[24]。而肠道中剩余的大量胆汁酸则可进一步溶解DBIL并促进其吸收,从而增加胆囊形成胆色素结石的风险^[25]。法尼醇受体(FXR)-成纤维细胞因子19(FGF19)环路是调控胆汁酸合成、转运并维持其稳态的关键信号。Zhao等^[26]发现,腹泻型IBS患者存在胆汁酸代谢紊乱可能与其体内的FXR-FGF19信号降低有关。FXR-FGF19信号可通过下调肠上皮细胞中胆固醇转运蛋白(NPC1L1)的表达来抑制肠道对胆固醇的吸收^[27]。此外,FXR信号可通过调节胆汁酸的疏水性来促进胆固醇的排泄,从而抑制胆固醇结石的形成^[28],并减少胆固醇晶体沉淀^[28]。因此,腹泻型IBS患者体内FXR-FGF19信号下调通过影响胆汁酸、胆固醇及胆色素代谢而影响胆结石形成。Bergheim等^[29]研究发现,胆结石患者回肠末端顶端钠离子依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)及回肠脂质结合蛋白(ILBP)表达减少,导致胆汁酸重吸收减少及粪便中初级胆汁酸含量增加。肠道中初级胆汁酸的总量增加会导致患者的结肠传

输加快进而引起腹泻症状，从而参与IBS的发病^[30-31]。有研究表明IBS患者血清及粪便中的初级胆汁酸水平与腹痛症状呈正相关^[32]。因此，胆囊结石患者也可能通过引起胆汁酸代谢紊乱在IBS的发病中发挥重要作用。

腹泻型IBS患者胆囊结石的发生还可能与肠道菌群失调及肠黏膜炎症有关。胆囊结石患者的粪便微生物组成与健康对照组有显著差异，其中胆囊结石患者的7 α 脱羟基细菌较健康人增加，而该细菌属于梭状芽孢杆菌属。此外一项大型临床研究同样也发现梭状芽孢杆菌的丰度在腹泻型IBS患者中显著增加并进一步诱导胆汁酸排泄增加^[26,33-34]，从而可能进一步促进胆囊结石的形成。有研究提出，腹泻型IBS患者体内的免疫系统及局部肠黏膜炎症反应均被激活，血液中的单核细胞及巨噬细胞产生的促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及IL-17水平也升高，而抗炎细胞因子IL-10水平降低^[35-37]。Liu等^[38]研究表明，胆囊结石的发生发展与IL-10、IL-12、IL-13等细胞因子的表达水平升高明显相关。虽然有研究报道肥胖是胆囊结石的危险因素^[16]，但肥胖与IBS之间的潜在联系尚未得到很好的界定^[39]。本研究发现BMI升高是胆囊结石的危险因素。Sadik等^[40]发现BMI与IBS症状的严重程度呈正相关。关于肥胖与IBS之间的关系仍需进一步研究。

综上所述，IBS患者的BMI、TC、TBA水平明显升高，是胆囊结石发生的独立危险因素，并且IBS与胆囊结石的发生独立相关。腹泻型IBS患者胆囊结石患病率增高。IBS与胆囊结石间的关系及作用机制还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, *et al.* Gallstones[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16024.
- [2] Zheng Y, Xu M, Heianza Y, *et al.* Gallstone disease and increased risk of mortality: two large prospective studies in US men and women[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(11): 1925-1931.
- [3] Dong YH, Wu JH, Chang CH, *et al.* Association between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and biliary-related diseases in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(6): 483-494.
- [4] Zhang YL, Sun L, Wang X, *et al.* The association between hypertension and the risk of gallstone disease: a cross-sectional study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 138.
- [5] Zheng Y, Xu M, Li YP, *et al.* Gallstones and risk of coronary heart disease: prospective analysis of 270 000 men and women from 3 US cohorts and meta-analysis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1997-2003.
- [6] Zhao XY, Wang N, Sun YY, *et al.* Screen-detected gallstone disease and risk of liver and pancreatic cancer: the Kailuan Cohort Study[J]. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1744-1755.
- [7] 冯磊, 罗浩, 万柳华, 等. 胆囊结石药物治疗现状[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(5): 544-546.
- [8] 张立霞, 闫波, 潘颖, 等. 酸敏感离子通道3对肠易激综合征大鼠内脏高敏感性的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(10): 1162-1166.
- [9] Mearin F, Lacy BE, Chang L, *et al.* Bowel disorders[J]. *Gastroenterology*, 2016: S0016-S5085(16)00222-5.
- [10] Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, *et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.e3.
- [11] Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6): 1262-1279.e2.
- [12] de Jong JJ, Latenstein CSS, Boerma D, *et al.* Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are highly prevalent in patients with gallstones and are negatively associated with outcomes after cholecystectomy: a prospective, multicenter, observational study (PERFECT - trial)[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6): e766-e772.
- [13] Corazziari E, Attili AF, Angeletti C, *et al.* Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study[J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(12): 944-950.
- [14] McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, *et al.* Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(3): 334-343.
- [15] Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 473-486.
- [16] Di Ciaula A, Wang DQ, Bonfrate L, *et al.* Current views on genetics and epigenetics of cholesterol gallstone disease[J]. *Cholesterol*, 2013, 2013: 298421.
- [17] Chen Y, Wang Q, Gao WQ, *et al.* Changes and correlations of the intestinal flora and liver metabolite profiles in mice with gallstones [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 716654.
- [18] Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(7): 1665-1673.
- [19] Su Z, Gong YH, Liang ZH. Prevalence of gallstone in Mainland China: a meta-analysis of cross-sectional studies[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(4): e69-e71.
- [20] 李琳玥, 许叶旻, 张云, 等. 社区老年人胆结石相关发病危险因素分析[J]. *实用老年医学*, 2023, 37(2): 160-163.
- [21] Güçlü M, Pourbagher A, Serin E, *et al.* Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(8): 1309-1312.
- [22] Jünger C, Kullak-Ublick GA, Jünger D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2006, 20(6): 1053-1062.
- [23] Camilleri M. Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(3): 332-339.
- [24] Dowling RH, Bell GD, White J. Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction[J]. *Gut*, 1972, 13(6): 415-420.
- [25] Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life[J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(9): 799-810.

- [26] Zhao L, Yang W, Chen Y, *et al.* A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(1): 438-450.
- [27] Kim YC, Byun S, Seok S, *et al.* Small heterodimer partner and fibroblast growth factor 19 Inhibit expression of NPC1L1 in mouse intestine and cholesterol absorption[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1052-1065.
- [28] Cai JL, Wang ZW, Chen GM, *et al.* Reabsorption of bile acids regulated by FXR-OATP1A2 is the main factor for the formation of cholesterol gallstone[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(3): G303-G308.
- [29] Bergheim I, Harsch S, Mueller O, *et al.* Apical sodium bile acid transporter and ileal lipid binding protein in gallstone carriers[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(1): 42-50.
- [30] Bajor A, Törnblom H, Rudling M, *et al.* Increased colonic bile acid exposure: a relevant factor for symptoms and treatment in IBS[J]. *Gut*, 2015, 64(1): 84-92.
- [31] Duboc H, Rainteau D, Rajca S, *et al.* Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(6): 513-520, e246-7.
- [32] Hou JJ, Wang X, Wang YM, *et al.* Interplay between gut microbiota and bile acids in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a review[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2022, 48(6): 696-713.
- [33] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, *et al.* Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids[J]. *Clin Transl Immunol*, 2016, 5(4): e73.
- [34] van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, *et al.* Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an *in vitro* gut model[J]. *ISME J*, 2013, 7(5): 949-961.
- [35] Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(3): 163-173.
- [36] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, *et al.* Immune activation in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 913-920.
- [37] Choghakhori R, Abbasnezhad A, Hasanvand A, *et al.* Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: association with digestive symptoms and quality of life [J]. *Cytokine*, 2017, 93: 34-43.
- [38] Liu ZW, Kemp TJ, Gao YT, *et al.* Association of circulating inflammation proteins and gallstone disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(11): 1920-1924.
- [39] Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, *et al.* Obesity and the polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Obes*, 2002, 26(7): 883-896.
- [40] Sadik R, Björnsson E, Simrén M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(1): 102-108.

(责任编辑: 熊晓然)

解放军医学杂志®