

胆囊结石与小肠细菌过度生长的相关性分析

洗锐^{1,2}, 刘茜², 刘晓娜², 董昌昊², 王广祥², 李超², 崔立红^{2*}¹华南理工大学医学院, 广东广州 510006; ²解放军总医院第六医学中心消化内科, 北京 100048

[中图分类号] R574; R575 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0016.2024.0730

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 洗锐, 刘茜, 刘晓娜, 等. 胆囊结石与小肠细菌过度生长相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(1): 28-34.

[收稿日期] 2024-01-12 [录用日期] 2024-01-24 [上线日期] 2024-07-30

[摘要] 目的 分析胆囊结石与小肠细菌过度生长(SIBO)的相关性。方法 回顾性分析2021年1月—2023年9月于解放军总医院第六医学中心消化内科就诊的393例患者的临床资料, 根据是否伴有胆囊结石将所有患者分为结石组($n=190$)和非结石组($n=203$), 比较两组患者的一般临床资料、实验室检查结果及腹部症状, 并采用多因素logistic回归分析胆囊结石的影响因素。根据乳果糖甲烷呼气试验结果将所有患者分为SIBO阳性组($n=239$)和SIBO阴性组($n=154$), 比较两组患者的临床特征, 并采用多因素logistic回归分析SIBO的影响因素。结果 结石组患者的年龄、体重指数(BMI)、血糖(FPG)、谷氨酰胺酶水平, 高血压、糖尿病、冠心病、非酒精性脂肪性肝病、胆囊息肉、SIBO患病率, 以及SIBO群体中甲烷(CH_4)阳性+氢气(H_2)阳性比例均明显高于非结石组($P<0.05$), 口腔异味(48.4% vs. 35.5%)、消化不良(38.4% vs. 28.6%)、腹痛(30.5% vs. 14.8%)、腹胀(42.1% vs. 28.6%)、腹泻(20.5% vs. 7.4%)、排气较多(46.8% vs. 34.5%)发生率也高于非结石组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, 年龄大、BMI增加、FPG水平升高、总胆红素(TBIL)水平升高、冠心病、胆囊息肉、SIBO阳性是胆囊结石的独立危险因素($P<0.05$)。SIBO阳性组的年龄、胆囊结石患病率、单发结石比例及三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于SIBO阴性组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, 年龄大、冠心病、胆囊结石是SIBO的独立危险因素, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平增高是SIBO的保护因素($P<0.05$)。结论 胆囊结石与SIBO明显相关; 对胆囊结石及SIBO相关危险因素进行干预, 可能有助于降低其发生率。

[关键词] 胆石症; 胆囊结石; 小肠细菌过度生长; 呼气试验

Correlation between gallbladder stones and small intestinal bacterial overgrowth

Xian Rui^{1,2}, Liu Qian², Liu Xiao-Na², Dong Chang-Hao², Wang Guang-Xiang², Li Chao², Cui Li-Hong^{2*}¹School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China²Department of Gastroenterology, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

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

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82070553), and the Capital Health Research and Development of Special Fund Program of China (2020-2-5113)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between gallbladder stones and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 393 patients who attended the Department of Gastroenterology of the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2021 to September 2023. They were divided into gallbladder stones group ($n=190$) and control group ($n=203$) based on the presence of gallbladder stones. Their general clinical data, laboratory test results, and abdominal symptoms were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors for gallbladder stones. Additionally, the total population was divided into SIBO-positive group ($n=239$) and SIBO-negative group ($n=154$), and their clinical characteristics were analyzed by logistic regression to explore the risk factors for SIBO. **Results** Univariate analysis revealed that gallbladder stones group had a higher rate of age, body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), glutaminase levels, prevalence of hypertension, diabetes, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, gallbladder

[基金项目] 国家自然科学基金(82070553); 首都卫生发展科研专项(首发-2020-2-5113)

[作者简介] 洗锐, 硕士研究生, 主要从事肠道微生态方面的研究

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

polyps, and SIBO, as well as a higher prevalence of CH₄-positive and H₂-positive in SIBO group than control group ($P<0.05$). In terms of abdominal symptoms, the incidence of bad breath (48.4% vs. 35.5%), dyspepsia (38.4% vs. 28.6%), abdominal pain (30.5% vs. 14.8%), bloating (42.1% vs. 28.6%), diarrhea (20.5% vs. 7.4%), and more exhaustion (46.8% vs. 34.5%) were significantly higher in gallbladder stones group than those in control group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that independent positive determinants for incident gallbladder stones were age, BMI, FPG, total bilirubin (TBIL), coronary heart disease, gallbladder polyps, and SIBO. Univariate analysis revealed that age, prevalence of gallbladder stones, proportion of single stones, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly higher in SIBO-positive group than those in SIBO-negative group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the risk factors for SIBO were age, coronary heart disease, and gallbladder stones, while the protective factor for SIBO was high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

Conclusion There is a significant correlation between gallbladder stones and small SIBO; interventions on related factors of gallbladder stones and small SIBO may help reduce their incidence.

[Key words] cholelithiasis; gallbladder stones; small intestinal bacterial overgrowth; breath test

胆囊结石是一种常见的消化系统疾病。在美国,成人胆囊结石的患病率为10%~15%^[1],我国为4.2%~23.0%^[2],严重威胁患者的健康及整体生活质量^[3],在世界范围内造成了巨大的医疗负担^[4]。胆囊结石的形成涉及多方面的因素,如遗传因素、肝脏胆固醇分泌过多(导致胆囊胆汁胆固醇过饱和)、加速胆固醇结晶和结晶生长的因素、胆囊运动障碍及肠道因素等^[5]。有研究发现,胆囊结石也可能与多种全身性疾病有关,如非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)^[6-7]。此外,胆囊结石可能与小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)有关,国外有研究发现,在胆囊结石患者中,肠道转运延迟^[8]、消化胆汁酸抗菌作用降低^[9]或胆汁酸稳态改变^[10]会导致SIBO。反过来,SIBO也可能影响胆汁酸及胆固醇的代谢,进而促进胆囊结石的发生^[11]。但目前国内少有研究探索这两种疾病的关系。为此,本研究分析SIBO对胆囊结石的影响以及胆囊结石对SIBO的影响,旨在发掘胆囊结石与SIBO间的联系,为临床诊治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年1月—2023年9月于解放军总医院第六医学中心消化内科就诊的393例患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)接受腹部超声检查及乳果糖甲烷氢呼气试验。排除标准:(1)经检查证实有其他可能引起腹痛、饱胀、乏力、恶心、胃肠胀气、消化不良、食欲不振的消化道器质性病变如消化道肿瘤、消化性溃疡、肝硬化、慢性胰腺炎、炎症性肠病及胆管蛔虫病等;(2)合并其他可能引起胆肠功能异常的器质性疾病如神经系统疾病、甲状腺疾病及结缔组织病等;(3)既往有腹部外伤史及手术史;(4)在1个月内服用过抗生素、H₂受体拮抗剂、质子泵抑制剂、益

生菌或影响胃肠动力的药物;(5)在1周内进行过结肠镜检查、钡灌肠或任何其他肠道准备测试;(6)近一年来大量饮酒;(7)不能表达主观不适症状或合并严重精神疾病;(8)妊娠或哺乳期。胆囊结石诊断标准:超声确诊胆囊腔内存在形态稳定的强回声光团,并伴声影,有时可随体位变化而移动。按照上述标准,最初纳入669例患者,排除276例,最终纳入393例受试者,年龄(59.9 \pm 10.7)岁,根据患者是否伴有胆囊结石分为结石组($n=190$)和非结石组($n=203$)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者的年龄、性别、身高、体重、吸烟史、高血压病史、冠心病史及糖尿病史等资料,并详细记录患者的腹部症状。获取患者的实验室检查结果,包括空腹血糖(FBG)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、总胆汁酸(TBA)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰胺酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)水平,以及肝脏、胆管的多普勒超声检查结果。

1.2.2 检测甲烷(CH₄)及氢气(H₂)水平 采用乳果糖甲烷氢呼吸测试仪(美国Quin Tron仪器公司)测定患者的空腹CH₄及H₂水平。指示患者服用10 ml乳果糖溶液,每30 min采集一次呼气样本,共持续210 min。为了提高测试的准确性,要求患者严格遵守以下要求:(1)在呼气测试前1个月避免服用抗生素;(2)在测试前1 d避免食用可发酵的食物,如复合碳水化合物(牛奶、豆类、燕麦、红薯、玉米等);(3)在测试前禁食8~12 h;(4)在测试当天避免吸烟及剧烈运动。SIBO阳性的诊断标准:(1)90 min内H₂值从基线增加 ≥ 20 ppm;(2)测试期间CH₄值 ≥ 10 ppm。根据乳果糖甲烷氢呼气试验结果,将393例患者分为SIBO阳性组($n=239$)与SIBO阴性组($n=154$)。

1.2.3 NAFLD及胆囊息肉诊断标准 NAFLD的诊断参照《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新

版》^[12]进行：(1)无大量饮酒史(饮酒折合乙醇量：男性<30 g/d，女性<20 g/d)；(2)排除病毒性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝病等可能引起脂肪肝的疾病；(3)肝脏超声检查有以下3项表现中的2项：①肝脏近场回声强于肾或脾；②肝脏远场回声衰减；③肝内胆管结构难以示清。胆囊息肉的诊断标准：胆管超声检查显示从胆囊壁突出到管腔中的强或中等回声结节，不随患者体位变化而移动。

1.2.4 SIBO的危险因素分析 将SIBO阳性组与SIBO阴性组患者的临床资料用独立样本 t 检验和 χ^2 检验的方法进行单因素分析，再以SIBO为因变量，以单因素分析差异有统计学意义的各因素为自变量进行多因素logistic回归，分析SIBO的危险因素。

1.2.5 胆囊结石的危险因素分析 将结石组与非结石组患者的临床资料用独立样本 t 检验和 χ^2 检验的方法进行单因素分析，再以胆囊结石为因变量，以单因素分析差异有统计学意义的各因素为自变量进行多因素logistic回归，分析胆囊结石的危险因素。

1.3 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。分类变量以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归分析胆囊结石或SIBO的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结石组与非结石组患者的临床资料比较 结石组的年龄、体重指数(BMI)及高血压、糖尿病、冠心病、NAFLD、胆囊息肉的患病率高于非结石组，差异有统计学意义($P<0.05$)，而两组性别、吸烟比例差异无统计学意义($P>0.05$)。结石组与非结石组的FPG、GGT、SIBO阳性率、 H_2 总值、 CH_4 总值、 CH_4 阳性+ H_2 阳性比例比较差异有统计学意义($P<0.05$)，两组ALB、TBIL、DBIL、TBA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、ALP、 H_2 阳性比例、 CH_4 阳性比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

2.2 多因素logistic回归分析胆囊结石的危险因素 以胆囊结石为因变量(有=1，无=0)，以年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、NAFLD、胆囊息肉、FPG、ALB、TBIL、DBIL、TBA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、ALP、SIBO为自变量，进行多因素logistic回归分析。结果显示，年龄大、BMI增加、FPG水平升高、TBIL水平升高、冠心病、胆囊息肉、SIBO阳性是胆囊结石的独立危险因素(表2)。

2.3 SIBO阳性组与SIBO阴性组患者的临床资料比

较 SIBO阳性组的年龄、胆囊结石患病率、单发结石比例及TG、TC、LDL-C水平明显高于SIBO阴性组($P<0.05$)；两组性别、BMI、吸烟比例、胆结石大小、高血压、糖尿病、冠心病、NAFLD、胆囊息肉患病率，FPG、ALB、TBIL、DBIL、TBA、HDL-C、ALT、AST、GGT、ALP水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.4 结石组与非结石组患者的腹部症状比较 与非结石组比较，结石组口腔异味、消化不良、腹痛、腹胀、腹泻、排气较多发生率明显增高($P<0.05$)。两组出现食物过敏或不耐受、食欲不振、嗝气打嗝、烧心反酸、恶心呕吐、便秘、便秘与腹泻交替、里急后重、便腥臭且黏稠的比例差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

2.5 多因素logistic回归分析SIBO的危险因素 以SIBO为因变量(有=1，无=0)，以年龄、性别、BMI、吸烟、高血压、糖尿病、冠心病、NAFLD、胆囊息肉、胆囊结石、单发结石、胆结石大小、FPG、ALB、TBIL、DBIL、TBA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、ALP、SIBO为自变量进行logistic多因素回归分析，结果显示，年龄大、合并冠心病及胆囊结石是SIBO的危险因素，HDL-C水平升高是SIBO的保护因素($P<0.05$)(表5)。

3 讨论

胆囊结石是常见的胆囊疾病之一，严重时可能会诱发胆囊炎、胆管炎、胆源性胰腺炎等疾病，威胁患者的健康和生活质量。国外有研究发现，肠道菌群失调可通过影响胆汁酸与胆固醇的代谢促进胆囊结石的形成^[13]。而SIBO是肠道菌群失调常见的表现形式之一^[14]，也可能导致胆囊结石的风险增加^[15]。然而，目前国内关于胆囊结石与SIBO之间的关系研究甚少。本研究logistic回归分析结果表明，排除了混杂因素后，胆囊结石与SIBO之间存在明显的相关性。

Kim等^[16]发现，胆囊结石患者的SIBO发生率高于对照组。Kaur等^[8]发现，SIBO阳性患者的口盲传输时间及血清胆汁酸水平均高于SIBO阴性患者，而血清胆汁酸是胆囊结石的促进因素。本研究发现，结石组的SIBO阳性率高于非结石组，而SIBO阳性组的胆囊结石患病率高于SIBO阴性组，与上述报道一致。胆囊结石的发病机制复杂，可能涉及多种因素，如胆固醇胆汁酸代谢异常、胆囊运动障碍及肠道微生物失调等。胆囊结石与SIBO相互影响，具体体现在以下几个方面。(1)胆囊结石形成的因素之一是胆囊黏膜上过量的胆固醇或胆色素沉积，可导致胆囊收缩受损。胆汁具有抗菌特性，胆囊收缩缺陷

表1 胆囊结石组与非结石组患者的临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between gallbladder stones group and control group

指标	总体(n=393)	非结石组(n=203)	结石组(n=190)	t/ χ^2 /Z	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	59.9 \pm 10.7	58.2 \pm 10.9	61.7 \pm 10.2	3.244	0.001
性别[例(%)]				2.241	0.134
男	143(36.4)	81(39.9)	62(32.6)		
女	250(63.6)	122(60.1)	128(67.4)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.67 \pm 3.51	23.14 \pm 3.21	24.25 \pm 3.72	3.173	0.002
吸烟[例(%)]	31(7.9)	13(6.4)	18(9.5)	0.554	0.457
高血压[例(%)]	130(33.1)	56(27.6)	74(38.9)	5.723	0.017
糖尿病[例(%)]	41(10.4)	13(6.4)	28(14.7)	7.293	0.007
冠心病[例(%)]	23(5.9)	6(3.0)	17(8.9)	6.395	0.011
NAFLD[例(%)]	155(39.4)	70(34.5)	85(44.7)	4.320	0.038
胆囊息肉[例(%)]	80(20.4)	30(14.8)	50(26.3)	8.058	0.005
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.50 \pm 1.03	5.33 \pm 0.80	5.68 \pm 1.21	3.346	0.001
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	40.62 \pm 3.30	40.52 \pm 3.16	40.74 \pm 3.45	0.646	0.518
TBIL(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	13.45 \pm 5.37	13.35 \pm 5.26	13.55 \pm 5.49	0.370	0.712
DBIL(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.80 \pm 1.28	2.71 \pm 1.34	2.88 \pm 1.21	1.292	0.197
TBA[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.50(2.15, 5.75)	3.30(2.10, 5.60)	3.80(2.20, 5.85)	0.867	0.386
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.43 \pm 0.82	1.39 \pm 0.73	1.48 \pm 0.90	1.138	0.256
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.86 \pm 1.05	4.81 \pm 1.00	4.92 \pm 1.10	1.010	0.313
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.36 \pm 0.34	1.37 \pm 0.34	1.35 \pm 0.35	0.503	0.615
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.78 \pm 0.81	2.74 \pm 0.84	2.81 \pm 0.77	0.822	0.411
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	20.08 \pm 14.51	19.81 \pm 14.67	20.36 \pm 14.38	0.370	0.712
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	21.81 \pm 9.84	21.18 \pm 7.51	22.49 \pm 11.81	1.304	0.193
GGT[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	19.40(14.30, 27.35)	18.00(13.50, 25.70)	20.30(15.28, 30.70)	2.199	0.028
ALP(U/L, $\bar{x}\pm s$)	75.63 \pm 21.19	73.98 \pm 21.05	77.39 \pm 21.24	1.599	0.111
SIBO 阳性[例(%)]	239(60.8)	111(54.7)	128(67.4)	6.631	0.010
仅H ₂ 阳性[例(%)]	120(30.5)	59(29.1)	61(32.1)	0.428	0.513
仅CH ₄ 阳性[例(%)]	39(9.9)	19(9.4)	20(10.5)	0.149	0.699
CH ₄ 阳性+H ₂ 阳性[例(%)]	80(20.4)	33(16.3)	47(24.7)	4.354	0.037
H ₂ 总值(ppm, $\bar{x}\pm s$)	224.84 \pm 154.29	206.96 \pm 130.57	243.94 \pm 174.48	2.367	0.018
CH ₄ 总值(ppm, $\bar{x}\pm s$)	111.74 \pm 47.63	103 \pm 26.64	121.19 \pm 61.58	3.738	<0.001

BMI. 体重指数; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; FPG. 空腹血糖; ALB. 白蛋白; TBIL. 总胆红素; DBIL. 直接胆红素; TBA. 总胆汁酸; TG. 三酰甘油; TC. 总胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; GGT. 谷氨酰胺酶; ALP. 碱性磷酸酶; SIBO. 小肠细菌过度生长; H₂. 氢气; CH₄. 甲烷

表2 多因素 logistic 回归分析胆囊结石的危险因素

Tab.2 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for gallbladder stones

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.022	0.011	3.886	1.022(1.000~1.044)	0.049
BMI	0.080	0.032	6.177	1.083(1.017~1.154)	0.013
FPG	0.288	0.115	6.270	1.334(1.065~1.672)	0.012
TBIL	0.057	0.029	3.993	1.059(1.001~1.120)	0.046
冠心病	1.063	0.522	4.152	2.895(1.041~8.048)	0.042
胆囊息肉	0.584	0.271	4.631	1.793(1.054~3.053)	0.031
SIBO 阳性	0.537	0.225	5.707	1.710(1.101~2.656)	0.017

BMI. 体重指数; FPG. 空腹血糖; TBIL. 总胆红素; SIBO. 小肠细菌过度生长

可能有助于 SIBO 的发展; 反过来, SIBO 会减少脂溶性维生素如维生素 D 的吸收^[17], 而维生素 D 缺乏会进一步加剧胆汁淤滞, 引起恶性循环^[18]。(2)胆汁酸代谢紊乱会导致胆囊结石^[19]。有调查发现, 与 SIBO 阴性患者相比, SIBO 阳性患者体内的未结合胆汁酸水平更高^[20-21], 可能是因为小肠细菌数量增加, 造成胆汁酸的去结合增加所致。在胆汁酸去结合增多的情况下, 可进一步刺激内毒素产生, 使肝脏发生氧化应激, 导致胆固醇及动脉粥样硬化脂蛋白生成增多^[22]。(3)SIBO 条件下的慢性炎症状态可使钙盐在胆汁中的溶解度降低, 并在胆管中大量沉积, 最终影响胆囊收缩及损害酸分泌^[23]。

表3 SIBO阳性组与SIBO阴性组患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between SIBO-positive group and SIBO-negative group

指标	SIBO阳性组(n=239)	SIBO阴性组(n=154)	t/ χ^2 /Z	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	61.06 \pm 10.22	58.05 \pm 11.23	2.742	0.006
性别[例(%)]			1.137	0.286
男	82(34.3)	61(39.6)		
女	157(65.7)	93(60.4)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.72 \pm 3.34	23.60 \pm 3.77	0.335	0.738
吸烟[例(%)]	22(9.2)	9(5.8)	1.456	0.228
高血压[例(%)]	76(31.8)	54(35.1)	0.451	0.502
糖尿病[例(%)]	30(12.6)	11(7.1)	2.933	0.087
冠心病[例(%)]	12(5.0)	11(7.1)	1.729	0.188
NAFLD[例(%)]	98(41.0)	57(37.0)	0.625	0.429
胆囊息肉[例(%)]	48(20.1)	32(20.8)	0.028	0.867
胆囊结石[例(%)]	128(53.6)	62(40.3)	6.631	0.010
单发结石[例(%)]	52(21.8)	23(14.9)	6.831	0.033
胆石大小(cm, $\bar{x}\pm s$)	0.95 \pm 0.82	0.88 \pm 0.62	0.571	0.569
FPG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.54 \pm 1.11	5.42 \pm 0.90	1.132	0.259
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	40.50 \pm 3.29	40.82 \pm 3.32	0.949	0.343
TBIL(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	13.76 \pm 5.67	13.25 \pm 5.16	0.921	0.358
DBIL(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.82 \pm 1.31	2.79 \pm 1.26	0.219	0.827
TBA[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.40(2.20, 5.40)	3.70(2.10, 6.00)	0.540	0.590
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.58 \pm 0.98	1.33 \pm 0.67	2.777	0.006
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.07 \pm 1.08	4.74 \pm 1.01	3.081	0.002
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.34 \pm 0.34	1.40 \pm 0.34	1.485	0.138
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.90 \pm 0.82	2.69 \pm 0.78	2.561	0.011
ALT(U/L, $\bar{x}\pm s$)	20.75 \pm 17.00	19.64 \pm 12.67	0.739	0.460
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$)	21.85 \pm 10.58	21.76 \pm 8.58	0.085	0.932
GGT[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	18.50(14.30, 26.50)	20.55(14.20, 29.13)	0.871	0.384
ALP(U/L, $\bar{x}\pm s$)	75.97 \pm 21.34	75.41 \pm 21.13	0.257	0.797

SIBO. 小肠细菌过度生长; BMI. 体重指数; NAFLD. 非酒精性脂肪性肝病; FPG. 空腹血糖; ALB. 白蛋白; TBIL. 总胆红素; DBIL. 直接胆红素; TBA. 总胆汁酸; TG. 三酰甘油; TC. 总胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; GGT. 谷氨酰胺酶; ALP. 碱性磷酸酶

Jiang等^[24]将冠心病阳性与冠心病阴性患者按年龄、性别及MS进行一对一匹配后,发现胆囊结石仍与冠心病明显相关(OR=1.69, 95%CI 1.08~2.65, P<0.01)。一项包含270 000例受试者的荟萃分析结果显示,胆囊结石病史可使冠心病风险增加23%(15%~33%)^[25]。而SIBO也与冠心病相关。研究发现,与SIBO阴性患者比较,SIBO阳性患者的冠心病发生率明显增高(78.9% vs. 38.6%, P<0.001),受累的冠状动脉数量增加,在对冠心病的传统危险因素进行调整后,SIBO仍然与冠心病相关(OR=7.18, 95%CI 3.09~16.67, P<0.001)^[26]。本研究结果显示,排除了混杂因素后,冠心病依然是胆囊结石的独立危险因素,与上述研究结果一致。在分子机制层面,可能是由于改变的肠道菌群产生了三甲胺-N-氧化物,它通过影响内皮功能、血小板活化及血栓形成而在动脉粥

样硬化的病理过程中发挥重要作用,并可能作为心血管风险的预测因子^[27]。

MS是指机体处于一种蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质代谢紊乱导致罹患心血管疾病风险明显增高的病理状态。Remely等^[28]发现,MS患者存在低度炎症反应,这可能与肠道微生物群的变化及细菌对受损肠黏膜的穿透增加有关。在本研究中,年龄、BMI、血糖始终与胆囊结石独立相关。这也与既往研究结果一致,如Chen等^[29]报道MS与胆囊结石密切相关,年龄、性别、BMI、高糖、高脂等MS的危险因素存在越多,胆囊结石的患病率就越高。本研究结果表明,HDL-C水平升高是SIBO的保护因素。实际上,HDL-C是MS的重要影响因素之一,而SIBO与MS的关系也曾被报道。Fialho等^[30]发现,SIBO阳性组的MS发生率高于SIBO阴性组。此外,

表4 结石组与非结石组患者的腹部症状比较[例(%)]

Tab.4 Comparison of abdominal symptoms between gallbladder stones group and control group [n(%)]

指标	结石组 (n=190)	非结石组 (n=203)	χ^2	P
口腔异味	92(48.4)	72(35.5)	6.772	0.009
食物过敏或不耐受	21(11.1)	17(8.4)	0.806	0.369
嗝气、打嗝	68(35.8)	55(27.1)	3.451	0.063
消化不良	73(38.4)	58(28.6)	4.285	0.038
烧心、反酸	56(29.5)	46(22.7)	2.371	0.124
腹痛	58(30.5)	30(14.8)	14.006	<0.001
排气较多	89(46.8)	70(34.5)	6.223	0.013
腹胀	80(42.1)	58(28.6)	7.890	0.005
食欲不振、厌食	24(12.6)	20(9.9)	0.763	0.383
里急后重	43(22.6)	39(19.2)	0.695	0.404
恶心、呕吐	23(12.1)	23(11.3)	0.057	0.811
便秘	47(24.7)	37(18.2)	2.475	0.116
便秘与腹泻交替发生	26(13.7)	19(9.4)	1.810	0.178
腹泻	39(20.5)	15(7.4)	14.291	<0.001
便腥臭、异味大、黏稠	46(24.2)	43(21.2)	0.514	0.474

表5 多因素logistic回归分析SIBO的危险因素

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for SIBO

变量	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
年龄	0.030	0.011	8.208	1.031(1.010~1.052)	0.004
HDL-C	-1.107	0.350	10.031	0.330(0.167~0.656)	0.002
冠心病	1.139	0.472	5.830	3.123(1.239~7.870)	0.016
胆囊结石	0.585	0.223	6.895	1.795(1.160~2.778)	0.009

SIBO. 小肠细菌过度生长; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇

有研究指出, SIBO是胆囊息肉的独立危险因素, 且肠道细菌及其产物可增加息肉向结石转化的可能^[31]。

在本研究中, 与非结石组相比, 结石组口腔异味、消化不良、腹痛、腹胀、腹泻、排气较多等腹部不适症状的发生率明显增高; 同时, 结石组的H₂总值、CH₄总值、CH₄阳性且H₂阳性比例明显上升。可能是因为胆囊结石患者的肠道转运缓慢, 细菌发酵产生过多的气体, 干扰肠道的正常代谢, 从而促使腹部症状的发生。另外, H₂水平与血脂密切相关。有研究发现, 机体的H₂水平与血清TG、LDL-C及极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平呈正相关, 与HDL-C水平呈负相关^[22]。另有研究发现, 胆囊结石患者体内去结合胆汁酸增多, 而产甲烷菌作为古生菌之一, 其可抵抗胆汁酸的毒性作用^[32]。这也是胆囊结石患者体内H₂及CH₄水平升高的原因。

综上所述, 本研究结果显示, 胆囊结石与SIBO存在相关性。年龄大、BMI增加、FPG升高、TBIL升高、冠心病、胆囊息肉、SIBO阳性是胆囊结石的

独立危险因素。年龄大、冠心病、胆囊结石是SIBO的独立危险因素, HDL-C水平升高是SIBO的保护因素。临床医师应重视对上述因素的控制, 争取早识别、早诊断和早治疗。本研究存在一定的局限性: 为单中心回顾性分析, 不可避免地存在选择性偏倚, 可能导致结果出现误差。随着对疾病的不断深入了解, 未来仍需开展多中心、前瞻性、大规模的临床队列研究, 为探讨胆囊结石与SIBO的关联性提供更多更可靠的证据。

【参考文献】

- [1] Zhang F, Yu C, Chen H, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8912-8919.
- [2] Su Z, Gong Y, Liang Z. Prevalence of gallstone in Mainland China: a meta-analysis of cross-sectional studies[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(4): e69-e71.
- [3] 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.
- [4] Salinas G, Velásquez C, Saavedra L, et al. Prevalence and risk factors for gallstone disease[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2004, 14(5): 250-253.
- [5] Wang H, Portincasa P, Afdhal NH, et al. Lith genes and genetic analysis of cholesterol gallstone formation[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(2): 185-207.
- [6] Chang Y, Noh YH, Suh BS, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and gallstone disease: a cohort study[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 458.
- [7] Lyu J, Lin Q, Fang Z, et al. Complex impacts of gallstone disease on metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1032557.
- [8] Kaur J, Rana SV, Gupta R, et al. Prolonged orocecal transit time enhances serum bile acids through bacterial overgrowth, contributing factor to gallstone disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(4): 365-369.
- [9] Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(10): 3920-3925.
- [10] Rudling M, Laskar A, Straniero S. Gallbladder bile supersaturated with cholesterol in gallstone patients preferentially develops from shortage of bile acids[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(3): 498-505.
- [11] Wang Q, Hao CJ, Yao WC, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 59.
- [12] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947-957.
- [13] Tanaka H, Imasato M, Yamazaki Y, et al. Claudin-3 regulates bile canalicular paracellular barrier and cholesterol gallstone core formation in mice[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1308-1316.
- [14] 赵飞燕, 崔立红. 小肠细菌过度生长与胃食管反流病的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(9): 1076-1080.
- [15] Wang Q, Hao C, Yao W, et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 59.

- [16] Kim DB, Paik CN, Song DS, *et al.* The characteristics of small intestinal bacterial overgrowth in patients with gallstone diseases[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(8): 1477-1484.
- [17] Miazga A, Osiński M, Cichy W, *et al.* Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO[J]. *Adv Med Sci*, 2015, 60(1): 118-124.
- [18] Singla R, Dutta U, Aggarwal N, *et al.* Vitamin-D deficiency is associated with gallbladder stasis among pregnant women[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(9): 2793-2799.
- [19] Wu LS, Wang YP, Zhu SB, *et al.* Changes in plasma bile acids are associated with gallbladder stones and polyps[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 363.
- [20] Galloway D, Mezoff E, Zhang WJ, *et al.* Serum unconjugated bile acids and small bowel bacterial overgrowth in pediatric intestinal failure: a pilot study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(2): 263-270.
- [21] Bala L, Ghoshal UC, Ghoshal U, *et al.* Malabsorption syndrome with and without small intestinal bacterial overgrowth: a study on upper-gut aspirate using ¹H NMR spectroscopy[J]. *Magn Reson Med*, 2006, 56(4): 738-744.
- [22] Kvit KB, Kharchenko NV, Kharchenko VV, *et al.* The role of small intestinal bacterial overgrowth in the pathogenesis of hyperlipidemia [J]. *Wiad Lek*, 2019, 72(4): 645-649.
- [23] Di Ciaula A, Wang DQH, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(2): 71-80.
- [24] Jiang ZY, Sheng X, Xu CY, *et al.* Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75400.
- [25] Zheng Y, Xu M, Li Y, *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 Vas Biol*, 2016, 36(9): 1997-2003.
- [26] Fialho A, Fialho A, Kochhar G, *et al.* Association between small intestinal bacterial overgrowth by glucose breath test and coronary artery disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(2): 412-421.
- [27] Ramírez-Macias I, Orenes-Piñero E, Camelo-Castillo A, *et al.* Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(14): 3738-3750.
- [28] Remely M, Aumüller E, Jahn D, *et al.* Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity [J]. *Benef Microbes*, 2014, 5(1): 33-43.
- [29] Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, *et al.* Metabolic syndrome and gallstone disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(31): 4215-4220.
- [30] Fialho A, Fialho A, Thota P, *et al.* Higher visceral to subcutaneous fat ratio is associated with small intestinal bacterial overgrowth[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(9): 773-777.
- [31] Dong CH, Xian R, Wang GX, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in patients with gallbladder polyps: a cross-sectional study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 813-822.
- [32] Miller TL, Wolin MJ, Conway de Macario E, *et al.* Isolation of *Methanobrevibacter smithii* from human feces[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1982, 43(1): 227-232.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®