

血尿酸水平对新发胆石症的预测价值 (附 97 469 例报告)

魏垚臣 陶明 梁明杨 董浩 马向明 李振华 付庆江 曹立瀛 刘四清 刘通

【摘要】 目的 探讨不同血尿酸水平对新发胆石症的预测价值。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集 2006 年 6 月至 2015 年 12 月华北理工大学附属开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院、开滦唐家庄医院、开滦范各庄医院、开滦吕家坨医院、开滦荆各庄医院、开滦林南仓医院、开滦钱家营医院、开滦马家沟医院、开滦医院分院行健康体检的 97 469 例受试者的体检资料,分别收集流行病学调查内容、人体测量学指标、生化指标。受试者按照血尿酸四分位数水平分为 4 组:2 4140 例受试者血尿酸 $<232\ \mu\text{mol/L}$ 设为 Q1 组(对照组)、24 473 例受试者 $232\ \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 282\ \mu\text{mol/L}$ 设为 Q2 组、24 382 例受试者 $282\ \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 338\ \mu\text{mol/L}$ 设为 Q3 组、24 474 例受试者血尿酸 $\geq 338\ \mu\text{mol/L}$ 设为 Q4 组。观察指标:(1)4 组受试者临床特征比较。(2)受试者胆石症的发病情况。(3)血尿酸水平对新发胆石症发病的影响:①血尿酸水平与胆石症发病风险的剂量-反应关系;②血尿酸对胆石症模型拟合优度的比较;③按性别分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响;④箱线图示不同性别的血尿酸情况;⑤按年龄分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。偏态分布的计量资料采用 $M(Q)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-wallis 非参数检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用人年发病率计算不同血尿酸分组中胆石症的发病情况。使用限制性立方样条曲线(RCS)计算连续型变量与结局事件风险之间的剂量-反应关系以及 95% 可信区间(95%CI);进一步使用 COX 风险比例模型分析不同血尿酸水平对新发胆石症的风险比(HR)和 95%CI;使用似然比检验和赤池信息量准则(AIC)计算血尿酸水平对新发胆石症模型的拟合情况;使用箱线图显示不同性别人群中的血尿酸情况。**结果** (1)4 组受试者临床特征比较:Q1 组受试者性别(男性)、年龄、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、超敏 C-反应蛋白、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒、体育锻炼人数分别为 15 162 例、(50 $\pm$ 11)岁、(24 $\pm$ 3) kg/m²、(123 $\pm$ 21) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、(82 $\pm$ 12) mmHg、(5.6 $\pm$ 2.0) mmol/L、(4.8 $\pm$ 1.2) mmol/L、1.14 mmol/L(0.81~1.63 mmol/L)、0.70 mmol/L(0.23~2.23 mmol/L)、2 537 例、9 415 例、4 575 例、2 380 例、2 649 例;Q2 组分别为 19 079 例、(51 $\pm$ 12)岁、(25 $\pm$ 3) kg/m²、(130 $\pm$ 21) mmHg、(83 $\pm$ 12) mmHg、(5.5 $\pm$ 1.7) mmol/L、(4.9 $\pm$ 1.2) mmol/L、1.20 mmol/L(0.86~1.76 mmol/L)、0.71 mmol/L(0.28~1.98 mmol/L)、2 287 例、10 124 例、6 918 例、3 649 例、3 288 例;Q3 组分别为 21 132 例、(52 $\pm$ 13)岁、(25 $\pm$ 3) kg/m²、(132 $\pm$ 21) mmHg、(84 $\pm$ 12) mmHg、(5.5 $\pm$ 1.6) mmol/L、(5.0 $\pm$ 1.2) mmol/L、1.29 mmol/L(0.91~1.94 mmol/L)、0.80 mmol/L(0.30~2.06 mmol/L)、2 027 例、10 755 例、8 259 例、4 730 例、3 958 例;Q4 组分别为 22 651 例、(53 $\pm$ 14)岁、(26 $\pm$ 3) kg/m²、(134 $\pm$ 21) mmHg、(85 $\pm$ 12) mmHg、(5.4 $\pm$ 1.5) mmol/L、(5.1 $\pm$ 1.2) mmol/L、1.54 mmol/L(1.05~2.35 mmol/L)、1.02 mmol/L(0.43~2.50 mmol/L)、1 981 例、12 082 例、9 562 例、6 209 例、4 758 例;4 组受试者上述指标比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 7\ 624.63, F = 279.93, 961.91, 330.84, 271.40, 38.25, 353.18, H = 3\ 406.30, 912.23, \chi^2 = 108.15, 590.49, 2\ 567.07, 2\ 209.21, 760.15, P < 0.05$)。(2)受试者胆石症的发病情况:97 469 例受试者总随访时间为 592 922 人年,共有新发胆石症 4 270 例,总发病率为 7.20 千人/年;Q1、Q2、Q3 和 Q4 组受试者的人年发病率分别为:6.34 千人/年(971/153 205 * 1 000)、6.91 千人/年(1 034/149 686 * 1 000)、7.44 千人/年(1 090/146 549 * 1 000)、8.19 千人/年(1 175/143 482 * 1 000)。(3)血尿酸水平对新发胆石症发病的影响:①血尿酸水平与胆石症发病风险的剂量-反应关系。RCS 结果表明:以单位变化的血尿酸水平和经对数转化后的血尿酸水平与胆石症发病风险均呈直线关系($\chi^2 = 11.74, 8.01, P < 0.05$)。②血尿酸对胆石症模

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.12.010

作者单位:063000 唐山,华北理工大学研究生院(魏垚臣、梁明杨、刘通);063000 唐山,华北理工大学附属开滦总医院肝胆外科(魏垚臣、梁明杨、董浩、马向明、李振华、付庆江、曹立瀛、刘四清、刘通);063000 河北省唐山市曹妃甸区第三农场卫生院(陶明)

通信作者:曹立瀛,Email:caoliying@kailuan.com

型拟合优度的比较;所有受试者中,校正了性别、年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险均增加($HR = 1.10, 1.12, 95\%CI: 1.01 \sim 1.20, 1.03 \sim 1.23, P < 0.05$)。多因素模型-2Log L 值和 AIC 值分别为 92 532.39、92 550.39,多因素模型+血尿酸分别为 92 525.35、92 549.35,加入血尿酸的多因素模型与未加入血尿酸的多因素模型比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.04, P < 0.05$)。③按性别分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响:进行性别分层后,在女性受试者中,校正了年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q2、Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险差异均无统计学意义($HR = 1.06, 1.15, 1.09, 95\%CI: 0.88 \sim 1.28, 0.93 \sim 1.34, 0.91 \sim 1.31, P > 0.05$);在男性受试者中,校正了其他上述相同胆石症发病危险因素后,与 Q1 组比较,Q2、Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险均增加($HR = 1.17, 1.24, 1.30, 95\%CI: 1.06 \sim 1.30, 1.12 \sim 1.37, 1.18 \sim 1.44, P < 0.05$)。④箱线图示不同性别的血尿酸情况:在女性受试者中以年龄每增加 10 岁分组,18~27 岁组、28~37 岁组、38~47 岁组、48~57 岁组、58~67 岁组、68~77 岁组、78~87 岁组、88~97 岁组受试者血尿酸水平分别为(249 ± 61) $\mu\text{mol/L}$ 、(235 ± 50) $\mu\text{mol/L}$ 、(231 ± 56) $\mu\text{mol/L}$ 、(250 ± 66) $\mu\text{mol/L}$ 、(266 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 、(281 ± 81) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 76) $\mu\text{mol/L}$ 、(379 ± 86) $\mu\text{mol/L}$;在男性受试者中,上述各年龄组血尿酸水平分别为(310 ± 76) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 74) $\mu\text{mol/L}$ 、(294 ± 74) $\mu\text{mol/L}$ 、(302 ± 78) $\mu\text{mol/L}$ 、(311 ± 80) $\mu\text{mol/L}$ 、(322 ± 80) $\mu\text{mol/L}$ 、(330 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 。⑤按年龄分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响:在青中年受试者(年龄 ≤ 60 岁)中,校正了性别、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q2 组和 Q3 组受试者新发胆石症风险均未增加($HR = 1.05, 1.10, 95\%CI: 0.94 \sim 1.17, 0.99 \sim 1.23, P > 0.05$),而 Q4 组受试者新发胆石症风险增加($HR = 1.15, 95\%CI: 1.02 \sim 1.28, P < 0.05$);在老年受试者(年龄 > 60 岁)中,校正了上述相同胆石症发病危险因素后,与 Q1 组比较,Q2 组受试者新发胆石症风险未增加($HR = 1.16, 95\%CI: 0.99 \sim 1.36, P > 0.05$),而 Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险增加($HR = 1.19, 1.21, 95\%CI: 1.02 \sim 1.40, 1.04 \sim 1.41, P < 0.05$)。结论 高水平血尿酸是影响新发胆石症的独立危险因素。

【关键词】胆石症; 血尿酸; 发病率; 危险因素

基金项目:河北省卫生和计划生育委员会重点科技研究计划(20171435)

Predictive value of serum uric acid on new-onset cholelithiasis (a report of 97 469 cases) Wei Yaochen*, Tao Ming, Liang Mingyang, Dong Hao, Ma Xiangming, Li Zhenhua, Fu Qingjiang, Cao Liying, Liu Siqing, Liu Tong.* Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China

Corresponding author: Cao Liying, Department of Hepatobiliary Surgery, Kailuan General Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei Province, China, Email: caoliying@kailuan.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum uric acid on new-onset cholelithiasis. **Methods** The retrospective cohort study was conducted. The data of 97 469 subjects who participated health examination at the Kailuan General Hospital Affiliated to the North China University of Science and Technology, Kailuan Linxi Hospital, Kailuan Zhaogezhuang Hospital, Kailuan Tangjiazhuang Hospital, Kailuan Fan'gezhuang Hospital, Kailuan Lyujiatuo Hospital, Kailuan Jinggezhuang Hospital, Kailuan Linnancang Hospital, Kailuan Qianjiaying Hospital, Kailuan Majiagou Hospital and Kailuan Branch Hospital from June 2006 to December 2015 were collected. Epidemiological investigation, anthropometric parameters and biochemical indicators were collected. All the subjects were allocated into 4 groups according to squartiles of serum uric acid: 24 140 with serum uric acid $< 232 \mu\text{mol/L}$ in the Q1 group, 24 473 with $232 \mu\text{mol/L} \leq$ serum uric acid $< 282 \mu\text{mol/L}$ in the Q2 group, 24 382 with $282 \mu\text{mol/L} \leq$ serum uric acid $< 338 \mu\text{mol/L}$ in the Q3 group and 24 474 with serum uric acid $\geq 338 \mu\text{mol/L}$ in the Q4 group. Observation indicators: (1) comparisons of clinical characteristics among the 4 groups; (2) incidence of cholelithiasis in the 4 groups; (3) effects of serum uric acid on the new-onset cholelithiasis: ① the dose-response relationship between serum uric acid and the risk of cholelithiasis, ② comparisons of the fitting degree of serum uric acid on the cholelithiasis model, ③ effects of different serum uric acid levels on incidence of cholelithiasis after stratification by sex, ④ serum uric acid of different gender on the boxplots, ⑤ effects of different serum uric acid levels on the incidence of cholelithiasis after stratification by age. Measurement data with normal distribution were expressed as $\bar{x} \pm s$, and comparisons among groups were analyzed using the one-way ANOVA. Measurement data with skewed distribution is expressed by $M (Q)$, and comparisons among groups were analyzed using the nonparametric Kruskal-wallis test. Count data were represented by percentage, and comparisons among groups were analyzed using chi-square test. The incidences of cholelithiasis in 4 groups of different serum uric acid were calculated by person-year incidence. Restrictive cubic spline regression was used to calculate the dose-response relation between the continuous variable and the risks of new-onset

cholelithiasis and 95% confidence interval (CI). COX regression model was used to analyze the hazard ratio (HR) and 95% CI of different serum uric acid levels on new-onset cholelithiasis. Likelihood ratio test and akaike information criterion (AIC) were used to calculate the fitting degree of serum uric acid on new-onset cholelithiasis model. Boxplots were used to describe serum uric acid in different genders. **Results** (1) comparisons of clinical characteristics among the 4 groups: sex (male), age, body mass index (BMI), systolic pressure, diastolic pressure, fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high sensitive C-reactive protein, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise were 15 162, (50±11) years, (24±3) kg/m², (123±21) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), (82±12) mmHg, (5.6±2.0) mmol/L, (4.8±1.2) mmol/L, 1.14 mmol/L (range, 0.81–1.63 mmol/L), 0.70 mmol/L (range, 0.23–2.23 mmol/L), 2 537, 9 415, 4 575, 2 380, 2 649 in the Q1 group, 19 079, (51±12) years, (25±3) kg/m², (130±21) mmHg, (83±12) mmHg, (5.5±1.7) mmol/L, (4.9±1.2) mmol/L, 1.20 mmol/L (range, 0.86–1.76 mmol/L), 0.71 mmol/L (range, 0.28–1.98 mmol/L), 2 287, 10 124, 6 918, 3 649, 3 288 in the Q2 group, 21 132, (52±13) years, (25±3) kg/m², (132±21) mmHg, (84±12) mmHg, (5.5±1.6) mmol/L, (5.0±1.2) mmol/L, 1.29 mmol/L (range, 0.91–1.94 mmol/L), 0.80 mmol/L (range, 0.30–2.06 mmol/L), 2 027, 10 755, 8 259, 4 730, 3 958 in the Q3 group, 22 651, (53±14) years, (26±3) kg/m², (134±21) mmHg, (85±12) mmHg, (5.4±1.5) mmol/L, (5.1±1.2) mmol/L, 1.54 mmol/L (range, 1.05–2.35 mmol/L), 1.02 mmol/L (range, 0.43–2.50 mmol/L), 1 981, 12 082, 9 562, 6 209, 4 758 in the Q4 group, respectively, with statistically significant differences among the 4 groups ($\chi^2=7\ 624.63$, $F=279.93$, 961.91, 330.84, 271.40, 38.25, 353.18, $H=3\ 406.30$, 912.23, $\chi^2=108.15$, 590.49, 2567.07, 2 209.21, 760.15, $P<0.05$). (2) Incidence of cholelithiasis in the 4 groups: 97 469 participants were followed up for 592 922 person-year, 4 270 participants had new-onset cholelithiasis, with a total person-year incidence of 7.20 thousand person / year. The person-year incidence were respectively 6.34 (971/153 205 * 1 000), 6.91 (1 034/149 686 * 1 000), 7.44 (1 090/146 549 * 1 000), 8.19 (1 175/143 482 * 1 000) thousand person / year in Q1, Q2, Q3 and Q4 group. (3) Effects of serum uric acid on the new-onset cholelithiasis. ① The dose-response relationship between serum uric acid and the risk of cholelithiasis: restricted cubic spline regression showed a linear relationship between continuous serum uric acid, logarithmic transformed serum uric acid and the risk of cholelithiasis ($\chi^2=11.74$, 8.01, $P<0.05$). ② Comparisons of the fitting degree of serum uric acid on the cholelithiasis model: adjusted for sex, age, BMI, TC, TG, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise, risks of new-onset cholelithiasis increased in Q3 and Q4 groups compared with Q1 group ($HR=1.10, 1.12$, 95%CI: 1.01–1.20, 1.03–1.23, $P<0.05$). The -2Log L and AIC value of multivariate model, serum uric acid+multivariate model were 92 532.39, 92 550.39 and 92 525.35, 92 549.35, respectively, with a statistically significant difference ($\chi^2=7.04$, $P<0.05$). ③ Effects of different serum uric acid levels on incidence of cholelithiasis after stratification by sex: in female participants, adjusted for age, BMI, TC, TG, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise, risk of new-onset cholelithiasis in Q1 group was not statistically significant different from that in Q2, Q3, Q4 group ($HR=1.06, 1.15, 1.09$, 95%CI: 0.88–1.28, 0.93–1.34, 0.91–1.31, $P>0.05$). In male participants, adjusted for age, BMI, TC, TG, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise, risks of new-onset cholelithiasis in Q2, Q3 and Q4 groups were increased compared with Q1 group ($HR=1.17, 1.24, 1.30$, 95%CI: 1.06–1.30, 1.12–1.37, 1.18–1.44, $P<0.05$). ④ Serum uric acid of different gender on the boxplots: in female participants, the level of serum uric acid was (249±61) $\mu\text{mol/L}$, (235±50) $\mu\text{mol/L}$, (231±56) $\mu\text{mol/L}$, (250±66) $\mu\text{mol/L}$, (266±75) $\mu\text{mol/L}$, (281±81) $\mu\text{mol/L}$, (298±76) $\mu\text{mol/L}$, (379±86) $\mu\text{mol/L}$ respectively in the group of 18–27 years old, 28–37 years old, 38–47 years old, 48–57 years old, 58–67 years old, 68–77 years old, 78–87 years old, 88–97 years old after stratified by 10 years old. In male participants, the level of serum uric acid was respectively (310±76) $\mu\text{mol/L}$, (298±75) $\mu\text{mol/L}$, (298±74) $\mu\text{mol/L}$, (294±74) $\mu\text{mol/L}$, (302±78) $\mu\text{mol/L}$, (311±80) $\mu\text{mol/L}$, (322±80) $\mu\text{mol/L}$ and (330±75) $\mu\text{mol/L}$ after participants stratified by 10 years old. ⑤ Effects of different serum uric acid levels on the incidence of cholelithiasis after stratification by age: in participants with age ≤ 60 years old, adjusted for sex, BMI, TC, TG, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise, risk of new-onset cholelithiasis in the Q2 and Q3 groups were not increased compared with Q1 group ($HR=1.05, 1.10$, 95%CI: 0.94–1.17, 0.99–1.23, $P>0.05$), however, risk of new-onset cholelithiasis was increased in the Q4 group ($HR=1.15$, 95%CI: 1.02–1.28, $P<0.05$). In participants with age >60 years old, adjusted for sex, BMI, TC, TG, diabetes, hypertension, smoking, drinking and physical exercise, risk of new-onset cholelithiasis in the Q2 groups was not increased compared with Q1 group ($HR=1.16$, 95%CI: 0.99–1.36, $P>0.05$), however, risks of new-onset cholelithiasis were increased in the Q3 and Q4 groups ($HR=1.19, 1.21$, 95%CI: 1.02–1.40, 1.04–1.41, $P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum uric acid is an independent risk factor for the new-onset cholelithiasis.

【Key words】 Cholelithiasis; Serum uric acid; Incidence; Risk factor

Fund program: Science and Technology Research Key Program of Hebei Provincial Health and Family Planning Commission (20171435)

胆石症是全球范围内常见的消化系统疾病,无论在发达国家还是在发展中国家胆石症的患病率均达到流行病学水平,且西方国家胆石症的患病率普遍高于亚洲国家^[1]。胆石症亦是消化系统相关疾病住院的首要原因^[2]。一项基于美国社区人群的全国性普查结果显示:全美成年人中胆石症的患病率为 10%~15%,与之相关的治疗费用每年高达 62 亿美元^[3-4]。欧洲各国的胆石症流行情况与美国相似:挪威、丹麦、西班牙、意大利等国家胆石症的患病率分别为 19.5%、8.9%、9.7% 和 8.4%,在英国胆石症的患病率为 5.9%~21.9%,我国 1989 年一项涉及全国 10 万城乡居民的多水平多中心的调查结果显示:胆石症的患病率为 6.6%^[5-11]。已有研究结果表明:虽然胆石症的直接病死率较低(0.6%),但会增加同时患有心脑血管疾病和恶性肿瘤患者的全因死亡风险^[12]。胆石症的发生已被证实由多种因素共同导致,种族、性别(女性)、高龄均是胆石症发病的已知的危险因素,超重(肥胖)、胰岛素抵抗、代谢综合征也与胆石症的发病密切相关^[2-7,9,13-16]。

血尿酸是体内嘌呤类物质代谢的终产物。血尿酸水平是否与胆石症的发病存在联系。目前国内外基于此方面的研究较少。本研究回顾性分析 2006 年 6 月至 2015 年 12 月由华北理工大学附属开滦总医院、开滦林西医院、开滦赵各庄医院、开滦唐山医院、开滦范各庄医院、开滦吕家坨医院、开滦荆各庄医院、开滦林南仓医院、开滦钱家营医院、开滦马家沟医院、开滦医院分院行健康体检 97 469 例受试者的体检资料,探讨不同血尿酸水平对新发胆石症的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集行健康体检的 97 469 例受试者的体检资料,男 78 024 例,女 19 445 例;年龄(52±13)岁。按照血尿酸四分位水平将纳入研究人群进行分组:2 4140 例受试者血尿酸<232 μmol/L 设为 Q1 组(对照组)、24 473 例受试者 232 μmol/L≤血尿酸<282 μmol/L 设为 Q2 组、24 382 例受试者 282 μmol/L≤血尿酸<338 μmol/L 设为 Q3 组、24 474 例受试者血尿酸≥338 μmol/L 设为 Q4 组。本研究通过华北理工大学附属开滦总医院医学伦理委员会审批,批号为 ChiCTR-TNC-11001489。受试者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)参加 2006—2007 年度健康体检的开滦集团在职及离退休职工。(2)身体无严重残疾,能自立行走接受检查。(3)认知能力无缺陷,能完成调查问卷。(4)肝、胆超声检查资料完整。(5)血尿酸数据完整。(6)BMI、空腹血糖、TC、TG 等胆石症危险因素资料完整。

排除标准:(1)2006 年首次健康体检发现胆石症。(2)肝、胆超声检查资料缺失。(3)血尿酸数据缺失。(4)BMI、空腹血糖、TC、TG 等胆石症危险因素资料缺失。(5)恶性肿瘤病史。

1.3 检查和资料收集方法

由固定医师团队于 2006、2008、2010、2012、2014 年在相同地点按相同健康体检顺序对受试者进行 5 次健康体检。由具有多年临床经验的影像科医师采用 PHILIPS 公司 HD-15 彩色多普勒超声诊断仪,低频探头,频率 3.5MHz 对受试者进行检查。根据《超声诊断学》胆石症的诊断标准:B 超检查发现胆囊内有形态稳定的强回声团后方伴声影,随着体位改变而移动可确诊为胆囊结石。胆管结石:胆管扩张,胆管腔内有形态稳定的强回声团后方伴声影,强回声团与胆管壁之间分界清楚,随着体位改变而移动可确诊为胆管结石。流行病学调查内容、人体测量学指标、生化指标检测方法参照参考文献[13,16]。

1.4 观察指标和评价标准

1.4.1 观察指标:(1)4 组受试者临床特征比较。(2)受试者胆石症的发病情况。(3)血尿酸水平对新发胆石症发病的影响;血尿酸水平与胆石症发病风险的剂量-反应关系、血尿酸对胆石症模型拟合优度的比较、按性别分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响、箱线图示不同性别的血尿酸情况、按年龄分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响。

COX 比例风险模型运用 3 个逐步校正的回归模型。模型 1:以是否发生胆石症为因变量(否赋值为 0,是赋值为 1),血尿酸分别以连续型变量和四分位数分组的形式带入模型,进行单因素模型分析;模型 2:在模型 1 的基础上校正性别、年龄的影响;模型 3:在模型 2 的基础上进一步校正 BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒、体育锻炼的影响。

1.4.2 评价标准及定义:(1)胆石症诊断标准依据文献[17],胆石症的诊断包括胆囊结石、肝内胆管结石、肝外胆管结石及胆囊切除术后状态。(2)吸烟定义为近 1 年平均每天至少吸 1 支烟。(3)饮酒

定义为近 1 年平均每日饮酒(酒精含量>50%) $\geq$ 100 mL,持续 1 年以上。(4)体育锻炼定义为每周锻炼 $\geq$ 4 次,每次持续时间 $\geq$ 30 min。(5)发病率的计算:1 000 人/年发病率=各组发病例数/各组总随访时间(人年) $\times$ 1 000。

1.5 统计学分析

受试者体检资料上传至华北理工大学附属开滦总医院计算机室服务器,形成 Oracle 10.2g 数据库。应用 SAS 9.4 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。两两比较,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐采用 Dunnett's T_3 检验。偏态分布的计量资料采用 $M(Q)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-wallis 非参数检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用人年发病率计算不同血尿酸分组中胆石症的发病情况。采用 COX 风险比例模型计算连续型变量(血尿酸水平每变化一个单位和以自然对数为底转化后)对新发胆石症的风险比(hazard ratios, HR)和 95%可信区间(confidence interval, CI)。使用限制性立方样条曲线(restricted cubic spline regression, RCS)计算连续型变量与结局事件风险之间的剂量—反应关系以及 95% CI。进一步使用 COX 风险比例模型分析不同血尿酸水平对新发胆石症的 HR 和 95% CI。使用似然比检验和赤池信息量准则(akaike information criterion, AIC)计算血尿酸水平对新发胆石症模型的拟合情况。使用箱线图

显示不同性别人群中的血尿酸情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组受试者临床特征比较

4 组受试者的性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、TC、TG、超敏 C-反应蛋白、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒、体育锻炼人数比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 受试者胆石症的发病情况

97 469 例受试者总随访时间为 592 922 人年,共有新发胆石症 4 270 例,总发病率为 7.20 千人/年。其中男性总随访时间为 459 688 人年,新发胆石症共计 3 263 例,人年发病率为 7.10 千人/年;女性受试者总随访时间 133 234 人年,新发胆石症 1 003 例,人年发病率为 7.53 千人/年。Q1、Q2、Q3 和 Q4 组的人年发病率分别为 6.34 千人/年(971/153 205 $\times$ 1 000)、6.91 千人/年(1 034/149 686 $\times$ 1 000)、7.44 千人/年(1 090/146 549 $\times$ 1 000)和 8.19 千人/年(1 175/143 482 $\times$ 1 000)。

2.3 血尿酸水平对新发胆石症的影响

以单位变化的血尿酸水平代入 COX 比例风险模型分析结果表明:模型 1、2、3 显示结果比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);经对数转化后的血尿酸水平代入 COX 比例风险模型分析结果表明:模型 1、2、3 显示结果比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 4 组受试者临床特征比较

组别	例数	性别 (男性,例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
Q1 组	24 140	15 162	50 $\pm$ 11	24 $\pm$ 3	123 $\pm$ 21	82 $\pm$ 12	5.6 $\pm$ 2.0	4.8 $\pm$ 1.2
Q2 组	24 473	19 079	51 $\pm$ 12 ^a	25 $\pm$ 3 ^a	130 $\pm$ 21 ^a	83 $\pm$ 12 ^a	5.5 $\pm$ 1.7 ^a	4.9 $\pm$ 1.2 ^a
Q3 组	24 382	21 132	52 $\pm$ 13 ^{ab}	25 $\pm$ 3 ^{ab}	132 $\pm$ 21 ^{ab}	84 $\pm$ 12 ^{ab}	5.5 $\pm$ 1.6 ^{ab}	5.0 $\pm$ 1.2 ^{ab}
Q4 组	24 474	22 651	53 $\pm$ 14 ^{abc}	26 $\pm$ 3 ^{abc}	134 $\pm$ 21 ^{abc}	85 $\pm$ 12 ^{abc}	5.4 $\pm$ 1.5 ^{abc}	5.1 $\pm$ 1.2 ^{abc}
统计值		$\chi^2=7\ 624.63$	$F=279.93$	$F=961.91$	$F=330.84$	$F=271.40$	$F=38.25$	$F=353.18$
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
分组	例数	甘油三酯 [M (范围),mmol/L]	超敏 C-反应蛋白 [M (范围),mmol/L]	糖尿病(例)	高血压病 (例)	吸烟(例)	饮酒(例)	体育锻炼 (例)
Q1 组	24 140	1.14(0.81~1.63)	0.70(0.23~2.23)	2 537	9 415	4 575	2 380	2 649
Q2 组	24 473	1.20(0.86~1.76) ^a	0.71(0.28~1.98) ^a	2 287	10 124	6 918	3 649	3 288
Q3 组	24 382	1.29(0.91~1.94) ^{ab}	0.80(0.30~2.06) ^a	2 027	10 755	8 259	4 730	3 958
Q4 组	24 474	1.54(1.05~2.35) ^{abc}	1.02(0.43~2.50) ^{bc}	1 981	12 082	9 562	6 209	4 758
统计值		$H=3\ 406.30^d$	$H=912.23^d$	$\chi^2=108.15$	$\chi^2=590.49$	$\chi^2=2\ 567.07$	$\chi^2=2\ 209.21$	$\chi^2=760.15$
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

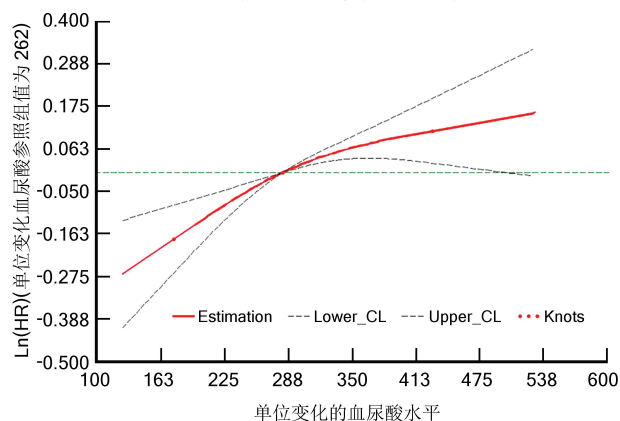
注:Q1 组为受试者血尿酸水平<232 μ mol/L;Q2 组为受试者 232 μ mol/L $\leq$ 血尿酸<282 μ mol/L;Q3 组为受试者 282 μ mol/L $\leq$ 血尿酸<338 μ mol/L;Q4 组为受试者血尿酸 $\geq$ 338 μ mol/L;^a与 Q1 组比较, $P<0.05$;^b与 Q2 组比较, $P<0.05$;^c与 Q3 组比较, $P<0.05$;^d偏态分布的计量资料,组间比较采用秩和检验

表 2 不同形式变量影响新发胆石症的 COX 比例风险模型

风险模型	b 值	标准误	Wald 值	风险比	95%可信区间	P 值
血尿酸 ^a						
模型 1	0.00	0.00	44.16	1.00	1.00~1.00	<0.05
模型 2	0.00	0.00	18.88	1.00	1.00~1.00	<0.05
模型 3	0.00	0.00	8.86	1.00	1.00~1.00	<0.05
ln 血尿酸 ^b						
模型 1	0.37	0.05	43.23	1.45	1.30~1.62	<0.05
模型 2	0.26	0.05	20.09	1.30	1.16~1.46	<0.05
模型 3	0.19	0.06	10.06	1.21	1.07~1.36	<0.05

注:^a以单位变化的连续型血尿酸水平;^bln 血尿酸;连续型血尿酸经对数转换;模型 1:单因素模型;模型 2:在模型 1 的基础上校正了年龄、性别;模型 3:在模型 2 的基础上进一步校正体质质量指数、总胆固醇、甘油三酯、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼

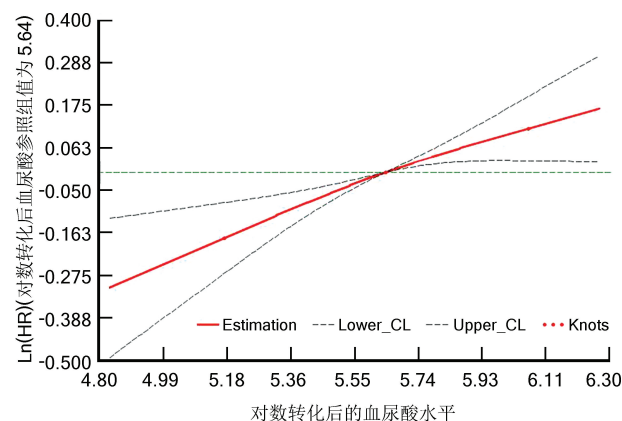
血尿酸水平与胆石症发病风险的剂量-反应关系,RCS 结果表明(取 25%、50%和 75% 3 个截点):以单位变化的血尿酸水平与胆石症发病风险呈直线关系($\chi^2 = 11.74, P < 0.05$),未见曲线效应($\chi^2 = 2.38, P > 0.05$);经对数转化后的血尿酸水平与胆石症发病风险呈直线关系($\chi^2 = 8.01, P < 0.05$),未见曲线效应($\chi^2 = 0.31, P > 0.05$),见图 1,2。



注:Estimation:风险估计值;Lower CL:置信区间下限;Upper CL:置信区间上限;Knots:截点

图 1 单位变化的血尿酸水平与胆石症发病风险的关系

血尿酸对胆石症模型拟合优度的比较,COX 比例风险模型分析结果显示:所有受试者中,校正了性别、年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险分别增加 10%、12%,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。



注:Estimation:风险估计值;Lower CL:置信区间下限;Upper CL:置信区间上限;Knots:截点

图 2 对数转化后的血尿酸水平与胆石症发病风险的关系

表 3 4 组受试者新发胆石症的 COX 比例风险模型分析

风险模型	组别	b 值	标准误	Wald 值	风险比	95%可信区间	P 值
模型 1	Q1 组			36.07	1.00		
	Q2 组	0.08	0.04	3.84	1.09	1.01~1.19	<0.05
	Q3 组	0.16	0.04	13.18	1.17	1.08~1.28	<0.05
	Q4 组	0.25	0.04	33.12	1.28	1.18~1.40	<0.05
模型 2	Q1 组			14.91	1.00		
	Q2 组	0.07	0.04	2.33	1.07	0.98~1.17	>0.05
	Q3 组	0.12	0.04	6.84	1.13	1.03~1.23	<0.05
	Q4 组	0.17	0.05	13.81	1.18	1.08~1.29	<0.05
模型 3	Q1 组			7.00	1.00		
	Q2 组	0.06	0.05	1.67	1.06	0.97~1.16	>0.05
	Q3 组	0.09	0.04	4.31	1.10	1.01~1.20	<0.05
	Q4 组	0.12	0.04	6.25	1.12	1.03~1.23	<0.05

注:Q1 组为受试者血尿酸水平<232 $\mu\text{mol/L}$;Q2 组为受试者 232 $\mu\text{mol/L}$ ≤血尿酸<282 $\mu\text{mol/L}$;Q3 组为受试者 282 $\mu\text{mol/L}$ ≤血尿酸<338 $\mu\text{mol/L}$;Q4 组为受试者血尿酸≥338 $\mu\text{mol/L}$;模型 1:单因素模型;模型 2:在模型 1 的基础上校正了年龄、性别;模型 3:在模型 2 的基础上进一步校正体质质量指数、总胆固醇、甘油三酯、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼

所有受试者建立多因素模型,将性别、年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒、体育锻炼因素共同代入模型,计算在此模型中的 -2Log L 值和AIC值,分别为92 532.39和92 550.39。而后将血尿酸代入模型,计算 -2Log L 值和AIC值分别为92 525.35和92 549.35,加入血尿酸的多因素模型与未加之前比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.04$, $P < 0.05$)。见表4。

按性别分层后不同血尿酸水平对新发胆石症的影响:血尿酸对新发胆石症的影响与性别存在交互($\chi^2 = 7.19$, $P < 0.05$),且不同性别人群的血尿酸水平差异较大,故将总人群按不同性别进行分层。在女性受试者中,校正了年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与Q1组比较,Q2组、Q3组、Q4组受试者

表4 不同COX比例风险模型的拟合优度

模型	-2Log L	AIC
多因素模型	92 532.39	92 550.39
多因素模型+血尿酸	92 525.35	92 549.35

注:多因素模型校正了性别、年龄、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒、体育锻炼; -2Log L : -2Log 似然比;AIC:赤池信息准则; -2Log L 服从 χ^2 分布,差值 >3.8 对应 $P < 0.05$,差值 >6.6 对应 $P < 0.01$,差值 >10.8 对应 $P < 0.001$

新发胆石症风险差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在男性受试者中,校正了年龄、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与Q1组比较,Q2、Q3、Q4组受试者新发胆石症风险分别增加17%、24%、30%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 不同性别受试者血尿酸水平影响新发胆石症的COX比例风险模型分析

风险模型	组别	b 值	标准误	Wald 值	风险比	95%可信区间	P 值
女性							
模型 1	Q1 组			18.93	1.00		
	Q2 组	0.07	0.09	0.51	1.07	0.89~1.30	>0.05
	Q3 组	0.18	0.09	3.91	1.20	1.01~1.44	<0.05
	Q4 组	0.35	0.09	15.71	1.43	1.20~1.70	<0.05
模型 2	Q1 组			2.06	1.00		
	Q2 组	0.06	0.09	0.43	1.07	0.88~1.28	>0.05
	Q3 组	0.12	0.09	1.66	1.13	0.94~1.35	>0.05
	Q4 组	0.11	0.09	1.47	1.12	0.93~1.34	>0.05
模型 3	Q1 组			1.51	1.00		
	Q2 组	0.06	0.09	0.38	1.06	0.88~1.28	>0.05
	Q3 组	0.11	0.09	1.37	1.15	0.93~1.34	>0.05
	Q4 组	0.08	0.09	0.91	1.09	0.91~1.31	>0.05
男性							
模型 1	Q1 组			31.25	1.00		
	Q2 组	0.14	0.05	7.14	1.15	1.04~1.27	<0.05
	Q3 组	0.20	0.05	15.50	1.22	1.11~1.35	<0.05
	Q4 组	0.27	0.05	29.41	1.31	1.19~1.45	<0.05
模型 2	Q1 组			18.19	1.00		
	Q2 组	0.13	0.05	6.25	1.14	1.03~1.26	<0.05
	Q3 组	0.17	0.05	11.18	1.19	1.07~1.31	<0.05
	Q4 组	0.20	0.05	16.43	1.23	1.11~1.35	<0.05
模型 3	Q1 组			29.51	1.00		
	Q2 组	0.15	0.05	9.16	1.17	1.06~1.30	<0.05
	Q3 组	0.22	0.05	17.95	1.24	1.12~1.37	<0.05
	Q4 组	0.26	0.05	26.85	1.30	1.18~1.44	<0.05

注:女性人群按女性血尿酸四分位数水平进行分组为:Q1组血尿酸 $<201 \mu\text{mol/L}$,Q2组 $201 \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 237 \mu\text{mol/L}$,Q3组 $237 \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 284 \mu\text{mol/L}$,Q4组血尿酸 $\geq 284 \mu\text{mol/L}$;男性人群按男性血尿酸四分位数水平进行分组为:Q1组血尿酸 $< 245 \mu\text{mol/L}$,Q2组 $245 \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 293 \mu\text{mol/L}$,Q3组 $293 \mu\text{mol/L} \leq \text{血尿酸} < 348 \mu\text{mol/L}$,Q4组血尿酸 $\geq 348 \mu\text{mol/L}$;模型1:单因素模型;模型2:在模型1的基础上校正了年龄;模型3:在模型2基础上进一步校正了体质指数、总胆固醇、甘油三酯、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼

箱线图示不同性别的血尿酸情况:在女性受试者中,以年龄每增加 10 岁进行分组,18~27 岁组、28~37 岁组、38~47 岁组、48~57 岁组、58~67 岁组、68~77 岁组、78~87 岁组、88~97 岁组,各组受试者的血尿酸水平分别为(249 ± 61) $\mu\text{mol/L}$ 、(235 ± 50) $\mu\text{mol/L}$ 、(231 ± 56) $\mu\text{mol/L}$ 、(250 ± 66) $\mu\text{mol/L}$ 、(266 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 、(281 ± 81) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 76) $\mu\text{mol/L}$ 、(379 ± 86) $\mu\text{mol/L}$;在男性受试者中,上述各年龄组的血尿酸水平分别为(310 ± 76) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 、(298 ± 74) $\mu\text{mol/L}$ 、(294 ± 74) $\mu\text{mol/L}$ 、(302 ± 78) $\mu\text{mol/L}$ 、(311 ± 80) $\mu\text{mol/L}$ 、(322 ± 80) $\mu\text{mol/L}$ 、(330 ± 75) $\mu\text{mol/L}$ 。

按年龄分层后不同血尿酸水平对胆石症发病的影响:血尿酸对新发胆石症的影响与年龄存在交互($\chi^2 = 637.12, P < 0.05$)。在青中年受试者(年龄 ≤ 60 岁)中,校正了性别、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压

病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q2 组和 Q3 组受试者新发胆石症风险未增加($P > 0.05$),而 Q4 组受试者新发胆石症风险增加($P < 0.05$);在老年受试者(年龄 > 60 岁)中,校正了性别、BMI、TC、TG、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼因素对新发胆石症的影响后,与 Q1 组比较,Q2 组受试者新发胆石症风险未增加($P > 0.05$),而 Q3、Q4 组受试者新发胆石症风险增加($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

根据美国国家健康和营养调查(NHANES)结果显示:1988—1994 年全美高尿酸血症的患病率为 3.2%,而 2007—2008 年高尿酸血症的患病率上升至 21.4%^[18]。一项涉及澳大利亚全国水平的流行病学调查结果显示:1980 年高尿酸血症的患病率与

表 6 不同年龄受试者血尿酸水平影响新发胆石症的 COX 比例风险模型分析

风险模型	组别	<i>b</i> 值	标准误	Wald 值	风险比值	95%可信区间	<i>P</i> 值
中青年							
模型 1	Q1 组			12.12	1.00		
	Q2 组	0.04	0.05	0.67	1.05	0.94~1.16	>0.05
	Q3 组	0.10	0.05	3.66	1.11	1.00~1.23	<0.05
	Q4 组	0.17	0.05	10.79	1.19	1.07~1.32	<0.05
模型 2	Q1 组			17.91	1.00		
	Q2 组	0.06	0.05	1.53	1.07	0.96~1.19	>0.05
	Q3 组	0.14	0.05	6.57	1.15	1.03~1.28	<0.05
	Q4 组	0.23	0.05	16.25	1.25	1.12~1.40	<0.05
模型 3	Q1 组			6.37	1.00		
	Q2 组	0.05	0.05	0.75	1.05	0.94~1.17	>0.05
	Q3 组	0.10	0.05	3.17	1.10	0.99~1.23	>0.05
	Q4 组	0.14	0.06	5.62	1.15	1.02~1.28	<0.05
老年							
模型 1	Q1 组			4.27	1.00		
	Q2 组	0.12	0.08	2.04	1.12	0.96~1.32	>0.05
	Q3 组	0.13	0.80	2.73	1.14	0.98~1.33	>0.05
	Q4 组	0.15	0.07	3.97	1.17	1.01~1.35	<0.05
模型 2	Q1 组			6.72	1.00		
	Q2 组	0.14	0.08	2.89	1.15	0.98~1.35	>0.05
	Q3 组	0.16	0.08	4.30	1.18	1.01~1.38	<0.05
	Q4 组	0.19	0.08	6.31	1.21	1.04~1.41	<0.05
模型 3	Q1 组			6.49	1.00		
	Q2 组	0.14	0.08	3.16	1.16	0.99~1.36	>0.05
	Q3 组	0.17	0.08	4.74	1.19	1.02~1.40	<0.05
	Q4 组	0.19	0.08	5.74	1.21	1.04~1.41	<0.05

注:Q1 组为受试者血尿酸水平 $< 232 \mu\text{mol/L}$;Q2 组为受试者 $232 \mu\text{mol/L} \leq$ 血尿酸 $< 282 \mu\text{mol/L}$;Q3 组为受试者 $282 \mu\text{mol/L} \leq$ 血尿酸 $< 338 \mu\text{mol/L}$;Q4 组为受试者血尿酸 $\geq 338 \mu\text{mol/L}$;中青年 ≤ 60 岁;老年 > 60 岁;模型 1:单因素模型;模型 2:在模型 1 的基础上校正了性别;模型 3:在模型 2 基础上进一步校正了总胆固醇、甘油三酯、体质量指数、糖尿病、高血压病、吸烟、饮酒和体育锻炼

1958 年相比升高了 17%^[19]。我国的高尿酸血症流行病学特征与西方发达国家相似。目前我国高尿酸血症患者约为 1.2 亿, 占总人口的 10%, 高尿酸血症在中老年男性和绝经后妇女中有更高的患病率, 且有逐渐向年轻化发展的趋势^[20]。血尿酸水平与代谢综合征的发生关系密切, 高水平血尿酸亦可导致肥胖症、脂代谢异常、胰岛素抵抗、糖尿病, 以上均是胆石症发病的危险因素, 但目前国内外有关血尿酸水平与胆石症发病的相关研究报道较少。

3.1 不同血尿酸水平对新发胆石症影响的 COX 比例风险模型

本研究 RCS 结果表明: 在校正其他混杂因素后, 血尿酸每增加一个单位胆石症的发病风险增加 0.1%。由于血尿酸水平差距较大, 且分布较为离散, 故将血尿酸进行对数转化, 对数转化后血尿酸每增加一个单位, 胆石症的发病风险增加 21%。无论是以单位变化的连续型变量还是对数转化后的连续型变量与胆石症的发病风险之间的剂量-反应关系都呈单向增加的直线效应。将血尿酸以四分位水平分组后带入 COX 多因素模型中, 在校正了上述相同的混杂因素后笔者发现: 与 Q1 组比较, Q3 组、Q4 组胆石症的发病风险分别增加 10% 和 12%。将血尿酸带入传统的胆石症预测模型后, 笔者发现胆石症模型的拟合程度有了明显的提升。这提示在评估人群胆石症发病风险时, 血尿酸也是一个不可忽视的因素。因为血尿酸对于胆石症的影响与性别之间存在交互, 且不同性别人群的血尿酸水平差异较大, 故将人群按性别进行分层后使用同样 COX 比例风险模型进行分析。在男性受试者中即使校正其他危险因素后, 高血尿酸水平仍然是影响胆石症发病的独立危险因素, 与 Q1 组比较, Q2 组、Q3 组、Q4 组的新发胆石症风险相应增加, 且发病风险随着血尿酸的增高而上升 ($P < 0.05$)。但在女性受试者中并未发现相似结果。箱线图显示: 与女性受试者比较, 男性受试者各年龄层分组的血尿酸平均水平均高于女性各年龄层 (88~97 岁组除外), 这可能解释为何在女性受试者中血尿酸不是胆石症发病的独立危险因素。血尿酸水平随着年龄的增加而升高, 故将人群按年龄切点进行分层。分层分析结果显示: 在校正其他胆石症相关危险因素后, 无论在中青年组亦或是老年组, 高水平的血尿酸均是影响胆石症发病的独立危险因素。

3.2 血尿酸影响胆石症发病的相关机制

目前国内外虽鲜有涉及血尿酸与胆石症发病关

系的研究报道, 但关于血尿酸与胆石症发病的传统危险因素的研究较多。Krishnan 等^[21] 在一项长达 15 年随访、涉及 5 012 例观察对象的研究中发现: 高水平的血尿酸是新发糖尿病、胰岛素抵抗的独立危险因素。Zhang 等^[22] 的研究结果表明: 血尿酸是代谢综合征的独立危险因素, 随着血尿酸水平升高, 人群满足代谢综合征的诊断标准条目也增多。Chen 等^[23] 的研究结果发现: 相对于血尿酸正常的人群, 高水平血尿酸组发生代谢综合征的风险增加 1.6 倍。血尿酸还可以增加脂肪储积, 增加脂肪肝及肥胖症的发病风险^[24-29]。Heinig 和 Johnson^[30]、Nagahama 等^[31]、Krishnan 等^[32] 分别在各自的研究中发现高水平的血尿酸与高 TC 血症及低 HDL-C 血症密切相关。以上研究结果也佐证了本研究的结论, 即高水平的血尿酸是影响胆石症发病的独立危险因素。

血尿酸对胆石症发病影响的相关机制尚不完全清楚。Nagahama 等^[31] 的研究结果表明: 高尿酸血症可以导致脂肪细胞炎症反应和氧化应激的改变。Choi 等^[33] 的研究结果表明: 高水平的血尿酸可以通过在内质网的压力下激活 SREBP-1c, 从而导致肝细胞脂肪合成, 增加脂肪储积。Hikita 等^[34] 的研究结果表明: 高水平的血尿酸与内脏脂肪积聚和全身型肥胖密切相关, 特别是与腹型肥胖的关系更为密切。而肥胖症患者胆汁中易出现胆固醇、磷脂、胆汁酸 3 者比例失调, 使胆固醇可溶性降低, 易析出形成胆固醇结晶, 形成结石^[16,35-36]。同时肥胖症的患者胆囊体积增大, 胆囊收缩运动失调, 胆囊排空障碍, 也是形成结石的原因之一^[37-40]。肥胖症、脂代谢异常可导致胆固醇合成的限速酶的活化, 增加肝胆固醇的合成, 从而造成胆汁中胆固醇的过饱和, 使其更易析出形成结石^[41-42]。

3.3 本研究的优势和局限性

本研究使用超声检查确诊新发胆石症, 克服了其他研究存在的缺陷: 尸体解剖不具有代表性; 调查问卷无法发现无症状胆囊结石。本研究的另一项优势在于样本量较大, 随访时间较长。但本研究仍存在其局限性: (1) 本研究使用超声检查, 但超声无法区分胆石的类型, 而胆固醇性结石和胆色素性结石的形成机制不尽相同。(2) 由于肝胆管结石发病率低, 本研究未将肝胆管结石与胆囊结石区分开来。(3) 本研究未探讨妊娠次数、口服避孕药、胆石症家族史等影响因素。(4) 胆石症的发生可以在随访的任意时间, 但本研究的健康体检为 2 年 1 次, 可能低估了胆石症的发病情况。

本研究结果表明:高水平的血尿酸是影响新发胆石症的独立危险因素。随着经济、生活水平的提高和饮食结构的改变,我国高尿酸血症患者逐年上升,且有年轻化的趋势。大量的流行病学和临床研究已证实血尿酸水平升高与代谢综合征、肝脏疾病、心脑血管事件、肾脏疾病等都存在密切关联。高尿酸血症愈发成为严重的社会问题。笔者团队后续研究应该深入探讨受试者高水平血尿酸情况下,病理生理的改变,为胆石症风险的评估和其他相关慢性疾病的防治提供更加准确的方案。

参考文献

- [1] Li Zhu L, Aili A, Zhang C, et al. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14942-14949. DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14942.
- [2] Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004 [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(5): 1448-1453. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.025.
- [3] Everhart JE, Khare M, Hill M, et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States [J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(3): 632-639. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70456-7.
- [4] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 376-386. DOI: 10.1053/i.gastro.2008.12.015.
- [5] Borch K, Jönsson KA, Zdzolek JM, et al. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population sample: Relations to occupation, childbirth, health status, life style, medications, and blood lipids [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33(11): 1219-1225. DOI: 10.1080/00365529850172601.
- [6] Kyriacou E, Re; Moro, et al.: Gallstone disease in high altitude Peruvian rural populations [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(8): 2320. DOI: 10.1016/S0002-9270(98)00668-6.
- [7] Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2005, 7(2): 132-140.
- [8] Kratzner W, Mason RA, Kächele V. Prevalence of gallstones in sonographic surveys worldwide [J]. *J Clin Ultrasound*, 1999, 27(1): 1-7.
- [9] Festi D, Sottili S, Colecchia A, et al. Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL) [J]. *Hepatology*, 1999, 30(4): 839-846. DOI: 10.1002/hep.510300401.
- [10] Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18 Suppl 3: 49-53.
- [11] 许国铭, 李石. 现代消化病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 1176.
- [12] Chen JY, Hsu CT, Liu JH, et al. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan [J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 83. DOI: 10.1186/1471-230X-14-83.
- [13] 刘通, 王一鸣, 司天福, 等. 累积体质量对新发胆石症的预测价值 [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(2): 188-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.02.12.
- [14] Li VK, Pulido N, Fajnwaks P, et al. Predictors of gallstone formation after bariatric surgery: a multivariate analysis of risk factors comparing gastric bypass, gastric banding, and sleeve gastrectomy [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(7): 1640-1644. DOI: 10.1007/s00464-008-0204-6.
- [15] De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample [J]. *Hepatology*, 1997, 25(4): 787-790. DOI: 10.1002/hep.510250401.
- [16] 刘通, 高海静, 王万超, 等. 代谢综合征对新发胆石症的预测价值 [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(6): 608-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.06.015.
- [17] Kono S, Shinchi K, Todoroki I, et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(4): 372-376.
- [18] Zhy Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 63(10): 3136-3141. DOI: 10.1002/art.30520.
- [19] Robinson PC, Taylor WJ, Merriman TR. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(9): 997-1007. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2012.02794.x.
- [20] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识 [J/CD]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2010, 2(3): 49-55.
- [21] Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 15, 176(2): 108-116. DOI: 10.1093/aje/kws002.
- [22] Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 419. DOI: 10.1186/1471-2458-12-419.
- [23] Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(8): 593-598. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0593.
- [24] Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation [J]. *Hypertension*, 2003, 42(4): 474-480. DOI: 10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3.
- [25] Sirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Metabolism*, 2013, 62(3): 392-399. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.013.
- [26] Lee JW, Cho YK, Ryan M, et al. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study [J]. *Gut Liver*, 2010, 4(3): 378-383. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.378.
- [27] Lonardo A, Loria P, Leonardi F, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease, A case-control study [J]. *Dig Liver Dis*, 2002, 34(3): 204-211.
- [28] 刘娜, 杜爱书, 贾静, 等. 血清鸢尾素水平与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的相关性研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(9): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.09.012.
- [29] 张秀萍, 钟诚. 血清同型半胱氨酸、糖化血红蛋白和血尿酸与

- 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(3): 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2018.03.009.
- [30] Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(12): 1059-1064. DOI: 10.3949/ccjm.73.12.1059.
- [31] Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan[J]. Hypertens Res, 2004, 27(4): 227-233. DOI: 10.1291/hyres.27.227.
- [32] Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome[J]. Hypertension, 2007, 49(2): 298-303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6.
- [33] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes[J]. Lab Invest, 2014, 94(10): 1114-1125. DOI: 10.1038/labinvest.2014.98.
- [34] Hikita M, Ohno I, Mori Y, et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution[J]. Intern Med, 2007, 46(17): 1353-1358. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0045.
- [35] Amaral JF, Thompson WR. Gallbladder disease in the morbidly obese[J]. Am J Surg, 1985, 149(4): 551-557. DOI: 10.1016/s0002-9610(85)80055-6.
- [36] Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people[J]. Gastroenterology, 1990, 98(4): 1000-1007. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90025-v.
- [37] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, et al. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men 1-3[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(1): 38-44. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.38.
- [38] Thijs C, Knipschild P. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a meta-analysis[J]. Am J Public Health, 1993, 83(8): 1113-1120. DOI: 10.2105/ajph.83.8.1113.
- [39] 刘冰, 尚培中. 成人胆囊运动障碍的诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 896-899. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.043.
- [40] 杨波, 侯永志, 王翔飞, 等. 西藏高原地区胆囊结石危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(4): 789-794. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.04.019.
- [41] Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study[J]. Hepatology, 1987, 7(5): 913-917. DOI: 10.1002/hep.1840070520.
- [42] 王强, 张显勇, 鄢晓林. 血脂水平与胆囊结石患者胆囊切除术后风险及疼痛的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1961-1965. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.022.

(收稿日期: 2018-10-12)

本文引用格式

魏珪臣, 陶明, 梁明杨, 等. 血尿酸水平对新发胆石症的预测价值(附 97 469 例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(12): 1193-1203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.12.010.

Wei Yaochen, Tao Ming, Liang Mingyang, et al. Predictive value of serum uric acid on new-onset cholelithiasis (a report of 97 469 cases)[J]. Chin J Dig Surg, 2018, 17(12): 1193-1203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.12.010.

《中华消化外科杂志》微信公众平台更新上线

《中华消化外科杂志》微信公众平台将本着高效、便捷、低耗服务消化外科同道为宗旨, 及时发布《中华消化外科杂志》每期刊发文稿, 第一时间更新消化外科领域学术动态。

《中华消化外科杂志》微信公众平台主要包括以下栏目和内容:

微 官 网: 本刊概览: 每期快报 过往期刊 指南共识

学术动态: 编委风采 最新资讯 精华转载

投稿指南: 关于本刊 稿约通则

每期快报: 介绍本刊最新内容提要, 引领读者快速了解当期重点

过往期刊: 提供本刊 2007—2018 年每期目次及 PDF 全文免费阅读

指南共识: 提供本刊近年来刊登的指南与共识(含解读)PDF 全文免费阅读

编委风采: 介绍本刊编委基本情况及研究方向, 搭建与专家沟通交流的桥梁

最新资讯: 及时提供本刊最新消息, 反映本刊发展动态

精华转载: 转载各大医学网站的精华信息

关于本刊: 介绍本刊概况

稿约通则: 介绍本刊稿件要求



本刊微信



本刊网站