

胆石症危险因素流行病学研究

庄 勋 李立明

胆石症是常见病,发生于胆囊、肝内胆管和胆总管,其患病率因种族、遗传、地理、饮食等因素而不同。流行病学研究表明,近年胆石症患者急剧增加,每十年增加约 2 倍。美国胆石症患者 2 260 万人,占全国总人口的 10%;德国胆石症患者占 10%~15%。我国 1989 年的调查资料显示,胆石症的总检出率为 6.6%,不同地区的检出率在 3%~11% 之间。随着我国人们生活水平的提高,饮食结构的改变,胆石症(尤其是胆固醇结石)的发生率将会迅速上升。

胆石症,又被称为“4F 症”,即 fat(肥胖),fertile(多产次),female(女性),forty(四十岁),意为该病多见于具有上述特征的人群。这种结论最初仅是临床印象,后为更多的流行病学研究所证实。关于胆石症的危险因素,国内外学者已作了大量的研究工作,现将各种危险因素归纳如下。

一、个体因素

年龄是胆石症的危险因素,随年龄增加,胆石症的患病率升高^[1-3]。日本 Okinawa 地区全人群现况调查显示^[6],19 岁以下的居民,无胆石症患者。胆石症多见于成年人和高龄组,Einarsson 认为^[4],这是由于年龄与胆汁中胆固醇饱和度正相关,与胆酸合成及胆酸池的大小负相关。个别地区的研究发现^[5],胆石症的高发年龄是 30~39 岁。

女性的患病率高于男性,尽管由于地区差异以及调查对象的年龄分布不一致,性别患病率各不相同,但所得结论一致。如,日本男女患病率之比为:1.0 1.7(>20 岁);美国为 1.0 3.5(20~74);波兰 1.0 1.3(16~70)。我国^[7]胆囊结石的男女比例约为 1:2。胆石症以女性为多,可能与其特有的生理因素有关。妊娠、多孕次引起胆囊排空功能的改变是胆石症多见于女性的主要原因。

体质指数(BMI)是反应肥胖的一个常用指标。BMI=体重 kg/身高 m²,一般 BMI≥25 定义为肥胖,BMI≥23 为超重。肥胖与胆石症的关系比较明确,

在女性中尤为突出^[2,8],男性与肥胖的关系则不明显^[11]。肥胖者胆囊的收缩性发生改变是导致危险性增加的主要因素。

体重变化是影响胆石形成的又一因素。美国的调查显示^[8]:18 岁后,体重增加 7~9kg,RR=1.6(95%CI 1.1~2.3),体重下降 4kg 或者更多则可能降低患病的危险。相反的观点认为^[9],体重下降(尤其是肥胖者)或下降速度较快,将会增加胆石形成的危险。

其它,如社会地位、受教育程度、婚姻状况等与胆石的关系不确定。天津^[10]研究发现:城市居民患病率高于农村,干部、知识分子的患病率高于农民。

二、胆石症家族史

胆石症家族史是公认的胆石症危险因素。Gilat^[12]报道,有阳性家族史者,患病危险增加 1 倍。Leoci 等^[15]的病例对照研究发现,子女有胆石症的 OR 值为 2.9(95%CI 1.2~8.0),姐妹有胆石症的 OR 值为 2.4(95%CI 1.05~5.63),兄弟有胆石症的 OR 值为 2.9(95%CI 0.6~14.6),与配偶的胆石症史无关。Sarin^[13]发现,胆石症患者的一级亲属的家庭患病率较对照组高,OR 为 4.5(95%CI 2.4~8.5),且女性患者居多。但 Misicagna^[16]等的前瞻群组研究认为,家族胆石病史与胆石症无相关性。

三、行为因素

加拿大的研究显示^[5],体育锻炼可以降低患胆囊疾病的危险性;限制活动,是胆石症的危险因素。日本^[11]的研究认为:如果锻炼频率过于频繁(>4 次/周),其患病比值比(OR)有升高趋势。其它文献报道,体育锻炼与胆石症无关。

吸烟与胆石症的关系不确定。Jorgensen 认为^[8],胆石症的患病率随吸烟量的增加轻度上升,个别研究报道,吸烟对胆石症有保护作用。吸烟与胆石症的关联与吸烟量有关。小鼠的动物试验观察到^[17]:与对照组和高剂量组相比,低剂量组可以使胆酸的分泌增加,并对粘液性产物有直接负作用。在其它的研究中^[18],均未发现吸烟与胆石的形成有

关。

多数研究^[2,8]认为, 饮酒是胆石症的保护因素。适量的酒精(40g/天)摄入可以引起胆固醇指数降低, 同时使高密度脂蛋白的含量上升^[19]; 但如果酒精摄入过量(> 50g/天), 导致肝脏损伤, 可降低阿扑脂蛋白 AI 和 AII 的浓度, 导致胆石形成。其它也有文献报道, 饮酒摄入与胆石症无关。

一般认为, 餐次、饮食规律与胆石症无直接关联, 其间接相关的原因是由于空腹时间较长^[18]。Capron^[20]研究发现, 有夜间空腹行为的妇女, 胆囊结石的患病率偏高。因为空腹导致胆酸分泌量下降, 而胆固醇的分泌没有变化, 结果引起胆汁成石指数升高。同样的道理, 如果通过控制饮食来降低体重, 则可以增加胆囊结石的发生率。

四、饮食因素

素食者明显是低暴露人群, 减少蔬菜纤维的摄入与胆囊结石的形成有关^[21], 推测蔬菜中的高纤维有保护作用。高纤维饮食在非洲黑人中很普遍, 他们的胆石患病率极低。但在南非的研究, 没有得出相似的结论。

另据报道^[22], 高糖、动物脂肪、油炸食品、过量食油及高能量饮食与胆石的形成有关。钙的摄入与胆石症负相关, 钙离子通过阻止肠道回流胆汁的重吸收而改变胆汁成分, 使胆石形成概率降低。但又有研究认为^[5], 低钙、低能量饮食是妇女胆石症的危险因素。豆类与胆石症的关联在不同的研究中得到的结论不一致, 推测可能是由于豆类的种子和荚菜在胆石的形成中有相反的作用。

五、女性生理、生育

月经周期及初潮年龄与胆石症的关联不确定。许多文献报道^[1,2], 绝经妇女, 患胆石症的危险性增加。雌酮是绝经后妇女体内主要的雌激素, 它可提高胆汁中胆固醇的饱和度, 促使胆石的形成。

怀孕会增加患病危险, 且大多数结石发生于孕后第二、第三个月。首次怀孕年龄与胆石症无关。研究发现^[23], 与未孕者相比, 孕 1 次及 1 次以上者的 OR 值为 1.2(90% CI 1.02~1.36); 随怀孕次数增多, 患病危险性增加^[1]。认为妊娠妇女胆汁中的胆固醇饱和指数随妊娠周数的延长而增加。此外, 妊娠时, 胆囊张力降低, 致使胆汁淤积, 形成胆石。另有研究认为, 怀孕、孕次与胆石症的关系不明确。

高产次是胆石症的高危因素。美国研究报道, 妇女生育 4 次以上, OR 值为 2.0(95% CI 1.3~3.2)。意大利研究发现, 分娩 5 次以上, OR 值为 2.9

(95% CI 1.1~7.3)。有些文献报道^[2], 控制了血脂和肥胖两因素后, 产次多与胆石症的关联无显著性。

口服避孕药与胆石症的关联不确定。哈佛医学院从 1989 年开始, 进行了一次为期两年的大规模前瞻性研究^[8]。研究发现, 从未服用避孕药的妇女, 患胆石病的危险性没有增加, 在过去 10 年中或更长时间内有服药史的和当时避孕药的使用者, 危险性略有增加(RR = 1.2, 95% CI 0.9~1.6)。使用口服避孕药, 使胆汁中胆固醇的饱和度略有上升, 胆汁酸水平下降, 但胆囊的功能、容量、收缩后的残留量以及最大排空比例没有明显改变。

六、与胆石症有关的疾病

文献报道^[14], 肝硬化患者的胆石症患病率高于非肝硬化患者。由于观察对象的年龄、性别及肝硬化的病因不同, 肝硬化病人的胆石症患病率一般在 17.4%~59% 之间。研究认为, 肝硬化的病因不是影响胆石形成的重要因素, 但肝硬化的严重程度与胆石的形成有关, 失代偿期肝硬化病人, 胆石症的患病率显著高于代偿期肝硬化病人。

肝硬化患者易患胆石症的原因有: 溶血使胆红素的剩余产物与分泌物增多; 胆汁中胆盐与胆固醇分泌物的产生和转运减少; 胆汁酸性物淤积并发生反应, 甚至高浓度粘液性分泌物与稀薄分泌物在胆囊粘膜中互相交换。

糖尿病人的胆石患病率也明显高于对照^[1], 认为糖尿病引起胆石症的原因有: 糖尿病患者的胆汁中, 胆固醇高度饱和, 而其胆囊张力低使胆囊空腹容量较大, 食用高脂饮食或直接灌注缩胆囊素(CCK)后, 糖尿病患者胆汁的排出量减少, 以上因素均易促使胆石的形成。但也有文献报道^[11,14], 糖尿病与胆石症无关。

胃切除术后, 患者容易并发胆石症, 研究认为, 可能由于胃切除术损伤了迷走神经幽门支和/或肝支, 导致胆囊张力下降, 胆汁淤积; 其次, 毕 II 式吻合术后, CCK 的释放受到影响, 胆囊排空障碍; 其三, 胃大部切除术后, 胃酸分泌减少, 十二指肠内低酸, 使胆道逆行感染的机会增加, 促使胆石的形成。

大多数结石含有胆固醇成分, 且胆固醇饱和指数与血脂有关。因此, 常讨论血脂与胆石症的关系。有文献报道^[24], 胆石症患者的总胆固醇和低密度脂蛋白浓度较低, 而高密度脂蛋白、甘油三酯浓度与健康者无差异。另有文献报道^[3], 高脂血症与胆石症无关, 某些结石(尤其是胆固醇结石)表现为轻度或中度的高胆固醇水平, 可能是由于各种原因引起胆

汁淤积和滞留,使肝脏产生的大量胆固醇排泄障碍而反流入血,导致血清总胆固醇浓度增高。

其它疾病:脊柱损伤、镰刀细胞病、Crohn's 病、溃疡性结肠炎、心绞痛或心肌梗塞、消化性溃疡、冠心病等与胆石症的关系均有报道。

参 考 文 献

- GREPCO. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. *Am J Epidemiol*, 1984, 119: 796- 805.
- Maurer KR, JE Everhart, WC Knowler, et al. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States. *Am J Epidemiol*, 1990, 131: 836- 844.
- Nomura H, S Kashiwagi, J Hayashi, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol*, 1988, 128: 598- 605.
- Einarsson K, Nilsell K, Lejfd B, et al. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med*, 1985, 313: 277- 282.
- Williams CN, Johnston JL. Prevalence of gallstones and risk factors in Caucasian women in a rural Canadian community. *Can Med Assoc J*, 1980, 122: 664- 668.
- Nomura H, S Kashiwagi, J Hayashi, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol*, 1988, 128: 598- 605.
- 唐振铎, 巫协宁. 见江绍基主编. 临床肝胆系病学. 第 1 版. 上海科学技术出版社, 1992.
- Francine Grodsein, Graham A Colditz, David J Hunter, et al. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet Gynecol*, 1994, 84: 207- 214.
- Satmpfer MJ, Maclure KM, Colditz, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55: 652- 658.
- 黄耀权. 天津自然人群胆石发病率普查与胆石症易患因素的研究. *天津医药*, 1991, 1: 20- 23.
- S Kono, K Shinchi, I Todoroki, et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose, exercise, alcohol use, and smoking. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30: 372- 376.
- T Gilat, C Feldman, Z Halpern, et al. An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology*, 1983, 84: 242- 246.
- Shiv K Sarin, Vir S Negi, Richa Dewan, et al. High family prevalence of gallstones in the first - degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*, 1995, 22: 138- 141.
- Del Olmo JA, Garcia F, Serra MA, et al. Prevalence and incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32: 1061- 1065.
- Leoci C, Chiloiro M, Guerra V, et al. Genetic epidemiology of cholelithiasis. A case- control study of a population. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 1991, 37: 35- 39.
- Misciagna G, Libi C, Guerra V, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 8: 585- 593.
- Rhodes M, Zijlstra F, Bradburn M, et al. Effect of nicotine on gallbladder bile. *Can J Gastroenterol*, 1994, 8: 333- 338.
- W Kratzer, V Kachele, RA Mason, et al. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32: 953- 958.
- Fornari F, Imberti D, Squillante MM, et al. Incidence of gallstone disease in a population of patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 1994, 20: 797- 801.
- Yang H, Petersen GM, Roth MP, et al. Risk factors for gallstone formation during rapid loss of weight. *Dig Dis Sci*, 1992, 37: 912- 918.
- Jorgensen T, Jorgensen LM. Gallstones and diet in a Danish population. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24: 821- 826.
- Miernab CJ, Smeets FW, Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle- aged men. A 25 - year follow - up study (the Zutphen Study). *Ann Epidemiol*, 1994, 4: 248- 254.
- Thijs C, Knipschild P, Leffers P. Pregnancy and gallstone disease: an empiric demonstration of the importance of specification of risk periods. *Am J Epidemiol*, 1991, 134: 186- 195.
- Shinchi K, Kono S, Honjo S, et al. Serum lipids and gallstone disease. A study of self - defense officials in Japan. *Ann Epidemiol*, 1993, 3: 614- 618.

(收稿: 1998- 12- 22 修回: 1999- 01- 04)