

内脏脂肪指数介导血浆动脉粥样硬化指数与胆结石之间的关系探讨：一项基于5865名人群的横断面研究

赵然¹, 赵文廷², 卢秉久³, 郑佳连^{3*}, 孙竟然⁴

¹辽宁中医药大学第一临床学院, 辽宁沈阳 110847; ²邯郸市第一医院中西医结合科, 河北邯郸 056000; ³辽宁中医药大学附属医院肝病科, 辽宁沈阳 110033; ⁴辽宁中医药大学附属医院科研处, 辽宁沈阳 110033

[中图分类号] R575.6+2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1523.2025.0827

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 赵然, 赵文廷, 卢秉久, 等. 内脏脂肪指数介导血浆动脉粥样硬化指数与胆结石之间的关系探讨: 一项基于5865名人群的横断面研究[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 178-187.

[收稿日期] 2024-10-04 [录用日期] 2025-06-11 [上线日期] 2025-08-27

[摘要] **目的** 探讨血浆动脉粥样硬化指数(AIP)与胆结石之间的相关性, 并评估内脏脂肪指数(VAI)在其中的中介作用。**方法** 基于美国国家健康与营养调查(NHANES)2017—2020年数据, 纳入年龄≥20岁的受试者, 收集年龄、性别、种族/民族等基线资料。根据研究对象是否患有胆结石分为胆结石组($n=627$)与无胆结石组($n=5238$)。以AIP为暴露变量, 按四分位数分组($Q_1\sim Q_4$), 评估其与胆结石的关联; VAI被纳入中介变量分析。采用多变量logistic回归模型分析AIP与胆结石发生风险之间的关系, 采用多元线性回归模型评估AIP与VAI的相关性, 并进行亚组分析、交互作用检验、限制性三次样条(RCS)分析及中介效应分析, 探讨AIP与胆结石发生风险的关系及VAI的潜在中介效应。**结果** 共纳入5865名符合条件的研究对象, 其中627例为自我报告胆结石患者, 患病率为10.7%。AIP按四分位数分组后, 胆结石患病率呈递增趋势, Q_1 至 Q_4 组分别为7.1%、10.0%、12.7%、13.0%($P<0.001$)。多变量logistic回归分析结果显示, AIP升高与胆结石发生风险呈明显正相关(完全调整模型 $OR=1.81$, 95%CI 1.33~2.44, $P=0.0001$), Q_4 组较 Q_1 组胆结石发生风险增加76%; VAI与胆结石发生风险呈正相关($OR=1.03$, 95%CI 1.00~1.06, $P=0.0421$)。多元线性回归结果提示AIP与VAI之间存在稳定的正相关关系($\beta=6.29$, $P<0.0001$), 且随AIP四分位数升高而递增($P<0.0001$)。亚组分析发现, 该关联在女性、60岁以下、非墨西哥裔美国人及高中以上学历人群中更为显著, 且性别存在交互作用($P_{交互}=0.0418$)。RCS分析显示, AIP与胆结石发生风险间存在非线性关系, 拐点为0.37, 拐点前风险随AIP升高明显上升。中介效应分析显示, VAI可能在AIP与胆结石发生风险之间发挥一定作用, 但未达到统计学显著性($P=0.134$)。**结论** AIP与胆结石发生风险之间存在显著的非线性正相关关系。尽管VAI与AIP高度相关, 且与胆结石发生风险存在关联, 但本研究中VAI作为中介变量的作用未达到统计学显著, 提示其在AIP影响胆结石发生风险路径中的中介效应尚不明确。

[关键词] 胆结石; 血浆动脉粥样硬化指数; 内脏脂肪指数; 全国健康与营养调查; 横断面研究

Visceral adiposity index mediates the relationship between atherogenic index of plasma and gallstones: a cross-sectional study based on 5865 individuals

Zhao Ran¹, Zhao Wen-Ting², Lu Bing-Jiu³, Zheng Jia-Lian^{3*}, Sun Jing-Ran⁴

¹The First Clinical School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

²Department of Integrative Medicine, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056000, China

³Department of Hepatology, ⁴Research Department, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110033, China

*Corresponding author, E-mail: zhengjialian841025@163.com

This work was supported by the National Famous Elderly Chinese Medicine Experts Inheritance Workshop Construction Project

[基金项目] 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 辽宁省教育厅科学技术研究项目(L202015); 辽宁省自然科学基金资助计划(2019-MS-231)

[作者简介] 赵然, 博士研究生, 主要从事中西医结合治疗肝病方面的研究

[通信作者] 郑佳连, E-mail: zhengjialian841025@163.com

(National TCM Human Education Letter [2022] No. 75), the Scientific and Technological Research Project of Liaoning Provincial Department of Education (L202015), and the Liaoning Provincial Natural Science Foundation Funding Program (2019-MS-231)

[Abstract] Objective To investigate the correlation between the atherogenic index of plasma (AIP) and gallstones and to assess the potential mediating role of the visceral adiposity index (VAI) in this association. **Methods** Based on data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2017-2020, participants aged ≥ 20 years were enrolled. Baseline data, including age, gender, ethnicity/race, and other variables, were collected. Participants were divided into gallstone group ($n=627$) and non-gallstone group ($n=5238$) based on whether they had gallstones. AIP, as the exposure variable, was grouped into quartiles (Q_1 - Q_4) to assess its association with gallstones; VAI was included in the mediation analysis. A multivariate logistic regression model was used to analyze the association between AIP and the risk of gallstone. A multiple linear regression model was employed to assess the correlation between AIP and VAI. Subgroup analysis, interaction tests, restrictive cubic spline (RCS) analysis, and mediation effect analysis were conducted to explore the AIP-gallstone relationship and the potential mediating effect of VAI. **Results** A total of 5865 eligible participants were included, of whom 627 self-reported gallstones, resulting in a prevalence of 10.7%. When AIP was grouped by quartiles, the prevalence of gallstones showed an increasing trend, with rates of 7.1%, 10.0%, 12.7%, and 13.0% in Q_1 to Q_4 groups, respectively ($P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis revealed that higher AIP was significantly positively associated with an increased risk of gallstones (fully adjusted model: $OR=1.81$, 95%CI 1.33-2.44, $P=0.0001$); the risk in Q_4 group was 76% higher than that in Q_1 group. VAI was also positively associated with gallstone risk ($OR=1.03$, 95%CI 1.00-1.06, $P=0.0421$). Multivariate linear regression indicated a stable positive correlation between AIP and VAI ($\beta=6.29$, $P<0.0001$), which increased with rising AIP quartiles ($P<0.0001$). Subgroup analyses revealed that this association was more pronounced in females, individuals under 60 years of age, non-Mexican Americans, and those with a high school education or higher, with an interaction effect observed for gender ($P_{interaction}=0.0418$). RCS analysis indicated a nonlinear relationship between AIP and gallstone risk, with an inflection point at 0.37, where risk increased significantly with rising AIP prior to the inflection point. Mediation analysis suggested that VAI might play a role in the association between AIP and gallstone risk, but no significant mediating effect was observed ($P=0.134$). **Conclusions** A significant nonlinear positive correlation exists between AIP and the risk of gallstones. Although VAI is highly correlated with AIP and is associated with gallstone risk, its role as a mediator was not statistically significant in this study, suggesting that its mediating effect in the pathway from AIP to gallstone risk remains unclear.

[Key words] gallstones; atherogenic index of plasma; visceral adiposity index; NHANES; cross-sectional study

胆结石是一种常见的慢性疾病，全球有5%~25%的成年人受到影响，且其发病率呈上升趋势，严重影响人们的生活质量并加重社会医疗负担^[1-3]。因此，识别新的风险评估工具并探索有效的预防策略，对于降低胆结石的发病风险具有重要的公共卫生意义。近年来，脂质代谢紊乱在胆结石发生发展中的作用日益受到重视。脂肪组织异常堆积或功能障碍尤其是内脏脂肪，与2型糖尿病、高血压、心血管疾病等代谢性疾病密切相关，被认为是胆结石的重要危险因素^[4-7]。相较于传统的体重指数(body mass index, BMI)，近年来提出的多种新型肥胖评估指标，如身体圆度指数(body roundness index, BRI)和体重调整后腰围指数(weight-adjusted waist index, WWI)，在反映中心性肥胖方面更具敏感性，已被证实与胆结石发病风险呈正相关^[8-11]。而内脏脂肪指数(visceral adiposity index, VAI)作为一种整合身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、甘油三酯(triglyceride, TG)及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)计算而得的复合指标，被广泛用于间接评估内脏脂肪功能状态，具有操作简便、临床适用性强等优势^[12]。现有研究发现，VAI不仅与代谢综合征、糖尿病和心血管疾

病密切相关，也与胆结石的发生和发病年龄呈明显相关性^[13]。除VAI外，血浆动脉粥样硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)也被认为是反映脂质代谢异常的有效标志物。AIP由TG与HDL-C之比的对数转换计算而得，早期用于评估动脉粥样硬化和心血管疾病的发生风险^[14-15]。研究发现，AIP与脂蛋白粒径、胆固醇酯化速率及残余脂蛋白血症呈正相关，较传统单项脂质指标更能反映血脂异常的致病潜力^[16]。AIP不仅与心血管疾病的发生密切相关，还可能与高血压、糖尿病肾病等多种代谢性疾病和胆结石发生存在关联^[17-18]。

尽管已有部分横断面研究基于美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库探讨了AIP和VAI与胆结石之间的关联性，并提示二者作为脂质代谢异常评估工具在疾病预测中具有一定的潜力，但关于AIP与胆结石之间是否存在直接相关性，以及VAI在其中可能发挥的中介作用，尚缺乏系统性分析与深入探讨^[9,17,19]。基于此，本研究利用NHANES 2017—2020年的样本数据，分析AIP与胆结石的相关性，并探索VAI在此关联中的中介效应，以为胆结石的风险评估与干预策略提供新的理论支持与实践依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源和研究对象 基于NHANES 2017—2020年公开数据库,采用分层-多阶段-基于概率的复杂抽样设计,通过家庭访谈、现场体检和实验室检查相结合的方式,系统评估美国成人的健康及营养状况^[20]。所有调查方案经美国国家卫生统计中心(National Center for Health Statistics, NCHS)伦理审查委员会批准(Protocol#2018-01),且每位参与者均签署了知情同意书^[21]。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 岁;(2)提供胆结石、TG、HDL-C、WC、BMI等关键变量;(3)完整填写教育程度、婚姻状况、吸烟状况、饮食、慢性病等潜在混杂因素。排除标准:妊娠。最后根据是否患有胆结石,将研究对象分为胆结石组与无胆结石组。

1.2 基线资料收集 收集参与者的年龄、性别、种族/民族、TG、HDL-C、WC、BMI、教育程度、婚姻状况、家庭收入贫困比(poverty income ratio, PIR)、吸烟状况、高血压、糖尿病、哮喘、冠心病、肝脏疾病、癌症、高脂血症、饮食状况及患胆结石情况等指标。

1.3 主要变量

1.3.1 胆结石(结局变量) 根据问卷调查中“医生是否曾诊断过您患有胆结石?”的回答来确定是否存在胆结石。依据回答“是”或“否”确定胆结石的存在与否。

1.3.2 AIP(暴露变量) $AIP = \log_{10}(TG/HDL-C)$ ^[22]。其中TG与HDL-C单位均为mmol/L。本研究中将AIP按四分位数分组($Q_1 \sim Q_4$ 组)。其中 Q_1 组为 $-0.9590 \leq AIP < -0.2260$ 者, Q_2 组为 $-0.2260 \leq AIP < -0.0246$ 者, Q_3 组为 $-0.0246 \leq AIP < 0.2007$ 者, Q_4 组为 $0.2007 \leq AIP < 1.6400$ 者。

1.3.3 VAI(中介变量) 男性 $VAI = WC / [39.68 + (1.88 \times BMI)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$; 女性 $VAI = WC / [36.58 + (1.89 \times BMI)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL)$ 。其中WC单位为cm, BMI单位为 kg/m^2 , TG和HDL-C单位均为mmol/L。

1.4 协变量 协变量涉及年龄(岁)、性别(男性/女性)、种族(墨西哥裔美国人、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/与伴侣同居、单身)、PIR、吸烟状况[基于问卷SMQ020(Smoked at least 100 cigarettes in life)—一生中至少吸过100支香烟,回答“是”的参与者被视为吸烟者]、现有医疗状况(基于糖尿病、高血压、高胆固醇血症、哮喘、心脏病、肝脏疾病、癌症病史问卷,回答“是”的参与者被确定为患有这些疾病)和饮食因素(如碳水

化合物、蛋白质、脂肪、膳食纤维和水的摄入量),以研究其对AIP与胆结石之间关系的潜在影响。在2017—2020年,每位参与者进行了24h的饮食数据审查,本研究使用两次数据的平均消耗量,如第2天的饮食数据缺失,则使用第1天的饮食数据。

1.5 研究方法

1.5.1 多重共线性评估 为避免协变量之间存在多重共线性干扰,采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)和容差(tolerance)进行评估。其中, $VIF \geq 10$ 定义为存在严重多重共线性^[22]。除碳水化合物摄入量外,其他所有协变量的VIF均 < 5 ,故在后续分析中剔除碳水化合物摄入量。

1.5.2 多变量回归分析 为探讨AIP与胆结石之间的关联性,采用多变量logistic回归模型进行分析。按AIP分为4个相等的部分($Q_1 \sim Q_4$),以 Q_1 为基准组,共构建3个模型:模型1为非调整模型,仅评估AIP与胆结石发生风险的关联;模型2调整人口统计学协变量,包括性别、年龄、种族、教育程度和婚姻状况;模型3在模型2基础上进一步调整PIR、吸烟状况、饮食因素(蛋白质、脂肪、膳食纤维、水的摄入量)及并发症情况。统计结果以优势比(OR)及其95%置信区间(CI)表示。

1.5.3 AIP与VAI的相关性分析 采用多元线性回归模型分析AIP与VAI之间的相关性,分别建立3种调整水平的模型,计算回归系数(β)及其95%CI。

1.5.4 亚组分析与交互作用检验 按性别、年龄、种族、教育程度等变量分层,探讨AIP与胆结石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。

1.5.5 非线性关系分析 采用限制性三次样条(restricted cubic spline, RCS)模型,评估AIP与胆结石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。

1.5.6 中介效应分析 为进一步探讨AIP与胆结石关系的潜在机制,采用中介效应模型评估VAI在其中的介导作用。定义AIP为暴露变量、胆结石为结局变量、VAI为中介变量,采用广义线性模型(probit链接函数)建立路径模型,控制所有混杂变量(性别、年龄、种族、教育程度、婚姻状况、PIR、吸烟、并发症、饮食因素等)。使用非参数Bootstrap法(1000次重复抽样)估计总效应、直接效应、间接效应及中介比例。

1.6 统计学处理 采用EmpowerStats软件(版本2.0)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 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检

验；分类变量以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。均为双侧检验，显著性水平设定为 $P<0.05$ 。

2 结 果

2.1 基线特征 15 560名初始参与者中，排除未提供胆结石诊断信息6350名，孕妇86名，教育程度或婚姻状况缺失21名，TG($n=1333$)、HDL-C($n=4$)、WC($n=354$)或BMI($n=18$)数据缺失1709名，以及哮喘、心脏病、肝脏疾病、癌症、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟或饮食信息不全1529名，最终纳入5865名符合条件的研究对象(附图1)，年龄(57.6 ± 15.6)岁，其中627名被诊断为胆结石，胆结石的总

体患病率为10.7%。胆结石组患者年龄，女性、非西班牙裔白人、吸烟以及合并高血压、高脂血症、糖尿病、哮喘、冠心病、肝脏疾病和癌症的比例均明显高于无胆结石组($P<0.05$)。而胆结石组与无胆结石组在教育程度、婚姻状况和PIR方面差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步观察代谢指标发现，胆结石组的AIP和VAI均明显高于无胆结石组($P<0.001$)。在营养摄入方面，胆结石组每日蛋白质摄入量、脂肪摄入量和膳食纤维摄入量均明显低于无胆结石组($P<0.05$)，但两组水摄入量差异无统计学意义($P=0.527$)(表1)。

表1 胆结石组与无胆结石组的基线特征

Tab.1 Baseline characteristics of the gallstones group vs. the non-gallstones group

项目	无胆结石组($n=5238$)	胆结石组($n=627$)	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	49.9 \pm 17.0	57.6 \pm 15.6	<0.001
性别[例(%)]			<0.001
男	2657(50.7)	176(28.1)	
女	2581(49.3)	451(71.9)	
种族/民族[例(%)]			<0.001
墨西哥裔美国人	597(11.4)	77(12.3)	
非西班牙裔白人	1876(35.8)	286(45.6)	
非西班牙裔黑人	1450(27.7)	124(19.8)	
其他种族	1315(25.1)	140(22.3)	
教育程度[例(%)]			0.427
高中以下	832(15.9)	93(14.8)	
高中	1220(23.3)	160(25.5)	
高中以上	3186(60.8)	374(59.7)	
婚姻状况[例(%)]			0.263
已婚/与伴侣同居	3061(58.4)	381(60.8)	
单身	2177(41.6)	246(39.2)	
PIR[例(%)]			0.380
<2	1989(38.0)	252(40.2)	
≥ 2	2651(50.6)	313(49.9)	
不清楚	598(11.4)	62(9.9)	
吸烟状况[例(%)]			0.014
是	2178(41.6)	293(46.7)	
否	3060(58.4)	334(53.3)	
高血压[例(%)]			<0.001
是	1917(36.6)	340(54.2)	
否	3321(63.4)	287(45.8)	
糖尿病[例(%)]			<0.001
是	697(13.3)	155(24.7)	
否	4541(86.7)	472(75.3)	
哮喘[例(%)]			<0.001
是	814(15.5)	130(20.7)	
否	4424(84.5)	497(79.3)	

(续表)

项目	无胆结石组(n=5238)	胆结石组(n=627)	P
冠心病[例(%)]			<0.001
是	209(4.0)	56(8.9)	
否	5029(96.0)	571(91.1)	
肝脏疾病[例(%)]			<0.001
是	235(4.5)	58(9.3)	
否	5003(95.5)	569(90.8)	
癌症[例(%)]			<0.001
是	504(9.6)	111(17.7)	
否	4734(90.4)	516(82.3)	
高脂血症[例(%)]			<0.001
是	3404(65.0)	315(50.2)	
否	1834(35.0)	312(49.8)	
AIP[M(Q ₁ , Q ₃)]	-0.03(-0.23, 0.19)	0.05(-0.14, 0.25)	<0.001
VAI[M(Q ₁ , Q ₃)]	1.56(0.96, 2.59)	2.02(1.34, 3.23)	<0.001
蛋白摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	73.52(55.39, 95.98)	65.55(49.82, 87.02)	<0.001
脂肪摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	77.42(55.56, 105.23)	73.51(53.75, 98.05)	0.014
膳食纤维摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	14.60(9.95, 20.60)	13.70(9.20, 19.20)	<0.001
水摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	957.75(442.50, 1620.00)	887.25(420.00, 1552.50)	0.527

PIR. 家庭收入贫困比; AIP. 血浆动脉粥样硬化指数; VAI. 内脏脂肪指数

根据研究对象AIP的四分位数,将研究对象分为Q₁-Q₄组。各组间在人口学特征、健康状况及营养摄入等方面差异有统计学意义(P<0.05,表2)。随着AIP的升高,胆结石患病率逐渐上升,分别为Q₁组7.1%、Q₂组10.0%、Q₃组12.7%、Q₄组13.0%,组间差异有统计学意义(P<0.001),提示AIP可能与胆结石发生风险升高密切相关。在人口学特征方面,Q₄组男性比例(63.3%)明显增高,而女性比例(36.7%)相应下降(P<0.001);年龄亦随AIP升高而增加[Q₁组为(47.5±17.8)岁,Q₄组为(51.8±15.8)岁](P<0.001)。在种族分布方面,墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人比例随AIP升高而增高,但非西班牙裔黑人比例随AIP升

高而下降(P<0.001)。在社会经济状况方面,AIP较高组中高中以下学历及已婚/与伴侣同居者比例更高(P<0.001)。PIR在各组间分布差异无统计学意义(P=0.241)。在生活方式与健康状况方面,吸烟者比例随AIP升高而下降(P<0.001),但高血压、糖尿病、冠心病、肝脏疾病及高脂血症的比例均随AIP升高而明显增高(P<0.001)。哮喘和癌症患者比例在各组间差异无统计学意义(P=0.435、0.181)。在营养摄入方面,蛋白摄入量、膳食纤维摄入量和饮水量在各组间差异有统计学意义(P<0.05),而脂肪摄入量在各组间差异无统计学意义(P=0.265)。另外,AIP与VAI呈明显正相关趋势(Q₁中位数为0.72,Q₄为3.82,P<0.001)。

表2 美国国家健康与营养调查(NHANES)数据库2017-2020年不同AIP的研究人群的基线特征

Tab.2 Baseline characteristics of the study population according to AIP in NHANES 2017-2020

项目	Q ₁ 组(n=1466)	Q ₂ 组(n=1466)	Q ₃ 组(n=1466)	Q ₄ 组(n=1467)	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	47.5±17.8	50.8±17.2	52.7±16.9	51.8±15.8	<0.001
性别[例(%)]					<0.001
男	557(38.0)	617(42.1)	730(49.8)	929(63.3)	
女	909(62.0)	849(57.9)	736(50.2)	538(36.7)	
种族/民族[例(%)]					<0.001
墨西哥裔美国人	103(7.0)	159(10.9)	180(12.3)	232(15.8)	
非西班牙裔白人	482(32.9)	515(35.1)	563(38.4)	602(41.0)	
非西班牙裔黑人	572(39.0)	459(31.3)	344(23.5)	199(13.6)	
其他种族	309(21.1)	333(22.7)	379(25.9)	434(29.6)	

(续表)

项目	Q ₁ 组(n=1466)	Q ₂ 组(n=1466)	Q ₃ 组(n=1466)	Q ₄ 组(n=1467)	P
教育程度[例(%)]					<0.001
高中以下	166(11.3)	213(14.5)	249(17.0)	297(20.3)	
高中	326(22.2)	337(23.0)	360(24.6)	357(24.3)	
高中以上	974(66.4)	916(62.5)	857(58.5)	813(55.4)	
婚姻状况[例(%)]					<0.001
已婚/与伴侣同居	780(53.2)	805(54.9)	889(60.6)	968(66.0)	
单身	686(46.8)	661(45.1)	577(39.4)	499(34.0)	
PIR[例(%)]					0.241
<2	524(35.7)	574(39.2)	564(38.5)	579(39.5)	
≥2	772(52.7)	737(50.3)	722(49.3)	733(50.0)	
不清楚	170(11.6)	155(10.6)	180(12.3)	155(10.6)	
吸烟状况[例(%)]					<0.001
是	924(63.0)	896(61.1)	816(55.7)	758(51.7)	
否	542(37.0)	570(38.9)	650(44.3)	709(48.3)	
高血压[例(%)]					<0.001
是	425(29.0)	530(36.2)	618(42.2)	684(46.6)	
否	1041(71.0)	936(63.9)	848(57.8)	783(53.4)	
糖尿病[例(%)]					<0.001
是	93(6.3)	161(11.0)	253(17.3)	345(23.5)	
否	1373(93.7)	1305(89.0)	1213(82.7)	1122(76.5)	
哮喘[例(%)]					0.435
是	246(16.8)	249(17.0)	223(15.2)	226(15.4)	
否	1220(83.2)	1217(83.0)	1243(84.8)	1241(84.6)	
冠心病[例(%)]					<0.001
是	39(2.7)	54(3.7)	76(5.2)	96(6.5)	
否	1427(97.3)	1412(96.3)	1390(94.8)	1371(93.5)	
肝脏疾病[例(%)]					<0.001
是	39(2.7)	74(5.1)	85(5.8)	95(6.5)	
否	1427(97.3)	1392(95.0)	1381(94.2)	1372(93.5)	
癌症[例(%)]					0.181
是	138(9.4)	145(9.9)	161(11.0)	171(11.7)	
否	1328(90.6)	1321(90.1)	1305(89.0)	1296(88.3)	
高脂血症[例(%)]					<0.001
是	361(24.6)	485(33.1)	586(40.0)	714(48.7)	
否	1105(75.4)	981(66.9)	880(60.0)	753(51.3)	
胆结石[例(%)]					<0.001
是	104(7.1)	146(10.0)	186(12.7)	191(13.0)	
否	1362(92.9)	1320(90.0)	1280(87.3)	1276(87.0)	
VAI[M(Q ₁ , Q ₃)]	0.72(0.56, 0.89)	1.28(1.08, 1.54)	2.03(1.69, 2.41)	3.82(3.04, 5.19)	<0.001
蛋白摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	71.36(54.77, 93.92)	70.06(52.97, 91.05)	73.20(54.54, 94.82)	76.31(56.61, 98.88)	<0.001
脂肪摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	77.01(56.04, 105.65)	75.27(53.61, 101.96)	77.41(54.56, 102.88)	78.22(56.26, 106.41)	0.265
膳食纤维摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	14.20(9.80, 20.25)	13.95(9.30, 19.30)	14.20(9.90, 20.33)	15.45(10.50, 22.05)	<0.001
水摄入量[g, M(Q ₁ , Q ₃)]	960.00(479.63, 1599.94)	921.00(433.50, 1605.00)	892.50(397.50, 1545.00)	987.00(465.00, 1720.50)	0.028

PIR. 家庭收入贫困比; AIP. 血浆动脉粥样硬化指数; VAI. 内脏脂肪指数

2.2 多变量逻辑回归分析

2.2.1 AIP、VAI与胆结石发生风险之间的关系

AIP、VAI与胆结石发生风险之间的关系均通过多变量逻辑回归分析进行评估, 结果如表3所示。在未

调整任何协变量的原始模型(模型1)中, AIP与胆结石发生风险之间呈明显正相关($OR=1.87$, $95\%CI$ 1.46~2.41, $P<0.0001$); 在模型2中, 调整性别、年龄、种族、教育程度和婚姻状况后, 该关联依然稳健且具有统计学意义($OR=2.41$, $95\%CI$ 1.81~3.19, $P<0.0001$); 在进一步调整PIR、吸烟状况、饮食因素(蛋白质、脂肪、膳食纤维和水的摄入量)及并发症等变量的模型3中, AIP与胆结石发生风险之间的相关性仍然显著($OR=1.81$, $95\%CI$ 1.33~2.44, $P=0.0001$), 表明AIP每升高一个单位, 胆结石的发生风险增加81%。当AIP被划分为四分位数($Q_1\sim Q_4$)进行趋势性分析时, 其与胆结石发生风险之间的正相关性仍然显著($P<0.0001$)。在模型3中, 与 Q_1 组相比, Q_4 组胆结石的发生风险增加76%。

VAI与胆结石发生风险之间亦存在明显正相关关系。在模型3中, 调整全部协变量后, VAI每增加一个单位, 胆结石的发生风险增加3%($OR=1.03$, $95\%CI$ 1.00~1.06, $P=0.0421$)。

2.2.2 AIP与VAI之间的相关性 AIP与VAI之间的相关性分析结果如表3所示。在未调整任何协变量的原始模型(模型1)中, AIP与VAI呈明显正相关($\beta=6.00$, $95\%CI$ 5.87~6.13, $P<0.0001$)。在模型2中对性别、年龄、种族、教育程度和婚姻状况进行调整后, 该相关

性依然显著($\beta=6.32$, $95\%CI$ 6.19~6.45, $P<0.0001$)。在进一步调整PIR、吸烟状况、饮食因素(蛋白质、脂肪、膳食纤维、水的摄入量)及并发症等变量的模型3中, AIP与VAI之间仍维持稳定且明显的正相关性($\beta=6.29$, $95\%CI$ 6.15~6.42, $P<0.0001$)。

进一步按AIP四分位数分组分析发现, 在模型3中, 与 Q_1 组相比, Q_3 组($\beta=1.33$, $95\%CI$ 1.19~1.47, $P<0.0001$)和 Q_4 组($\beta=4.03$, $95\%CI$ 3.89~4.18, $P<0.0001$)的VAI明显升高, 且呈现随AIP升高而逐渐升高的趋势。 Q_2 组的VAI虽较 Q_1 组略有升高($\beta=0.56$, $95\%CI$ 0.42~0.70, $P<0.0001$), 但幅度较小。AIP四分位数与VAI之间具有高度显著的线性关系($P_{趋势性检验}<0.0001$)。

2.3 亚组分析和交互作用检验 为评估AIP与胆结石发生风险之间关联的稳健性, 并探索其在人群亚组中的潜在差异, 本研究进行了亚组分析, 结果如表4所示。在女性、60岁以下、除墨西哥裔美国人外的其他种族人、高中以上学历的参与者亚组中, AIP与胆结石发生风险之间的关联更为明显($P<0.05$)。值得注意的是, 在性别分层中交互作用项的 P 值为0.0418, 提示AIP与胆结石发生风险之间的关联在不同性别间存在显著的交互作用; 而在年龄、种族和教育程度等其余亚组中, 交互作用项 $P>0.05$ ($P_{交互}>0.05$), 表明这些人群特征对AIP与胆结石发生

表3 AIP、VAI与胆结石发生风险的多变量回归分析结果以及AIP与VAI的相关性

Tab.3 Multivariate regression analysis of AIP, VAI and gallstones and the correlation between AIP and VAI

变量	模型1		模型2		模型3	
	OR或 β (95%CI)	P	OR或 β (95%CI)	P	OR或 β (95%CI)	P
AIP与胆结石发生风险的关系						
AIP(连续变量)	1.87(1.46~2.41)	<0.0001	2.41(1.81~3.19)	<0.0001	1.81(1.33~2.44)	0.0001
AIP(四分位数)						
Q_1	Ref.		Ref.		Ref.	
Q_2	1.45(1.11~1.88)	0.0057	1.39(1.06~1.82)	0.0156	1.29(0.98~1.69)	0.0676
Q_3	1.90(1.48~2.45)	<0.0001	1.84(1.41~2.38)	<0.0001	1.58(1.21~2.06)	0.0008
Q_4	1.96(1.53~2.52)	<0.0001	2.21(1.70~2.89)	<0.0001	1.76(1.33~2.32)	<0.0001
$P_{趋势性检验}$	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
VAI与胆结石发生风险的关系						
	1.06(1.03~1.09)	<0.0001	1.06(1.03~1.09)	0.0001	1.03(1.00~1.06)	0.0421
AIP与VAI的相关性						
AIP(连续变量)	6.00(5.87~6.13)	<0.0001	6.32(6.19~6.45)	<0.0001	6.29(6.15~6.42)	<0.0001
AIP(四分位数)						
Q_1	Ref.		Ref.		Ref.	
Q_2	0.59(0.45~0.72)	<0.0001	0.59(0.45~0.73)	<0.0001	0.56(0.42~0.70)	<0.0001
Q_3	1.36(1.22~1.50)	<0.0001	1.40(1.26~1.54)	<0.0001	1.33(1.19~1.47)	<0.0001
Q_4	4.05(3.91~4.19)	<0.0001	4.16(4.02~4.31)	<0.0001	4.03(3.89~4.18)	<0.0001
$P_{趋势性检验}$	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

AIP. 血浆动脉粥样硬化指数; VAI. 内脏脂肪指数; PIR. 家庭收入贫困比; Ref. 参照; 模型1未对协变量进行调整; 模型2对性别、年龄、种族、教育程度和婚姻状况进行了调整; 模型3在模型2基础上对PIR、高血压、吸烟、哮喘、冠心病、肝脏疾病、癌症、糖尿病、高胆固醇血症、蛋白质摄入量、膳食纤维摄入量、脂肪摄入量和水摄入量进行了调整

表4 AIP与胆结石发生风险的亚组分析结果

Tab.4 Subgroups analysis for the associations between AIP and the risk of gallstones

组别	模型1		模型2		$P_{交互}$
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	
按性别分组					0.0418
男	1.72(1.10~2.69)	0.0173	1.22(0.75~1.99)	0.4322	
女	3.70(2.63~5.20)	<0.0001	2.26(1.56~3.28)	<0.0001	
按年龄分组					0.3784
<60岁	1.90(1.35~2.67)	0.0002	1.97(1.34~2.90)	0.0005	
≥60岁	1.76(1.19~2.62)	0.0051	1.53(0.99~2.38)	0.0563	
按种族分组					0.4135
墨西哥裔美国人	0.92(0.44~1.94)	0.8368	1.05(0.45~2.43)	0.9075	
非西班牙裔白人	1.86(1.25~2.75)	0.0020	1.71(1.11~2.64)	0.0160	
非西班牙裔黑人	2.19(1.19~4.04)	0.0117	1.95(1.00~3.79)	0.0499	
其他种族	1.86(1.11~3.11)	0.0188	2.44(1.37~4.33)	0.0023	
按教育程度分组					0.1646
高中以下	1.17(0.61~2.25)	0.6429	1.01(0.49~2.10)	0.9688	
高中	1.91(1.14~3.19)	0.0138	1.64(0.92~2.95)	0.0945	
高中以上	2.14(1.54~2.97)	<0.0001	2.17(1.49~3.15)	<0.0001	

AIP. 血浆动脉粥样硬化指数

风险关系的修饰作用不显著,提示AIP与胆结石发生风险的正相关关系在不同人群中整体上具有一致性和稳定性,但性别可能对该关系存在一定的调节作用。

2.4 AIP与胆结石发生风险关系的非线性分析 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,AIP与胆结石发生风险之间存在显著非线性关联(非线性 $P<0.001$)。随后采用两阶段线性回归模型探讨阈值效应,结果确定AIP的拐点为0.37。当 $AIP<0.37$ 时,AIP与胆结石发生风险呈明显正相关($OR=1.81$, 95%CI 1.33~2.44);而当 $AIP\geq 0.37$ 时,该关联强度明显减弱,曲线趋于平缓,提示0.37为潜在的临界值。

2.5 中介效应分析 中介效应分析结果显示,AIP与胆结石发生风险之间存在明显正相关关系(总效应 $OR=0.0245$, 95%CI 0.0132~0.0358, $P<0.0001$),且该关联主要由直接效应驱动($OR=0.0340$, 95%CI 0.0157~0.0603, $P<0.0001$)。尽管VAI在路径中介方向上符合假设,但其间接效应未达统计学差异($OR=-0.0095$, 95%CI -0.0381~0.0024, $P=0.134$),中介比例为 $OR=-0.39$ (95%CI -1.70~1.12),提示VAI在AIP与胆结石关联中的介导作用缺乏统计学支持,且可能存在轻度抑制效应。

3 讨论

基于NHANES 2017—2020年的数据,本研究系统评估了AIP与胆结石发生风险之间的关联,并深

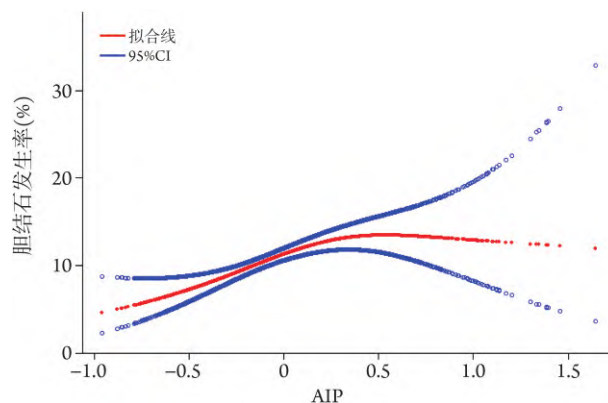


图1 AIP与胆结石发生风险之间的关系

Fig.1 Relationship between AIP and the risk of gallstones

红线表示平滑曲线拟合,蓝线范围表示拟合的95%置信区间。该曲线调整了性别、年龄、种族、教育程度、婚姻状况、PIR、高血压、吸烟、哮喘、冠心病、肝脏疾病、癌症、糖尿病、高胆固醇血症、蛋白质摄入量、膳食纤维摄入量、总脂肪摄入量和水摄入量。AIP. 血浆动脉粥样硬化指数

入探讨了VAI的中介作用。在5865名研究对象中,胆结石患病率为10.7%,提示胆结石在美国成年人群中仍为常见问题。

在基线特征分析中,胆结石组人群年龄明显偏高,且女性比例更高,符合既往关于胆结石女性高发的流行病学特征,其机制可能涉及性激素水平、妊娠史、年龄相关代谢变化及生活方式等多重因素^[23]。此外,非西班牙裔白人在胆结石组中的比例较高,提示种族背景可能影响患病风险,或与该族群的饮食习惯及代谢状态存在一定关联。高血压、

糖尿病、冠心病、肝脏疾病等代谢综合征相关并发症在胆结石组中均显著富集,反映出更高的代谢异常负担,进一步支持胆结石的发生与代谢紊乱密切相关。然而,高脂血症在无胆结石人群中比例更高,提示其可能并非胆结石的独立危险因素,或存在其他混杂因素影响其关联方向。

在多变量回归分析中,AIP对胆结石发生风险具有稳健的预测效能。在全面调整混杂因素后,AIP每升高一个单位,胆结石发生风险增加81%,提示其为潜在的危险因素。按四分位数分析, Q_4 组较 Q_1 组的患病风险明显增高且呈剂量-反应趋势。此外,RCS曲线和两阶段线性回归均显示AIP与胆结石发生风险呈非线性关系,在AIP=0.37处出现拐点,此后风险增速减缓,提示当个体AIP接近或超过0.37时,应提高警惕并尽早开展相应筛查和干预。这一发现为识别高危人群提供了量化依据,或可辅助制定个体化胆结石预防策略。

与AIP类似,VAI与胆结石发生风险也呈正相关。VAI每增加一个单位,胆结石发生风险增加约3%,提示内脏脂肪堆积或功能紊乱可促进胆结石形成。VAI作为反映脂肪分布异常的指标,能够补充AIP在脂质代谢异常评估中的不足。此外,中介效应分析显示,VAI在AIP与胆结石发生风险之间起部分中介作用,提示血脂异常通过促进内脏脂肪功能失调,进一步增加胆结石发生风险。从代谢机制角度看,内脏脂肪功能失调可通过多种路径促进胆固醇性胆结石的形成。一方面,内脏脂肪过度堆积可引起胰岛素抵抗,进而激活激素敏感性脂肪酶,致大量游离脂肪酸(FFA)释放入血,经门静脉运送至肝脏后促进极低密度脂蛋白(VLDL)合成与分泌,致使TG水平升高、载脂蛋白A1合成受抑及HDL-C水平下降,从而提高AIP^[24-26]。另一方面,内脏脂肪功能失调还可通过影响胆汁合成与分泌,加速胆固醇性胆结石的形成。脂肪组织分泌的促炎因子可诱导肝细胞胆固醇外排功能紊乱,增加胆固醇向胆汁的分泌,进而造成胆固醇过饱和。另外,血浆中过多的TG及FFA可在肝细胞内被转化为胆固醇并通过胆汁分泌途径进入胆囊,使胆汁胆固醇/胆汁酸比值失衡、胆汁饱和度升高,为胆固醇晶体成核奠定基础^[27]。与此同时,增多的内脏脂肪细胞及浸润的巨噬细胞会分泌肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6和单核细胞趋化蛋白-1等促炎因子,这些炎性介质可通过下调法尼醇X受体等核受体的转录活性,抑制胆汁酸合成限速酶(CYP7A1)的表达,降低胆汁酸生成,并减弱胆汁对胆固醇的乳化能力^[28]。此外,肥胖相关的自主神经功能失衡及瘦素水平升高,可能抑制胆囊对缩胆囊素诱导的收缩反应,延长胆汁在

胆囊内的滞留时间,从而进一步促进胆固醇晶体的成核与聚集^[29]。

本研究的亚组分析中,在女性、60岁以下及非墨西哥裔美国人群中观察到AIP与胆结石发生风险之间的关联更强,提示AIP在这些人群中可能具有更高的相对预测价值,胆结石的流行病学特征与代谢风险因子的作用效应可能在不同人群中呈现不同模式。交互作用检验未显示统计学显著性,提示AIP与胆结石之间的正相关在总体人群中具有一定的一致性和稳健性。综上,本研究提示了高风险人群的基本特征,也指出AIP作用在部分亚群体中的增强趋势,有助于今后精准识别胆结石高危个体。

本研究的横断面设计和自我报告数据存在因果推断和信息偏倚的局限,且未纳入部分潜在混杂因素,但其优势在于创新性地揭示了AIP与胆结石患病率之间的显著非线性正相关关系,并提示VAI可能在其中发挥一定的中介作用,尽管该作用未达到统计学显著。未来可基于这些发现,构建融合AIP、VAI及年龄、性别、BMI等传统危险因素的多变量风险预测模型,并通过ROC曲线和决策曲线分析评估其早期筛查性能。在临床实践中,对于AIP接近或超过0.37且VAI偏高的个体,应结合血脂与WC进行风险分层并优先安排胆囊超声检查;对高AIP及(或)高VAI人群,则可通过低脂高纤饮食、规律运动、胰岛素敏感性改善和必要药物[如他汀类、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 激动剂(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α 激动剂)或钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2抑制剂)]干预来降低代谢风险;术后若AIP和VAI持续升高,应加强随访和代谢管理以减少复发。此外,可在前瞻性临床研究中验证干预策略的有效性与安全性,并结合机器学习技术,整合多种代谢参数,开发动态监测与预测胆结石进展的多维模型,以实现精准预防和个体化管理。

综上所述,本研究结果表明,胆结石易感性在AIP升高者中更为显著,虽然初步提示AIP可能通过VAI间接影响胆结石发生,但本研究中的中介效应未达到统计学显著,可能与横断面设计、中介路径效应较弱或其他混杂因素有关。未来研究可进一步探索更具代表性的内脏脂肪指标(如CT测量脂肪量、胰岛素抵抗指数等)是否在AIP与胆结石之间存在更明确的中介通路。

【附加材料】

附图1见 <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1523.2025.0827FJ>。
请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Parra-Landazury NM, Cordova-Gallardo J, Méndez-Sánchez N. Obesity and gallstones[J]. *Visc Med*, 2021, 37(5): 394-402.
- [2] 洗锐, 刘茜, 刘晓娜, 等. 胆囊结石与小肠细菌过度生长的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(1): 28-34.
- [3] Wang X, Yu W, Jiang G, *et al*. Global epidemiology of gallstones in the 21st century: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(8): 1586-1595.
- [4] Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, *et al*. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 42(16): 1595-1605.
- [5] Gao C, Li Y, Ren X, *et al*. Association between relative fat mass and gallstones: a cross-sectional study based on NHANES 2017-2020[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1554659.
- [6] Wei C, Zhang G. Association between body roundness index (BRI) and gallstones: results of the 2017-2020 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 192.
- [7] 刘静, 孔祥清. 内脏脂肪相关心血管代谢性疾病的风险筛查与干预管理[J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(11): 910-912.
- [8] Thomas DM, Bredlau C, Bosity-Westphal A, *et al*. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(11): 2264-2271.
- [9] Zhang G, Ding Z, Yang J, *et al*. Higher visceral adiposity index was associated with an elevated prevalence of gallstones and an earlier age at first gallstone surgery in US adults: the results are based on a cross-sectional study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1189553.
- [10] 王琦, 姜玲玉, 刘向荣. 体质量调整腰围指数在肥胖相关疾病风险预测及评估中应用的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(3): 848-854.
- [11] Qing G, Tu J, He H, *et al*. Visceral adiposity index (VAI) association with suicidal ideation among U. S. adults: a cross-sectional study using NHANES 2005-2018 data[J]. *Eat Weight Disord*, 2025, 30(1): 45.
- [12] Jung JY, Ryoo JH, Oh CM, *et al*. Visceral adiposity index and longitudinal risk of incident metabolic syndrome: Korean genome and epidemiology study (KoGES)[J]. *Endocr J*, 2020, 67(1): 45-52.
- [13] Dobiášová M, Fröhlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER_{HDL})[J]. *Clin Biochem*, 2001, 34(7): 583-588.
- [14] Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, *et al*. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(5): 285-294.
- [15] Abbara S, Blanke P, Maroules CD, *et al*. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: a report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(6): 435-449.
- [16] Nakazato R, Shalev A, Doh JH, *et al*. Aggregate plaque volume by coronary computed tomography angiography is superior and incremental to luminal narrowing for diagnosis of ischemic lesions of intermediate stenosis severity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(5): 460-467.
- [17] Du W, Wang Y, Song C, *et al*. Diabetes mellitus mediates the relationship between atherogenic index of plasma and gallstones: a population-based cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 2024(17): 317-332.
- [18] Chen TC, Clark J, Riddles MK, *et al*. National Health and Nutrition Examination Survey, 2015-2018: sample design and estimation procedures[J]. *Vital Health Stat 2*, 2020, (184): 1-35.
- [19] Yang S, Song J, Yang Z, *et al*. Association between Atherogenic index of plasma and gallstones in the United States adults: a cross-sectional analysis of NHANES 2017-2020[J]. *Prev Med Rep*, 2025, 50: 102972.
- [20] Cao Q, Zhang J, Hao X, *et al*. The association between testosterone and serum soluble klotho in the females: evidence from the NHANES database[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1335611.
- [21] Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem-Rezaian M, *et al*. Atherogenic index of plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2015, 29(1): 240.
- [22] Liu M, Zhang Z, Zhou C, *et al*. Predicted fat mass and lean mass in relation to all-cause and cause-specific mortality[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(2): 1064-1075.
- [23] Ding GJ, Jiang W, Lyu JQ, *et al*. Menopausal characteristics and hormone replacement therapy in relation to long-term risk of cholecystectomy in women[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1446271.
- [24] Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, *et al*. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2932-2939.
- [25] Wang HH, Portincasa P, Liu M, *et al*. Effects of biliary phospholipids on cholesterol crystallization and growth in gallstone formation[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(3): 743-768.
- [26] Liu F, Chen S, Li X, *et al*. Obesity-induced hepatic steatosis is partly mediated by visceral fat accumulation in subjects with overweight/obesity: a cross-sectional study[J]. *Obes Facts*, 2023, 16(2): 164-172.
- [27] Zhang C, Dai W, Yang S, *et al*. Resistance to cholesterol gallstone disease: hepatic cholesterol metabolism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(4): 912-923.
- [28] Koshiol J, Castro F, Kemp TJ, *et al*. Association of inflammatory and other immune markers with gallbladder cancer: results from two independent case-control studies[J]. *Cytokine*, 2016, 83(5): 217-225.
- [29] Jin CG, Jiang FR, Zhang J, *et al*. Role of osteopontin in diet-induced brown gallstone formation in rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(9): 1093-1100.

(责任编辑: 纪方方)