

血糖控制与胆囊结石发病风险的关联性研究

杨红^{1,2}, 徐逸婷^{1,2}, 王欣^{1,2}, 于文倩^{1,2}, 李鸿钰^{1,2}, 何梦琳^{1,2}, 罗菁^{1,2}, 白轩^{1,2}, 张翠华^{1,2}, 陈梓洁^{1,2},
江果恒^{1,2}, 江奕^{1,2}, 王新^{1,2}

1. 四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院流行病与卫生统计学系, 四川 成都 610041;

2. 主动健康与食品营养安全四川省重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 本研究拟探索血糖控制水平与胆囊结石发病风险之间的关联性。 **方法** 利用英国生物银行(UK Biobank, UKB)截止 2023 年的纵向队列数据及重庆市开州区某医院 2013—2017 年参加健康体检人群的队列数据, 采用 Cox 比例风险模型分别在两中心队列中探讨空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)和血红蛋白糖化指数(hemoglobin glycation index, HGI)与胆囊结石发病风险之间的关联性, 并利用 meta 分析方法将两中心研究结果进行整合。此外, 在重庆市开州区某医院中进一步采用轨迹分析法探讨空腹血糖、GHb 和 HGI 变化轨迹与胆囊结石发病风险的关联性。 **结果** UKB 和重庆市开州区某医院队列数据的 meta 汇总结果显示, 空腹血糖每升高 1 个单位及 1 个标准差, 胆囊结石发病风险的 HR 分别为 1.061(95%CI: 1.054 ~ 1.068)和 1.076(95%CI: 1.067 ~ 1.085)。与空腹血糖 <6.10 mmol/L 人群相比, 6.10 ~ <7.0 mmol/L 人群(pooled HR=1.151, 95%CI: 1.095 ~ 1.210)和 ≥7.0 mmol/L 人群(pooled HR=1.398, 95%CI: 1.336 ~ 1.463)的胆囊结石发病风险均升高。与 GHb <5.7% 人群相比, 5.7% ~ <6.5% 人群(pooled HR=1.044, 95%CI: 1.013 ~ 1.076)和 ≥6.5% 人群(pooled HR=1.187, 95%CI: 1.123 ~ 1.255)的胆囊结石发病风险均升高。此外, 结果显示, 在低水平组中 HGI 每增加 1 个单位及 1 个标准差, 胆囊结石的发病风险 HR 分别为 0.689(95%CI: 0.570 ~ 0.834)和 0.911(95%CI: 0.868 ~ 0.955); 在中水平组中胆囊结石的 HR 分别为 0.737(95%CI: 0.562 ~ 0.967)和 0.962(95%CI: 0.930 ~ 0.995); 在高水平组中胆囊结石的 HR 分别为 1.067(95%CI: 1.006 ~ 1.131)和 1.028(95%CI: 1.003 ~ 1.054)。轨迹分析结果显示, 与高水平 HGI 轨迹组相比, 低水平 HGI 轨迹组胆囊结石发病风险降低(HR=0.187, 95%CI: 0.047 ~ 0.743)。而空腹血糖和 GHb 不同轨迹组与胆囊结石发病风险未达到显著水平。 **结论** 血糖控制水平与胆囊结石发病风险存在关联性, 血糖控制不佳会明显增加胆囊结石的发病概率。在未来临床实践中, 应重视血糖的规范化管理, 通过科学调控血糖水平, 为降低胆囊结石发病风险提供有效防控手段。

关键词: 血糖控制; 胆囊结石; 队列研究; 轨迹分析

中图分类号: R575.62; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2026)15-2689-10

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202511273

Association between glycemic control indices and the risk of gallstone disease

YANG Hong*, XU Yi-ting, WANG Xin, YU Wen-qian, LI Hong-yu, HE Meng-lin, LUO Jing, BAI Xuan, ZHANG Cui-hua,
CHEN Zi-jie, JIANG Guo-heng, JIANG Yi, WANG Xin

*Department of Epidemiology and Biostatistics, West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** This study aims to investigate the association between blood glucose control level and the risk of developing gallstone disease (GSD). **Methods** Longitudinal cohort data from the UK Biobank (UKB) through 2023 and cohort data from individuals who underwent health examinations at a hospital in Kaizhou District, Chongqing, between 2013 and 2017 were used. Cox proportional hazards models were applied separately in the two cohorts to investigate the associations of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (GHb), and the hemoglobin glycation index (HGI) with the risk of incident GSD, and the results from the two cohorts were pooled using meta-analysis. In addition, trajectory analysis was

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81903398); 四川天府峨眉计划青年人才项目(川峨眉第 1841 号); 四川省自然科学基金项目(2026NSF-SC0589, 2023NSFSC1927); 四川省科学技术厅中央引导地方科技发展专项项目(No.2023ZYD0097); 四川省卫生健康委员会普及应用项目(川健研 2025-2401); 四川省医学会医学科研项目和青年创新项目(S20250024); 四川省医疗卫生与健康促进会科研项目(KY2025SJ0029); 临床营养工作高质量发展研究项目(2025-3-Y-15); 成都市医学科研项目(2025129)

作者简介: 杨红(2002—), 女, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学

通信作者: 王新, E-mail: wangxinmarine@126.com

conducted in the Kaizhou hospital cohort to examine the associations of FBG, GHb, and HGI trajectories with the risk of incident GSD. **Results** Meta-analysis integrating data from the UK Biobank and the Kaizhou cohort showed that each 1-unit increase in FBG was associated with an *HR* of 1.061 (95% *CI*: 1.054–1.068) for GSD, and each 1-standard deviation (*SD*) increase in FBG was associated with an *HR* of 1.076 (95% *CI*: 1.067–1.085). Compared to individuals with FBG <6.10 mmol/L, those with FBG between 6.10–<7.0 mmol/L (pooled *HR*=1.151, 95% *CI*: 1.095–1.210) and those with FBG $\geq$ 7.0 mmol/L (pooled *HR*=1.398, 95% *CI*: 1.336–1.463) had increased GSD risk. Similarly, compared to individuals with GHb <5.7%, those with GHb between 5.7%–<6.5% (pooled *HR*=1.044, 95% *CI*: 1.013–1.076) and those with GHb $\geq$ 6.5% (pooled *HR*=1.187, 95% *CI*: 1.123–1.255) also showed elevated GSD risk. In the low-HGI group, each 1-unit increase in HGI was associated with an *HR* of 0.689 (95% *CI*: 0.570–0.834) for GSD, and each 1-*SD* increase was associated with an *HR* of 0.911 (95% *CI*: 0.868–0.955). In the medium-HGI group, the corresponding *HR*s were 0.737 (95% *CI*: 0.562–0.967) per 1-unit increase and 0.962 (95% *CI*: 0.930–0.995) per 1-*SD* increase. In the high-HGI group, each 1-unit increase in HGI was associated with an *HR* of 1.067 (95% *CI*: 1.006–1.131), and each 1-*SD* increase was associated with an *HR* of 1.028 (95% *CI*: 1.003–1.054). Trajectory analysis revealed that compared to the high-level HGI trajectory group, the low-level HGI trajectory group had a lower risk of GSD (*HR*=0.187, 95% *CI*: 0.047–0.743). However, the association between different trajectory groups of FBG and GHb and the risk of GSD did not reach a significant level. **Conclusion** There is a correlation between blood glucose control level and the risk of GSD. Poor blood glucose control will significantly increase the incidence probability of GSD. In future clinical practice, emphasis should be placed on the standardized management of blood glucose. Scientific regulation of blood glucose levels may provide an effective means of reducing the risk of incident GSD.

Keywords: Glycemic control; Gallstone disease; Cohort study; Trajectory analysis

胆囊结石是最常见的消化系统疾病之一,近年来发病率逐渐上升,其患病人数约占全球人口的 6.1%,给社会带来严重的疾病及经济负担^[1]。多项研究证实血糖代谢水平与胆囊结石的发病风险密切相关^[2-7],但多聚焦于中国人群的单中心或多中心分析,且仅针对单一血糖指标展开探讨^[2-3],或依托国外大型数据库围绕胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及肥胖相关指标进行研究^[5-7],目前仍缺乏结合国内外队列、纳入多维度血糖控制指标并兼顾其动态变化的综合分析。

临床上常采用空腹血糖和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)来评估血糖代谢水平^[8-9]。但某些因素如遗传变异、红细胞存活率、血红蛋白糖基化速率等,可能影响 GHb 反映个体差异的能力,使其数值可持续偏离基于平均血糖水平的理论预测值^[10]。血红蛋白糖化指数(hemoglobin glycation index, HGI)可量化这种偏差,揭示个体在血红蛋白糖化过程中的特异性差异^[11]。本研究基于英国生物银行(UK Biobank, UKB)大规模人群队列和重庆市开州区某医院健康体检人群队列数据,探究此三项血糖控制指标及其动态变化与胆囊结石发病风险的潜在关联。

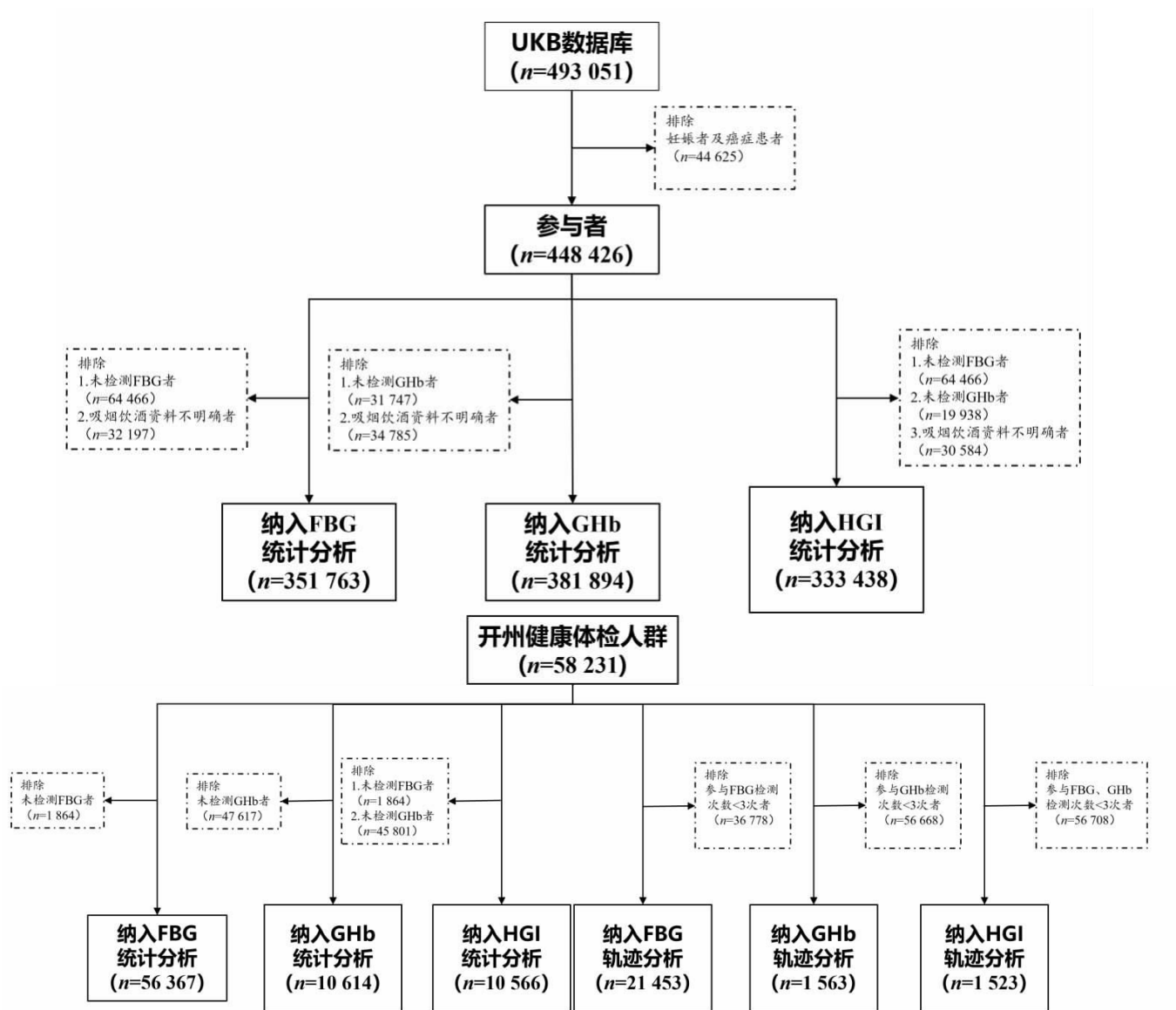
1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究选取截至 2023 年 8 月 31 日 UKB 数据库中 493 051 例参与者,排除妊娠、癌症、空腹血糖、GHb 检测缺失和既往吸烟、饮酒频率资料不明确者,最终纳入符合标准的空腹血糖研究对象 351 763 例, GHb 研究对象 381 894 例, HGI 研究对象 333 438 例。同时选取了 2013 年 1 月—2017 年 12 月

在重庆市开州区某医院进行健康体检的 58 231 例受检者,排除未参与空腹血糖、GHb 检测者最终纳入符合标准的空腹血糖研究对象 56 367 例, GHb 研究对象 10 614 例, HGI 研究对象 10 566 例。此外,选取重庆市开州区某医院随访期间参与空腹血糖、GHb 检测 $\geq$ 3 次受检者进行轨迹分析,最终纳入符合标准的空腹血糖研究对象 21 453 例, GHb 研究对象 1 563 例, HGI 研究对象 1 523 例,筛选流程见图 1。本研究已经在中国临床试验注册中心注册(注册号: ChiCTR2500095891),该研究已经获得四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院伦理委员会审批(Gwll2021055)。

1.2 资料收集 本研究纳入 UKB 队列研究对象的性别、年龄、吸烟频率、饮酒频率等基本信息, 身体质量指数(body mass index, BMI)(kg/m^2)等人体测量数据。血液检测相关指标包括高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)(mmol/L)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)($10^9\text{cells}/\text{L}$)、血小板计数(platelet count, PLT)($10^9\text{cells}/\text{L}$)、总胆固醇(mmol/L)、甘油三酯(mmol/L)、总胆红素(mol/L)、白蛋白(g/L)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)(mg/L)、肌酐(mol/L)、空腹血糖(mmol/L)、GHb(mmol/mol)。

由经过专业培训的调查人员对重庆市开州区某医院受试者的人口学信息及人体测量数据进行采集,记录受试者的年龄、性别等基本信息及身高、体重等人体测量数据。同时采集受试者夜间禁食 8 h 后 10



注:FBG 为空腹血糖。

图 1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flowchart of study participant selection

ml 外周静脉血,使用自动生化分析仪测量血液生化指标,包括 HDL-C、LDL-C、总胆固醇、甘油三酯、天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)(U/L)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)(U/L)、 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma glutamyltransferase, GGT)(U/L)、白蛋白、肌酐、空腹血糖、GHb (%)。

1.3 胆囊结石诊断 本研究主要结局指标为胆囊结石,其定义为存在胆囊结石和 / 或胆囊切除术^[12]。UKB 队列数据中该结局通过住院病历中作为主要或次要诊断记录的编码(UKB 数据字段 41270)确定,根据国际疾病分类代码 ICD-10 标准,胆囊结石定义为 ICD-10 编码 K80.0 (胆囊结石伴急性胆囊炎)、K80.1 (胆囊结石伴其他胆囊炎)、K80.2 (无胆囊炎的胆囊结石)。重庆市开州区某医院腹部超声检查由专业超声医师进行,胆囊结石的超声图像定义为胆囊腔有一个

或多个明显回声团,内有声学阴影,可随患者体位变化而移动^[13]。胆囊切除定义为存在胆囊切除手术史,且腹部超声检查胆囊不可见^[14]。

1.4 暴露定义 空腹血糖分组:参照《中国糖尿病防治指南 (2024 版)》^[15],空腹血糖分为 <6.10 mmol/L 组、6.10 ~ <7.0 mmol/L 组、 ≥ 7.0 mmol/L 组。GHb 分组:参照世界卫生组织和美国糖尿病协会推荐的诊疗标准^[16],GHb 分为 <5.7% 组、5.7% ~ <6.5% 组、 $\geq 6.5\%$ 组。

据国际临床化学与检验医学联合会标准^[17],将 UKB 队列数据中 GHb (mmol/mol) 转换为 GHb (%),并建立空腹血糖与 GHb 的线性回归方程,预测 GHb (%) = $0.316 \times \text{空腹血糖 (mmol/L)} + 3.823$ ($R^2=0.402$, $P<0.001$);重庆市开州区某医院队列中,预测 GHb (%) = $0.457 \times \text{空腹血糖 (mmol/L)} + 3.023$ ($R^2=0.677$,

$P<0.001$);计算 $HGI= \text{实测 GHb}- \text{预测 GHb}$ 。

1.5 协变量 胆囊结石的发生与发展受遗传和环境等多因素共同影响。既往大量研究证实,人口学特征、糖脂代谢水平、饮食结构、生活方式及疾病状况等,均是影响胆囊结石发生的关键因素^[4,18-19]。基于广泛的文献回顾与临床知识,结合数据特征与可及性,本研究筛选并收集对胆囊结石有显著影响的核心混杂因素,包括:(1)人口学特征:年龄、性别;(2)生活方式:吸烟频率、饮酒频率;(3)身体测量指标: BMI;(4)炎症标志物: WBC、PLT、CRP;(5) 代谢相关指标: HDL-C、LDL-C、总胆固醇、甘油三酯、总胆红素、AST、ALT、GGT、白蛋白、肌酐;(6)基础疾病:高血压。

1.6 统计分析 计量资料用(平均值±标准差)描述,组间差异检验采用 Student *t*-test,计数资料以频数和构成比(%)表示,组间差异检验采用 χ^2 检验,等级资料组间差异检验采用 Wilcoxon 秩和检验。基于各中心数据,以 Cox 回归分析探讨多因素调整后 UKB 人群和重庆市开州区某医院人群中空腹血糖和 GHb 每上升 1 个单位或每改变 1 个标准差以及空腹血糖分组、GHb 分组的胆囊结石发病的风险。同时,根据限制性立方样条(restricted cubic splines, RCS)曲线探索 HGI 与胆囊结石的关联,模型评价指标包括:赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC),其数值越低表示模型拟合越好^[20]。以 $HR=1$ 作平行于 RCS 曲线 *x* 轴的横线,将该线与 RCS 曲线的交点所对应的 HGI 值作为分界点,将 HGI 划分为三组,以 Cox 回归分析进一步探讨多因素调整后各中心队列

人群中 HGI 每上升 1 个单位或每改变 1 个标准差胆囊结石发病的风险。随后采用 meta 分析方法汇总各中心结果,采用 Cochran *Q* 检验和 *I*² 统计量评估各中心的异质性。当 $I^2>50\%$ 时,采用 DerSimonian 和 Laird 随机效应模型合并效应值;当 $I^2<50\%$ 时,则采用固定效应模型。

此外,基于组轨迹模型(group-based trajectory modelling, GBTM)探索重庆市开州区某医院健康体检人群各血糖指标的纵向变化轨迹及其与胆囊结石发病风险的关联性。模型评价指标包括:AIC、BIC、一致性赤池信息准则(consistent Akaike information criterion, CAIC)、平均后验概率(average posterior probability, AvePP)、正确分类发生比(odds of correct classification, OCC)。根据 Nagin 的经验准则,AIC、BIC、CAIC 数值越小表明模型拟合越好,AvePP 应高于 0.7,OCC 应大于 5^[21]。多因素 Cox 回归用于进一步探讨各血糖指标发展轨迹与胆囊结石发病的关联。Meta 分析采用 Comprehensive Meta-analysis version 3.7(Biostat, Englewood, NJ, USA),其余数据分析采用 R 4.4.2 软件,双侧检验,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 各中心血糖控制指标与胆囊结石发病风险的单因素分析 本研究基线资料信息见表 1。结果显示,在 UKB 队列中,胆囊结石组空腹血糖、GHb、HGI 水平平均高于未发生胆囊结石的人群(对照组),重庆市开州区某医院队列中胆囊结石组空腹血糖亦高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.001$)。

表 1 研究对象基线特征 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$
Table 1 Baseline characteristics of study participants $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

	UKB				重庆市开州区某医院			
	未发生胆囊结石	胆囊结石	$t/\chi^2/Z$ 值	<i>P</i> 值	未发生胆囊结石	胆囊结石	$t/\chi^2/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.00±8.07	60.40±7.19	-98.061	<0.001	42.70±12.30	47.30±13.10	-10.858	<0.001
性别(男性)	150 384(46.4)	14 844(53.3)	481.623	<0.001	34 430(62.1)	578(60.0)	1.832	0.176
BMI(kg/m ²)	27.30±4.66	29.00±5.36	-51.488	<0.001	23.80±3.05	24.90±3.02	-11.351	<0.001
吸烟频率			5.055×10 ⁹	<0.001			—	—
每天或几乎每天	80 943(25.0)	10 191(36.6)			—	—		
偶尔	46 132(14.2)	3 848(13.8)			—	—		
只试过 1~2 次	53 167(16.4)	3 325(11.9)			—	—		
从不	143 655(44.4)	10 502(37.7)			—	—		
饮酒频率			4.182×10 ⁹	<0.001			—	—
每天或几乎每天	65 122(20.1)	5 445(19.5)			—	—		
每周 3~4 次	78 677(24.3)	5 530(19.8)			—	—		
每周 1~2 次	85 359(26.4)	6 912(24.8)			—	—		
每月 1~3 次	35 671(11.0)	3 053(11.0)			—	—		
仅在特殊场合	34 766(10.7)	3 830(13.7)			—	—		
从不	24 302(7.5)	3 096(11.1)			—	—		
HDL-C(mmol/L)	1.46±0.38	1.37±0.38	37.201	<0.001	1.44±0.34	1.38±0.33	5.522	<0.001

(续表)

	UKB				重庆市开州区某医院			
	未发生胆囊结石	胆囊结石	χ^2/Z 值	P 值	未发生胆囊结石	胆囊结石	χ^2/Z 值	P 值
LDL-C(mmol/L)	3.57 ± 0.86	3.44 ± 0.92	22.051	<0.001	2.50 ± 0.58	2.52 ± 0.60	-1.045	0.296
WBC(10^9 cells/L)	6.71 ± 1.71	7.17 ± 2.28	-33.566	<0.001	—	—	—	—
PLT(10^9 cells/L)	252.00 ± 57.90	252.00 ± 65.20	-0.082	0.935	—	—	—	—
总胆固醇(mmol/L)	5.71 ± 1.13	5.50 ± 1.23	26.618	<0.001	5.02 ± 0.97	5.04 ± 0.99	-0.573	0.567
甘油三酯(mmol/L)	1.71 ± 1.00	1.87 ± 1.05	-24.782	<0.001	1.75 ± 1.57	1.94 ± 1.77	-3.280	0.001
总胆红素(mol/L)	9.27 ± 4.46	9.33 ± 4.83	-1.898	0.058	—	—	—	—
AST(U/L)	—	—	—	—	27.30 ± 16.70	28.80 ± 19.40	-2.421	0.016
ALT(U/L)	—	—	—	—	27.50 ± 24.20	30.20 ± 31.60	-2.679	0.008
GGT(U/L)	—	—	—	—	34.40 ± 36.90	37.50 ± 36.00	-2.634	0.009
白蛋白(g/L)	45.30 ± 2.60	44.70 ± 2.78	37.219	<0.001	46.70 ± 2.49	46.50 ± 2.44	1.932	0.054
CRP(mg/L)	2.37 ± 4.00	3.60 ± 5.67	-35.379	<0.001	—	—	—	—
肌酐(mol/L)	72.30 ± 16.20	76.20 ± 32.50	-20.008	<0.001	72.90 ± 17.00	72.20 ± 15.70	1.482	0.139
高血压	20 529(6.3)	4 311(15.5)	3 259.218	<0.001	1 636(3.0)	19(2.0)	2.871	0.090
空腹血糖(mmol/L)	5.09 ± 1.16	5.43 ± 1.85	-29.999	<0.001	5.44 ± 1.13	5.62 ± 1.27	-4.446	<0.001
空腹血糖分组			4.222 × 10^9	<0.001			2.528 × 10^7	<0.001
<6.10 mmol/L 组	300 756(92.9)	24 110(86.5)			49 314(89.0)	807(83.7)		
6.10 ~ <7.0 mmol/L 组	12 399(3.8)	1 601(5.7)			3 718(6.7)	91(9.4)		
≥7.0 mmol/L 组	10 742(3.3)	2 155(7.7)			2 371(4.3)	66(6.8)		
GHb(%)	5.42 ± 0.58	5.64 ± 0.87	-43.506	<0.001	5.62 ± 0.82	5.67 ± 0.86	-0.804	0.423
GHb 分组			4.669 × 10^9	<0.001			9.639 × 10^5	0.228
<5.7%组	291 053(82.8)	21 507(70.9)			7 063(67.8)	124(64.2)		
5.7% ~ <6.5%组	48 695(13.9)	6 150(20.3)			2 615(25.1)	50(25.9)		
≥6.5%组	11 800(3.4)	2 689(8.9)			743(7.1)	19(9.8)		
HGI	-0.00 ± 0.47	0.06 ± 0.56	-9.748	<0.001	0.00 ± 0.46	-0.04 ± 0.54	1.152	0.251
HGI 分组			1.424 × 10^9	<0.001			1.204 × 10^6	0.373
K1 组	36 694(11.3)	1 031(11.3)			5 292(51.0)	107(56.0)		
K2 组	133 250(41.1)	3 347(36.5)			3 893(37.5)	58(30.4)		
K3 组	154 336(47.6)	4 780(52.2)			1 190(11.5)	26(13.6)		
空腹血糖轨迹分组			—	—			2.297 × 10^6	0.005
高水平组	—	—			1 080(5.1)	17(7.1)		
中水平组	—	—			3 274(15.4)	54(22.5)		
较低水平组	—	—			9 476(44.7)	97(40.4)		
低水平组	—	—			7 383(34.8)	72(30.0)		
GHb 轨迹分组			—	—			4.055 × 10^4	0.004
高水平组	—	—			129(8.5)	8(18.6)		
中水平组	—	—			270(17.8)	11(25.6)		
较低水平组	—	—			611(40.2)	16(37.2)		
低水平组	—	—			510(33.6)	8(18.6)		
HGI 轨迹分组			—	—			3.848 × 10^4	0.005
高水平组	—	—			350(23.6)	4(9.5)		
中水平组	—	—			682(46.1)	19(45.2)		
较低水平组	—	—			365(24.6)	12(28.6)		
低水平组	—	—			84(5.7)	7(16.7)		

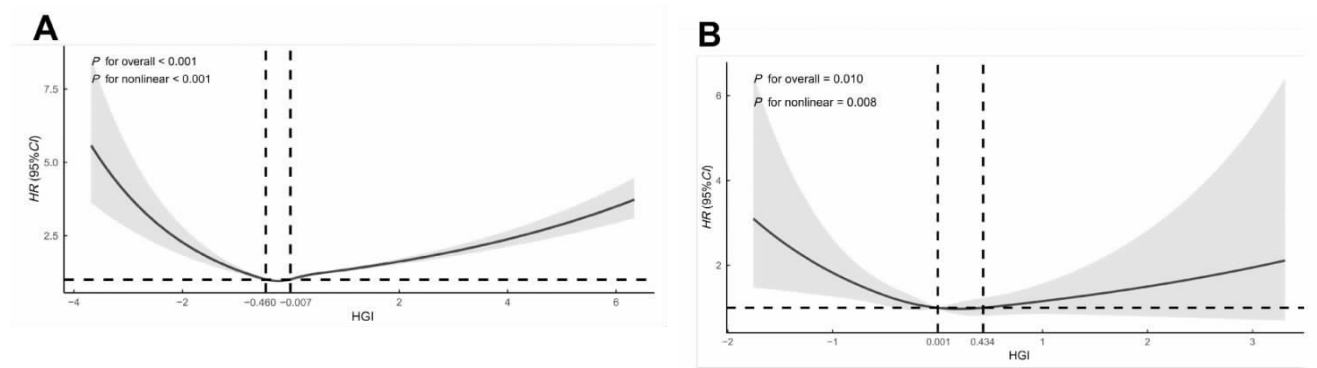
注:“—”为无数据。

进一步以 RCS 曲线探究 HGI 与胆囊结石发病的关联特征,依次选取 3~6 个节点进行曲线拟合,结果显示,UKB 队列 AIC 随节点数增加持续降低,BIC

先降后升且在 4 节点时最低;重庆市开州区某医院队列 AIC、BIC 逐渐升高。结合样本量、拟合稳定性及结果可解释性,两队列均以 4 节点为最优拟合节点。

UKB 队列 RCS 曲线显示,在调整年龄、性别后,HGI 与胆囊结石风险呈显著的 U 型非线性剂量-反应关系 (P for overall <0.001 , P for nonlinear <0.001)。以 $HR=1$ 作平行于 x 轴的横线,将其与 RCS 曲线的交

点对应 HGI 值作为分界点,按顺序依次划分为 K1 (低水平, $HGI \leq -0.460$)、K2 (中水平, $-0.460 < HGI < -0.007$) 和 K3 (高水平, $HGI \geq -0.007$) 三组。重庆市开州区某医院队列采用相同方法进行处理,见图 2。



注:图 A 为 UKB 队列数据;图 B 为重庆市开州区某医院数据。

图 2 HGI 与胆囊结石发病的 RCS 图

Figure 2 Restricted cubic spline analysis of HGI and GSD risk

2.2 各中心血糖控制指标与胆囊结石发病风险的多因素分析 进一步采用 Cox 比例风险模型探究血糖控制指标与胆囊结石发病风险的关联性,见图 3。结果显示,在 UKB 队列中,空腹血糖与 GHb 水平升高均与胆囊结石发病风险升高相关。而 HGI 对胆囊结

石发病风险的影响存在异质性:在 K1 组及 K2 组中,HGI 水平的升高与胆囊结石发病风险降低相关;而在 K3 组人群中,HGI 水平升高则表现为胆囊结石发病的危险因素。在重庆市开州区某医院队列中,空腹血糖及 HGI K1 组亦表现出相似的关联趋势。

队列	指标	组别	例数 合计	GSD (例)	随访时间 (万人年)	发病密度 (/千人年)	HR (95%CI)	P值	模型1	HR (95%CI)	P值	模型2	HR (95%CI)	P值	模型3	HR (95%CI)	P值
UKB	FBG	<6.10 mmol/L	324 866	24 110	454.112	5.3	1.000			1.000		1.000			1.000		
		6.10 ~ <7.0 mmol/L	14 000	1 601	19.074	8.4	1.577 (1.499 ~ 1.659)	<0.001		1.351 (1.284 ~ 1.421)	<0.001		1.150 (1.092 ~ 1.210)	<0.001		1.150 (1.092 ~ 1.210)	<0.001
		≥7.0 mmol/L	12 897	2 155	17.199	12.5	2.354 (2.262 ~ 2.470)	<0.001		1.968 (1.883 ~ 2.057)	<0.001		1.402 (1.338 ~ 1.468)	<0.001		1.402 (1.338 ~ 1.468)	<0.001
		每上升1 mmol/L	351 763	27 866	490.385	5.7	1.132 (1.126 ~ 1.138)	<0.001		1.110 (1.103 ~ 1.117)	<0.001		1.061 (1.054 ~ 1.068)	<0.001		1.061 (1.054 ~ 1.068)	<0.001
	GHb	每上升1SD	351 763	27 866	490.385	5.7	1.132 (1.126 ~ 1.138)	<0.001		1.137 (1.129 ~ 1.146)	<0.001		1.076 (1.067 ~ 1.085)	<0.001		1.076 (1.067 ~ 1.085)	<0.001
		<5.7%	312 560	21 507	438.508	4.9	1.000			1.000		1.000			1.000		
		5.7% ~ <6.5%	54 845	6 150	74.884	8.2	1.670 (1.623 ~ 1.718)	<0.001		1.317 (1.279 ~ 1.355)	<0.001		1.045 (1.014 ~ 1.077)	0.004		1.045 (1.014 ~ 1.077)	0.004
		≥6.5%	14 489	2 689	19.036	14.1	2.873 (2.760 ~ 2.990)	<0.001		2.267 (2.177 ~ 2.360)	<0.001		1.188 (1.124 ~ 1.256)	<0.001		1.188 (1.124 ~ 1.256)	<0.001
	HGI	每上升1%	381 894	30 346	532.428	5.7	1.308 (1.299 ~ 1.318)	<0.001		1.256 (1.244 ~ 1.267)	<0.001		1.053 (1.031 ~ 1.075)	<0.001		1.053 (1.031 ~ 1.075)	<0.001
		每上升1SD	381 894	30 346	532.428	5.7	1.179 (1.173 ~ 1.184)	<0.001		1.150 (1.143 ~ 1.156)	<0.001		1.032 (1.019 ~ 1.045)	<0.001		1.032 (1.019 ~ 1.045)	<0.001
		K1	37 725	1 031	52.588	2.0	0.601 (0.496 ~ 0.729)	<0.001		0.620 (0.511 ~ 0.752)	<0.001		0.711 (0.580 ~ 0.870)	<0.001		0.711 (0.580 ~ 0.870)	<0.001
		K2	136 587	3 347	191.562	1.7	1.011 (0.770 ~ 1.326)	0.938		0.866 (0.698 ~ 1.136)	0.303		0.748 (0.569 ~ 0.983)	0.037		0.748 (0.569 ~ 0.983)	0.037
重庆市开州区某医院	FBG	K3	159 116	4 780	220.923	2.2	1.224 (1.189 ~ 1.259)	<0.001		1.224 (1.191 ~ 1.259)	<0.001		1.066 (1.006 ~ 1.131)	0.031		1.066 (1.006 ~ 1.131)	0.031
		K1(1SD)	37 725	1 031	52.588	2.0	0.880 (0.839 ~ 0.924)	<0.001		0.887 (0.845 ~ 0.931)	<0.001		0.918 (0.873 ~ 0.966)	<0.001		0.918 (0.873 ~ 0.966)	<0.001
		K2(1SD)	136 587	3 347	191.562	1.7	1.001 (0.968 ~ 1.036)	0.938		0.982 (0.949 ~ 1.016)	0.303		0.964 (0.932 ~ 0.998)	0.037		0.964 (0.932 ~ 0.998)	0.037
		K3(1SD)	159 116	4 780	220.923	2.2	1.089 (1.076 ~ 1.102)	<0.001		1.089 (1.077 ~ 1.102)	<0.001		1.028 (1.002 ~ 1.053)	0.031		1.028 (1.002 ~ 1.053)	0.031
	GHb	<6.10 mmol/L	50 121	807	10.953	7.4	1.000			1.000		1.000			1.000		
		6.10 ~ <7.0 mmol/L	3 809	91	0.826	11.0	1.502 (1.209 ~ 1.866)	<0.001		1.252 (1.003 ~ 1.561)	0.047		1.166 (0.932 ~ 1.458)	0.179		1.166 (0.932 ~ 1.458)	0.179
		≥7.0 mmol/L	2 437	66	0.511	12.9	1.817 (1.414 ~ 2.337)	<0.001		1.445 (1.117 ~ 1.869)	0.005		1.272 (0.975 ~ 1.680)	0.076		1.272 (0.975 ~ 1.680)	0.076
		每上升1 mmol/L	56 367	964	12.290	7.8	1.119 (1.077 ~ 1.162)	<0.001		1.080 (1.034 ~ 1.127)	<0.001		1.054 (1.006 ~ 1.105)	0.027		1.054 (1.006 ~ 1.105)	0.027
	HGI	每上升1SD	56 367	964	12.290	7.8	1.135 (1.088 ~ 1.185)	<0.001		1.091 (1.039 ~ 1.145)	<0.001		1.062 (1.007 ~ 1.119)	0.027		1.062 (1.007 ~ 1.119)	0.027
		<5.7%	7 187	124	1.484	8.4	1.000			1.000		1.000			1.000		
		5.7% ~ <6.5%	2 665	50	0.541	9.2	1.119 (0.804 ~ 1.557)	0.504		1.019 (0.723 ~ 1.435)	0.915		0.899 (0.632 ~ 1.278)	0.550		0.899 (0.632 ~ 1.278)	0.550
		≥6.5%	762	19	0.146	13.0	1.633 (1.004 ~ 2.655)	0.048		1.489 (0.900 ~ 2.463)	0.120		1.024 (0.494 ~ 2.120)	0.949		1.024 (0.494 ~ 2.120)	0.949
HGI	每上升1%	10 614	193	2.172	8.9	1.112 (0.953 ~ 1.296)	0.176		1.074 (0.910 ~ 1.268)	0.395		0.818 (0.592 ~ 1.130)	0.222		0.818 (0.592 ~ 1.130)	0.222	
	每上升1SD	10 614	193	2.172	8.9	1.091 (0.961 ~ 1.237)	0.176		1.061 (0.926 ~ 1.215)	0.395		0.848 (0.651 ~ 1.106)	0.032		0.848 (0.651 ~ 1.106)	0.032	
	K1	5 399	107	1.119	9.6	0.550 (0.338 ~ 0.900)	0.017		0.553 (0.330 ~ 0.922)	0.024		0.552 (0.320 ~ 0.951)	0.222		0.552 (0.320 ~ 0.951)	0.222	
	K2	3 951	58	0.804	7.2	0.369 (0.042 ~ 3.252)	0.369		0.319 (0.036 ~ 2.861)	0.307		0.286 (0.032 ~ 2.541)	0.261		0.286 (0.032 ~ 2.541)	0.261	
HGI	K3	1 216	26	0.239	10.9	1.223 (0.757 ~ 1.977)	0.410		1.237 (0.717 ~ 1.986)	0.377		1.122 (0.679 ~ 1.853)	0.654		1.122 (0.679 ~ 1.853)	0.654	
	K1(1SD)	5 399	107	1.119	9.6	0.848 (0.741 ~ 0.971)	0.017		0.849 (0.737 ~ 0.979)	0.024		0.849 (0.731 ~ 0.986)	0.032		0.849 (0.731 ~ 0.986)	0.032	
	K2(1SD)	3 951	58	0.804	7.2	0.887 (0.683 ~ 1.152)	0.369		0.872 (0.671 ~ 1.134)	0.307		0.861 (0.663 ~ 1.118)	0.261		0.861 (0.663 ~ 1.118)	0.261	
	K3(1SD)	1 216	26	0.239	10.9	1.121 (0.854 ~ 1.478)	0.410		1.129 (0.863 ~ 1.476)	0.377		1.067 (0.803 ~ 1.419)	0.654		1.067 (0.803 ~ 1.419)	0.654	

注:模型 1 未调整混杂因素;模型 2 在模型 1 的基础上调整年龄和性别,UKB 模型 3 在模型 2 的基础上调整 BMI、吸烟频率、饮酒频率、高血压、HDL-C、LDL-C 总胆固醇、甘油三酯、总胆红素、WBC、PLT、白蛋白、CRP、肌酐;重庆市开州区某医院模型 3 在模型 2 的基础上调整 BMI、高血压、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、白蛋白、AST、ALT、GGT、肌酐。

图 3 血糖控制指标与胆囊结石发病的 Cox 比例风险模型

Figure 3 Cox proportional hazards model for GSD risk in relation to glycemic control indicators

2.3 各中心血糖控制指标与胆囊结石发病风险的汇总分析 鉴于不同研究中心间存在研究结果异质性,本研究采用 meta 分析方法对两个中心血糖控制指标与胆囊结石的关联性的研究结果进行合并。如图 4 所示,汇总分析结果表明,空腹血糖每上升一个 1

mmol/L 或每增加 1 个标准差,胆囊结石发病风险均升高,与 <6.10 mmol/L 组相比, $6.10 \sim <7.0$ mmol/L 组和 ≥ 7.0 mmol/L 组胆囊结石发病风险亦升高。在 GHb 方面,与 $<5.7\%$ 组相比, $5.7\% \sim <6.5\%$ 组和 $\geq 6.5\%$ 组胆囊结石发病风险均升高。

在 HGI 方面,K1 组的 HGI 每上升 1 个单位,胆
囊结石发病风险降低 31.1%,每增加 1 个标准差,风
险降低 8.9%。K2 的 HGI 每上升 1 个单位,胆囊结石
发病风险降低 26.3%,每增加 1 个标准差,风险比例

降低 3.8%。而在 K3 组,HGI 每上升 1 个单位,胆囊结
石发病风险升高 6.7%,每增加 1 个标准差,风险比例
升高 2.8%。

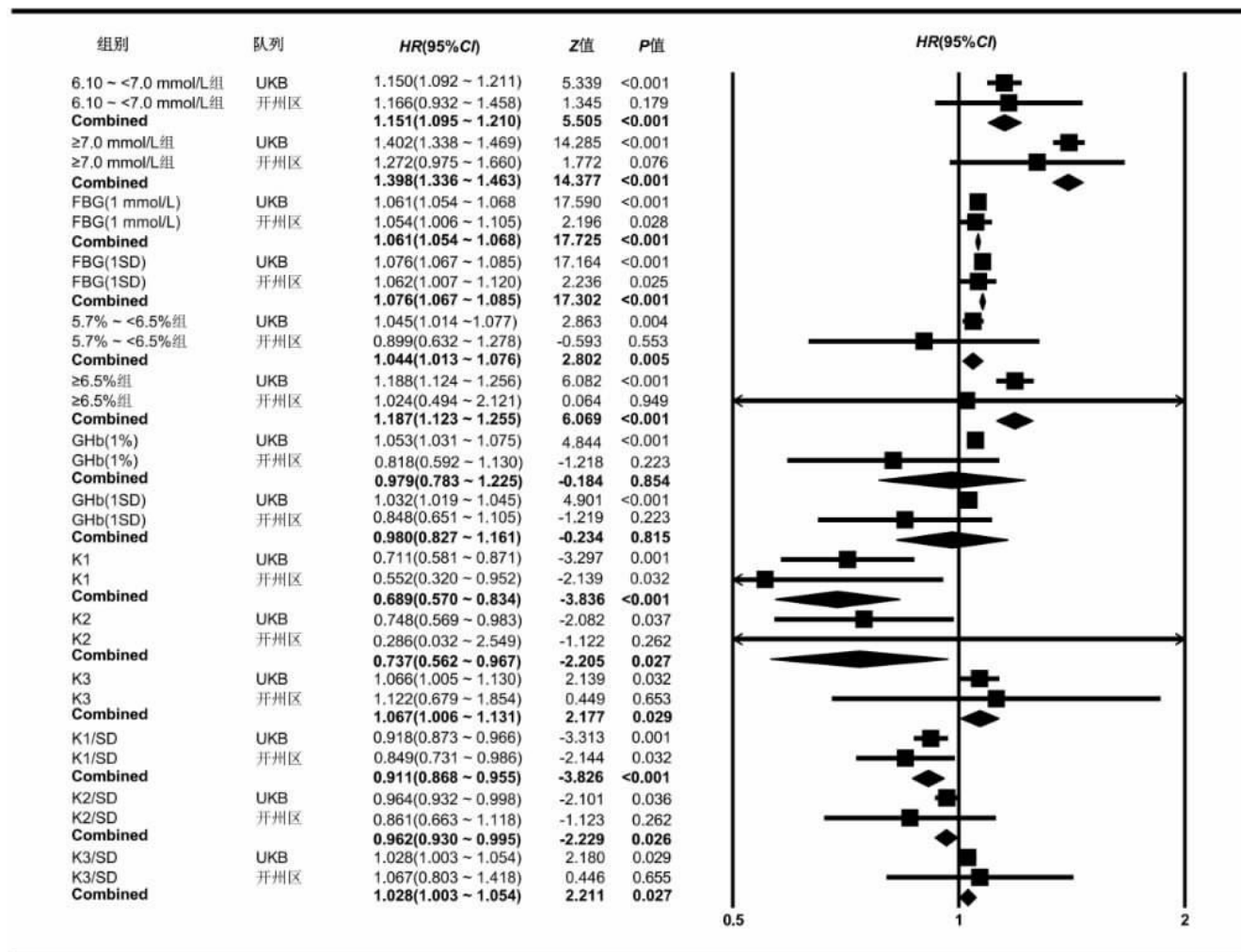


图 4 Cox 比例风险模型合并森林图

Figure 4 Forest plot of combined Cox proportional hazards models

2.4 血糖控制指标变化轨迹与胆囊结石发病的关联

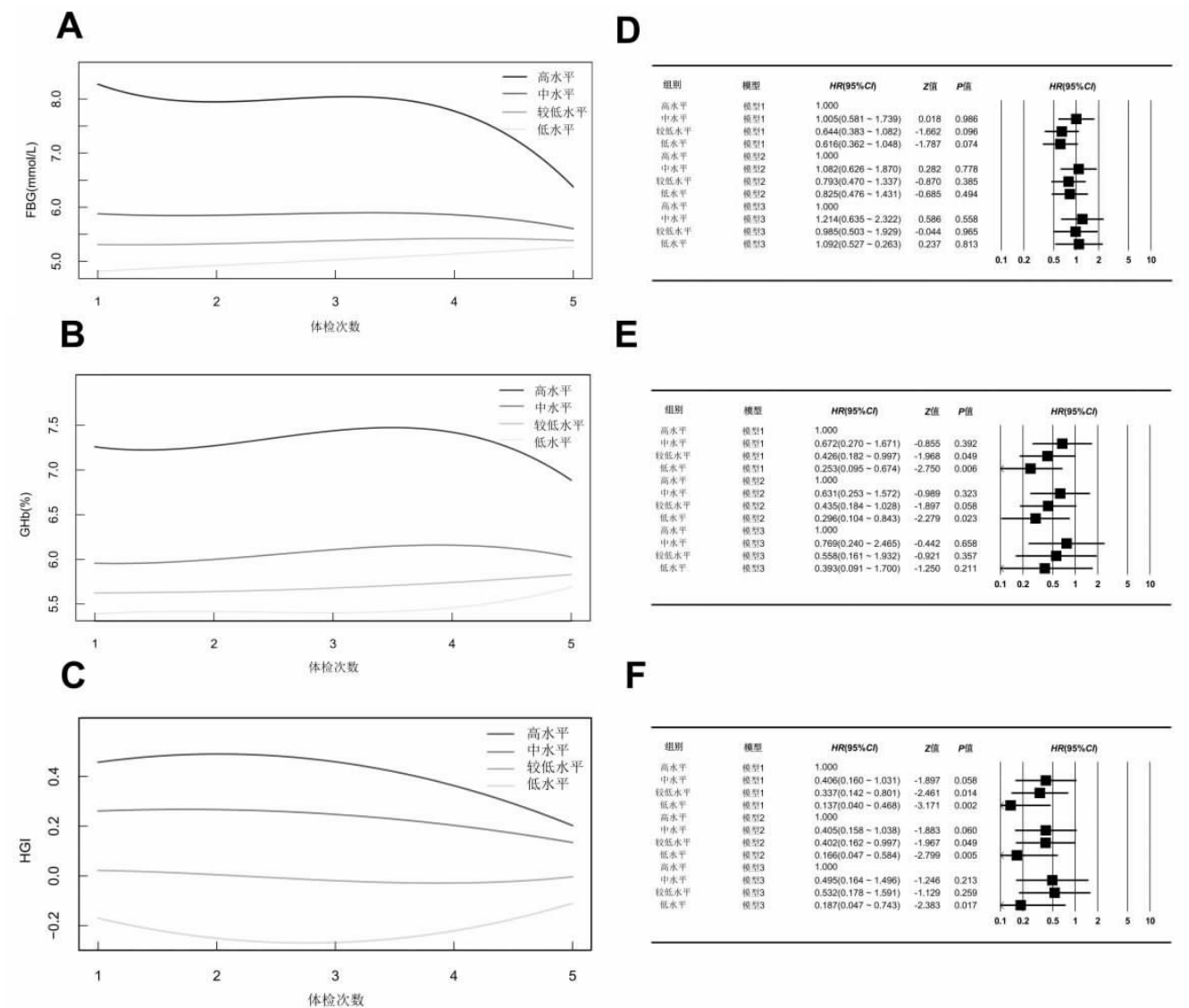
基于重庆市开州区某医院队列数据进行轨迹分析,逐步拟合 1~5 组各血糖控制指标轨迹模型。结果显示随着血糖控制指标轨迹组数的增加,BIC、CAIC 逐渐减小,各指标 1~5 组轨迹模型的 AvePP 均大于 70%,OCC 均大于 5。结合模型评价结果、轨迹组样本量大小和专业可解释性,选择 GBTM 最优模型轨迹数量为 4 组,见图 5A~C。根据不同曲线特征,将 4 组轨迹分别标记为低水平组、较低水平组、中水平组和高水平组。

进一步采用多因素 Cox 比例风险模型探究血糖控制指标轨迹组与胆囊结石发病风险的关联性。结果显示,与 HGI 高水平组相比,低水平组的胆囊结石发病风险降低 81.3% ($HR=0.187, 95\% CI: 0.047 \sim$

$0.743, P=0.017$),其他组别尚未发现统计学显著性,见图 5F。而空腹血糖和 GHb 不同轨迹组与胆囊结石发病风险未达到显著水平,见图 5D~E。

3 讨论

此前的研究已对空腹血糖、IR、肥胖与胆囊结石之间关联进行了探讨。例如,国内的大型横断面与队列研究证实了较高的空腹血糖水平与胆囊结石风险相关^[2-3],而作为 IR 替代指标的甘油三酯-葡萄糖指数及其衍生指标也被证明对胆囊结石有预测价值^[5-7]。多数研究侧重于单一时间点的静态血糖控制相关指标,对于反映慢性血糖水平的 GHb 及体现个体差异的 HGI 与胆囊结石风险的前瞻性证据尚不充分,缺乏对血糖控制长期动态变化轨迹的评估。基于



注:图 A、B、C 分别为空腹血糖、GHb、HGI 轨迹分组图;图 D、E、F 分别为空腹血糖、GHb、HGI 轨迹分组与胆囊结石发病的 Cox 比例风险模型森林图;模型 1 未调整混杂因素;模型 2 在模型 1 的基础上调整年龄和性别;模型 3 在模型 2 的基础上调整对应基线血糖控制指标、BMI、高血压、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、白蛋白、AST、ALT、GGT、肌酐。

图 5 血糖控制指标变化轨迹与胆囊结石发病的关联性

Figure 5 Association between trajectories of glycemic control indicators and the risk of GSD

此,本研究通过多种分析方法探讨了三项血糖控制指标与胆囊结石发病风险的相关性,补充了现有研究在血糖代谢指标与胆囊结石关联机制探讨方面的不足,并首次通过动态变化分析揭示 HGI 长期暴露模式与胆囊结石风险的关系。

研究结果显示,空腹血糖、GHb 水平升高均会增加胆囊结石发病风险,并且相较于空腹血糖 <6.10 mmol/L 人群, $6.10 \sim <7.0$ mmol/L 和 ≥ 7.0 mmol/L 人群胆囊结石发病风险升高。与 $\text{GHb} < 5.7\%$ 人群相比, $5.7\% \sim <6.5\%$ 和 $\geq 6.5\%$ 人群的胆囊结石发病风险亦升高。II 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与胆囊结石发生风险的改变存在着直接因果关联,空腹血糖升高、血糖控制不佳是患者常见特征^[2,22]。长期高血糖状态与 IR 和代谢紊乱密切相关,IR 可促进肝脏

胆固醇的过度合成与分泌,抑制胆囊收缩,并通过调控肝脏 LXR 和 FXR 等受体转录因子的表达,干扰胆汁酸及胆固醇代谢,进而影响胆汁成分^[5,7,23-24]。

此外,研究结果表明,在低、中水平 HGI 组中,HGI 的上升对胆囊结石的发病具有保护作用,而在高水平 HGI 组中,HGI 的上升则是胆囊结石发病的危险因素,呈现出明显的非线性 U 型剂量 - 反应关系。多项研究证据表明,HGI 与不良心血管事件^[25-26]、肾功能损害^[27]以及非酒精性脂肪肝疾病^[28]的发生发展密切相关。值得注意的是,在冠心病危重症患者的不良预后及代谢功能障碍相关脂肪性肝病患者的死亡风险方面,HGI 水平与临床结局呈现显著的 U 型剂量 - 反应关系^[25,28]。这些疾病与胆囊结石类似,均与代谢功能障碍相关。现有研究所揭示的这种非线性关联与

本研究结果一致,提示 HGI 处于不同范围的患者可能面临差异化的临床风险,因此针对不同 HGI 分层的患者群体可能需要制定个体化的血糖管理策略。

HGI 反映血糖水平的动态变化,相较于 GHb 平均血糖的静态测量能更敏感地揭示血糖代谢动力学异常,近年来已成为衡量血糖波动性更精细的指标^[1]。长期高血糖状态会促进晚期糖基化终末产物的积累,后者通过激活炎症通路和氧化应激反应,导致血管内皮损伤及脂质代谢紊乱^[29-31]。以往研究表明,高 HGI 或低 HGI 均与血小板和白细胞等炎症标志物水平升高相关^[25-26],而炎症微环境则会通过激活免疫系统、刺激胆囊黏液产生等机制影响胆囊结石的形成^[32]。

本研究轨迹分析结果显示,持续低水平 HGI 与胆囊结石发病风险降低密切相关,这提示虽在低水平 HGI 范围内,更低的 HGI 水平或许与更高的胆囊结石发病风险相关,但在长期的健康管理策略上,长期保持更低的 HGI 水平或许更能降低胆囊结石发病风险。

然而,本研究虽已多维度调整混杂因素,但受数据可及性限制,可能未完全覆盖所有潜在影响因素,如糖尿病及用药史、胆囊功能、饮食模式、家族史等因素因部分数据收集、指标缺失等原因,暂未纳入模型;胆道解剖变异因影像报告完整性不足,难量化校正。降糖药物可能直接影响胆囊功能或胆汁成分,若促结石降糖药在高血糖人群中更常用,则可能高估真实关联^[33];胆囊动力功能是结石形成的关键通路,且与代谢状态相关,缺失可能导致对效应的估计产生正向偏倚^[4];未测量的高脂饮食既升高血糖又增加结石风险,其混杂作用同样可能高估真实关联^[34]。这些未控制的因素或干扰研究结果,解读结论需考量。此外,本研究轨迹分析的研究对象仅来自国内的体检人群,可能会使结果推及到其他人群或地区存在限制。

综上所述,本研究指出空腹血糖与 GHb 水平升高均增加胆囊结石的发病风险。HGI 与胆囊结石发病风险呈非线性 U 型剂量-反应关系,且长期维持较低 HGI 水平与胆囊结石发病风险降低相关。研究结果可为胆囊结石高危人群的识别提供理论依据,为其发病机制的探讨提供线索,并为制定个体化预防策略提供重要参考。在未来临床实践中,应重视血糖的规范化管理,通过科学调控血糖水平,为降低胆囊结石发病风险提供有效防控手段。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Wang X, Yu WQ, Jiang GH, et al. Global epidemiology of gallstones in the 21st century: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2024, 22(8): 1586-1595.
- [2] 梁明杨,魏垚臣,王一鸣,等. 空腹血糖水平与胆石症发病风险的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11): 2517-2522.
Liang MY, Wei YC, Wang YM, et al. Association between fasting blood glucose and the risk of cholelithiasis [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019, 35(11): 2517-2522. (In Chinese)
- [3] 朱培,单雪峰,崔平,等. 空腹血糖水平和胆石病患病风险的关联分析[J]. *现代预防医学*, 2023, 50(8): 1350-1355.
Zhu P, Shan XF, Cui P, et al. The association between fasting blood glucose levels and risk of gallstones: a National multicenter study [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2023, 50(8): 1350-1355. (In Chinese)
- [4] Yuan S, Gill D, Giovannucci EL, et al. Obesity, type 2 diabetes, lifestyle factors, and risk of gallstone disease: a mendelian randomization investigation [J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2022, 20(3): e529-e537.
- [5] Li HY, Jiang GH, Yu WQ, et al. Association between Triglyceride-Glucose index and risk of gallstone disease: a prospective cohort study of 395 391 individuals [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2025, 40(2): 404-412.
- [6] Li HL, Zhang CF. Association between triglyceride-glucose index and gallstones: a cross-sectional study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 17778.
- [7] Fu C, Li XC, Wang YX, et al. Association between triglyceride-glucose index-related indices with gallstone disease among US adults [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2024, 23(1): 203.
- [8] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2025 [J]. *Diabetes Care*, 2025, 48 (Suppl1): S59-S85.
- [9] Lee Jia Jia I, Zampetti S, Pozzilli P, et al. Type 2 diabetes in children and adolescents: Challenges for treatment and potential solutions [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2024, 217(11): 111879.
- [10] Hempe JM, Hsia DS. Variation in the hemoglobin glycation index [J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2022, 36(7): 108223.
- [11] Wang YL, Tang SS, Liu HK, et al. The relationship between hemoglobin glycation index and all-cause mortality in ill critically patients with heart failure: a retrospective study in MIMIC-IV database [J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2025, 25(1): 317.
- [12] Sun XY, Lin J, Wang ZN, et al. Association between C-reactive protein to lymphocyte ratio and gallstones: a cross-sectional study [J]. *BMC Gastroenterology*, 2025, 25(1): 415.
- [13] Chung KH. Approach to the diagnosis and management of gallstones [J]. *Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 2023, 81(5): 203-208.
- [14] Kamarajah SK, Kouli O, Ng WH, et al. Safety and Equity in scaling minimally invasive surgery worldwide in 109 countries using cholecystectomy as a tracer procedure: a prospective cohort study [J]. *Lancet Global Health*, 2026, 14(2): e199-e212.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of diabetes mellitus in China (2024 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2025, 17(1): 16-139. (In Chinese)
- [16] Rothberg A, Lean M, Laferrère B. Remission of type 2 diabetes: always more questions, but enough answers for action [J]. *Diabetologia*, 2024, 67(4): 602-610.
- [17] Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide

- standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American diabetes association, European association for the study of diabetes, international federation of clinical chemistry and laboratory medicine, and the international diabetes federation[J]. Diabetes Care, 2007, 30(9): 2399–2400.
- [18] 于文倩,夏静,陈芳圆,等. 胆结石患病风险预测模型的构建和多中心验证研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2024, 55(3): 641–652.
- Yu WQ, Xia J, Chen FY, et al. Establishment and validation of a predictive model for gallstone disease in the general population: a multicenter study [J]. Journal of Sichuan University: Medical Sciences, 2024, 55(3): 641–652.(In Chinese)
- [19] Ning QY, Liu F, Fang YQ, et al. Estimating global prevalence of gallbladder stones in general population from 2000 to 2024: systematic review and meta-analysis [J]. Annals of Medicine, 2025, 57(1): Article: 2570795.
- [20] Discacciati A, Palazzolo MG, Park JG, et al. Estimating and presenting non-linear associations with restricted cubic splines[J]. International Journal of Epidemiology, 2025, 54(4): 88.
- [21] Nagin DS, Jones BL, Elmer J. Recent advances in Group-Based trajectory modeling for clinical research [J]. Annual Review of Clinical Psychology, 2024, 20(1): 285–305.
- [22] 白焯. 胆石症病因网络的系统流行病学研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2023.
- Bai Y. A systematic epidemiological study of the etiological network of cholelithiasis [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2023.(In Chinese)
- [23] Aydin BN, Stinson EJ, Hanson RL, et al. Hepatic insulin resistance increases risk of gallstone disease in indigenous Americans in the southwestern United States [J]. Clinical and Translational Gastroenterology, 2024, 15(11): e00763.
- [24] Gong R, Ding YC, Yang KQ, et al. Association between various insulin resistance surrogates and gallstone disease based on National health and nutrition examination survey[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 25877.
- [25] Wei X, Chen XH, Zhang ZP, et al. Risk analysis of the association between different hemoglobin glycation index and poor prognosis in critical patients with coronary heart disease—A study based on the MIMIC-IV database [J]. Cardiovascular Diabetology, 2024, 23(1): 113.
- [26] Wang RP, Chen C, Xu GY, et al. Association of triglyceride glucose–body mass index and hemoglobin glycation index with heart failure prevalence in hypertensive populations: a study across different glucose metabolism status[J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 53.
- [27] Nakasone Y, Miyakoshi T, Sakuma T, et al. Hemoglobin glycation index: a novel risk factor for incident chronic kidney disease in an apparently healthy population[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2023, 109(3): e1055–e1060.
- [28] Zhao MJ, Sun N, Cheng YR, et al. Hemoglobin glycation index and mortality risk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease patients: a novel U-shaped association[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 1465.
- [29] Zhang YH, Zhang Z, Tu CY, et al. Advanced glycation end products in disease development and potential interventions [J]. Antioxidants, 2025, 14(4): 492.
- [30] Twarda-Clapa A, Olezak A, Białkowska AM, et al. Advanced glycation End-Products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2022, 11(8): 1312.
- [31] Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)[J]. The Lancet, 2024, 404(10448): 145–155.
- [32] Cheng SQ, Zhang YP, Jiang L, et al. The association between inflammatory biomarkers and gallstones in Americans under 50 years old[J]. BMC Gastroenterology, 2025, 25(1): 393.
- [33] Shapiro SB, Yin H, Yu OHY, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of gallbladder and bile duct disease among patients with type 2 diabetes: a Population-Based cohort study [J]. Drug Safety, 2024, 47(8): 759–769.
- [34] Xu XR, Gao JW, Sun J, et al. The role of metabolic factors in the association between obesity and cholelithiasis: A two-step, two-sample multivariable mendelian randomization study[J]. Clinics, 2024, 79: 100520.

收稿日期: 2025–11–20

读者·作者·编者

作者撰写论文时使用参考文献的要求

参考文献不仅增加论文的学术性, 而且表明论文的科学依据, 也是对他人的劳动成果的尊重。凡无参考文献的文章, 国家进行论文统计时不予统计。因此, 希望作者撰写论文时, 凡在文中引用他人数据或观点时, 应使用参考文献。并按参考文献的书写要求书写完整, 按论文中引用出现的先后进行参考文献排序和在论文中作相应标注。参考文献宜选用新近 1~5 年内的权威性学术期刊。欢迎引用本刊论文。未公开发表的文献不宜引用。