

- Cardiol, 2014, 6(4): 130-139.
- [2] SAJJADIEH A, HEKMATNIA A, KEIVANI M, et al. Diagnostic performance of 64-row coronary CT angiography in detecting significant stenosis as compared with conventional invasive coronary angiography [J]. ARYA Atheroscler, 2013, 9(2): 157-163.
 - [3] BUCHER AM, DE CECCO CN, SCHOEPP UJ, et al. Cardiac CT for myocardial ischaemia detection and characterization-comparative analysis [J]. Br J Radiol, 2014, 87(1043): 20140159.
 - [4] 中华放射学杂志心脏冠状动脉多排 CT 临床应用协作组. 心脏冠状动脉多排 CT 临床应用专家共识 [J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(1): 9-17.
 - [5] 高扬, 王成英, 周艳丽, 等. 负荷动态 CT 心肌灌注结合冠状动脉 CT 血管成像对冠心病心肌缺血的诊断价值 [J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(7): 246-250.
 - [6] CHEN ML, MO YH, WANG YC, et al. 64-slice CT angiography for the detection of functionally significant coronary stenoses; comparison with stress myocardial perfusion imaging [J]. Br J Radiol, 2012, 85(1012): 368-376.
 - [7] NAKANISHI R, BUDOFF MJ. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography in the management of coronary artery disease: technology and clinical update [J]. Vasc Health Risk Manag, 2016, 12(4): 269-278.
 - [8] 董薇, 贺毅, 李全, 等. 心脏磁共振与核医学负荷心肌灌注显像探测冠心病心肌缺血的对比研究 [J]. 心血管病杂志, 2016, 35(6): 373-376.
 - [9] 赵英, 王蓓, 焦建, 等. 单一影像与融合影像对比评价 2 型糖尿病冠状动脉病变对心肌血液供应影响的研究 [J]. 中国循环杂志, 2012, 27(1): 25-28.
 - [10] CADEMARTIRI F, SEITUN S, CLEMENTE A, et al. Myocardial blood flow quantification for evaluation of coronary artery disease by computed tomography [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2017, 7(2): 129-150.
 - [11] 刘天壤, 任方远, 李武, 等. MSCT 冠状动脉成像在无症状性心肌缺血诊断中的应用研究 [J]. 医学影像学杂志, 2015, 25(9): 1584-1586.
 - [12] 全勇, 唐秉航. 心脏双期对比增强 CT 在缺血性心脏病中的应用 [J]. 放射学实践, 2015, 30(9): 956-958.

(收稿日期: 2017-08-01)

· 论著 ·

老年缺血性卒中患者血胆红素水平与颈动脉粥样硬化的相关性

陈静, 顾朋颖, 丁琪, 袁志华, 靳松, 靳珊珊, 方艺, 李楠, 唐杨琛, 刘林青

(安徽医科大学附属医院南区老年医学科, 合肥 230001)

【摘要】 目的 探讨急性缺血性卒中患者颈动脉粥样硬化与血清胆红素水平的关系。**方法** 测定 95 例老年急性缺血性卒中患者的血清总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 和间接胆红素 (IBIL) 胆红素水平, 同时行颈部彩色多普勒血管超声检测, 根据颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 及形态分为无斑块组、动脉硬化组以及斑块形成组, 观察三组间血清胆红素是否有差异。**结果** 动脉硬化组的 TBIL、DBIL 和 IBIL 水平分别为 (10.26 ± 3.79) mmol/L、 (2.76 ± 1.97) mmol/L 和 (7.90 ± 3.39) mmol/L, 斑块形成组的 TBIL、DBIL 和 IBIL 水平分别为 (10.87 ± 2.55) mmol/L、 (2.35 ± 1.13) mmol/L 和 (8.53 ± 1.99) mmol/L, 无斑块组的 TBIL、DBIL 和 IBIL 水平分别为 (13.69 ± 4.62) mmol/L、 (2.67 ± 1.01) mmol/L 和 (11.03 ± 4.05) mmol/L, 动脉硬化组、斑块形成组的 TBIL 和 IBIL 水平均低于无斑块组 ($P < 0.05$), 而动脉硬化组与斑块形成组间 TBIL、IBIL 及 DBIL 水平均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关分析示, 颈动脉 IMT 值与 TBIL ($r = -0.272, P = 0.008$) 和 IBIL ($r = -0.277, P = 0.007$) 水平存在负相关。**结论** 低水平胆红素可能是颈动脉粥样硬化的高危因素, 增加缺血性卒中的发生风险, 但颈动脉粥样硬化病变严重程度可能与胆红素的降低水平无关。

【关键词】 卒中; 动脉粥样硬化; 胆红素; 危险因素

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.020

基金项目: 安徽省卫生厅医学科研计划 (13zc010)

作者简介: 陈静, 医师, Email: ishida-akila@163.com

通信作者: 顾朋颖, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, Email: hellengpy@163.com

Correlation study between serum bilirubin and carotid atherosclerosis in elderly patients with acute ischemic stroke

Chen Jing, Gu Pengying, Ding Qi, Yuan Zhihua, Jin Song, Jin Shanshan, Fang Yi, Li Nan, Tang Yangchen, Liu Linqing (Department of Geriatrics, Anhui Provincial Hospital South District, Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Gu Pengying, Email: hellengpy@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between serum bilirubin and carotid atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke. **Method** Carotid artery ultrasonography was performed in 95 patients with acute ischemic stroke. Total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin were detected at the same time. All objects were divided into no plaque group, atherosclerosis group and plaque formation group according to the intima-media thickness (IMT). The differences of bilirubin among three groups was observed. **Result** The serum TBIL, DBIL and IBIL of atherosclerosis group were (10.26 ± 3.79) mmol/L, (2.76 ± 1.97) mmol/L and (7.90 ± 3.39) mmol/L respectively, and those in plaque formation group were (10.87 ± 2.55) mmol/L, (2.35 ± 1.13) mmol/L and (8.53 ± 1.99) mmol/L. While the levels in no plaque group were (13.69 ± 4.62) mmol/L, (2.67 ± 1.01) mmol/L and (11.03 ± 4.05) mmol/L. The TBIL and IBIL of atherosclerosis and plaque formation group were lower than the no plaque group respectively ($P < 0.05$), the differences of TBIL, DBIL and IBIL between atherosclerotic group and the plaque formation group had no statistical significance ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that the carotid intima-media thickness (IMT) was negatively correlated with the TBIL ($r = -0.272, P = 0.008$) and IBIL ($r = -0.277, P = 0.007$). **Conclusion** Low serum bilirubin probably increase the risk of ischemic stroke.

[Key words] Stroke; Atherosclerosis; Bilirubin; Risk factors

随着中国社会逐步进入老龄化,脑血管疾病已成为我国最主要的致死致残性疾病,其中 60% ~ 80% 为缺血性卒中,其发生与颈动脉粥样硬化程度密切相关。血清胆红素曾一度被认为是血红素分解代谢后的毒性产物,但近来的部分临床研究结果却表明其具有强大的生理抗氧化功能^[1-2]。尽管目前尚未完全证实胆红素与颈动脉粥样硬化之间存在直接因果关系,但越来越多的研究支持胆红素具有抗动脉粥样硬化作用^[3],其可能对氧化应激介导的炎症、动脉粥样硬化、缺血性心脑血管疾病具有保护作用^[2],能够降低缺血性心脑血管疾病的发病率,甚至有人提出适当地增加循环血中胆红素的水平可能对缺血性心脑血管疾病的治疗有帮助。本文旨在通过研究颈动脉粥样硬化程度与血清胆红素水平之间的关系,明确胆红素在缺血性卒中发生发展过程中的作用,为以干预胆红素为目的的颈动脉粥样硬化斑块形成的预防提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在安徽医科大学附属省立医院南区老年医学科住院的急性缺血性卒中患者 95 例(包括动脉粥样硬化性血栓性脑梗死和短暂性脑缺血发作),其中男 56 例,女 39 例,年龄 51 ~ 96 岁,平均 (72.1 ± 9.9) 岁。根据颈部血管彩色多普勒超声结果分为无斑块组、动脉硬化组和斑块形成组,三组患者在年龄、性别构成比、高血压病、心脏病、糖尿病、高血脂及吸烟史等

方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:诊断标准符合 1995 年中华医学会第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准,诊断为动脉粥样硬化性血栓性脑梗死,并经颅脑 CT 或 MRI 证实。排除标准:脑出血、脑栓塞;既往有肝胆系统疾病、甲状腺功能减低、血液病;住院期间无法完成头颅影像学及颈部血管彩色多普勒超声检查;近 3 个月服用过调脂药物或影响胆红素代谢的药物。

1.3 研究方法 所有入组对象收集临床资料(包括性别、年龄、既往病史、身高、体质量、嗜好),均禁食 10 h 以上,清晨采肘静脉血 3 ~ 5 mL,离心分离后待检,采用全自动生化分析仪测定血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、尿酸(UA)、胱抑素 C(Cyc)等指标。

颈部血管超声检查并记录动脉内膜中层厚度(IMT),有无粥样硬化斑块及其部位、大小、回声和表面特征,有无管腔狭窄及其程度。判别标准:所观察的动脉内壁光滑, $IMT < 1.0$ mm 为正常;动脉内壁粗糙, $1.0 \text{ mm} \leq IMT < 1.2$ mm 为动脉硬化; $IMT \geq 1.2$ mm,伴局部隆起、增厚并向管腔内突出为斑块形成。

1.4 统计学处理 采用 SPASS17.0 对检查结果进行统计学分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料的比较采用方差分析,采用 Pearson 作相关性分

析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组间的 IMT、TBIL 和 IBIL 水平差异有统计学意义。动脉硬化组、斑块形成组的 TBIL 和 IBIL 水平均低于无斑块组 ($P < 0.05$)，动脉硬化组与斑块形成组间 TBIL、IBIL 及 DBIL 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。Pearson 相关分析示，颈动脉 IMT 值与 TBIL ($r = -0.272, P = 0.008$)、IBIL ($r = -0.277, P = 0.007$) 存在相关性，见表 2。

表 1 三组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IMT (mm)	TBIL (mmol/L)	DBIL (mmol/L)	IBIL (mmol/L)
无斑块组	32	0.82 ± 0.51	13.69 ± 4.62	2.67 ± 1.01	11.03 ± 4.05
动脉硬化组	33	1.07 ± 0.50	10.26 ± 3.79	2.76 ± 1.97	7.90 ± 3.39
斑块形成组	30	1.32 ± 0.14	10.87 ± 2.55	2.35 ± 1.13	8.53 ± 1.99
F 值		263.640	7.566	0.704	8.131
P 值		<0.001	0.001	0.497	0.001

表 2 颈动脉 IMT 与血胆红素水平的相关分析

统计学结果	TBIL	DBIL	IBIL
r 值	-0.272	-0.099	-0.277
P 值	0.008	0.340	0.007

3 讨论

动脉粥样硬化是缺血性脑卒中的主要病理基础，颈动脉狭窄和斑块脱落是造成动脉粥样硬化性脑梗死的常见原因，因此颈动脉粥样硬化病变程度的监测通常对卒中风险及预后的评估具有重要价值。胆红素作为临床判断黄疸和评估肝功能的重要生化指标，一度被认为是人体血红素的毒性代谢产物。高胆红素可增加血同型半胱氨酸水平，进而增加卒中风险^[4]，同时又有研究发现，在糖尿病视网膜病变患者却可同时存在高水平血同型半胱氨酸和低水平胆红素^[5]。近年来，随着人们对心脑血管疾病危险因素研究的不断深入，胆红素在氧化应激过程中所起的抗氧化、抗增殖、抗炎症以及抗内皮功能障碍等生理功能正在逐渐被发掘^[6-7]。多项临床研究显示低水平的胆红素可增加心血管疾病的发生风险^[8-10]，其与糖尿病、心血管疾病、周围动脉病以及卒中的发生可能相关^[8,11-13]。国内研究显示，血清胆红素水平与无症状性脑梗死的发生显著相关，进而提出早期检测血胆红素水平可能有助于无症状脑梗死及临床卒中的风险评估，但尚未发现胆红素水

平与影像学上梗塞面积之间存在关联^[14]。更有学者提出轻度升高的胆红素水平可能对卒中甚至卒中后的神经损伤具有保护功能^[13,15-19]。

尽管目前尚未完全证实胆红素与颈动脉粥样硬化之间存在直接因果关系，但越来越多的研究支持胆红素具有抗动脉粥样硬化作用^[3]。2001 年，Ishizaka 等^[1]首次提出血清胆红素水平与动脉粥样硬化存在相关性，其研究表明血清胆红素水平每升高 17.1 $\mu\text{mol/L}$ ，患颈动脉粥样硬化斑块的风险就降低 63% ($OR = 0.37, 95\% CI: 0.28 \sim 0.49$)。随后 Erdogan 等^[20]在对 91 名健康志愿者进行血清胆红素和颈动脉内膜中层厚度检测时发现，低血清胆红素水平组相较于高血清胆红素水平组，颈动脉内膜中层厚度显著增加，血流介导的血管舒张功能明显下降，且此种差别与性别无关，低水平胆红素可能是颈动脉粥样硬化的独立危险因素。Yang 等^[3]在其研究中亦得到相同的结果，并提出胆红素水平与颈动脉粥样硬化之间负性相关可能与前者的抗氧化作用有关。本组研究结果显示动脉硬化组、斑块形成组的 TBIL 及 IBIL 水平均低于无斑块组，颈动脉 IMT 值与 TBIL、IBIL 水平呈负相关，这与目前国内外的多数研究结果一致，提示低水平胆红素可能是颈动脉粥样硬化的高危因素，增加缺血性卒中的发生风险。而动脉硬化组与斑块形成组之间的 TBIL、IBIL 水平差异无统计学意义，提示颈动脉内膜病变的严重程度可能与胆红素的降低水平无关。

血清胆红素抗动脉粥样硬化的机制可能为：(1)胆红素具有捕获体内自由基的作用，抑制低密度脂蛋白和脂质被氧化，而氧化低密度脂蛋白和脂质增多，有促进动脉粥样硬化斑块的形成作用，因此可以阻止动脉粥样硬化发生和发展过程^[21]。(2)胆红素防止动脉粥样硬化作用与其抑制平滑肌细胞的增殖有关。Ollinger 等^[22]应用动物模型研究后发现，胆红素通过影响信号传导途径使血管平滑肌细胞的增殖停滞于 G1 阶段，从而抑制平滑肌细胞的增殖。(3)血红素加氧酶 (HO) 一氧化碳-胆红素系统被发现，HO 是胆红素生产的限速酶，HO 有两种形式即 HO-1、HO-2，其中 HO-1 在抗氧化损伤的细胞防御机制中发挥重要的功能^[23]，HO-1 活性增强可反映胆红素抗动脉粥样硬化的作用。(4)胆红素参与免疫反应，还能抑制补体参与的炎症反应，从而引起炎症抗补体活动减弱。DBIL 为 IBIL 在肝脏经 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶催化而生成的葡萄糖

醛酸胆红素酯,是胆红素解毒的重要方式。目前大多数研究结果显示不同类型的胆红素均是有效的抗氧化物质,可清除超氧自由基和保护人体低密度脂蛋白以对抗超氧化损伤^[24],防止脂质氧化。但本组研究结果显示,三组之间的胆红素差异仅为 IBIL 和 TBIL 水平,DBIL 水平在不同组间差异无统计学意义,与既往其他研究结果不一致。由本组研究结果可以推测,胆红素的抗动脉硬化作用可能与机体直接胆红素的生成密切相关,而与肝脏的胆红素酯化能力无关。

参考文献

- [1] ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TAKAHASHI E, et al. High serum bilirubin level is inversely associated with the presence of carotid plaque[J]. *Stroke*, 2001, 32(2):580-583.
- [2] PERLSTEIN TS, PANDE RL, CREAGER MA, et al. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004[J]. *Am J Med*, 2008, 121(9):781-788 e781.
- [3] YANG XF, CHEN YZ, SU JL, et al. Relationship between serum bilirubin and carotid atherosclerosis in hypertensive patients[J]. *Intern Med*, 2009, 48(18):1595-1599.
- [4] VERMEER SE, VAN DIJK EJ, KOUDSTAAL PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the rotterdam scan study[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(3):285-289.
- [5] CHO HC. The Relationship among homocysteine, bilirubin, and diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(6):595-601.
- [6] VITEK L, SCHWERTNER HA. The heme catabolic pathway and its protective effects on oxidative stress-mediated diseases[J]. *Adv Clin Chem*, 2007, 43(1):1-57.
- [7] FRANCHINI M, TARGHER G, LIPPI G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons? [J]. *Adv Clin Chem*, 2010, 50(1):47-63.
- [8] PERLSTEIN TS, PANDE RL, BECKMAN JA, et al. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1):166-172.
- [9] SUNG KC, SHIN J, LIM YH, et al. Relation of conjugated bilirubin concentrations to the presence of coronary artery calcium[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12):1873-1879.
- [10] FULKS M, STOUT RL, DOLAN VF. Mortality associated with bilirubin levels in insurance applicants[J]. *J Insur Med*, 2009, 41(1):49-53.
- [11] ODA E, KAWAI R. A possible cross-sectional association of serum total bilirubin with coronary heart disease and stroke in a Japanese health screening population[J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(1):29-36.
- [12] CHERIYATH P, GORREPATI VS, PETERS I, et al. High total bilirubin as a protective factor for diabetes mellitus: an analysis of NHANES data From 1999-2006[J]. *J Clin Med Res*, 2010, 2(5):201-206.
- [13] KIMM H, YUN JE, JO J, et al. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women[J]. *Stroke*, 2009, 40(11):3422-3427.
- [14] LI RY, CAO ZG, ZHANG JR, et al. Decreased serum bilirubin is associated with silent cerebral infarction[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4):946-951.
- [15] PINEDA S, BANG OY, SAVER JL, et al. Association of serum bilirubin with ischemic stroke outcomes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(3):147-152.
- [16] ZHANG B, ZHANG W, LI X, et al. Admission markers predict lacunar and non-lacunar stroke in young patients[J]. *Thromb Res*, 2011, 128(1):14-17.
- [17] LUO Y, LI J, ZHANG J, et al. Elevated bilirubin after acute ischemic stroke linked to the stroke severity[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2013, 31(7):634-638.
- [18] XU T, ZHANG J, XU T, et al. Association of serum bilirubin with stroke severity and clinical outcomes[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(1):80-84.
- [19] 杨承志, 孟新颜, 黄文娟. 血清胆红素对急性脑梗死患者预后的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18(12):1770-1771.
- [20] ERDOGAN D, GULLU H, YILDIRIM E, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2):431-437.
- [21] VITEK L, NOVOTNY L, SPERL M, et al. The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(5/6):408-414.
- [22] OLLINGER R, BILBAN M, ERAT A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Circulation*, 2005, 112(7):1030-1039.
- [23] 范淑英, 吕薇, 马惠霞, 等. 胆红素与冠心病[J]. *中国医学检验杂志*, 2006, 7(4):295-296.
- [24] MAYER M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(11):1723-1727.