

血清胆红素变化对心脏再同步化治疗术后反应性预测的价值

张灿, 陈康玉, 王齐, 鲍佩, 丁晓梅, 严激

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)心内科, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 通过观察慢性心力衰竭患者心脏再同步化治疗(CRT)术前后血清胆红素水平变化,探讨血清胆红素变化与 CRT 治疗反应性的关系。**方法** 选取因慢性心力衰竭行 CRT-P/D 植入的患者,分别在术前及术后检测患者血清胆红素水平,分析胆红素水平变化与 CRT 疗效的关系。**结果** 共入选 124 例患者,其中随访 CRT 有反应组 83 例, CRT 无反应组 41 例。CRT 有反应组患者血清总胆红素水平降低(Δ TBIL)及间接胆红素的降低(Δ IBIL)较无反应组差异有统计学意义($P=0.008, P=0.016$)。logistic 回归分析提示,除性别、缺血性心脏病、完全性左束支传导阻滞之外, Δ TBIL 是 CRT 有反应的独立预测因子($OR=1.073, 95\% CI: 1.006 \sim 1.144, P=0.033$)。**结论** 慢性心力衰竭患者 CRT 术后血清总胆红素水平降低是 CRT 有反应的独立预测因子。

[关键词] 心脏外科手术;心力衰竭;胆红素;手术后并发症

中图分类号: R654.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.016

The value of serum bilirubin in predicting postoperative reactivity after cardiac resynchronization therapy

Zhang Can, Chen Kangyu, Wang Qi, Bao Pei, Ding Xiaomei, Yan Ji (Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Yan Ji, Email: yanji111111@126.com

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between serum bilirubin and the efficacy of CRT by observing the variation of serum bilirubin before and after CRT. **Methods** Patients underwent CRT were enrolled in this study. Serum bilirubin was detected before and after CRT, and its relationship with the efficacy of CRT was evaluated. **Results** A total of 124 patients were included in this study, including 83 patients responded to CRT (response group), and 41 patients had no response to CRT (no response group). The serum Δ TBIL and Δ IBIL of response group were different compared with that of no response group ($P=0.008, P=0.016$). By the logistic analyze, besides gender, ICM and LBBB, the variation of total serum bilirubin was the independent predictor of the efficacy of CRT ($OR=1.073, 95\% CI: 1.006 \sim 1.144, P=0.033$). **Conclusion** The decrease of serum total bilirubin is the independent predictor of the efficacy of CRT.

[Keywords] Cardiac surgical procedures; Heart failure; Bilirubin; Postoperative complications

慢性心力衰竭患者中肝功能异常很常见,最多见为胆红素升高明显^[1-2]。血清胆红素水平与血流动力学改变关系密切,心力衰竭患者血清胆红素水平升高,被认为与心血管不良事件及死亡率密切相关^[3]。近年来,随着心脏电子植入装置治疗快速发展,特别是心脏再同步化治疗(CRT)可以改善患者症状,提高活动耐量,改善心功能,降低心源性死亡

率及心力衰竭再住院率^[4-6]。但目前对于血清胆红素水平与心力衰竭患者 CRT 术后反应性的研究较少,本文旨在探讨 CRT 术后患者血清胆红素水平变化与 CRT 疗效的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月到 2016 年 6 月因慢性心力衰竭在我院行 CRT 植入的患者。纳入

基金项目: 中央引导地方科技发展专项(2016080802D113);安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK002)

作者简介: 张灿, 医师, Email: 289730793@qq.com

通信作者: 严激, 主任医师, 教授, Email: yanji111111@126.com

标准:(1)慢性心力衰竭患者规范化药物治疗后心功能Ⅲ—Ⅳ级;(2)窦性心律或心房颤动;(3)左室射血分数(LVEF)≤0.35;(4)QRS 时限≥120 ms。排除标准:(1)胆囊结石、胆囊炎等胆道梗阻性疾病;(2)病毒性肝炎,肝硬化,肝脏肿瘤等;(3)胰腺炎,胰腺肿瘤;(4)其他所致胆红素升高的原因,如药物、溶血等。最终入选 124 例患者,收集所有患者术前病史资料,如血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)及心功能分级(NYHA)等。所有患者均行心脏彩色多普勒超声、十二导联心电图检查。术后 1 年随访时行心脏彩色多普勒超声检查,并检测患者血清 TBIL、DBIL、IBIL。

1.2 胆红素检测 清晨空腹抽取静脉血 5 mL,由日本日立全自动生化分析仪检测血清 TBIL、DBIL、IBIL。

1.3 CRT 植入 采用常规的经心脏静脉途径,行左锁骨下心脏静脉穿刺或头静脉切开,穿刺成功后行冠状静脉窦插管和逆行造影,充分显示心脏静脉的各属支,将左心室电极导线优先植入侧静脉或侧后静脉(均成功植入)。常规测试和 10 V 高压起搏测试后,应用常规方法将右心室导线置于心尖部或间隔部,右心房导线置于右心耳处。测试完毕后,连接脉冲发生器,埋置于左胸前皮下或肌层囊袋内,逐层缝合切口。

1.4 CRT 疗效评价 CRT 有反应:通过术后 1 年心脏超声随访,满足左室收缩末期容积(LVESV)缩小≥15%或左室射血分数(LVEF)绝对值增加≥5%。CRT 无反应:术后 1 年 LVESV 缩小<15%或 LVEF 绝对值增加<5%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数及率表示,比较采用 χ^2 检验。采用非条件 logistic 回归分析多因素对 CRT 的影响。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 共纳入研究 124 例患者,根据 CRT 疗效评价,分为 CRT 有反应组(83 例)和 CRT 无反应组(41 例),两组患者基线资料见表 1。

2.2 CRT 术后有反应组与无反应组血清胆红素水平变化比较 CRT 治疗有反应率为 66.9%。计算两组术后胆红素与术前胆红素差值,并进行组间比较,CRT 有反应组血清总胆红素的变化(Δ TBIL)及

间接胆红素的变化(Δ IBIL)较无反应组差异有统计学意义($P=0.008, P=0.016$)。见表 2。

2.3 logistic 回归分析 本次研究以 124 例患者资料为样本,CRT 反应状况为因变量,赋值 1 = CRT 有反应组,2 = CRT 无反应组。以前述单因素分析(表 1,2)中 $P<0.05$ 的指标性别、缺血性心肌病(ICM)、左束支传导阻滞(LBBB)、肺动脉压(SPAP)、 Δ TBIL、 Δ IBIL 因素为自变量,建立 logistic 回归模型。各变量赋值参见表 3。回归过程采用前进法以进行自变量的选择,设定 $\alpha=0.05$ 。回归结果:共有性别、ICM、LBBB、 Δ TBIL 4 个变量被保留入回归方程($P<0.05$,广义决定系数 $R^2=0.256$)。logistic 回归分析提示,性别是 CRT 有反应的预测因子($OR=0.250, 95\% CI:0.071 \sim 0.874, P=0.030$),ICM 是 CRT 有反应的预测因子($OR=8.535, 95\% CI:2.113 \sim 34.471, P=0.003$),LBBB 是 CRT 有反应的预测因子($OR=0.233, 95\% CI:0.095 \sim 0.573, P=0.002$), Δ TBIL 是 CRT 有反应的预测因子($OR=1.073, 95\% CI:1.006 \sim 1.144, P=0.033$),见表 4。

表 2 CRT 有反应组与无反应组胆红素水平变化比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

项目	例数	Δ TBIL	Δ DBIL	Δ IBIL
CRT 有反应组	83	-0.85 ± 6.00	-0.06 ± 4.22	-0.76 ± 5.90
CRT 无反应组	41	3.26 ± 8.54	0.99 ± 3.59	2.14 ± 6.91
t 值		-2.760	-1.381	-2.440
P 值		0.008	0.170	0.016

注: Δ TBIL 为术后总胆红素与术前总胆红素差值, Δ DBIL 为术后直接胆红素与术前直接胆红素差值, Δ IBIL 为术后间接胆红素与术前间接胆红素差值

表 3 logistic 回归模型自变量赋值

变量	1 分	2 分
项目	有反应	无反应
性别	男	女
ICM	是	否
LBBB	是	否

表 4 多因素非条件 logistic 回归分析结果

变量	B	S. E.	Wald 值	自由度	显著性	Exp(B) 值	95% CI
性别	-1.388	0.640	4.710	1	0.030	0.250	0.071 ~ 0.874
ICM	2.144	0.712	9.062	1	0.003	8.535	2.113 ~ 34.471
LBBB	-1.458	0.459	10.074	1	0.002	0.233	0.095 ~ 0.573
Δ TBIL	0.070	0.033	4.567	1	0.033	1.073	1.006 ~ 1.144

表 1 CRT 有反应组和 CRT 无反应组基线资料比较

项目	CRT 有反应组(<i>n</i> = 83)	CRT 无反应组(<i>n</i> = 41)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.9 $\pm$ 11.1	61.1 $\pm$ 8.4	-0.101	0.920
女性[例(%)]	26(31.3)	5(12.1)	(5.356)	0.021
NYHA 分级($\bar{x} \pm s$)	2.9 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 0.6	-0.557	0.579
ICM[例(%)]	5(6.1)	11(26.8)	(10.382)	0.001
高血压病[例(%)]	18(21.7)	9(22.0)	(0.001)	0.973
2 型糖尿病[例(%)]	12(14.5)	7(17.1)	(0.145)	0.704
Af[例(%)]	11(13.3)	9(22.0)	(1.535)	0.215
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$, ng/L)	2431.5 $\pm$ 1125.1	2638.2 $\pm$ 1169.3	-0.950	0.344
LBBB[例(%)]	56(67.5)	12(29.3)	(16.171)	<0.001
QRS 时限($\bar{x} \pm s$, ms)	137.3 $\pm$ 16.8	138.0 $\pm$ 23.7	-0.189	0.850
心脏彩色多普勒超声				
SPAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	34.8 $\pm$ 6.8	38.2 $\pm$ 6.9	-2.609	0.010
LVEDV($\bar{x} \pm s$, mL)	313.7 $\pm$ 81.2	311.8 $\pm$ 61.7	0.128	0.899
LVESV($\bar{x} \pm s$, mL)	225.2 $\pm$ 68.3	227.1 $\pm$ 52.0	-0.153	0.879
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	27.5 $\pm$ 5.6	27.4 $\pm$ 5.8	0.107	0.915
服用药物				
ACEI/ARB[例(%)]	52(62.7)	24(58.5)	(0.196)	0.658
β -blocker[例(%)]	52(62.7)	23(56.1)	(0.493)	0.483
醛固酮受体拮抗剂[例(%)]	57(68.7)	22(53.7)	(2.676)	0.102
术前胆红素				
TBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	22.5 $\pm$ 12.0	21.9 $\pm$ 8.4	0.268	0.789
DBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	5.1 $\pm$ 2.9	5.3 $\pm$ 3.2	-0.233	0.816
IBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	17.0 $\pm$ 9.9	16.6 $\pm$ 6.4	0.283	0.777
术后胆红素				
TBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	21.6 $\pm$ 8.8	25.2 $\pm$ 11.7	-1.884	0.062
DBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	5.1 $\pm$ 2.9	6.3 $\pm$ 3.8	-1.911	0.058
IBIL($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	16.3 $\pm$ 8.0	18.7 $\pm$ 8.9	-1.525	0.130

注:NYHA 为纽约心脏病协会,ICM 为缺血性心肌病,Af 为心房颤动,NT-proBNP 为氨基末端 B 型利钠肽前体,LBBB 为左束支传导阻滞,SPAP 为肺动脉收缩压,LVEDV 为左室舒张末期容积,LVESV 为左室收缩末期容积,LVEF 为左室射血分数,ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂,ARB 为血管紧张素受体拮抗剂, β -blocker 为 β 受体阻滞剂,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,IBIL 为间接胆红素

3 讨论

近年来,胆红素在各种慢性疾病中的作用越来越受到重视,如胆红素的抗氧化、抗炎症、抗增殖以及抗内皮功能障碍等^[7-8]。在慢性心力衰竭患者中常合并肝功能异常,最常见也表现为血清胆红素升高,而肝功能其他指标如丙氨酸氨基转移酶,乳酸脱氢酶无明显升高^[9]。

多项研究表明,血清胆红素水平升高与心力衰竭患者的全因或心脏死亡风险增高有关^[10-13]。Ambrosy 等^[14]研究提示基础总胆红素升高和住院期间总胆红素升高与全因死亡率和合并心血管死亡或再次因心力衰竭住院的风险增加有关。有研究提示^[15],慢性心力衰竭患者急性加重期总胆红素水平

是远期死亡的独立预测因子,随总胆红素水平升高,远期病死率增加($P=0.038$)。国内有研究对慢性心力衰竭急性加重患者进行回顾性分析^[16],多因素分析显示总胆红素水平和利钠肽是死亡的独立预测因子(P 值分别为 0.038、0.027),并且相关性分析显示总胆红素水平与右室内径、左室舒张末期内径明显相关(r 分别为 0.34、0.23)。对于慢性心力衰竭患者急性加重时,血清总胆红素水平升高预测其远期病死率增加。

另有研究发现^[17],心力衰竭患者 CRT 术后随访期总胆红素降低的慢性心力衰竭患者,左室舒张末期直径显著降低,平均射血分数明显增加;而在总胆红素升高的患者,在随访前后心脏彩色多普勒

超声各指标并无明显变化,同时,随访期总胆红素水平降低的患者 CRT 术后心源性死亡率及心力衰竭再住院率更低($P=0.018$)。本研究提示 CRT 有反应的患者,随访 1 年后血清 Δ TBIL 及 Δ IBIL 较无反应组差异有统计学意义($P=0.008$, $P=0.016$)。同时 logistic 回归分析显示,随访期内总胆红素水平的降低,是 CRT 反应性的独立预测因子($OR=1.073$, $95\%CI:1.006\sim1.144$, $P=0.033$)。心力衰竭患者 CRT 术后血清总胆红素的降低是反映 CRT 术后心功能变化的重要血流动力学指标,考虑可能是心功能改善,中心静脉压降低,肝血流量改善所致^[17-18]。

本研究结果表明,慢性心力衰竭患者 CRT 术后有反应组血清总胆红素水平明显降低,并且血清总胆红素的降低是 CRT 有反应的独立预测因子。因此,血清胆红素降低可作为评估 CRT 反应性的一种实用的临床工具。

参考文献

- [1] ALVAREZ A M, MUKHERJEE D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure[J]. Int J Angiol, 2011, 20(3):135-142.
- [2] WU A H, LEVY W C, WELCH K B, et al. Association between bilirubin and mode of death in severe systolic heart failure [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8):1192-1197.
- [3] OKADA A, SUGANO Y, NAGAI T, et al. Usefulness of the direct and/or total bilirubin to predict adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure [J]. Am J Cardiol, 2017, 119(12):2035-2041.
- [4] ZECCHIN M, PROCLEMER A, MAGNANI S, et al. Long-term outcome of 'super-responder' patients to cardiac resynchronization therapy[J]. Europace, 2014, 16(3):363-371.
- [5] HURLIMANN D, SCHMIDT S, SEIFERT B, et al. Outcome of super-responders to cardiac resynchronization therapy defined by endpoint-derived parameters of left ventricular remodeling: a two-center retrospective study [J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(2):136-144.
- [6] ST JOHN SUTTON M, CERKVENIK J, BORLAUG B A, et al. Effects of Cardiac resynchronization therapy on cardiac remodeling and contractile function: Results From Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(9):e002054.
- [7] 陈静, 顾朋颖, 丁琪, 等. 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[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(6):696-699.
- [8] 杨昊, 李艳, 张莉, 等. 血清总胆红素与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(3):246-249.
- [9] ÇAGLIK, BAŞAR F N, TOK D, et al. How to interpret liver function tests in heart failure patients? [J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(3):197-203.
- [10] SCHOLFIELD M, SCHABATH M B, GUGLIN M. Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: an analysis of the ESCAPE trial[J]. J Card Fail, 2014, 20(7):476-484.
- [11] VAN DEURSEN V M, DAMMAN K, HILLEGE H L, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients[J]. J Card Fail, 2010, 16(1):84-90.
- [12] YANG S W, LIU Z M, MI J R, et al. Association of serum albumin level and clinical outcomes among heart failure patients receiving cardiac resynchronization therapy[J]. China Medical Abstracts (Internal Medicine), 2017, 45(3):204-208.
- [13] UCHIKAWA T, SHIMANO M, INDEN Y, et al. Serum albumin levels predict clinical outcomes in chronic kidney disease (CKD) patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. Intern Med, 2014, 53(6):555-561.
- [14] AMBROSIO A P, VADUGANATHAN M, HUFFMAN M D, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial [J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(3):302-311.
- [15] SUN L J, ZHANG F C, LI D, et al. The impact of serum total bilirubin level on long-term prognosis in patients with chronic heart failure[J]. Chin J Integr Med, 2012, 51(9):677-679.
- [16] 孙丽杰, 张福春, 李丹, 等. 总胆红素水平对住院慢性心力衰竭患者远期预后影响[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9):677-679.
- [17] HOSODA J, ISHIKAWA T, MATSUMOTO K, et al. Significance of change in serum bilirubin in predicting left ventricular reverse remodeling and outcomes in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy[J]. J Cardiol, 2017, 70(5):416-419.
- [18] BOROS A M, PERGE P, NAGY K V, et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on routine laboratory parameters[J]. Interv Med Appl Sci, 2017, 9(1):1-8.

(收稿日期:2018-03-08)