

血清胆红素在冠心病患者中的应用价值研究进展

刘洪梅 综述, 李广平 审校

(天津心脏病学研究所, 天津医科大学第二医院心脏科, 天津 300211)

关键词 胆红素; 冠心病; 抗氧化剂; 冠状动脉钙化

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

血清胆红素是体内衰老红细胞裂解而释放出的血红蛋白产生的, 一直被作为肝胆系统疾病及溶血性疾病的诊断指标。近年来, 随着对体内抗氧化物质的广泛研究, 许多文献相继报道了胆红素的抗氧化作用^[1]。胆红素与白蛋白分子的不对称结合使间接胆红素分子上的氢转化为活性氢原子, 加上胆红素分子内的共轭双键系统使间接胆红素具有捕获氧自由基(OFR)的能力。OFR 对内皮细胞的损伤在动脉粥样硬化(AS)的发生中起着重要作用。OFR 通过造成内皮细胞脂质过氧化损伤以及血浆脂蛋白氧化修饰, 破坏内皮细胞的形态及功能, 导致 AS 形成和发展。因此认为, 胆红素对防止低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰, 减缓 AS 形成具有重要作用。冠心病(CHD)是心血管系统常见的疾病, 其发病与许多因素有关。发病后出现心绞痛、心肌梗死、心力衰竭等症状, 严重威胁患者生命。机体的氧化损伤是冠状动脉粥样硬化发生的重要病理生理机制。近年研究表明血清胆红素与糖尿病、代谢综合征、体质指数及冠心病相关。本文结合近年来的相关文献就胆红素与冠心病的关系做一综述。

1 胆红素在冠心病发病机制中的作用

胆红素是红细胞中血红蛋白代谢的废弃物, 在血清中, 胆红素主要以胆红素-清蛋白复合物的形式存在, 复合物形式的胆红素具有极强的抗氧化性, 在血浆中很低浓度的胆红素就能有效地阻止结合在清蛋白上的脂肪酸的氧化, 胆红素是体内一种重要的内源性抗氧化剂^[2]。胆红素是冠心病的保护因素, 其作用机制可能如下: (1)胆红素可抑制 LDL 的氧化修饰, 从而抑制氧化低密度脂蛋白 (OX-LDL) 的形成, 减轻血管内皮细胞的损伤, 防止动脉粥样硬化; (2)胆红素能清除氧自由基, 抑制血管壁内源性损害, 减少原发性冠心病的发生; (3)胆红素本身还能抑制人体纤维细胞内蛋白激酶 C 的活性,

而血管壁细胞内致 AS 因子的许多效应是通过活化蛋白激酶 C 介导的; (4)胆红素具有抗炎性, 能够抑制补体参与的炎症反应及巨噬细胞的聚集、粘附和活化, 亦增强斑块的稳定性; (5)胆红素能增加血清胆固醇的溶解, 促使其经胆汁排泄, 从而有效减缓 AS 的形成。因此, 胆红素有减缓 AS 形成及稳定斑块的作用。

2 血清总胆红素水平与冠心病

1994 年 Schwerther 等^[3]通过流行病学调查分析, 首次报道了血清胆红素与冠心病的关系。调整年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白、吸烟、收缩压后, 多变量回归分析显示低血清胆红素是冠心病的独立易患因素。随后 Breimer 等^[4]大规模前瞻性研究入选了 7 685 例中年男性, 发现血清胆红素水平与冠心病发生呈 U 型关系。与血清胆红素水平小于 7 $\mu\text{mol/L}$ 人群比较, 血清胆红素水平在 8~9 $\mu\text{mol/L}$ 之间的人群冠心病的发生率降低 30%。Hopkins 等^[5]对一组早期家族性冠心病患者进行研究时发现, 血清总胆红素水平显著低于对照组。在对已知冠心病独立危险因素, 如年龄、性别、吸烟、体质量、糖尿病、高血压、血清 LDL-C、HDL-C 和胆红素等因素进行 Logistic 回归分析后发现, 胆红素水平与冠心病发病间呈显著负相关。一篇入选 11 项研究的荟萃分析结果显示血清胆红素水平与与冠心病严重程度呈负相关, 并存在计量依赖关系^[6]。随后另外一篇荟萃分析结果同样提示血清胆红素水平与冠心病发生呈负相关^[7]。一项日本研究也观察到血清胆红素水平与冠心病呈负相关^[8]。Gullu 等^[9]研究发现高血清胆红素能增加冠脉血流储备, 改善冠脉微循环功能及冠状动脉粥样硬化。Ollinger 等^[10]研究还证实球囊损伤诱发的新生内膜在高胆红素血症小鼠中减少, 提示胆红素能够抑制血管平滑肌细胞增殖。Demir 等^[11]研究发现冠脉血流缓慢者血胆红素浓度降低。Turfan 等^[12]研究发现稳定冠心病 SYNTAX 评分高分者血清胆红素水平低于低分者, 多元回归分析显示血清

胆红素与 SYNTAX 评分高分独立相关($OR=0.155$)。Kalkan 等^[13]观察到低血清胆红素组动脉内膜中层厚度比高血清胆红素组增加,多元回归分析显示动脉内膜中层厚度与血清胆红素浓度呈负相关,提示血清胆红素浓度可能成为采用动脉内膜中层厚度评估动脉粥样硬化的独立预测因素。

前述研究表明血清胆红素是冠心病的保护因素,而 Sahin 等^[14]研究发现在非 ST 段抬高性心肌梗死患者中,SYNTAX 评分高分组(>22)血清胆红素水平高于低分组(<22),而且血清胆红素水平与 SYNTAX 评分有关($r=0.42$);多元回归分析显示血清胆红素是非 ST 段抬高性心肌梗死患者 SYNTAX 评分的独立危险因素。对于急性心肌梗死而言,梗死相关的炎症因子、神经激素介导、血红素加氧酶(HO-1)被激活,相反,在正常生理条件下 HO-1 不被激活,这可能是与前述研究结果不一致的原因。Erdogan 等^[15]入选 179 例慢性冠脉闭塞(CTO)患者,研究发现与侧支循环较差者比较,血清胆红素水平在有良好的侧支循环患者中升高。Yoshino 等^[16]发现高血清胆红素水平与改善冠脉内皮功能有关。Andersson 等^[17]证实减轻体质量与血清中胆红素水平升高及抗氧化能力增加有关。这些研究结果表明高血清胆红素水平与内皮功能、高密度脂蛋白呈正相关,而与超敏 C 反应蛋白、胰岛素抵抗呈负相关。

3 血清总胆红素水平与冠状动脉粥样硬化斑块

冠状动脉粥样硬化斑块是冠心病发生发展的重要决定因素^[18]。斑块亚型包括:未钙化斑块(non-calcified plaque, NCP)、钙化斑块(calcified plaque, CP)及混合性斑块(mixed plaque, MP)。研究已证实冠状动脉钙化与心血管危险因素、心血管事件及血管狭窄显著相关。Tanaka 等^[19]观察了 398 例男性和 239 例女性入选者冠状动脉钙化情况,发现血清胆红素水平与冠状动脉钙化评分独立相关,血清胆红素浓度每增加 $1 \mu\text{mol/L}$,冠状动脉钙化评分 >400 者评分降低 14%。Zhang 等^[20]同样在韩国人群中发现血清胆红素水平与冠状动脉钙化独立相关。虽然冠状动脉钙化能够评估总体冠状动脉粥样硬化水平,但其与血管狭窄、易损斑块或斑块破裂之间的关系尚不清楚。Kang 等^[21]入选 2 862 例无心血管疾病患者并行冠状动脉 CT 检查,发现高血清胆红素组冠状动脉粥样硬化及冠状动脉狭窄 $>50\%$ 发生率低于胆红素组,多元回归分析显示冠状动脉粥样硬化及钙化斑块与胆红素呈负剂量依赖关系。而一些研究却提出 NCP 与急性冠脉综合征相关(ACS)。Pundziute 等^[22]研究证实行冠脉 CT 的 ACS 患者 CP

含量少,而 NCP 和 MP 含量多。Russo 等^[23]研究发现对于疑似冠心病患者,NCP 或 MP 含量较高患者心脏事件发生率高。Canpolat 等^[24]入选了 1 115 例行 64 排冠脉 CT 的冠状动脉疾病患者,研究发现与动脉粥样斑块未钙化患者相比,钙化患者血清胆红素水平降低;NCP 和 MP 患者血清胆红素水平比 CP 或正常个体低,而且在调整危险因素后血清胆红素是 NCP 的独立预测因素,而不是 CP、MP 的独立预测因素;病变位置位于重要血管者血清胆红素水平要低于非重要血管者。因此,血清胆红素水平不仅与斑块是否钙化有关,还与斑块亚型、狭窄病变位置有关。

4 血清总胆红素水平与冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)术后关系

最近有证据表明低血清胆红素水平不仅是 CHD 发生的危险因素,还与 PCI 术后再狭窄有关。PCI 术后支架再狭窄一直是冠心病介入治疗的难题及研究热点。研究表明,支架内再狭窄与多种因素有关,包括糖尿病、急性冠脉综合征^[25]、病变的长度以及一些血清学指标^[26]。Kuwano 等^[27]研究发现狭窄组总胆红素水平低于对照组,多因素 Logistic 回归分析显示血清总胆红素水平与再狭窄呈负相关。刘房春等^[28]研究得到同样结论。Gul 等^[29]观察了 ST 段抬高性心肌梗死患者行急诊 PCI 术后血清胆红素水平,发现与低胆红素水平组比较,高胆红素水平组院内死亡率较高,多元回归分析显示高血清胆红素水平与院内死亡率相关($OR=3.24$),提示应激状态下血清胆红素水平会升高。平均随访 26.2 个月后发现血清胆红素水平与长期死亡率没有相关性。因此,血清胆红素水平是否能作为冠心病 PCI 术后再狭窄及不良预后的预测因素尚需实验进一步研究证实。

5 展望

目前,临床检测冠心病的发生,尚无明确的血清胆红素浓度参考值,但用血清胆红素水平预测冠心病确有一定价值,血清胆红素含量与冠心病之间有密切关系,有可能成为预测或控制冠心病的重要指标,临床要加强对该指标的监测。

参考文献:

- [1] 杜戎,梁国芬,杨钧国.血清胆红素与冠心病关系的研究进展[J].心血管病学进展,2004,25(3):232
- [2] 曹伟,邓宁.血清胆红素与冠心病冠状动脉病变程度相关性[J].辽宁医学杂志,2011,25(4):189
- [3] Schwertner H A, Jackson W G, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 1994, 40(1): 18

- [4] Breimer L H, Wannamethee G, Ebrahim S, et al. Serum bilirubin and risk of ischemic heart-disease in middle-aged british men[J]. Clin Chem, 1995, 41(10): 1504
- [5] Hopkins P N, Wu L L, Hunt S C, et al. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16(2): 250
- [6] Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a meta-analysis of published studies[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2003, 228(5): 568
- [7] Schwertner H A, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(1): 1
- [8] 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
- [9] Gullu H, Erdogan D, Tok D, et al. High serum bilirubin concentrations preserve coronary flow reserve and coronary microvascular functions[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(11): 2289
- [10] Ollinger R, Bilban M, Erat A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Circulation, 2005, 112(7): 1030
- [11] Demir M, Demir C, Cosar S. The relationship between serum bilirubin concentration and coronary slow flow[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2013, 7(6): 316
- [12] Turfan M, Duran M, Poyraz F, et al. Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(1): 29
- [13] Kalkan G Y, Baykan A O, Gur M A. Serum bilirubin level and aortic Intima-Media thickness in patients without clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Angiology, 2014, 65(4): 314
- [14] Sahin O, Akpek M, Elcik D, et al. Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI[J]. Angiology, 2013, 64(3): 200
- [15] Erdogan T, Cicek Y, Kocaman S A, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion[J]. Intern Med, 2012, 51(3): 249
- [16] Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, et al. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol[J]. Heart Vessels, 2013, 28(2): 157
- [17] Andersson C, Weeke P, Fosbol E L, et al. Acute effect of weight loss on levels of total bilirubin in obese, cardiovascular high-risk patients: an analysis from the lead-in period of the Sibutramine Cardiovascular Outcome trial[J]. Metabolism, 2009, 58(8): 1109
- [18] Greenland P, Knoll M D, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events[J]. JAMA, 2003, 290(7): 891
- [19] Tanaka M, Fukui M, Tomiyasu K I, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC)[J]. Atherosclerosis, 2009, 206(1): 287
- [20] Zhang Z Y, Bian L Q, Kim S J, et al. Inverse relation of total serum bilirubin to coronary artery calcification score detected by multidetector computed tomography in males[J]. Clin Cardiol, 2012, 35(5): 301
- [21] Kang S J, Kim D, Park H E, et al. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with coronary artery atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2013, 230(2): 242
- [22] Pundziute G, Schuijff J D, Jukema J W, et al. Evaluation of plaque characteristics in acute coronary syndromes: non-invasive assessment with multi-slice computed tomography and invasive evaluation with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis [J]. Eur Heart J, 2008, 29(19): 2373
- [23] Russo V, Zavalloni A, Bacchi Reggiani M L, et al. Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3(4): 351
- [24] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. Association of serum total bilirubin levels with the severity, extent and subtypes of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2013, 29(6): 1371
- [25] Serruys P W, Unger F, Sousa J E, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease[J]. N Engl J Med, 2001, 344(15): 1117
- [26] Weintraub W S, Ghazzal Z M, Douglas J S, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty[J]. Circulation, 1993, 87(3): 831
- [27] Kuwano T, Miura S I, Shirai K, et al. Serum levels of bilirubin as an Independent predictor of coronary in-stent restenosis: a new look at an old molecule[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(7): 574
- [28] 刘房春, 张春晓, 齐向前. 血清总胆红素水平与冠脉支架植入术后再狭窄的关系[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 3932
- [29] Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. Prognostic value of total bilirubin in patients with ST-Segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(2): 166

(2014-04-10 收稿)