

胆红素水平与缺血性脑血管病的相关性研究

高巍¹, 赵世娣², 韩志君²

1. 无锡新区凤凰医院, 江苏 无锡 214028; 2. 无锡市第二人民医院, 江苏 无锡 214000

摘要: **目的** 研究胆红素是否与缺血性脑血管疾病有关。 **方法** 回顾性分析了 110 名缺血性脑血管病患者和 79 名普通人群的胆红素水平, 采用受试者工作特征曲线法和多元 logistic 回归分析了胆红素与缺血性脑血管病的关联。 **结果** 缺血性脑血管病患者血清中胆红素、直接胆红素和间接胆红素均低于对照组 (均 $P < 0.05$), 缺血性脑血管病组的总胆红素、直接胆红素和间接胆红素分别为 $(10.0 \pm 4.7) \mu\text{mol/L}$ 、 $(4.5 \pm 2.3) \mu\text{mol/L}$ 和 $(5.5 \pm 3.2) \mu\text{mol/L}$; 健康对照组则为 $(14.1 \pm 3.5) \mu\text{mol/L}$ 、 $(5.6 \pm 1.4) \mu\text{mol/L}$ 和 $(8.4 \pm 2.3) \mu\text{mol/L}$ 。总胆红素、直接胆红素和间接胆红素鉴别缺血性脑血管病和对照的曲线下面积 (AUC) 分别是 0.81、0.75 和 0.83。在校正了年龄、高血压、糖尿病等因素的多元 Logistic 回归模型中, 间接胆红素仍然与缺血性脑血管病独立相关, 其优势比为 0.74。 **结论** 胆红素降低与缺血性脑血管病的发生有关, 建议进一步论证间接胆红素降低是否是缺血性脑血管病的危险因素。

关键词: 胆红素; 缺血性脑血管病; 抗氧化剂; 发病机制

中图分类号: R743 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)06-0715-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.06.021

胆红素是红细胞代谢的终末产物, 主要经过肝脏进行代谢和排泄, 因此血清中的胆红素检测常用于反映肝脏的代谢功能。目前临床上检测胆红素多采用重氮法^[1]。根据胆红素与重氮试剂的反应特性, 可以将其分为直接胆红素和间接胆红素。直接胆红素可以与重氮试剂发生较快的化学反应而生成紫色的偶氮胆红素, 而间接胆红素则需要预先加入加速剂才能与重氮试剂反应。

越来越多的研究发现, 胆红素还是体内较强的抗氧化剂, 对机体具有一定的保护作用^[2]。来自大型的基于普通人群的队列研究发现, 胆红素轻度增高的个体比胆红素正常的个体心血管疾病的发病率较低^[3]。临床研究也发现, 接受了经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者, 如果胆红素水平较低, 则预后较差^[4]。值得一提的, 胆红素与多种血栓性疾病的发生也有一定关系, 比如来自病例对照研究的结果显示胆红素降低与肺栓塞的发生有关^[5]。然而, 胆红素是否与缺血性脑血管病的发病机制有关尚不明确。考虑到缺血性脑血管病的机制与心血管疾病有诸多相似之处, 且其发病机制也与氧化反应加强密切相关^[6], 因此推测胆红素可能参与了缺血性脑血管病的发病机制。在本研究中, 通过对比缺血性脑血管病患者血清胆红素和普通人群的差异, 分析胆红素是否与缺血性脑血管病有关。

基金项目: 2017 年无锡市卫生计生科研面上项目 (MS201741)

作者简介: 高巍 (1976-), 男, 本科学历, 副主任医师, 主要从事神经内科工作。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性分析了 2016 年 8 月-2017 年 8 月就诊于无锡新区凤凰医院的 110 名缺血性脑血管病患者的临床资料, 从病历中提取出患者就诊时候的胆红素水平, 以及高血压、糖尿病、吸烟等特征。高血压的诊断标准为既往有高血压病史, 或在住院过程中多次检测血压均高于 $140/90 \text{ mmHg}$ ^[7]; 糖尿病的诊断标准为既往存在糖尿病病史, 或住院期间空腹血糖大于 7.0 mmol/L , 或餐后 2 h 血糖高于 11.1 mmol/L , 或口服葡萄糖耐量试验 2 h 大于 11.1 mmol/L ^[8]。另从同期来该院常规体检的人群中随机选取 79 人作为对照。所有缺血性脑血管病患者及对照组个体均排除了病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、恶性肿瘤和终末期肾病。

1.2 方法 所有的缺血性脑血管病患者均经过了影像学 (CT) 诊断。胆红素的检测仪器为 Olympus AU2700, 所用试剂均为原装进口试剂, 检测方法为重氮法。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 由于数据不服从正态分布, 因此采用 Mann-Whitney U 检验比较两组资料; 分类变量之间的比较采用卡方检验。采用受试者工作特征曲线法和多元 logistic 回归分析胆红素与缺血性脑血管病的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血性脑血管病患者和体检人群的特征比较 见表 1。对照组的高血压和糖尿病的患病率、吸烟比

例均明显低于缺血性脑血管病组 ($P < 0.01$)。缺血性脑血管病组的总胆红素、直接胆红素和间接胆红素均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 研究对象的临床特征比较

特征	缺血性脑血管病组 ($n=110$)	对照组 ($n=79$)	Z/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59±12	54±9	3.35	<0.01
性别(男/女)	54/56	35/44	0.43	0.51
高血压(有/无)	56/54	21/58	11.27	<0.01
糖尿病(有/无)	60/50	16/63	4.71	<0.01
吸烟(有/无)	60/50	14/65	5.12	<0.01
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	10.0±4.7	14.1±3.5	7.26	<0.01
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	4.5±2.3	5.6±1.4	6.00	<0.01
间接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	5.5±3.2	8.4±2.3	7.71	<0.01

2.2 受试者工作特征曲线分析胆红素与缺血性脑血管病的关系 图 1 为胆红素鉴别对照组和缺血性脑血管病的 ROC 曲线图,总胆红素、直接胆红素和间接胆红素的曲线下面积分别是 0.81、0.75 和 0.83。

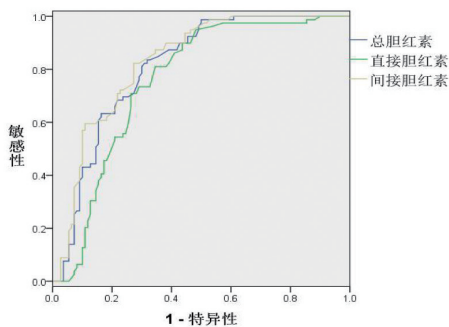


图 1 鉴别缺血性脑血管病和对照的受试者工作特征曲线图

2.3 多元 Logistic 回归模型分析胆红素与缺血性脑血管病的关系 见表 2。在单变量的 logistic 回归方程中,年龄、吸烟、高血压、糖尿病、总胆红素、直接胆红素和间接胆红素均与缺血性脑血管病有关,但在多变量的 logistic 回归方程中,年龄、吸烟、高血压、糖尿病和间接胆红素与缺血性脑血管病有关。

表 2 缺血性脑血管病相关因素的 logistic 回归分析

因素	单变量分析		多变量分析	
	优势比(95%CI)	P 值	优势比(95%CI)	P 值
年龄	1.05(1.02~1.08)	<0.01	1.06(1.02~1.10)	<0.01
性别(男)	1.21(0.68~2.17)	0.52	-	-
吸烟	2.86(1.54~5.34)	<0.01	2.58(1.15~5.76)	<0.01
高血压	4.73(2.43~9.19)	<0.01	6.39(2.64~15.48)	<0.01
糖尿病	5.57(2.80~11.09)	<0.01	3.00(1.32~6.83)	<0.01
总胆红素	0.79(0.73~0.87)	<0.01	-	-
直接胆红素	0.74(0.63~0.87)	<0.01	-	-
间接胆红素	0.68(0.60~0.78)	<0.01	0.74(0.64~0.85)	<0.01

3 讨论

虽然缺血性脑血管发病的分子机制还有诸多环节需要进一步阐明,但是已有的证据显示氧化反应在其发病机制中发挥一定作用。遗传学研究证实,氧化应激反应相关基因的单核苷酸多态性也与缺血性脑血管病的发病风险有关^[9]。考虑到胆红素是体内天然存在的抗氧化剂,其抗氧化作用主要与其卷曲结构上的一个共轭双键有关,该共轭双键极易与体内的各种超氧阴离子等自由基结合并将其还原^[10]。此外,临床研究也发现了胆红素与心血管疾病的发生有关^[3-4]。因此,本研究探讨了缺血性脑血管病与胆红素的关系。

本研究发现,缺血性脑血管病患者胆红素水平较一般人群明显降低,提示其参与了缺血性脑血管病的发病机制。值得注意的是,胆红素可以进一步分为总胆红素、直接胆红素和间接胆红素,而本研究显示缺血性脑血管病患者上述三种胆红素均降低,提示不论是直接胆红素还是间接胆红素,可能都参与了脑血管病的发病机制。ROC 分析结果也进一步证实了本研究的观点,三种胆红素鉴别缺血性脑血管病和普通人群的曲线下面积都在 0.75 以上,也进一步证明三者与缺血性脑血管病的发病机制有关。需要指出的是,总胆红素、直接胆红素和间接胆红素之间本身存在一定的关联,比如:总胆红素增高的患者,其直接或间接胆红素也可能随之增高,因此有必要进一步采用多元 logistic 回归方程进一步分析各种胆红素与缺血性脑血管病的关系。在本研究中,经过多元 logistic 回归方程校正后,只有间接胆红素与缺血性脑血管病有关,这可能与直接胆红素和间接胆红素的生化特性有关:研究表明,直接胆红素的抗氧化能力要弱于间接胆红素,后者才是胆红素抗氧化作用的主要力量^[11]。在单变量的分析中发现直接胆红素与缺血性脑血管疾病有关,可能是由间接胆红素的混杂效应引起的。

总之,本研究发现缺血性脑血管病患者外周血胆红素水平降低,说明胆红素参与了缺血性脑血管病的发病机制,特别是间接胆红素,在校正了多种已知的危险因素后,其仍然与缺血性脑血管病独立相关,更进一步说明了其参与了缺血性脑血管病的发病机制。胆红素水平轻度增高,对机体来说可能是一种保护作用,可以降低机体发生缺血性脑血管病的风险。限于本研究为横断面研究,尚不足以明确胆红素降低与缺血性脑血管病的因果关系,将来仍然有必要开展大型的前瞻性队列研究论证胆红素是否是缺血性脑血管病的危险因素。

参考文献

2015 年上海市金山区脑卒中发病分析

陈德喜, 朱晓云

上海市金山区疾病预防控制中心, 上海 201599

摘要: **目的** 了解金山区 2015 年脑卒中发病情况, 为制订卫生事业发展规划和卫生政策提供科学依据。 **方法** 对 2015 年金山区监测系统的脑卒中发病数据进行分析。 **结果** 2015 年金山区脑卒中发病 2 193 例, 发病率为 423.26/10 万 (标化率 159.64/10 万), 男性为 439.12/10 万 (标化率为 172.55/10 万), 女性为 407.63/10 万 (标化率为 147.15/10 万), 男性和女性发病率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.05, P = 0.081$)。缺血型脑卒中发病率显著高于出血型脑卒中发病率 ($\chi^2 = 1 062.87, P < 0.001$)。报告的脑卒中病例以缺血型脑卒中为主, 占总发病数的 80.39%。不论是全部卒中 ($\chi^2_{趋势} = 3 666.50, P < 0.001$)、缺血型脑卒中 ($\chi^2_{趋势} = 2 906.07, P < 0.001$) 还是出血型脑卒中 ($\chi^2_{趋势} = 399.32, P < 0.001$), 发病率都随着年龄的增高而上升。 **结论** 上海市金山区脑卒中发病率较高, 应该加强中老年人群脑卒中防控工作, 降低脑卒中的危害。

关键词: 脑卒中; 发病率; 监测

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2019)06-0717-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.06.022

脑卒中是指由脑部血管突然破裂或因血管阻塞造成血液循环障碍, 而引起脑组织损伤的一组疾病, 具有发病率高、病死率高、致残率高和复发率高的“四高”特点, 已成为严重影响我国居民生命质量和加重社会经济负担的主要疾病之一^[1]。为了解上海市金山区脑卒中发病情况从而为制定预防和控制脑卒中对策提供科学依据, 遂对 2015 年金山区居民脑卒中发病监测资料进行分析, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料 本文采用的数据来源于金山区脑卒中登

基金项目: 金山区卫计委课题 (No. JSKJ-KTMS-2014-03)

作者简介: 陈德喜, 男, 江苏连云港人, 硕士, 公卫医师, 主要从事心脑血管疾病防控工作。

通信作者: 朱晓云, E-mail: jsmxbfz@163.com。

记报告系统 (以下简称“系统”) 中 2015 年 1 月 1 日 - 12 月 31 日的信息。系统工作模式为: 综合医疗机构对诊断的金山区户籍居民发生的脑卒中事件逐级上报, 由金山区疾病预防控制中心 (以下简称“区疾控”) 专职医生每月进行收集、登记, 然后由相应的社区卫生服务中心负责核实, 同时社区卫生服务中心还需要对在家死亡的脑卒中患者进行核实, 区疾控中心将所有病例信息汇总。区疾控通过上海市区县疾控中心卡交换机制得到上海市其他区县医疗机构诊断的户籍为金山区的脑卒中病例。

1.2 人口数据 由金山区户籍人口统计表提供, 2015 金山区居民年人口为 518 127 人, 其中男性 257 105 人, 女性 261 022 人。

1.3 脑卒中诊断标准 采用 WHO MONICA 方案的卒中诊断标准^[2], 包含缺血型卒中 (血栓性脑梗死、栓

- [1] Doumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 1991, 28(5-6):415-445.
- [2] Fevery J. Bilirubin in clinical practice; a review [J]. Liver Int, 2008, 28(5):592-605.
- [3] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3):716-724.
- [4] Zhang XJ, Sun TW, Kan QC, et al. Serum total bilirubin and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Clin Invest Med, 2014, 37(5):E345-351.
- [5] Cervellin G, Buonocore R, Sanchis-Gomar F, et al. Low serum bilirubin values are associated with pulmonary embolism in a case-control study [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(8):e229-230.
- [6] Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities

- [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(5):698-714.
- [7] 刘力生, 王文, 姚崇华. 中国高血压防治指南 (2009 年基层版) [J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(1):11-30.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(6):54-109.
- [9] Orhan G, Elkama A, Mungan SO, et al. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms on oxidative stress in ischemic stroke [J]. Neurol Sci, 2016, 37(6):955-961.
- [10] 赵晓琴. 胆红素抗氧化作用及其与冠心病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(1):141-143.
- [11] Lin JP, Vitek L, Schwertner HA. Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease [J]. Clin Chem, 2010, 56(10):1535-1543.

收稿日期: 2018-10-16