

胆红素与特发性膜性肾病的研究进展

单锦婷*, 高爱民

延安大学附属医院肾内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年6月23日; 录用日期: 2024年7月16日; 发布日期: 2024年7月24日

摘要

胆红素是血红蛋白的代谢产物, 既往被认为是一种有害物质, 高浓度的胆红素具有细胞毒性, 近年来有研究表明, 胆红素在生理浓度下可有效清除氧自由基, 减少氧自由基对血管内皮细胞和平滑肌细胞的损害, 减少低密度脂蛋白的氧化修饰, 是抗氧化剂和细胞保护剂, 同时还具备有抗炎、调节脂质代谢、抑制血管平滑肌增殖、抗血小板聚集等功能。在许多的疾病发生发展中起着重要作用, 本文将胆红素与膜性肾病研究进展予以综述。

关键词

膜性肾病, 胆红素, 氧化应激, 蛋白尿, 血栓形成

Progress in the Study of Bilirubin and Idiopathic Membranous Nephropathy

Jinting Shan*, Aimin Gao

Nephrology Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 23rd, 2024; accepted: Jul. 16th, 2024; published: Jul. 24th, 2024

Abstract

Bilirubin is a metabolite of hemoglobin, which has been regarded as a harmful substance, high concentration of bilirubin has cytotoxicity. In recent years, it has been shown that bilirubin can effectively scavenge oxygen radicals at physiological concentration, reduce the damage of oxygen radicals to vascular endothelial cells and smooth muscle cells, reduce the oxidative modification of low density lipoprotein, is an antioxidant and cellular protective agent, and also has anti-inflammatory, It is an antioxidant and cytoprotective agent, and also has the functions of anti-inflammatory, regulating lipid metabolism, inhibiting the proliferation of vascular smooth muscle, and anti-platelet

*通讯作者。

aggregation. Bilirubin plays an important role in the development of many diseases. In this paper, the research progress of bilirubin and membranous nephropathy is summarized.

Keywords

Membranous Nephropathy, Bilirubin, Oxidative Stress, Proteinuria, Thrombosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)在我国的发病率逐年增高, 是引起成人肾病综合征最常见的一种病理类型[1]。其病理特征主要是以肾小球基底膜弥漫性增厚, 伴上皮细胞下免疫复合物沉积, 引起足细胞受损为特征的一种肾小球疾病, 这种肾小球疾病与许多原因有关, 约 20%~30%与药物和毒物(非甾体类药物、卡托普利、重金属)、自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病)、肿瘤(甲状腺肿瘤、肺癌、白细胞)、感染(乙肝、丙肝、梅毒、艾滋)、空气污染等有关[2]-[4]。约 70%~80%的 MN 在临床上病因及发病机制不明称为 IMN。

2. 特发性膜性肾病

IMN 发病机制不明, 目前 IMN 被广泛接受的致病机制为: 在 IMN 的发生发展中, 氧化应激起着重要作用。活性氧自由基通过脂质过氧化引起细胞损伤, 因此破坏肾小管上皮细胞的完整性, 增加肾小球对蛋白质的通透性, 同时改变肾小球血流动力学[5]。国外有研究观察血清胆红素对环孢素诱导的肾脏保护作用通过一种氧化应激和细胞凋亡, 在经过环孢素与胆红素处理后, 细胞内的活性氧自由基表达显著降低[6], 除了现今广受关注的氧化应激因素外, 炎症因素在 IMN 发病和疾病进展也存在一定作用[7]。白细胞介素(IL)、降钙素原(PCT)、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子作为炎症介质参与了膜性肾病的免疫性损伤过程[8]。在 IMN 的诊断方面, 目前 M 型磷脂酶 A₂ 受体(PLA₂R)是 IMN 诊断和治疗的标志物, 还有含有血小板反应蛋白 1 型结构域的 7A (THSD7A)和神经表皮生长因子样 1 蛋白(NELL-1)、信号素 3B (semaphorin 3B, SEMA3B)、原钙黏蛋白 7 (protocadherin 7, PCDH7)和外泌素 1/外泌素 2 (exostosin 1/2, Ext1/Ext2)等的发现, 为 IMN 在分子水平上提供了新的诊断方法和治疗策略。在 IMN 的治疗方面, 目前改善全球肾脏病预后组织相关指南推荐首选方案为免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗, 利妥昔单抗等生物制剂在近几年运用更为广泛, 可以延缓 IMN 患者进展为 ESRD。

3. 胆红素

3.1. 胆红素的代谢过程

胆红素是衰老红细胞中血红蛋白经吞噬系统破坏及降解的代谢产物, 正常红细胞超过 120 天后, 会被网状内皮细胞系统破坏以及分解, 产生铁、珠蛋白和胆红素, 这时的胆红素称为非结合胆红素, 是一种不溶于水的物质, 它与血清白蛋白结合后被运送到肝脏, 与细胞质 Y、Z 蛋白两种配体蛋白结合, 随后以复合物形式携至肝细胞滑面内质网, 在滑面内质网 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)催化下, 由 UDPGA 提供葡萄糖醛酸基, 生成葡萄糖醛酸胆红素, 即结合胆红素。结合胆红素直接被排

入小胆管, 随胆汁排入肠道, 在肠道细菌作用下进行水解和还原反应, 生成尿胆原和尿胆素, 其中多数随着粪便排出体外, 即粪胆原, 少部分尿胆原被肠道粘膜重新摄取, 经门静脉血液循环回到肝脏, 转变为胆红素, 再次重复上述步骤, 这就是胆红素的肠肝循环。

3.2. 胆红素的结构特点

胆红素是具有四个吡咯环并且在其 1 位上被甲烯基或甲川基所连结的一个链型结构化合物。胆红素分子在低氧环境中有两种存在形式, 为酮式和醇式。表现为具有特定空间结构的分子, 内部的氢键使整个分子更加稳定, 而分子内部包裹着极性基团, 使得胆红素具有一定的疏水及亲脂特性[9]。

3.3. 胆红素的生理作用

胆红素通常被认为是一种潜在毒性、脂溶性废物, 但是, Stocker [10]等人研究发现胆红素具有氧化的特性, 且首次证实生理浓度的血清胆红素能有效地防止脂质膜的氧化, 目前研究发现胆红素是一种较维生素 C 抗氧化活性更强的内源性抗氧化剂, 其抗氧化作用可能会预防与氧化应激相关的疾病。另外胆红素可通过影响蛋白酶 C 系统而发挥抗炎作用[11]。Zahir [12]等学者的相关研究发现, 胆红素能够有效的减少氧化型低密度脂蛋白的产生, 使氧化型低密度脂蛋白量维持在低水平状态, 使细胞免于被活化后的补体和炎症反应所带来的损伤, 维持血管内壁斑块的稳定, 在抗动脉粥样硬化方面具有重要作用。除上述作用外, 还具有脂质溶解、抗自由基、免疫调节作用。国外一项通过在生物体外研究表明胆红素、胆绿素、血红素加氧酶、CO 共同组成胆红素的抗氧化系统可以有效地清除氧自由基[13]-[15], 抑制脂质过氧化, 还可以降低血脂对血管的损伤, 刺激血管内皮细胞排泄适量的一氧化氮, 扩张血管。使呼吸系统、消化系统、心血管系统等方面都发挥重要作用[16]。

4. 胆红素在特发性膜性肾病中的作用机制

4.1. 对低蛋白血症的影响

IMN 的患者多出现低蛋白血症。IMN 患者中出现低蛋白血症的原因是机体大量蛋白从尿中丢失, 以及蛋白合成系统无法代偿性合成。大部分的胆红素运输需要与白蛋白结合, 且结合是非共价可逆的、非特异性, 其两者间结合率大于 99%, IMN 患者较正常人中血浆白蛋白减少, 会促使肝脏代偿合成蛋白增加, 肝细胞的代谢增强, 引起胆红素的转化排泄增强, 从而血清胆红素水平降低, 对减轻蛋白尿和保护肾小球的滤过屏障受损具有重要的生物学作用。在谢永新的研究结论中[17]也认为血清胆红素水平低可能与 IMN 患者低蛋白血症促使肝脏代偿性合成蛋白增加有关。该研究还发现 IMN 患者胆红素水平与尿微量白蛋白/尿肌酐的比值成负相关, 人体长期缺乏蛋白会引起免疫力低下、全身疲劳、感染, 严重时会引起全身水肿、腹水和胸腔积液。因此低蛋白血症与胆红素有着密切的关系, 通过改善胆红素的状态, 会影响 IMN 患者的低蛋白血症, 对肾脏起到保护作用。

4.2. 对脂代谢的影响

IMN 的患者多伴有脂质代谢紊乱, 持续存在的高脂血症也是肾脏进行性损害、肾小球硬化和肾小球纤维化的重要原因[18]。我国有多项研究[19] [20]指出, 当 IMN 患者的血胆红素水平明显降低时, 血脂的水平明显升高, 两者呈负相关, 且日本的一项研究[21]发现健康人群中血清胆红素与甘油三酯、低密度脂蛋白呈负相关, 随着血清胆红素水平的降低, 甘油三酯、低密度脂蛋白浓度升高。胆红素主要通过激活芳香烃受体信号通路来调节胆固醇和脂质代谢相关基因的表达。当血清胆红素水平升高会导致脂质氧化减弱, 使氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein OX-LDL)生成减少, 从而抑制系膜细胞氧化应

激、促纤维化基因表达、肾小球炎症细胞浸润、肾小球硬化以及动脉硬化[22], 会减轻对血管的损害, 加速胆固醇的排泄从而降低游离胆固醇的浓度等参与血脂代谢[23], 从而有助于改善血液高凝状态, 预防血栓栓塞, 这为 IMN 的治疗提供了新的思路。

4.3. 对炎症、免疫反应的影响

IMN 在免疫炎症介导下形成免疫复合物, 使肾脏组织遭到破坏。近年来胆红素代谢分解过程中被证实实在细胞保护、抗凋亡以及其他生理过程中起着重要的调节作用, 胆红素通过降低促炎因子的活性、减少黏附因子的表达、抑制补体反应、调节细胞毒性 T 淋巴细胞活性等途径阻断炎症通路, 为内源性保护剂。有研究证实胆红素可以影响补体活性和细胞粘附分子的表达, 阻止 T 细胞分化并抑制白细胞介素、 γ -干扰素(γ -IFN)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的释放可以抑制炎症巨噬细胞的反应, 还能减少巨噬细胞中主要组织相容性复合物 II 类的表达[24]。Vogel [25]等研究发现胆红素能通过清除细胞内的活性氧和过氧化氢来抑制细胞间黏附分子(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)介导的单核细胞在活化的人的内皮细胞间迁移, 减少白细胞的聚集、黏附和渗出, 抑制炎症细胞的浸润, 进一步减轻血管内皮炎症。因此, 胆红素的抗炎和免疫调节作用, 对免疫系统起着调节稳定器的作用, 其在抑制细胞膜增殖、减少细胞凋亡、调节免疫功能、保护器官功能等方面起着重要作用, 以调节和修复免疫系统, 延缓病情的进展。

4.4. 对蛋白尿的影响

健康人在生理条件下尿液中的白蛋白含量极低, 具体到每升尿白蛋白不超过 20 mg (<20 mg/L), 众所周知, IMN 的患者的血浆白蛋白的水平降低, 由于胆红素的运输需要与白蛋白结合, 所以血清胆红素的代谢会受到影响。我国有研究指出, IMN 患者因肾小球滤过膜的分子屏障及电荷屏障受损, 大量蛋白尿会随之排出, 胆红素与部分胆红素-白蛋白复合体的形式通过肾小球滤过膜随尿蛋白排出, 可以迅速的引起血浆中胆红素水平降低[26]。日本[27]的一项研究表明, 在生理范围内的血清胆红素的水平越高, 从微量白蛋白尿发展至大量白蛋白尿的风险越低。生理范围内的血清胆红素的水平与肾功能下降或延迟有关, 胆红素被证实为肾脏疾病进展的保护因子, 减少尿蛋白的排出, 对肾脏纤维化、肾小球硬化起抑制作用, 可以延缓 IMN 疾病的进展。

4.5. 对氧化应激的影响

氧化应激是指当机体在受到各种外在(药物、紫外线、电离辐射等)及内在(炎症、缺血等)有害刺激时, 活性氧簇和活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS)自由基过度生成过度, 超出了机体对氧化物的清除能力而导致了氧化系统与抗氧化系统之间的平衡失调, 导致氧化应激和细胞及组织结构出现损伤[28]。肾脏是一个高度代谢的器官, 在线粒体中富含氧化反应, 当活性氧簇过度产生会诱发线粒体功能障碍并改变其代谢和动力学, 这会使得肾脏更容易受到活性氧簇造成的损害。血红素加氧酶在体内将血红素分解为胆绿素, 而胆绿素又被胆绿素还原酶转化为胆红素。近年来越来越多的证据表明, 血红素加氧酶及其反应产物胆红素可能是重要的内源性抗氧化应激物质[29]。有文献报道, 非结合胆红素轻度升高(通常出现在吉尔伯特综合征患者中)可能预防心血管疾病, 糖尿病、代谢综合征和肿瘤的发展, 甚至可以降低总体死亡率[30]。因此, 血清胆红素轻度升高已被越来越多地认为是一种有效的内源性抗氧化剂。其作为重要的抗氧化物质, 可以清除高级氧化蛋白产物, 起到抗氧化应激反应的作用[25]。

4.6. 对血栓形成的影响

IMN 患者普遍存在高凝状态, 极易发生血栓栓塞并发症, 轻者影响患者预后, 重者危及生命, 是 IMN

患者最常见且严重的并发症之一[31]。80%的 IMN 患者在起病时或发病过程中表现为肾病综合征(nephrotic syndrome NS)。早在 1840 年, Rayer 第一次发现肾静脉血栓与肾病综合征有关, 人们才开始认识到血栓栓塞与肾病综合征的关系。VTE 的危害性极大, 具有较高的患病率、致残率及死亡率, 每年 1000 人中大概有 1~2 人患 VTE。有研究报道 VTE 在 IMN 患者中的发病率高, 包括深静脉血栓形成、肾静脉血栓形成和肺栓塞在内的 VTE 被认为是 IMN 的早期并发症。研究报道其发病率可高达 48% [32]。近年来对 IMN 患者发生 VTE 的机制研究取得了一定的进展, 其主要与以下几方面相关, 血小板活化、凝血及抗凝系统异常、纤溶系统活性降低、肾小球凝血系统的激活、遗传因素、自身抗体[33]等有关。胆红素可以有效预防 IMN 患者发生 VTE, 其发挥抗血栓作用主要是通过阻止了血小板的聚集及促进其凋亡。我国有研究指出 MN 患者脂质代谢异常是机体出现高凝状态的重要原因, 胆红素能通过激活芳香烃受体信号通路来调节胆固醇和脂质代谢相关基因的表达, 从而影响机体的凝血功能[34]。我国的一项研究[35]表明国际标准化比值、凝血酶原时间、纤维蛋白原是决定血清 TBIL 的独立因素, 血清 TBIL 可能负调节凝血指标, 其抗氧化作用可防止羰基化和聚集并可能具有抗血栓作用。此外, NaveenKumar 等人揭示, 非结合胆红素通过线粒体 ROS 诱导 p38 和 p53 活化, 以剂量依赖性方式在体外诱导血小板凋亡, 起到抗血栓形成作用[36]。

5. 结语与展望

以上观点大多提示胆红素可能对特发性膜性肾病的发生与发展过程中通过清除氧自由基、抗氧化、抗炎、抗血栓形成起到关键保护作用。在临床中, 胆红素作为一项入院常规检查项目, 费用低廉, 操作简便, 对特发性膜性肾病患者血清胆红素进行动态监测, 或可评估预测患者从 IMN 转变为 ESRD 的发展趋势, 通过早期积极防治, 降低患者发生 ESRD 风险, 提高患者生存质量。综上所述, IMN 患者与血清胆红素之间存在一定的相关性。但是目前在两者的研究中, 结论并未达到统一。因此, 仍需更多的研究进一步探讨胆红素对肾脏其保护作用的机制及作用。

参考文献

- [1] 周密, 祝胜郎. 特发性膜性肾病研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(4): 434-437.
- [2] (2012) Chapter 7: Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney International Supplements*, 2, 186-197. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.20>
- [3] Moroni, G. and Ponticelli, C. (2020) Secondary Membranous Nephropathy. A Narrative Review. *Frontiers in Medicine*, 7, Article 611317. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.611317>
- [4] Xu, Z., Chen, L., Xiang, H., Zhang, C. and Xiong, J. (2020) Advances in Pathogenesis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Diseases*, 6, 330-345. <https://doi.org/10.1159/000507704>
- [5] Davison, A.M., Cameron, J.S., Kerr, D.N., et al. (1984) The Natural History of Renal Function in Untreated Idiopathic Membranous Glomerulonephritis in Adults. *Clinical Nephrology*, 22, 61-67.
- [6] Giordano, F.J. (2005) Oxygen, Oxidative Stress, Hypoxia, and Heart Failure. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 500-508. <https://doi.org/10.1172/jci200524408>
- [7] 李小影. 研究免疫和炎症指标对特发性膜性肾病的诊断和病情评估效能[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [8] 王晔, 高宏宇, 张莉. 沙利度胺对膜性肾病大鼠炎症的抑制作用及其机制分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(8): 673-676, 753.
- [9] 何凯, 张伦碧. 血清胆红素在慢性心力衰竭的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2984-2987.
- [10] Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A.F., Glazer, A.N. and Ames, B.N. (1987) Bilirubin Is an Antioxidant of Possible Physiological Importance. *Science*, 235, 1043-1046. <https://doi.org/10.1126/science.3029864>
- [11] Nakagami, T., Toyomura, K., Kinoshita, T. and Morisawa, S. (1993) A Beneficial Role of Bile Pigments as an Endogenous Tissue Protector: Anti-Complement Effects of Biliverdin and Conjugated Bilirubin. *Biochimica et Biophysica*

- Acta (BBA)—General Subjects, **1158**, 189-193. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(93\)90013-x](https://doi.org/10.1016/0304-4165(93)90013-x)
- [12] Zahir, F., Rabbani, G., Khan, R.H., Rizvi, S.J., Jamal, M.S. and Abuzenadah, A.M. (2015) The Pharmacological Features of Bilirubin: The Question of the Century. *Cellular and Molecular Biology Letters*, **20**, 418-447. <https://doi.org/10.1515/cmb-2015-0012>
 - [13] Riphagen, I.J., Deetman, P.E., Bakker, S.J.L., Navis, G., Cooper, M.E., Lewis, J.B., et al. (2014) Bilirubin and Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of RENAAL with Independent Replication in IDNT. *Diabetes*, **63**, 2845-2853. <https://doi.org/10.2337/db13-1652>
 - [14] Stocker, R. (2004) Antioxidant Activities of Bile Pigments. *Antioxidants and Redox Signaling*, **6**, 841-849. <https://doi.org/10.1089/1523086041797999>
 - [15] Zelenka, J., Muchova, L., Zelenkova, M., Vanova, K., Vreman, H.J., Wong, R.J., et al. (2012) Intracellular Accumulation of Bilirubin as a Defense Mechanism against Increased Oxidative Stress. *Biochimie*, **94**, 1821-1827. <https://doi.org/10.1016/j.biocbi.2012.04.026>
 - [16] Liao, S. (2015) The Role of Bilirubin and Phototherapy in the Oxidative/antioxidant Balance. *Pediatrics & Neonatology*, **56**, 77-78. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.01.001>
 - [17] 谢永新, 杨丹, 宋明辉, 等. 肾病综合征患者低水平胆红素原因探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(3): 294.
 - [18] Baek, J., He, C., Afshinnia, F., Michailidis, G. and Pennathur, S. (2021) Lipidomic Approaches to Dissect Dysregulated Lipid Metabolism in Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 38-55. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00488-2>
 - [19] 金立新, 张晓华, 张艳玲, 等. 肾病综合征患者血脂代谢紊乱与血胆红素和蛋白代谢指标的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6): 1177-1180.
 - [20] 刘倩, 郭更新, 刘爱翔, 等. 肾病综合征患者血胆红素与血脂异常的关系研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(21): 195-198.
 - [21] Oda, E. (2014) A Decrease in Total Bilirubin Predicted Hyper-LDL Cholesterolemia in a Health Screening Population. *Atherosclerosis*, **235**, 334-338. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.927>
 - [22] Lee, H.S. and Song, C.Y. (2008) Oxidized Low-Density Lipoprotein and Oxidative Stress in the Development of Glomerulosclerosis. *American Journal of Nephrology*, **29**, 62-70. <https://doi.org/10.1159/000151277>
 - [23] Targher, G., Bosworth, C., Kendrick, J., Smits, G., Lippi, G. and Chonchol, M. (2009) Relationship of Serum Bilirubin Concentrations to Kidney Function and Albuminuria in the United States Adult Population. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **47**, 1055-1062. <https://doi.org/10.1515/cclm.2009.244>
 - [24] Kamceva, G., Arsova-Sarafinowska, Z., Ruskovska, T., Zdravkovska, M., Kamceva-Panova, L. and Stikova, E. (2016) Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **4**, 636-640. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2016.117>
 - [25] Vogel, M.E., Idelman, G., Konanias, E.S. and Zucker, S.D. (2017) Bilirubin Prevents Atherosclerotic Lesion Formation in Low-Density Lipoprotein Receptor-deficient Mice by Inhibiting Endothelial VCAM-1 and ICAM-1 Signaling. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004820. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004820>
 - [26] 王明翠, 刘丽丹, 谢永新, 刘征, 李安均. 血清胆红素水平与肾病综合征关系的Meta分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(11): 1133-1135.
 - [27] Sies, H. (2015) Oxidative Stress: A Concept in Redox Biology and Medicine. *Redox Biology*, **4**, 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
 - [28] 郭浩楠, 张军军, 黄博, 等. 胆红素与 IgA 肾病临床病理特征及预后的关系[J]. 河南医学研究, 2022, 31(8): 1369-1373.
 - [29] King, D. and Armstrong, M. (2019) Overview of Gilbert's Syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin*, **57**, 27-31. <https://doi.org/10.1136/dtb.2018.000028>
 - [30] Liu, M., Li, J., Lv, X. and He, Y. (2018) Bilirubin and Its Changes Were Negatively Associated with Diabetic Kidney Disease Incidence and Progression: A Five-Year's Cohort Study Based on 5323 Chinese Male Diabetic Patients. *Journal of Diabetes and its Complications*, **32**, 1012-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.006>
 - [31] Rosendaal, F.R. and Raskob, G.E. (2014) On World Thrombosis Day. *The Lancet*, **384**, 1653-1654. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61652-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61652-4)
 - [32] Zhang, L.J., Zhang, Z., Li, S.J., Meinel, F.G., Nance, J.W., Zhou, C.S., et al. (2014) Pulmonary Embolism and Renal Vein Thrombosis in Patients with Nephrotic Syndrome: Prospective Evaluation of Prevalence and Risk Factors with CT. *Radiology*, **273**, 897-906. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140121>
 - [33] 高志华, 贾彦诺, 刘丽, 等. 肾病综合征并发血栓的危险因素、病理机制及预防[J]. 中国老年学杂志, 2015,

- 35(12): 3460-3462.
- [34] Phelan, D., Winter, G.M., Rogers, W.J., Lam, J.C. and Denison, M.S. (1998) Activation of the Ah Receptor Signal Transduction Pathway by Bilirubin and Biliverdin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **357**, 155-163. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0814>
 - [35] Yan, P., Zhang, Z., Miao, Y., Xu, Y., Zhu, J. and Wan, Q. (2019) Physiological Serum Total Bilirubin Concentrations Were Inversely Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **11**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0498-7>
 - [36] NaveenKumar, S.K., Thushara, R.M., Sundaram, M.S., Hemshekhar, M., Paul, M., Thirunavukkarasu, C., *et al.* (2015) Unconjugated Bilirubin Exerts Pro-Apoptotic Effect on Platelets via P38-Mapk Activation. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15045. <https://doi.org/10.1038/srep15045>