

胆红素水平与冠心病关系的研究进展

胡松林, 邸雅, 闫杰*

华北理工大学附属医院心血管内科一病区, 河北 唐山

收稿日期: 2024年6月24日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月14日

摘要

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是一种常见的心血管疾病, 随着人们社会生活水平的提高和饮食结构的改变, 冠心病的发病率逐年增长, 成为心血管系统疾病的最重要疾病之一。上世纪60年代初, 美国完成了一项具有划时代意义的大型流行病学研究——Framingham研究, 从此人们的认知中多了CHD危险因素这一重要概念, 而胆红素(Bilirubin, BIL)属于其中较具代表性的一种, 通过检测血清中BIL的浓度, 可能对CHD的早期预测以及冠脉病变程度的评判有着极其重要的价值。一些学者认为BIL是冠心病的保护因素, 但也有研究表明BIL与CHD的发生不相关甚至呈正相关, 本文就BIL与CHD的关系做如下综述。

关键词

冠心病, 胆红素

Research Progress of Relationship between Bilirubin Level and Coronary Heart Disease

Songlin Hu, Ya Di, Jie Yan*

Department 1 of Cardiovasology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

Received: Jun. 24th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 14th, 2024

Abstract

Coronary artery atherosclerotic heart disease is a common cardiovascular disease. With the improvement of people's social living standards and changes in dietary structure, the incidence of

*通讯作者。

coronary heart disease has been increasing year by year, becoming one of the most important diseases in the cardiovascular system. In the early 1960s, a groundbreaking large-scale epidemiological study called the Framingham Study was completed in the United States. Since then, people have gained an important concept of CHD risk factors. Bilirubin (BIL) is one representative factor among them. By detecting the concentration of BIL in serum, it may have significant value for early prediction of CHD and evaluation of coronary artery lesions. Some scholars believe that BIL is a protective factor for coronary heart disease, but there are also studies showing that BIL is not related to or even positively correlated with CHD occurrence. This article provides a review on the relationship between BIL and CHD as follows.

Keywords

Coronary Heart Disease, Bilirubin

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. 前言

近年来, 冠心病的发病率逐渐年轻化[1], 在全球范围中, 每年至少有大于 700 万人死于冠心病, 占有疾病死因的 12.8% [2]。冠心病的发病是一个高度复杂的过程, 脂质代谢紊乱与其发病密切相关, 血液中的脂质大量沉积, 使冠状动脉发生动脉粥样硬化, 从而引起冠脉管腔狭窄、阻塞, 进而导致心肌细胞发生缺血坏死的缺血性心肌病[3] [4], 其可以引起胸闷、胸痛、心悸、气短等不适症状, 严重时可危及生命。通过不断的研究探索, 目前已有超 200 种危险因素被人们相继发现, 其中已被公认的主要危险因素有高龄、男性、吸烟、缺乏运动、高血压、血脂异常、糖尿病、肥胖以及家族史等[5], 但是据相关流行病学报道, 仍有相当一批 CHD 患者并不存在以上这些传统致病危险因素, 仅凭这些并不能对所有 CHD 的发生进行准确预判, 故此, 国内外的学者们目前仍在寻找一些可以对 CHD 进行准确预测及评估的相关因素。近些年来, 人们发现机体内的一些代谢产物可能亦是与 CHD 发生潜在相关的因素。胆红素异常在冠心病的发生、发展中可能起到一定的作用, 它也与不同形式的冠心病, 即稳定性冠心病、不稳定性心绞痛、稳定性心绞痛和急性心肌梗死有共同的关联。大量研究表明, 血清胆红素在体内主要以人血白蛋白结合型胆红素存在, 当人体消耗掉内源性抗氧化剂后(如抗坏血酸和胆红素等), 在脂蛋白酶氧化修饰开始时, 给予人血白蛋白结合型胆红素, 可明显抑制氢过氧化物的形成, 而仅补充相同剂量的人血白蛋白却无此效果。较高水平的血清胆红素可有效预防家族性胆固醇升高患者冠心病的发生, 这可能是由于胆红素可以抑制 LDL 转化成 ox-LDL, 均表明血清胆红素具有抗氧化性, 参与人体氧化与抗氧化平衡机制。

2. BIL 的生成与代谢

胆红素代谢过程主要是红细胞破坏, 释放出血红蛋白, 代谢生成游离的珠蛋白和血红素。血红素经微粒体血红素氧化酶的作用生成胆绿素, 进一步在胆绿素还原酶作用下被还原为胆红素。正常人由红细胞破坏形成的胆红素, 占总胆红素的 80%~85%, 其余 15%~20%来自含有亚铁血红素的非血红蛋白物质, 即骨髓中无效造血的血红蛋白, 这种胆红素称为旁路性胆红素, 以上形成的胆红素称为游离胆红素。在血液中与清蛋白结合形成的复合体称为非结合胆红素, 以清蛋白为载体的非结合胆红素随血流进入肝脏, 迅速被肝细胞摄取, 肝细胞清除非结合胆红素的效率非常高。游离胆红素在肝细胞内与 YZ 蛋白结合后,

再与谷胱甘肽 S-转移酶结合, 并被运送到肝细胞的光面内质网, 在那里胆红素与配体结合, 蛋白分离。与胆红素-尿苷二磷酸葡萄糖醛酸作用, 形成单葡萄糖醛酸红素和双葡萄糖醛酸胆红素, 即结合胆红素。

3. BIL 与冠心病之间的致病机制

BIL 与冠心病之间的致病机制目前尚未完全明确, 目前多项研究表明主要与以下因素有关。

胆红素作为机体的内源性抗氧化剂之一, 其心血管疾病保护机制主要涉及抑制体内低密度脂蛋白氧化修饰[6]、清除氧自由基[7][8]、抗增殖[9]、抗炎症[10]、抗内皮功能障碍等生理作用。当胆红素与白蛋白结合后可自由进入血管壁, 其抗氧化性可于血管壁处抑制低密度脂蛋白的氧化和巨噬细胞释放的氧自由基造成的损伤, 从而防止动脉粥样硬化的进展[11]。另外, 胆绿素和胆红素之间通过氧化还原循环清除体内羟基、单态氧等氧化物, 亲脂性的活性氧还可直接与胆红素作用, 使其氧化成胆绿素, 起到抗氧化作用[12][13]。Greabu 等[14]的一项研究通过校正性别和年龄因素后, 指出冠心病患者组的血清胆红素水平明显低于正常对照组, 还发现胆红素浓度与白细胞活性具有相关性, 从而推断出胆红素的心血管保护机制涉及炎症免疫机制。Hwang 等[15]于 2011 年的一项相关性研究发现, 随着 C 反应蛋白水平的升高, 总胆红素及直接胆红素水平逐渐减低, 提示胆红素的抗动脉粥样硬化作用可能与抗炎作用有关。

4. BIL 与冠心病相关性研究

4.1. BIL 水平与冠心病发病的相关性

如前所述, 近年来冠心病的发病率居高不下, 严重危害着人类健康。目前已有研究[16]指出的 BIL 水平与冠心病的发生率呈负相关, 根据李鲁[17]通过 ROC 曲线分析, BIL 对冠心病有一定的诊断价值, BIL 水平与冠心病的发生率呈负相关。Xiao [18]等研究指出, 胆红素可有效保护血管内壁免受损伤, 与冠心病的严重程度呈负相关。Villegas-Jaureguizar [19]等研究发现, 冠心病患者的胆红素较低, 推测胆红素水平较低可能是冠心病的重要危险因素。Oda [20]等入选体检男性 3375 例和女性 2069 例, 调整年龄、肝功、吸烟、体力活动和饮酒因素后, 随总胆红素升高, 冠心病和中风发病率有降低趋势。然而 GuptaN [21]低血清胆红素水平与冠心病风险增加之间的因果关系目前尚未确定, Stender [21]团队通过 3 个孟德尔随机化研究和荟萃分析后指出人血清 BIL 水平与 IHD 的发病风险并无因果联系。故此, BIL 与 CHD 之间究竟是什么相关关系, 仍需大量设计严谨的流行病学研究去进行验证。

4.2. BIL 与冠脉病变支数之间的关系

冠状动脉包括左冠状动脉和右冠状动脉, 分别开口于升主动脉的左冠状动脉窦和右冠状动脉窦。左冠状动脉又分为左前降支与左回旋支。后两者与右冠脉为冠状血管的三条主要分支。丁宁[23]研究结果显示, 随着 CHD 患者冠状动脉病变支数的增加和 Gensini 积分的增高, TB 水平逐渐降低, 李姗姗[24]按冠脉病变支数分组后, 随着冠脉病变支数增多, 患者 TBIL、LVEF 水平降低, NLR 呈升高趋势, 在不同的冠脉病变支数组间有显著差异($P < 0.05$), 然而崔妍[25]研究中不同冠脉病变组中两两比较大多无统计学意义($P > 0.008$), 结果与大多数文献报道不一致。故本研究将进一步探讨 BIL 与冠脉病变支数之间的关系。

4.3. BIL 水平与 Gensini 评分及 SYNTAX-II 评分关系

冠状动脉造影术(CAG)是诊断冠心病的“金标准”, 在临床中应用颇为广泛。Gensini 评分是一种基于 CAG 评价冠状动脉病变严重程度的计分法, 根据造影结果, 对每支冠脉血管病变狭窄程度进行定量评定, 狭窄程度以最严重处为标准, 并根据不同冠脉分支将以上得分乘以相应系数, 各病变支得分总和即为患者的冠状动脉病变狭窄程度总积分。Syntax-II 评分系统也是一项综合评价冠脉病变程度的标准。根

据冠状动脉位置、严重程度、分叉等解剖特点对冠状动脉病变进行定量分析, 是一项较为全面的评价冠状动脉病变程度的指标, 可作为主要不良心脑血管事件的独立预测因子。根据 Akboga [26]等发现稳定性冠心病患者的总胆红素水平与 Gensini 评分呈负相关。Turfan [27]等研究证实总胆红素水平与 Syntax 评分独立负相关(OR = 0.155, 95% CI: 0.039~0.62, P = 0.008), 提示稳定性冠心病胆红素升高具有延缓冠脉病变发展的作用。然而 Sahin [28]等将急性 ST 段抬高心肌梗死患者根据 SYNTAX 评分是否 \geq 22 分分组, 发现高总胆红素浓度是 SYNTAX 评分升高的独立危险因素(OR = 1.86, 95% CI: 1.04~3.35, P = 0.038)。Kaya [29]等入选急性非 ST 段抬高心肌梗死患者, 发现总胆红素与 SYNTAX 评分呈正相关($r = 0.495$, P = 0.005), 多因素分析显示总胆红素是 SYNTAX 评分的独立危险因素。故 BIL 水平与冠脉病变程度之间的相关性需要更多的研究去确定。

4.4. SUA 与冠脉斑块稳定性的关系

通过上述 BIL 与冠心病之间的致病机制, 我们能了解到胆红素水平可改善动脉粥样硬化的发生进而降低心血管事件的发生。Canpolat [30]等经冠脉 CT 评价冠脉斑块性质和严重程度, 并将管腔狭窄 $> 50\%$ 定义为严重狭窄。研究发现斑块组的总胆红素浓度低于无斑块组, 严重狭窄组低于非严重狭窄组, 非钙化斑块组、混合斑块组低于钙化斑块组和无斑块组, 多因素分析提示总胆红素水平与非钙化斑块独立负相关(OR = 0.76, 95% CI: 0.58~0.88, P < 0.001)。Zhu [31]等使用冠脉内超声评价总胆红素和冠脉斑块的关系, 发现总胆红素浓度与脂质斑块独立负相关, 提示总胆红素浓度升高可促进斑块稳定, 然而 Xu [32]报道了总胆红素浓度水平与冠脉斑块稳定性成负相关, 即胆红素水平越高, 冠脉斑块越不稳定, 通过对上面的多名研究人员临床研究结果分析中, 我们不难看出 SUA 水平与冠脉斑块稳定性关系, 仍然值得我们深入进步探讨进一步明确二者之间的关系。

5. 结论

综上所述, 我国冠心病居高不下发病率的现状不容乐观, 与之相关的预测因子也越来越得到临床工作者及研究者的关注, 在临床中 BIL 的测定简单、费用低, 是临床上应用广泛的检验指标。目前部分研究均表明 BIL 水平与冠心病的发生发展、严重程度有一定相关性, 然而, 在 BIL 与冠心病发病率、冠脉病变支数、Gensini 评分、斑块稳定性的研究中, 这些研究得出的结果有所不同, 仍存在一定的争议性。这些都是有待进一步研究去证实的地方。通过进一步明确二者之间的联系, 通过提供有效的干预措施, 指导冠心病的临床诊断和治疗, 改善患者的预后和生活质量。

参考文献

- [1] Zhang, H., Jing, L., Zhai, C., Xiang, Q., Tian, H. and Hu, H. (2022) Intestinal Flora Metabolite Trimethylamine Oxide Is Inextricably Linked to Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **81**, 175-182. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000001387>
- [2] McManus, D.D., Gore, J., Yarzebski, J., Spencer, F., Lessard, D. and Goldberg, R.J. (2011) Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*, **124**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023>
- [3] Du, J., Wu, W., Zhu, B., Tao, W., Liu, L., Cheng, X., et al. (2023) Recent Advances in Regulating Lipid Metabolism to Prevent Coronary Heart Disease. *Chemistry and Physics of Lipids*, **255**, Article ID: 105325. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2023.105325>
- [4] Li, K., Yang, X., Wang, L., Chen, M., Zhao, W., Xu, L., et al. (2016) Modification of the Association between Smoking Status and Severity of Coronary Stenosis by Vitamin D in Patients Suspected of Coronary Heart Disease. *Medicine*, **95**, e4817. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004817>
- [5] 曲政, 尤斌, 李平. 不同年龄段早发冠心病患者临床特征及危险因素的分析[J]. 心肺血管病杂志, 2024, 43(5): 433-437.

- [6] Jain, V., Ghosh, R.K., Bandyopadhyay, D., Kondapaneni, M., Mondal, S., Hajra, A., *et al.* (2021) Serum Bilirubin and Coronary Artery Disease: Intricate Relationship, Pathophysiology, and Recent Evidence. *Current Problems in Cardiology*, **46**, Article ID: 100431. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2019.06.003>
- [7] Leyva, F. (1998) Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation. *European Heart Journal*, **19**, 1814-1822. <https://doi.org/10.1053/ehj.1998.1188>
- [8] Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E. and Hochstein, P. (1981) Uric Acid Provides an Antioxidant Defense in Humans against Oxidant- and Radical-Caused Aging and Cancer: A Hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **78**, 6858-6862. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858>
- [9] Hink, H.U., Santanam, N., Dikalov, S., McCann, L., Nguyen, A.D., Parthasarathy, S., *et al.* (2002) Peroxidase Properties of Extracellular Superoxide Dismutase: Role of Uric Acid in Modulating *in Vivo* Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **22**, 1402-1408. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000027524.86752.02>
- [10] Papezikova, I., Pekarova, M., Lojek, A., *et al.* (2009) The Effect of Uric Acid on Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction in Bovine Aortic Endothelial Cells. *Neuro Endocrinology Letters*, **30**, 112-115.
- [11] Sedlak, T.W., Saleh, M., Higginson, D.S., Paul, B.D., Juluri, K.R. and Snyder, S.H. (2009) Bilirubin and Glutathione Have Complementary Antioxidant and Cytoprotective Roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 5171-5176. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813132106>
- [12] Samb, A., Taillé, C., Almolki, A., Mégrét, J., Staddon, J.M., Aubier, M., *et al.* (2002) Heme Oxygenase Modulates Oxidant-Signaled Airway Smooth Muscle Contractility: Role of Bilirubin. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **283**, L596-L603. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00446.2001>
- [13] Öllinger, R., Bilban, M., Erat, A., Froio, A., McDaid, J., Tyagi, S., *et al.* (2005) Bilirubin: A Natural Inhibitor of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation*, **112**, 1030-1039. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.528802>
- [14] Greabu, M., Olinescu, R., Kummerow, F.A. and Crocna, D.O. (2001) The Levels of Bilirubin May Be Related to an Inflammatory Condition in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **58**, 225-231.
- [15] Hwang, H., Lee, S. and Kim, S. (2011) Relationship between Bilirubin and C-Reactive Protein. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **49**, 1823-1828. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.662>
- [16] Ghem, C., Sarmento-Leite, R.E., de Quadros, A.S., Rossetto, S. and Gottschall, C.A.M. (2010) Serum Bilirubin Concentration in Patients with an Established Coronary Artery Disease. *International Heart Journal*, **51**, 86-91. <https://doi.org/10.1536/ihj.51.86>
- [17] 李鲁, 张迪, 杨淑彬. 血清胆红素、尿酸联合同型半胱氨酸检测对冠心病的诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(12): 1589-1592.
- [18] Xiao, J., Lu, Y. and Yang, X. (2020) Ultrasound Detection of Epicardial Adipose Tissue Combined with Ischemic Modified Albumin in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. *The Heart Surgery Forum*, **23**, E461-E464. <https://doi.org/10.1532/hcf.3015>
- [19] Villela-beitia-Jaureguizar, K., Vicente-Campos, D., Berenguel Senen, A., Hernández Jiménez, V., Ruiz Bautista, L., Barrios Garrido-Lestache, M.E. and López Chicharro, J. (2019) Mechanical Efficiency of High versus Moderate Intensity Aerobic Exercise in Coronary Heart Disease Patients: A Randomized Clinical Trial. *Cardiology Journal*, **26**, 130-137.
- [20] Oda, E. and Kawai, R. (2011) A Possible Cross-Sectional Association of Serum Total Bilirubin with Coronary Heart Disease and Stroke in a Japanese Health Screening Population. *Heart and Vessels*, **27**, 29-36. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0123-7>
- [21] Gupta, N., Singh, T., Chaudhary, R., Garg, S.K., Sandhu, G.S., Mittal, V., *et al.* (2016) Bilirubin in Coronary Artery Disease: Cytotoxic or Protective? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, **7**, 469-476. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i4.469>
- [22] Stender, S., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B.G., Grande, P. and Tybjaerg-Hansen, A. (2012) Genetically Elevated Bilirubin and Risk of Ischaemic Heart Disease: Three Mendelian Randomization Studies and a Meta-Analysis. *Journal of Internal Medicine*, **273**, 59-68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02576.x>
- [23] 丁宁, 陈长强, 樊绮诗. 红细胞分布宽度、血清总胆红素与冠心病及冠状动脉病变程度相关性研究[J]. 检验医学, 2019, 34(10): 889-893.
- [24] 李姗姗. 冠状动脉病变程度与血清胆红素水平、炎症指标的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 洛阳: 河南科技大学, 2018.
- [25] 崔妍. 纤维蛋白原、脂蛋白 a、胆红素等因素与冠脉病变程度的关系[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [26] Akboga, M.K., Canpolat, U., Sahinarslan, A., Alsancak, Y., Nurkoc, S., Aras, D., *et al.* (2015) Association of Serum Total Bilirubin Level with Severity of Coronary Atherosclerosis Is Linked to Systemic Inflammation. *Atherosclerosis*,

- 240, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051>
- [27] Turfan, M., Duran, M., Poyraz, F., Yayla, C., Akboga, M.K., Sahinarslan, A., *et al.* (2013) Inverse Relationship between Serum Total Bilirubin Levels and Severity of Disease in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease*, **24**, 29-32. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32835b0c13>
- [28] Sahin, O., Akpek, M., Elcik, D., Karadavut, S., Simsek, V., Tulmac, M., *et al.* (2012) Bilirubin Levels and the Burden of Coronary Atherosclerosis in Patients with STEMI. *Angiology*, **64**, 200-204. <https://doi.org/10.1177/0003319712440619>
- [29] Kaya, M.G., Sahin, O., Akpek, M., Duran, M., Uysal, O.K., Karadavut, S., *et al.* (2013) Relation between Serum Total Bilirubin Levels and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Non-St-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, **65**, 245-249. <https://doi.org/10.1177/0003319713504820>
- [30] Canpolat, U., Aytimir, K., Yorgun, H., Hazirolan, T., Kaya, E.B., Şahiner, L., *et al.* (2013) Association of Serum Total Bilirubin Levels with the Severity, Extent and Subtypes of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Coronary CT Angiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **29**, 1371-1379. <https://doi.org/10.1007/s10554-013-0209-7>
- [31] Zhu, K., Wang, Y., Wang, Y. and Wang, N. (2016) The Relationship between Serum Levels of Total Bilirubin and Coronary Plaque Vulnerability. *Coronary Artery Disease*, **27**, 52-58. <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000309>
- [32] Xu, C., Dong, M., Deng, Y., Zhang, L., Deng, F., Zhou, J., *et al.* (2019) Relation of Direct, Indirect, and Total Bilirubin to Adverse Long-Term Outcomes among Patients with Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, **123**, 1244-1248. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.019>