张龙, 郝明辉, 黎春光, 等. SCAD 患者血清总胆红素与疾病严重程度的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 384-387.

·临床医学·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.03.018

SCAD 患者血清总胆红素与疾病严重程度的相关性

张龙[1], 郝明辉[1], 黎春光[1], 周瑾[2]

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院,北京市 101199;2. 中国人民解放军第八医学中心,北京市 100089)

[关键词] 血清总胆红素; 稳定型冠状动脉疾病; 冠状动脉病变程度; Syntax 评分

[摘 要] **目的** 研究血清总胆红素(STB)水平与稳定型冠状动脉疾病(SCAD)严重程度之间的关系。**方法** 纳入 324 例 SCAD 患者,根据冠状动脉病变严重程度(Syntax 评分)分为低 Syntax 组、中 Syntax 组、高 Syntax 组;根据 STB 分为高 STB 组和低 STB 组。所有患者均随访 36 个月,比较两组 STB 水平、Syntax 评分及 MACE 发生率,并进行相关性分析。**结果** 高 Syntax 组 STB 水平低于其他组,STB 水平与 Syntax 评分及多冠状动脉病变占比呈负相关。低 STB 组 MACE 发生率低于高 STB 组。STB 水平能预测 SCAD 患者的长期预后。**结论** SCAD 患者血清 STB 水平与疾病严重程度呈负相关,STB 可预测 SCAD 严重程度和预后。

[中图分类号] R543.3 [文献标识码] A

The correlation between serum total bilirubin and disease severity in patients with SCAD

ZHANG Long[1], HAO Minghui[1], LI Chunguang[1], ZHOU Jin[2]

(1. *Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University*, *Beijing* 101199, *China*; 2. *The Eighth Medical Center of the People's Liberation Army*, *Beijing* 100089, *China*)

[**KEY WORDS**] serum total bilirubin; stable coronary artery disease; severity of coronary artery disease; Syntax score

[**ABSTRACT**] **Aim** The present study aimed to investigate the relationship between the serum total bilirubin level (STB) and the severity of disease in patients with stable coronary artery disease (CAD). **Methods** A total of 324 SCAD patients were enrolled and divided into low Syntax group, medium Syntax group and high Syntax group according to the severity of coronary artery lesions (Syntax score). According to STB, they were divided into high STB group and low STB group according to STB level. All patients were followed up for 36 months, and the differences in STB level, Syntax score and incidence of MACE between 2 groups were compared. Spearman rank correlation, partial correlation and stepwise multiple regression were used for correlation analysis. **Results** The STB level of the high Syntax group was lower than that of the other groups, and the STB level was negatively correlated with Syntax score and the number of diseased vessels. The incidence of MACE in low STB group was lower than that in high STB group. STB level can predict the long-term prognosis of SCAD patients. **Conclusion** The STB level of SCAD patients was negatively correlated with the severity of the disease, and STB could predict the severity and prognosis of SCAD.

血清总胆红素(serum total bilirubin,STB)是血红素代谢的最终产物,由于其抗氧化特性,有研究认为增加血清胆红素水平可降低动脉粥样硬化风险[1-2]。Syntax 评分是一种基于冠状动脉解剖结构和病变特征的全面的血管造影评分系统[3],其对主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的预测价值在临床研究中已经得到验证[4],因此,Syntax 评分在复杂性冠状动脉疾病(coronary artery disease,CAD)的管理中非常重要。而在稳定型 CAD(stable CAD,SCAD)患者中相关报道少见,本文分析 SCAD 患者冠状动脉疾病严重程度与 Syntax 评分、血清 STB 之间的关系,评估 STB 对 SCAD 患者 MACE 的预测价值。现报道如下。

[收稿日期] 2021-08-12 [修回日期] 2022-01-17

[基金项目] 全军医学科技青年培育计划孵化项目(16QNP036)

[作者简介] 张龙,副主任医师,研究方向为心血管疾病的诊治,E-mail 为 zhanglong20220107@163.com。通信作者周瑾,硕士,副主任医师,研究方向为老年医学,E-mail 为 jiazhenping6@163.com。

1　资料和方法

1.1　研究对象

选择本院 2014 年 7 月—2018 年 7 月接受冠状动脉造影的 SCAD 患者 324 例。根据冠状动脉病变严重程度(Syntax 评分)分为低 Syntax 组、中 Syntax 组、高 Syntax 组;根据 STB 水平分为高 STB 组(>13.2 μmol/L)和低 STB 组(<13.2 μmol/L)。排除标准:急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、心肌病、先天性心脏病、充血性心力衰竭;慢性或当前感染、自体免疫疾病、慢性肾病和慢性肝病、有地中海贫血特征;任何可致高胆红素的系统性疾病;接受手术血管重建术(Syntax 评分在以上排除标准疾病中没有得到验证)。本研究经本院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

1.2　STB 等指标的测定

清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL 进行离心以分离血清。采用全自动生化分析仪测定血脂、空腹血糖;采用钒酸氧化法测定血清 STB,采用胶乳比浊法测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。

1.3　冠状动脉造影和 Syntax 评分

冠状动脉造影由两名心内科医生进行,采用标准 Judkins 技术,通过定量冠状动脉造影评估最小管腔直径、参考直径和狭窄百分比。从基线诊断血管造影开始,对产生 1.5 mm 直径狭窄 50% 的冠状动脉病变分别进行评分,使用 Syntax 评分系统计算总 Syntax 评分。根据 Syntax 评分将患者分为低 Syntax 组(≤10 分)、中 Syntax 组(10~18 分)和高 Syntax 组(>18 分)。

1.4　主要不良心血管事件观察

MACE 包括全因死亡、复发性非致死性心肌梗死和复发性经皮冠状动脉介入治疗。随访时间为 36 个月,记录各组 MACE 发生情况,随访数据由同一医生通过门诊访谈和/或电话所获得。

1.5　统计方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或者非参数样本检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用 Spearman 秩相关、偏相关和逐步多元回归分析。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组临床资料的比较

患者糖尿病、吸烟、冠状动脉病变支数占比以及年龄、STB、直接胆红素(direct bilirubin,DB)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDLC)、脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)在低 Syntax 组、中 Syntax 组、高 Syntax 组 3 组间差异有显著性($P<0.05$),其中高 Syntax 组 STB 显著低于其他组($P<0.05$;表 1)。低 STB 组 Syntax 评分高于高 STB 组,吸烟、多冠状动脉病变占比高于高 STB 组,HDLC 水平低于高 STB 组($P<0.05$;表 1)。

表 1　各组临床资料的比较

指标	按 Syntax 评分分组			按 STB 水平分组	
	低 Syntax 组 (n=108)	中 Syntax 组 (n=114)	高 Syntax 组 (n=102)	低 STB 组 (n=238)	高 STB 组 (n=86)
年龄[a]/岁	60.72±11.21	63.26±10.58	66.75±9.82	62.76±10.28	63.75±10.29
男/[例(%)]	64(59.26)	68(59.65)	59(57.84)	162(68.07)	61(70.93)
高血压/[例(%)]	65(60.19)	86(75.44)	79(77.45)	173(72.69)	45(52.33)
糖尿病[a]/[例(%)]	27(25.00)	31(29.19)	52(50.98)	84(35.29)	26(30.23)
高血脂/[例(%)]	45(41.67)	62(54.39)	56(54.90)	121(50.84)	35(40.70)
吸烟[ab]/[例(%)]	23(21.30)	46(40.35)	39(38.24)	89(37.39)	12(14.29)
Syntax 评分[b]/分	-	-	-	16.74±8.24	10.98±7.83
STB[a]/(μmol/L)	15.84±4.21	12.75±3.95	10.32±3.84	-	-
DB[a]/(μmol/L)	4.32(1.23~38.54)	3.94(1.57~12.85)	3.76(1.13~10.87)	3.45(1.21~41.53)	4.69(1.52~13.72)
HDLC[ab]/(mmol/L)	1.02(0.51~2.76)	0.98(0.61~2.32)	0.96(0.57~1.84)	0.97(0.52~2.84)	1.01(0.48~2.328)
hs-CRP/(mg/L)	1.86(0.08~16.45)	1.85(0.25~14.65)	1.67(0.26~19.87)	1.84(0.09~54.24)	1.94(0.17~38.64)
BNP[a]/(ng/L)	102.6(12.6~1 986.4)	147.9(19.8~2 109.7)	182.1(9.6~3 021.8)	112.7(9.7~3 028.4)	121.84(8.8~3 026.6)
冠状动脉病变支数[ab]/[例(%)]					
1 支	65(60.19)	5(4.39)	2(1.96)	41(17.23)	27(31.40)
2 支	16(14.81)	38(33.33)	22(21.57)	57(23.95)	15(17.44)
3 支	27(25.00)	71(62.28)	78(76.47)	140(58.82)	44(51.16)

注:a 为 $P<0.05$,低 Syntax、中 Syntax 组和高 Syntax 组 3 组间比较;b 为 $P<0.05$,低 STB 组和高 STB 组比较。

2.2 血清 STB 与 Syntax 评分的相关性

血清 STB 水平与 Syntax 评分呈负相关。Logistic 回归分析结果表明,Syntax 评分、吸烟与性别是血清 STB 的独立预测因素(表2)。多元线性回归分析结果表明,血清 STB 与 Syntax 评分独立相关(表3)。

表 2 Logistic 回归分析血清 STB 与其他变量的相关性

指标	B	SE	Wals	*P*	95% CI
Syntax	−0.884	0.194	19.785	0.001	0.213 ~ 0.632
吸烟	−0.921	0.372	6.347	0.013	0.189 ~ 0.824
性别	−0.642	0.312	4.723	0.025	0.275 ~ 0.924
常量	1.498	0.573	7.287	0.007	−

表 3 多元线性回归分析中 Syntax 评分的预测因子

变量	回归系数 B	95% CI	β	*t*	*P*
冠状动脉病变数量	4.134	2.976 ~ 5.275	0.423	8.368	0.002
STB	−0.437	0.724 ~ 0.347	0.316	6.242	0.003
BNP	0.004	0.001 ~ 0.006	0.154	4.265	0.012
常量	10.987	8.216 ~ 15.648	−	6.285	0.005

2.3 血清 STB 与 MACE 发生的相关性

平均随访 36 个月,高 Syntax 组 1 例死亡,中 Syntax 组 1 例死亡;低 Syntax 组无 MACE;高 Syntax 组共 24 例伴 MACE 并发,其中 1 例死亡,2 例复发性非致死性心肌梗死,21 例进行了 PCI 后再行手术,高 STB 组 MACE 发生率较其他组高。二元 Logistic 回归分析表明,STB 升高可预测 SCAD 患者 MACE 长期预后(表4)。

表 4 STB 水平、Syntax 评分与 MACE 之间的 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wals	*P*	95% CI
Syntax	0.085	0.028	0.274	0.001	0.035 ~ 0.138
STB	−0.008	0.004	0.147	0.018	0.016 ~ 0.002

3 讨 论

Syntax 评分是通过冠状动脉造影计算所得,能够提供病变严重程度和复杂性的各种信息。及时获取导致冠心病严重程度因素(如性别、吸烟、空腹血糖和 HDLC)的信息能够有助于冠状动脉疾病的治疗。本研究表明,与高 Syntax 组比较,低 Syntax 组吸烟、糖尿病史、多冠状动脉病变发生率都明显更低,而 HDLC 水平显著更高。

胆红素曾被认为是血红素分解的代谢废物,现已发现是一种体内有用的抗氧化剂。该反应首先由血红素加氧酶催化,后者是血红素分解代谢的限速酶[5],其代谢物不仅包括已被证明参与血管舒张的一氧化碳,还包括游离亚铁,其与铁蛋白和胆绿素结合,进而转化为胆红素。在体外生理氧含量下,胆红素可增加抗氧化活性[6],这一生物学活性可以预防动脉粥样硬化[7]。Quinlan 等[8]研究表明,低 STB 与冠心病的高风险有很强的相关性。此外,有研究报道,血清胆红素水平与动脉粥样硬化斑块的发生及严重程度显著相关[9]。本研究发现,STB 水平不仅与 Syntax 评分呈独立负相关,而且与病变血管数量呈负相关;这表明 STB 可作为冠状动脉疾病严重程度的一个标志物。

MACE 是冠心病患者的严重并发症,可能面临再次入院的风险,甚至急诊 PCI。研究发现,在非 ST 段抬高型心肌梗死患者中,STB 水平与高 Syntax 评分独立相关[10]。尽管 Syntax 评分高是全因死亡的一个预测因子,但在 STB 水平和全因死亡之间没有发现关联。另一项研究发现,在接受 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中,高 STB 水平与住院期间发生 MACE 独立相关,而与长期死亡率没有关联[11]。

Baumann 等[12]发现,MACE 组 CRP 和 STB 水平明显高于非 MACE 组,而>20.5 μmol/L STB 与住院 MACE 风险升高相关。Celik 等[13]研究结果表明,在 STEMI 和原发性 PCI 中,高 STB 与无复流和院内 MACE 独立相关。Zhu 等[14]研究发现,急性冠状动脉综合征组 STB 明显低于稳定型心绞痛组和对照组,尽管两组 STB 水平均在正常范围内,血管内超声数据显示,STB 水平与脂质斑块百分比、斑块负担以及重构指数呈负相关。影响冠状动脉疾病临床表现的因素很多,包括动脉粥样硬化斑块的稳定性和斑块的成分。本研究显示 STB 水平与 Syntax 评分呈负相关。从已有报道来看,不同入组对象、不同 CAD 临床表现、甚至血红素加氧酶 1 酶活性和氧胁迫程度都可能参与 STB 的作用。

综上所述,稳定型心绞痛患者 STB 水平与冠心病严重程度独立相关,STB 升高与心血管事件相关,能够作为 SCAD 严重程度和预后的生物标志物。

[参考文献]

[1] JIA Z, ZHU Z, WANG Y, et al. The prognostic value of serum bilirubin in colorectal cancer patients with surgical resection[J]. Int J

Biol Markers, 2021, 36(2): 14-22.
[2] 王坤, 张永春. 血清胆红素水平、单核细胞数、红细胞分布宽度与冠状动脉病变程度的关系[J]. 医学信息, 2018, 31(8): 53-56.
[3] 莫叶, 刑波. 冠状动脉-SYNTAX 评分与冠状动脉造影评分相关性[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(8): 884-888.
[4] 吴韩, 魏钟海, 戴庆, 等. 冠状动脉旋磨术后发生经皮冠状动脉介入治疗相关心肌梗死的预测因子分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 590-594.
[5] LIANG K W, LEE W J, LEE W L, et al. Subjects with coronary artery disease and reduced ejection fraction have longer (GT) repeats in the heme-oxygenase 1 gene promoter[J]. Heart Vessels, 2021, 36(5): 615-620.
[6] 魏梦婷, 孙曙光. 血清胆红素在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 18(19): 184-188.
[7] 耿学斌, 李莉, 马燚, 等. 血清胆红素与心绞痛患者冠状动脉病变程度和预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(3): 236-240.
[8] QUINLAN P, HORVATH A, WALLIN A, et al. Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease[J]. Psychoneuroendocrinology, 2019, 99: 112-119.
[9] YU J, HAN J L, WANG G S, et al. Serum total bilirubin levels and disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. Herz, 2017, 42(4): 403-410.
[10] Abdelrahman A, Magdy A, Manar E, et al. The relationship between the serum total bilirubin level and the severity of coronary artery disease in chronic stable angina patients[J]. Atherosclerosis, 2019, 37: 43-50.
[11] 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 Cardiology, 2013, 111(2): 166-171.
[12] BAUMANN S, HUSEYNOV A, KOEPP J, et al. Comparison of serum uric acid, bilirubin, and C-reactive protein as prognostic biomarkers of in-hospital mace between women and men with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2016, 67(3): 341-355.
[13] CELIK T, KAYA M G, AKPEK M, et al. Does serum bilirubin level on admission predict TIMI flow grade and in-hospital MACE in patients with STEMI undergoing primary PCI[J]. Angiology, 2014, 65(3): 198-204.
[14] ZHU K, WANG Y M, WANG Y Q, et al. The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability[J]. Coron Artery Dis, 2016, 27(1): 52-58.
(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 383 页)
[3] 贾海军, 叶君, 雷萍. 垂体后叶素联合环扎用于腹腔镜下输卵管间质部妊娠病灶清除术效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(11): 1438-1440.
[4] 朱丽莉, 曹莉莉, 熊维, 等. 腹腔镜下子宫动脉临时阻断及宫角部缝扎后切开取胚法治疗输卵管间质部妊娠 1 例报告[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(6): 94-96.
[5] CHENG X, TIAN X, YAN Z, et al. Comparison of the fertility outcome of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0152343.
[6] BOYCHUK A V, KHLIBOVSKA O I, YAKYMCHUK Y B. Ectopic pregnancy and its long-term results[J]. Wiad Lek, 2020, 73(1): 139-144.
[7] 曹梅. 异位妊娠药物保守治疗效果及相关因素分析[J]. 国际感染病学(电子版), 2020, 9(1): 37-38.
[8] JY H, CHEN L, GUMER A R, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(1): 49. e1-49. e10.
[9] 谢玮, 俞敏. 腹腔镜输卵管切除术对异位妊娠患者的血清 β-HCG、血常规及 C 反应蛋白水平和生育结局的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(9): 126-129.
[10] 马叶烨, 郭超, 乔晓林. 腹腔镜保守性手术治疗输卵管妊娠术后输卵管通畅性的影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(3): 632-634.
[11] 张璇, 杜海霞, 黄虹, 等. 腹腔镜下输卵管妊娠物清除联合近端阻断术对卵巢储备及生育功能影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(5): 652-655.
[12] 罗文群, 徐春晓, 胡昕. 腹腔镜下输卵管妊娠物清除+近端阻断术对卵巢储备功能及生育功能的影响[J]. 江西医药, 2019, 54(11): 1312-1314.
[13] JURKOVIC D, MEMTSA M, SAWYER E, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(2): 171-176.
[14] 李霞, 杜淑静, 高小琴, 等. 血清 CA125、β-HCG 和 VEGF 联检在异位妊娠早期诊断及药物治疗预后中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1734-1736.
[15] CHOUINARD M, MAYRAND M H, AYOUB A, et al. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy[J]. Fertil Steril, 2019, 112(1): 112-119.
(此文编辑 蒋湘莲)