

慢性肾脏病患者血清总胆红素水平与颈动脉内膜中膜厚度的关系

王利军, 刘冰, 史亚男, 牛凯, 郭岚, 董春霞

(河北省人民医院肾内科, 河北省石家庄市 050051)

[关键词] 慢性肾脏病; 胆红素; 颈动脉; 内膜中膜厚度; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 观察慢性肾脏病患者血清胆红素水平变化与颈动脉内膜中膜厚度的关系。**方法** 选择慢性肾脏病患者 48 例和对照组 16 例, 测定血清胆红素水平, 用高分辨二维颈动脉超声技术测定颈动脉内膜中膜厚度及粥样硬化斑块。**结果** 慢性肾脏病患者血清胆红素水平明显低于对照组($P < 0.01$); 血清胆红素水平随肾功能降低而减低。平均颈动脉内膜中膜厚度和动脉粥样斑块检出率明显高于对照组($P < 0.01$)。慢性肾脏病伴颈动脉硬化组较无颈动脉硬化组血清胆红素($5.38 \pm 1.95 \mu\text{mol/L}$ 比 $9.15 \pm 3.53 \mu\text{mol/L}$) 水平明显降低($P < 0.01$); 慢性肾脏病患者血清胆红素与尿素氮、肌酐呈显著负相关($r = -0.611$ 和 $-0.492, P < 0.0001$), 与肾小球滤过率、血红蛋白呈显著正相关($r = 0.693$ 和 $0.602, P < 0.0001$)。血清总胆红素($\beta = 0.918, P = 0.004$) 是慢性肾脏病患者并发动脉粥样硬化的独立危险因素。**结论** 慢性肾脏病患者存在低胆红素血症, 低胆红素血症可能参与了慢性肾脏病患者动脉粥样硬化的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Serum Total Bilirubin Level and Intima-media Thickness of Carotid Artery in Chronic Kidney Disease Patients

WANG Li-Jun, LIU Bing, SHI Ya-Nan, NIU Kai, GUO Lan, and DONG Chun-Xia

(Department of Nephrology, Hebei Province People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

[KEY WORDS] Chronic Kidney Disease; Serum Total Bilirubin; Carotid Artery; Intima-medial Thickness; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum total bilirubin level and intima-media thickness (IMT) of carotid artery in chronic kidney disease (CKD) patients. **Methods** Forty-eight non-dialytic CKD patients and sixteen healthy volunteers were involved in the study. CKD patients were classified into three groups according to glomerular filtration rate (GFR): CKD 2-3 stage, CKD 4 stage and CKD 5 stage. Their serum bilirubin levels were measured and compared. Intima-medial thickness of carotid artery and the presence of atherosclerotic plaques were determined by using noninvasive high-resolution B-mode ultrasonography. **Results** Serum total bilirubin, IMT and prevalence of atherosclerotic plaques in CKD patients were significantly lower than those in healthy groups ($P < 0.01$). The serum total bilirubin will lower following with the decreased renal function. The serum total bilirubin and concentrations were significantly decreased in CKD patients with atherosclerosis of carotid artery group ($5.38 \pm 1.95 \mu\text{mol/L}$ vs $9.15 \pm 3.53 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$). The linear correlation analysis indicated the serum total bilirubin was correlated negatively with urea nitrogen and serum creatinine ($r = -0.611, P < 0.0001$; $r = -0.492, P < 0.0001$). The serum total bilirubin level was correlated positively with glomerular filtration rate and hemoglobin ($r = 0.693, P < 0.0001$; $r = 0.602, P < 0.0001$). Logistic regression analysis further indicated that serum total bilirubin ($\beta = 0.918, P = 0.004$) was an independent risk factor of atherosclerosis in non-dialytic CKD patients. **Conclusions** Hypobilirubinemia exists in the patients of CKD.

[收稿日期] 2011-07-11

[作者简介] 王利军, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为慢性肾脏病与血液透析患者心血管并发症的防治, E-mail 为 wang_lijun2005@yahoo.com.cn。刘冰, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为肾小球疾病的诊治和慢性肾脏病心血管并发症防治, E-mail 为 liubingzhuren@126.com。牛凯, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为肾小球疾病的诊治和肾脏病病理诊断。

The serum bilirubin was significantly correlated with IMT. Hypobilirubinemia was an independent risk factor and might play a role in pathogenesis and progression of atherosclerosis.

近年发现,胆红素是心血管疾病的独立危险因素,大动脉僵硬度为其独立预测因素^[1,2]。研究表明^[3-5]胆红素在人体内具有很强的抗氧化作用,能抑制氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的生成,防止动脉硬化。本文旨在观察慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者血清胆红素水平与颈动脉内膜中膜厚度(intima-medial thickness,IMT)的关系,以了解胆红素在CKD患者动脉粥样硬化(atherosclerosis,As)形成过程中的作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我科2009年7月至2010年12月住院的CKD非透析患者48例,男28例,女20例,平均年龄为 52.27 ± 10.22 岁。CKD诊断标准参照K/DOQI指南。原发病为:慢性肾小球肾炎36例、多囊肾5例、梗阻性肾病3例、小管间质性肾炎3例、病因不明1例。按照肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)水平分为3组:CKD 2~3期[GFR 30~90 mL/(min·1.73 m²)]17例,CKD 4期[GFR 15~29 mL/(min·1.73 m²)]13例,CKD 5期[GFR < 15 mL/(min·1.73 m²)]18例。排除标准:(1)急性肾功能不全;(2)慢性肾功能不全急性加重者;(3)近1个月发生过急性心血管事件、感染、手术、创伤者;(4)近半年内使用过激素和免疫抑制剂者;(5)合并肝病、胆道系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、妊娠者;(6)糖尿病肾病。发病前均未服用降脂药、利胆剂及利尿剂。选择同期我院体检中心健康体检者16例为对照组,其中男10例,女6例,平均年龄为 52.25 ± 10.36 岁。

1.2 方法

1.2.1 血生化及血胆红素水平的测定 所有患者禁食12 h后采空腹肘静脉血检测白蛋白(albumin,ALB)、总胆红素(total bilirubin,TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin,DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin,IBIL)、血清肌酐(serum creatinine,Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、载脂蛋白A I(apolipoprotein A I,ApoA I)、载脂蛋白B(apoli-

poprotein B,ApoB)、血红蛋白(heamoglobin,Hb)、尿酸等。检测项目均按说明书严格操作,并在HITA-CHI-7600全自动生化分析仪上进行测试。GFR测定采用MDRD4公式: $GFR = 186 \times [Scr/88.4]^{-1.154} \times [年龄]^{-0.203} \times 0.742$ (女性)。

1.2.2 颈动脉多普勒超声检查 由专人操作,检测仪器为Philips-iu22型彩色多普勒超声诊断仪,使用血管超宽频探头,频率为7.5 MHz。检查部位包括双侧颈总、颈内动脉,IMT于颈总动脉分叉近端1 cm处后壁测量或IMT最厚处,左右颈总动脉各测量3次,取平均值。超声诊断仪观察动脉粥样硬化的标准:IMT ≥ 1.0 mm和/或颈动脉斑块。动脉粥样斑块指突向管腔的局灶性动脉壁增厚其厚度超过相邻区域IMT至少50%。

1.3 统计学方法

两组指标计数资料进行 χ^2 检验,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用方差分析;单因素相关分析用Pearson和Spearman相关分析。分析胆红素与As的关系用多因素逐步线性回归分析,颈动脉内膜损害的独立危险因素用Logistic回归分析。

2 结果

2.1 CKD患者的一般资料及胆红素水平

CKD患者与对照组的年龄、性别、体质指数(body mass index,BMI)、TC、TG、HDL、LDL、ApoA I、ApoB比较差异无显著性($P > 0.05$)。CKD患者的血清总胆红素水平($7.58 \pm 3.50 \mu\text{mol/L}$)明显低于对照组($12.50 \pm 3.45 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$),且随肾功能恶化逐渐降低($P < 0.01$;表1)。

2.2 CKD患者颈动脉IMT和粥样斑块的检测结果

CKD患者IMT(0.831 ± 0.209 mm)较对照组(0.665 ± 0.183 mm)明显增厚($P < 0.01$)。CKD患者颈动脉粥样斑块的总检出率为29.2%,明显高于对照组的12.5%($P < 0.01$),颈动脉IMT增厚和粥样斑块的阳性率在CKD中晚期更加明显($P < 0.05$)(表2)。

2.3 CKD患者胆红素水平与颈动脉硬化的关系

将CKD患者按有无颈动脉硬化分组,CKD伴颈动脉硬化组TBIL($5.38 \pm 1.95 \mu\text{mol/L}$, $n = 20$)显著低于无颈动脉硬化组($9.15 \pm 3.53 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$, $n = 28$)。两组年龄差异无显著性。

表 1. 各组临床资料及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1. Comparison of biochemical indicator and clinical dates in different groups($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 (n = 16)	CKD 2 ~ 3 期组 (n = 17)	CKD 4 期组 (n = 13)	CKD 5 期组 (n = 18)
男/女(例)	8/8	8/9	7/6	10/8
年龄(岁)	52.25 ± 10.36	50.00 ± 10.97	56.85 ± 8.96	51.11 ± 9.82
ALB(g/L)	39.16 ± 8.25	37.31 ± 5.28	32.98 ± 7.15	33.44 ± 7.16
TBIL(μmol/L)	12.50 ± 3.45	10.40 ± 3.23	7.43 ± 3.11 ^{bc}	5.17 ± 1.73 ^{bce}
DBIL(μmol/L)	4.06 ± 1.56	3.18 ± 0.95	3.03 ± 1.57	2.03 ± 1.15 ^{bde}
IBIL(μmol/L)	8.43 ± 3.08	7.22 ± 2.66	4.39 ± 2.26 ^{bd}	3.14 ± 0.83 ^{ac}
TC(mmol/L)	4.76 ± 1.89	4.79 ± 1.08	3.91 ± 1.42	4.23 ± 1.57
TG(mmol/L)	1.55 ± 0.69	1.36 ± 1.41	1.24 ± 0.63	1.42 ± 0.72
HDL(mmol/L)	1.32 ± 0.44	1.27 ± 0.48	1.02 ± 0.20	1.08 ± 0.39
LDL(mmol/L)	2.55 ± 1.02	3.05 ± 0.98	2.67 ± 1.35	2.87 ± 1.34
ApoA I(g/L)	1.36 ± 0.71	1.40 ± 0.91	0.93 ± 0.45	0.94 ± 0.54
ApoB(g/L)	0.99 ± 0.35	0.99 ± 0.27	0.77 ± 0.26	0.90 ± 0.35

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 CKD 2 ~ 3 期组比较; e 为 $P < 0.05$, 与 CKD 4 期组比较。

表 2. 各组颈动脉 IMT 和粥样斑块的检测

Table 2. Comparison of IMT of carotid artery and the presence of atherosclerotic plaques in different groups

分 组	n	IMT(mm)	斑块阳性率
对照组	16	0.665 ± 0.183	2(12.5%)
CKD 2 ~ 3 期组	17	0.682 ± 0.172	3(17.6%)
CKD 4 期组	13	0.829 ± 0.184 ^{ac}	4(30.8%) ^{ac}
CKD 5 期组	18	0.973 ± 0.158 ^{bde}	7(38.9%) ^{ade}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 CKD 2 ~ 3 期组比较; e 为 $P < 0.05$, 与 CKD 4 期组比较。

2.4 CKD 患者血清总胆红素与各项指标的相关性

单因素相关分析显示,CKD 患者 TBIL 与 IMT、BUN 和 Cr 呈显著负相关,与 GFR、Hb 呈显著正相关(表 3)。然后,以 IMT 为应变量,对包括 TBIL、DBIL、IBIL、年龄、BMI、GFR、Hb、ALB、TC、TG、LDL、HDL、ApoA I、ApoB 等进行多因素逐步回归分析,结果显示,TBIL($\beta = -0.660, P = 0.000$)、年龄($\beta = 0.451, P = 0.000$)是导致 CKD 患者颈动脉 IMT 增厚的独立危险因素。

2.5 二元 Logistic 回归分析

以 IMT 为应变量(IMT < 1 mm 为 0, IMT ≥ 1 mm 为 1),以年龄、性别、BMI、TBIL、DBIL、IBIL、TC、TG、HDL、LDL、ApoA I、ApoB、BUN、Cr、GFR、Hb、尿酸为协变量,采用前进 LR 法进行多元 Logistic 回归分析,经校正以上因素后,IMT 的增厚与 TBIL 和年龄密切相关(表 4)。

表 3. CKD 患者胆红素水平与生化指标的相关分析

Table 3. Correlation analysis of serum bilirubin level and biochemical indicator in chronic kidney disease patients

因素	r	P
年龄	-0.174	0.237
IMT	-0.742	0.000
BMI	0.092	0.535
ALB	0.322	0.021
BUN	-0.611	0.000
Cr	-0.492	0.000
GFR	0.693	0.000
TC	0.191	0.193
TG	0.282	0.052
HDL	0.024	0.872
LDL	0.168	0.255
尿酸	-0.096	0.518
Hb	0.602	0.000

表 4. CKD 患者颈动脉 IMT 危险因素 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of the risk factor for patients with carotid arteries intima-media thickness

变量	β	S. E.	Wald	df	Sig.	OR	95% CI
年龄	-0.206	0.080	6.655	1	0.010	0.814	(0.696, 0.952)
TBIL	0.918	0.316	8.421	1	0.004	2.505	(1.347, 4.657)

3 讨 论

As 是 CKD 患者最主要的血管并发症。CKD 患者 As 的发生率较同年龄一般人群高 5 ~ 10 倍,发病年龄提前至 30 ~ 40 岁^[6]。在 CKD 患者中 As 性疾病等的发生率均明显增高,慢性肾衰竭促进了 As 的

发生和发展。由 As 引起的心血管疾病是慢性肾衰竭患者的主要并发症及导致死亡的主要原因。

近年研究发现,即使在早期 CKD 患者中,心血管疾病的危险也明显增加^[7,8]。美国高血压联合报告(JNC VII)中已明确提出肾脏疾病是心血管疾病的独立高危因素^[9]。前瞻性随机对照 HOPE 研究中也提示即使轻微的肾功能减退也是独立于高血压、糖尿病、蛋白尿之外的导致动脉硬化和冠状动脉病变的危险因素^[10]。本研究发现,随着 CKD 分级的增加,发生颈动脉 IMT 增厚、颈动脉斑块的相对危险度也增大,进一步证明了以上观点。

As 性心血管疾病是 CKD 患者最常见的并发症,其发生率数倍于一般人群,发病年龄较普通人群明显提前。导致 CKD 患者 As 的原因目前尚不完全清楚,包括传统危险因素如高血脂、糖尿病、高血压等,以及尿毒症特有的因素,如容量负荷过度、贫血、钙磷代谢紊乱等。近年来寻找能反映 CKD 患者心血管疾病高危因素的生物学标志物已成为目前关注的重点。

研究表明^[3,4,11]血清胆红素是人体内最丰富的内源性抗氧化剂,对于 LDL 的氧化具有抑制作用,从而减轻 ox-LDL 和脂质过氧化物对血管内皮细胞的损伤。胆红素能有效地清除氧自由基,保护脂类免受氧自由基的损害,抑制脂质过氧化物的形成。胆红素能防止 LDL 的氧化修饰,因此血清胆红素水平的降低可能造成血中 ox-LDL 水平升高,而 ox-LDL 升高与 As 密切相关。最早 Schwerther 等^[12]发现总胆红素水平与冠心病的发生呈显著的负相关,低胆红素水平增加了冠心病发生的机率,可能是冠心病的独立危险因素^[13]。本研究多变量相关分析也发现,血清胆红素与 CKD 患者外周动脉 IMT 增厚呈负相关。最近的一些研究表明血清胆红素水平与颈动脉 IMT 及 As 程度呈负相关^[14,15],提示低胆红素水平与 As 的发生有着密切的联系,是 As 独立的危险因子^[15]。本文亦证实了这种观点,低胆红素水平促进了 As 的发展,是 As 的独立危险因素。

本研究发现,随着 CKD 分级加重,胆红素降低也明显增加,胆红素与 GFR 呈明显正相关,而与 BUN、Cr 呈明显负相关。CKD 患者出现胆红素降低的现象尚无报道,肾衰患者中胆红素降低的原因待进一步研究。Logistic 回归分析显示,血清胆红素对 CKD 患者颈动脉 IMT 增厚呈独立负相关影响,低血清胆红素是 CKD 患者颈动脉 IMT 增厚的独立危险因素。

胆红素作为 As 一个重要的危险因素被越来越多的研究所证实,胆红素在 As 的过程中起着重要的

作用,但其具体的机制尚有待于进一步的研究,而如何监测及干预人体胆红素水平,预防低胆红素水平也是临床所面临的重要课题。

[参考文献]

- [1] Domanski ML, Mitchell GF, Kastanin M, et al. Isolated systolic hypertension; prognostic information provided by pulse pressure[J]. *Hypertension*, 1999, 34(3): 375-380.
- [2] Stephane L, Pierre B, Roland A, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2001, 37(5): 1 236-241.
- [3] Strocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. *Science*, 1987, 235(4792):1 043-046.
- [4] Wu TW, Fung KP, Wu J, et al. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins[J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(6):859-862.
- [5] Ollinger R, Yamashita K, Bilban M, et al. Bilirubin and biliverdin treatment of atherosclerotic diseases[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(1): 39-43.
- [6] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(5 Suppl 3): S112-S119.
- [7] Govindarajan G, Saab G, Whaley-Connell A. Outcomesofcarotid revascularization in patientswith chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(4): 347-354.
- [8] Essig M, Escoubet B, de Zuttere D, et al. Cardiovascular remodeling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(1): 239-248.
- [9] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2 154-169.
- [10] Mann JF, Gerstein HC, Dulau-Florea I, et al. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency[J]. *Kidney*, 2003, 63 (Suppl 84): S192-S196.
- [11] Llesuy SF, Tomaro ML. Heme oxygenase and oxidative stress: Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1994, 1223(1):9-14.
- [12] Schwerther HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. *Clin Chem*, 1994, 40(1):18-23.
- [13] Vitek L, Novotny L, Sperl M, et al. The inverse association of elevated serum bilirubin levels with subclinical carotid atherosclerosis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(5-6):408-414.
- [14] Novotny L, Vitek L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in met: a meta-analysis of published studies [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2003, 228(5):568-571.
- [15] Erdogan D, Gullu H, Yildirim E, et al. Low serum bilirubin levels are independently and inversely related to impaired flow-mediated vasodilation and increased carotid intima-media thickness in both men and women[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2):431-437.

(此文编辑 曾学清)