

血清总胆红素水平与冠状动脉介入围手术期心血管事件的关系

杨天贵, 付鹏, 许长禄, 刘晓霞, 陈洁, 牛铁生

(中国医科大学附属盛京医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 血清胆红素; 不稳定型心绞痛; 主要不良心血管事件; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] **目的** 探讨血清总胆红素水平与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)治疗不稳定型心绞痛围手术期发生主要不良心血管事件(MACE)的相关性。**方法** 分析2012年1月至2015年3月在我院行PCI术的1113例不稳定型心绞痛患者,统计其血清总胆红素等生化指标、临床资料特点、PCI手术资料,记录围手术期MACE的发生情况,将患者按有无不良心血管事件发生分为MACE组和非MACE组。**结果** MACE组血清总胆红素水平较非MACE组明显降低($9.32 \pm 2.79 \mu\text{mol/L}$ 比 $11.97 \pm 5.20 \mu\text{mol/L}$; $P < 0.01$),以COX回归进行多因素分析显示血清总胆红素水平升高为不稳定型心绞痛患者行PCI术围手术期MACE发生的独立保护因子($RR = 0.917$, 95%CI为 $0.867 \sim 0.970$, $P < 0.01$)。**结论** 高血清总胆红素是PCI术治疗不稳定型心绞痛围手术期MACE发生的独立保护因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Total Bilirubin and Major Adverse Cardiovascular Events in Peri Operation Period Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

YANG Tian-Gui, FU Peng, XU Chang-Lu, LIU Xiao-Xia, CHEN Jie, and NIU Tie-Sheng

(Department of Cardiovascular Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] Serum Total Bilirubin; Unstable Angina Pectoris; Major Adverse Cardiovascular Events; Percutaneous Coronary Intervention

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum total bilirubin level and the major adverse cardiovascular events (MACE) in peri operation period undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with unstable angina pectoris. **Methods** Analyse 1113 unstable angina pectoris patients underwent PCI from January 2012 to March 2015, statisticiy summarize the serum total bilirubin and other biochemical parameters, obtain the data of clinical characteristics and PCI, record the occurrence of MACE in peri operation period. Patients were divided into MACE group and non MACE group. **Results** Serum total bilirubin level in MACE group obviously decreased than that in the non MACE group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the application of COX regression multivariate analysis showed that increase of serum total bilirubin was an independent protective factor of MACE in peri operation period undergoing PCI in unstable angina pectoris patients ($RR = 0.917$, 95%CI was $0.867 \sim 0.970$, $P < 0.01$). **Conclusion** High serum total bilirubin is an independent protective factor of MACE in peri operation period undergoing PCI in unstable angina pectoris patients.

不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)是介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的中间临床综合症。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)目前已成为冠状动脉介入

治疗的主要手段,早期开通严重狭窄血管,使受损或缺血缺氧心肌得到有效灌注,可减少心肌梗死的发生,对提高远期生存率具有重要意义^[1],但血脂水平、吸烟等多种因素可能影响PCI术后主要心脏不良事

[收稿日期] 2015-06-24

[修回日期] 2015-10-12

[作者简介] 杨天贵,硕士研究生,主要研究方向为冠心病冠状动脉介入治疗,E-mail为 yangtg1986@163.com。付鹏,副主任医师,副教授,主要研究方向为冠心病、心衰、心律失常、高血压的诊治,E-mail为 fup@sj-hospital.org。通讯作者牛铁生,主任医师,教授,主要研究方向为冠心病冠状动脉介入治疗、ICD植入及永久起搏器植入治疗恶性心律失常,E-mail为 niuts@sj-hospital.org。

件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生^[2]。血清胆红素是血红蛋白分解代谢的产物,其作为肝胆疾病的诊断指标在临床应用已久。研究发现,血清总胆红素与冠心病的发生、冠状动脉病变程度以及支架内再狭窄呈明显负相关^[3],可能是因为胆红素参与抑制低密度胆固醇(low density lipoprotein, LDL)的氧化、抑制平滑肌内膜增生等。但血清总胆红素与不稳定型心绞痛患者行 PCI 术围手术期不良心血管事件的关系目前尚不清楚,本研究通过对不稳定型心绞痛患者血清总胆红素水平与 PCI 术围手术期相关资料的分析,探讨不同血清总胆红素水平对 PCI 术治疗不稳定型心绞痛围手术期 MACE 的影响及其预测价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集我院 2012 年 1 月至 2015 年 3 月行 PCI 术的不稳定型心绞痛患者 1113 例,其中男性 729 例,女性 384 例,所有患者肝功能无异常,排除影响胆红素代谢的因素如肝胆系统疾病、肿瘤、血液系统疾病、慢性肺部疾病以及其他心脏疾病(急性心肌梗死、心脏瓣膜病、心肌病、心肌炎)。将研究对象按有无 MACE 发生分为 MACE 组和非 MACE 组。

1.2 诊断标准及定义

不稳定型心绞痛诊断参照 2010 年中华医学会心血管病学分会制定的不稳定型心绞痛诊断和治疗指南。所有患者均接受 PCI 术,分析围手术期患者 MACE^[4],包括:①围手术期心肌梗死;②心绞痛复发;③充血性心力衰竭;④恶性心律失常;⑤非计划再次血运重建;⑥心源性死亡;⑦缺血性脑卒中;⑧无复流。围手术是指从患者因需手术治疗住院时起到出院时止的期限,PCI 围手术期指从患者因需住院、PCI 术前、术中及术后等治疗过程直至出院这段时间。

1.3 观察指标及方法

所有患者均于入院即刻完善心电图检查,监测心率及血压。入院后给予阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 300 mg 口服,并给予他汀类降脂药物口服。采用 Judkins 法行冠状动脉造影,记录围手术期 MACE 的发生情况。PCI 术成功的标志是残余狭窄<10%,远端 TIMI 血流 3 级。冠状动脉造影两支及以上血管病变为多支血管病变。直接 PCI 后记录 TIMI 血流分级^[5]。术后均给予规律抗血小板聚集、降脂稳定斑块、营养心肌等治疗。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行实验数据处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。按在围手术期间是否发生 MACE,采用 COX 回归多因素分析方法分析危险因素与 MACE 之间的关系,计算相对危险度(RR 值)及 95%可信区间(95%CI)。

2 结果

2.1 临床特征比较

MACE 组血清各种胆红素水平较非 MACE 组明显降低($P<0.01$),MACE 组患者吸烟史、多支血管病变比率以及 LDL、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平较非 MACE 组升高($P<0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者临床特征比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in the two groups

项 目	非 MACE 组 (<i>n</i> = 831)	MACE 组 (<i>n</i> = 282)	<i>P</i>
男性(例)	556(66.9%)	173(61.3%)	0.053
年龄>65岁(例)	394(47.4%)	125(44.3%)	0.204
高血压病史(例)	483(58.1%)	173(61.3%)	0.189
糖尿病病史(例)	327(39.4%)	114(40.4%)	0.401
吸烟史(例)	388(46.7%)	171(60.6%)	<0.01
多支血管病变(例)	566(68.1%)	269(95.4%)	<0.01
TC(mmol/L)	4.41±0.91	4.29±0.90	0.053
LDL(mmol/L)	2.94±0.94	3.62±0.97	<0.01
HDL(mmol/L)	0.94±0.24	0.96±0.25	0.235
FPG(mmol/L)	6.77±2.12	8.60±3.67	<0.01
总胆红素(μmol/L)	11.97±5.20	9.32±2.79	<0.01
直接胆红素(μmol/L)	3.72±2.01	3.38±1.24	<0.01
间接胆红素(μmol/L)	8.25±3.77	5.94±2.37	<0.01

2.2 COX 回归多因素分析

将血清总胆红素及男性、吸烟史、多支血管病变、LDL、FPG 等因素共同纳入 COX 回归方程进行多因素分析,结果显示血清总胆红素水平升高是 PCI 术后随访期间 MACE 发生的独立保护因子($P<0.01$;表 2)。

表 2. COX 回归多因素分析 MACE 发生的影响因素

Table 2. The COX regression multivariate analysis of MACE with each influence factors

项 目	回归系数	RR	95%CI	P
总胆红素	0.029	0.917	0.867~0.970	<0.01
男性	0.130	0.844	0.655~1.088	0.191
吸烟史	0.166	3.105	2.240~4.303	<0.01
多支血管病变	0.294	2.135	1.201~3.797	0.01
LDL	0.073	1.435	1.243~1.655	<0.01
FPG	0.021	1.117	1.071~1.164	<0.01

3 讨 论

PCI 术后不良心血管事件的发生一直是冠状动脉介入治疗的难点及研究热点。研究表明,多种因素如血脂升高、吸烟、血糖升高等可引起 PCI 术后发生急性血栓形成,从而引起不良心脏事件的发生^[6]。本研究结果发现,PCI 术后围手术期主要心脏不良事件发生率为 25.3%,与既往研究结果相符^[7]。研究中未发生心源性死亡及缺血性脑卒中,考虑与本研究观察随访时间较短有关。

胆红素作为肝胆以及血液系统疾病的诊断指标在临床应用已久,一般人们只重视血清胆红素的病理生理意义,并未关注其有益的生理作用。国内外研究表明,血清总胆红素水平与冠心病的发生发展、冠状动脉病变程度、支架内再狭窄呈负相关^[8]。研究表明,不良心血管事件的发生是一个复杂的病理生理过程,金属裸支架、多支血管病变、吸烟是 PCI 术后发生不良心脏事件的危险因素^[9]。近来研究显示男性、收缩压、FPG、代谢综合征、三支血管病变、LDL、心率是心脏不良事件发生的独立预测因素^[10]。本研究发现,MACE 组患者的吸烟史、多支血管病变比率、LDL 及 FPG 均升高,与既往研究一致^[11];MACE 组患者总胆红素、直接胆红素、间接胆红素均低于对照组,多因素分析显示血清总胆红素升高为不稳定型心绞痛患者 PCI 术围手术期不良心血管事件发生的独立保护性因素,可能机制为:①在血管壁动脉粥样硬化以及急性血栓形成、进展过程中,脂类的过氧化起到了重要作用,氧化应激是冠心病发生、冠状动脉急性血栓形成的重要机制^[12-13]。而胆红素含有一个延伸共轭双键体系活性氢原子,因其具有特殊的卷曲结构和不对称性,使其成为一种天然的内源性抗氧化物,能抑制氧自由基氧化 LDL,从而抑制 ox-LDL 的形成,减少其在内皮下积聚^[14];此外,血清胆红素能够有效地抑制金属离子催化的 ox-LDL 的反应,由于 ox-LDL 具有

平滑肌细胞趋化作用,因此胆红素升高可通过抑制 LDL 的氧化,减少体内氧化应激反应的发生以及平滑肌细胞的增殖迁移,从而减少不良心血管事件的发生^[15]。②血红素氧化酶是血红素分解的限速酶,具有抗氧化自由基作用,可抑制 ox-LDL 的形成,而血清胆红素升高常伴有血红素氧化酶的升高,从而抑制体内氧化应激反应、减轻血管壁炎症、抑制血栓形成、保护血管内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖迁移,亦可减少不良心血管事件的发生^[16]。③交感神经过度兴奋能引起心率增快、血压升高、血糖升高、血管平滑肌增生,促进急性血栓形成,从而增加不良心血管事件的发生,胆红素能够抑制交感神经作用,同时血清胆红素具有兴奋迷走神经的作用,从而间接抑制交感神经的作用,达到减少不良心血管事件发生的作用^[17]。④另外,血清胆红素能抑制补体参与炎症反应,所以胆红素升高可通过抑制炎症反应、减少全身炎症反应及炎症因子的释放等作用,从而减少急性血栓形成,降低不良心血管事件的发生^[18]。

综上,对于行 PCI 术的不稳定型心绞痛患者,检测血清总胆红素水平对围手术期发生不良心血管事件的风险具有一定的预测作用,在避免、减少 PCI 术围手术期不良心血管事件的发生方面具有一定的临床价值,术前可根据患者血清总胆红素水平,预测 PCI 手术风险,采取相应的措施,提高 PCI 救治成功率。所以从理论上讲,提高血清胆红素水平可以达到预防不稳定型心绞痛患者 PCI 术围手术期不良心血管事件发生的效果,但补充胆红素能否像抗凝、降脂等治疗那样作为预防及治疗 PCI 术围手术期不良心血管事件的基础治疗尚需进一步的研究。本研究存在以下不足:①本研究为单中心研究,且纳入患者均为不稳定型心绞痛患者,可能存在选择性偏倚以及样本量较小等情况,需扩大研究范围、增加样本量进一步研究;②本研究随访时间为围手术期,需延长随访时间进一步研究血清总胆红素水平对 PCI 术后远期 MACE 发生的预测价值。

[参考文献]

- [1] Dimopoulos K, Dudek D, Piscione F, et al. Timing of events in STEMI patients treated with immediate PCI or standard medical therapy: Implications on optimization of timing of treatment from the CARESS-in-AMI trial[J]. Int J Cardiol, 2012, 154 (3): 275-281.
- [2] Cheng YT, Liu TJ, Lai HC, et al. Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse

- events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention—a cohort study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 143.
- [3] 刘房春, 张春晓, 齐向前. 血清总胆红素水平与冠状动脉支架植入术后再狭窄的关系[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28 (23): 3 932-934.
- [4] Shih CJ, Chu H, Chao PW, et al. Long-term clinical outcome of major adverse cardiac events in survivors of infective endocarditis; a nationwide population-based study [J]. *Circulation*, 2014, 130 (19): 1 684-691.
- [5] Gsior M, Stasik-Pres G, Pres D, et al. Relationship between blood glucose on admission and prognosis in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention [J]. *Kardiol Pol*, 2007, 65 (9): 1 031-038.
- [6] 舒晓蓉, 谢双伦, 林永青, 等. 急性心肌梗死患者血清 IL-18 升高参与斑块破裂的机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (9): 934-938.
- [7] 康铁朵, 刘文娟, 杨 鲲, 等. 急性心肌梗死患者入院血糖水平对急性冠状动脉介入术后心肌灌注及近期不良心血管事件的影响 [J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31 (6): 673-677.
- [8] Tang B, Zhong Z, Shen HW, et al. Intermedin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction [J]. *Peptides*, 2014, 58: 98-102.
- [9] 贾 宁, 冯 艳, 王明生, 等. 糖化血红蛋白对老年急性心肌梗死患者接受直接经皮冠状动脉介入治疗远期预后的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35 (1): 36-42.
- [10] Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) [J]. *Am Heart J*, 2011, 161 (6): 1 147-155.
- [11] Oda E, Kawai R. A possible cross-sectional association of serum total bilirubin with coronary heart disease and stroke in a Japanese health screening population [J]. *Heart Vessels*, 2012, 27 (1): 29-36.
- [12] Ozcan F, Karakas MF, Ozlu MF, et al. Effect of serum gamma-glutamyl transferase levels on myocardial perfusion and long-term prognosis after primary angioplasty in patients with acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Investig Med*, 2012, 60 (8): 1 186-193.
- [13] 杨 卉, 徐 运. 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41 (6): 533-536.
- [14] Amanvermez R, Acar E, Gunay M, et al. Hsp70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes [J]. *Basic Med Sci*, 2012, 12 (2): 102-107.
- [15] 张大鹏, 葛永贵, 王乐丰, 等. 急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗后心肌再灌注不良对近、远期预后的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 488-492.
- [16] Celik T, Kaya MG, 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.
- [17] Breimer LH, Mikhailidis DP. Is bilirubin a marker of vascular disease and/or cancer and is it a potential therapeutic target [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17 (33): 3 644-655.
- [18] Nakao A, Murase N, Ho C, et al. Biliverdin administration prevents the formation of intimal hyperplasia induced by vascular injury [J]. *Circulation*, 2005, 112 (4): 587-591.

(此文编辑 文玉珊)