

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

耿学斌, 李莉, 马燧, 赵碧琼, 田美蓉

(唐山工人医院心内二科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 胆红素; 心绞痛; 预后; SYNTAX 评分

[摘要] 目的 探讨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。方法 以2013年1月1日至2015年12月31日期间在唐山工人医院诊治并符合条件的连续的486例冠心病患者为研究对象, 男性292例, 女性194例, 平均年龄(61.4±13.2)岁。在出院前一天抽空腹静脉血检测总胆红素。回顾冠状动脉造影, 采用SYNTAX评分系统对冠状动脉病变进行评分。本研究进行前瞻性随访, 起点事件为经皮冠状动脉介入(PCI), 终点事件为主要不良心血管事件(MACE), 随访截止日期为2017年12月31日。应用多因素Logistic回归分析血清胆红素与SYNTAX评分之间的关系。生存率估算应用Kaplan-Meier法, 两条生存曲线之间的比较采用log-rank检验, 应用多变量Cox比例风险回归分析血清总胆红素与MACE之间的关系。结果 多因素Logistic回归分析表明, 男性、年龄、2型糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)和总胆红素为中高SYNTAX评分的独立影响因素。低胆红素组有38例发生MACE, 高胆红素组有25例发生MACE。两组之间无MACE生存曲线存在显著差异($\chi^2=4.785, P=0.029$)。多因素Cox回归分析表明, 男性、年龄、总胆红素和SYNTAX评分为影响MACE发生的独立因素。结论 血清胆红素是影响PCI术后心绞痛患者冠状动脉病变程度和预后的重要因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between serum bilirubin and the severity of coronary artery lesion and prognosis in patients with angina

GENG Xuebin, LI Li, MA Yi, ZHAO Biqiong, TIAN Meirong

(Department of Cardiology, Tangshan Worker's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] bilirubin; angina; prognosis; SYNTAX score

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between serum bilirubin and the severity of coronary artery lesion, prognosis in patients with angina. **Methods** This study included 486 continuous angina patients meeting the conditions from January 1, 2013 to December 31, 2015. The subjects included 292 males and 194 females, with an average age of (61.4±13.2) years. On the day before discharge, fasting venous blood was drawn to detect total bilirubin. Coronary angiography was retrospectively analyzed and the coronary artery lesions were scored using the SYNTAX scoring system. In this study, prospective follow-up was performed. The initial event was PCI and the end event was major adverse cardiovascular events (MACE). The follow-up deadline was December 31, 2017. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between serum bilirubin and SYNTAX scores. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rate. The log-rank test was used to compare the two survival curves. The relationship between serum total bilirubin and MACE was analyzed by multivariate Cox proportional hazards regression. **Results** Multivariate logistic regression analysis showed that male, age, type 2 diabetes mellitus, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC) and bilirubin were independent factors for the moderate-to-high SYNTAX score. MACE occurred in 38 patients of the low bilirubin group and in 25 patients of the hyperbilirubin group. There was significant difference in MACE-free survival curve between the two groups ($\chi^2=4.785, P=0.029$). Multivariate Cox regression analysis showed that male, age, bilirubin and SYNTAX scores were independent factors for the occurrence of MACE. **Conclusion** Serum bilirubin is an important factor affecting the degree of coronary artery lesion and long-term prognosis in PCI patients with angina.

氧化应激在动脉粥样硬化中发挥重要作用^[1]。胆红素是血红蛋白分解代谢的内源性产物,是一种天然的内源性抗氧化剂,能够从抑制氧化应激、拮抗自由基和抗炎等多个方面预防动脉粥样硬化^[2-4]。目前,关于胆红素对冠心病发病的影响较为明确,低血清胆红素人群具有较高的冠心病患病率^[5],并且胆红素水平能够反映冠心病的严重程度^[6-7],而高血清胆红素可降低家族性高胆固醇血症患者的心血管疾病发病风险^[8]。但是关于胆红素对冠心病患者长期预后的影响却并不清楚,国外有限的几个研究结果也存在较大的分歧^[9-11]。本研究以经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的心绞痛患者为研究对象,探讨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,为进一步明确胆红素的预后价值、识别高危 PCI 术后患者提供一定的研究支持。

1 资料和方法

1.1 研究对象

以 2013 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日期间在我院诊治并符合条件连续的 486 例冠心病患者为研究对象。纳入标准:(1)心绞痛患者,包括稳定型和不稳定型心绞痛;(2)植入药物洗脱支架,术后常规服用阿司匹林、氯吡格雷和他汀类药物。排除标准:(1)既往有心肌梗死、PCI 或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)、脑卒中等病史的患者;(2)PCI 术后出现严重并发症、住院期间出现急性冠状动脉综合征和失代偿性心力衰竭;(3)合并慢性肝病、慢性肾病、自身免疫性疾病、慢性感染或预期寿命不到 1 年的恶性肿瘤患者;(4)任何可引起胆红素水平升高的全身性疾病患者。其中男性 292 例,女性 194 例,平均年龄(61.4±13.2)岁。研究经院伦理委员会批准,研究对象均知情同意。

1.2 一般资料收集

收集研究对象的一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、体质指数(body mass index, BMI)、慢性病史(高血压病、2 型糖尿病、血脂异常)等。体质量和身高在禁食至少 8 h 后测量,身着轻装,根据体质量和身高计算 BMI。

1.3 实验室测量以及研究分组

在出院前一天抽空腹静脉血,送至检验科应用全自动生化分析仪检测总胆红素、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density

lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、血糖和尿酸。血清总胆红素用胆红素氧化酶法测定。根据血清总胆红素中位数将研究对象分为低胆红素组(总胆红素<10.5 μmol/L, 239 例)和高胆红素组(总胆红素≥10.5 μmol/L, 247 例)。

1.4 冠状动脉病变程度评估

由不知道患者临床和实验室数据的研究人员回顾了冠状动脉造影,采用 SYNTAX 评分系统(www.syntaxscore.com)对冠状动脉病变进行评分,得分越高提示病变越复杂。根据 SYNTAX 评分进行分组,SYNTAX 评分≤22 为低分组(316 例),>22 为中高分组(170 例)。

1.5 随访

本研究进行前瞻性随访,以电话随访为主,辅以门诊随访、住院随访、微信随访、QQ 随访。随访间歇为 3 个月,起点事件为 PCI,终点事件为主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE),随访截止日期为 2017 年 12 月 31 日。MACE 包括心源性死亡、非致命性心肌梗死、再次血运重建(PCI 或 CABG)和缺血性脑卒中。有计划地分次 PCI 术不属于再次血运重建。失访、非心源性死亡的数据为删失数据。

1.6 统计学方法

使用 SPSS16.0 做统计分析,连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量用绝对数(%)表示。两独立样本之间的比较采用 *t* 检验或 χ^2 检验,应用多因素 Logistic 回归分析血清胆红素与 SYNTAX 评分之间的关系。生存率估算应用 Kaplan-Meier 法,两条生存曲线之间的比较采用 log-rank 检验,应用多变量 Cox 比例风险回归分析血清总胆红素与 MACE 之间的关系。所有的检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胆红素对 SYNTAX 评分的影响

单因素分析表明,性别、年龄、BMI、高血压病、2 型糖尿病、血脂异常、TC、LDLC、HDLC 和总胆红素为影响 SYNTAX 评分的因素(表 1);多因素 Logistic 回归分析表明,男性、年龄、2 型糖尿病、LDLC、HDLC 和总胆红素为中高 SYNTAX 评分的独立影响因素(表 2)。

表 1. 两组临床资料特点比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between the two groups

变量	SYNTAX 评分 低分组 (n=316)	SYNTAX 评分 中高分组 (n=170)	t(χ^2) 值	P 值
男性[例(%)]	179(56.6)	113(66.5)	4.449	0.035
年龄(岁)	60.2±12.9	63.7±14.8	2.707	0.007
当前吸烟者 [例(%)]	102(32.3)	64(37.6)	1.417	0.234
BMI(kg/m ²)	24.2±2.5	24.8±2.7	2.453	0.015
高血压病 [例(%)]	140(44.3)	92(54.1)	4.267	0.039
2 型糖尿病 [例(%)]	77(24.4)	58(34.1)	5.238	0.022
血脂异常 [例(%)]	132(41.8)	93(54.7)	7.437	0.006
TC(mmol/L)	4.39±1.75	4.88±1.86	2.879	0.004
TG(mmol/L)	2.05±1.25	2.18±1.19	1.112	0.267
LDLC(mmol/L)	2.45±0.85	2.65±0.97	2.353	0.019
HDLC(mmol/L)	1.39±0.33	1.29±0.34	3.152	0.002
血糖(mmol/L)	5.9±2.4	5.7±2.5	0.863	0.388
尿酸(μ mol/L)	317.7±86.9	328.9±102.7	1.270	0.205
总胆红素 (μ mol/L)	11.8±4.7	9.5±4.3	5.298	0.000
出院时药物[例(%)]				
β 受体阻滞剂	135(42.7)	82(48.2)	1.360	0.244
ACEI 或 ARB	92(29.1)	60(35.3)	1.964	0.161
钙离子通道阻 滞剂	112(35.4)	64(37.6)	0.232	0.630

表 2. 影响 SYNTAX 评分的 Logistic 多元回归分析

Table 2. Multivariate logistic regression analysis of factors affecting SYNTAX score

变量	B 值	Wald χ^2 值	OR(95%CI)	P 值
性别	0.312	3.879	1.113(1.078~7.589)	0.038
年龄	0.245	2.756	1.082(1.036~8.333)	0.045
BMI	0.142	1.524	1.037(0.868~5.881)	0.296
高血压病	0.227	1.876	1.164(0.952~6.248)	0.142
2 型糖尿病	0.296	4.879	1.375(1.142~6.985)	0.021
血脂异常	0.205	2.254	1.117(0.956~6.348)	0.095
TC	0.198	2.044	1.077(0.856~5.558)	0.116
LDLC	0.412	6.569	1.823(1.269~4.997)	0.000
HDLC	0.395	6.112	0.854(0.202~0.954)	0.001
总胆红素	0.285	4.128	0.883(0.214~0.964)	0.032

2.2 MACE 的发生情况

随访时间中位数为 39(6~57)个月,低胆红素组和高胆红素组分别有 9 例和 8 例失访,3 例和 2 例死于其他疾病(肿瘤、外伤等)。低胆红素组有 38 例发生 MACE,其中心血管性死亡 8 例,非致命性心肌梗死 6 例,再次血运重建 16 例,缺血性脑卒中 8 例;高胆红素组有 25 例发生 MACE,其中心血管性死亡 5 例,非致命性心肌梗死 4 例,再次血运重建 10 例,缺血性脑卒中 6 例。两组之间无 MACE 生存曲线存在显著差异($\chi^2=4.785, P=0.029$;图 1)。

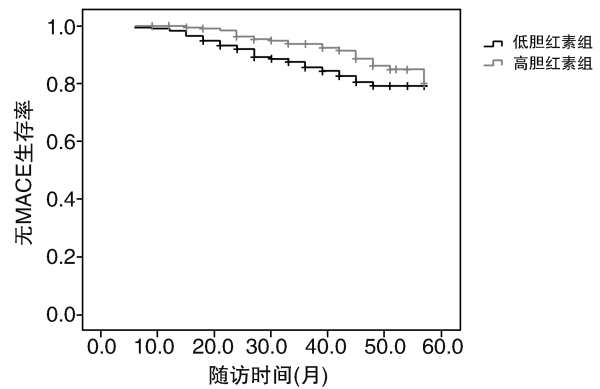


图 1. 低胆红素组与高胆红素组的无 MACE 生存曲线比较
Figure 1. Comparison of MACE-free survival curves between low bilirubin group and hyperbilirubin group

2.3 胆红素水平对 MACE 的影响

单因素 Cox 回归分析表明,性别、年龄、2 型糖尿病、血脂异常、总胆红素和 SYNTAX 评分为影响 MACE 发生的因素(表 3);多因素 Cox 回归分析表明,男性、年龄、总胆红素和 SYNTAX 评分为影响 MACE 发生的独立因素(表 4)。

3 讨论

Kunutsor 等^[9]以普通人群为研究对象,发现在调整了传统的冠心病危险因素后,血清胆红素是预防不良心血管事件发生的保护因素;而 Mahabadi 等^[11]在普通人群的长期随访研究中发现,血清胆红素水平与心血管不良事件之间的关系无统计学意义,认为胆红素在动脉粥样硬化过程中的潜在保护作用可能主要是体现在有更多危险因素的人群。本研究以心绞痛患者为研究对象,主要原因除了这类人群在临床中较为多见之外,还考虑到其有更多的心血管危险因素,可能更易显现胆红素的保护作用。另外,本研究并未纳入急性心肌梗死患者,因

表 3. 影响 MACE 的单因素 Cox 回归分析

Table 3. Univariate Cox regression analysis of factors affecting MACE

变量	Wald χ ² 值	HR (95% CI)	P 值
性别	2.788	1.128 (1.117~4.339)	0.043
年龄	4.122	1.328 (1.112~4.359)	0.004
当前吸烟	1.615	1.105 (0.728~6.178)	0.314
BMI	1.785	1.088 (0.894~4.728)	0.296
高血压病	2.118	1.155 (0.954~5.783)	0.214
2 型糖尿病	3.189	1.138 (1.091~6.358)	0.035
血脂异常	3.547	1.157 (1.078~5.429)	0.024
TC	2.542	1.065 (0.917~4.578)	0.107
TG	1.987	1.022 (0.739~5.398)	0.238
LDLC	2.325	1.197 (0.973~6.508)	0.181
HDLC	2.214	0.896 (0.277~3.478)	0.203
血糖	1.472	1.025 (0.868~6.123)	0.411
尿酸	1.275	1.062 (0.614~7.128)	0.627
总胆红素	3.895	0.824 (0.404~0.921)	0.017
SYNTAX 评分	7.258	1.897 (1.372~2.958)	0.000

表 4. 影响 MACE 的多因素 Cox 回归分析

Table 4. Multivariate Cox regression analysis of factors affecting MACE

变量	B 值	Wald χ ² 值	HR (95% CI)	P 值
性别	0.187	2.967	1.109 (1.062~5.225)	0.041
年龄	0.324	3.814	1.227 (0.957~5.383)	0.016
2 型糖尿病	0.260	2.285	1.076 (0.924~5.020)	0.117
血脂异常	0.193	1.975	1.147 (0.935~6.872)	0.211
总胆红素	0.273	3.128	0.885 (0.383~0.917)	0.038
SYNTAX 评分	0.297	4.682	1.682 (1.357~3.677)	0.001

为急性心肌梗死会明显增加研究对象的异质性,可能会影响研究结果。更重要的是,在急性应激作用下,如急性心肌梗死会诱导血红素氧化酶使胆红素水平升高^[12],导致分组不准。所以本研究仅以心绞痛患者为研究对象,这是本研究区别于其他研究的一个重要特点。

SYNTAX 评分对冠状动脉造影结果中所有直径 ≥ 1.5 mm、狭窄程度 $\geq 50\%$ 病变从数量、位置、复杂性和功能影响四个方面进行评价,充分、全面地评估了冠状动脉病变的严重程度,反映了病变的复杂性和冠状动脉介入治疗的技术难度。本研究探讨

了胆红素与 SYNTAX 评分之间的关系,发现低胆红素为中高 SYNTAX 评分的独立危险因素。前面有研究以 Gensini 评分作为冠状动脉病变严重程度的指标,结果发现,胆红素水平与冠状动脉病变程度呈负相关^[13-14]。另有研究证实,血清胆红素水平与冠状动脉钙化密切相关^[11,15]。这些研究结果均与本研究结果相似,均提示血清胆红素是影响冠状动脉病变的重要因素。与 Gensini 评分相比,SYNTAX 评分除了考虑冠状动脉病变的数目、部位、狭窄程度之外,还纳入迂曲、血栓、双分叉及三分叉病变等特点,能更全面地反映冠状动脉病变的严重程度。但是 SYNTAX 评分的计算方法复杂,临床上可操作性不佳,因此,胆红素可结合其他危险因素如 LDLC 等作为评估冠状动脉病变程度的间接指标,这对于不能开展冠状动脉造影的基层医院尤其有意义。

本研究经过长时间的前瞻性随访发现,低胆红素组的无 MACE 生存率显著低于高胆红素组,提示胆红素是影响患者长期预后的一个指标。进一步的多因素分析证实,胆红素是影响 MACE 发生的独立因素。因此,筛查胆红素水平,有助于患者预后的判断及 PCI 术后高危患者的筛选。针对高危患者,加强随访和病情监测对于预防 MACE 有一定的意义。另外,考虑到氧化应激在冠心病发生发展中的作用,低胆红素患者的抗氧化能力下降,增加抗氧化药物的应用如还原型谷胱甘肽可能具有一定的作用。目前已有还原型谷胱甘肽在冠心病患者中应用的报道^[16-17],其在低胆红素冠心病患者中的效果和价值有待于进一步证实。再者,有研究表明,他汀类药物能够提升胆红素水平^[18-19],尤其是高剂量他汀更明显^[20],因此,对于低胆红素水平的冠心病患者,强化他汀治疗可能会使该类人群额外获益,这也是我们下一步的研究目标。

胆红素降低 SYNTAX 评分和 MACE 可能与多种机制有关。氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用,胆红素能够抑制 LDLC 的脂质过氧化反应,阻止 ox-LDL 的生成^[21-22]。胆红素分子内有共轭双键体系和活性氢原子,具有较强的还原性,能减少氧自由基的产生,保护血管内皮细胞避免受氧化应激损伤^[23-24]。胆红素还能降低补体活性、抑制补体参与的免疫反应^[25],通过抑制炎症因子的活性、黏附分子的表达,降低动脉粥样硬化的发生^[26]。此外,近期研究表明,胆红素具有脂质溶解作用,能促进脂质从胆汁中清除,通过降低血脂抑制动脉粥样硬化^[27]。胆红素的这些综合作用可能会预防和延缓动脉粥样硬

化病变的进展。国外已有研究报道^[28],总胆红素水平与支架内再狭窄之间存在显著负相关。国内最近也有数个研究表明,血清胆红素是预防 PCI 术后支架内再狭窄的保护性因素^[29-31]。SYNTAX 评分和 MACE 的降低可能是胆红素综合预防冠状动脉病变的影像学体现和临床体现。

本研究的特点在于,这是国内较早探讨胆红素对心绞痛患者冠状动脉病变程度和长期预后影响的研究,研究过程中连续纳入心绞痛患者,能够较为准确地反映“真实世界”。本研究的局限性在于没有跟踪随访胆红素水平变化情况,仅在出院前检测了一次。尽管如此,考虑到在无应激时血清胆红素水平主要由遗传因素决定^[32],患者出院前的胆红素水平基本上能够反映日常的胆红素水平;另外,本研究是一个单中心研究,研究结果需要多中心的试验进一步证实。

总之,本研究表明,血清胆红素是影响 PCI 术后心绞痛患者冠状动脉病变程度和预后的重要因素,这对于判断预后、危险分层和指导治疗可能具有一定的意义。

[参考文献]

- [1] 郝阳,郭晓辰,张军平. 氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 404-410.
- [2] 田婷,石正洪. 胆红素抗氧化系统与缺血性脑卒中的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(10): 1178-1181.
- [3] Kimm H, Yun JE, Jo J, et al. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women[J]. Stroke, 2009, 40(11): 3422-3427.
- [4] Zhang ZY, Bian LQ, Kim SJ, et al. Inverse relation of total serum bilirubin to coronary artery calcification score detected by multidetector computed tomography in males[J]. Clin Cardiol, 2012, 35(5): 301-306.
- [5] Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, et al. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease[J]. Int Heart J, 2010, 51(2): 86-91.
- [6] Turfan M, Duran M, Poyraz F, et al. Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(1): 29-32.
- [7] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. Association of serum total bilirubin levels with the severity, extent and subtypes of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2013, 29(6): 1371-1379.
- [8] de Sauvage Nolting PR, Kusters DM, Hutten BA, et al. Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia: a new risk marker for cardiovascular disease? [J]. J Lipid Res, 2011, 52(9): 1755-1759.
- [9] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3): 716-724.
- [10] Ajja R1, Lee DC, Sui X, et al. Usefulness of serum bilirubin and cardiorespiratory fitness as predictors of mortality in men[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(10): 1438-1442.
- [11] Mahabadi AA, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Association of bilirubin with coronary artery calcification and cardiovascular events in the general population without known liver disease: the Heinz Nixdorf Recall study [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(8): 647-653.
- [12] Okuhara K, Kisaka T, Ozono R, et al. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation[J]. South Med J, 2010, 103(9): 876-881.
- [13] 李妍妍,周传伟,王向明,等. 血清胆红素与冠心病冠脉病变程度关系的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5): 670-672.
- [14] 宫京梅,程英. 血清胆红素与冠心病 Gensini 评分关系的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(11): 979-981.
- [15] Sung KC, Shin J, Lim YH, et al. Relation of conjugated bilirubin concentrations to the presence of coronary artery calcium[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(12): 1873-1879.
- [16] 曾艳,郭志军,王超. 还原型谷胱甘肽对冠心病患者抗氧化应激的短期效果[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(10): 903-906.
- [17] 苏陈,吴峰,张帅,等. 前列地尔与还原型谷胱甘肽联合应用对冠心病患者 PCI 术后造影剂肾病的预防作用[J]. 山东医药, 2015, 55(31): 49-51.
- [18] 张俊芳. 他汀类药物治疗冠心病对患者血清胆红素、尿酸水平的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22(7): 973-976.
- [19] 李曼,于波. 他汀类药物抗动脉粥样硬化的机制研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(11): 919-922.
- [20] 史小飞,谢忠林,任彬诚,等. 不同剂量阿托伐他汀钙短期应用对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清胆红素水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11): 2123-2126.
- [21] Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(13): 5171-5176.
- [22] 习明明,刘挺松,牛百慧,等. 核因子相关因子-2 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(1): 68-70.
- [23] Fereshtehnejad SM, Poorsattar Bejeh Mir K, Poorsattar Bejeh Mir A. Evaluation of the possible antioxidative role of bilirubin protecting from free radical related illnesses in neonates[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(3): 153-163.
- [24] Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, et al. Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high-sensitivity C-reactive protein and high-density lipoprotein cholesterol[J]. Heart Vessels, 2013, 28(2): 157-165.

(下转第 253 页)

综上所述,LS-TIA 作为一种特殊类型的 TIA,在临床上比较少见,伴发甲状腺功能减退者更是少见。患者 LS-TIA 发作临床表现与癫痫相似,故尤其应注意二者的鉴别。癫痫是在任何时候都有可能发生,而 LS-TIA 多发生于改变体位后。二者也可同时发生,可通过脑电图鉴别。同时还需与帕金森病 (parkinson disease, PD) 鉴别,帕金森病的震颤多于静止时发生,随意活动后症状可以缓解,服用帕金森治疗药物后症状改变^[13]。另外还有文献报道 LS-TIA 需与瘧症和维生素 D 缺乏相鉴别^[14]。临床上出现 LS-TIA 往往提示脑供血动脉有斑块或者严重狭窄、闭塞等病变,此类患者发生脑卒中等急症风险较高,故在临床应该早发现、早诊断、早治疗,以避免造成更加严重的不可逆脑病变。

[参考文献]

- [1] Fisher C M. Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks[J]. *Can Med Assoc J*, 1962, 86(24): 1091-1099.
- [2] Swinnen B, Schreurs A, Heye S, et al. Limb-shaking TIA during balloon testocclusion of the internal carotid artery [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(3): 449-451.
- [3] 鞠小宁. 肢体抖动型短暂性脑缺血发作 6 例临床分析 [D]. 山东: 山东大学医学院, 2016.
- [4] Bas A, Baheti NN, Limb-shaking transient ischemic attack [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2013, 4(1): 55-56
- [5] Kraemer M, Diehl RR, Diesner F, et al. Differential diagnosis between cerebral ischemia, focal seizures and limb shaking TIAs in moyamoya disease [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(6): 896-898.
- [6] Ho SC, Lin HJ. Limb-shaking TIA related to moyamoya disease: diagnosis with magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2010, 19(4): 270-274.
- [7] Shimizu T, Hirok M, Yamaoka Y, et al. Alternating paroxysmal hemiballism-hemichorea in bilateral internal carotid artery stenosis [J]. *Intern Med*, 2001, 40(8): 808-812.
- [8] 倪俊, 高山, 崔刚英, 等. 肢体抖动短暂性脑缺血发作的脑动脉病变特征和治疗 [J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 3: 344-348.
- [9] Wang P, Xu T Y, Guan Y F, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(3): 448-459.
- [10] 王培, 朱雨岚. 甲状腺素水平变化与卒中危险因素的相关性研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(6): 391-393.
- [11] Kim SJ, Heo KG, Shin HY, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 173-176.
- [12] 慕同禄, 朱华伟, 屈宝华. 以中枢神经系统为主症的甲状腺功能异常 6 例临床特征分析 [J]. *中国实用神经系统杂志*, 2016, 19(18): 84-86.
- [13] Knoflach M, Matosevic B, Meinhart M, et al. Prognostic relevance of limb shaking in symptomatic carotid artery occlusion [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(1): 35-40.
- [14] Woods J L. Limb shaking, vomiting and vitamin D deficiency [J]. *J Arkansas Med Society*, 2011, 107(13): 284-286.
- (此文编辑 许雪梅)
-
- (上接第 240 页)
- [25] Thomas J, Marcus H, Matthias O, et al. Conversion of biliverdin to bilirubin by biliverdin reductase contributes to endothelial cell protection by heme oxygenase -1 evidence for direct and indirect antioxidant actions of bilirubin [J]. *Orig J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(2): 186-195.
- [26] 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.
- [27] Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: a review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection [J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52(2): 193-205.
- [28] Kuwano T, Miura S, Shirai K, et al. Serum levels of bilirubin as an independent predictor of coronary in-stent restenosis: a new look at an old molecule [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(7): 574-583.
- [29] 周游, 张剑梅, 张琦, 等. 冠心病 PCI 术后血清胆红素水平的变化及其与再狭窄的相关性分析 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(3): 256-260.
- [30] 朱玲军, 王孝雅, 项美香, 等. 术前血清胆红素预测冠心病支架再狭窄价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(8): 1031-1034.
- [31] 何成毓, 彭兴, 阳飞, 等. 血清胆红素水平对冠心病患者 PCI 术后发生冠脉再狭窄的临床价值分析 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(7): 1402-1404.
- [32] Lin JP, O'Donnell CJ, Schwaiger JP, et al. Association between the UGT1A1 * 28 allele, bilirubin levels, and coronary heart disease in the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2006, 114(14): 1476-1481.
- (此文编辑 许雪梅)