

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.019

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.019>

血清胆红素水平与大动脉炎之间的相关性

张复贵¹, 陈龙菊², 雷玉华¹

(1. 恩施州中心医院内科心血管病中心, 湖北 恩施 445000; 2. 湖北民族大学医学院解剖教研室, 湖北 恩施 445000)

[摘要] 目的: 探究血清胆红素水平与大动脉炎(takayasu arteritis, TA)之间的相关性。方法: 共纳入110例TA患者(TA组), 193例健康受试者(对照组)。并对活动性TA患者进行泼尼松治疗。结果: 与健康对照组比较, TA组血清胆红素显著下降(0.6 ± 0.32 mg/dL vs 0.7 ± 0.21 mg/dL, $P=0.02$), 差异有统计学意义; 活动性TA患者血清胆红素水平低于非活动性TA患者(0.5 ± 0.22 mg/dL vs 0.8 ± 0.31 mg/dL, $P<0.001$), 差异有统计学意义; 多元回归分析发现血清胆红素水平与红细胞沉降率具有负相关性($\beta=-0.171$, $P<0.001$), 差异有统计学意义; 活动性TA患者使用泼尼松治疗后, 血清胆红素水平较治疗前显著升高(0.5 ± 0.21 mg/dL vs 0.7 ± 0.14 mg/dL, $P=0.002$), 差异有统计学意义。结论: TA患者血清胆红素下降, 且胆红素水平变化受到泼尼松治疗的影响, TA患者血清胆红素水平与红细胞沉降率负相关。

[关键词] 血清胆红素; 大动脉炎; 相关性

Relationship between serum bilirubin levels and patients with takayasu arteritis

ZHANG Fugui¹, CHEN Longju², LEI Yuhua¹

(1. Medical Center of Internal Medicine, Enshi Central Hospital, Enshi Hubei 445000;

2. Department of Anatomy, Medical College, Hubei University for Nationalities, Enshi Hubei 445000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between serum bilirubin and takayasu arteritis (TA). **Methods:** Our study involved 110 consecutive TA patients and 193 healthy controls. Patients with active-phase disease were followed and received prednisone therapy. **Results:** Lower concentrations of serum bilirubin were detected in TA patients compared with healthy subjects (0.6 ± 0.32 mg/dL vs 0.7 ± 0.21 mg/dL, $P=0.02$). Serum bilirubin concentrations in active TA patients were lower than those in inactive patients (0.5 ± 0.22 mg/dL vs 0.8 ± 0.31 mg/dL, $P<0.001$). Serum bilirubin was negatively correlated with erythrocyte sedimentation rate ($\beta=-0.171$, $P<0.001$) in multiple linear regression analysis. Serum bilirubin levels were found to be significantly increased after prednisone treatment (0.5 ± 0.21 mg/dL vs 0.7 ± 0.14 mg/dL, $P=0.002$). **Conclusion:** Lower serum bilirubin levels

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-06

通信作者 (Corresponding author): 雷玉华, Email: huayulei_0319@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81260192)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81260192).

are associated with TA, and serum bilirubin may be influenced by prednisone therapy in active TA patients. Serum bilirubin levels in TA patients correlate negatively with erythrocyte sedimentation rate.

Keywords serum bilirubin; takayasu arteritis; relationship

大动脉炎(takayasu arteritis, TA)是一种主要累及主动脉及其分支的慢性、非特异性血管炎症性疾病,病情常反复发作,持续进展,且主要累及女性^[1-2]。现有研究^[3-4]发现一些炎症标志物,如红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是评估TA疾病活动性的有效生物学标志物。而且大量证据^[5-6]显示炎症在TA的发生与发展中发挥重要作用,可引起动脉的闭塞、扩张及节段性狭窄。因此TA患者的炎症状态对于疾病的预后和转归有重要价值。

抗氧化剂能有效抵抗氧化应激引起的炎症反应。研究^[7]发现胆红素是血红素的代谢产物和体内强有效的抗氧化剂。有学者^[8]发现胆红素水平与一些氧化应激引起的疾病呈负相关,即胆红素能有效降低这些疾病的发病率。值得注意的是,最近几项研究发现胆红素与风湿性疾病有关,如系统性红斑狼疮^[9]、多发性肌炎^[10]、类风湿性关节炎^[11]等。这些证据表明氧化应激和炎症状态可改变血清胆红素水平。TA早期的病理变化是受累的动脉外膜和中膜肉芽肿性病变,而后逐渐进展为单核细胞浸润的全血管壁炎症。然而目前尚缺乏有效的可评估TA进展的临床标志物。因此本研究旨在了解血清胆红素与TA之间的关系,为临床评估疾病进展提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取恩施州中心医院2016至2018年住院的110名TA患者,作为TA组。TA的诊断符合美国风湿病协会的TA诊断指南^[12]。依据美国卫生研究所NIH的标准^[13]判断TA活动性。若患者诊断为活动性TA,则需要进行泼尼松药物治疗(批号:国药准字H31020605),1 mg/kg。并选取年龄、性别相符的正常健康人群193例作为对照组。所有纳入对象签署知情同意书。本研究获得恩施州中心医院医学伦理委员会批准。

排除标准:肝肾功能不全;传染性疾病;脂代谢异常疾病;合并其他心血管疾病;恶性肿瘤;吸烟;合并其他风湿性疾病。

1.2 方法

从患者病历资料中获取实验室和临床相关参数,如年龄、身高、体重、高血压和糖尿病病史及TA病程。抽取空腹血样本测量血清丙氨酸转氨酶,天冬氨酸转氨酶,总蛋白,葡萄糖,胆红素,ESR,CRP及肌酐等。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计数资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,连续变量使用 t 检验或 U 检验;分类变量使用 χ^2 检验;对于血清胆红素与多个参数先使用单元回归分析,选择 $P<0.10$ 的参数纳入多元回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入对象的一般情况比较见表1。TA组110例,其中女80例(72.7%);对照组193例,其中女149例(77.2%)。TA病程为(5.3±4.83)年。与对照组相比,TA组CRP(11.3±5.63 mg/L和1.7±0.53 mg/L, $P<0.001$),ESR(22.9±16.15 mm/h和9.6±5.1 mm/h, $P<0.001$),肌酐(0.7±0.15和0.6±0.11 mg/dL, $P=0.04$)水平升高,差异有统计学意义;而总蛋白(6.8±0.81 g/dL和7.1±0.82 g/dL, $P=0.02$)和血清胆红素(0.6±0.32 mg/dL和0.7±0.21 mg/dL, $P=0.02$)水平下降,差异有统计学意义。

活动性TA组与非活动性TA组性别、年龄、BMI、病程、高血压疾病、糖尿病疾病、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、肌酐、空腹血糖和总蛋白差异无统计学意义($P>0.05$,表2);但是活动性TA组CRP水平(18.3±17.63 vs 5.7±4.73 mg/L),ESR水平(32.8±7.44 vs 11.6±4.98 mm/h)均较非活动性TA组显著升高,血清胆红素水平(0.5±0.22 vs 0.8±0.31 mg/dL)下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。

以血清胆红素水平为客观变量,以性别、年龄、病程、高血压、糖尿病、CRP、ESR、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶及总蛋白为解释变量进行单元逻辑回归分析,结果发现:血清胆红素水平与ESR,CR,总蛋白相关;多元回归模型发现血清胆红素水平与ESR呈独立负相

关($\beta=-0.171$, $P<0.001$; 表3)。将活动性与非活动性TA患者血清胆红素水平进行ROC曲线分析(图1)。ROC曲线下面积为0.843(95%CI 0.795~0.891, $P<0.001$)。

对活动性TA患者给予泼尼松(1 mg/kg)治疗,

并比较治疗前后相关参数的变化发现:与治疗前比较,治疗后血清胆红素显著升高(0.5 ± 0.21 vs 0.7 ± 0.14 mg/dL), CRP(17.2 ± 21.15 vs 5.1 ± 4.08 mg/L)和ESR水平(34.5 ± 14.52 和 11.3 ± 5.63 mm/h)显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$, 表4)。

表1 纳入资料的一般情况

Table 1 General information in the study group

组别	n	女性/[例(%)]	年龄/岁	BMI/(kg·m ⁻²)	病程/年	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]
TA组	110	80 (72.7)	27.8 ± 8.63	25.3 ± 3.26	5.3 ± 4.83	84 (80)	2 (1.8)
对照组	193	149 (77.2)	28.5 ± 4.63	24.8 ± 3.43	—	—	—
P		0.76	0.24	0.33			

组别	C反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)	丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)	天冬氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	肌酐/(mg·dL ⁻¹)	总蛋白/(g·dL ⁻¹)	空腹血糖/(mg·dL ⁻¹)	血清胆红素/(mg·dL ⁻¹)
TA组	11.3 ± 5.63	22.9 ± 16.15	20.2 ± 10.78	18.6 ± 9.92	0.7 ± 0.15	6.8 ± 0.81	83.2 ± 21.67	0.6 ± 0.32
对照组	1.7 ± 0.53	9.6 ± 5.1	17.79 ± 9.98	17.89 ± 10.01	0.6 ± 0.11	7.1 ± 0.82	54.6 ± 9.92	0.7 ± 0.21
P	<0.001	<0.001	0.16	0.90	0.04	0.02	0.48	0.02

表2 活动性与非活动性TA的一般资料比较

Table 2 Comparison of the general information in patients with active and inactive TA

组别	n	女性/[例(%)]	年龄/岁	BMI/(kg·m ⁻²)	病程/年
活动性TA组	54	39 (72.2)	26.9 ± 8.46	26.1 ± 3.32	5.1 ± 4.71
非活动性TA组	56	41 (73.2)	28.1 ± 4.77	25.2 ± 3.51	4.98 ± 4.12
P		0.44	0.41	0.19	0.51

组别	高血压/[例(%)]	糖尿病/[例(%)]	C反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)	丙氨酸氨基转移酶/(U·L ⁻¹)
活动性TA组	44 (81.5)	0 (0)	18.3 ± 17.63	32.8 ± 7.44	20.8 ± 11.22
非活动性TA组	45 (80.4)	2 (3.6)	5.7 ± 4.73	11.6 ± 4.98	16.17 ± 10.08
P	0.46	0.54	<0.001	<0.001	0.08

组别	天冬氨酸转氨酶/(U·L ⁻¹)	肌酐/(mg·dL ⁻¹)	总蛋白/(g·dL ⁻¹)	空腹血糖/(mg·dL ⁻¹)	血清胆红素/(mg·dL ⁻¹)
活动性TA组	20.21 ± 10.65	0.7 ± 0.17	6.7 ± 0.71	85.2 ± 22.61	0.5 ± 0.22
非活动性TA组	19.97 ± 11.65	0.7 ± 0.13	6.8 ± 0.81	89.32 ± 24.61	0.8 ± 0.31
P	0.11	0.21	0.11	0.17	<0.001

表3 TA患者血清胆红素水平与相关参数的回归分析

Table 3 Regression analysis between serum bilirubin levels and related parameters in patients with TA

参数	单元回归分析		多元回归分析	
	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
性别	-2.498	3.612		
年龄	-0.015	0.108		
病程	0.113	0.137		
高血压	0.813	1.023		
糖尿病	4.613	5.108		
C反应蛋白	-0.070	0.046	-0.21	0.12
红细胞沉降率	-0.35	0.047	-0.171	<0.001
丙氨酸氨基转移酶	0.109	0.173		
天冬氨酸转移酶	-0.132	0.187		
总蛋白	0.161	0.072	0.321	0.54

ROC曲线(AUC=0.843)

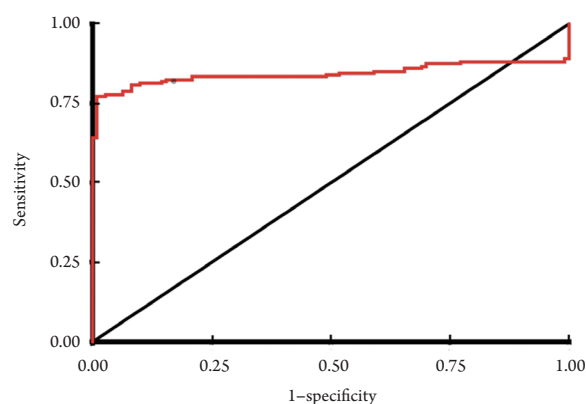


图1活动性与非活动性TA患者血清胆红素的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum bilirubin in patients with active and inactive TA patients

表4 活动期TA患者泼尼松治疗前后相关参数的比较

Table 4 Comparison of related parameters before and after the treatment in patients with active TA

时间	C反应蛋白/ (mg·L ⁻¹)	红细胞沉降率/ (mm·h ⁻¹)	丙氨酸氨基转移酶	天冬氨酸转移酶	肌酐/ (mg·dL ⁻¹)	总蛋白/ (g·dL ⁻¹)	空腹血糖/ (mg·dL ⁻¹)	血清胆红素/ (mg·dL ⁻¹)
治疗前	17.2 ± 21.15	34.5 ± 14.52	21.5 ± 12.5	18.7 ± 6.98	0.7 ± 0.14	6.7 ± 1.10	87.5 ± 26.54	0.5 ± 0.21
治疗后	5.1 ± 4.08	11.3 ± 5.63	17.3 ± 6.82	16.5 ± 5.01	0.7 ± 0.15	6.7 ± 0.98	81.98 ± 11.43	0.7 ± 0.14
<i>P</i>	0.007	<0.001	0.07	0.14	0.06	0.76	0.13	0.002

3 讨论

临床上一般使用影像学检测手段(如血管造影),结合患者的症状和体征(如缺血、血管杂音、高血压、动脉搏动消失或减弱等)诊断TA^[14]。此外还可以结合一些临床标志物CRP和ESR协助判断^[1]。本研究发现血清胆红素水平与TA疾病具有显著相关性,活动期TA患者血清胆红素水平较非活动期患者下降。此外,血清胆红素水平与ESR具有负相关性,使用泼尼松治疗能显著升高血清胆红素水平。

研究^[15-16]认为冠状动脉粥样硬化等心血管疾病与血清胆红素水平具有一定相关性。还有证据显示慢性肾病^[17]、心源性卒中^[18]及脓毒症患者^[19]中血清胆红素水平均较对照组下降。而本研究发现相对于正常人群,TA患者血清胆红素水平下降。胆红素是一种新型的抗氧化剂,具有强效的抗氧化和抗炎作用^[20]。在健康人群中发现胆红素与CRP水平之间存在负相关^[21]。Zhou等^[22]研究发现胆红素具有炎症保护作用。Vera等^[23]研究发

现血清胆红素能通过抑制TNF- α 生成而起到抑制炎症的作用。Bélanger等^[24]研究发现胆红素水平能反映机体抗氧化能力。提示活动性TA患者血清胆红素下降的原因是胆红素具有抗炎作用,因此在疾病进展中被炎症和氧化应激反应中被大量消耗。故血清胆红素水平可作为TA疾病进展的生物学标志物。

血清胆红素作为TA疾病进展的标志物很有优势:相对于MRI等影像学检查手段,血清胆红素为临床常见的血生化检查手段,可以与其他肝肾等生化检查一并进行,无需额外操作;相对于血管造影,血清胆红素水平有利于患者炎症状态的评估,而且费用低廉,操作简单,患者容易接受。此外,本研究观察到活动性TA患者使用泼尼松治疗后血清胆红素水平显著升高,这提示胆红素可作为评估活动期TA患者接受泼尼松治疗效果的生物标志物,即当胆红素水平升高表明泼尼松治疗有效。

本研究存在一定局限性:一方面本研究纳入的疾病为临床较罕见的疾病,因此纳入样本有限,可能造成结果的偏倚;另一方面未对TA患者

疾病分级, 因此无法确定胆红素水平与不同TA疾病分级的关系。

综上所述, 活动性TA患者血清胆红素水平下降, 而且泼尼松治疗能升高胆红素水平。

参考文献

- Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of takayasu arteritis: a systematic review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(5): 793-801.
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey—clinical and angiographic features of 248 patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(1 Suppl 52): S59-S64.
- Serra R, Grande R, Buffone G, et al. Effects of glucocorticoids and tumor necrosis factor-alpha inhibitors on both clinical and molecular parameters in patients with Takayasu arteritis[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(3): 193-196.
- Peng YF, Guo J, Deng YB. The role of mean platelet volume in patients with Takayasu arteritis[J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54(2): 273-278.
- Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in takayasu arteritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5): 1353-1360.
- Liu Q, Dang AM, Chen BW, et al. The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438: 205-209.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. *Science*, 1987, 235(4792): 1043-1046.
- Breimer LH, Spyropolous KA, Winder AF, et al. Is bilirubin protective against coronary artery disease?[J]. *Clin Chem*, 1994, 40(10): 1987-1988.
- Vítek L, Muchova L, Jancova E, et al. Association of systemic lupus erythematosus with low serum bilirubin levels[J]. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(6): 480-484.
- Peng YF, Zhang L, Pan GG, et al. A potential clinical usefulness of measuring serum bilirubin levels in patients with polymyositis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(4): 631-635.
- Fischman D, Valluri A, Gorrepati VS, et al. Bilirubin as a protective factor for rheumatoid arthritis: an NHANES study of 2003—2006 data[J]. *J Clin Med Res*, 2010, 2(6): 256-260.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8): 1129-1134.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis[J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120(11): 919-929.
- Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(4): 403-408.
- Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 110-114.
- Tsai WN, Wang YY, Liang JT, et al. Serum total bilirubin concentrations are inversely associated with total white blood cell counts in an adult population[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 2): 251-258.
- Sakoh T, Nakayama M, Tanaka S, et al. Association of serum total bilirubin with renal outcome in Japanese patients with stages 3-5 chronic kidney disease[J]. *Metabolism*, 2015, 64(9): 1096-1102.
- Lin SP, Lin PY, Jiang HL, et al. Is serum total bilirubin useful to differentiate cardioembolic stroke from other stroke subtypes?[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(8): 727-731.
- Patel JJ, Taneja A, Niccum D, et al. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis[J]. *J Intensive Care Med*, 2015, 30(1): 23-29.
- Wu TW, Carey D, Wu J, et al. The cytoprotective effects of bilirubin and biliverdin on rat hepatocytes and human erythrocytes and the impact of albumin[J]. *Biochem Cell Biol*, 1991, 69(12): 828-834.
- Hwang HJ, Lee SW, Kim SH. Relationship between bilirubin and C-reactive protein[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(11): 1823-1828.
- Zhou ZX, Chen JK, Hong YY, et al. Relationship between the serum total bilirubin and inflammation in patients with psoriasis vulgaris[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(5): 768-775.
- Vera T, Stec DE. Moderate hyperbilirubinemia improves renal hemodynamics in ANG II-dependent hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(4): R1044-R1049.
- Bélanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants[J]. *Biol Neonate*, 1997, 71(4): 233-238.

本文引用: 张复贵, 陈龙菊, 雷玉华. 血清胆红素水平与大动脉炎之间的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 804-808. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.019

Cite this article as: ZHANG Fugui, CHEN Longju, LEI Yuhua. Relationship between serum bilirubin levels and patients with takayasu arteritis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(4): 804-808. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.019