

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035>

血清胆红素与缺血性脑卒中的研究进展

徐若溪 综述 孙瑞红 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 目前, 脑卒中已经成为中国人致死、致残的首位原因, 而缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占70%~80%。尽管我国IS的防治已经取得很大的进步, 但是其发病率和致残率仍然较高。因此需要进一步寻找预防与治疗IS的新靶点。胆红素以往被认为是一种有毒的代谢废物, 近年来的研究发现, 胆红素是人体最有效的抗氧化、抗炎和神经保护分子之一。

[关键词] 胆红素; 缺血性脑卒中; 动脉粥样硬化; 病理生理

Research progress in serum bilirubin and ischemic stroke

XU Ruoxi, SUN Ruihong

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract At present, stroke has become the leading cause of death and disability in China, in which ischemic stroke (IS) accounts for 70%–80%. Even if great progress has been made in the prevention and treatment of IS in China, the morbidity and disability rate are still high. Therefore, it is necessary to further seek new targets for the prevention and treatment of the disease. Bilirubin was once considered as a toxic metabolic waste, while recent studies have found that bilirubin is one of the most effective antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective molecules in human body.

Keywords bilirubin; ischemic stroke; atherosclerosis; pathophysiology

脑卒中是严重损害人民健康的重大慢性非传染性疾病, 是导致我国成人死亡、残疾的首要原因。脑卒中具有高发病率、高致残率、高病死率、高复发率、高经济负担5大特点^[1]。缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是我国脑卒中的主要亚型^[2]。长期以来, 胆红素被认为是一种对身体有害的代谢废物, 近年来它被认为是机体高效的抗氧化、抗炎及神经保护剂^[3]。这些特性有助于抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和保护神经元免受损伤, 以阻止IS中血栓的形成。针对IS的病理生理

学机制和胆红素的分子特性, 本文就胆红素与IS的关系进行综述。

1 胆红素的代谢

胆红素是胆色素的一种, 分为总胆红素、直接胆红素(结合胆红素)和间接胆红素(非结合胆红素)。机体的胆红素主要由衰老红细胞释放的血红蛋白生成。肝、脾和骨髓等单核吞噬细胞系统识别并吞噬衰老红细胞, 分解血红蛋白, 降

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-28

通信作者 (Corresponding author): 孙瑞红, Email: sunruihong119@163.com

解血红素。血红素在血红素加氧酶的催化下产生胆绿素,胆绿素在胆绿素还原酶的催化下生成了游离状态的非结合胆红素,又称游离胆红素,这种胆红素是脂溶性的,更易通过血-脑脊液屏障^[4],其与白蛋白结合,通过血液运输至肝,而后与肝细胞配体蛋白Y、Z蛋白结合,被动运至滑面内质网,在UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)的效应下与葡萄糖醛酸结合,转变为水溶性的结合胆红素,随着胆汁排泄到肠道。

2 胆红素的生理特性

以往人们发现患有肝胆及血液系统疾病的患者体内胆红素水平偏高。因此,胆红素在很长一段时间里被认为是一种有毒物质。当血液中总胆红素 $>34.2 \mu\text{mol/L}$ 时,会出现黄疸^[5]。过高浓度的胆红素会给身体带来严重危害,轻则出现黄疸,重则可使新生儿出现胆红素脑病,对新生儿大脑造成不可逆性损伤。这种胆红素是指游离的亲脂性胆红素,能轻松穿过任一细胞膜,对细胞产生不利影响^[6]。游离胆红素神经毒性的潜在机制涉及血-脑脊液屏障、神经元、胶质细胞、线粒体膜和内质网的功能受损^[7]。由于谷氨酸受体刺激、细胞内钙水平增加、细胞坏死和凋亡,阻碍线粒体能量的合成并产生兴奋性毒性^[8]。金属介导的氧化应激被认为是神经毒性的病因之一,过量的金属、氧化剂和丰富的多不饱和脂肪酸可引起自由基形成,大脑对其极为敏感。游离胆红素和氧化还原活性金属(主要是铁和铜),对苍白球、海马和丘脑底核有特异性亲和力,可以在这些区域积累,从而参与游离胆红素神经毒性的发展^[9-10]。严重的高胆红素血症可导致神经功能障碍,并伴有各种急性或慢性脑损伤表现,如精神功能障碍、学习障碍、阅读障碍、自闭症和眼肌运动障碍^[11]。

胆红素在生物组织中以过高浓度积累时,它是一种具有潜在细胞毒性、脂溶性废物,需要排出体外。而轻度升高的胆红素作为一种内源性抗氧化剂^[12],具有抗氧化、抗炎、调节脂质代谢、细胞保护、抑制血小板聚集等特性^[13],这些特性对于神经组织等没有强大内源性细胞保护的器官至关重要。因此,轻度升高的胆红素水平有望通过以上特性来发挥抗AS的作用,进而减少IS的发生。目前关于中国人群血清胆红素水平与IS之间关系的研究很少^[3],期待今后开展更多大范围、多中心研究,并将其研究成果应用于IS患者的临床治疗。

3 胆红素与IS的发病机制

3.1 胆红素与抗氧化

脑缺血时梗死区域氧浓度显著下降,促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)和超氧化物物的生成,它们共同促进脂质过氧化、泡沫细胞形成和血管系统中促炎细胞的表达,由此引起内皮功能障碍,促使AS的发生,最终导致脑缺血^[14]。当再灌注成功时,也会出现再灌注损伤和自由基激增。胆红素是体内最有效的抗氧化剂,能清除ROS,并抑制最初梗死后的一系列有害反应。

1987年,Stocker等^[15]研究显示当人体氧浓度从20%(室内空气)降至2%时,胆红素的抗氧化能力显著提高,体内抗氧化剂(如谷胱甘肽)的减少也能增加胆红素的生成。在动物研究中,Vasavda等^[16]发现在N-甲基-D-天冬氨酸神经传递过程中,胆红素通过清除超氧化物来防止兴奋性毒性产生和神经元死亡。胆红素不仅通过直接抗氧化途径发挥作用,还可以通过间接途径起作用。胆红素含有一个共轭双键扩展系统和一个活性氢原子,因血管平滑肌细胞在血管中具有促氧化作用,胆红素可以通过抑制血管平滑肌细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶依赖性增殖达到抗氧化的效果^[17]。所有类型的胆红素都具有相同的抗氧化特性,但在IS期间,只有尚未与白蛋白结合呈游离状态的未结合胆红素才能产生有效作用,因为它可以穿过血-脑脊液屏障^[4]。

3.2 胆红素与抗炎

促炎细胞因子的出现会导致AS形成。胆红素通过阻碍补体的初始激活、调节T淋巴细胞的毒性和遏制促炎细胞因子的生成来调节机体的炎症途径^[14]。胆红素在小鼠模型中表现出抗补体特性,这有助于减缓炎症介导的内皮炎^[18]。基质金属蛋白酶活性的增加会引起弹性纤维的消耗而导致血管壁硬度增加。胆红素和血红素加氧酶-1已被证明可通过降低基质金属蛋白酶的活性来改善血管壁弹性,从而达到抗AS的效果^[19]。胆红素通过减少脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成、表达Tac抗原(CD25)和转铁蛋白受体(CD71)来调节细胞毒性T淋巴细胞的活性^[20]。在内毒素血症、败血症和缺血-再灌注损伤的几种动物模型中,胆红素通过抑制黏附分子的表达、抑制炎症细胞的浸润来降低促炎细胞因子的表达^[21]。胆红素也可能抑制AS固有的炎症过程,并已被证明与炎症标志

物(包括C反应蛋白、中性粒细胞-白细胞比率和红细胞分布宽度)呈负相关^[22]。

3.3 胆红素与脂质代谢

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是AS疾病公认的危险因素,胆红素能降低循环中LDL的浓度来阻止AS的形成。胆红素是亲脂性的,它能够保护脂质免受过氧化,有效地捕获并清除氧自由基,防止内皮损伤,被认为是抗脂质过氧化的最佳抗氧化剂^[23]。Stec等^[24]研究表明胆红素能增强过氧化物酶体增殖物激活受体 α (recombinant peroxisome proliferator active receptor alpha, PPAR α)的活性,引起脂质燃烧基因肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl 1, CPT1)和成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)的增加而起到降脂作用。Wang等^[25]研究显示未结合胆红素对胆固醇外排有直接影响,并与三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP-binding membrane cassette transporter A1, ABCA1)蛋白表达降低有关。胆红素还可以通过激活芳基羟受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)信号通路,调节脂类代谢相关基因的表达^[26]。Boon等^[27]研究发现吉尔伯特综合征受试者体内的氧化低密度脂蛋白(oxidative low density lipoprotein, OX-LDL)绝对浓度显著降低,高胆红素血症的Gunn大鼠的总胆固醇浓度显著降低。由此可见,胆红素在血管壁中对脂质代谢的作用是复杂的,关于胆红素通过调节脂质代谢对减少和预防AS形成的过程值得进一步研究。

3.4 胆红素与细胞间黏附及内皮功能

细胞间通讯是控制和协调细胞对其环境反应能力的阶段,涉及发育、组织修复、免疫反应和组织稳态,细胞黏附分子则是加快细胞间黏附和细胞间通信的蛋白质^[28]。血管内皮环境的变化引起AS时黏附分子表达增加,从而引起免疫细胞向血管壁迁移。Wagner等^[14]发现胆红素通过阻碍细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)来阻碍血管平滑肌细胞的增加,从而有效抑制AS的生成。

内皮细胞活化和炎症细胞募集是AS病变发展的两个关键步骤^[29]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)能促进内皮细胞激活,引起黏附分子的表达^[30]。体外研究^[31-32]表明:未结合胆红素通过损害NF- κ B核易位,降低e-选择素、

VCAM-1和ICAM-1的表达,阻止TNF- α 诱导的白细胞黏附于内皮细胞。已有研究^[33]显示:未结合胆红素通过抑制内皮黏附分子中单核细胞的迁移,抑制炎症反应的发生。因此,胆红素可通过抑制细胞间黏附过程和保护内皮功能来减少AS形成,避免IS的发生。

3.5 胆红素与血小板

研究^[34-36]显示胆红素降低了血栓形成的风险,可减少血栓形成和随之而来的器官缺血。胆红素可以通过抑制受体,如血小板表面胶原和腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)等,减少体外血小板聚集,这使吉尔伯特综合征患者体内ADP刺激后血小板上P-选择素表达降低,在胶原和花生四烯酸的调控下血小板汇集也减少^[34]。未结合胆红素可在体外以剂量依赖性方式诱导血小板凋亡^[35],NaveenKumar等^[36]报道了胆红素诱导血小板中活性氧的生成、心磷脂氧化、线粒体功能障碍、细胞色素c的释放和细胞凋亡,苯胍诱导的高胆红素血症动物模型同样证实了上述结论。临床观察^[37]显示低胆红素($<8.6 \mu\text{mol/L}$)患者发生肺栓塞的比例增加,提示低胆红素水平可能是血栓形成的重要危险因素。因此,在AS发生发展阶段,胆红素可能对血小板的活化、聚集和寿命起着不可或缺的作用。

4 胆红素与IS的风险

胆红素水平和IS的发病风险存在明显的负相关性^[38-43]。1999至2004年在美国进行的健康和营养检查调查结果^[38]表明:总胆红素水平每增加 $1.71 \mu\text{mol/L}$ 可降低9%的脑卒中患病率,较高的总胆红素水平与较低的脑卒中患病率相关。Jørgensen等^[39]的一项关于西布曲明心血管试验的前瞻性研究表明脑卒中风险随胆红素水平的升高显著降低。Kim等^[40]的一项包括1 128名受试者的研究表明:总胆红素水平与脑动脉粥样硬化特别是颅外动脉狭窄有负相关性。Choi等^[41]研究显示:血清胆红素水平升高与韩国人群脑卒中风险降低有关。Tan等^[42]研究发现:随着胆红素水平的升高,小动脉闭塞型、大动脉粥样硬化型和病因不明型脑卒中的发病风险呈线性下降态势。Kimm等^[43]的一项对78 724例患者的前瞻性研究显示:随着血清胆红素水平的升高,所有脑卒中类型的患病风险均降低。Li等^[44]研究表明:脑卒中患者总胆红素和直接胆红素水平较短暂性脑缺血发作患

者低。此外,他们还发现血清直接胆红素和总胆红素水平是脑卒中的显著独立预测因子。Liu等^[45]研究结果还显示:随着血清胆红素水平的升高,包括脑卒中在内的主要糖尿病并发症的发生率也降低。

5 胆红素与IS的严重程度

与胆红素水平较低的IS患者相比,胆红素水平较高的IS患者具有更大的脑梗死面积、更突出的脑水肿和更严重的再灌注损伤,其功能结局较差。Wang等^[46]对73例大动脉粥样硬化型脑卒中患者的研究发现:总胆红素、直接胆红素水平与第1、7、14天脑卒中严重程度(美国国立卫生研究院卒中量表评分)呈正相关。一方面,胆红素水平升高与更高的IS严重程度相关,过高的胆红素水平导致IS患者更高的病死率和更差的功能结局^[47]。另一方面,胆红素水平升高可在一定浓度范围内保护神经元免受氧化应激损伤。上述差异的可能原因为胆红素具有神经保护和神经毒性双重作用。神经元和神经胶质细胞的存活依赖于低浓度的未结合胆红素,其抑制亚油酸和磷脂的氧化并清除自由基。然而,高浓度的未结合胆红素可能具有细胞毒性,其增加线粒体膜的通透性,破坏线粒体功能并降低星形胶质细胞的活性,导致神经细胞凋亡。因此,病理性胆红素水平可作为严重脑损伤的指标,而正常范围内的高胆红素水平可能是良好预后的标志^[48]。

6 胆红素与IS的预后

2019年发表的一项荟萃分析^[49]表明:总胆红素水平是血管相关疾病长期预后的重要预测指标。Perlstein等^[38]研究发现:总胆红素水平每增加 $1.71 \mu\text{mol/L}$ 可降低10%的脑卒中不良结果,当高胆红素水平的患者出现脑卒中时,其发生长期健康问题或残疾的可能性较低。Ouyang等^[50]一项对11 121名患者的多中心前瞻性研究显示:较高的胆红素水平与IS急性期或短暂性脑缺血发作患者在3个月和1年时的不良功能结果独立相关。Kurzepa等^[51]研究显示:胆红素水平是IS急性期发作后3个月神经功能的不良预后因素。对275名IS患者进行的横断面前瞻性研究^[52]表明:血清胆红素水平与IS患者急性期的病死率显著相关。相反,有研究^[53]显示:血清胆红素水平与IS急性期患者的短期临床结果之间没有显著关联。从以上研究可以

看出血清胆红素对IS的预后价值仍存在争议。

7 结语

大多数研究表明血清胆红素水平与IS患病率呈负相关。当然,上述研究也存在局限性,其中大多数研究仅涉及总胆红素对IS的影响。将总胆红素、直接胆红素、间接胆红素与IS发病率的关系作进一步比较应是未来研究的方向。此外,若能将研究扩大到包括蛛网膜下腔出血、脑出血和创伤性脑损伤等方面,就可以更好地了解胆红素在这些病理状态下的潜在益处。胆红素的抗氧化、抗炎和细胞保护等特性使其成为体内最强的内源性抗AS分子之一,也是氧化应激的极好标志物^[54]。这些已经在心血管疾病中得到广泛研究和证实。然而,胆红素对IS的影响还需要进一步研究。

参考文献

1. 《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2019[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Disease, 2020, 17(5): 272-281.
2. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(10): e146-e603.
3. Thakkar M, Edelenbos J, Doré S. Bilirubin and ischemic stroke: rendering the current paradigm to better understand the protective effects of bilirubin[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(8): 5483-5496.
4. Amin SB, Smith T, Timler G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders[J]. Pediatr Res, 2019, 85(2): 191-197.
5. Viktorinova A. Current insights on the role of iron and copper dyshomeostasis in the pathogenesis of bilirubin neurotoxicity[J]. Life Sci, 2017, 191: 34-45.
6. McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(3): 141-147.
7. Rodrigues CM, Solá S, Brito MA, et al. Bilirubin directly disrupts membrane lipid polarity and fluidity, protein order, and redox status in rat mitochondria[J]. J Hepatol, 2002, 36(3): 335-341.
8. Soto Conti CP. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule[J]. Arch Argent Pediatr, 2021, 119(1): e18-e25.
9. Asad SF, Singh S, Ahmad A, et al. Bilirubin/biliverdin-Cu(II) induced DNA breakage; reaction mechanism and biological significance[J]. Toxicol Lett, 2002, 131(3): 181-189.

10. Gordo AC, Falcão AS, Fernandes A, et al. Unconjugated bilirubin activates and damages microglia[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(1): 194-201.
11. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction[J]. *Semin Perinatol*, 2011, 35(3): 101-113.
12. Suh S, Cho YR, Park MK, et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193041.
13. Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, et al. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome[J]. *Platelets*, 2017, 28(8): 779-785.
14. Wagner KH, Wallner M, Mölzer C, et al. Looking to the horizon: the role of bilirubin in the development and prevention of age-related chronic diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(1): 1-25.
15. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. *Science*, 1987, 235(4792): 1043-1046.
16. Vasavda C, Kothari R, Malla AP, et al. Bilirubin links heme metabolism to neuroprotection by scavenging superoxide[J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(10): 1450-1460.e7.
17. Boon AC, Bulmer AC, Coombes JS, et al. Circulating bilirubin and defense against kidney disease and cardiovascular mortality: mechanisms contributing to protection in clinical investigations[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(2): F123-136.
18. Bisht K, Wegiel B, Tampe J, et al. Biliverdin modulates the expression of C5aR in response to endotoxin in part via mTOR signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(1): 94-99.
19. Tanındı A, Erkan AF, Alhan A, et al. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(5): 396-403.
20. Kang SJ, Lee C, Kruzliak P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes[J]. *Ann Med*, 2014, 46(3): 138-147.
21. Zhu H, Wang J, Jiang H, et al. Bilirubin protects grafts against nonspecific inflammation-induced injury in syngeneic intraportal islet transplantation[J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(11): 739-748.
22. El-Eshrawy MM, Mahsoub N, Asar M, et al. Association between total bilirubin levels and cardio-metabolic risk factors related to obesity[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(1): 64-70.
23. Oda E. A decrease in total bilirubin predicted hyper-LDL cholesterolemia in a health screening population[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 334-338.
24. Stec DE, John K, Trabbic CJ, et al. Bilirubin binding to PPAR α inhibits lipid accumulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153427.
25. Wang D, Tosevska A, Heiß EH, et al. Bilirubin decreases macrophage cholesterol efflux and atp-binding cassette transporter A1 protein expression[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5): e005520.
26. Dietrich C. Antioxidant functions of the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:7943495.
27. Boon AC, Hawkins CL, Bisht K, et al. Reduced circulating oxidized LDL is associated with hypocholesterolemia and enhanced thiol status in Gilbert syndrome[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(10): 2120-2127.
28. Ma Q, Chen S, Klebe D, et al. Adhesion molecules in CNS disorders: biomarker and therapeutic targets[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013, 12(3): 392-404.
29. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
30. Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88(4): 554-567.
31. Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD, et al. Bilirubin inhibits the TNF α -related induction of three endothelial adhesion molecules[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(2): 338-344.
32. Mazzone GL, Rigato I, Ostrow JD, et al. Bilirubin effect on endothelial adhesion molecules expression is mediated by the NF- κ B signaling pathway[J]. *Biosci Trends*, 2009, 3(4): 151-157.
33. Keshavan P, Deem TL, Schwemberger SJ, et al. Unconjugated bilirubin inhibits VCAM-1-mediated transendothelial leukocyte migration[J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3709-3718.
34. Kundur AR, Singh I, Bulmer AC, et al. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 73-84.
35. Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, et al. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome[J]. *Platelets*, 2017, 28(8): 779-785.
36. NaveenKumar SK, Thushara RM, Sundaram MS, et al. Unconjugated bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15045.
37. Cervellin G, Buonocore R, Sanchis-Gomar F, et al. Low serum bilirubin values are associated with pulmonary embolism in a case-control study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(8): e229-230.
38. Perlstein TS, Pande RL, Creager MA, et al. Serum total bilirubin level, prevalent stroke, and stroke outcomes: NHANES 1999-2004[J]. *Am J Med*, 2008, 121(9): 781-788.
39. Jørgensen ME, Torp-Pedersen C, Finer N, et al. Association between serum bilirubin and cardiovascular disease in an overweight high risk population from the SCOUT trial[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(6): 656-662.
40. Kim J, Yoon SJ, Woo MH, et al. Differential impact of serum total bilirubin level on cerebral atherosclerosis and cerebral small vessel disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173736.

41. Choi Y, Lee SJ, Spiller W, et al. Causal associations between serum bilirubin levels and decreased stroke risk: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 437-445.
42. Tan G, Yuan R, Hao Z, et al. Liver function indicators performed better to eliminate cardioembolic stroke than to identify it from stroke subtypes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(1): 230-236.
43. 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.
44. Li X, Song G, Jin Y, et al. Higher level of heme oxygenase-1 in patients with stroke than TIA[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 772-777.
45. Liu M, Li Y, Li J, et al. Elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with major diabetic complications among Chinese senile diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1): 213-217.
46. Wang Y, Xu S, Pan S, et al. Association of serum neuron-specific enolase and bilirubin levels with cerebral dysfunction and prognosis in large-artery atherosclerotic strokes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9685-9693.
47. Arsalan, Ismail M, Khattak MB, et al. Prognostic significance of serum bilirubin in stroke[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2011, 23(2): 104-107.
48. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, et al. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(2): E191-E207.
49. Lan Y, Liu H, Liu J, et al. Is serum total bilirubin a predictor of prognosis in arteriosclerotic cardiovascular disease? A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42): e17544.
50. Ouyang Q, Wang A, Tian X, et al. Serum bilirubin levels are associated with poor functional outcomes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 373.
51. Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z, et al. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2009, 119(12): 2243-2249.
52. Sagheb Asl E, Taheraghdam A, Rahmani F, et al. Determination of the predictive value of serum bilirubin in patients with ischemic stroke: a prospective descriptive analytical study[J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8(4): 715-719.
53. Xu T, Zhang J, Xu T, et al. Association of serum bilirubin with stroke severity and clinical outcomes[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(1): 80-84.
54. Zibera L, Martelanc M, Franko M, et al. Bilirubin is an endogenous antioxidant in human vascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29240.

本文引用: 徐若溪, 孙瑞红. 血清胆红素与缺血性脑卒中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 2020-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035

Cite this article as: XU Ruoxi, SUN Ruihong. Research progress in serum bilirubin and ischemic stroke[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 2020-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035