

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.002

STEMI 患者血清胆红素水平与冠脉病变程度的相关性及其预后评估^{*}

刘中文¹, 刘远胜¹, 黎金兰², 张 奇³, 黄 璜³, 苏 焦⁴, 游洁芸^{3△}

上海市东方医院吉安医院:1. 心内科;2. 全科医学科, 江西吉安 343000;3. 同济大学附属东方医院心内科, 上海 200120;4. 上海市东方医院吉安医院消化内科, 江西吉安 343000

摘 要:目的 探讨 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者血清胆红素水平与 SYNTAX 积分的相关性,并进一步探讨其对 STEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后住院期间主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 前瞻性连续纳入上海市东方医院吉安医院 2019 年 5 月至 2020 年 12 月行直接 PCI 的 STEMI 患者。根据基线冠状动脉造影 SYNTAX 积分将 STEMI 患者分为 SS 低组(SYNTAX 积分 ≤ 22 分)和 SS 高组(SYNTAX 积分 > 22 分)。分别检测各组血清总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)、间接胆红素(IBiL)水平。通过多元 Logistic 回归分析血清胆红素水平与 SYNTAX 积分相关性。**结果** 共纳入 942 例 STEMI 患者,其中 SS 低组 562 例,SS 高组 380 例。SS 高组 TBiL 和 IBiL 水平较 SS 低组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TBiL 与 SYNTAX 积分之间存在相关性($r^2 = 0.853\ 0, P < 0.01$)。**结论** STEMI 患者血清胆红素水平与 SYNTAX 积分相关,能辅助评估冠状动脉病变严重程度。

关键词:ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 胆红素; SYNTAX 积分

中图法分类号:R542.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0005-04

Association of serum bilirubin level with severity of coronary artery disease and prognosis in patients with STEMI^{*}

LIU Zhongwen¹, LIU Yuansheng¹, LI Jinlan², ZHANG Qi³, HUANG Ying³, SU Jiao⁴, YOU Jieyun^{3△}

1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of General Practice, Shanghai East Hospital Ji'an Hospital, Ji'an, Jiangxi 343000, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China; 4. Department of Gastroenterology, Shanghai East Hospital Ji'an Hospital, Ji'an, Jiangxi 343000, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum bilirubin level and SYNTAX score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), and to further investigate its predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE) after percutaneous coronary intervention (PCI) in STEMI patients during hospitalization. **Methods** STEMI patients who underwent direct PCI from May 2019 to December 2020 were prospectively and continuously enrolled in Shanghai East Hospital Ji'an Hospital from May 2019 to December 2020. Patients were divided into the SS low group (SYNTAX score ≤ 22) and the SS high group (SYNTAX score > 22) according to the baseline coronary angiographic SYNTAX score. Serum total bilirubin (TBiL), direct bilirubin (DBiL) and indirect bilirubin (IBiL) levels were detected in each group. The relation between serum bilirubin level and SYNTAX score was analyzed by multiple Logistic regression. **Results** A total of 942 STEMI patients were enrolled, including 562 patients in the SS low group and 380 patients in the SS high group. The levels of TBiL and IBiL in SS high group were significantly higher than those in SS low group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was correlation between TBiL and SYNTAX score ($r^2 = 0.853\ 0, P < 0.01$). **Conclusion** Serum bilirubin level is correlated with SYNTAX score in STEMI patients. It helps to evaluate the severity of coronary artery disease.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; bilirubin; SYNTAX score

^{*} 基金项目:江西省吉安市指导性科技计划项目(吉市科计字[2019]8号52);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科研项目(PW2019A-13);国家自然科学基金项目(81500191);上海市浦东新区卫生系统重点学科群建设项目(PWZxq2017-05);上海市浦东新区临床高峰学科项目(PWYgf2021-01)。

作者简介:刘中文,男,主治医师,主要从事冠心病介入治疗研究。△ 通信作者, E-mail: youjieyun1118@hotmail.com。

本文引用格式:刘中文,刘远胜,黎金兰,等. STEMI 患者血清胆红素水平与冠脉病变程度的相关性及其预后评估[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1): 5-8.

ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂,继发闭塞性血栓形成病理基础的一组临床综合征,严重威胁人类健康。据《2019 年中国心血管病报告》显示,近年来 STEMI 的病死率快速上升^[1]。探索 STEMI 危险分层及临床预后相关因素,有助于进一步提高 STEMI 患者救治成功率。

近年来有研究表明胆红素作为一种有效的内源性抗氧化剂,具有强大的抗氧化作用,能清除活性氧自由基,抑制氧化低密度脂蛋白摄取,延缓动脉粥样硬化的形成,血清胆红素水平与稳定型冠状动脉疾病严重程度存在反比关系^[2-5]。然而,随着动脉粥样硬化的发生、发展,各项指标存在动态变化。有研究证实,血清胆红素随着急性应激(如心肌梗死)而增加,急性心肌梗死患者在发病后 7 d 内血清胆红素水平明显升高,待病情稳定后,血清胆红素水平逐渐下降^[6]。但急性应激期血清胆红素水平与 STEMI 患者疾病严重程度及其与临床预后的相关性仍亟待探究。

冠状动脉造影(CAG)是评估冠状动脉病变程度的“金标准”,SYNTAX 积分是基于冠状动脉造影的综合解剖学评分系统,与冠状动脉病变的复杂性、形态和部位密切相关,有助于分析冠状动脉疾病严重程度,预测冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后的预后情况^[3,7-8]。目前血清胆红素水平与 SYNTAX 积分的相关性仍不明确。本研究旨在探讨 STEMI 患者血清胆红素水平与 SYNTAX 积分的相关性,并进一步研究其对 STEMI 患者 PCI 术后住院期间主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性连续招募上海市东方医院吉安医院 2019 年 5 月至 2020 年 12 月 STEMI 患者作为研究对象。STEMI 根据欧洲心脏病学会/美国心脏病学会基金会/美国心脏协会/世界心脏病联盟指南的通用定义来确定的:(1)心肌缺血症状(持续胸痛>30 min);(2)超敏肌钙蛋白(cTn)升高,动态检测至少有 1 次高于第 99 百分位参考上限;(3)心电图上至少相邻两个导联 ST 段抬高 ≥ 1 mm 或新发束支传导阻滞。超声心动图和冠状动脉造影证实心肌梗死的位置。纳入标准:(1)符合 STEMI 诊断标准;(2)患者病例资料完整,无缺失遗漏;(3)首次接受 PCI 治疗。排除标准:(1)患者病例资料不全,冠状动脉造影结果缺失;(2)既往有血运重建史(包括 PCI 或冠状动脉搭桥治疗);(3)近期有急性冠脉综合征病史($\leq$ 登记前 6 个月);(4)血清 TBiL 升高的患者(特别是排除先天性非溶血性黄疸的可能诊断);(5)合并风湿性心脏病、肺源性心脏病、感染性心脏病、瓣膜性心脏病、

先天性心脏病、扩张型心肌病、失代偿性心力衰竭;(6)合并严重肝肾功能不全、凝血功能障碍、感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、精神病等。所有 STEMI 患者均根据当前指南建议进行直接 PCI 治疗。冠状动脉造影术采用标准 Jundkin's 技术,由两位经验丰富的冠脉介入专家在不了解基线临床特征和临床结果的情况下,根据基线冠状动脉造影使用 SYNTAX 积分系统对血管直径 ≥ 1.5 mm 且狭窄程度 $\geq 50\%$ 的冠状动脉病变分别进行评分,最终相加计算整体 SYNTAX 评分。如有异议,则征求第 3 位分析员的意见,协商一致做出最终决定。根据 SYNTAX 积分将入组患者分为 SS 低组(SYNTAX 积分 ≤ 22 分)和 SS 高组(SYNTAX 积分 > 22 分)。所有患者均空腹 8 h 以上采集肘静脉血,测定总胆红素(TBiL)、直接胆红素(DBiL)和间接胆红素(IBiL),使用全自动生化分析仪进行测试。

1.2 资料收集及质量控制方法 通过上海市东方医院吉安医院信息管理系统及心脏介入中心数据库,由专职医师收集患者基本临床特征、化验结果、心电图、超声心动图、冠状动脉造影结果,询问患者既往疾病及用药情况,通过超声评估患者是否合并肝胆系统疾病。对患者进行前瞻性随访直到研究终点。研究主要终点为住院期间内 MACE 发生率,包括全因死亡、非致死性心肌梗死和靶血管血运重建。资料登记后,检查资料完整性和正确性,采用 EpiData 软件双人录入数据,进行双份数据核对,保证电子数据输入正确。本研究方案经上海市东方医院吉安医院伦理委员会批准,按照赫尔辛基宣言的原则进行。所有患者签署书面知情同意书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 和 GraphPad Prism 7.0 进行数据分析,通过 PASS15.0 确定样本量。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验。计数资料用例数(n)和百分比($\%$)表示,组间比较行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析评估变量之间的相关性。多因素 Logistic 回归分析用于确定 SYNTAX 积分的独立预测因素。单因素分析时,所有 $P < 0.1$ 的因素均纳入多元 Logistic 回归分析。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,置信区间为 95%。

2 结果

2.1 各组基本临床特征、肝肾功能比较 共纳入 942 例 STEMI 患者,其中 SS 低组 562 例,SS 高组 380 例。两组患者基本临床特征、肝肾功能比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);SS 高组 TNT、NT-proBNP 较 SS 低组显著升高,SS 高组 LVEF 较 SS 低组显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组冠状动脉造影结果、临床用药情况比较
冠状动脉造影显示,SS 高组 SYNTAX 积分、多支冠
状动脉病变(MVD)比例与 SS 低组比较,差异均有统

计学意义($P<0.05$),两组临床用药情况比较,差异均
无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、3。

表 1 两组患者基本临床特征、肝肾功能比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男性(%)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	吸烟(%)	高血压(%)	糖尿病(%)	高脂血症(%)
SS 低组	562	65.84±11.98	79.72	24.38±3.51	40.04	75.44	33.63	3.56
SS 高组	380	64.56±11.49	79.47	24.29±3.46	44.47	71.58	30.79	3.16
<i>P</i>		0.11	0.93	0.69	0.18	0.19	0.36	0.74

组别	<i>n</i>	ALT ($\bar{x}\pm s$,U/L)	Scr ($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	TNT ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	NT-proBNP ($\bar{x}\pm s$,ng/L)	LVEF ($\bar{x}\pm s$,%)
SS 低组	562	45.61±9.45	76.43±23.14	4.56±1.35	5 506.35±88.78	47.65±7.70
SS 高组	380	47.07±10.57	78.41±29.09	5.17±1.56	7 798.22±98.69	45.66±9.67
<i>P</i>		0.46	0.43	0.01	<0.01	<0.01

注:BMI 为体质量指数;ALT 为丙氨酸氨基转移酶;Scr 为肌酐;TNT 为肌钙蛋白;NT-proBNP 为 N-末端脑利钠肽前体;LVEF 为左室射血
分数。

表 2 两组冠状动脉造影结果比较

组别	<i>n</i>	S2B($\bar{x}\pm s$,min)	SYNTAX 积分($\bar{x}\pm s$,分)	MVD(%)	LM(%)	LAD(%)	LCX(%)	RCA(%)
SS 低组	562	6.00±1.08	15.03±3.84	41.64	9.96	62.28	44.66	56.23
SS 高组	380	6.55±1.30	26.70±4.55	54.21	10.00	62.63	42.37	58.16
<i>P</i>		0.15	<0.01	<0.01	0.99	0.91	0.49	0.18

注:S2B 为症状至球囊扩张时间;LM 为左主干;LAD 为左前降支;LCX 为左回旋支;RCA 为右冠状动脉。

表 3 两组临床用药情况比较(%)

组别	<i>n</i>	阿司匹林	西洛他唑	替格瑞洛	氯吡格雷	口服抗凝药物	他汀类药物	ACEI/ARB	β受体阻滞剂	钙拮抗剂	利尿剂
SS 低组	562	98.22	1.78	80.96	27.40	0.89	99.29	90.04	90.04	6.58	63.70
SS 高组	380	98.68	1.32	80.26	22.37	1.58	98.95	87.89	86.58	6.32	68.42
<i>P</i>		0.58	0.79	0.79	0.08	0.33	0.58	0.30	0.10	0.87	0.14

注:ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂;ARB 为血管紧张素受体拮抗剂。

2.3 各组血清胆红素水平比较 SS 高组 TBiL 和
IBiL 水平较 SS 低组显著升高,差异有统计学意义
($P<0.05$),两组 DBiL 比较差异无统计学意义($P>$
0.05),见表 4。TBiL 与 SYNTAX 积分之间存在相
关性($r^2=0.853\ 0$, $P<0.01$)。见图 1。多元 Logistic
回归分析提示 TBiL 是 STEMI 患者高 SYNTAX 积
分的独立预测因素($OR:5.01,95\%CI:4.01\sim6.26$,
 $P<0.01$)。

表 4 两组血清胆红素水平比较($\bar{x}\pm s$,μmol/L)

组别	<i>n</i>	TBiL	IBiL	DBiL
SS 低组	562	10.42±1.50	7.33±1.31	4.08±2.48
SS 高组	380	14.94±1.60	10.61±1.83	4.14±2.54
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.69

2.4 临床预后评估 通过 ROC 曲线分析 TBiL 预测
MACE 的截断值为 13.56 μmol/L(ROC 曲线下面

积:0.71、95%CI:0.64~0.78, $P<0.01$),TBiL>
13.56 μmol/L 患者住院期间 MACE 发生率
(12.54%)比 TBiL≤13.56 μmol/L 患者(3.09%)显
著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

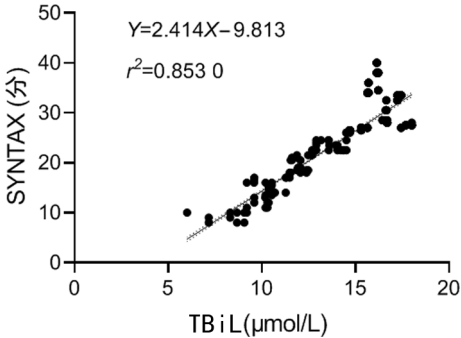


图 1 血清 TBiL 与 SYNTAX 积分之间相关性分析

3 讨 论

血红素加氧酶-1(HO-1)是一种应激诱导酶,具
有抗氧化特性。HO-1 催化游离血红素生成一氧化

碳、游离铁和胆绿素。此后,胆绿素迅速转化为胆红素。胆红素具有抗氧化性,可清除活性氧自由基,抑制 LDL-C 氧化修饰,预防动脉粥样硬化^[9-11]。先天性非溶血性黄疸是一种常见的先天性高胆红素血症,该疾病患者的血清未结合胆红素水平升高,而心血管风险显著降低。近年来有研究证实,血清 TBiL 水平与富含脂质的斑块、冠状动脉疾病严重程度呈负相关^[2-5]。然而,动脉粥样硬化变化,主要包括低度慢性炎症状态和氧化应激增加,疾病不同阶段各项指标存在动态变化。既往研究没有对冠心病具体类型及斑块活动程度进行分层分析。本研究主要针对 STEMI 患者,更精准地描述这部分特定人群血清胆红素水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。

SYNTAX 积分是一个解剖学评分系统,量化病变的属性,包括复杂性、病变形态和部位。SYNTAX 积分有助于对多支病变的冠心病患者进行危险分层,反映了冠状动脉介入治疗中病变的复杂性和技术难度,并且 SYNTAX 积分升高是冠心病患者 PCI 术后预后不良的独立预测因子^[3,7-8]。既往研究提示,稳定型冠心病患者血清胆红素水平显著低于正常对照组,血清胆红素水平与 SYNTAX 积分呈负相关^[2-5]。而本研究证实,TBiL 与 SYNTAX 积分之间存在相关性。究其原因,与疾病发生、发展的不同阶段相关。既往研究表明,STEMI 由冠状动脉内斑块破裂和血栓形成所致,局部炎症反应活跃,内皮细胞进一步损伤,血小板活化。STEMI 发病 7 d 内,患者因局部和全身应激诱导 HO-1 骤然升高,TBiL 和 IBiL 生成增多,且血清胆红素水平与斑块活化和不稳定、高血栓负荷独立相关,发病 7~14 d 后血清胆红素水平逐渐降低^[6,12]。因此,认为 STEMI 患者冠状动脉病变程度越严重,应激诱导 HO-1 活化越显著,HO-1 活性增强使胆红素生成增多,尤其是 IBiL 增多,极大增强了机体抗氧化能力,这是 STEMI 患者的一种自身调节防御机制,可通过其抗氧化活性改善细胞保护,从而限制组织损伤并改善梗死后的重构。本研究结果有助于更好地诠释氧化应激在 STEMI 发生发展中的机制,改进其治疗策略。

总之,血清 TBiL 水平可作为冠心病严重程度的标志,且可预测 STEMI 患者 PCI 术后住院期间 MACE 发生率。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与

疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-853.

[2] 李海凤,黄仁胜. 冠状动脉病变严重程度预测指标的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床,2020,27(7):1270-1273.

[3] YU J, HAN J L, WANG G S, et al. Serum total bilirubin levels and disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. Herz, 2017, 42(4):403-410.

[4] CHANG C C, HSU C Y, HUANG P H, et al. Association of serum bilirubin with SYNTAX score and future cardiovascular events in patients undergoing coronary intervention[J]. Acta Cardiol Sin, 2016, 32(4):412-419.

[5] AKBOGA M K, 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.

[6] 宋敬敬,楚建民,王平,等. 急性冠状动脉综合征患者早期血清胆红素水平的变化[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2006, 6(1):38-40.

[7] YOU J, GAO L, SHEN Y, et al. Predictors and long-term prognosis of left ventricular aneurysm in patients with acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era[J]. J Thorac Dis, 2021, 13(3):1706-1716.

[8] YOU J, WANG X, WU J, et al. Predictors and prognosis of left ventricular thrombus in post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction after percutaneous coronary intervention[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(8):4912-4922.

[9] KAYA M G, SAHIN O, AKPEK M, et al. Relation between serum total bilirubin levels and severity of coronary artery disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2014, 65(3):245-249.

[10] SAHIN O, AKPEK M, ELCIK D, et al. Bilirubin levels and the burden of coronary atherosclerosis in patients with STEMI[J]. Angiology, 2013, 64(3):200-204.

[11] 柴博兰,付晓丽,邹远林,等. 血清血红素加氧酶-1 水平与急性心肌梗死患者氧化应激及 Gensini 评分的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(11):1463-1467.

[12] HAMUR H, DUMAN H, BAKIRCI E M, et al. Bilirubin levels and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2016, 67(6):565-570.

(收稿日期:2021-05-21 修回日期:2021-11-02)