

• 论 著 •

健康人群血清总胆红素和直接胆红素参考值范围的临床研究

宋明辉, 孙 浩, 周新民, 邢桂英, 李晓梅, 崔 征[△], 杨志娜, 田卫东
(北京军区北戴河疗养院检验科, 河北 066100)

摘要:目的 研究建立排除血压、血脂高于正常参考值和胰岛素抵抗以及氧化应激状态的健康人群血清总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)的正常参考值范围。方法 用钼酸盐法在日本奥林巴斯 AU640 全自动生化分析仪上测定本地区 8 728 例健康人血清 TBIL 和 DBIL, 采用 SPSS 17.0 统计软件, 按年龄和性别分组进行统计学分析。结果 TBIL 和 DBIL 的正常参考值范围分别为: 7.92~23.11、1.98~7.12 $\mu\text{mol/L}$; 男女不同性别组的 TBIL 和 DBIL 检测值分别为: 8.01~23.51、7.71~21.90、2.07~7.35、1.54~6.70 $\mu\text{mol/L}$ 范围。结论 胆红素有较强的抗氧化作用, 胆红素处于低水平状态也具有重要的临床价值。因此, 各地区建立健康人群的胆红素参考范围对于疾病的预防、诊断及治疗具有重要意义。

关键词:胆红素; 参考值; 氧化性应激

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)07-0750-03

Reference value for total bilirubin and direct bilirubin in healthy population

Song Minghui, Sun Hao, Zhou Xinmin, Xing Guiying, Li Xiaomei, Cui Zheng[△], Yang Zhina, Tian Weidong
(Department of Clinical Laboratory, Beidaihe sanatorium, Beijing Military Area, Hebei 066100)

Abstract: Objective To establish reference value for blood serum total bilirubin(TBIL)and direct bilirubi(DBIL)in healthy population without hypertension, hyperlipidemia, insulin resistance and oxidative stress in special occupations. **Methods** TBIL and DBIL of 8728 healthy person from this district were measured in vanadate oxidation method in Japan Olympus AU640 automatic biochemical analysis instrument, and all results were analysed by SPSS17.0 statistic software in the different group of age and sex. **Results** The reference value for TBIL and DBIL is 7.92-23.11, 1.98-7.12 ($\mu\text{mol/L}$); the level of TBIL and DBIL in male and female group was 8.01-23.51, 7.71-21.90, 2.07-7.35, 1.54-6.70 ($\mu\text{mol/L}$). **Conclusion** The bilirubin play importance role in stronger anti-oxygenation, even to a low level. therefore, reference value for TBIL and DBIL should be established in every district.

Key words: bilirubin; reference values; oxidative stress

一直以来,胆红素的检测都是适用于肝胆疾病的诊断和治疗,是肝功能检测的重要指标之一。近年来由于检测方法的改变,生活环境的变化,一部分被检测者无任何临床症状,血清胆红素的检测结果却比原参考值(3~22.6 $\mu\text{mol/L}$)稍偏高。同时胆红素还具有重要的生理作用,有较强的抗氧化作用。代谢综合征、糖尿病、高血压、肾病综合征和心脑血管系统疾病的患者^[1-4],以及从事特殊职业易发生氧化应激反应的人员其胆红素水平偏低^[5-7]。因此,建立健康人群的胆红素参考范围对于疾病的预防、诊断及治疗具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 系该院体检的健康人员 8 728 例,其中男 5 086 例,女 3 642 例,年龄为 6~74 岁,平均(28±17.22)岁。所选对象均排除肝、胆系统及溶血性疾病、高血压、糖尿病、高血脂、肾病综合征、代谢综合征、心脑血管疾病,以及氧化应激反应比较强的职业从业人员^[1-7]。按年龄为 4 组,即小于或等于 19 岁、>19~≤45 岁、>45~≤60 岁、>60 岁组。

1.2 仪器与试剂 使用日本奥林巴斯 AU640 全自动生化分析仪检测血清总胆红素和直接胆红素(DBIL)的值,试剂采用德国利德曼公司的(TBIL)和(DBIL)试剂盒。

1.3 实验方法 用钼酸盐法在日本奥林巴斯 AU640 全自动

生化分析仪上测定血清(TBIL)和(DBIL)。

1.4 统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本的 *t* 检验和 *F* 检验。采用 SPSS 17.0 统计软件,按年龄和性别分组进行统计学分析。

2 结 果

2.1 健康人群的 TBIL 和 DBIL 的检测值 经正态性检验,均 $P < 0.01$,即 TBIL 和 DBIL 的检测值都不服从正态分布。TBIL 和 DBIL 的正常参考值范围分别为 7.92~23.11、1.98~7.12 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 健康人群不同性别的 TBIL 和 DBIL 的检测结果以及检测结果的范围 男性组与女性组 TBIL 和 DBIL 的检测结果比较差异有统计学意义($P < 0.01$),其中男性组的 TBIL 和 DBIL 检测值高于女性组。

2.3 本组不同年龄、不同性别的 TBIL 和 DBIL 检测值 男性组与女性组不同年龄组间 TBIL 和 DBIL 的检测结果比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。TBIL 和 DBIL 检测值随着年龄的增加其水平降低,见表 1。

2.4 本组健康人群不同性别的 TBIL 和 DBIL 的检测结果与文献报道比较 见表 2。

[△] 通讯作者, E-mail: xyqqj6@sina.com。

表 1 不同年龄组 TBIL 和 DBIL 检测结果比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

项目	性别	6~≤19 岁		>19~≤45 岁		>45~≤60 岁		>60 岁		F 值	P 值
		例数(n)	检测值范围	例数(n)	检测值范围	例数(n)	检测值范围	例数(n)	检测值范围		
TBIL	男性	1 475	15.72±4.53	2 582	14.94±4.91	722	14.82±4.81	307	12.97±4.29	69.26	<0.000
	女性	1 290	14.42±4.63	1 858	14.03±4.89	313	13.72±4.49	181	13.07±4.12	27.87	<0.000
DBIL	男性	1 475	4.25±1.62	2 582	3.97±1.54	722	3.63±1.41	307	3.43±1.64	26.45	<0.000
	女性	1 290	3.77±1.55	1 858	3.54±1.50	313	3.40±1.66	181	3.48±1.70	24.22	<0.000

表 2 本组检测结果与不同地区的血清 TBIL、DBIL 值结果比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

地区	性别	例数(n)	TBIL	DBIL
北京 ^[8]	—	—	12.3	—
上海 ^[9]	男性	11 409	15.9±6.09	—
	女性	7 169	12.98±5.32	—
茂名 ^[10]	男性	3 215	16.10±6.40	2.96±1.26
	女性	2 750	15.00±4.70	2.49±1.10
西安 ^[11]	男性	577	14.08±6.58	2.57±5.10
	女性	430	12.42±6.00	2.27±4.74
齐齐哈尔 ^[12]	男性	291	12.9	—
	女性	505	12.5	—

—:表示无数据。

3 讨论

长期以来,血清胆红素浓度一直作为肝胆疾病和溶血诊断、治疗的一个参考指标。近年来研究显示,胆红素具有重要的生理作用。血清胆红素分为 DBIL 和间接胆红素 (IBIL), 是含血红素蛋白的代谢产物, 每天机体约形成 250~300 mg^[13], 其中 80%~85% 来源于衰老红细胞崩解后的血红蛋白。近年来研究证实, 胆红素是体内强有力的抗氧化剂, 与血清蛋白形成的复合物可有效清除超氧化物和过氧化物自由基, 防止脂质过氧化和低密度脂蛋白氧化修饰, 从而抑制氧化型低密度脂蛋白的形成; 另外能够溶解胆固醇, 帮助清除脂类, 从而达到防止动脉粥样硬化的目的; 同时也具有诱导血红素脂氧酶合成的作用, 刺激血红素加氧酶-胆红素途径, 增强细胞对氧化剂 H₂O₂ 的抵抗力, 在氧化应激过程中起到重要的保护作用, 同时具有中断低密度脂蛋白脂质过氧化物增殖链式反应的作用, 其作用优于维生素 C 和维生素 E, 胆红素生理浓度下能产生有效的抗氧化作用, 体外研究显示每清除 2 mol/L 过氧化物自由基将消除 1 mol/L 胆红素, 可以认为, 生理浓度下血清胆红素对身体是一种保护性物质^[14]。

在氧化应激、炎症等许多因素刺激下, 都能诱导人体微粒体血红素加氧酶表达, 增加血液中 CO、胆绿素含量, 从而导致胆红素产生增加。但正常代谢的胆红素对人体是有益的。机体发生应激反应时, 血红素加氧酶系统不能被有效激活, 或活性降低会造成胆红素水平降低^[13-14]。低胆红素水平可致 LCAT 缺乏^[15]而影响体内脂质代谢, 但不能减弱低密度脂蛋白和脂质的氧化修饰^[16-17], 导致氧化型低密度脂蛋白升高。Hunt 等^[18]研究还指出, 人体内存在血清胆红素的主要基因, 若体内缺乏或减少这一主要基因, 胆红素就会降低, 则增加患

心血管病的风险, 主要是血脂代谢紊乱及动脉粥样硬化形成引起心血管疾病。有研究认为胆红素降低与冠心病的发生发展、糖尿病患者并发血管病变和冠状动脉粥样硬化性心脏病合并高血压患者同时伴有胰岛素抵抗有密切关系^[1-3, 19]。

一直以来, 临床上常把超出“正常参考范围”^[14]的胆红素, 结合丙氨酸氨基转移酶、总蛋白、清蛋白等参数共同作为监测肝胆功能和黄疸的分型而被重视, 但随着对胆红素研究的深入, 发现胆红素低于参考值也有重要的临床价值, 低水平胆红素的人群易患冠状动脉疾病^[20]。以往, 临床在对肝胆疾病患者的肝功能观察时, 常因肝细胞或胆汁淤积明显增高而被关注, 而低水平胆红素常常被临床忽略。但是与冠心病联合观察时, 血清 TBIL 水平越低越被重视^[21-22]。胆红素升高或处于低水平状态都具有重要的临床意义。因此, 重新建立血清 TBIL、DBIL 参考值范围具有重要的临床价值。

参考值是在指明的特定条件下用特定的方法检测到的生理、生化参数。不同的条件(如地区、时间、性别、年龄、生活水平、测定方法等)测出的范围也不同。参考值在作为诊断与监测疾病时, 还要考虑年龄、性别、药物、饮食、是否锻炼、个人喜好等多种因素的影响, 综合评价, 仔细判定^[23]。参考值范围通常采用 ($\bar{x} \pm 2SD$) 表示, 也称为 95% 可信区间, 但本研究是非正态分布, 因此参考值范围采用百分位。

本研究排除肝胆疾病、溶血性疾病、氧化应激、炎症反应以及高血压、高血脂和胰岛素抵抗的人群。通过统计学分析, 得出本地区的 TBIL 和 DBIL 的参考值范围, 且男女性组及男女性不同年龄组之间 TBIL 和 DBIL 的结果比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与北京、上海、茂名、西安、齐齐哈尔等地区的 TBIL 和 DBIL 比较差异有统计学意义, 且比原参考值的上限和下限均有所升高, 主要原因可能有以下几点: (1) 可能是本研究排除肝胆疾病、溶血性疾病、氧化应激及炎症反应, 以临床确诊的无任何疾患的健康体检人员血清为对象; (2) 可能存在不同地区生理、饮食结构和习惯等方面的差异; (3) 可能不同地区使用的仪器设备及试剂方法学不一致造成结果差异。

综上所述, 胆红素处于低水平状态和胆红素升高同样具有临床价值。因此, 各实验室建立本地区的健康人群血清 TBIL、DBIL 参考值范围具有重要意义。

参考文献

[1] 林青, 熊尚全, 许少锋. 胆红素及氧化修饰低密度脂蛋白与冠心病的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2002, 18(6): 206-209.
 [2] 武跃明, 康爱英, 王国庆. 2 型糖尿病患者血清胆红素和尿酸水平变化及意义[J]. 医师进修杂志, 2005, 18(11): 24-25.
 [3] 赵志强, 田风石, 李广平, 等. 胰岛素抵抗与血清总胆红素、血脂及

冠脉病变程度的关系[J]. 天津医药杂志, 2009, 9(37): 780-782.

[4] 宋明辉, 王兴华, 殷书异, 等. 肾病综合征血脂代谢紊乱与胆红素的关系[J]. 海军医学杂志, 2007, 28(2): 106-108.

[5] 宋明辉, 曹国强, 王兴华, 等. 定期康复疗养对潜水员血清胆红素水平调整的意义[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2007, 14(5): 313-314.

[6] 宋明辉, 曹国强, 张丽梅, 等. 飞行员血清胆红素与血脂水平变化的关系[J]. 中华航空航天医学杂志, 2006, 13(1): 51-52.

[7] 崔征, 张蕾, 宋明辉. 潜水员潜水工龄与胆红素水平的关系[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2005, 12(6): 183.

[8] 王立媛. 正常人群血清总蛋白总胆红素血红蛋白测定值升高及原因探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2003, 2(2): 128-129.

[9] 张敏. 18 578 例健康人群血清总胆红素参考值调查[J]. 吉林医学杂志, 2009, 30(11): 1009-1010.

[10] 周世峰. 广东省茂名地区健康人群血清总胆红素和直接胆红素参考值调查[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(13): 2048-2052.

[11] 阴斌霞, 王香玲, 赵丽华, 等. 西安地区健康人群血清总胆红素和直接胆红素参考值调查[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(23): 4234-4236.

[12] 宋宁. 796 例健康人血清总胆红素正常参考值的调查[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2006, 27(8): 8.

[13] Yu ZX, Pu XQ, Zhou HY, et al. Study of the relationship between serum bilimbin and severity of coronary lesions and serBm lipid [J]. Chinese Journal of Medicine, 2001, 11(7): 42-43.

[14] 张秀明, 李健斋. 现代临床生化检验学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 63.

[15] Wu TW, Wu J, Li RK, et al. Albumin bound bihrubins protect human ventricltlar myocytes against oxyradical damage[J]. Biochem

Cell Bio1, 1991, 69(12): 683-688.

[16] Wu TW, Fung KP, Yang CC. Unconjuated bilinrubin inhibts the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox [J]. Life Sei, 1994, 54(9): 477-481.

[17] Lin JP, Lupples LA, Wilson PW. Evidencee for a gene influencing serum bilirubin on chromosome 2q telomere; a genomeuide scan in the Framinshanl study[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(23): 1029-1034.

[18] Hunt S, Kronenberg F, John H, et al. Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin asa major genetrait; thenhblfamily heart study[J]. Atheros clerosis, 2001, 154(8): 747.

[19] Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, et al. Seam bilirubin and risk of isehemic heart disease in middle-aged Britishmen[J]. Clin Chem, 1995, 41(32): 1504-1508.

[20] Mayer M. Association of serum bilirubin concen. tration with risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 2000, 46(7): 1723-1727.

[21] Zhu GB, Zhang LF. Hypobilirubinemia and coronary heart disease(CHD)[J]. Journal of Modem Laboratory Medicine, 2003, 18(5): 9-10.

[22] Zheng QL, He LQ, Yu RH, et al. Determination and Clinical purpose of serum bilirubin in the patients with coronary heartdisease [J]. Chinese Journal of Modem Medicine, 2002, 12(1): 85-86.

[23] 蒋秉坤. 临床生物化学及生物化学检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 173.

(收稿日期: 2010-12-25)

(上接第 749 页)

往具有多重耐药的特征^[7-8]。本研究中未发现对万古霉素耐药的菌株, 而目前已经有报道耐万古霉素的金黄色葡萄球菌株, 已成为临床抗感染治疗的难题之一^[9]。在 ICU 患者感染的病原菌中, 尽管真菌对 5 种抗菌药物的耐药率都小于 10.0%, 但其感染率明显高于其他科室患者, 这主要是由于危重患者抵抗力下降等原因, 再加上广泛预防性应用或联合应用广谱高效抗菌药物导致菌群失调所致。

总之, 在本研究中, ICU 患者仍以呼吸道感染为主, 其中肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和鲍曼不动杆菌所占比例最高, 真菌感染比例上升, 多种细菌呈现多重性耐药。Kollef^[10]指出, 每一个 ICU 都应明确其细菌流行病学以及药敏资料, 防止抗菌药物的滥用, 经验性用药不如不用。因此, 作为检验科应对 ICU 进行定期的病原菌分布和耐药性监测, 特别对高耐药菌的动态监测, 为临床合理用药提供最新的依据, 尽量避免多重性耐药的出现。

参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[J]. Nineteenth Informational Supplement, 2009, 29: M100-S19.

[2] 晏晓青, 徐军, 杨红岩, 等. 扩张器或假体置入术后留置引流管感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(22): 3057-3058.

[3] 彭卫华, 廖晚珍, 孙爱娣, 等. ICU 患者感染的细菌分布及耐药性分析[J]. 实用临床医学, 2008, 9(10): 12-15.

[4] 李秀文, 张毅华, 刘毅. 2006 与 2007 年 ICU 病房铜绿假单胞菌耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(5): 439-441.

[5] Duttaray B, Mehta S. Extended spectrum b lactamases (ESBL) in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2005, 48(1): 45-48.

[6] Kohner PC, Robberts FJ, Cockerill FR, et al. Cephalosporin MIC distribution of extended-spectrum- β -lactamase-and pAmpC-producing Escherichia coli and Klebsiella species[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(8): 2419-2425.

[7] 李家泰, 齐慧敏, 李耘, 等. 2002~2003 年中国医院和社区获得性感染革兰阳性细菌耐药监测研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(3): 254-265.

[8] 宁立芬, 汪玉珍, 张家芳, 等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性及 erm 基因的检测与分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(5): 484-486.

[9] Sievert DM, Boulton ML, Stoltman G, et al. Staphy lococcus aureus resistant to vancomycin United States[J]. MMWR, 2002, 51(26): 565-567.

[10] Kollef MH. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting[J]. Crit Care, 2001, 5(4): 189-195.

(收稿日期: 2011-01-15)