

• 论 著 •

冠心病患者血清总胆红素水平的 Meta 分析*

史连义, 周志伟, 田雪梅, 张继领, 刘继勇, 杨保昌, 马春华

(中国石油天然气集团公司中心医院/河北医科大学石油临床学院, 河北廊坊 065000)

摘 要:目的 探讨血清胆红素水平与冠心病的关系。方法 检索中国知网、万方、维普数据库关于冠心病与血清总胆红素水平关系的对照研究, 以此作为基础文献, 数据以 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共收集到符合要求的文献 26 篇, 漏斗图显示文献无发表偏倚, Meta 分析结果显示冠心病患者较健康者血清总胆红素水平低($P < 0.01$), 多支病变组较双支病变组及单支病变组血清总胆红素水平低($P < 0.01$), 双支病变组较单支病变组血清总胆红素水平低($P < 0.05$)。结论 冠心病患者血清总胆红素水平低于健康者, 冠状动脉病变越严重血清总胆红素水平越低。

关键词:冠心病; 胆红素; 冠状动脉造影; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.18.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)18-2062-03

A Meta-analysis of serum total bilirubin concentration in patients with coronary heart disease*

Shi Lianyi, Zhou Zhiwei, Tian Xuemei, Zhang Jiling, Liu Jiyong, Yang Baochang, Ma Chunhua

(The Central Hospital of China National Petroleum Corporation/Petroleum Clinical

College of Hebei Medical University, Langfang Hebei 065000, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between coronary heart disease (CHD) and serum total bilirubin concentration (TBIL). **Methods** All related case-control studies about the association between CHD and serum TBIL were searched by retrieving on databases of CNKI, Wanfang and VIP. Data from retrieved literatures were analyzed by RevMan4.2 software for analysis. **Results** 26 literatures, meeting the criterion designed for this study, were included. Funnel plot showed no publication bias. Meta-analysis showed that serum level of TBIL in patients with CHD was significantly lower than in subjects without CHD ($P < 0.00001$), that in CHD patients with multi-vessel affection was significantly lower than in CHD patients with single-vessel or double-vessel affection ($P < 0.00001$), that in CHD patients with double-vessel affection was significantly lower than in CHD patients with single-vessel affection ($P = 0.02$). **Conclusion** Serum level of TBIL in CHD patients could be lower than in patients without CHD. The more severe the affection of CHD, the lower the serum level of TBIL.

Key words: coronary disease; bilirubin; coronary angiography; Meta-analysis

自 1994 年 Schwerter 等^[1]研究发现血清胆红素水平与冠状动脉粥样硬化程度呈负相关, 低胆红素血症可能是冠心病新的危险因素以来, 国内外众多学者就此课题展开了许多相似研究。到目前为止, 仅国内文献就达上百篇, 但各研究例数较少, 且受各研究实验设计、入组对象标准等因素的影响, 报道结果并不完全一致^[2-3]。本研究采用 Meta 分析方法, 对设计合理数据齐全的多篇公开发表的相关文献进行整合, 扩大样本数量, 重新进行分析, 更客观地评价冠心病及其严重程度与血清胆红素水平的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索方法 以中国期刊全文数据库 (CNKI, 1994~2010)、维普中文科技期刊数据库 (1989~2010)、万方电子期刊数据库 (1982~2010) 为原始文献的基本来源, 以冠心病和胆红素为关键词进行检索, 并辅以手工检索进行文献追溯。

1.2 文献的纳入与剔除标准 (1) 纳入文献应包含冠心病与健康对照组血清总胆红素水平关系的对照研究。(2) 实验设计严谨, 文中病例及健康对照组的选择不受排除影响胆红素代谢疾病的描述。(3) 冠心病的诊断必须经金标准——冠状动脉造影 ($> 50\%$) 证实, 否则剔除。(4) 要求入选文献必须是公开发表在中文科技核心期刊杂志上的论著, 非核心期刊发表者剔除。(5) 文献中数据明确, 有冠心病组与健康对照组的例数、性别、年龄、血清总胆红素水平 ($\bar{x} \pm s$) 结果, 否则剔除。(6) 3 个数据库中重复收录或同一作者发表的同一题材的文献剔除重

复者。(7) 按照以上标准, 文献的收录整理由两名工作人员商议完成, 有争议的提交多人讨论决定。

1.3 统计学处理 使用 RevMan 4.2 软件进行统计分析, 首先进行异质性检验, 根据 $P > 0.05$, $I^2 < 50\%$ 或 $P < 0.05$, $I^2 > 50\%$ 决定选用固定效应模型 (Fixed) 或随机效应模型 (Random) 进行总效应量分析, 用漏斗图判断发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果 从 CNKI 数据库检索出文献 236 篇, 从维普数据库检索出文献 250 篇, 从万方数据库检索出文献 183 篇, 共计 669 篇, 剔除 643 篇, 纳入研究 26 篇。其中用于冠心病组与健康对照组研究 24 篇, 用于冠状动脉单支、双支和多支病变研究 7 篇, 有 5 篇为共用文献。见表 1^[3-28]。

2.2 资料 Meta 分析结果 对于冠心病组 (2 651 例) 与健康对照组 (1 699 例), 根据异质性检验结果 ($\chi^2 = 97.86$, $I^2 = 76.5\%$, $P < 0.01$) 选用 Random 进行总效应量分析 [$WMD = -3.35$, $95\%CI (-3.9, -2.79)$, $Z = 11.79$, $P < 0.01$], 结果提示汇总分析后冠心病患者血清总胆红素水平低于健康者。森林图略。冠状动脉多支病变组 (320 例) 与双支病变组 (314 例), 根据异质性检验结果 ($\chi^2 = 9.18$, $I^2 = 34.7\%$, $P < 0.01$) 选用 Fixed 进行总效应量分析 [$WMD = 1.04$, $95\%CI (0.71, 1.37)$, $Z = 6.16$, $P < 0.01$], 汇总分析后结果提示冠状动脉多支病变组血清总胆红素水平低于双支病变组。森林图略。冠状动脉多支病变组 (320 例) 与单支病变组 (277 例), 根

* 基金项目: 廊坊市科技局科技支撑项目 (2010013029)。

据异质性检验结果(chi-square=23.97, I²=75%, P<0.01)选用 Random 进行总效应量分析[WMD=2.03, 95%CI(1.03, 3.02), Z=4.0, P<0.01], 汇总分析后结果提示冠状动脉多支病变组血清总胆红素水平低于单支病变组。森林图略。冠状动脉双支病变组(314 例)与单支病变组(277 例), 根据异质性检验结果(chi-square=19.78, I²=69.7%, P<0.05)选用 Ran-

dom 进行总效应量分析(WMD=1.12, 95%CI(0.17, 2.06), Z=2.32, P<0.05), 汇总分析后结果提示冠状动脉双支病变组血清总胆红素水平低于单支病变组。森林图略。
2.3 发表偏倚的分析 使用 RevMan 4.2 软件对入组文献绘制漏斗图, 提示漏斗图左右基本对称, 无明显发表偏倚, 提示结果可靠。

表 1 文献检索结果

参考文献	作者	发表年限	发表期刊	冠心病患者 (男/女, n)	健康对照者 (男/女, n)	冠心病年龄*	健康对照者 年龄*	胆红素测定法
[3]	张红民	2002	中国急救医学	70/42	38/24	33~76(57)	34~72(53)	钒酸盐
[4]	林发全	2001	中国现代医学杂志	36/15	33/11	30~78(58.5)	28~75(56.5)	重氮法
[5]	张赛丹	2001	中国现代医学杂志	87/39	51/37	42~64(57.1)	51~64(57.22)	重氮法
[6]	黄国秀	2003	中国老年学杂志	61/17	54/20	20~84(52)	36~80(58)	不明确
[7]	林婴	2004	四川医学	53/39	30/22	57.3±11.6	56.3±10.2	重氮法
[8]	杭娟	2005	中西医结合心脑血管病杂志	36/17	37/18	58.2±16.8	57.8±15.2	酶免疫
[9]	李萍	2005	中国临床康复	66/46	50/50	60.0±9.0	39.0±17.0	酶化学
[10]	白春洋	2006	现代预防医学	78/50	50/30	65.5±5.5	64.2±2.12	不明确
[11]	陈正贵	2006	中国医药	29/16	12/8	46~72(61.5)	38~72(68.3)	不明确
[12]	赵崇高	2005	河南科技大学学报:医学版	—	—	52.8	51.3	重氮法
[13]	刘存芬	2010	检验医学与临床	87/63	59/53	23~67(44.6)	41~75(58)	钒酸盐
[14]	邱清艳	2009	重庆医学	158/58	73/40	63.54±10.14	61.45±8.21	不明确
[15]	岳晓春	2008	第四军医大学学报	38/27	35/24	55.0±7.3	52.0±8.7	不明确
[16]	康珍	2008	中国厂矿医学	65/13	27/15	59.17±12.22	55.02±10.54	重氮法
[17]	王艳玲	2008	首都医科大学学报	44/26	40-22	56.24±9.95	55.10±10.21	不明确
[18]	邢玉龙	2006	江苏大学学报:医学版	60/32	49/27	58.1±11.3	56.5±10.20	重氮法
[19]	李更新	2009	河北医药	105/46	28/33	52±10	54±11	不明确
[20]	周长邵	2009	新乡医学院学报	37/26	32/28	59.3±13.6	56.5±11.8	钒酸盐
[21]	曹艳辉	2009	实用医药杂志	83/42	36/14	51~82(66.5)	49~78(63.5)	不明确
[22]	于常英	2008	山东医药	26/20	21/22	60~82(71)	60~84(72)	不明确
[23]	王莹	2007	检验医学	50/50	30/30	46~72(59)	45~67(56)	不明确
[24]	鲁祖建	2005	中国医师杂志	56/28	43/22	64.5±5.4	62.31±1.54	钒酸盐
[25]	邹佳妮	2010	华国防医学杂志	—	—	—	—	重氮法
[26]	兰燕平	2006	西安交通大学学报:医学版	73/10	38/5	60.34±9.18	54.30±9.62	重氮法
[27]	贾瑛	2009	临床检验杂志	57/52	—	63.5	—	氧化法
[28]	孙全格	2010	河北医药	99/69	—	—	—	酶免疫

*: 年龄表示方式为“范围(均值)”, “均值±标准差”或“均值”; —: 无数据。

3 讨 论

脂质氧化学说认为, 脂代谢紊乱时低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰形成(OX-LDL)是动脉粥样硬化发生、发展的关键步骤。OX-LDL 对血管内皮细胞具有高度细胞毒性, OX-LDL 可黏附于血管内皮细胞, 通过改变内皮细胞的形态和结构破坏内皮细胞, 释放黏附分子使单核细胞与内皮细胞分化成巨噬细胞; OX-LDL 可诱导巨噬细胞、血小板等释放多种生长因子使血管下内皮平滑肌细胞增殖, 使血管内膜增厚, 血小板聚集, 形成粥样斑块; 同时巨噬细胞通过清道夫受体大量摄取脂质, 形成泡沫细胞, 加速了动脉粥样硬化的形成^[29-30]。因此有效阻止 LDL 的氧化是减缓动脉粥样硬化的重要措施。研究证实胆红素作为体内代谢产物是一种还原能力很强的抗氧化剂, 实验证实胆红素具有比维生素 C、维生素 E 和胡萝卜素更强的抗氧化性^[31]。血液中一定水平的胆红素的存在可有效清除氧自由基, 对 LDL 的氧化具有明显的抑制作用, 从而减缓冠状动脉粥样硬化的形成。此外, 胆红素还可能通过增加胆固醇的溶解, 促进胆固醇从胆汁排出, 以降低血浆中胆固醇的水平, 从而阻止冠心病的发生^[32]。

国内外很多研究证实低胆红素血症是冠心病的危险因素, 血液胆红素水平与冠状动脉粥样硬化程度呈负相关。但也有研究认为胆红素对动脉粥样硬化无保护作用, 胆红素水平与冠

心病程度无关^[2-3]。这可能与研究对象、方法、病例数量以及胆红素测定方法等有关。本组利用 Meta 分析的方法, 汇集国内核心期刊发表的优秀论文, 对入选文献进行了严格筛选, 入选文献多, 研究样本量大, 无明显发表偏倚, 结果可靠。因此可以认为冠心病患者血清总胆红素水平低于健康对照者, 冠状动脉病变越严重血清总胆红素水平越低。

入选文献中冠心病患者均为经冠状动脉造影这一金标准证实的, 且健康对照组的年龄、性别构成比大致相当, 较好地保证了临床同质性。但统计学结果显示了明显的异质性, 推测可能是由于胆红素测定方法的不同, 即方法学异质性造成的。入选文献中有的研究用氧化法测定胆红素, 有的用重氮法, 还有的研究用仪器配套试剂而未明确胆红素的测定方法。

参考文献

[1] Schwerter HA, jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 1994, 40(16): 18-23.
[2] Bosma PJ, Meer IM, Bakker CT. UGT1A1 * 28 allele and coronary heart disease[J]. Rotterdam Study Clin Chem, 2003, 7(49): 1180-1181.
[3] 张红民, 沈建国, 邵回龙, 等. 冠心病与胆红素关系探讨[J]. 中国

- 急救医学, 2002, 22(1): 43-44.
- [4] 林发全, 陈宇明. 冠心病患者血脂、尿酸与胆红素的水平分析[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(2): 47-48.
 - [5] 张赛丹, 陈海燕, 周宏研, 等. 血清胆红素与冠脉病变程度及血脂的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(7): 42-43.
 - [6] 黄国秀, 林虹. 冠心病与吸烟及血清胆红素浓度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(8): 549-550.
 - [7] 林婴, 黄文芳, 饶绍琴, 等. 冠心病患者血清总胆红素、血脂及尿酸水平检测意义[J]. 四川医学, 2004, 25(12): 1296-1297.
 - [8] 杭娟, 李秋荣, 蒋宝琦. 血尿酸和胆红素与冠心病关系的探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(5): 393-394.
 - [9] 李萍, 程晓曙, 苏海, 等. 应用血脂和血总胆红素指标联合评价冠心病患病危险性[J]. 中国临床康复, 2005, 9(31): 44-46.
 - [10] 白春洋, 宋艳敏, 刘森, 等. 4 项生化指标水平与冠心病关系的研究[J]. 现代预防医学, 2006, 33(12): 2494-2495.
 - [11] 陈正贵, 顾向明, 马立坚, 等. 低血清胆红素与冠心病关系的研究[J]. 中国医药, 2006, 1(2): 67-68.
 - [12] 赵崇高, 李维, 张涛琴. 冠心病患者血清胆红素测定的临床意义[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2005, 23(2): 127-129.
 - [13] 刘存芬. 血清尿酸胆红素及血浆纤维蛋白原与冠心病关系探讨[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(2): 134-135.
 - [14] 邱清艳, 秦俭. 血尿酸、总胆红素与冠心病关系的探讨[J]. 重庆医学, 2009, 38(17): 2199-2202.
 - [15] 岳晓春. 血清胆红素与冠心病关系的临床研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(23): 2130.
 - [16] 康珍, 王晋军. 血清胆红素和血脂的综合指数对冠心病的预测价值[J]. 中国厂矿医学, 2008, 21(2): 140-141.
 - [17] 王艳玲, 崔炜, 华琦, 等. 血清铁蛋白、氧化型低密度脂蛋白及总胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(6): 754-757.
 - [18] 邢玉龙, 蒋廷波. 血清尿酸、胆红素水平与冠心病的关系探讨[J]. 江苏大学学报(医学版), 2006, 16(4): 336-338.
 - [19] 李更新, 杨玉恒, 冯立军, 等. 血清胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病及其病变程度的关系探讨[J]. 河北医药, 2009, 31(3): 289-290.
 - [20] 周长邵, 赵庆伟, 朱琳琳, 等. 冠心病患者血清脂类、胆红素及尿酸水平分析[J]. 新乡医学院学报, 2009, 26(4): 367-369.
 - [21] 曹艳辉. 血清总胆红素和血脂水平与冠心病的相关性分析[J]. 实用医药杂志, 2009, 26(9): 34-35.
 - [22] 于常英, 卢冬喜. 老年冠心病患者血脂、血清胆红素及超敏 C-反应蛋白变化的分析[J]. 山东医药, 2008, 48(45): 45-46.
 - [23] 王莹, 杨茜, 李振华. 血清胆红素和尿酸水平与冠心病的关系[J]. 检验医学, 2007, 22(5): 535-538.
 - [24] 鲁祖建, 易剑明. 冠心病患者血清胆红素与血尿酸及血脂水平关系的研究[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(4): 555-556.
 - [25] 邹佳妮, 樊光辉, 丁世芳, 等. 冠心病患者血清胆红素、尿酸、血脂与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(4): 244-247.
 - [26] 兰燕平, 蔡天志. 血清胆红素水平与冠状动脉狭窄程度的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2006, 27(5): 468-470.
 - [27] 贾瑛, 穆红, 张淑惠. 冠心病患者血清 γ 谷氨酰转氨酶变化的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(2): 133-134.
 - [28] 孙全格, 童文玲, 黄文, 等. 老年冠心病患者血清总胆红素与冠状动脉狭窄相关性研究[J]. 河北医药, 2010, 32(3): 266-267.
 - [29] Han KH, Chang MK, Boullier A. Oxidized LDL reduces monocyte CCR2 expression through pathways involving peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. J Clin Invest, 2000, 6(106): 793-802.
 - [30] 罗朝淑, 万应, 李著华. 氧化低密度脂蛋白胆固醇在动脉粥样硬化发病机制中的作用[J]. 四川生理科学杂志, 2005, 1(27): 23-25.
 - [31] Cao G, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen radical absorbance capacity assay for antioxidants[J]. Free Radic Bio Med, 1993, 14(8): 303-311.
 - [32] 乔献伟. 冠心病患者血清胆红素与高、低密度脂蛋白胆固醇含量的初步探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 681-682.

(收稿日期: 2011-06-13)

(上接第 2061 页)

究日益深入, 同型半胱氨酸血症逐渐受到人们的重视, 因此确定 Hcy 检测参考范围水平十分重要。目前关于同型半胱氨酸血症参考范围的研究报道较多, 但存在一定的分歧, 有研究者认为血清 Hcy 高于 $10 \mu\text{mol/L}$ 即为同型半胱氨酸血症^[9]; 有研究者则提出以 $15 \mu\text{mol/L}$ 作为参考上限^[10-11]。本研究采用的是试剂盒标注的参考范围, 以该参考范围确定的血清 Hcy 水平阳性率与相关研究存在差异, 可能与地区不同、研究对象不同、参考范围确定依据不同等因素有关^[12]。

本研究显示, 老年男性与女性血清 Hcy 水平分别为 (14.4 ± 8.6) 和 $(7.98 \pm 4.23) \mu\text{mol/L}$, 两者平均水平及阳性率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与相关研究结果一致^[10-11]。本研究也显示老年人 Hcy 水平与血清 TG、TG、BUN、Cr 和 UA 水平无相关性, 提示在反映机体脏器, 尤其是肾脏功能方面, 血清 Hcy 水平与 TG、TG、BUN、Cr 和 UA 水平可能具有不同的临床意义。

参考文献

- [1] Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy[J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(1): 93-99.
- [2] Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease[J]. Cleve Clin J Med, 2010, 77(12): 911-918.
- [3] Kang YJ. Copper and homocysteine in cardiovascular diseases[J]. Pharmacol Ther, 2011, 129(3): 321-331.
- [4] Clarke R, Halsey J, Bennett D, et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials[J]. J Inherit Metab Dis, 2011, 34(1): 83-91.
- [5] Finkelstein JD. Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals[J]. Semin Thromb Hemost, 2000, 26(3): 219-226.
- [6] Agostoni CL, Mocan T, Gattofosse M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction[J]. Cardiol J, 2011, 18(1): 55-62.
- [7] Sen S, Reddy PL, Grewal RP, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients[J/OL]. Front Neurol, 2010[2011-04-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188261>.
- [8] Einollahi B, Lessan PM, Kalantar E, et al. Hyperhomocysteinemia after kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2011, 43(2): 586-587.
- [9] 胡大一, 徐希平. 有效控制“H 型”高血压、预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(12): 976-977.
- [10] 王薇, 赵冬, 刘军, 等. 北京城乡人群 1 168 例血浆同型半胱氨酸分布及相关因素研究[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(1): 32-35.
- [11] 胡春平, 邵姣梅, 严红涛, 等. 武汉市社区人群血浆同型半胱氨酸分布特征及影响伊苏的多元逐步回归分析[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(11): 945-948.
- [12] 袁明远, 邱京晶, 岳枫, 等. 不同年龄及性别健康成人血浆同型半胱氨酸的水平研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(11): 2226-2228.

(收稿日期: 2011-07-09)