

· 临床医学 ·

文章编号: 1002 - 0217(2018) 01 - 0039 - 04

缺血性脑卒中患者颈部动脉粥样硬化与血清胆红素水平的关系

王 磊, 庞洪波, 费世早

(芜湖市第二人民医院 神经内科, 安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的: 研究缺血性脑卒中患者颈部动脉粥样硬化与血清胆红素的关系。**方法:** 经头颈 CT 血管造影(CTA) 检查确诊有颈部动脉粥样硬化斑块的缺血性脑卒中患者 260 例, 无斑块者 60 例; 根据检查结果, 将颈部动脉粥样硬化斑块组分为钙化斑块组 84 例, 混合斑块组 142 例, 非钙化斑块组 34 例; 以及颈部动脉轻度狭窄组 73 例, 中重度狭窄组 89 例, 无狭窄组 98 例; 比较不同组别血清胆红素水平的差异及血清胆红素与颈部动脉粥样硬化的关系。**结果:** 颈部动脉粥样硬化斑块组血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平均低于无斑块组($P < 0.01$); 钙化斑块及混合斑块组血清总胆红素、直接胆红素水平高于非钙化斑块组($P < 0.05$); 中重度狭窄组血清总胆红素、直接胆红素水平低于无狭窄组($P < 0.05$); 轻度狭窄组仅血清总胆红素水平低于无狭窄组($P < 0.05$)。**结论:** 高血清胆红素是颈部动脉粥样硬化斑块形成的保护性因素, 与颈部动脉狭窄程度呈负相关。

【关键词】缺血性脑卒中; 胆红素; 颈部动脉粥样硬化

【中图分类号】R 743.3 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.01.012

Serum bilirubin level and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke

WANG Lei, PANG Hongbo, FEI Shizao

Department of Neurology, Wuhu No. 2 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between serum bilirubin content and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke. **Methods:** 260 ischemic stroke patients with carotid atherosclerosis plaque and another 60 patients without plaque, confirmed by computed tomographic angiography(CTA), were included. Then the patients were allocated to calcified group($n = 84$), mixed plaque group($n = 142$), non-calcified plaque group($n = 34$), slight stenosis group($n = 73$), moderate-severe stenosis group($n = 89$), and non-stenosis group($n = 98$) by the scanning findings. Serum bilirubin levels and incidence of carotid atherosclerosis were compared among groups. **Results:** Ischemic stroke patients with carotid plaque had higher levels of serum total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin than those without plaque group($P < 0.01$). The serum total bilirubin and direct bilirubin levels were higher in calcified and mixed plaque group than in non-calcified plaque group($P < 0.05$), yet lower serum total bilirubin and direct bilirubin levels were observed in moderate-severe stenosis compared to non-stenosis group($P < 0.05$). Patients in the slight stenosis group were only seen with lower serum total bilirubin contents($P < 0.05$). **Conclusion:** High serum bilirubin level functions protective role patients with carotid atherosclerosis, and is negatively correlated with the degree of stenosis of cervical arteries.

【Key words】ischemic stroke; bilirubin; carotid atherosclerosis

颈部动脉粥样硬化是缺血性脑卒中发生的主要原因,胆红素作为人体血红素主要代谢产物,具有强大的抗氧化作用,可阻止低密度脂蛋白被氧化修饰,延缓动脉粥样硬化发生^[1]。本研究通过头颈 CT 血管造影(computed tomographic angiography, CTA) 检查评估颈部动脉粥样硬化斑块性质及狭窄程度,探讨血清胆红素与颈部动脉粥样硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 从芜湖市第二人民医院神经内科

卒中注册系统中连续选取 2015 年 1 月 ~ 2016 年 12 月入院,且行头颈 CTA 检查的缺血性脑卒中患者 320 例,其中脑梗死患者 294 例,短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA) 患者 26 例。男性 204 例,女性 116 例,平均年龄(65.76 ± 11.25) 岁。根据有无颈部动脉粥样硬化斑块,分为颈部动脉粥样硬化斑块组 260 例和无斑块组 60 例;斑块组根据斑块密度分为钙化斑块组 84 例,混合斑块组 142 例,非钙化斑块组 34 例;斑块组根据有无颈部动脉狭窄进一步分为轻度狭窄组 73 例,中重度狭窄组

收稿日期: 2017-09-18

作者简介: 王 磊(1983-), 男, 主治医师, (电话) 13965199096, (电子信箱) wanglei198388@sina.cn。

89 例,无狭窄组 98 例。所有患者均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准。排除各种凝血机制异常、血液系统疾病、高黏血症、大动脉炎、自身免疫系统疾病所致脑梗死患者;以及严重肝肾功能不全^[2](总胆红素 > 35.9 μmol/L; LALT、GGT > 80 IU/L)、肿瘤、严重感染及营养不良患者。所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器和方法 使用西门子 64 层螺旋 CT,对患者头颈部动脉进行检查。本研究中颈部动脉包括颈动脉、椎动脉颅外段、锁骨下动脉、头臂动脉;颈部动脉狭窄的判断采用通用的直径法^[3],颈部动脉狭窄程度分级:①无狭窄;②轻度狭窄(<50%);③中度狭窄(50%~75%);④重度狭窄(>75%);根据斑块密度将斑块分为钙化性斑块(CT 值 > 120 HU)、非钙化性斑块(CT 值 < 50 HU)和混合性斑块(CT 值 50~119 HU)^[4]。胆红素、空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂、尿酸采用全自动生化分析仪对清晨空腹静脉血进行检验。详细记录患者是否存在缺血性卒中危险因素如高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟及饮酒史。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 13.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准($\bar{x} \pm s$)表示,分别进行正态性、方差齐性检验,2 组比较采用两独立样本 *t* 检验,多

组比较采用单因素方差分析(*F* 检验),其中两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以百分比(%)频数、率表示,采用 χ^2 检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

斑块组患者年龄大于无斑块组,高血压病、糖尿病、吸烟、饮酒发生率均高于无斑块组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01);高血脂发生率、性别差异无统计学意义(见表 1)。斑块组空腹血糖、糖化血红蛋白水平高于无斑块组(*P* < 0.01),2 组尿酸、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯水平差异无统计学意义(见表 2);斑块组血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素水平均低于无斑块组,差异有统计学意义(*P* < 0.01,见表 3)。钙化斑块组、混合斑块组血清总胆红素、直接胆红素水平高于非钙化斑块组(*P* < 0.05),3 组间接胆红素水平差异无统计学意义(见表 4);中重度狭窄组血清总胆红素、直接胆红素水平低于无狭窄组(*P* < 0.05),间接胆红素水平差异无统计学意义;轻度狭窄组仅总胆红素水平低于无狭窄组(*P* < 0.05),直接胆红素、间接胆红素水平差异无统计学意义(见表 5)。

表 1 斑块组与无斑块组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 / <i>t</i> 岁	男性 <i>n</i> (%)	高血压病 <i>n</i> (%)	糖尿病 <i>n</i> (%)	高血脂 <i>n</i> (%)	吸烟史 <i>n</i> (%)	饮酒史 <i>n</i> (%)
斑块组	260	67.44 ± 10.32	161(61.92)	185(71.15)	112(43.08)	70(26.92)	125(48.08)	89(14.83)
无斑块组	60	58.50 ± 12.28	43(71.67)	29(48.33)	12(20.00)	13(21.67)	17(28.33)	9(15.00)
<i>t</i> / χ^2		5.83	2.00	11.46	10.94	0.70	7.70	8.49
<i>P</i>		0.00	0.16	0.00	0.00	0.40	0.01	0.00

表 2 斑块组与无斑块组常规生化指标比较

组别	<i>n</i>	空腹血糖 /(mmol/L)	糖化血红蛋白 /%	总胆固醇 /(mmol/L)	高密度脂蛋白 /(mmol/L)	低密度脂蛋白 /(mmol/L)	甘油三酯 /(mmol/L)	尿酸 /(μmol/L)
斑块组	260	6.24 ± 2.64	6.81 ± 1.68	4.66 ± 1.09	1.12 ± 0.29	2.81 ± 0.95	1.60 ± 0.87	334.92 ± 98.90
无斑块组	60	5.22 ± 1.44	6.06 ± 0.96	4.69 ± 0.75	1.18 ± 0.26	2.75 ± 0.66	1.65 ± 1.50	327.05 ± 73.48
<i>t</i>		4.09	4.64	0.17	1.63	0.56	0.30	0.70
<i>P</i>		0.00	0.00	0.86	0.11	0.58	0.77	0.49

表 3 斑块组与无斑块组血清胆红素水平比较 μmol/L

组别	<i>n</i>	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
斑块组	260	12.87 ± 4.56	2.24 ± 0.88	10.58 ± 3.59
无斑块组	60	15.58 ± 5.35	2.56 ± 1.0	13.02 ± 4.49
<i>t</i>		4.02	0.39	4.26
<i>P</i>		0.00	0.02	0.00

表 4 各组血清胆红素水平比较 μmol/L

组别	<i>n</i>	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
钙化斑块组	84	13.30 ± 5.25 [△]	2.37 ± 0.98 ^{△△}	10.81 ± 4.51
混合斑块组	142	13.06 ± 4.24 [△]	2.27 ± 0.86 ^{△△}	10.78 ± 3.60
非钙化斑块组	34	10.98 ± 3.63	1.83 ± 0.59	9.15 ± 3.17
<i>F</i>		3.45	4.70	2.67
<i>P</i>		0.03	0.01	0.07

注:与非钙化斑块组相比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

表5 各组血清胆红素水平比较 μmol/L

组别	n	总胆红素	直接胆红素	间接胆红素
无狭窄组	98	13.84 ± 4.93	2.43 ± 0.09	11.30 ± 4.24
轻度狭窄组	73	12.34 ± 4.42 [△]	2.17 ± 0.87	10.16 ± 3.79
中重度狭窄组	89	12.29 ± 4.07 [△]	2.10 ± 0.84 [△]	10.18 ± 3.45
F		3.53	3.61	2.60
P		0.03	0.03	0.07

注: 与无狭窄组总胆红素水平相比[△]P < 0.05。

3 讨论

1954年 Bernhard 等首先发现低浓度的胆红素具有内源性抗氧化特性。Schwertner 等^[5]首先观察到空腹血清胆红素水平与缺血性心脏病的发生呈显著负相关; Novotny 等^[6]纳入 11 项研究的 Meta 分析结果显示男性血清胆红素水平与动脉粥样硬化严重程度呈显著负相关。Kim 等^[7]研究结果显示血清总胆红素水平与脑动脉粥样硬化呈负相关; Nano 等^[8]研究发现血清总胆红素水平与 2 型糖尿病、代谢综合征发生呈负相关。Lewandowski^[9]、Liao^[10]观察到系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病患者,罹患心血管病风险增加,同时伴有血清胆红素水平明显下降。国内刘洋等^[11]研究发现血清直接胆红素水平与颈动脉斑块的炎性程度存在独立的负性相关; 马彦等^[12]研究证实血清低胆红素水平可能与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块形成有关; 刘秀荣等^[13]研究认为高水平血清总胆红素对颈动脉粥样硬化斑块形成具有一定的保护作用。以往的研究多采用颈部血管超声来确定颈部动脉粥样硬化斑块是否存在,易造成结果偏差; 本研究采用头颈 CTA 检查判定斑块的存在,增加了实验结果的可靠性。本研究结果显示,斑块组高血压病、糖尿病、吸烟、饮酒发生率高于无斑块组,提示上述危险因素仍是颈动脉粥样硬化斑块形成的主要危险因素; 斑块组空腹血糖、糖化血红蛋白水平均高于无斑块组,再次证实糖尿病是颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素; 斑块组高血脂发生率及血清高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇水平与无斑块组未见明显差异,考虑与本研究样本量偏小及部分患者既往合并冠心病、脑梗死病史,长期口服调脂类药物有关; 斑块组血清胆红素水平低于无斑块组,提示血清胆红素对颈动脉粥样硬化斑块形成具有保护作用; 非钙化斑块属于不稳定斑块,斑块内炎症反应

程度是造成其不稳定性的重要原因之一; 本研究结果提示随着血清胆红素水平升高,斑块稳定性越高,与刘洋等^[11]研究结果相符; 中重度狭窄组血清总胆红素、直接胆红素水平低于无狭窄组,提示血清胆红素水平低容易导致动脉粥样硬化斑块,且与病变严重程度呈正相关; 血清胆红素的动脉粥样硬化保护机制包括^[14]: ①清除体内过多的氧化代谢产物; ②抑制血管平滑肌细胞增殖; ③抑制胆固醇氧化; ④减弱单核细胞趋化活性,有效抑制白细胞黏附在血管壁,产生抗炎因子。此外,血清胆红素可通过抑制血小板聚集,起到抗血小板形成作用^[15]; 通过激活 PPARα 核受体,进而影响人体代谢功能^[16]。未来如何通过药物提高血清胆红素水平从而延缓动脉粥样硬化发生将成为临床研究热点; 血红素加氧酶是血红素分解代谢过程中的限速酶,他汀类药物具有延缓动脉粥样硬化的作用,其机制可能与增强血红素加氧酶的活性,提高血清胆红素水平有关^[17]。本研究局限性在于未包括普通健康人群,在今后的研究中将继续扩大样本量,进行长期随访; 同时对血清胆红素动脉粥样硬化保护作用机制详细探讨,使胆红素早日成为临床治疗新的靶点。

【参考文献】

- [1] VITEK L. Bilirubin and atherosclerotic diseases [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(Suppl 1) : 11 - 20.
- [2] KAWAMOTO R, NINOMIYA D, HASEGAWA Y, et al. Mildly elevated serum bilirubin levels are negatively associated with carotid atherosclerosis among elderly persons [J]. *Plos One*, 2014, 9(12) : 1 - 12.
- [3] 乔桂荣, 李彩英, 刘晓伟, 等. 256iCT 颈动脉血管成像对颈动脉狭窄及斑块定量分析 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2015, 23(1) : 43 - 46.
- [4] 李峰, 朱宗明, 张宗军. 双源 CT 在颈部血管成像中的应用 [J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(11) : 1178 - 1180.
- [5] SCHWERTNER HA, JACKSON WG, TOLAN G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease [J]. *Clin Chem*, 1994, 40(1) : 18 - 23.
- [6] NOVOTNY L, VITEK L. Inverse relationship between serum bilirubin and atherosclerosis in men: a metaanalysis of published studies [J]. *Exp Biol Med*, 2003, 228(5) : 568 - 571.
- [7] KIM J, YOON SJ, WOOMH, et al. Differential impact of serum total bilirubin level on cerebral atherosclerosis and cerebral small vessel disease [J]. *Plos One*, 2017, 12(3) : e173736.

腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石的疗效观察

叶晨东, 黄 勇, 伍先久 郭盖章

(皖南医学院第二附属医院 普外科, 安徽 芜湖 241000)

【摘 要】目的: 探讨腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石的疗效。**方法:** 回顾分析我科 2014 年 3 月 ~ 2017 年 6 月行腹腔镜联合胆道镜治疗的 40 例胆总管结石患者的临床资料。**结果:** 40 例全部行腹腔镜联合胆道镜胆总管探查取石。取石成功率 100%, 全部 T 管引流, 中转 2 例, 术后残留结石 5 例, 平均手术时间(150 ± 20) min, 平均出血量(60 ± 5) mL, 术后腹腔引流时间为 4 ~ 6 d; 术后平均(24 ± 2) h 即可进食, 平均(2 ± 0.5) d 可下床活动, 平均(8 ± 2) d 即可出院。**结论:** 腹腔镜联合胆道镜治疗胆总管结石是一种微创、安全高效、价格相对低廉的治疗方法, 尤其适合伴有胆囊结石的病例。

【关键词】胆总管结石; 腹腔镜; 胆道镜

【中图分类号】R 657.4 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.01.013

Clinical observation on the laparoscopy with choledochoscopy for common bile duct stones

YE Chendong, HUANG Yong, WU Xianjiu, GUO Gaizhang

Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the efficacy of laparoscopy combined with choledochoscopy in the treatment of common bile duct stones. **Methods:** Retrospective analysis was performed in 40 cases of choledocholithiasis treated by laparoscopy with choledochoscopy in our department between March 2014 and June 2017. **Results:** Success rate for stone removal was 100% (40/40), and all patients received postoperative T-tube drainage. Two patients required conversion to laparotomy. Residual stones occurred in 5 cases. The average operative time and blood loss were (150 ± 20) min and (60 ± 5) mL, respectively. Postoperative abdominal drainage ranged from 4 to 6 d. Postoperative mean resume of food-intake as well as off-bed activity and discharge was (24 ± 2) h, (2 ± 0.5) d and (8 ± 2) d, respectively. **Conclusion:** Laparoscopy combined with choledochoscopy can be minimally invasive, safe, efficient and cost-effective in the treatment of choledocholithiasis, especially in cases of gallstones.

【Key words】 choledocholithiasis; laparoscopy; choledochoscopy

收稿日期: 2017-07-17

作者简介: 叶晨东(1982-), 男, 主治医师, (电话) 13695672596, (电子信箱) ycdbo@163.com。

[8] NANO J, MUKA T, CEPEDA M, *et al.* Association of circulating total bilirubin with metabolic syndrome and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational evidence [J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(6) : 389 - 397.

[9] LEWANDOWSKI LB, KAPLAN MJ. Update on cardiovascular disease in lupus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(5) : 481 - 487.

[10] LIAO KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(2) : 136 - 140.

[11] 刘洋, 刘宏斌, 梁长在, 等. 颈动脉粥样硬化斑块炎症反应程度与血清胆红素水平的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015(3) : 280 - 282.

[12] 马彦, 杨玲, 樊继军, 等. 血浆同型半胱氨酸和胆红素水平与颈动脉粥样硬化斑块关系研究 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36(9) : 987 - 989.

[13] 刘秀荣, 王丽晔, 史完全, 等. 血清胆红素水平与颈动脉粥样硬化斑块相关性分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6(9) : 695 - 699.

[14] JOO KANG S, LEE CH, KRIZLIAK P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes [J]. *Annals of Medicine*, 2014, 46(3) : 138 - 147.

[15] KUNDUR AR, SINGH I, BULMER AC. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1) : 73 - 84.

[16] HINDS TD JR, ADEOSUN SO, ALAMODL AA, *et al.* Dose bilirubin prevent hepatic steatosis through activation of the PPARalpha nuclear receptor [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 95(1) : 54 - 57.

[17] VITEK L, MUCHOVA, ZAK A. Statin use and serum bilirubin levels [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2) : 969 - 970.