

## 心力衰竭

## 西南地区慢性心力衰竭患者血清总胆红素的变化\*

杨伟<sup>1</sup> 陈章荣<sup>1</sup> 吴新华<sup>1</sup> 刘宏<sup>1</sup> 刘权仪<sup>1</sup> 赵秋燕<sup>1</sup> 谭三江<sup>1</sup> 杨瑛<sup>1</sup> 董榆<sup>1</sup> 张健<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨中国西南地区慢性心力衰竭(CHF)患者血清总胆红素(TSB)变化特点。方法:回顾性研究中国西南地区云南省、贵州省、四川省、重庆市 12 家医院因 CHF 住院患者 3 674 例,剔除缺失数据患者,共 2 692 例患者进入研究,分析 TSB 水平与心功能级别、年龄、性别、B 型脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDd)的关系。结果:CHF 患者随着心功能的恶化,TSB 水平升高( $P < 0.01$ ),与心功能 II 级组相比,心功能 III 级组和心功能 IV 级组的 TSB 水平增高( $P < 0.01$ ),与心功能 III 级组相比,心功能 IV 级组的 TSB 水平增高( $P < 0.01$ )。不同射血分数 CHF 患者 TSB 水平有差异,射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)组和射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)组的 TSB 水平高于射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)组( $P < 0.01$ ),HFmrEF 与 HFrEF 组 TSB 水平相近( $P > 0.05$ )。男性的 TSB 水平明显高于女性( $P < 0.01$ )。不同年龄组 CHF 患者的 TSB 水平各不相同,以青年组的 TSB 水平最高( $P < 0.01$ ),中年组、年轻老年组、老年组之间 TSB 水平相近( $P > 0.05$ )。CHF 患者 TSB 水平与 LVEDd 和 BNP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关( $P < 0.01$ )。结论:CHF 患者随着心功能恶化,TSB 水平越高;青年患者 TSB 水平最高;男性的 TSB 水平明显高于女性;TSB 水平与 LVEDd 和 BNP 呈正相关,与 LVEF 呈负相关。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;血清总胆红素;左室射血分数;脑钠肽

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.04.019

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

### Characteristic variations of serum total bilirubin in patients with chronic heart failure in Southwest of China

YANG Wei<sup>1</sup> CHEN Zhangrong<sup>1</sup> WU Xinhua<sup>1</sup> LIU Hong<sup>1</sup> LIU Quanyi<sup>1</sup>  
ZHAO Qiuyan<sup>1</sup> TAN Sanjiang<sup>1</sup> YANG Ying<sup>1</sup> DONG Yu<sup>1</sup> ZHANG Jian<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Dali University, Dali, Yunnan, 671000, China; <sup>2</sup>Heart Failure Center, Fuwai Cardiovascular Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College)

Corresponding author: CHEN Zhangrong, E-mail: chenzhangrong71@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the characteristic variations of serum total bilirubin (TSB) in patients with chronic heart failure (CHF) in Southwest of China. **Method:** The clinical dates of 3 674 patients with chronic heart failure (CHF) hospitalized in 12 hospitals of Yunnan Province, Guizhou Province, Sichuan Province and Chongqing City were collected. After excluded the dates with information missed, 2 692 patients were enrolled in this study. Then we analyzed the relationship of TSB level and NYHA, class of heart function, age, sex, brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd). **Result:** With the heart function worsen, the TSB increased ( $P < 0.01$ ), TSB in NYHA class III group and NYHA class IV group was significantly higher than that of NYHA class II group ( $P < 0.01$ ). TSB in NYHA class IV group was significantly higher than that of NYHA class III group ( $P < 0.01$ ). TSB was different in patients with different ejection fractions. TSB in HFrEF group and HFmrEF group were significantly higher than those in HFpEF group ( $P < 0.01$ ). TSB in HFmrEF group was similar to that in HFrEF group ( $P > 0.05$ ). TSB in male group was significantly higher than that in female group ( $P < 0.01$ ). TSB was different in patients with different ages. TSB in the youth group was the highest ( $P < 0.01$ ). However, TSB level in middle-aged group, young age group and elderly group were similar ( $P > 0.05$ ). TSB was positively correlated with LVEDd and BNP, and negatively correlated with LVEF ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** With the heart function worsen, the TSB of patients with chronic heart failure (CHF) increased; TSB in the youth group was the highest; TSB in male group was significantly higher than that in

\* 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划重大项目心力衰竭项目(No:2011BA111B02)

<sup>1</sup>大理大学第一附属医院心内科(云南大理,671000)

<sup>2</sup>北京协和医科大学中国医学科学院阜外心血管病医院心力衰竭中心

通信作者:陈章荣, E-mail: chenzhangrong71@163.com

female group; TSB was positively correlated with LVEDd and BNP, and negatively correlated with LVEF.

**Key words** chronic heart failure; serum total bilirubin; left ventricular ejection fraction; brain natriuretic peptide

慢性心力衰竭(CHF)是心血管疾病的终末阶段,尽管规范化治疗程度不断提高,仍存在较高残余风险。阜外医院牵头进行的中国心力衰竭患者注册登记研究(China-HF)对2012—2014年88家医院8516例心力衰竭患者的分析显示:住院心力衰竭患者的病死率为5.3%<sup>[1]</sup>。CHF患者具有较高病死率,对CHF的病理生理机制进行更深入研究有重要意义。近年来国内外大量研究发现,CHF常伴有血清总胆红素(TSB)水平变化,且TSB水平越高,患者预后越差,TSB增高是CHF患者死亡的独立危险因素之一<sup>[2]</sup>。研究TSB与CHF的关系有重要意义。国内外对TSB与CHF进行了相关研究,目前未见西南地区CHF患者TSB的流行病学研究。本研究对西南地区CHF患者TSB基线进行调查,旨在为本地区临床诊治提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2009-01—2016-12云南省大理大学第一附属医院、云南省曲靖市第一人民医院、云南省保山市第一人民医院、云南省昭通市第一人民医院、云南省德宏州人民医院、贵州省人民医院、贵州省黔东南州人民医院、贵州省黔西南州人民医院、贵州省黔南州人民医院、贵州省兴义市第一人民医院、重庆医科大学第一附属医院、四川省广安市第一人民医院心内科就诊的CHF患者共计3674例,剔除数据缺失病例,共计2692例进入研究。其中男1428例(53.05%),女1264例(46.95%),平均年龄63岁。根据纽约心脏病协会(NYHA)分级,其主诊CHF病因以出院诊断为准,脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期前后径(LVEDd)、TSB以患者入院首次结果为准,多次住院的心衰患者诊断和检查结果以当次住院为标准。所选病例均排外合并肝炎、肝硬化、肝癌等严重肝功能不全,既往在CHF之前有TSB增高的患者。

### 1.2 调查工具

采用回顾性分析方法,使用中国医学科学院阜外心血管病医院制作的《中国心力衰竭注册登记研究》调查表格,收集资料,包括患者的病因、性别、年龄、心功能、住院期间TSB、BNP、LVEF、LVEDd。建立数据库。

### 1.3 HFrEF、HFpEF和HFmrEF诊断标准

LVEF<40%定义为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF),LVEF≥50%定义为射血分数保留的心力衰竭(HFpEF),LVEF在两者之间定义为射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF)<sup>[3]</sup>。

## 1.4 分组

根据联合国世界卫生组织(WHO)对年龄的划分标准规定<sup>[4]</sup>,将患者分为5组:青年组,≤44岁;中年组,45~59岁;年轻老年组,60~74岁;老年组,75~89岁;长寿老年组,≥90岁。因长寿老人病例数较少,归入老年组。

## 1.5 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件包进行统计分析,计量资料指标均进行正态性及方差齐性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 $t$ 检验。计数资料用百分比表示,采用卡方检验;多组间值的比较采用Kruskal Wallis检验。采用直线相关分析TSB与心功能、BNP、LVEF、LVEDd的相关性, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

2692例CHF患者中,53.05%(1428例)为男性;46.95%(1264例)为女性。在统计的病因中,前3位的分别是冠心病844例(31.35%)、高血压性心脏病706例(26.23%)、扩张型心肌病351例(13.04%),风湿性心脏病247例(9.18%)、肺源性心脏病225例(8.36%)、先天性心脏病97例(3.60%)、老年退行性心脏病155例(5.76%)、其他67例(2.49%)。

心功能(NYHA分级)Ⅱ级728例(27.04%)、Ⅲ级1116例(41.46%)、Ⅳ级848例(31.50%)。HFpEF 1647例(61.18%)、HFmrEF 369例(13.70%)、HFrEF 676例(25.12%)。

青年组(≤44岁)270例(10.03%)、中年组(45~59岁)682例(25.33%)、年轻老年组(60~74岁)1193例(44.32%)、老年组(75~89岁)547例(20.32%)。

### 2.2 不同心功能患者和不同射血分数患者TSB水平比较

心功能Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级的患者TSB水平分别为(15.64±10.84) μmol/L、(19.66±15.74) μmol/L、(24.34±18.44) μmol/L;随着心功能恶化,TSB水平升高,不同心功能组之间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。HFpEF、HFmrEF、HFrEF患者TSB分别为(18.03±14.01) μmol/L、(22.68±20.84) μmol/L、(23.53±16.30) μmol/L。随着射血分数下降,TSB水平升高( $P < 0.01$ ),HFrEF组和HFmrEF组TSB水平相近,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 不同性别组TSB水平比较

男性、女性患者TSB值分别为(21.16±

16.15)  $\mu\text{mol/L}$ , (18.78  $\pm$  15.50)  $\mu\text{mol/L}$ , 男性 TSB 水平明显高于女性, 差异有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

#### 2.4 不同年龄组 TSB 比较

不同年龄组的 TSB 水平以青年组 (25.12  $\pm$  22.71)  $\mu\text{mol/L}$  最高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。中年组 (20.52  $\pm$  13.89)  $\mu\text{mol/L}$ 、年轻老年组 (19.46  $\pm$  16.09)  $\mu\text{mol/L}$ 、老年组 (19.45  $\pm$  12.71)  $\mu\text{mol/L}$ 。

#### 2.5 TSB 与 BNP、LVEF、LVEDd 的直线相关分析

TSB 水平与 BNP 分级呈正相关 ( $r = 0.11$ ,  $P < 0.01$ ), 与 LVEF 呈负相关 ( $r = -0.18$ ,  $P < 0.01$ ), 与 LVEDd 呈正相关 ( $r = 0.16$ ,  $P < 0.01$ ), 差异均有统计学意义。

### 3 讨论

TSB 增高是 CHF 患者死亡的独立的独立危险因素之一, 吴华芹等<sup>[5]</sup>发现, 胆红素与老年心力衰竭患者死亡独立相关, TSB、直接胆红素、间接胆红素升高均为老年心力衰竭患者死亡的独立预测因素。研究 CHF 与 TSB 的关系对 CHF 的防治及预后具有重要意义。国内外有大量关于 CHF 与 TSB 关系的报道, 西南地区关于此研究较少且缺乏大规模临床研究。本研究旨在通过回顾性研究, 了解本地区 CHF 与 TSB 的关系。本研究结果显示, CHF 患者随着心功能恶化, TSB 水平升高, 不同心功能组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。Zheng 等<sup>[6]</sup>近年来研究发现, CHF 患者 TSB 水平与 NYHA 心功能分级呈正相关。Allen 等<sup>[7]</sup>对 2 679 例 CHF 患者的临床研究发现, 13% CHF 患者伴有高胆红素血症, TSB 水平与 CHF 密切相关, 且随着心功能恶化, TSB 呈升高趋势, 本研究结果与上述报道相似。心功能恶化导致 TSB 水平增高的机制尚未完全明确, 其可能机制有: 心力衰竭恶化会导致肝淤血加重、炎性因子水平升高、氧化应激增强、RAS 系统激活增强、交感神经系统激活增强导致肝损伤<sup>[8-11]</sup>。

HFmrEF 的概念于 2016-05-20 在欧洲心脏病学会发布的《急性心力衰竭诊断和治疗指南》中首次提到, 目前关于 CHF 患者 HFmrEF 和 HFfrEF 之间 TSB 水平的比较报道较少。本研究显示: 与 HFpEF 组相比较, HFfrEF 组和 HFmrEF 组的 TSB 水平明显增高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); HFfrEF 组和 HFmrEF 组相比 TSB 水平无差异 ( $P > 0.05$ )。Rogers 等<sup>[12]</sup>发现: CHF 患者中 HFfrEF 组较 HFpEF 有更高的 TSB 水平。本研究结果跟上述报道相似。HFfrEF 组和 HFmrEF 组相比 TSB 水平无差异, 可能的原因是本研究中 HFmrEF 组和 HFfrEF 组样本例数分别为 369 例

和 676 例, 样本量少, 未显示出差异。但 HFfrEF 组 TSB 水平较 HFmrEF 组有增高趋势, 进一步扩大样本量可能会得出阳性结果。

本研究显示, CHF 患者中男性组的 TSB 水平明显高于女性组, 差异有明显统计学意义 ( $P < 0.01$ )。其可能原因是雌激素能减少心肌纤维细胞从而阻止心肌纤维化, 心肌细胞凋亡, 在心力衰竭发展中有一定益处<sup>[13]</sup>。另外雌激素还可能通过 E2/ER 信号通路促进再生肝脏胆红素代谢<sup>[14]</sup>, 减轻肝损伤。本研究显示, TSB 水平以青年组最高 ( $P < 0.05$ ), 中年组、年轻老年组、老年组 TSB 水平接近 ( $P > 0.05$ )。孙丽杰等<sup>[15]</sup>对 CHF 入院患者研究发现: 不同年龄组的 TSB 水平无差异。本研究与以上结果存在差异, 原因可能为青年组患者心功能 III 级占 49.56%、IV 级占 37.34%, 均明显超过孙丽杰等研究中病例中 III 级 (41.46%) 和 IV 级 (31.50%) 的概率。

LVEF 降低是 TSB 水平增高的一个重要因素之一, 可能机制为: LVEF 降低导致左室舒张末压力增高, 压力传递使静脉压增高导致肝淤血<sup>[8]</sup>, 机体缺氧, 氧化应激增强<sup>[10]</sup>, 或反射性引起交感神经系统兴奋<sup>[11]</sup>, 引起肝损伤。本研究显示, TSB 水平与 LVEDd 和 BNP 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。TSB 水平与 LVEDd 和 BNP 呈正相关的原因可能为, 随着心功能的恶化, BNP 水平越高。LVEDd 值越高, 心室重塑越严重<sup>[16]</sup>。TSB 水平与 LVEF 呈负相关的原因可能是, 随着 LVEF 下降, 心衰程度加重。本研究证实: CHF 患者心功能越差, TSB 水平越高。CHF 患者随着 LVEF 降低, TSB 水平增高。尽管 CHF 可导致 TSB 水平的升高, 但 TSB 水平增高在一定范围内具有心血管保护作用。Horsfall 等<sup>[17]</sup>研究也表明, 当 TSB 在 15  $\mu\text{mol/L}$  范围内时, TSB 每上升 1  $\mu\text{mol/L}$ , 心血管疾病的发生率下降 3%~5%。

总之, 本研究发现西南地区 CHF 患者多伴有 TSB 水平的变化, CHF 患者随着心功能恶化, TSB 水平越高; TSB 水平青年患者 TSB 水平高; 男性的 TSB 水平明显高于女性; TSB 水平与 LVEDd 和 BNP 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关。CHF 患者住院治疗大部分都是因为急性加重所致, 所以 TSB 的升高大部分是暂时的。患者住院治疗期间去除急性加重的诱因, 同时予以纠正心力衰竭后, 大多数患者 TSB 水平较入院时会降低。TSB 是否是 CHF 的另一治疗方法, 还需进一步深入研究。

协作医院及负责人:

贵州省人民医院(陈保林)、四川省广安市人民医院(顾永林)、云南省德宏州人民医院(辜云青)、重庆医科大学附属第一医院(何泉)、云南省曲靖市第一人民医院(何明)、云

南省保山市人民医院(柳永华)、贵州省黔西南州人民医院(任登智)、云南省昭通市第一人民医院(王彬)、贵州省兴义市人民医院(王朝富)、贵州省黔东南州人民医院(文松海)、贵州省黔南州人民医院(曾安宁)。

#### 参考文献

- [1] 张健,张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5): 413—416.
- [2] Samsky MD, Patel CB, Dewald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure; an overview and clinical implications[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(24): 2397—2405.
- [3] 张健, 邹长虹. 《2016年欧洲心脏病学会急性慢性心力衰竭诊断与治疗指南》非药物治疗部分解读[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 612—615.
- [4] 赵鑫, 陈章荣, 吴新华, 等. 云南地区慢性心力衰竭患者尿酸变化特点[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(12): 1232—1234.
- [5] 吴华芹, 李莹, 张并璇, 等. 胆红素对老年慢性心力衰竭全因死亡风险的预测价值及其影响因素[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(1): 52—56.
- [6] Zheng H, Li Y, Xie N. Association of serum total bilirubin levels with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Biol Res, 2013, 47(1): 1—6.
- [7] Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: Data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program[J]. Euro J Heart Fail, 2014, 11(2): 170—177.
- [8] Herzer K, Kneiseler G, Bechmann LP, et al. Onset of heart failure determines the hepatic cell death pattern[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(2): 174—179.
- [9] Jia R, Cao LP, Du JL, et al. Effects of carbon tetrachloride on oxidative stress, inflammatory response and hepatocyte apoptosis in common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. Aquat Toxicol, 2014, 152(152C): 11—19.
- [10] Zapelini PH, Rezin GT, Cardoso MR, et al. Antioxidant treatment reverses mitochondrial dysfunction in a sepsis animal model[J]. Mitochondrion, 2008, 8(3): 211—218.
- [11] Lin JC, Peng YJ, Wang SY, et al. Role of the sympathetic nervous system in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and systemic inflammation [J]. Plos One, 2015, 10(3): 1365—1374.
- [12] Rogers FJ, Gundala T, Ramos JE, et al. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Osteop Assoc, 2015, 115(7): 432—442.
- [13] 董海秋, 董梅, 任法新. 雌激素水平对绝经后女性急性心肌梗死发生的影响研究[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(2): 56—59.
- [14] Kao TL, Chen YL, Kuan YP, et al. Estrogen-estrogen receptor  $\alpha$  signaling facilitates bilirubin metabolism in regenerating liver through regulating cytochrome P450 2A6 expression[J]. Cell Trans, 2017, 26(11): 1822—1829.
- [15] 孙丽杰, 张福春, 李丹, 等. 总胆红素水平对住院性心力衰竭患者远期预后影响[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(9): 677—679.
- [16] Lee SP, Kim HK, Kim YJ, et al. Association of myocardial angiogenesis with structural and functional ventricular remodeling in aortic stenosis patients with normal ejection fraction[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2014, 22(2): 72—79.
- [17] Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I, et al. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort[J]. Circulation, 2012, 126(22): 2556—2564.

(收稿日期: 2018-11-05)