

# 心血管-肾脏-代谢综合征0-3期人群血清间接胆红素与卒中发病风险的关联

吴传畅<sup>1</sup>, 陈朔华<sup>2</sup>, 张振华<sup>1</sup>, 吴寿岭<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 安徽医科大学第二附属医院感染病科, 合肥 230601; <sup>2</sup> 开滦总医院心内科, 唐山 063000)

**摘要** **目的** 系统评估血清间接胆红素(IBIL)水平与心血管-肾脏-代谢(CKM)综合征0-3期患者卒中发病风险之间的关联。**方法** 共纳入48 301例CKM综合征0-3期参与者,期间共记录2 904例卒中事件。采用前瞻性队列研究设计。Cox比例风险回归模型分析IBIL与卒中风险的关系,限制性三次样条(RCS)回归检验剂量-反应关系。阈值效应分析明确潜在的非线性关系拐点。**结果** 多变量Cox回归分析显示,在整体人群中,IBIL水平每升高1  $\mu\text{mol/L}$ ,卒中风险降低约1.2% ( $HR=0.988$ , 95%  $CI:0.979-0.996$ ,  $P<0.05$ )。IBIL与卒中风险的关联存在显著的CKM分期交互作用( $P_{\text{交互作用}}<0.05$ )。在CKM综合征0期至2期人群中,IBIL水平与卒中风险呈现显著的负相关趋势( $P_{\text{趋势}}<0.05$ );然而,在3期患者中未观察到类似关联。RCS回归及阈值效应分析进一步揭示,在CKM综合征3期患者中,IBIL水平与卒中风险呈非线性关系( $P_{\text{对数似然比}}<0.05$ ),血清IBIL $>10.980 \mu\text{mol/L}$ 时,水平每升高1  $\mu\text{mol/L}$ ,卒中风险增加约5.7% ( $HR=1.057$ , 95%  $CI:1.009-1.107$ ,  $P<0.05$ )。**结论** 血清IBIL与卒中的相关性在CKM综合征不同分期中存在差异,在0-2期人群中呈显著负相关,而在3期患者中则呈现以10.980  $\mu\text{mol/L}$ 为拐点的阈值效应。

**关键词** 间接胆红素;氧化应激;心血管疾病;卒中;心血管-肾脏-代谢综合征;前瞻性队列研究

**中图分类号** R 743.3

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2026)01-0169-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.01.026

卒中的防治已成为公共卫生领域的重要课题<sup>[1]</sup>。美国心脏协会(American heart association, AHA)将心血管-肾脏-代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM)定义为一种可导致多系统功能障碍并增加心脑血管风险的临床综合征,主要表现为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和代谢异常之间的复杂交互作用<sup>[2]</sup>。CVD在CKM综合征的临床负担构成中占主导地位,卒中是其常见临床表现之一。血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)由直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)和间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)构成。胆红素可通过抗氧化应激损伤在多种慢性炎症性疾病中发挥保护作用,相较于DBIL,IBIL可能表现出更显著的抗氧化特性<sup>[3]</sup>。现有研究<sup>[4]</sup>表明,IBIL可发挥血管

保护作用,在一定范围内与CVD风险呈现负相关。然而,目前关于IBIL在CKM综合征人群中的保护作用,特别是其对卒中风险的潜在影响,尚缺乏系统性的研究证据。该研究旨在分析CKM综合征0-3期人群中IBIL水平与卒中风险的关系,评估不同CKM分期下IBIL的预测价值,或可为早期识别高危患者及防治提供新的生物标志物依据。

## 1 材料与方法

**1.1 数据来源和观察对象** 本研究使用来自开滦队列研究的数据。开滦队列(注册号:ChiCTR-TNC-11001489)是一项基于社区的关于心血管疾病及其相关危险因素调查和干预的队列研究。2006—2007年,河北省唐山市开滦总医院及其10所附属医院的研究人员对开滦集团101 510名在职及退休员工进行了首次健康体检,此后每2年进行1次随访检查。随访内容除问卷调查、基本特征测量和生化指标测定等一般项目之外,还通过开滦集团11家医院的疾病诊断记录和开滦医保系统记录收集观察对象每年新发心血管疾病和死亡等事件的发生情况。该研究经开滦总医院伦理委员会批准(批件文号:2006-5),并根据《赫尔辛基宣言》的原则进行。

2025-09-06 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:2108085MH298)

作者简介:吴传畅,男,硕士研究生;

张振华,男,博士,教授,博士生导师,通信作者,E-mail:

zzh1974cn@163.com;

吴寿岭,男,博士,教授,通信作者,E-mail:drwusl@163.

com

所有参与者均已签署书面知情同意书。由于其他年度的检测数据中血清胆红素记录相对不完整,本次为评估 IBIL 水平与卒中发病风险的关系,仅纳入曾接受 2010 年度健康体检的基线参与者。在这 92 967 例参与者中,本研究又排除了 44 666 例参与者,排除标准为:① 缺少血清胆红素资料;② 体检时已有 CVD 病史;③ 体检时已有恶性肿瘤病史;④ 体检时已有部分肝病病史,包括慢性肝炎、肝硬化和肝囊肿;⑤ 缺少重要协变量资料。最终确定了 48 301 例观察对象。纳入和排除流程见图 1。

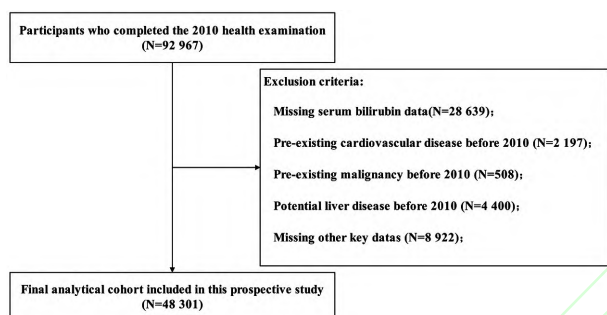


图1 研究流程图

Fig. 1 Research flow diagram

**1.2 资料收集** 开滦研究采用流行病学调查表收集一般资料。该调查表由流行病学专家及具有丰富临床经验的专科医师共同设计完成,确保问卷内容的科学性和专业性。调查问卷的内容如下。① 人口统计学特征:包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、家庭人均月收入等;② 生活方式及行为特征:包括吸烟情况(从不吸烟、已戒烟、目前吸烟)、饮酒情况(从不饮酒、偶尔饮酒、经常饮酒)、体育锻炼频率(每周<1次、1~2次、≥3次)等;③ 疾病史及用药情况:包括恶性肿瘤、糖尿病、血脂异常、高血压、脑卒中、心肌梗死等疾病史和家族史,以及降压药、降脂药、降糖药等药物的使用情况。所有问卷条目均经过预调查验证,具有良好的信度和效度。

**1.3 生化指标测定** 为确保实验室检测结果的准确性,所有研究对象在采血前均需空腹 8 h 以上。采血时间统一安排次日早晨 7:00—9:00,由专业护士采集肘静脉血。血样采集后立即送至实验室,在 3 000 r/min 条件下离心 10 min,分离血清后进行检测分析。实验室检测项目除血清胆红素外,还包括高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高敏 C 反

应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血肌酐等。使用日立自动化分析仪(7600 automatic analyzer, 日本日立公司)对血液样本进行检测,其中血清 TBIL 和 DBIL 以钒酸盐氧化法测定,IBIL 通过计算得出(TBIL - DBIL)。此外,每位研究对象均被采集单次随机中段晨尿样本,尿液样本在开滦总医院中心实验室使用尿液分析仪(N-600 型,长春迪瑞医疗科技有限公司)进行检测。

**1.4 部分定义的评估** 身体质量指数(body mass index, BMI)的计算方法为体质量(kg)除以身高的平方(m<sup>2</sup>)。高血压的诊断标准为符合以下任意一项<sup>[5]</sup>:① 自我报告的高血压病史;② 正在接受抗高血压治疗;③ 收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg;④ 舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥90 mmHg。糖尿病的诊断标准为符合以下任意一项<sup>[6]</sup>:① 自我报告的糖尿病病史;② 正在接受降糖治疗;③ FBG≥7.0 mmol/L。血脂异常的诊断标准为符合以下任意一项<sup>[7]</sup>:① TC≥5.2 mmol/L;② LDL-C≥3.4 mmol/L;③ HDL-C<1.0 mmol/L(男性)或<1.29 mmol/L(女性);④ TG≥1.7 mmol/L;⑤ 自我报告血脂异常病史;⑥ 正在使用降脂药物。基于血肌酐检测结果,根据慢性肾脏病流行病学合作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式<sup>[8]</sup>计算出估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。结合尿蛋白半定量检测结果,根据 2012 年肾脏疾病改善全球结果(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南建议,将 CKD 分为 4 个风险级别<sup>[9]</sup>:低风险、中风险、高风险和极高风险。代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的诊断标准为符合以下至少 3 项<sup>[2]</sup>:① 男性腰围≥90 cm,女性腰围≥80 cm;② 男性 HDL-C<1.04 mmol/L,女性 HDL-C<1.29 mmol/L;③ TG≥1.7 mmol/L;④ SBP≥130 mmHg 和/或 DBP≥80 mmHg 和/或正在接受抗高血压治疗;⑤ 空腹血糖≥5.6 mmol/L。当前吸烟者定义为平均每天吸烟≥1 支,时间超过 1 年,且在过去 1 年内曾吸烟的观察对象。当前饮酒者定义为平均每天饮酒(酒精含量超过 50%)≥100 mL,时间超过 1 年,且在过去 1 年内曾饮酒的观察对象。根据体育活动(≥30 min/次)的频率(每周<3 次、≥3 次),将锻炼分为不积极或积极。CVD 家族史定义为观察对象的父母中至少有 1 人曾被诊断患有心肌梗死或卒中。

**1.5 CKM综合症的分期** 根据AHA的科学声明,CKM综合征被分为不同的阶段,从0期到4期<sup>[2]</sup>。0期的特征是不具有CKM危险因素,没有CKD或亚临床CVD的迹象,BMI、腰围、血糖、血压、血脂均处于正常范围。1期定义为超重( $BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$ )、腹部肥胖(女性腰围 $\geq 80 \text{ cm}$ ,男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$ )或脂肪组织功能障碍(临床表现为糖耐量受损或糖尿病前期, $FBG \geq 5.6 \sim 6.9 \text{ mmol/L}$ ),无其他代谢危险因素或CKD。2期定义为存在代谢危险因素(血脂异常、高血压、MetS、糖尿病)或中高风险的CKD。3期定义为亚临床CVD,包括根据中国动脉粥样硬化性心血管疾病风险预测(China-PAR)模型<sup>[10]</sup>判定的高CVD风险个体和极高风险CKD个体。4期为临床CVD个体,本研究中被排除。

**1.6 结局事件和失访的评估** 随访结局事件为卒中的发生。从2010年体检起对参与者进行随访,直至出现卒中或死亡(以先发生者为准),否则随访截至2022年12月31日。对于发生过两次或两次以上卒中事件的参与者,将第一次事件的发生时间记录为结局时间。每年,经过培训的医务人员都会审查开滦集团附属医院和唐山市医保定点医院入院时的诊断,并记录发病信息。死亡信息来自国家人口统计办公室的死亡证明。

**1.7 统计学处理** 根据观察对象中血清IBIL水平的四分位数进行分组,比较各分位组的基线特征。在对连续变量的统计描述和比较中,符合正态分布的变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,非正态分布的变量采用中位数和四分位数表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。分类变量采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验( $\chi^2$ 检验)。采用多因素Cox比例风险回归模型评估血清IBIL水平与卒中发病风险的相关性,计算风险比(hazard ratio, HR)及其95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。模型1加入年龄和性别变量进行调整。模型2在模型1基础上进一步调整了BMI、当前吸烟状况、当前饮酒状况、体育锻炼、脂肪肝、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、CVD家族史、药物使用情况。分层分析以评估不同亚组之间相关性的一致性,包括性别、年龄组、当前饮酒状况、当前吸烟状况和CKM分期。采用限制性三次样条(restricted cubic spline, RCS)对IBIL水平与卒中发病风险之间的关系曲线进行分析,其中采用和模型2中相同的协变量调整。为了探索潜在的非线性关系,进行阈

值效应分析。所有数据分析使用SAS 9.4(SAS Institute, Inc, Cary, NC)统计软件和R软件(version 4.2.0)进行。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 研究对象的基本特征** 共纳入48 301例符合入选标准的观察对象,年龄范围为18~95( $52.32 \pm 13.15$ )岁,男性占比76.94%(37 162/48 301),中位随访时间为11.88年。根据血清IBIL水平的分布特征,以25%分位数( $6.8 \mu\text{mol/L}$ )、中位数( $9.3 \mu\text{mol/L}$ )和75%分位数( $12.3 \mu\text{mol/L}$ )为界值,将研究对象分为4个等级组(Q1-Q4)进行后续分析。经统计学分析,4组人群在性别、BMI、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、吸烟、饮酒、体育锻炼频率、脂肪肝、高血压和血脂异常的患病状态、降血压药物的使用情况和有无CVD家族史等方面存在显著差异( $P < 0.05$ )。与低分位组相比,较高分位组的研究对象具有以下特征:男性比例较高,HDL-C和LDL-C水平较高,当前吸烟者、当前饮酒者、有锻炼习惯者比例较高,高血压和脂肪肝患病率较高,而BMI、血脂异常患病率、hs-CRP水平较低。具体数据详见表1。

**2.2 研究对象中血清IBIL水平与卒中发病风险的关联** 采用多因素Cox比例风险回归模型评估CKM综合征0~3期整体人群中血清IBIL水平与卒中发病风险的关联性。经调整混杂因素后,模型1(基础模型)和模型2(完全调整模型)均显示IBIL水平与卒中风险呈显著负相关( $P < 0.05$ )。在模型2中,IBIL水平每升高 $1 \mu\text{mol/L}$ ,卒中发生风险降低约1.2%( $HR = 0.988$ , 95%CI: 0.979~0.996,  $P < 0.05$ )。IBIL水平四分位数分组分析显示,以最低分位组(Q1)为参照,随着IBIL水平升高,卒中风险呈显著下降趋势:Q2组 $HR = 0.929$ (95%CI: 0.838~1.029),Q3组 $HR = 0.894$ (95%CI: 0.806~0.992),Q4组 $HR = 0.850$ (95%CI: 0.760~0.950),趋势检验差异有统计学意义( $P_{\text{趋势}} < 0.05$ )。见表2。

**2.3 分层分析** 采用完全调整的多因素Cox比例风险回归模型进行探索性亚组和交互作用分析(见表3)。结果显示,在以性别、年龄组(以60岁为界)、吸烟状况和饮酒状况进行分层后,血清IBIL水平与卒中发病风险的相关性在基线年龄 $\geq 60$ 岁、男性、非吸烟者和非饮酒者亚组中差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但未观察到交互作用效应。值得注意的是,



表1 参与者的基线特征[ $n(\%)$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Tab. 1 Baseline characteristics of participants [ $n(\%)$ ,  $\bar{x}\pm s$ ]

Characteristics	Q1 (<6. 8 $\mu\text{mol/L}$ )	Q2 (6. 8– < 9. 3 $\mu\text{mol/L}$ )	Q3 (9. 3– < 12. 3 $\mu\text{mol/L}$ )	Q4 ( $\geq 12. 3$ $\mu\text{mol/L}$ )	<i>P</i> value
Participants	12 228	12 008	12 064	12 001	/
IBIL ( $\mu\text{mol/L}$ )	4. 98 $\pm$ 1. 39	8. 04 $\pm$ 0. 72	10. 69 $\pm$ 0. 87	16. 41 $\pm$ 4. 25	–
Age (years)	52. 49 $\pm$ 13. 49	52. 32 $\pm$ 13. 12	52. 37 $\pm$ 13. 10	52. 10 $\pm$ 12. 91	0. 092 2
Male	8 853 (72. 40)	8 733 (72. 73)	9 416 (78. 05)	10 160 (84. 66)	<0. 000 1
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	25. 21 $\pm$ 3. 55	25. 05 $\pm$ 3. 43	25. 08 $\pm$ 3. 44	24. 93 $\pm$ 3. 33	<0. 000 1
HDL-C ( $\text{mmol/L}$ )	1. 48 $\pm$ 0. 47	1. 56 $\pm$ 0. 51	1. 59 $\pm$ 0. 68	1. 60 $\pm$ 0. 53	<0. 000 1
LDL-C ( $\text{mmol/L}$ )	2. 40 $\pm$ 0. 96	2. 52 $\pm$ 0. 88	2. 55 $\pm$ 0. 90	2. 53 $\pm$ 0. 85	<0. 000 1
hs-CRP ( $\text{mg/L}$ )	1. 53 (0. 70, 3. 46)	1. 32 (0. 69, 3. 00)	1. 21 (0. 60, 2. 82)	1. 10 (0. 50, 2. 63)	<0. 000 1
Current smoker	3 862 (31. 58)	3 826 (31. 86)	3 980 (32. 99)	4 057 (33. 81)	0. 000 6
Current drinker	3 468 (28. 36)	3 704 (30. 85)	4 411 (36. 56)	5 049 (42. 07)	<0. 000 1
Physical activity	1 005 (8. 22)	1 331 (11. 08)	1 537 (12. 74)	1 680 (14. 00)	<0. 000 1
Hypertension	5 323 (43. 53)	5 081 (42. 31)	5 286 (43. 82)	5 345 (44. 54)	0. 005 6
Diabetes	1 351 (11. 05)	1 254 (10. 44)	1 281 (10. 62)	1 253 (10. 44)	0. 037 0
Dyslipidemia	5 701 (46. 62)	5 544 (46. 17)	5 664 (46. 94)	5 236 (43. 63)	<0. 000 1
Fatty liver	5 012 (40. 99)	5 052 (42. 07)	5 251 (43. 53)	5 265 (43. 87)	<0. 000 1
Family history of CVD	313 (2. 56)	362 (3. 01)	382 (3. 17)	326 (2. 72)	0. 018 9
Anti-hypertension drugs	1 331 (10. 88)	1 366 (11. 38)	1 550 (12. 85)	1 495 (12. 46)	<0. 000 1
Hypoglycemic drugs	432 (3. 53)	426 (3. 55)	471 (3. 90)	398 (3. 32)	0. 101 9
Lipid-lowering drugs	85 (0. 70)	58 (0. 48)	77 (0. 64)	62 (0. 52)	0. 099 5
CKM stage					<0. 000 1
0	855 (6. 99)	994 (8. 28)	950 (7. 87)	1 028 (8. 57)	
1	1 565 (12. 80)	1 597 (13. 30)	1 458 (12. 09)	1 510 (12. 58)	
2	9 037 (73. 90)	8 786 (73. 17)	9 058 (75. 08)	8 918 (74. 31)	
3	771 (6. 31)	631 (5. 25)	598 (4. 96)	545 (4. 54)	

表2 CKM综合征0-3期整体参与者IBIL与卒中风险的关联

Tab. 2 Association between the IBIL and stroke risk in participants with CKM stages 0-3

	Case/Total	Model 1 <i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	<i>P</i> value	Model 2 <i>HR</i> (95% <i>CI</i> )	<i>P</i> value
IBIL (per 1 $\mu\text{mol/L}$ )	2 904/48 301	0. 989 (0. 981–0. 996)	0. 004 0	0. 988 (0. 979–0. 996)	0. 004 7
IBIL quartiles					
Q1	770/12 228	1. 000 (Ref. )		1. 000 (Ref. )	
Q2	726/12 008	0. 909 (0. 821–1. 007)	0. 068 0	0. 929 (0. 838–1. 029)	0. 156 5
Q3	712/12 064	0. 899 (0. 812–0. 996)	0. 040 8	0. 894 (0. 806–0. 992)	0. 035 2
Q4	696/12 001	0. 853 (0. 770–0. 946)	0. 002 5	0. 850 (0. 760–0. 950)	0. 004 1
<i>P</i> <sub>trend</sub>		0. 021 8		0. 030 8	

当以CKM综合征分期进行分层分析时,出现了显著的交互作用效应( $P_{交互作用}<0.05$ )。具体而言,在CKM综合征0期至2期人群中,IBIL水平与卒中风险呈现显著的剂量依赖性负相关趋势( $P<0.05$ );然而,在3期患者中未观察到类似关联。

**2.4 剂量-反应关系分析** 运用完全调整的RCS函数评估0~20  $\mu\text{mol/L}$ 范围内IBIL水平与卒中发病风险之间的关系,并绘制曲线。横坐标表示血清IBIL水平,纵坐标表示*HR*值。实线和虚线分别表示*HR*值和95%*CI*。分别对CKM综合征0-3期总体人群及各期人群进行分析。结果显示,在CKM综合征

0-3期总体人群和0期至2期人群中,血清IBIL水平与卒中的发病风险呈负向线性关联( $P_{总体}<0.05$ ,  $P_{非线性}>0.05$ )。然而,在CKM综合征3期人群中,该关系呈现U型曲线特征,提示存在显著的非线性关联( $P_{总体}<0.05$ ,  $P_{非线性}<0.05$ )。见图2、图3。

**2.5 阈值效应分析** 针对CKM综合征3期人群,进一步采用阈值效应分析探讨血清IBIL水平与卒中风险的复杂关系。非线性回归模型识别出显著的转折点为10.980  $\mu\text{mol/L}$ 。当血清IBIL>10.980  $\mu\text{mol/L}$ 时,水平每升高1  $\mu\text{mol/L}$ ,卒中风险增加约5.7% ( $HR=1.057$ , 95% *CI*: 1.009~1.107,  $P<0.05$ )。

表3 分层分析 IBIL 与卒中风险之间的关系  
Tab.3 Stratified analyses of the association between the IBIL and stroke risk

Characteristics	Case/Total	HR (95% CI) per 1 μmol/L	P value	P for interaction
Age (years)				0.704 4
<60	1 798/36 781	0.994 (0.983–1.005)	0.249 3	
≥60	1 106/11 520	0.978 (0.964–0.992)	0.002 1	
Gender				0.742 0
Female	405/11 139	0.998 (0.974–1.030)	0.904 0	
Male	2 499/37 162	0.986 (0.977–0.995)	0.002 9	
Smoking				0.176 6
Yes	1 065/15 725	0.991 (0.977–1.005)	0.226 4	
No	1 839/32 576	0.985 (0.974–0.996)	0.007 4	
Drinking				0.942 3
Yes	996/16 632	0.988 (0.974–1.003)	0.107 1	
No	1 908/31 669	0.987 (0.976–0.998)	0.018 5	
CKM stage				0.046 9
0	77/3 827	0.938 (0.882–0.996)	0.036 9	
1	192/6 130	0.984 (0.975–0.998)	0.039 0	
2	2 292/35 799	0.988 (0.979–0.998)	0.020 9	
3	343/2 545	1.010 (0.987–1.033)	0.559 6	

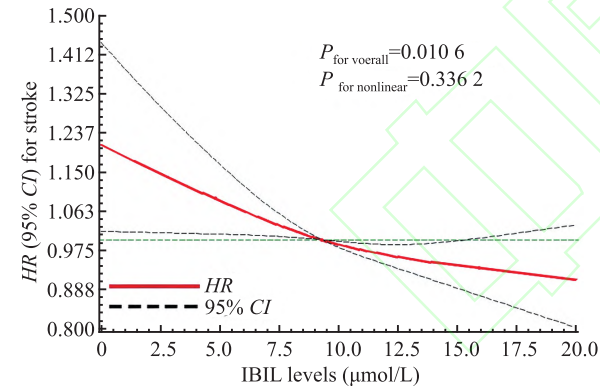


图2 CKM 综合征0-3期整体参与者 IBIL 水平与卒中风险的RCS 曲线分析  
Fig.2 RCS curves of the relationship between IBIL and stroke risk in participants with CKM syndrome stages 0-3

而在血清 IBIL<10.980 μmol/L 范围内,未观察到显著关联( $P=0.348\ 6$ )。对数似然比检验结果支持了非线性关系的存在( $P_{\text{对数似然比}}<0.05$ )。详见表4。

3 讨论

本研究通过前瞻性队列分析,首次在CKM 综合征0-3期人群中系统揭示了血清 IBIL 水平与新发卒中风险之间存在分期依赖性的关联模式,为理解胆红素在心血管代谢疾病中的双重作用提供了新的证据。

既往研究<sup>[11]</sup>普遍认可胆红素作为内源性抗氧

化剂对心脑血管的可能保护作用,但其卒中风险的关系仍存争议,且多数证据集中于总体人群或疾病急性期预后。有学者<sup>[12]</sup>提出,生理范围内的较高胆红素水平可能预示良好预后,而病理性升高则可能反映严重的脑损伤。此外,研究<sup>[13]</sup>显示血清TBIL 与冠心病风险呈U 型曲线关联。值得注意的是,IBIL 因其脂溶性特性,在抑制细胞膜脂质过氧化方面可能更具优势<sup>[14]</sup>。然而,过去的研究往往基于总体人群或特定类型观察对象进行分析,缺少对不同健康状态下的生理效应进行对比。

本研究明确了 IBIL 的卒中关联性具有显著的CKM 分期特征。在代谢状态相对良好的CKM 0-2 期人群,IBIL 水平在生理范围内与卒中风险呈稳定的负相关,支持其持续的抗氧化保护作用。然而,在已合并靶器官损害的CKM 3 期人群中,这种关系转变为独特的U 型曲线,阈值效应分析识别出约10.980 μmol/L 为风险转折点,超过此水平后 IBIL 与卒中风险呈正相关。这一模式创新性地提示,IBIL 的临床意义需结合个体的整体代谢健康状态进行解读。尽管胆红素能有效抑制脂质和脂蛋白的氧化过程,显著升高的胆红素水平也可能产生潜在毒性作用。有证据<sup>[15]</sup>表明,胆红素水平升高的受试者比低水平者具有更高的冠心病风险。可以推测:在CKM 早期阶段,相对完整的肝胆功能可能使 IBIL 得以有效发挥其抗脂质过氧化作用。随着疾病进展至CKM 3 期,常伴随的代谢紊乱与潜在的肝胆功能改变可能影响胆红素的代谢平衡。此时,显著升高的 IBIL 可能提示排泄受阻或血红素代谢异常,其潜在的细胞毒性或伴随的亚临床肝损伤影响抵消甚至逆转其保护效应,这与既往研究中高胆红素合并肝酶升高者心血管风险增加的现象有所呼应<sup>[16]</sup>。

本研究的结果表明,对于CKM 0-2 期患者,监测并维持适度的 IBIL 水平或许可作为综合预防策略的一部分。其次,对于CKM 3 期患者,研究警示应谨慎看待 IBIL 水平的升高,超过特定阈值(如10.980 μmol/L)时应视为风险增强的信号,需加强综合评估与监测。在临床决策时应综合考虑患者分期特征,避免对高分期患者简单套用低分期的 IBIL 解读标准。

当然,本研究存在一定局限:既往证据<sup>[17]</sup>表明性别差异对卒中的发病与发展存在一定影响,而本研究中女性样本比例较低,可能导致性别间分析效能不足;观察性设计无法完全排除混杂因素;缺乏

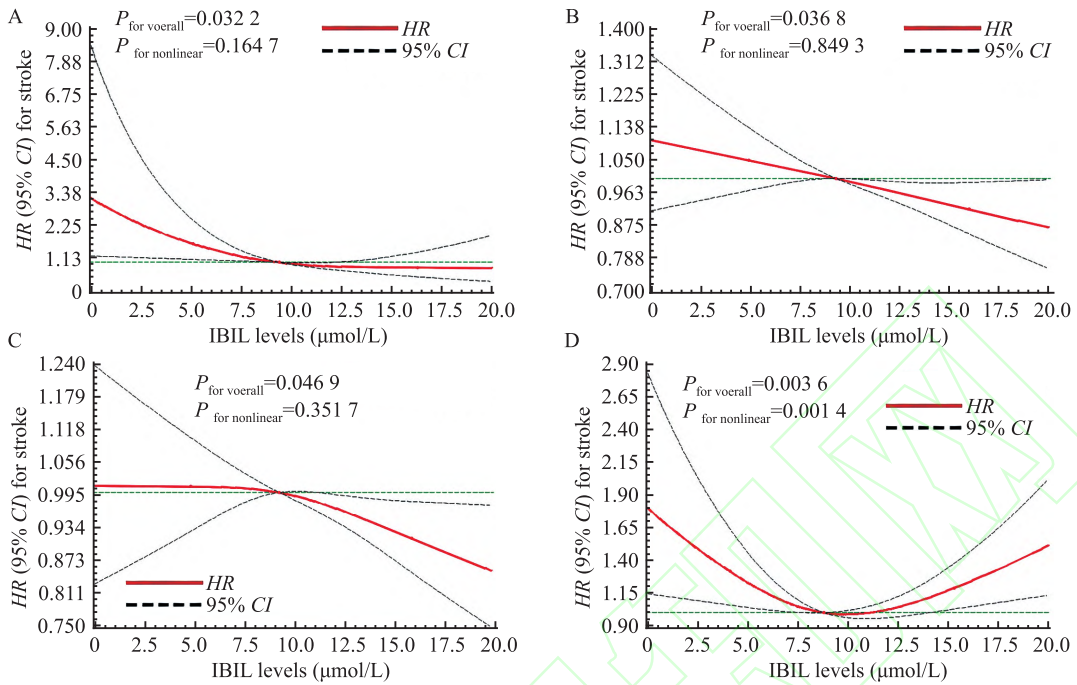


图3 CKM综合征0期(A)、1期(B)、2期(B)和3期(D)参与者IBIL水平与卒中风险的RCS曲线分析  
Fig. 3 RCS curves of the relationship between IBIL and stroke risk in participants with CKM syndrome stage 0 (A), stage 1 (B), stage 2 (C), and stage 3 (D)

表4 CKM综合征3期参与者的IBIL与卒中风险的阈值效应分析  
Tab. 4 Threshold effect analysis of IBIL and stroke risk in participants with CKM Stage 3

Model	HR (95% CI) per 1 μmol/L	P value
Linear effect	0.993 (0.970–1.017)	0.559 6
Nonlinear effect		
Turning point (μmol/L)	10.980	
< Turning point	0.976 (0.927–1.027)	0.348 6
≥ Turning point	1.057 (1.009–1.107)	0.002 0
P for Log-likelihood ratio	0.030 6	

重复测量数据以区分波动与趋势;未对卒中中进行分型探讨。未来需要更大规模、性别均衡的前瞻性队列,结合动态监测与卒中亚型数据加以验证,并借助基础研究进一步阐明IBIL在不同代谢背景下发挥双相作用的分子机制。

综上所述,本研究揭示了IBIL在CKM不同疾病阶段与卒中风险关联的异质性,强调了在代谢性疾病管理中实施分期评估和阈值管理的重要性。尽管存在局限,但该研究为将IBIL纳入CKM综合征的风险分层体系提供了关键依据,并为未来探索基于胆红素代谢路径的精准预防策略提供了参考。

参考文献

[1] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet Neurol, 2024, 23(10): 973-1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.

[2] Ndumele C E, Rangaswami J, Chow S L, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American heart association [J]. Circulation, 2023, 148(20): 1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.

[3] Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico S D, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis [J]. Clin Exp Med, 2018, 18(1): 119-24. doi:10.1007/s10238-017-0470-5.

[4] Chen Y, Zhao P, Fan W, et al. Relationship between serum indirect bilirubin levels and cardiovascular events and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients [J]. Ther Clin Risk Manag, 2022, 18: 1081-90. doi: 10.2147/TCRM.S386105.

[5] Chobanian A V, Bakris G L, Black H R, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.

[6] 中国老年2型糖尿病防治临床指南编写组,中国老年医学学会老年内分泌代谢分会,中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会,等. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中华内科杂志,2022,61(1):12-50. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20211027-00751.

[6] Clinical Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in the Elderly in China, Geriatric Endocrinology and Metabolism Branch of the Chinese Society of Geriatrics, Geriatric Endocrinology and Metabolism Branch of the Chinese Society of Geriatric Health Care Medicine, et al. Clinical guidelines for

- prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly in China (2022 edition)[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(1): 12-50. doi:10.3760/cma.j.cn112138-20211027-00751.
- [7] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-55. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [7] Joint Expert Committee for the Revision of the Chinese Lipid Management Guidelines. Chinese guidelines for lipid management (2023)[J]. *Chin J Cardiol*, 2023, 51(3): 221-55. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [8] Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(3): 497-507. doi:10.1093/ndt/gfw425.
- [9] Stevens P E, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [10] Yang X, Li J, Hu D, et al. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese population: the China-PAR project (prediction for ASCVD risk in China)[J]. *Circulation*, 2016, 134(19): 1430-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367.
- [11] Wang X, Wu D, Zhong P. Serum bilirubin and ischaemic stroke: a review of literature[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(2): 198-204. doi:10.1136/svn-2019-000289.
- [12] Creeden J F, Gordon D M, Stec D E, et al. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(2): E191-207. doi:10.1152/ajpendo.00405.2020.
- [13] Li C, Wu W, Song Y, et al. The nonlinear relationship between total bilirubin and coronary heart disease: a dose-response meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 761520. doi:10.3389/fcvm.2021.761520.
- [14] 王 潇,唐敏艳,周 杨,等. 生理浓度范围内血清总胆红素水平与脑卒中发病风险之间关系的剂量-反应 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(4): 393-8. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.04.013.
- [14] Wang X, Tang M Y, Zhou Y, et al. Association between serum total bilirubin in physiologic concentration and risk of stroke: dose-response meta-analysis[J]. *Chin Circ J*, 2021, 36(4): 393-8. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.04.013.
- [15] Zuo L, Huang J, Zhang H, et al. Dose-response association between bilirubin and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Angiology*, 2022, 73(10): 911-9. doi:10.1177/00033197211059693.
- [16] Troughton J A, Woodside J V, Young I S, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(1): 79-84. doi:10.1097/01.hjr.0000230097.81202.9f.
- [17] 翟华箏,陈露露,汪 凯,等. 真实世界急性缺血性卒中血管内治疗预后分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(2): 292-6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.021.
- [17] Zhai H Z, Chen L L, Wang K, et al. Analysis of the factors of acute ischemic stroke patients after endovascular treatment in the real world[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(2): 292-6. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.02.021.

## Association between serum indirect bilirubin and stroke risk in individuals with stages 0–3 cardiovascular-kidney-metabolic syndrome

Wu Chuanchang<sup>1</sup>, Chen Shuohua<sup>2</sup>, Zhang Zhenhua<sup>1</sup>, Wu Shouling<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical

University, Hefei 230601; <sup>2</sup> Department of Cardiology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000)

**Abstract Objective** To systematically evaluate the association between serum indirect bilirubin (IBIL) levels and the risk of stroke incidence in patients with cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome stages 0–3.

**Methods** A total of 48,301 participants with CKM syndrome stages 0–3 were included, during which 2,904 stroke events were recorded. A prospective cohort study design was employed. Cox proportional hazards regression models were used to analyze the relationship between IBIL and stroke risk, and restricted cubic spline (RCS) regression was applied to examine the dose-response relationship. Threshold effect analysis was conducted to identify potential inflection points in nonlinear relationships. **Results** Multivariable Cox regression analysis showed that in the overall population, each 1  $\mu\text{mol/L}$  increase in IBIL level was associated with approximately a 1.2% reduction in stroke risk ( $HR = 0.988$ , 95%  $CI$ : 0.979–0.996,  $P < 0.05$ ). A significant interaction was observed between IBIL and CKM stages in relation to stroke risk ( $P_{\text{interaction}} < 0.05$ ). In individuals with stages 0–2 of CKM syndrome, higher IBIL levels showed a significant inverse association with stroke risk ( $P_{\text{trend}} < 0.05$ ); however, no such association was observed in stage 3 patients. RCS regression and threshold effect analysis further revealed a nonlinear



网络出版时间： 网络出版地址：

# 1990—2021年中国2型糖尿病肾病发病与病死趋势分析

窦雪伟\*, 崔文飞\*, 牛 羚, 尹冰磊, 王瑾瑾

(河南中医药大学预防医学教研室, 郑州 450046)

**摘要** **目的** 分析1990—2021年间中国2型糖尿病肾病(DKD)的发病与病死的长期趋势。**方法** 通过Joinpoint回归模型分析标化发病率和标化病死率的平均年度变化百分比(AAPC),同时构建年龄-时期-队列(APC)模型,分析纵向年龄变化及时期、队列效应相对危险度(RR)值。**结果** 1990—2021年男性、女性2型DKD标化发病率总体呈上升趋势,AAPC分别为0.08%、0.36%;总人群与女性标化病死率呈下降趋势,AAPC分别为-0.61%、-1.03%,男性无统计学意义。APC模型显示,年龄效应,75~79岁为发病高峰期,女性的病死率呈升高趋势,男性的病死率在80~84岁后呈下降趋势;时期效应,女性2017—2021年2型DKD发病风险是2002—2006年的1.05倍,男性、女性2017—2021年2型DKD病死风险分别是2002—2006年的0.84和0.71倍;队列效应,出生于1967—1971年的男性和女性发病风险最高,出生于1952—1956年的男性和1912—1916年的女性病死风险最高。**结论** 1990—2021年中国2型DKD标化发病率呈上升趋势,标化病死率呈下降趋势。需加强2型DKD的健康行为宣传教育工作,积极开展早期筛查,减轻疾病负担。

**关键词** 2型糖尿病肾病;疾病负担;Joinpoint回归模型;年龄-时期-队列模型;发病率;病死率

**中图分类号** R 181.3;R 692

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2026)01-0176-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.01.027

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由炎症、纤维化、血流动力阻碍等因素引起的肾纤维化严重微血管并发症<sup>[1]</sup>。随着全球人口增加和老龄化,在全球范围内,由DKD导致的病死比例逐年攀升,其中,亚洲及东亚地区2型DKD疾病负担较为

严重<sup>[2]</sup>。据我国第七次全国人口普查,近40%的2型糖尿病患者合并DKD,且随社会经济的发展及饮食结构的改变,2型DKD的发病率日趋激增<sup>[3]</sup>。既往研究<sup>[4]</sup>显示,2型DKD是中国慢性肾脏疾病的主要负担,其中老年群体与男性为重点关注人群。目前相关研究均未考虑我国不同年龄、时期及出生队列对2型DKD发病与病死风险的影响。该研究基于全球疾病负担2021(global burden of disease, GBD2021)数据库,利用Joinpoint回归模型和年龄-时期-队列(age-period-cohort, APC)模型,分析1990—2021年中国2型DKD发病与病死历史变化情况,并探讨潜在影响因素,为整合有限基层医疗资源,提高慢性病的防控效果与卫生资源的

2025-09-11 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82104748);河南省科技攻关项目(编号:242102311282);河南中医药大学科研苗圃工程项目(编号:MP2024-37)

作者简介:窦雪伟,男,本科;

王瑾瑾,女,博士,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: wangjinjin@hactcm.edu.cn

\*对本文具有同等贡献

relationship between IBIL levels and stroke risk in stage 3 CKM patients ( $P_{\log\text{-likelihood ratio}} < 0.05$ ). When serum IBIL exceeded 10.980  $\mu\text{mol/L}$ , each 1  $\mu\text{mol/L}$  increase was associated with approximately 5.7% increase in stroke risk ( $HR = 1.057$ , 95%  $CI$ : 1.009–1.107,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The correlation between serum IBIL and stroke varies across different stages of CKM syndrome, showing a significant negative association in individuals at stages 0–2, while in stage 3 patients, it exhibits a threshold effect with an inflection point at 10.980  $\mu\text{mol/L}$ .

**Key words** indirect bilirubin; oxidative stress; cardiovascular diseases; stroke; cardiovascular-kidney-metabolic syndrome; prospective cohort study

**Fund program** Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2108085MH298)

**Corresponding author** Zhang Zhenhua, E-mail: zzh1974cn@163.com; Wu Shouling, E-mail: drwusl@163.com