

## 胆红素和心血管病相关性的研究进展

李倍<sup>1,2</sup> 任艳琴<sup>1,2</sup>

(1. 山西医科大学研究生学院, 山西 太原 030001; 2. 山西省汾阳医院(山西医药学院附属第一医院)心内科, 山西 汾阳 032200)

**【摘要】** 心血管疾病(CVD)是全球首要死因。胆红素作为血红蛋白代谢产物,传统上被认为具有肝毒性;然而近年研究发现,生理及轻度升高浓度的胆红素通过信号转导途径调控、免疫代谢调节等途径发挥心血管保护作用。血清胆红素水平与动脉粥样硬化、冠心病、心力衰竭和高血压等 CVD 发生发展密切相关。本文系统阐述了胆红素从传统肝毒性标志物向心血管保护因子认知转变的最新证据,并探讨其在 CVD 病理生理中的双重角色及治疗潜力,旨在为 CVD 的预防、诊断和治疗提供新视角。

**【关键词】** 胆红素;心血管疾病;细胞信号传递;生物标志物;治疗

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.12.013

### Bilirubin and Cardiovascular Disease

LI Bei<sup>1,2</sup>, REN Yanqin<sup>1,2</sup>

(1. Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Fenyang Hospital of Shanxi Province (The First Affiliated Hospital of Shanxi University of Medicine), Fenyang 032200, Shanxi, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide. Bilirubin, as a metabolic product of hemoglobin, has traditionally been regarded as hepatotoxic. However, recent studies have found that bilirubin at physiological and mildly elevated concentrations exerts cardiovascular protective effects through pathways such as signal transduction regulation and metabolic immune modulation. Higher serum bilirubin levels are associated with a reduced risk and slower progression of CVD, including atherosclerosis, coronary heart disease, heart failure, and hypertension. The latest data on the switch of bilirubin from an old biomarker of liver toxicity to a protective factor of the cardiovascular system are systematically reviewed in this article. Its dual role in pathophysiology and therapeutic potential for CVD are discussed, in order to provide a new viewpoint on the management of prevention, diagnosis, and treatment of CVD.

**【Keywords】** Bilirubin; Cardiovascular disease; Cell signaling; Biomarker; Therapeutic

鉴于中国居民不健康生活方式的普遍存在和具有心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 危险因素的人数持续增长, CVD 的发病率呈现显著上升趋势<sup>[1]</sup>。胆红素作为一种由血红素代谢产生的四吡咯类化合物,传统上被视为肝功能异常标志物,尽管早期研究将其视为具有健康风险的代谢废物,但近年来的研究<sup>[2-3]</sup>发现,生理及轻度升高浓度的胆红素通过信号转导途径调控、免疫代谢调节等途径对 CVD 及代谢性疾病(如糖尿病、肥胖)具有保护效应。鉴于上述机制,血清胆红素水平与 CVD 的发生发展及预后密切相关。因此,本文深入探讨胆红素和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、冠心病(coronary heart disease, CHD)、心力衰竭(heart failure, HF)、高血压

等 CVD 之间的关联和治疗潜力,证明胆红素从传统肝毒性标志物向心血管保护因子认知转变,以期对 CVD 的预防、危险分层和新型治疗策略提供新的视角和思路。

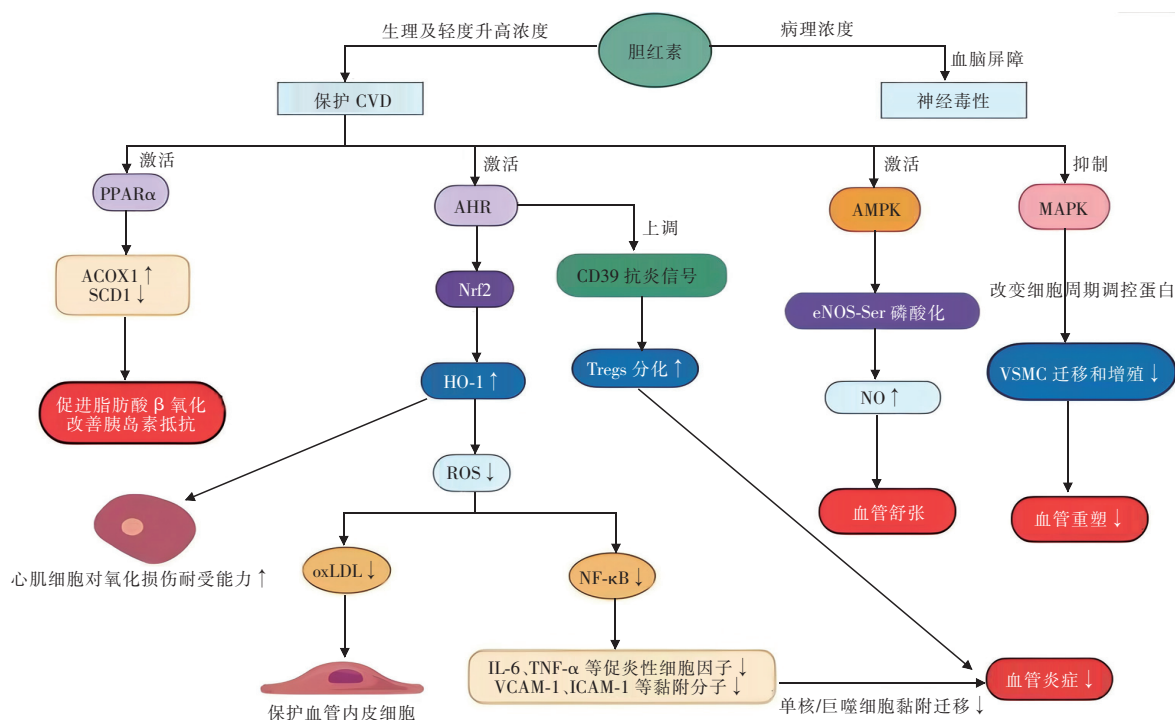
#### 1 胆红素在 CVD 中的病理生理机制

##### 1.1 胆红素双重角色:从保护因子到潜在毒素

生理及轻度升高浓度的胆红素作为一种激素样物质<sup>[4]</sup>,通过激活芳烃受体和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 等调控下游基因转录和细胞信号传递,发挥 CVD 保护作用(图 1)。在胆红素免疫代谢调控中,血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)-1 作为重要的调节因子,在低氧、炎症反应、氧化应激、缺血-再灌注损伤和休克等应激状态下调控胆红素的生成,因此被认为

是潜在的治疗靶点<sup>[5]</sup>。而病理性升高的胆红素会通过血脑屏障对机体产生神经毒性作用<sup>[6]</sup>。因而,在临

床实践中要注意血清胆红素从保护因子到潜在毒素的浓度变化范围。



注:PPAR $\alpha$ , 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ ; ACOX1, 酰基辅酶 A 氧化酶 1; SCD1 硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1; AHR, 芳烃受体; Nrf2, 核转录因子红系 2 相关因子 2; HO-1, 血红素加氧酶-1; ROS, 活性氧类; oxLDL, 氧化型低密度脂蛋白; NF- $\kappa$ B, 核因子  $\kappa$ B; IL-6, 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; VCAM-1, 血管细胞黏附分子-1; ICAM-1, 细胞间黏附分子 1; CD39, 外核苷三磷酸二磷酸水解酶 1; Tregs, 调节性 T 细胞; AMPK, AMP 活化的蛋白质激酶; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; Ser, 丝氨酸; MAPK, 丝裂原激活的蛋白激酶; VSMC, 血管平滑肌细胞。

图 1 胆红素介导心血管保护的作用机制

## 1.2 胆红素介导心血管保护的作用机制

### 1.2.1 抗氧化与抗炎效应

胆红素作为内源性芳烃受体激动剂<sup>[7-8]</sup>, 通过激活抗氧化防御转录因子(核转录因子红系 2 相关因子 2), 显著上调 HO-1 的表达, 不仅有效清除活性氧类, 减少低密度脂蛋白的氧化修饰, 还能提高心肌细胞对氧化损伤的耐受能力<sup>[9]</sup>。此外, 随着活性氧类水平的降低抑制了核因子  $\kappa$ B 的激活, 导致下游促炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-6)和黏附分子(如血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子 1)的表达下调, 从而抑制单核/巨噬细胞向血管壁的黏附与迁移, 有效缓解血管炎症<sup>[10]</sup>。同时, 芳烃受体的激活还促进 CD39 介导的抗炎信号转导途径, 增强调节性 T 细胞的分化, 减轻血管炎症环境<sup>[11]</sup>。

### 1.2.2 改善血管张力

胆红素激活 AMP 活化的蛋白质激酶, 促进内皮型一氧化氮合酶磷酸化, 增加内源性 NO 的生物利用度和促进血管舒张, 有助于降低血压并改善内皮细胞功能<sup>[12]</sup>。

### 1.2.3 抑制血管重塑

胆红素通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶信号转

导途径, 干扰细胞周期调控蛋白的表达, 进而抑制血管平滑肌细胞的迁移增殖<sup>[13]</sup>, 有效限制病理性血管重塑和延缓 AS 斑块进展。

### 1.2.4 调节脂质代谢

胆红素直接与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  结合增加转录活性, 调控脂肪酸  $\beta$  氧化关键酶(如酰基辅酶 A 氧化酶 1)和脂肪从头合成相关酶(如硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1)的表达, 驱动脂肪燃烧和改善胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>, 有利于降低血脂异常和糖尿病等 CVD 高危因素的风险。

## 2 胆红素与各类 CVD 的相关性

### 2.1 胆红素与 AS

血管内皮功能损伤是 AS 的病理基础, 脂质积聚和慢性炎症是 AS 发生的主要环节。动物实验发现胆红素缺乏(胆绿素还原酶, *Bvra* 基因敲除)容易出现高脂血症及 AS 斑块不稳定, 表明其在脂质代谢方面有调控作用<sup>[15]</sup>。临床研究<sup>[16]</sup>也印证了胆红素的保护作用, 即 AS 患者的血清胆红素及总抗氧化状态显著低于健康对照人群, 并与超敏 C 反应蛋白等炎症标志物呈负相关; 同时, 在高胆红素水平相关性分析的一项

横断面研究<sup>[17]</sup>中纳入了 4 290 例受试者,结果提示较高的胆红素水平患者发生颈动脉或股动脉 AS 的风险降低 35%~45%;而且在 2 型糖尿病患者中,即使胆红素水平处于正常范围内,其较高的胆红素水平仍和下肢血管 AS 风险降低独立相关<sup>[18]</sup>。因此,血清胆红素可作为 AS 的保护因子,通过适度升高血清胆红素水平作为可能干预 AS 的一种途径。

## 2.2 胆红素与 CHD

### 2.2.1 胆红素与 CHD 风险

较高的胆红素水平与 CHD 风险降低显著相关。冠状动脉慢血流作为冠状动脉 AS 的早期表现形式,冠状动脉慢血流患者的血清胆红素水平对 CHD 发病具有预测价值<sup>[19]</sup>。一项纳入 316 375 例受试者的荟萃分析<sup>[20]</sup>显示,胆红素水平升高可使首次心肌梗死(myocardial infarction, MI)风险降低 22%,且血清胆红素每增加 2  $\mu\text{mol/L}$ ,首次 MI 的相对风险降低 2.7% (95% CI 1.3%~4.1%,  $P < 0.001$ )。另一项涉及 170 209 例参与者的荟萃分析<sup>[21]</sup>进一步表明,与低胆红素水平相比,高胆红素水平对 CHD 风险具有保护作用,且二者呈 U 型剂量-反应关系。Zuo 等<sup>[22]</sup>对 12 项前瞻性研究(368 567 例受试者)的分析也支持这一结论。基于上述分析,胆红素可作为独立于传统 CHD 危险因素的新型生物标志物,其 U 型关系提示胆红素存在最佳保护浓度范围,过低或过高胆红素水平的保护效应可能减弱。

### 2.2.2 胆红素与 CHD 预后

总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平是 MI 患者预后的重要预测指标。通过对 881 例老年 MI 患者进行至少 2 年的随访,发现较低胆红素水平的患者主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率最高,即使调整年龄、性别、体重指数、吸烟状况、NYHA 心功能分级和治疗方案等因素,这种相关性仍显著存在<sup>[23]</sup>。对 10 236 例择期行经皮冠状动脉介入治疗的 MI 患者术前数据进行分析,发现胆红素水平升高与长期随访中 MACE 风险降低独立相关,这一发现进一步支持了先前的观点<sup>[24]</sup>。并且 TBIL 已被证明可为接受经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者提供个体化危险分层<sup>[25]</sup>,亦能为非 ST 段抬高型心肌梗死患者独立预测其不良预后<sup>[26]</sup>。

### 2.2.3 胆红素亚型的作用争议

哪种胆红素亚型发挥主导作用尚无一致的定论。有研究<sup>[27]</sup>发现直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)以剂量-反应方式独立预测 CHD 的发生,而 TBIL 和间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)与 CHD 呈 U 型关联,

表明 TBIL 在正常范围内对 CHD 的潜在保护作用主要源于 IBIL 水平的轻至中度升高。而 Xu 等<sup>[28]</sup>对 533 例急性冠脉综合征患者随访 2.4 年发现, TBIL 和 DBIL 与 MACE 风险增加相关,而 IBIL 未见显著关联,且 DBIL 的预后价值优于 TBIL 或 IBIL。上述矛盾结论的本质可能与研究人群疾病状态异质性相关:在急性冠脉综合征或急性缺血时肝淤血会导致 DBIL 升高,这种升高反映肝功能异常而非胆红素本身的保护作用,而稳定性 CHD 患者的数据可能更接近胆红素生理效应。因此,关于胆红素亚型作用的争议源于 DBIL 的双重角色:生理状态下 DBIL 轻度升高是胆红素代谢通路激活的伴随现象,胆红素对心血管的保护作用主要由 IBIL 介导;而病理状态下 DBIL 显著升高更多提示肝损伤或肝淤血,成为心肝综合证的生物标志物。

综上所述,生理及轻度升高的胆红素浓度与 CHD 的发生及临床预后呈负相关,检测胆红素浓度对评估 CHD 的病情程度及预后具有临床价值,但其最佳保护浓度、亚型作用的确定仍需进一步深入研究。

## 2.3 胆红素与 HF

HF 是指心脏结构或功能异常导致心室充盈和/或射血功能受损,造成器官灌注不足与循环淤血。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者胆红素升高可能是由于肝淤血、血流灌注减少造成肝细胞损伤和代谢异常,提示血清胆红素短期内大幅度升高是 HF 病情加重的预警信号<sup>[29]</sup>,但也间接揭示了机体保护性应激系统的激活。HO/CO-胆红素系统是胆红素心肌保护假说的重要理论基础<sup>[30]</sup>,该系统通过上调 HO 及其代谢产物(如 CO 和胆红素)的水平,激活内源性保护系统,降低外周血管阻力、减轻心肌耗氧量和增加射血分数而减少 HF 的发生。一项老年 CHF 队列研究<sup>[31]</sup>表明,随着 HF 病情加重,胆红素水平呈现逐渐升高的趋势,超敏 C 反应蛋白、N 末端脑钠肽前体水平与胆红素水平呈明显正相关,提示动态监测老年 CHF 患者血清胆红素水平变化,具有预防心脏事件、改善预后的价值。血清胆红素还可以预测急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者的预后。Shiomura 等<sup>[32]</sup>证实胆红素是 AHF 患者 180 d 内发生心源性死亡的独立预测因素( $HR = 3.74$ , 95% CI 1.39~10.05,  $P < 0.001$ ),在收缩压 $< 100$  mmHg(1 mmHg=0.133 3 kPa)的患者中预测价值更高。此外,白蛋白-胆红素评分可作为 HF 患者心血管死亡和全因死亡的独立危险因素<sup>[33]</sup>。该评分容易获得,且不受肾功能影响,因而胆红素在 HF 合并肾功能不全患者中可以作为 N 末端脑钠肽前体的有效补充。综上,胆红素在 HF 中具有双刃剑的作用:既是反映疾病严重程度的病理指标,又

参与内源性心脏保护。胆红素可以预测 HF 的远期风险,改善患者预后。所以在临床实践中对血清胆红素进行检测,评价 HF 的严重程度及预后有重要意义。

#### 2.4 胆红素与高血压

高血压的发病机制涉及氧化应激、炎症、肾素-血管紧张素-醛固酮系统及神经-免疫等多重因素的相互作用。循环胆红素水平的增加能够减轻血管紧张素 II 引起的高血压并改善肾脏血流动力学状态<sup>[34]</sup>。临床证据表明,血清胆红素水平与高血压发生呈明显的负相关。一项横断面研究<sup>[35]</sup>发现,高血压女性的 TBIL 水平较正常血压女性明显下降。徐美林等<sup>[36]</sup>对老年人群的研究发现随着血压级别的升高,血清 TBIL 水平呈现下降趋势。英国一项对 467 519 例人群的横断面研究<sup>[3]</sup>发现,与胆红素的正常低值相比,胆红素轻度升高的男性和女性收缩压  $\geq 130$  mmHg 的概率分别降低了 13% (99% CI 8% ~ 18%) 和 11% (99% CI 4% ~ 17%)。在国内一项前瞻性随访调查<sup>[37]</sup>中发现,较高水平的 TBIL 和 IBIL 是高血压的危险因素,当 DBIL 增多时会产生相反的影响。最新研究<sup>[38]</sup>表明,胆红素血脂综合指数不仅是高血压的危险因素,还与高血压的发生呈正相关,这说明血脂异常带来的致病作用远大于胆红素的保护作用。以上研究表明血清胆红素浓度可作为评估高血压发病风险的潜在生物标志物,较高的胆红素有利于降低高血压发生的可能。

### 3 胆红素调节代谢在 CVD 中的干预方法

生理及轻度升高浓度的胆红素具有心血管保护作用,但病理性升高可致心肌细胞损伤。最新研究<sup>[39]</sup>发现,胆红素可作为心血管-肾脏-代谢 (cardiovascular-kidney-metabolic, CKM) 综合征的生物标志物,因此,我们通过 AHA<sup>[40]</sup>提出的 CKM 综合征分期来探讨胆红素调节代谢在 CVD 中的干预方法。

#### 3.1 CKM 综合征分期

按照有无代谢异常,是否合并代谢危险因素、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 和/或 CVD,将 CKM 综合征分为 5 期:0 期 (无 CKM 危险因素期),患者无超重/肥胖、高血压、糖尿病、CKD 及任何亚临床/临床 CVD 迹象;1 期 (早期危险因素存在期),患者表现为超重/肥胖或脂肪组织功能异常,但无其他代谢性危险因素或 CKD;2 期 (明确代谢性危险因素期),患者存在如高甘油三酯血症、高血压、糖尿病等代谢性危险因素或已确诊的 CKD;3 期 (亚临床 CVD 合并期),在 CKM 2 期基础上,合并亚临床 CVD (亚临床动脉粥样硬化性心血管疾病或亚临床 HF);4 期 (临床 CVD 合并期),在 CKM 2 期基础上,合并临床 CVD,其中 4a 期患者无肾衰竭,而 4b 期合并肾衰竭<sup>[40-41]</sup>。

### 3.2 CKM 角度下胆红素在 CVD 中的代谢调节

#### 3.2.1 CKM 0~1 期

该阶段生理浓度较高的胆红素可发挥重要的心血管保护作用,患者可通过规律运动、植物多酚类物质摄入等生活方式干预<sup>[42-43]</sup>增强 HO-1 活性来适度提高生理性胆红素水平,并控制体重改善肥胖。

#### 3.2.2 CKM 2 期

随着疾病进展至 CKM 2 期及以上,机体代谢紊乱、氧化应激加剧会导致胆红素内源性保护功能受损,胆红素水平相对不足。该阶段胆红素调控需在控制血糖、血压和血脂异常等代谢性危险因素的同时,选择具有 HO-1 诱导作用的他汀类药物,其不会显著影响循环中的胆红素浓度<sup>[12]</sup>。此外,胆红素衍生纳米粒子在缺血-再灌注损伤疾病中展现出显著的抗炎、抗氧化和免疫调节活性,未来具有潜在治疗价值<sup>[44]</sup>。

#### 3.2.3 CKM 3~4 期

患者因 CVD 导致肝肾功能异常,如 CHF 会导致胆红素大幅度升高。该阶段应综合考虑病情,谨慎调节胆红素代谢水平,避免胆红素病理性显著升高对机体产生毒性作用,尤其是合并黄疸的患者。故而应避免直接刺激 HO-1 导致胆红素过度累积,优先使用钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂等阻止 CKM 进展<sup>[41]</sup>。对于需要冠状动脉血运重建的患者来讲,未来胆红素在药物洗脱支架涂层的应用可能减少支架植入后的局部炎症反应及支架再狭窄的发生。

### 3.3 遗传与药理学调控

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1) 是胆红素代谢 (葡萄糖醛酸化) 的关键酶,抑制其活性可提高血清胆红素水平,Gilbert 综合征是由于 UGT1A1 基因突变导致的轻度非结合性高胆红素血症,流行病学研究<sup>[45-46]</sup>显示这类人群的 CVD 和代谢性疾病风险显著降低。这一现象为开发选择性 UGT1A1 抑制剂提供了理论依据。研究<sup>[39]</sup>发现奶蓿草含有抑制 UGT1A1 的活性成分水飞蓟素,其对再灌注诱导的 MI 具有保护作用。

### 4 小结与展望

血清胆红素通过信号转导途径调控、免疫代谢调节等途径在 AS、CHD、HF 和高血压等 CVD 中扮演重要角色。胆红素不仅是 CVD 发病风险的独立预测因子,还与疾病严重程度及预后密切相关。生理及轻度升高的胆红素水平可发挥心血管保护作用,而显著性升高常是病理风险的标志。考虑到胆红素测定的技术简便、费用低廉,应考虑将其整合纳入传统的心血管危险分层模型中,提高危险分层的精度;未来应设法开发出具有临床指导意义的胆红素浓度决策界限,

研究安全可行的干预措施,将胆红素的心血管保护作用转化为现实中的获益。

### 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.
- [2] Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: the yellow hormone? [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1485-1490.
- [3] Seyed Khoei N, Wagner KH, Sedlmeier AM, et al. Bilirubin as an indicator of cardiometabolic health: a cross-sectional analysis in the UK Biobank [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 54.
- [4] Vitek L. Bilirubin as a signaling molecule [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(4): 1335-1351.
- [5] Ryter SW. Heme oxygenase-1: an anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 555.
- [6] Nocentini A, Bonardi A, Pratesi S, et al. Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 487-501.
- [7] Bock KW. Human AHR functions in vascular tissue: pro- and anti-inflammatory responses of AHR agonists in atherosclerosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159: 116-120.
- [8] Alonso-Piñeiro JA, Gonzalez-Rovira A, Sánchez-Gomar I, et al. Nrf2 and heme oxygenase-1 involvement in atherosclerosis related oxidative stress [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1463.
- [9] Padda I, Sethi Y, Das M, et al. Heme oxygenase-1, cardiac senescence, and myocardial infarction: a critical review of the triptych [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, Jun 28. DOI: 10.1007/s10557-024-07590-0.
- [10] Vogel ME, Idelman G, Konanah ES, et al. Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by inhibiting endothelial VCAM-1 and ICAM-1 signaling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004820.
- [11] Longhi MS, Vuerich M, Kalbasi A, et al. Bilirubin suppresses Th17 immunity in colitis by upregulating CD39 [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(9): e92791.
- [12] Vitek L, Hinds TD Jr, Stec DE, et al. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium [J]. *Trends Mol Med*, 2023, 29(4): 315-328.
- [13] Ollinger R, Bilban M, Erat A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Circulation*, 2005, 112(7): 1030-1039.
- [14] Lee WH, Kipp ZA, Pauss SN, et al. Heme oxygenase, biliverdin reductase, and bilirubin pathways regulate oxidative stress and insulin resistance: a focus on diabetes and therapeutics [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2025, 139(2): 171-198.
- [15] Chen W, Tumanov S, Stanley CP, et al. Destabilization of atherosclerotic plaque by bilirubin deficiency [J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): 812-827.
- [16] Vitek L, Jirůsková A, Malíková I, et al. Serum bilirubin and markers of oxidative stress and inflammation in a healthy population and in patients with various forms of atherosclerosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2118.
- [17] Su Q, Chen H, Du S, et al. Association between serum bilirubin, lipid levels, and prevalence of femoral and carotid atherosclerosis: a population-based cross-sectional study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(1): 136-145.
- [18] Zhao CC, Wang JW, Chen MY, et al. High-normal serum bilirubin decreased the risk of lower limb atherosclerosis in type 2 diabetes: a real-world study [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 105.
- [19] 张雪鹤, 刘芬, 胡恺轩, 等. 血清总胆红素水平与慢血流患者冠心病发病风险的相关性研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(3): 240-245.
- [20] Yao ME, Su MY, Huang Y, et al. Physiologically increased total bilirubin is associated with reduced risk of first myocardial infarction: a meta-analysis and dose-response analysis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(4): 1016-1026.
- [21] 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*, 2022, 8: 761520.
- [22] 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): 911-919.
- [23] Nilsen DWT, Myhre PL, Solheim S, et al. Total bilirubin yields prognostic information following a myocardial infarction in the elderly [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6): 1157.
- [24] Li Y, Li DB, Zhao LD, et al. Effects of bilirubin on perioperative myocardial infarction and its long-term prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(6): 1775-1786.
- [25] Zhao X, Wang Y, Liu C, et al. Prognostic value of total bilirubin in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 615254.
- [26] Yang Y, Wang J, Wai Si Ding AJGL, et al. Serum total bilirubin and long-term prognosis of patients with new-onset non-ST elevation myocardial infarction: a cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 165.
- [27] Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort [J]. *Ann Med*, 2018, 50(1): 16-25.
- [28] Xu C, Dong M, Deng Y, et al. Relation of direct, indirect, and total bilirubin to adverse long-term outcomes among patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(8): 1244-1248.
- [29] 金书媛, 李建国. 心肝综合征的研究现状 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(22): 4135-4138.
- [30] 何凯, 张伦碧. 血清胆红素在慢性心力衰竭的研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(19): 2984-2987.
- [31] 蔡志杰, 陈培峰, 薛君, 等. 老年慢性心力衰竭患者胆红素与 hs-CRP 和 NT-proBNP 的相关性分析 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2022, 39(1): 1-2.
- [32] Shiomura R, Kobayashi N, Shirakabe A, et al. Systolic blood pressure and cardiac mortality related to serum total bilirubin levels at admission in patients with acute heart failure [J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1): 69-75.
- [33] Jurkiewicz M, Szczurek-Wasilewicz W, Skrzypek M, et al. Albumin-bilirubin (ALBI) score predicts long-term survival in elderly patients with decompensated heart failure [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(3): 808.
- [34] Arthur G, Wasson AR, Straughan RE, et al. The role of renal medullary bilirubin and biliverdin reductase in angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2025, 38(4): 240-247.
- [35] He Z, Zhang S, Thio C, et al. Serum total bilirubin and new-onset hypertension in perimenopausal women: a cross-sectional study [J]. *Menopause*, 2022, 29(8): 944-951.
- [36] 徐美林, 陈欣. 老年高血压患者血清总胆红素及肝酶与血压的相关性 [J]. *慢性病学杂志*, 2023, 24(10): 1458-1461.
- [37] Tang C, Jiang H, Zhao B, et al. The association between bilirubin and hypertension among a Chinese ageing cohort: a prospective follow-up study [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 108.
- [38] 张玉, 高颖, 李艳鹏, 等. 胆红素血脂综合指数预测原发性高血压发病风险的模型建立与评估 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(8): 977-982.
- [39] Kipp ZA, Badmus OO, Stec DE, et al. Bilirubin bioconversion to urobilin in the gut-liver-kidney axis: a biomarker for insulin resistance in the cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome [J]. *Metabolism*, 2025, 163: 156081.
- [40] Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 148(20): 1606-1635.
- [41] 殷钰喆, 李喆, 吴永健. 心血管-肾脏-代谢综合征视角下动脉粥样硬化性心血管疾病的管理策略 [J]. *心血管病学进展*, 2025, 46(4): 289-293.
- [42] Thomas DT, DelCimmino NR, Flack KD, et al. Reactive oxygen species (ROS) and antioxidants as immunomodulators in exercise: implications for heme oxygenase and bilirubin [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 179.
- [43] Stec DE, Hinds TD Jr. Natural product heme oxygenase inducers as treatment for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9493.
- [44] Cui Y, Wu C, Li L, et al. Toward nanotechnology-enabled application of bilirubin in the treatment and diagnosis of various civilization diseases [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100658.
- [45] Xiang GQ, Sun FR, Wang BY. [Gilbert's syndrome: hyperbilirubinemia enemy or friend] [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, 29(10): 1024-1027.
- [46] Vitek L, Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 1049-1055.

收稿日期: 2025-06-06