

引用本文:刘文静,李元芹,嵇桂娟,等.血清总胆红素与支气管扩张症急性加重期严重程度相关性分析[J].安徽医药,2022,26(6):1133-1136.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.016.

◇临床医学◇



血清总胆红素与支气管扩张症急性加重期严重程度的相关性分析

刘文静,李元芹,嵇桂娟,张毛为,孙宜田,朱洁晨,陈碧

作者单位:徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科,江苏 徐州 221000

通信作者:陈碧,男,副主任医师,硕士生导师,研究方向为支气管扩张,Email:chenbi207@126.com

基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才项目(WSN-081)

摘要: **目的** 探讨血清总胆红素水平与支气管扩张症急性加重期严重程度相关性。**方法** 回顾性收集2017年3月至2020年5月在徐州医科大学附属医院住院治疗的支气管扩张症病人481例,纳入符合入组条件的191例。收集入组病人血清总胆红素、改良英国MRC呼吸困难指数(mMRC)评分和影像学肺叶受累及程度,用Spearman相关性分析,分析总胆红素和mMRC评分及肺叶受累及程度的相关性。根据支气管扩张严重指数(BSI)将入组的病人分为轻度组、中度组、重度组。用Pearson相关性分析,分析白细胞、C反应蛋白(CRP)、胆红素、BSI评分之间的相关性。用多重线性回归分析法分析BSI评分的影响因素。**结果** 胆红素水平和mMRC评分及肺叶受累及程度均呈负相关($P<0.05$)。轻、中、重度组的BSI评分分别为 (2.25 ± 1.23) 分、 (6.13 ± 1.12) 分、 (11.77 ± 2.45) 分($P<0.05$)。支气管扩张严重程度越高,BSI评分越高。三组的胆红素水平分别为 $(12.60\pm 3.90)\mu\text{mol/L}$ 、 $(8.3\pm 2.0)\mu\text{mol/L}$ 、 $(7.48\pm 2.78)\mu\text{mol/L}$ ($P<0.05$)。随着支气管扩张严重程度的加重,胆红素水平逐渐降低;三组白细胞水平分别为 $(6.36\pm 2.77)\times 10^9/\text{L}$ 、 $(7.85\pm 2.70)\times 10^9/\text{L}$ 、 $(8.76\pm 3.87)\times 10^9/\text{L}$ ($P<0.05$);CRP水平分别为 $(8.56\pm 3.23)\text{mg/L}$ 、 $(36.55\pm 6.64)\text{mg/L}$ 、 $(52.81\pm 6.46)\text{mg/L}$ ($P<0.05$)。随着支气管扩张疾病严重程度的加重,白细胞、CRP升高。血清总胆红素水平与BSI评分、白细胞、CRP呈负相关($P<0.05$)。BSI水平与白细胞、CRP呈正相关($P<0.05$)。多重线性回归分析显示白细胞、CRP、血清总胆红素均是BSI的影响因素(均 $P<0.05$)。**结论** 血清总胆红素与支气管扩张症急性加重期严重程度呈负相关,可以预测支气管扩张症急性加重期的病情严重程度。

关键词: 支气管扩张症; 胆红素; 白细胞计数; C反应蛋白; 支气管扩张严重指数

Correlation analysis of serum bilirubin and severity of acute exacerbation of bronchiectasis

LIU Wenjing, LI Yuanqin, JI Guijuan, ZHANG Maowei, SUN Yitian, ZHU Jiechen, CHEN Bi

Author Affiliation: Department of Respiratory and Critical Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum bilirubin level and the severity of acute exacerbation of bronchiectasis. **Methods** The medical records of 481 patients with bronchiectasis admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2017 to May 2020 were retrospectively reviewed. According to inclusion and exclusion criteria, a total of 191 patients were included in this study. Total serum bilirubin levels, the Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale, and the extent of lung involvement on chest CT were assessed. The correlations between total serum bilirubin, mMRC and CT images were analyzed by Spearman correlation. According to the severity index of bronchiectasis (BSI), the patients were divided into mild group, moderate group and severe group. The correlations between white blood cell (WBC) count, CRP, bilirubin, and BSI scores were analyzed by Pearson correlation. Factors associated with BSI score were analyzed by multivariate linear regression analysis. **Results** Serum bilirubin level was negatively correlated with mMRC score and number of lung lobes affected with bronchiectasis ($P<0.05$). BSI scores in mild, moderate and severe groups were (2.25 ± 1.23) , (6.13 ± 1.12) and (11.77 ± 2.45) , respectively. The higher the severity of bronchiectasis, the higher the BSI scores were. In patients with bronchiectasis, a gradual decline in serum bilirubin levels was determined from the mild to the severe group [mild group: $(12.60\pm 3.90)\mu\text{mol/L}$; moderate group: $(8.3\pm 2.0)\mu\text{mol/L}$; severe group: $(7.48\pm 2.78)\mu\text{mol/L}$]. The leukocyte levels of the three groups were $(6.36\pm 2.77)\times 10^9/\text{L}$, $(7.85\pm 2.70)\times 10^9/\text{L}$ and $(8.76\pm 3.87)\times 10^9/\text{L}$, respectively ($P<0.05$). CRP levels were $(8.56\pm 3.23)\text{mg/L}$, $(36.55\pm 6.64)\text{mg/L}$, $(52.81\pm 6.46)\text{mg/L}$ ($P<0.05$), respectively. With the increase of bronchiectasis severity higher WBC count and CRP levels were observed. Serum bilirubin level was negatively correlated with BSI score, WBC and CRP ($P<0.05$). BSI level was positively correlated with WBC and CRP ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that WBC, CRP and serum bilirubin were all influencing factors of BSI (all $P<0.05$). **Conclusion** Serum bilirubin was negatively corre-

lated with the the severity of acute exacerbation of bronchiectasis and can predict the severity of bronchiectasis.

Key words: Bronchiectasis; Bilirubin; Leukocyte count; C-reactive protein; Bronchiectasis severity index

支气管扩张症是呼吸系统一种常见的反复发生化脓性感染的慢性炎症性疾病^[1-3],由于反复感染,特别是广泛的支气管扩张可严重损害病人肺组织和功能,造成巨大的经济负担。支气管扩张症一直是我国的常见病,致残率、致死率高,且病程中常常出现急性加重,严重影响病人的预后及生活质量。因此对支气管扩张症急性加重期病情严重程度进行预测且对支气管扩张症急性加重程度进行评估,早期干预尤为重要。支气管扩张严重程度指数(BSI)^[4-7]是目前临床上常用的支气管扩张症严重程度评价系统,但是BSI评分有8个变量,且每一个变量又进行了不同的分层,计算相对复杂,临床可操作性不强。

胆红素是血红素的代谢产物之一,近年来发现,胆红素是一种内源性抗氧化剂。生理范围内胆红素水平的轻度升高,可以降低许多氧化应激相关疾病的风险。既往有研究发现,在肺炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病中^[8-14],由于炎症和氧化应激反应的存在,胆红素水平是降低的,且与呼吸系统疾病的预后独立相关。关于胆红素能否作为支气管扩张症病情严重程度评价指标相关研究较少,本研究旨在探讨血清总胆红素水平与支气管扩张症急性加重期严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2017年3月至2020年5月在徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科住院治疗的支气管扩张症急性加重期病人481例。按照下述入组和排除标准,最终191例入组,其中男性75例,女性116例,年龄(59±13)岁,范围为17~86岁。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。纳入标准:(1)符合中华医学会《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[1]的诊断标准;(2)符合支气管扩张症急性加重:至少一种症状加重(痰量增加或脓性痰、呼吸困难加重、咳嗽增加、肺功能下降、疲劳乏力加重)或出现新症状(发热、胸膜炎、咯血、需要抗菌药物治疗)。排除标准:(1)临床资料不全;(2)合并COPD、哮喘、肺炎、肺纤维化,肺结核继发支气管扩张症;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并肝胆胰等疾病。

1.2 资料收集及指标计算 收集包括年龄、性别、身高、体重、肺功能、既往两年住院情况、既往12个月急性加重次数、改良英国MRC呼吸困难指数

(mMRC)、细菌定植情况、胸部CT累及叶段数。收集入院后第1个24 h内血常规、C反应蛋白(CRP)、血清总胆红素。

BSI评分共8个变量^[4]:年龄、体质质量指数(BMI)、第1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV₁%pred)、既往两年住院情况、既往12个月急性加重次数、mMRC评分、细菌定植情况、影像学表现8个变量,每个变量中针对不同分层的分值不同,总分21分,根据总得分将支气管扩张症分为3级:0~4分为轻度,5~8分为中度,≥9分为重度。评分越高,病情越重,危险度分层越高。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行分析。正态计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较为成组 t 检验或校正 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;偏态计量资料以中位数(下、上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较为秩检验。计数资料以例数或率表示,组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。此外,变量间的相关性采用Spearman或Pearson相关性分析,影响因素分析采用多重线性回归(全子集法)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 191例病人的基本临床资料 191例病人的基本临床资料见表1。在男女性别间,仅吸烟情况和过去两年住院率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血清总胆红素水平和mMRC评分及影像学累及肺叶数之间的相关性 Spearman相关性分析显示,总胆红素水平和mMRC评分呈负相关($r = -0.25$, $P = 0.03$),胆红素水平与病变肺叶段数呈负相关($r = -0.26$, $P = 0.03$)。

2.3 不同疾病严重程度病人之间的BSI水平比较 根据BSI评分分为轻度组、中度组、重度组,三组BSI评分分别为(2.25±1.23)分、(6.13±1.12)分、(11.77±2.45)分($F = 86.25$, $P < 0.001$),严重程度越高,BSI评分越高。

2.4 不同疾病严重程度病人的白细胞水平比较 轻、中、重度组的白细胞水平分别为(6.36±2.77)×10⁹/L、(7.85±2.70)×10⁹/L、(8.76±3.87)×10⁹/L($F = 9.48$, $P < 0.001$),白细胞水平随着严重程度的加重而增高。

2.5 不同疾病严重程度病人的CRP水平比较 三组的CRP水平分别为(8.56±3.23) mg/L、(36.55±6.64) mg/L、(52.81±6.46) mg/L($F = 15.62$, $P < 0.001$),CRP水平随着疾病严重程度的加重而逐渐升高。

表1 支气管扩张症急性加重期病人191例的基本临床资料

特征	所有样本(N=191)	男(n=75)	女(n=116)	$t(Uc)[\chi^2]$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	59±13	61±15	57±12	1.94	0.054
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.29±3.58	21.68±3.93	21.03±3.33	1.23	0.222
FEV ₁ /FVC/(%, $\bar{x} \pm s$)	65.02±15.26	65.44±16.74	64.74±14.28	0.31	0.758
FEV ₁ %pred/(%, $\bar{x} \pm s$)	58.25±25.30	58.45±23.75	58.13±26.36	0.08	0.932
吸烟情况/例(%)				[55.05]	<0.001
不吸烟	30(16)	30(40)	0(0)		
吸烟	161(84)	45(60)	116(100)		
过去两年住院情况/例(%)				[4.14]	0.042
有	82(42.9)	39(52.0)	43(37.1)		
无	109(57.1)	36(48.0)	73(62.9)		
过去1年的急性加重次数/例(%)				[0.12]	0.732
0~2次	153(80.1)	61(81.3)	92(79.3)		
≥3次	38(19.9)	14(18.7)	24(20.7)		
细菌定值情况/例(%)				[3.10]	0.212
铜绿假单胞菌	19(10.0)	4(5.3)	15(12.9)		
其他细菌	6(3.1)	2(2.7)	4(3.5)		
无	166(86.9)	69(92.0)	97(83.6)		
病变肺叶数/(个, $\bar{x} \pm s$)	2.44±0.90	2.41±0.89	2.45±0.93	0.30	0.768
mMRC评分/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.0(1.0, 3.0)	2.0(1.0, 3.0)	2.0(1.0, 3.0)	(-0.31)	0.752
BSI评分/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.0(3.0, 10.0)	8(3.8, 11.0)	6(3.0, 10.0)	(-1.51)	0.130

注: BMI为体质质量指数, FEV₁/FVC为一秒率, FEV₁%pred第1秒用力呼气容积占预计值的百分比, mMRC为改良英国MRC呼吸困难指数, BSI为支气管扩张严重程度指数。

2.6 三组的总胆红素水平比较 轻、中、重组总胆红素水平分别为(12.60±3.90) μmol/L、(8.3±2.0) μmol/L、(7.48±2.78) μmol/L ($F=53.03$, $P<0.001$), 随着严重程度增加, 胆红素水平下降。

2.7 白细胞、CRP与BSI和胆红素水平的相关性 Pearson相关性分析显示, 胆红素与BSI、白细胞、CRP水平呈负相关($r=-0.58$ 、 -0.25 、 -0.30 , 均 $P<0.001$); BSI与白细胞、CRP呈正相关($r=0.37$ 、 0.36 , 均 $P<0.001$)。

2.8 支气管扩张严重程度的影响因素的多重线性回归分析 以表征支气管扩张严重程度的BSI指标为因变量, 以白细胞、CRP、胆红素为自变量, 建立多重线性回归模型, 并采用全子集法进行回归。结果显示: 白细胞、CRP、胆红素均是BSI评分的影响因素($P<0.05$), 其调整 R^2 为0.388。见表2。

表2 支气管扩张症急性加重期病人191例BSI评分影响因素的多元线性回归分析

自变量	β 值	标准误	标准化 β 值	t 值	P值	β 值的95%CI
常数	10.09	1.029		9.81	<0.001	(8.061, 12.120)
白细胞	0.249	0.082	0.190	3.04	<0.001	(0.088, 0.410)
CRP	0.013	0.006	0.143	2.26	0.025	(0.002, 0.025)
胆红素	-0.572	0.071	-0.484	-8.01	<0.001	(-0.712, -0.431)

注: 1. CRP为C反应蛋白。

2. $R^2=0.398$, 调整 $R^2=0.388$, $F=40.80$ 。

3 讨论

支气管扩张症是一种常见的慢性呼吸道疾病^[15], 由于发生反复感染, 特别是广泛的支气管扩张可严重损害病人肺功能, 造成巨大的社会经济负担。近年来, 随着临床医生的重视及胸部高分辨CT的广泛应用, 支气管扩张症的诊断率大幅度提高。支气管扩张症病程中, 容易出现反复的病情加重, 因此急性加重期对病情进行评估尤为重要。mMRC评分及影像学肺叶段受累及程度是临床工作中常用的对支气管扩张症病情评估的简单手段。BSI评分是比较全面地对支气管扩张症病人住院和死亡风险进行评估的手段, 可以预测未来急性加重的次数、病死率、住院次数和肺功能的下降^[4, 16]。

白细胞、CRP是临床上常用的反应细菌感染的重要标志物, 升高的程度和炎症反应程度有关, 且与预后相关。本研究发现, 在支气管扩张症急性加重期, 随着支气管扩张症严重程度的增加, 白细胞、CRP逐渐升高, 且白细胞、CRP和BSI评分呈正相关。证实白细胞、CRP和支气管扩张症的严重程度相关, 可以预测支气管扩张症急性加重期病情的严重程度。

胆红素是体内铁卟啉化合物的主要代谢产物, 除了在肝胆疾病中有重要的诊断和病情评估价值外, 大量的研究证明胆红素还是有效的抗氧化剂,

生理范围内的高胆红素水平对机体具有较强的保护作用。英国一项覆盖 50 万人的研究发现,血清胆红素水平与肺部疾病的发生率呈负相关,在男性中,胆红素水平上升 1.71 $\mu\text{mol/L}$,肺癌发生率下降 8%,女性下降 11%;在 COPD 中,胆红素每上升 1.71 $\mu\text{mol/L}$,COPD 发生率下降 6%,病死率下降约 3%,生理范围内的高胆红素水平可以预防呼吸系统疾病的发生率和全因死亡率^[10]。而当胆红素超过正常水平时,会增加呼吸系统疾病的死亡危险性。Brown 等^[17]一项对 1 018 例的研究显示,高胆红素水平可以降低中重度 COPD 病人急性加重的风险。关于胆红素和支气管扩张的相关研究较少。Lee 等^[18]在对支气管扩张的研究中发现胆红素水平与稳定期支气管扩张的严重程度呈负相关。正常体内的胆红素可以有效地清除氧自由基,使机体处于氧化-抗氧化的平衡状态,而当机体氧自由基产生过多,胆红素的消耗增多,就会导致胆红素水平下降,在支气管扩张的发病过程中,氧化应激发挥着重要的作用^[19]。本研究发现,胆红素水平和 mMRC 评分及肺叶段受累及程度呈负相关;随着 BSI 评分增高,支气管扩张症严重程度的加重,胆红素水平逐渐下降,且胆红素水平和 BSI 评分具有相关性,说明胆红素可以反映支气管扩张急性加重期的严重程度。对胆红素水平和白细胞、CRP 进行相关性分析发现,胆红素和白细胞、CRP 均呈负相关,说明胆红素水平和感染的严重程度具有一定的相关性,可以用来预测急性加重期的病情严重程度,提示在支气管扩张急性加重的氧化应激过程中,胆红素作为一种内源性强氧化剂会被消耗而减轻炎症和氧化应激对机体的损伤。多重线性回归发现,白细胞、CRP、胆红素均是 BSI 评分的影响因素。进一步说明胆红素可以作为支气管扩张症急性加重期病情严重程度的评估指标。

参考文献

- [1] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492.
- [2] SAPRU K, HILL AT. Advances in bronchiectasis [J]. Clinical Medicine (London, England), 2019, 19(3): 230-233.
- [3] FLUME PA, CHALMERS JD, OLIVIER KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity[J]. The Lancet, 2018, 392(10150): 880-890.
- [4] CHALMERS JD, GOEMINNE P, ALIBERTI S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(5): 576-585.
- [5] 高永华, 崔娟娟, 刘绍霞, 等. 支气管扩张症严重程度的评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(1): 58-61.
- [6] HE M, ZHU M, WANG C, et al. Prognostic performance of the FACED score and bronchiectasis severity index in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. Biosci Rep, 2020, 40(10): 20194514. DOI: 10.1042/BSR20194514.
- [7] COSTA JC, MACHADO JN, FERREIRA C, et al. The Bronchiectasis Severity Index and FACED score for assessment of the severity of bronchiectasis [J/OL]. Pulmonology, 2018, 24(3): 149-154. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.08.009.
- [8] MACDONALD DM, KUNISAKI KM, WILT TJ, et al. Serum bilirubin and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 33.
- [9] SHI SY, LIU Y, QIU XH, et al. Correlation between serum bilirubin levels and the severity as well as the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis [J/OL]. Chron Respir Dis, 2020, 17: 1-8. DOI: 10.1177/1479973120957676.
- [10] HORSFALL LJ, RAIT G, WALTERS K, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death [J]. JAMA, 2011, 305(7): 691-697.
- [11] BROWN KE, SIN DD, VOELKER H, et al. Serum bilirubin and the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 179.
- [12] APPERLEY S, PARK HY, HOLMES DT, et al. Serum bilirubin and disease progression in mild COPD [J]. Chest, 2015, 148(1): 169-175.
- [13] LEEM AY, KIM YS, LEE JH, et al. Serum bilirubin level is associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2019, 20(1): 279.
- [14] HORSFALL LJ, BURGESS S, HALL I, et al. Genetically raised serum bilirubin levels and lung cancer: a cohort study and Mendelian randomisation using UK Biobank [J]. Thorax, 2020, 75(11): 955-964.
- [15] CHALMERS JD, MOFFITT KL, SUAREZ-CUARTIN G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(10): 1384-1393.
- [16] LIN CY, HSIEH MH, FANG YF, et al. Predicting mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients using distance-saturation product [J]. Ann Med, 2021, 53(1): 2034-2040.
- [17] BROWN KE, SIN DD, VOELKER H, et al. Serum bilirubin and the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 179.
- [18] LEE SJ, KIM HJ, KIM JY, et al. Serum albumin and disease severity of non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. Respir Care, 2017, 62(8): 1075-1084.
- [19] OLIVEIRA G, OLIVEIRA C, DORADO A, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis [J]. Clin Nutr, 2013, 32(1): 112-117.

(收稿日期: 2021-04-13, 修回日期: 2021-06-12)