

安徽医科大学学报  
*Acta Universitatis Medicinalis Anhui*  
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：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  
作者：吴传畅，陈朔华，张振华，吴寿岭  
收稿日期：2025-09-06  
网络首发日期：2025-12-18  
引用格式：吴传畅，陈朔华，张振华，吴寿岭. 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[J/OL]. 安徽医科大学学报.  
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251217.1830.002>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 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

### 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

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

(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 ( $P$ -interaction  $< 0.05$ ). In individuals with stages 0–2 of CKM syndrome, higher IBIL levels showed a significant inverse association with stroke risk ( $P$ -trend  $< 0.05$ ); however, no such association was observed in stage 3 patients. RCS regression and threshold effect analysis further revealed a nonlinear relationship between IBIL levels and stroke risk in stage 3 CKM patients ( $P$ -log-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 protective effect of serum IBIL against stroke exhibits a significant CKM stage-dependent pattern, with its predictive value varying based on individual metabolic status.

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

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

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

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。通过评估不同 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。所有参与者均已获得书面知情同意书。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。

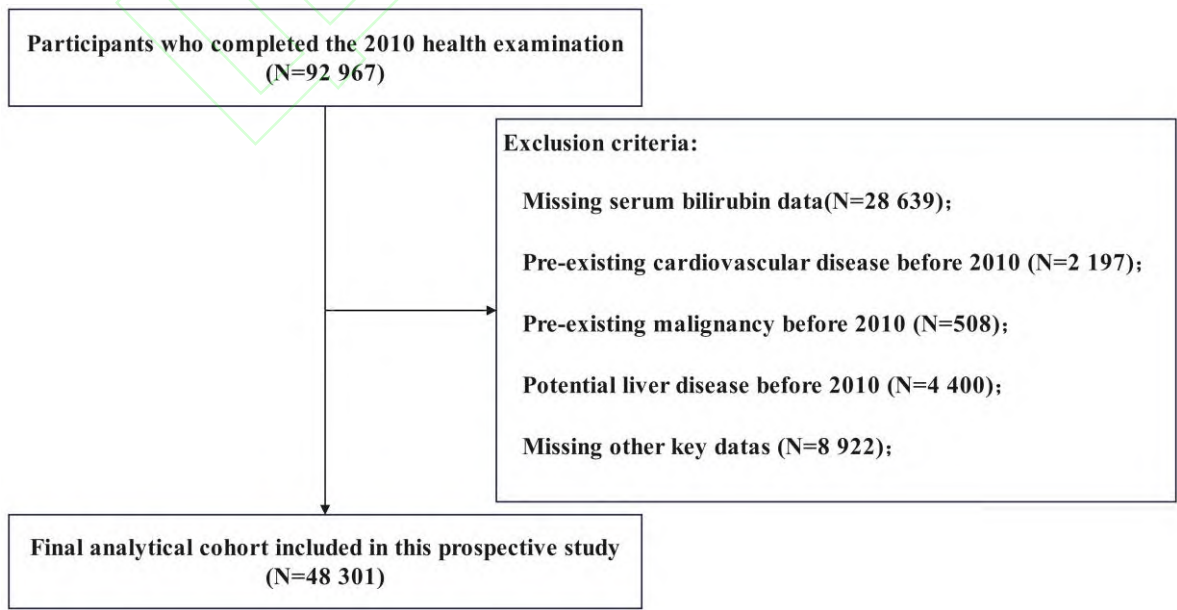


图 1 研究流程图

**Fig.1 Research flow diagram**

## 1.2 资料收集

开滦研究采用流行病学调查表进行一般资料的收集。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。采血时间统一安排在次日早晨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 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 80$  cm;② 男性 HDL-C $< 1.04$  mmol/L,女性 HDL-C $< 1.29$  mmol/L;③ TG $\geq 1.7$  mmol/L;④ SBP $\geq 130$  mmHg 和/或 DBP $\geq 80$  mmHg 和/或正在接受抗高血压治疗;⑤ 空腹血糖 $\geq 5.6$  mmol/L。当前吸烟者定义为平均每天吸烟 $\geq 1$  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%) $\geq 100$  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( $\geq 30$  min/次)的频率(每周 $< 3$  次、 $\geq 3$  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 综合征的分期

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 $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>)、腹部肥胖(女性腰围 $\geq 80$  cm,男性腰围 $\geq 90$  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 $\geq 5.6\sim 6.9$  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,本研究中已被排除。

### 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。

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                         | Q2                             | Q3                              | Q4                               | P value  |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
|                            | (<6.80 $\mu\text{mol/L}$ ) | (6.80-9.30 $\mu\text{mol/L}$ ) | (9.30-12.30 $\mu\text{mol/L}$ ) | ( $\geq 12.30 \mu\text{mol/L}$ ) |          |
| 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 (mmol/L)          | 1.48±0.47       | 1.56±0.51       | 1.59±0.68       | 1.60±0.53       | <0.000 1 |
| LDL-C (mmol/L)          | 2.40±0.96       | 2.52±0.88       | 2.55±0.90       | 2.53±0.85       | <0.000 1 |
| hs-CRP (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)       |          |

## 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（ $P$ -趋势 $<0.05$ ）。见表 2。

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<br><i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> value | Model 2<br><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> -trend                 |              | 0.021 8                               |                | 0.030 8                               |                |

### 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，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（ $P_{\text{-交互作用}}<0.05$ ）。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（ $P_{\text{-趋势}}<0.05$ ）；然而，在 3 期患者中未观察到类似关联。

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   | <i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) per 1 $\mu\text{mol/L}$ | <i>P</i> value | <i>P</i> for<br>interaction |
|-----------------|--------------|--|----------------|-----------------------------|
| Age (years)     |              |  |                | 0.704 4                     |
| <60             | 1 798/36 781 | 0.994 (0.983~1.005)                                | 0.249 3        |                             |
| $\geq 60$       | 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 |         |

#### 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（ $P_{\text{-总体}} < 0.05$ ， $P_{\text{-非线性}} > 0.05$ ）。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（ $P_{\text{-总体}} < 0.05$ ， $P_{\text{-非线性}} < 0.05$ ）。见图 2、图 3。

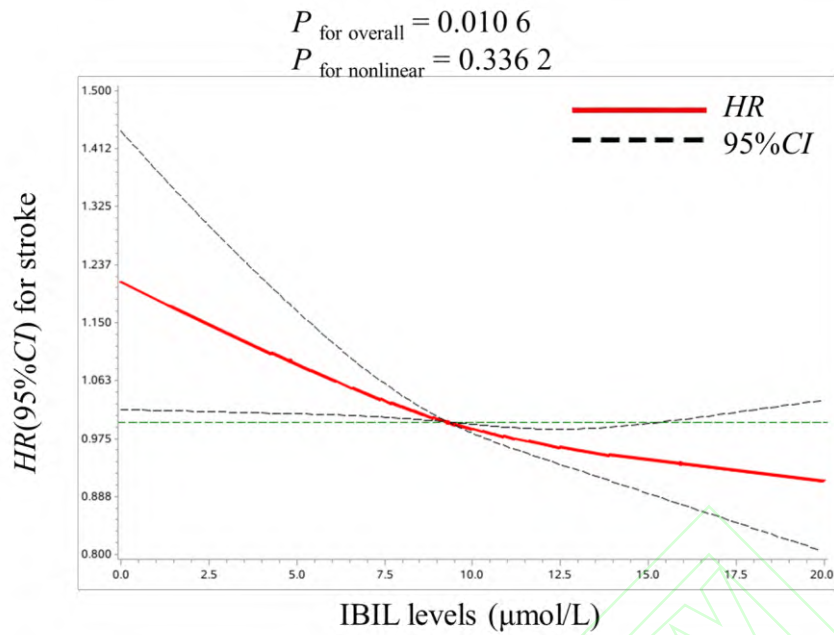


图 2 CKM 综合征 0-3 期整体参与者 IBIL 水平与卒中风险的 RCS 曲线分析

Fig.2 RCS curves of the relationship between IBIL and stroke risk in participants with CKM syndrome stages 0-3

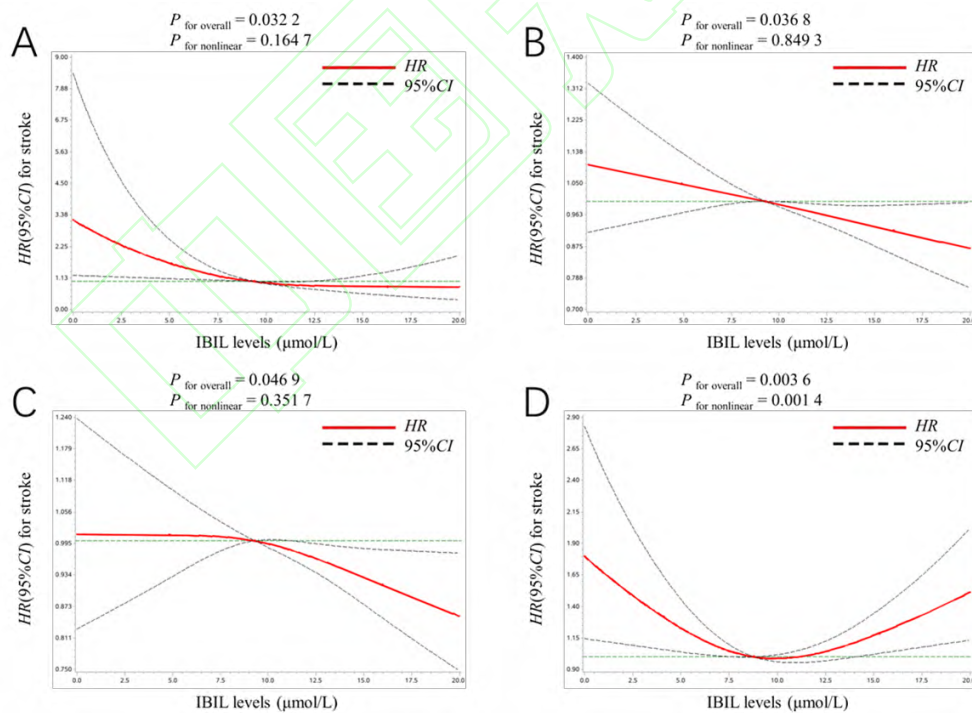


图 3 CKM 综合征 0 期(A)、1 期(B)、2 期(C)和 3 期(D)参与者 IBIL 水平与卒中风险的 RCS 曲线分析

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)

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,  $P<0.05$ )。而在血清 IBIL<10.980  $\mu\text{mol/L}$  范围内，未观察到显著关联 ( $P=0.3486$ )。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。

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)             | P value |
|-------------------------------------|-------------------------|---------|
|                                     | per 1 $\mu\text{mol/L}$ |         |
| Linear effect                       | 0.993 (0.970~1.017)     | 0.5596  |
| Nonlinear effect                    |                         |         |
| Turning point ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 10.980                  |         |
| < Turning point                     | 0.976 (0.927~1.027)     | 0.3486  |
| $\geq$ Turning point                | 1.057 (1.009~1.107)     | 0.0020  |
| P for Log-likelihood ratio          | 0.0306                  |         |

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  $\mu\text{mol/L}$  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  $\mu\text{mol/L}$ ）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：既往证据表明性别差异对卒中的发病与发展存在一定影响<sup>[17]</sup>，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；缺乏重复测量数据以区分波动与趋势；未对卒中进行分型探讨。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] 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.