

探讨血清胆红素水平对急性会厌炎患者预后的影响

申博珺, 刘素茹, 李春燕, 苏开明

上海交通大学医学院附属第六人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200233

摘要: **目的** 探讨急性会厌炎患者的血清胆红素水平变化及其对急性会厌炎预后的影响。 **方法** 采用单中心回顾性病例对照设计, 纳入急性会厌炎患者 105 例、声带小结患者 52 例进行对照研究。收集患者一般临床资料、住院时长、胆红素水平以及炎症指标。对两组之间胆红素水平差异进行比较。通过相关性分析以及多元线性回归模型评估年龄、胆红素以及炎症指标与急性会厌炎患者住院时长之间的关联, 及进一步分析胆红素与炎症指标之间相关性。 **结果** 入院时急性会厌炎患者与对照组相比, 胆红素水平升高, 且差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。急性会厌炎患者出院前与入院时相比, 胆红素降低 ($P < 0.001$)。相关性分析结果显示患者住院时长与入院时胆红素水平呈负相关 ($P = 0.030$), 而与年龄、C 反应蛋白、白细胞计数呈正相关 ($P < 0.05$)。多元线性回归模型显示, 患者入院时胆红素是住院时长的独立影响因素 ($P = 0.003$)。患者入院时胆红素水平与全身炎症指标白细胞计数、C 反应蛋白、中性粒细胞绝对值以及淋巴细胞绝对值之间未发现线性相关。 **结论** 急性会厌炎患者血清胆红素水平升高, 胆红素可作为急性会厌炎患者潜在的风险评估指标。

关键词: 急性会厌炎; 胆红素; 声带小结; C 反应蛋白; 白细胞; 中性粒细胞; 淋巴细胞

中图分类号: R767.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2025)03-0026-06

引用格式: 申博珺, 刘素茹, 李春燕, 等. 探讨血清胆红素水平对急性会厌炎患者预后的影响 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3): 26-31. SHEN Bojun, LIU Suru, LI Chunyan, et al. Investigating the impact of serum bilirubin levels on the prognosis of patients with acute epiglottitis [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3): 26-31.

Investigating the impact of serum bilirubin levels on the prognosis of patients with acute epiglottitis

SHEN Bojun, LIU Suru, LI Chunyan, SU Kaiming

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective To investigate the serum bilirubin levels in patients with acute epiglottitis and their impact on the prognosis of the disease. **Methods** This single-center retrospective case-control study included 105 patients diagnosed with acute epiglottitis and 52 patients with vocal cord nodules as the control group. General clinical data, hospitalization duration, bilirubin levels, and inflammatory markers were collected. Differences in bilirubin levels between the two groups were compared. Correlation analysis and multiple linear regression models were used to assess the associations between age, bilirubin levels, inflammatory markers, and the duration of hospital stay in patients with acute epiglottitis, and to further analyze the correlation between bilirubin and inflammatory markers. **Results** Upon admission, patients with acute epiglottitis had significantly higher bilirubin levels compared to the control group ($P < 0.001$). Bilirubin levels decreased before discharge compared to at admission ($P < 0.001$). Correlation analysis showed that the duration of hospital stay was negatively correlated with bilirubin levels at admission ($P = 0.030$), and positively correlated with age, C-reactive protein, and white blood cell count ($P < 0.05$). Multiple linear regression models indicated that bilirubin levels at admission were an independent factor influencing the duration of hospital stay ($P = 0.003$). No linear correlation was found between admission bilirubin levels and systemic inflammatory markers such as white blood cell count, C-reactive protein, absolute neutrophil count, and absolute lymphocyte count ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum bilirubin levels are elevated in patients with acute epiglottitis, and bilirubin may serve as a potential risk assessment indicator for these patients.

Key words: Acute Epiglottitis; Bilirubin; Vocal Cord Nodule; C-reactive Protein; Leukocyte; Neutrophil; Lymphocyte

急性会厌炎其主要病理特征为会厌组织高度水肿并可能导致气道阻塞^[1], 主要病因是细菌感染, 其他原因还包括急性机械损伤、化学损伤以及过敏性反应^[2]。及时评估病情、准确识别气道阻

收稿日期: 2024-03-06

基金课题: 国家自然科学基金 (82071042, 81974142); 国家优秀青年科学基金项目 (82322020); 上海第六人民医院医院管理院级科研基金 (Lyg12023022)

通信作者: 苏开明。E-mail: 021china@sina.com

塞风险并迅速进行气道干预,是降低急性会厌炎病死率的关键^[3-4]。作为一种急性炎症性疾病,急性会厌炎的快速进展主要与体内炎症反应和炎症因子的释放有关。在感染、机械损伤或过敏反应等刺激下,炎症因子促使会厌组织损伤,并释放更多炎症介质,加剧会厌肿胀的恶性循环。有研究指出,炎症标志物的升高(例如 C 反应蛋白的增加)是判断急性会厌炎患者是否需要气道干预的重要风险指标^[5-6]。然而目前除了这些炎症标志物以外,尚无其他可靠的风险评估指标。

胆红素是由血红素分解后产生的内源性物质^[7]。既往研究主要探讨了高胆红素血症的神经毒性作用,然而近年来研究发现在生理浓度下胆红素具有抗炎、抗氧化以及免疫调节功能^[8]。例如胆红素在慢性疾病如慢性阻塞性肺疾病、系统性红斑狼疮以及心血管疾病中都表现出保护作用^[9-11]。在脑卒中,胆红素也被认为是反映机体氧化应激以及预后的重要指标^[12-13]。但很少有研究关注胆红素与急性炎症性疾病之间的关系。研究急性会厌炎其病情进展及预后的影响因素对降低该疾病的病死率具有重要意义^[14]。本研究主要观察急性会厌炎患者血清胆红素水平,通过观察胆红素与患者住院时间、炎症因子之间的相关关系,探讨胆红素水平与疾病发展及预后之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心回顾性病例对照研究。收集 2020 年 1 月至 2023 年 1 月期间在上海市第六人民医院确诊的急性会厌炎患者的医疗资料,通过急性会厌炎纳排标准筛选后的患者记为“急性会厌炎组”;同时期就诊的声带小结患者资料,通过纳排标准筛选后的患者记为“对照组”。

所有患者或家属签署知情同意书,研究通过本院伦理会审查通过[2024-KY-040(K)]。

急性会厌炎患者纳入标准:①>16 岁;②患者出现急性会厌炎典型症状;③电子喉镜或者间接喉镜观察显示会厌肿胀;④其他影像学检查发现会厌肿胀。为减少偏倚,急性会厌炎患者采用了以下排除标准:①头颈部肿瘤病史;②颈部脓肿;③严重的血液或者肝脏疾病;④急性过敏性会厌炎。

对照组纳入标准:①>16 岁;②声带小结。对照组排除标准:①感染以及其他急慢性炎症性疾病;②严重的血液或肝脏疾病。

1.2 研究方法

本研究收集患者以下数据:①一般情况,两组患者的姓名、性别、年龄以及住院时长。其中住院时长为患者从确诊急性会厌炎至治愈出院的总时长。患者出院标准应符合:患者无急性会厌炎典型症状,间接喉镜检查会厌无肿胀,患者血常规指标恢复正常水平;②症状,急性会厌炎患者的症状、体征以及患者诊断;③检查结果,收集急性会厌炎患者的喉镜结果或其他影像学检查结果,急性会厌炎患者炎症指标:白细胞计数、C 反应蛋白(C-reaction Protein, CRP)、中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值;④胆红素水平,患者入院时以及出院前的胆红素水平,收集同一时间同院对照组患者的入院时的胆红素水平;⑤观察终点,本研究以患者正常出院、自行要求出院、转院以及死亡为观察终点。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件。对于计量资料,符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 进行表示,对于非正态分布的资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述。对于计数资料使用频数和百分比进行统计描述。对于两组之间胆红素水平和年龄比较采用独立样本 t 检验,而患者入院时与出院前胆红素水平、白细胞计数、中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值采用配对 t 检验;非正态分布的计量资料如患者入院时与出院前的 CRP 比较采用 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验。对于计数资料如性别用 χ^2 检验。相关性分析中符合正态分布如白细胞计数、中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值的相关性检验使用 Pearson 相关分析,非正态分布如患者住院时长与炎症指标和胆红素的相关性检验以及胆红素与 CRP 的相关性检验中使用 Spearman 相关分析。同时构建多元线性回归模型进行分析以评估年龄、实验室炎症指标以及胆红素与急性会厌炎患者预后之间的关系。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入急性会厌炎患者 105 例、对照组 52 例。一般情况,见表 1。急性会厌炎患者的入院时胆红素水平高于对照组患者,且差异具有统计学意义。急性会厌炎患者住院时长中位数为 4.50 (3.00~6.00)d,白细胞计数 $(13.20 \pm 4.71) \times 10^9/L$,C 反应蛋白 $18.66 (10.22 \sim 44.43) \text{mg/L}$,淋巴细胞绝对值为 $(1.45 \pm 0.76) \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值为 $(10.78 \pm 4.48) \times 10^9/L$ 。

表 1 急性会厌炎患者与对照组的一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions between patients with acute epiglottitis and control group patients

特征	急性会厌炎患者 (105 例)	对照组 (52 例)	t/χ^2	P
年龄/岁	47.66±15.51	45.56±14.03	0.826	0.410
性别				
男/ n (%)	61 (58.10)	35 (67.30)	1.242	0.365
女/ n (%)	44 (41.90)	17 (32.70)		
入院时胆红素/ $\mu\text{mol/L}$	14.21±7.56	9.14±2.91	4.662	<0.001

2.2 急性会厌炎患者入院时与出院前胆红素水平和炎症指标比较

本研究共有 30 名急性会厌炎患者分别检测了入院时和出院前的胆红素水平。患者出院时

胆红素水平较低,见表 2。同时,炎症指标如白细胞计数、C 反应蛋白和中性粒细胞绝对值均在出院前相较于入院时明显下降;而淋巴细胞绝对值上升,见表 2。

表 2 急性会厌炎患者入院时与出院前胆红素水平和炎症指标比较

Table 2 Comparison of bilirubin levels and inflammation markers at admission and before discharge in patients with acute epiglottitis

指标	患者入院时指标 (30 例)	患者出院前指标 (30 例)	t/Z	P
胆红素	15.14±8.47	9.91±4.90	4.837	<0.001
白细胞计数	14.53±5.54	9.82±3.94	4.624	<0.001
淋巴细胞绝对值	1.50±0.90	2.62±1.10	-4.888	<0.001
中性粒细胞绝对值	12.00±5.29	6.18±3.52	6.343	<0.001
C 反应蛋白	36.20 (13.12, 77.39)	7.24 (2.26, 9.44)	-5.219	<0.001

2.3 急性会厌炎患者住院时长与胆红素和炎症指标的相关性

通过 Spearman 相关系数分析,结果显示患者住院时长与年龄、CRP、白细胞计数均呈正相关,而与入院时胆红素呈负相关。患者住院时长与中性粒细胞和淋巴细胞绝对值之间未发现线性相关性,见表 3。

根据上述相关性分析结果进一步建立多元线性回归模型,选用年龄、入院时胆红素、CRP、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值纳入多元线性回归模型。模型的 $R^2 = 0.215, P < 0.001$ 。据模型结果显示,患者住院时长与入院时胆红素水平呈独立负相关负相关,见表 3。

表 3 急性会厌炎患者住院时长与年龄、炎症指标的相关性以及多元线性回归分析

Table 3 Correlation between hospital stay duration, age, and inflammation markers in patients with acute epiglottitis, and multiple linear regression analysis

指标	住院时长的相关性分析 (105 例)		住院时长的多元线性回归分析 (105 例)			
	r	P	B	β	t	P
年龄	0.261	0.007	0.044	0.186	2.005	0.048
C 反应蛋白	0.329	0.001	0.035	0.344	3.319	0.001
白细胞计数	0.223	0.022	0.239	0.306	1.154	0.251
入院时胆红素	-0.210	0.030	-0.139	-0.284	-3.032	0.003
中性粒细胞绝对值	0.181	0.067	-0.259	-0.316	-1.164	0.247
淋巴细胞绝对值	-0.113	0.253	-0.463	-0.096	-0.919	0.361

2.5 患者入院时胆红素与炎症指标的相关性

急性会厌炎患者入院时的胆红素水平与白细胞计数、CRP、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值

之间的相关性分析显示,这些炎症指标与胆红素水平之间均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 4。

表 4 急性会厌炎患者胆红素水平与炎症指标水平的相关性分析

Table 4 Analysis of correlation between bilirubin level and inflammatory index level in patients

炎症指标	r	P
白细胞计数	-0.045	0.648
C 反应蛋白	0.128	0.195
中性粒细胞绝对值	0.094	0.407
淋巴细胞绝对值	-0.123	0.278

3 讨论

近年来,关于生理浓度胆红素的抗炎和抗氧化作用的研究逐渐增多^[8,15-16],胆红素被认为是一种强大的内源性抗氧化和抗炎物质,有研究甚至将其称为“黄色激素”^[8]。本研究重点关注了急性会厌炎患者血清胆红素水平,并发现患者入院时胆红素水平升高,且患者住院时长与升高的胆红素水平呈负相关。

既往研究表明,在多种炎症相关性疾病中,如阑尾炎和呼吸道感染疾病,患者胆红素水平通常升高,并与疾病严重程度及预后密切相关^[17-19]。在急性胰腺炎相关研究中,作者通过回归分析发现患者胰腺炎严重程度与胆红素水平呈负相关,且胆红素水平能够有效预测急性胰腺炎的死亡率及预后^[20]。而在系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病中,患者疾病的严重程度也与胆红素水平呈负相关^[21-22]。关于胆红素升高对于急性会厌炎患者的影响,本研究获得了相似的结果,即急性会厌炎患者入院时胆红素水平升高,出院时胆红素水平降低,并且患者住院时长与较高的胆红素水平呈负相关。提示胆红素在缓解急性会厌炎患者疾病进展中可能起一定作用,同时也是预测急性会厌炎严重程度的潜在指标。

胆红素具有抗炎作用,可以通过抑制免疫细胞聚集、活化以及炎症因子的释放来减少机体的损伤^[16,23-24]。与呼吸道炎症的研究结果一致,本研究发现胆红素与白细胞、CRP 等炎症指标间的相关性不具有统计学意义^[25]。然而,冠脉粥样硬化和代谢综合征相关研究表明,胆红素与 CRP、中性粒细胞与淋巴细胞比值呈负相关^[26-27]。动物实验也表明胆红素能显著抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子产生。本研究中观察到的一些矛盾现象可能是由样本量较小引起,计划在后续研究中扩大样本量,以便确定胆红素与炎症指标的关系。

胆红素作为一种有效的内源性抗氧化剂,通过其还原性质清除 ROS,从而减轻过氧化物对机体的损伤^[28-30]。研究显示,胆红素在 2% 氧气环境下会展现出比生育酚更高的抗氧化活性,表明其有作为强效内源性抗氧化剂的潜力^[28]。例如有脑卒中的相关研究表明,胆红素能够保护神经元,方法是通过抑制亚油酸和磷脂的氧化及清除氧自由基^[31-32]。在急性肺炎的研究中,随着患者的酶-非酶体系抗氧化能力降低,观察到胆红素水平升高,这被认为是氧化应激导致的结果^[18]。在其他的脓毒症、心血管疾病、肥胖以及其他代谢性疾病中,胆红素都能通过清

除氧自由基并起到显著的保护作用^[27,33-36]。

本研究的主要局限性是样本量较小,可能导致在分析胆红素水平与炎症标志物之间的相关性时出现假阴性结果,影响结果的准确性。同时由于本研究是观察性研究,无法确定胆红素水平升高与抗炎作用的因果关系。鉴于急性会厌炎的特点,未来研究将深入探讨胆红素对炎症因子及局部炎症反应的具体影响,以期为临床提供更全面的治疗指导。

综上所述,急性会厌炎患者入院时的胆红素水平升高,并且住院时长与入院时胆红素水平呈负相关,表明胆红素可作为潜在的风险评估指标,其具体作用机制有待进一步研究和验证。

参考文献:

- [1] Bridwell RE, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: adult epiglottitis [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 57: 14-20. doi:10.1016/j.ajem.2022.04.018
- [2] Mayo Smith MF, Hirsch PJ, Wodzinski SF, et al. Acute epiglottitis in adults. An eight-year experience in the state of Rhode Island [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(18): 1133-1139. doi:10.1056/NEJM198605013141801
- [3] Penella A, Mesalles-Ruiz M, Portillo A, et al. Acute infectious supraglottitis in adult population: epidemiology, management, outcomes and predictors of airway intervention [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(8): 4033-4041. doi:10.1007/s00405-022-07365-z
- [4] 侯成杰, 张庆泉, 王强, 等. 急性会厌炎所致的严重喉梗阻的紧急处理 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2007, 21(2): 149-150. doi:10.3969/j.issn.1673-3770.2007.02.019
HOU Chengjie, ZHANG Qingquan, WANG Qiang, et al. An emergency management of severe laryngeal obstruction induced by acute epiglottitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2007, 21(2): 149-150. doi:10.3969/j.issn.1673-3770.2007.02.019
- [5] Shapira Galitz Y, Shoffel-Havakuk H, Cohen O, et al. Adult acute supraglottitis: analysis of 358 patients for predictors of airway intervention [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(9): 2106-2112. doi:10.1002/lary.26609
- [6] Vaid P, Farrell E, Donnelly M. Predictors of airway intervention in acute supraglottitis (AS), a recent 7-year experience [J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(6): 103084. doi:10.1016/j.amjoto.2021.103084
- [7] Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, intestine, and brain in the newborn [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(3): 1291-1346. doi:10.1152/

- physrev.00004.2019
- [8] Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: the yellow hormone? [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1485-1490. doi:10.1016/j.jhep.2021.06.010
- [9] Apperley S, Park HY, Holmes DT, et al. Serum bilirubin and disease progression in mild COPD[J]. *Chest*, 2015, 148(1): 169-175. doi:10.1378/chest.14-2150
- [10] Zhang WR, Tang ZY, Shi YJ, et al. Association between gamma-glutamyl transferase, total bilirubin and systemic lupus erythematosus in Chinese women [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682400. doi:10.3389/fimmu.2021.682400
- [11] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 716-724. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304929
- [12] Peng QW, Bi RT, Chen SC, et al. Predictive value of different bilirubin subtypes for clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke receiving thrombolysis therapy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(2): 226-236. doi:10.1111/cns.13759
- [13] Thakkar M, Edelenbos J, Doré S. Bilirubin and ischemic stroke: rendering the current paradigm to better understand the protective effects of bilirubin [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5483-5496. doi:10.1007/s12035-018-1440-y
- [14] Allen M, Meraj TS, Oska S, et al. Acute epiglottitis: Analysis of U.S. mortality trends from 1979 to 2017[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(2):102882. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102882
- [15] Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin, intestinal integrity, the microbiome, and inflammation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 684-686. doi:10.1056/NEJMcibr2013250
- [16] Yao Q, Chen RJ, Ganapathy V, et al. Therapeutic application and construction of bilirubin incorporated nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 407-424. doi:10.1016/j.jconrel.2020.08.054
- [17] Giordano S, Pääkkönen M, Salminen P, et al. Elevated serum bilirubin in assessing the likelihood of perforation in acute appendicitis: a diagnostic meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2013, 11(9): 795-800. doi:10.1016/j.ijsu.2013.05.029
- [18] Cemek M, Caksen H, Bayiroğlu F, et al. Oxidative stress and enzymic-non-enzymic antioxidant responses in children with acute pneumonia[J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, 24(3): 269-273. doi:10.1002/cbf.1220
- [19] 蔚京京, 范国权, 李建强. 呼吸系统炎症性疾病中胆红素水平的变化及意义 [J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(2): 189-193. doi:10.13753/j.issn.1007-6611.2019.02.013
- WEI Jingjing, FAN Guoquan, LI Jianqiang. Changes and significance of bilirubin in respiratory inflammatory diseases [J]. *Basic Medical Education*, 2019, 50(2): 189-193. doi:10.13753/j.issn.1007-6611.2019.02.013
- [20] 李素青, 王利军. 老年急性胰腺炎患者血清胆红素和白蛋白与病情严重程度及死亡风险的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4224-4227. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.19.021
- [21] Yang ZX, Liang Y, Li C, et al. Bilirubin levels in patients with systemic lupus erythematosus: increased or decreased? [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(8): 2423-2430. doi:10.1007/s00296-011-1977-9
- [22] dos Santos BH, de R Almeida CM, Skare TL. Systemic Lupus Erythematosus activity and serum bilirubins [J]. *Acta Reumatol Port*, 2013, 38(4): 242-246.
- [23] Lin YK, Wang S, Yang ZM, et al. Bilirubin alleviates alum-induced peritonitis through inactivation of NLRP3 inflammasome [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 116: 108973. doi:10.1016/j.biopha.2019.108973
- [24] Liu YR, Li P, Lu J, et al. Bilirubin possesses powerful immunomodulatory activity and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2008, 181(3): 1887-1897. doi:10.4049/jimmunol.181.3.1887
- [25] 蔚京京, 陈晓娟, 范国权, 等. 血清胆红素在儿童呼吸系统感染性疾病中的变化及临床意义 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(4): 344-348. doi:10.13753/j.issn.1007-6611.2020.04.012
- WEI Jingjing, CHEN Xiaojuan, FAN Guoquan, et al. Changes and clinical significance of serum bilirubin in children's respiratory infective diseases [J]. *Basic Medical Education*, 2020, 51(4): 344-348. doi:10.13753/j.issn.1007-6611.2020.04.012
- [26] Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 110-114. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051
- [27] 刘聪聪, 祝筠, 宋翠玲, 等. 济南市某医院健康查体人群代谢综合征与血清胆红素的相关性 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2014, 52(3): 101-105. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2013.518
- LIU Congcong, ZHU Jun, SONG Cuiling, et al. Relationship between metabolic syndrome and serum bilirubin in asymptomatic population of Jinan, China [J]. *China Industrial Economics*, 2014, 52(3): 101-105. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2013.518
- [28] Cui YQ, Wu CP, Li LP, et al. Toward nanotechnology-enabled application of bilirubin in the treatment and diag-

- nosis of various civilization diseases [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100658. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100658
- [29] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987, 235 (4792): 1043-1046. doi: 10.1126/science.3029864
- [30] Basiglio CL, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Physiological concentrations of unconjugated bilirubin prevent oxidative stress-induced hepatocellular dysfunction and cholestasis [J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88 (2): 501-514. doi: 10.1007/s00204-013-1143-0
- [31] 徐若溪. 血清胆红素与缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42 (8): 2020-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035
XU Ruoxi. Research progress in serum bilirubin and ischemic stroke [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42 (8): 2020-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035
- [32] 李景莉, 孙丽燕, 来治国, 等. 急性缺血性脑卒中急性期病人血清胆红素、iNOS 变化及与神经损伤和预后的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19 (18): 3228-3230. doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2021.18.038
- [33] Benaron DA, Bowen FW. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness [J]. *Lancet*, 1991, 338 (8759): 78-81. doi: 10.1016/0140-6736(91)90074-y
- [34] Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease [J]. *Clin Chem*, 1994, 40 (1): 18-23.
- [35] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (3): 716-724. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304929
- [36] Seyed Khoei N, Grindel A, Wallner M, et al. Mild hyperbilirubinaemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: implications for improved metabolic health [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269: 306-311. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.021

(编辑:李纬)

(上接第 18 页)

- [16] Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules; the in vivo evidence [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3): 529-547. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.011
- [17] Brown KD, Maqsood S, Huang JY, et al. Activation of SIRT3 by the NAD⁺ precursor nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 1059-1068. doi: 10.1016/j.cmet.2014.11.003
- [18] Morita K, Maeda S, Suzuki K, et al. Paradoxical enhancement of leukemogenesis in acute myeloid leukemia with moderately attenuated RUNX1 expressions [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(18): 1440-1451. doi: 10.1182/bloodadvances.2017007591
- [19] Ren CJ, Zhu YY, Li QQ, et al. Lespedeza bicolor Turcz. honey prevents inflammation response and inhibits ferroptosis by Nrf2/HO-1 pathway in DSS-induced human caco-2 cells [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13 (8): 900. doi: 10.3390/antiox13080900

(编辑:李纬)