

# 世居高海拔地区人群胆红素、超氧化物歧化酶与冠脉病变的相关性研究

段晓冰<sup>1,2</sup>, 马晓峰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青海省心脑血管病专科医院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月11日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2023年12月11日

## 摘要

冠心病是中国中老年群体的常见死因之一, 其病理生理基础是动脉粥样硬化, 是全球心血管患者死亡的主要原因, 近年来, 随着对CHD不断深入研究发现, 除了传统的危险因素外, 氧化应激被认为是通过促进大分子损伤和内皮功能障碍而引起冠心病发生发展的重要组成部分。既往研究表明胆红素及超氧化物歧化酶具有抗氧化作用, 其在静脉血清中的浓度水平与动脉粥样硬化程度相关。青海省特殊的高海拔低氧环境, 会促进机体的氧化应激反应增加, 氧化应激反应增加, 可能会加重冠脉病变程度, 但相关研究较少。本文就胆红素及超氧化物歧化酶在抗氧化作用及其与世居高海拔地区冠心病患者的冠脉病变中的关系进行综述, 为临床防治高海拔地区冠心病提供参考。

## 关键词

世居高海拔, 冠心病, 胆红素, 超氧化物歧化酶, 氧化应激

# Correlation of Bilirubin, Superoxide Dismutase and Coronary Artery Lesions in a Population Living at High Altitudes

Xiaobing Duan<sup>1,2</sup>, Xiaofeng Ma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Qinghai Provincial Specialized Hospital for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 4<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 11<sup>th</sup>, 2023

文章引用: 段晓冰, 马晓峰. 世居高海拔地区人群胆红素、超氧化物歧化酶与冠脉病变的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 18917-18924. DOI: 10.12677/acm.2023.13122661

## Abstract

Coronary heart disease is one of the common causes of death in the middle-aged and elderly groups in China, and its pathogenesis is based on the lipid infiltration theory, retention response theory, vascular smooth muscle cloning theory, oxidative stress theory, Ca ion overload theory, and inflammation theory. Among them, the roles of bilirubin and superoxide dismutase during oxidative stress have been gradually emphasized. In recent years, a large number of studies have shown that bilirubin and superoxide dismutase have antioxidant effects, and their concentration levels in venous serum are related to the degree of atherosclerosis. The special high-altitude and low-oxygen environment in Qinghai Province promotes the increase of oxidative stress in the organism, and the increase of oxidative stress may aggravate the degree of coronary artery lesions, but there are fewer related studies. This paper reviews the role of bilirubin and superoxide dismutase in antioxidant and their relationship with coronary artery lesions in patients with coronary artery disease who live in high altitude areas, so as to provide reference for the clinical prevention and treatment of coronary artery disease in high altitude areas.

## Keywords

High Altitude, Coronary Heart Disease, Bilirubin, Superoxide Dismutase, Oxidative Stress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD), 简称冠心病, 其病理生理基础是动脉粥样硬化斑块形成导致冠脉管腔狭窄、心肌供失衡, 以心绞痛为最主要表现形式, 根据病情严重程度及心功能情况分为慢性冠脉疾病和急性冠状动脉综合征, 是全球心血管患者死亡的主要原因[1]。《中国心血管健康与疾病报告 2022》流行病学调查结果显示, 中国心血管病患病率处于持续上升阶段, 推算我国心血管病现患人数 3.3 亿, 其中冠心病 1139 万, 心脑血管病经济负担依然沉重。

目前冠心病的发病机制研究结果尚不统一, 其基本病理机制为破坏的内皮和/或动脉壁区域动脉粥样硬化斑块形成导致管腔狭窄, 氧供失衡。在吸烟、高血压、糖尿病等各种危险因素作用下, LDL-C 通过受损的内皮进入管壁动脉中层, 并氧化修饰成低密度脂蛋白固醇(oxidized LDL-C, oxLDL-C), 加重内皮损伤; 单核细胞和淋巴细胞表面特性发生变化, 黏附因子表达增加, 黏附在内皮细胞上的数量增多, 并从内皮细胞之间移入内膜下成为巨噬细胞, 通过清道夫受体吞噬 oxLDL-C, 转变为泡沫细胞形成最早的粥样硬化病变脂质条纹。巨噬细胞能氧化 LDL-C、形成过氧化物和超氧化离子, 充满氧化修饰脂蛋白的巨噬细胞合成分泌很多生长因子和促炎介质, 包血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  和白介素(interleukin, IL)-1, 促进斑块的生长和炎症反应。进入内膜的 T 细胞识别巨噬细胞和树突状细胞提呈的抗原同时被激活产生具有强烈致动脉粥样硬化的细胞因子, 如干扰素- $\gamma$ 、TNF 和淋巴毒素等。在 PDGF 和 FGF 的作用下, 平滑肌细胞从中膜迁移至内膜并增殖。在各种机制的作用下, 脂质条纹演变为纤维脂肪病变及纤维斑块[2]。相关研究发现全身炎症、脂质(高密度脂蛋白、血浆甘油三酯、残余脂蛋白、脂蛋白)

异常、高尿酸、高纤维蛋白血症等同样也是冠心病发病的潜在可控危险因素[3] [4]。

近年来, 随着对 CHD 不断深入研究, 发现除了传统的危险因素外, 氧化应激被认为是引起冠心病发生发展的重要组成部分, 其机制为通过介导大分子损伤以及内皮功能障碍从而引发冠心病[5]。线粒体呼吸链中的生物过程以及参与的酶促反应导致了心血管系统中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 参与此过程的酶有一氧化氮还原酶(NOX)、黄嘌呤氧化酶(XO)、脂氧合酶、一氧化氮合酶(NOS)和超氧化物歧化酶(SOD) [6]。内皮功能障碍使氧化应激反应增加, 导致内皮细胞中 NOS (eNOS)的单体化, 进而使超氧阴离子的进一步产生, 加重心血管损伤[7]。根据相关文献报道, 长期暴露于低氧环境下, 血浆、脂质和组织(如线粒体)中的氧化应激因子(如  $\text{ROO}\cdot$ 、 $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{O}_2^-$  和过氧化氢)增加[8] [9], 从而可能导致心血管损伤风险增加, 促进冠心病发生。

高海拔对人类而言是一种极端的环境, 受到大气压低、低氧、低温、低湿度、高紫外线辐射水平等因素影响。其中低氧导致的器官、组织和细胞中氧气的生物利用度增加是一个关键性因素。一般情况下, 海拔 2000 米以上, 人体开始出现缺氧反应, 海拔 3000 米以上, 人体的氧离曲线开始陡峭, 缺氧明显变化, 海拔 4500 米以上, 大气压远低于海平面, 此时人体出现明显的低氧血症, 并引起显著生理反应和一系列临床问题[9] [10]。青藏高原有世界屋脊之称, 平均海拔在 4000 米以上, 世居少数民族主要有藏族、回族、土族、撒拉族及蒙古族。长期生活于高海拔环境下, 使其对低温和低氧水平产生了显著的解剖、生理和代谢适应[11]。

研究发现海拔与冠心病发病率和死亡率相关。在 Mortimer EA 等人的研究中, 对美国境内居住在海拔 914~2133 米之间的人进行的研究发现, 随着海拔高度的增加, 冠状动脉粥样硬化性心脏病引起的男性死亡率有所下降[12]。在另一项对德国和瑞士居民进行的研究中, 随着居住海拔的增加(海拔 259~1960 米), 冠心病和卒中的死亡率稳步下降, 出生在高海拔地区的居民即使随后迁移到较低的海拔地区, 冠心病死亡率仍然降低[13]。

青海省特殊的高海拔低氧环境, 冠心病发病过程中氧化应激水平与平原地区不同, 但目前相关研究较少。因此, 本文就世居高海拔地区冠心病患者机体氧化应激过程中所产生的代谢产物胆红素、超氧化物歧化酶及其与冠脉病变程度的关系进行综述。

### 1.1. 胆红素的来源与代谢

胆红素(BIL, Bilirubin)是一种由红细胞中的血色素所产生的色素。衰老、凋亡、破坏的红细胞在死亡后, 肝脏、脾脏和骨髓中的单核吞噬系统可以识别吞噬红细胞, 继而将其分解为游离珠蛋白和血红素[14] [15]。在微粒体血红素氧化酶的作用下, 血红素生成胆绿素, 胆绿素又在胆绿素还原酶的作用下, 形成游离的非结合胆红素(又称游离胆红素, IBIL, Indirect Bilirubin) (代谢过程见图 1), 该胆红素为脂溶性, 易于穿过血-脑脊液屏障。常见非结合胆红素升高因素包括低白蛋白血症、代谢性酸中毒(低 pH 削弱白蛋白-胆红素结合)和药物(水杨酸盐、磺胺类药物)中毒[16]。IBIL 与血液中的白蛋白结合, 经血液转运到肝脏, 再结合肝脏的配体蛋白 Y 和 Z 蛋白(主要是 Y 蛋白, 又称配体蛋白), 随后与谷胱甘肽转移酶 B 结合, 并被运输到肝细胞光面内质网(SER)的微粒体部分后胆红素与配体结合蛋白分离, 胆红素被动转运到滑面内质网, 并在 UDP-葡萄糖醛酸酯(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)参与下, 与葡萄糖醛酸结合, 转化成结合胆红素(直接胆红素, DBIL, Direct Bilirubin), DBIL 为水溶性, 可随胆汁排出, 结合性胆红素升高则提示肝脏疾病或遗传性的耦联障碍[17]。

### 1.2. 胆红素的抗氧化作用

多年以来, 人们普遍认为胆红素是除了血红素分解代谢的产物之外没有任何其他有益的生理功能。

并且胆红素含量多用于黄疸及胆红素脑病的诊断[18]。而近些年的研究表明,胆红素具有很强的抗氧化性和抗炎性[19]。因此,它在预防许多疾病的氧化应激方面发挥了有益的作用,包括动脉粥样硬化、癌症,以及一些炎症、自身免疫和退行性疾病[19]。动脉粥样硬化基本病理机制为破坏的内皮和/或动脉壁区域动脉粥样硬化斑块形成导致管腔狭窄,氧供失衡[20]。而胆红素含有一种可延伸的共轭双键和一种能增强其抗氧化能力的氢基,是线粒体所产生超氧化物的强大抑制剂[21],此时胆红素的抗氧化作用可清除一些 ROS 以防止进一步的损伤,并抑制最初动脉粥样硬化的一系列有害反应。其次,该反应可以抑制 NADPH 氧化酶依赖性的血管增殖,而血管平滑肌细胞对血管具有促氧化作用,且无论何种类型的胆红素都有相似的抗氧化特性[22]。

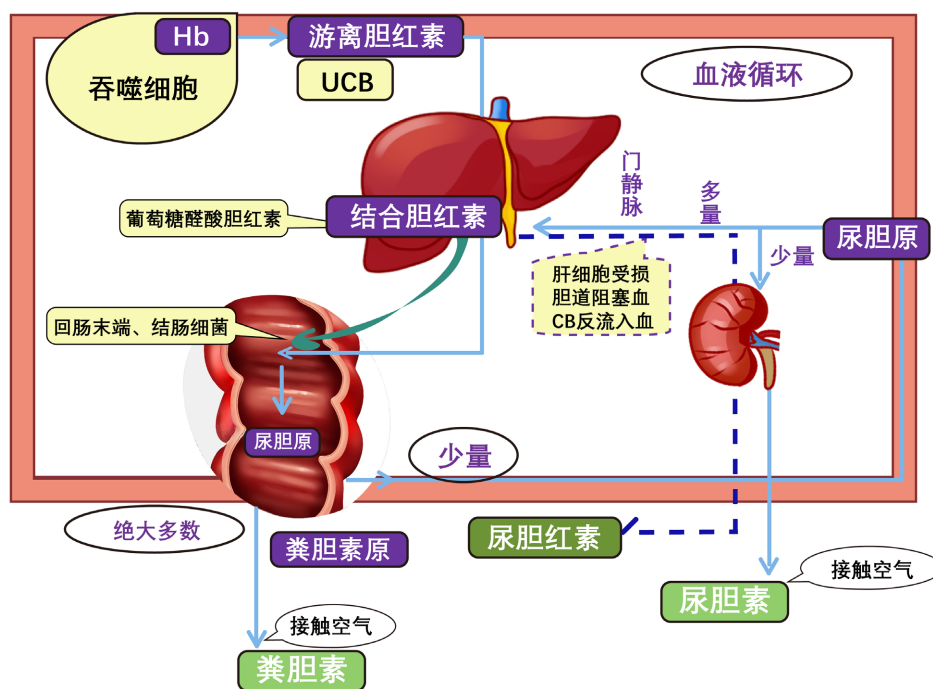


Figure 1. Bilirubin metabolic pathway  
图 1. 胆红素代谢途径

### 1.3. 胆红素与冠脉病变关系

冠心病是一种以心脏冠状动脉血管发生粥样硬化为病理生理基础的常见心血管疾病。低密度脂蛋白 (Low-density lipoprotein, LDL) 是由脂肪细胞分泌、在肝脏和血管内皮细胞中有较高表达水平,且随年龄增长而增高;低密度脂蛋白升高是引起动脉粥样硬化的重要原因[20]。LDL 在细胞加氧酶的作用下氧化修饰成 ox-LDL, Ox-LDL 通过激活内皮细胞增加细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 的表达,引起血管内平滑肌增生、单核细胞粘附、浸润和纤维鞘细胞外基质的降解,从而引起冠状动脉粥样硬化的发生与发展[20]。胆红素是一种有效的抗氧化剂,与谷胱甘肽发挥互补的抗氧化和细胞保护作用,抑制 LDL 氧化[21]。相关研究发现血清总胆红素(TBIL)略高于正常的个体,冠状动脉疾病的发病率降低[23] [24]。

胆红素在冠心病发病中的作用主要表现在以下四点:第一,胆红素可以抑制 ICAM-1 和 VCAM-1 来阻碍血管平滑肌细胞的增殖[20]。第二,胆红素可通过减少 DNA 合成、表达 Tac 抗原(CD25)和转铁蛋白受体(CD71)来调节细 T 淋巴细胞的活性,从而抑制促炎细胞因子的产生,抑制冠脉硬化过程中的炎症反

应[25] [26]。第三, 非结合性胆红素为非极性的脂溶性物质, 存在于胆汁、尿液及组织液中, 其可在血液中直接或间接与脂肪酸、脂蛋白和脂质结合, 阻止 LDL 过氧化, 从而延缓冠脉斑块的发生发展[27] [28]。第四, 非结合性胆红素(UCB)能抑制单核细胞向内膜的迁移, 从而抑制炎症反应, 降低动脉硬化, 更有相关研究表明, 胆红素可稳定内皮细胞、清除活性氧, 降低血管的通透性和脆性, 发挥抗炎活性, 增加血管内皮对缺血缺氧的耐受性, 保护血管内皮功能[23]。

既往研究结果中, Schwertner 等人的研究发现, 胆红素浓度与经皮冠状动脉造影确诊冠心病的存在和程度之间呈负相关[29]; Hopkins 等人在一项对早期家族性冠心病男性和女性的回顾性病例对照研究中得到了相似的结论, 在最低五分位数(5.1~5.6.9 mmol/L)的个体中, 冠心病的优势比(OR)比最高五分位数(16~17 mmol/L)的个体高 4 倍, 这意味着胆红素水平最高的五分之一的个体与胆红素水平最低的五分之一的个体相比, 冠心病风险降低了 80% [30]。Madhavan 等人[31]发现, 有心脏病发作和高血压病史的年轻无症状父母的血清胆红素浓度始终低于无心脏病和高血压病史的父母。然而, Hunt 等人[32]发现, 男性胆红素降低与冠心病轻度相关, 但与女性无关。

目前的研究对冠心病患者血清胆红素的作用研究结果中结论尚不统一, 主要在于胆红素水平的安全范围及其与冠脉病变的关系的分歧; 且在环境压力(紫外线辐射增强、慢性缺氧)期间, 血浆、脂质和组织中的 ROS (ROO·、·OH、O<sub>2</sub><sup>-</sup> 和过氧化氢)增加, 高海拔地区与平原地区的氧化应激水平并不完全相同[33]。因此在世居高海拔人群胆红素与冠脉病变的因果关系及血清胆红素水平应该维持在一个什么范围对心血管系统有保护作用有待进一步的研究和探讨。

## 2. 超氧化物歧化酶的产生与作用

超氧化物歧化酶(SOD, Superoxide Dismutase)是一种在生物氧化过程中起着重要作用且普遍存在于生物体内的金属酶, 其催化活性存在于蛋白质和 DNA 中, 是机体受到多种物理、生物等因素影响而产生的一种参与氧化、还原系统的酶类。它可以加速氧自由基的分解, 生成氧气和过氧化氢, 使机体更有活力, 并参与抗氧化等代谢。当生物体受到氧自由基等氧化损伤时, SOD 首先将超氧阴离子自由基清除, 降低氧化损伤对机体细胞的危害; 其次还能促进已遭受伤害组织的自我修复[34]。因此 SOD 酶可以控制各种活性氧(ROS)和活性氮的水平, 控制了受其信号功能调节的广泛细胞生命, 达到保护细胞免受氧自由基的毒害的作用[34]。按其所含金属辅基不同可分为含铜锌 SOD (Cu-Zn-SOD)、含锰 SOD (Mn-SOD)和含铁 SOD (Fe-SOD)3 种。在人体中 Cu-Zn-SOD、Fe-SOD 被称为 SOD1 和 SOD3 [35]。相关文献表明, SOD 参与了胃病、帕金森综合征、老年痴呆症、心血管疾病等的发生发展过程[35]。

## 3. 超氧化物歧化酶与冠脉病变关系

SOD 是反映生物体内抗氧化能力的氧化应激反应标志物[36]。机体氧化反应可产生氧自由基、过氧化氢、羟基自由基和其他高活性的活性氧物质, 对生物体内许多酶系统产生影响[37]。正常含量的 ROS 具有调节细胞内氧化还原信号传导、免疫作用(作为杀死病原体的一种方式)和氧化还原调节(内稳态)的作用[38]。当 ROS 含量增多时则会导致 DNA 损伤、细胞凋亡等[39]。SOD 可以通过捕捉 ROS 中的氧自由基和过氧化氢, 以维持机体氧代谢的平衡和正常的生理功能[40]。当氧代谢不平衡和氧化应激反应增加时, 机体抗氧化能力的降低, 则 SOD 被消耗, 水平下降[41]。冠心病患者心肌灌注不足, 引起氧化应激反应, 造成氧自由基(oxygen free radicals, ROS)的生成过多, 产生大量 O<sub>2</sub><sup>-</sup>, 过量 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 对心肌细胞有毒害作用, 损伤心肌细胞的 DNA 和蛋白质结构, 使之变性和降解, 进一步加剧缺血缺氧, 促进动脉粥样硬化斑块形成[41]。因此, 保护自由基清除剂(SOD)是治疗冠心病的有效方法之一。更有相关研究表明, SOD 的参与明显改善了动脉损伤的速度[42]。

研究表明, 高原环境下, 由于低氧等气候环境因素氧化应激水平加重, 因此也加重了 ROS 触发心脏细胞凋亡的过程[18]。因此高海拔缺氧环境下冠心病患者血清 SOD 水平变化有待进一步研究。

#### 4. 总结与展望

上述胆红素的抗氧化、抗炎和细胞保护特性已成为一种可行的内源性防御, 同时血清胆红素可以通过抗氧化剂、抗炎剂或增加血红素代谢和清除的药物来控制其含量, 可以作为一种潜在靶点的治疗选择。胆红素及超氧化物歧化酶的作用为临床中诊断和治疗冠脉病变提供了新思路, 虽然目前其作用机制及安全范围尚未完全明确, 但是我们可以希望通过研究世居高海拔地区冠心病患者的氧化应激过程, 以控制胆红素及 SOD 的水平并维持人体代谢平衡, 起到抗氧化的作用, 减少冠心病的发生, 减缓其发展。其次, 力图发现高海拔地区冠心病患者冠脉病变与血清胆红素、SOD 水平的关系并应用于预防及治疗, 从而为高海拔低氧环境下冠心病的防治提供重要的理论基础, 为相关药物的研发提供靶标。

#### 参考文献

- [1] Zhao, D.H., Fan, Q., Ning, J.X., Wang, X. and Tian, J.Y. (2019) Myocardial Bridge-Related Coronary Heart Disease: Independent Influencing Factors and Their Predicting Value. *World Journal of Clinical Cases*, **7**, 1986-1995. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1986>
- [2] Kowara, M. and Cudnoch-Jedrzejewska, A. (2021) Different Approaches in Therapy Aiming to Stabilize an Unstable Atherosclerotic Plaque. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4354. <https://doi.org/10.3390/ijms22094354>
- [3] Shaya, G.E., Leucker, T.M., Jones, S.R., Martin, S.S. and Toth, P.P. (2022) Coronary Heart Disease Risk: Low-Density Lipoprotein and beyond. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **32**, 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>
- [4] Wang, C.J., Liu, J.T., Guo, F., Ji, Y.Y. and Liu, N. (2009) Endothelin-1 Induces the Expression of C-Reactive Protein in Vascular Smooth Muscle Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **389**, 537-542. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.023>
- [5] Daiber, A., Di Lisa, F., Oelze, M., Kröll-Schön, S., Steven, S., Schulz, E. and Münzel, T. (2017) Crosstalk of Mitochondria with NADPH Oxidase via Reactive Oxygen and Nitrogen Species Signalling and Its Role for vascular Function. *British Journal of Pharmacology*, **174**, 1670-1689. <https://doi.org/10.1111/bph.13403>
- [6] Takahashi, K., Okumura, H., Guo, R. and Naruse, K. (2017) Effect of Oxidative Stress on Cardiovascular System in Response to Gravity. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1426. <https://doi.org/10.3390/ijms18071426>
- [7] Li, Q., Youn, J.Y. and Cai, H. (2015) Mechanisms and Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Dysfunction in Hypertension. *Journal of Hypertension*, **33**, 1128-1136. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000587>
- [8] Malacrida, S., Giannella, A., Ceolotto, G., Reggiani, C., Vezzoli, A., Mrakic-Sposta, S., Moretti, S., Turner, R., Falla, M., Brugger, H. and Strapazon, G. (2019) Transcription Factors Regulation in Human Peripheral White Blood Cells during Hypobaric Hypoxia Exposure: An *in-vivo* Experimental Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 9901. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46391-6>
- [9] Agrawal, A., Rathor, R. and Suryakumar, G. (2017) Oxidative Protein Modification Alters Proteostasis under Acute Hypobaric Hypoxia in Skeletal Muscles: A Comprehensive *in vivo* Study. *Cell Stress and Chaperones*, **22**, 429-443. <https://doi.org/10.1007/s12192-017-0795-8>
- [10] Bilo, G., Caravita, S., Torlasco, C. and Parati, G. (2019) Blood Pressure at High Altitude: Physiology and Clinical Implications. *Kardiologia Polska*, **77**, 596-603. <https://doi.org/10.33963/KP.14832>
- [11] Beall, C.M., Laskowski, D. and Erzurum, S.C. (2012) Nitric Oxide in Adaptation to Altitude. *Free Radical Biology and Medicine*, **52**, 1123-1134. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028>
- [12] Mortimer Jr., E.A., Monson, R.R. and MacMahon, B. (1977) Reduction in Mortality from Coronary Heart Disease in Men Residing at High Altitude. *The New England Journal of Medicine*, **296**, 581-585. <https://doi.org/10.1056/NEJM197703172961101>
- [13] Faeh, D., Gutzwiller, F., Bopp, M. and Swiss National Cohort Study Group (2009) Lower Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke at Higher Altitudes in Switzerland. *Circulation*, **120**, 495-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.819250>
- [14] 赵黎明, 吴桂刚. 分析血清胆红素与尿酸对冠心病患者的临床检验价值[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(5):

21-22.

- [15] 胡桂榕. 血清胆红素与尿酸联合检验在冠心病诊断中的应用价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(12): 1467-1468.
- [16] Amin, S.B., Smith, T. and Timler, G. (2019) Developmental Influence of Unconjugated Hyperbilirubinemia and Neurobehavioral Disorders. *Pediatric Research*, **85**, 191-197. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0216-4>
- [17] 徐若溪, 孙瑞红. 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. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.035>
- [18] Vitek, L. and Schwertner, H.A. (2007) The Heme Catabolic Pathway and Its Protective Effects on Oxidative Stress-Mediated Diseases. *Advances in Clinical Chemistry*, **43**, 1-57. [https://doi.org/10.1016/S0065-2423\(06\)43001-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2423(06)43001-8)
- [19] Thakkar, M., Edelenbos, J. and Doré, S. (2019) Bilirubin and Ischemic Stroke: Rendering the Current Paradigm to Better Understand the Protective Effects of Bilirubin. *Molecular Neurobiology*, **56**, 5483-5496. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1440-y>
- [20] Wagner, K.H., Wallner, M., Mölzer, C., Gazzin, S., Bulmer, A.C., Tiribelli, C. and Vitek, L. (2015) Looking to the Horizon: The Role of Bilirubin in the Development and Prevention of Age-Related Chronic Diseases. *Clinical Science*, **129**, 1-25. <https://doi.org/10.1042/CS20140566>
- [21] Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A.F., Glazer, A.N. and Ames, B.N. (1987) Bilirubin Is an Antioxidant of Possible Physiological Importance. *Science*, **235**, 1043-1046. <https://doi.org/10.1126/science.3029864>
- [22] Boon, A.C., Bulmer, A.C., Coombes, J.S. and Fassett, R.G. (2014) Circulating Bilirubin and Defense against Kidney Disease and Cardiovascular Mortality: Mechanisms Contributing to Protection in Clinical Investigations. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **307**, F123-F136. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00039.2014>
- [23] Schwertner, H.A., Jackson, W.G. and Tolan, G. (1994) Association of Low Serum Concentration of Bilirubin with Increased Risk of Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry*, **40**, 18-23. <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.1.18>
- [24] Akboga, M.K., Canpolat, U., Sahinarslan, A., et al. (2015) Association of Serum Total Bilirubin Level with Severity of Coronary Atherosclerosis Is Linked to Systemic Inflammation. *Atherosclerosis*, **240**, 110-114.
- [25] Basiglio, C.L., Arriaga, S.M., Pelusa, F., Almará, A.M., Kapitulnik, J. and Mottino, A.D. (2009) Complement Activation and Disease: Protective Effects of Hyperbilirubinaemia. *Clinical Science*, **118**, 99-113. <https://doi.org/10.1042/CS20080540>
- [26] Haga, Y., Tempero, M.A. and Zetterman, R.K. (1996) Unconjugated Bilirubin Inhibits *in vitro* Cytotoxic T Lymphocyte Activity of Human Lymphocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1317**, 65-70. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(96\)00039-7](https://doi.org/10.1016/0925-4439(96)00039-7)
- [27] Sedlak, T.W., Saleh, M., Higginson, D.S., Paul, B.D., Juluri, K.R. and Snyder, S.H. (2009) Bilirubin and Glutathione Have Complementary Antioxidant and Cytoprotective Roles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 5171-5176. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813132106>
- [28] Oda, E. (2014) A Decrease in Total Bilirubin Predicted Hyper-LDL Cholesterolemia in a Health Screening Population. *Atherosclerosis*, **235**, 334-338. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.927>
- [29] Keshavan, P., Deem, T.L., Schwemberger, S.J., Babcock, G.F., Cook-Mills, J.M. and Zucker, S.D. (2005) Unconjugated Bilirubin Inhibits VCAM-1-Mediated Transendothelial Leukocyte Migration. *The Journal of Immunology*, **174**, 3709-3718.
- [30] Hopkins, P.N., Wu, L.L., Hunt, S.C., James, B.C., Vincent, G.M. and Williams, R.R. (1996) Higher Serum Bilirubin Is Associated with Decreased Risk for Early Familial Coronary Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **16**, 250-255. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.16.2.250>
- [31] Madhavan, M., Waddington, W.A., Srinivasan, S.R. and Berenson, G.S. (1997) Serum Bilirubin Distribution and Its Relation to Cardiovascular Risk in Children and Young Adults. *Atherosclerosis*, **131**, 107-113. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(97\)06088-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(97)06088-7)
- [32] Hunt, S.C., Kronenberg, F., Eckfeldt, J.H., Hopkins, P.N., Myers, R.H. and Heiss, G. (2001) Association of Plasma Bilirubin with Coronary Heart Disease and Segregation of Bilirubin as a Major Gene Trait: The NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*, **154**, 747-754. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00420-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00420-2)
- [33] Pena, E., Brito, J., El Alam, S. and Siques, P. (2020) Oxidative Stress, Kinase Activity and Inflammatory Implications in Right Ventricular Hypertrophy and Heart Failure under Hypobaric Hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6421. <https://doi.org/10.3390/ijms21176421>
- [34] Wang, Y., Branicky, R., Noë, A. and Hekimi, S. (2018) Superoxide Dismutases: Dual Roles in Controlling ROS Damage and Regulating ROS Signaling. *Journal of Cell Biology*, **217**, 1915-1928. <https://doi.org/10.1083/jcb.201708007>
- [35] Sheng, Y., Abreu, I.A., Cabelli, D.E., et al. (2014) Superoxide Dismutases and Superoxide Reductases. *Chemical Reviews*, **114**, 3854-3918. <https://doi.org/10.1021/cr4005296>

- [36] Khosravi, M., Poursaleh, A., Ghasempour, G., Farhad, S. and Najafi, M. (2019) The Effects of Oxidative Stress on the Development of Atherosclerosis. *Biological Chemistry*, **400**, 711-732. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0397>
- [37] Nian, S., Feng, L., Zhao, Y., *et al.* (2017) Combination of Susceptibility Gene and Traditional Risk Factors Might Enhance the Performance of Coronary Heart Disease Screening Strategy. *Oncotarget*, **8**, 69005-69011. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16692>
- [38] Torzewski, M., Ochsenhirt, V., Kleschyov, A.L., Oelze, M., Daiber, A., Li, H., Rossmann, H., Tsimikas, S., Reifenberg, K., Cheng, F., Lehr, H.A., Blankenberg, S., Förstermann, U., Münzel, T. and Lackner, K.J. (2007) Deficiency of Glutathione Peroxidase-1 Accelerates the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 850-857. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000258809.47285.07>
- [39] Nathan, C. and Shiloh, M.U. (2000) Reactive Oxygen and Nitrogen Intermediates in the Relationship between Mammalian Hosts and Microbial Pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 8841-8848. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.8841>
- [40] 魏爱婷. 冠心病患者血清同型半胱氨酸与丙二醛、超氧化物歧化酶的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(18): 3469-3470.
- [41] Wang, X., Gao, M., Zhou, S., *et al.* (2017) Trend in Young Coronary Artery Disease in China from 2010 to 2014: A Retrospective Study of Young Patients 45. *BMC Cardiovascular Disorders*, **17**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0458-1>
- [42] 宁复, 刘森. 超氧化物歧化酶与动脉粥样硬化性疾病[J]. 中国航天医药杂志, 2004, 6(3): 74-75.