

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.024

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190222.1417.004.html(2019-02-25)

高纤维蛋白原血症与冠状动脉病变严重程度的关系

黄辉,邱炜炜,袁彬,冯凯

(江苏省江阴市中医院心内科 214400)

[摘要] **目的** 探讨纤维蛋白原(FIB)与冠状动脉(以下简称冠脉)病变严重程度的关系。**方法** 评估 102 例在该院行冠脉造影并明确诊断冠心病的患者的冠脉病变情况;测定血浆 FIB 水平,根据 FIB 值 25%、50%、75%的分界点,将患者分为 A(FIB 2.46~3.43 mg/L, $n=26$)、B(FIB 3.44~4.01 mg/L, $n=25$)、C(FIB 4.04~4.77 mg/L, $n=25$)、D(FIB 4.80~6.01 mg/L, $n=26$) 4 组,比较各组患者冠脉病变情况。**结果** 4 组患者在基线调查的所有因素中,年龄、男性患者比例、高血压、糖尿病、血肌酐值及空腹血糖比较,差异有统计学意义($P<0.05$);4 组患者冠脉病变评分比较差异有统计学意义($P<0.01$),并随冠心病患者 FIB 水平升高,冠脉病变加重;多因素 Logistic 回归分析结果显示,FIB 水平越高,冠脉病变越严重,中度与轻度病变比较,差异有统计学意义($OR=1.03, 95\%CI: 1.01\sim 1.04, P=0.000$);重度与轻度病变比较,差异有统计学意义($OR=1.05, 95\%CI: 1.02\sim 1.07, P=0.000$)。**结论** 高 FIB 血症是冠脉病变严重程度的独立预测因子。

[关键词] 冠状动脉疾病;动脉硬化;纤维蛋白原

[中图分类号] R543.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)09-1543-03

The relationship between hyperfibrinogenemia and the severity of coronary lesions

HUANG Hui, QIU Weiwei, YUAN Bin, FENG Kai

(Department of Cardiology, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between plasma fibrinogen (FIB) level and the severity of coronary lesions. **Methods** 102 cases of patients in this hospital were diagnosed with coronary heart disease by coronary angiography and coronary lesions were further evaluated. Plasma FIB level was measured. According to the boundary point 25%, 50%, 75% of the plasma FIB level, patients were separated into four groups, A: (FIB 2.46–3.43 mg/L, $n=26$); B: (FIB 3.44–4.01 mg/L, $n=25$); C: (FIB 4.04–4.77 mg/L, $n=25$); D: (FIB 4.80–6.01 mg/L, $n=26$). The coronary artery lesions in each group were compared. **Results** Among the four groups all the factors of baseline measurements, age, proportion of male patients, hypertension, diabetes, creatinine and fasting blood glucose were significantly different ($P<0.05$). The severity score of coronary lesions was significantly different in four groups ($P<0.01$). With the FIB level elevated, the coronary artery lesion is aggravated. Multifactorial logistic regression analysis showed that higher FIB level would increase the severity of coronary lesions (moderate vs. mild group, $OR=1.03, 95\%CI: 1.01-1.04, P=0.000$); severe vs. mild group: ($OR=1.05, 95\%CI: 1.02-1.07, P=0.000$). **Conclusion** Hyperfibrinogenemia is an independent predictor of the severity of coronary lesions.

[Key words] coronary artery disease; arteriosclerosis; fibrinogen

冠心病危害着许多人的健康,至今仍是发达国家首要的死亡原因。冠心病传统的危险因素有高血压、高血脂及吸烟等,通过有效控制这些因素,病死率可下降 50%^[1]。随着对冠心病了解的深入,血凝因素也成为了许多研究的重点。纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和凝血因子 II、V、VIII 及血管性血友病因子的升高可预测心血管事件的发生^[2]。纤溶-凝血系统异常是造成血栓形成的重要因素。FIB 参与凝血过程,是血栓的主要成分^[3]。本研究以冠心病患者为研究对

象,探讨高 FIB 血症与冠状动脉(以下简称冠脉)病变严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 9 月至 2017 年 11 月在本院心内科住院行冠脉造影检查明确诊断为冠心病的患者 102 例,其中男 42 例,女 60 例,年龄 59~81 岁。冠心病定义为冠脉造影时左主干、前降支、回旋支、右冠脉或其主要分支的血管直径狭窄大于或等于 50%。对既往已行支架术,本次以复查为目的的患者,

表 1 4 组患者危险因素及一般情况比较($\bar{x}\pm s$ 或 %)

临床资料	A(n=26)	B(n=25)	C(n=25)	D(n=26)	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 年)	66.48±5.32	68.36±5.31	70.04±5.83	71.77±6.58	0.010 0
性别[男, n(%)]	9(34.62)	10(40.00)	11(44.00)	12(46.15)	0.000 1
高血压[n(%)]	16(61.54)	16(64.00)	17(68.00)	19(73.08)	0.000 1
糖尿病[n(%)]	6(23.08)	6(24.00)	7(28.00)	8(30.77)	0.005 0
吸烟史[n(%)]	9(34.62)	7(28.00)	6(24.00)	7(26.92)	0.655 4
Cr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	92.20±14.36	97.20±16.79	103.38±32.28	132.38±54.15	0.000 2
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.32±0.48	4.26±0.63	4.13±0.44	4.20±0.49	0.566 5
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.17±0.65	2.44±1.91	2.24±0.51	2.23±0.51	0.818 2
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.61±0.25	1.65±0.32	1.74±0.37	1.61±0.34	0.464 2
FBG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	6.26±1.40	6.89±1.57	7.39±1.57	7.68±2.16	0.020 7

表 2 4 组患者冠脉病变严重程度比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A(n=26)	B(n=25)	C(n=25)	D(n=26)	P
FIB(mg/L)	3.09±0.30	3.75±0.18	4.37±0.24	5.21±0.32	0.000 1
冠脉病变严重程度评分	6.00±1.09	7.60±1.85	9.72±1.51	12.15±1.87	0.000 1

即使造影未见明确的再狭窄,仍符合入组条件。根据 102 例患者 FIB 值 25%、50%、75% 的分界点^[4],将患者分为 4 个组。A 组(n=26):FIB 2.46~3.43 mg/L,其中男 9 例,女 17 例;B 组(n=25):FIB 3.44~4.01 mg/L,其中男 10 例,女 15 例;C 组(n=25):FIB 4.04~4.77 mg/L,其中男 11 例,女 14 例;D 组(n=26):FIB 4.80~6.01 mg/L,其中男 12 例,女 14 例。排除有严重肝肾疾病、肺栓塞、双下肢静脉血栓、感染、弥散性血管内凝血、恶性肿瘤、近期使用抗凝药物及近 8 周有外科手术史的患者。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 (1)冠脉造影:根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)冠脉造影指南,应用图像处理系统进行狭窄定量分析,并根据改良 Gensini 评分对血管损害程度记分^[5],选用 8 支主要血管段,包括左主干、前降支近段、前降支中段、第一对角支、回旋支近段、回旋支中段、右冠脉近段、右冠脉中段共 8 支血管段。所选血管按最狭窄处评分:0 分为无任何异常发现;1 分为 1%~<50%;2 分为 50%~<75%;3 分为 75%~99%;4 分为大于 99%至闭塞。将 8 支血管段的评分相加,即为总分。根据总分对患者冠脉病变严重程度进行分级,1~<7 分为轻度病变,7~<14 分为中度病变,14 分及以上为重度病变。(2)血液检查:采集各组患者清晨空腹血检测生化指标,包括血浆 FIB、肌酐(creatinine, Cr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)及空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),并收集各组患者年龄、性别、吸烟史、有无高血压及糖尿病等基本资料。

1.3 统计学处理 所有数据均使用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比

较应用单因素方差分析(ANOVA);计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析中,将冠脉病变分级作为因变量,单因素分析中差异具有统计学意义的因素作为自变量进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者基线资料及危重因素比较 4 组患者在基线调查的所有因素中,年龄、男性患者比例、高血压、糖尿病、血 Cr 及 FBG 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);4 组患者其余因素比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 4 组患者冠脉病变严重程度比较 4 组患者冠脉病变评分比较差异有统计学意义($P<0.01$),并随冠心病患者 FIB 水平升高,冠脉病变加重,见表 2。

2.3 冠脉病变严重程度的独立预测因子 多因素 Logistic 回归分析结果显示,FIB 水平越高,冠脉病变越严重(中度对轻度病变,OR=1.03,95%CI:1.01~1.04, $P=0.000$;重度对轻度病变,OR=1.05,95%CI:1.02~1.07, $P=0.000$)。年龄、男性患者比例、高血压、糖尿病、血 Cr 值及 FBG 对冠脉病变严重程度的影响,在多因素 Logistic 回归分析中差异并无统计学意义($P>0.05$)。而高 FIB 血症是冠脉病变严重程度的独立预测因子。

3 讨论

近年来,FIB 与冠心病的关系得到越来越多的关注。FIB 是由 αA 、 βB 和 ν 链组成的二聚体,相对分子质量为 340×10^3 ,是一种肝脏合成的具有凝血功能的糖蛋白。已有很多研究表明,高水平 FIB 预示着急性心肌梗死及其他冠脉事件的高风险^[6-7]。高 FIB 血症通过多种途径参与机体的病理过程。

本研究利用冠脉造影检查来评估冠心病患者的冠脉病变严重程度,发现高 FIB 血症可损害冠状动脉

内壁,引起狭窄,严重时甚至造成管腔闭塞。主要作用机制如下:(1)异常升高的 FIB 可打破血管内皮细胞纤溶平衡。曹勇军等^[8]的研究表明,高水平的 FIB 可促进组织纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的高表达,而对组织型纤溶酶原激活物无明显影响。PAI-1 的合成和释放异常增加,可导致机体纤溶平衡的破坏,影响局部微血栓的清除,造成局部缺血,是心血管疾病的一个预测因子^[9]。(2)高水平 FIB 可通过增加血液黏滞度,促进血小板聚集,参与急性期血栓形成^[10]。有研究表明,高 FIB 血症中血凝块不易于溶解,进一步加重局部缺血,损害内皮细胞功能,造成恶性循环^[6]。(3)在动脉粥样硬化形成过程中,FIB 可进入动脉粥样硬化斑块,刺激血管平滑肌细胞和巨噬细胞迁移与增殖^[11-12]。而这两种细胞是冠脉和颈动脉粥样斑块的主要细胞成分^[13]。如前所述,高水平 FIB 可影响血管内皮细胞的纤溶平衡。不仅仅如此,高水平 FIB 水平会促进内皮细胞生长、增殖和收缩^[14-15]。血管平滑肌细胞、巨噬细胞及内皮细胞的异常增长均可增加血管外周阻力,促进动脉粥样硬化的形成。

本研究单因素分析发现随着 FIB 水平增高,患者年龄偏大,男性、糖尿病及高血压比例增加,血 Cr 值及 TBG 升高。可能的原因为男性生活习惯较差,随着年龄的增加,患有糖尿病和高血压的可能性更大,可进一步可出现肾功能减退及 TBG 升高,而这些因素易于刺激 FIB 的产生及凝聚。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示年龄、男性、高血压、糖尿病、血 Cr 值及 TBG 对冠脉病变严重程度的影响并非独立因素,可以预测其对动脉粥样硬化起协同作用,但需要更多的实验来证实。

综上所述,临床上可根据 FIB 水平来预测冠心病患者冠脉病变严重程度。本研究的不足在于未能将冠脉病变斑块性质加入分析中。已有动物实验表明,通过降低 FIB 及其降解产物可延缓动脉粥样硬化的进展^[16]。将来的临床研究可以利用血管内超声判断斑块性质以观察高 FIB 血症对斑块性质的影响,也可以研究降低 FIB 能否延缓已形成的冠脉病变进一步加重。

参考文献

- [1] FORD E S, AJANI U A, CROFT J B, et al. Explaining the decrease in U. S. deaths from coronary disease, 1980-2000[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(23): 2388-2398.
- [2] LACEY B, HERRINGTON W G, PREISS D, et al. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(6): 28-38.
- [3] LOWE G D. Fibrinogen assays for cardiovascular risk assessment[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(5): 693-695.
- [4] DE LUCA G, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4): 458-463.
- [5] REARDON M F, NESTEL P J, CRAIG I H, et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women[J]. *Circulation*, 1985, 71(5): 881-888.
- [6] GREEN D, FOILES N, CHAN C, et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 623-631.
- [7] YANG S H, DU Y, ZHANG Y, et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e015041.
- [8] 曹勇军, 吴延华, 刘春风. 纤维蛋白原、纤维蛋白及其降解产物对共培养血管内皮细胞纤溶活性的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(1): 62-67.
- [9] WINTER M P, KLEBER M E, KOLLER L, et al. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3): 471-478.
- [10] KIM P Y, STEWART R J, LIPSON S M, et al. The relative kinetics of clotting and lysis provide a biochemical rationale for the correlation between elevated fibrinogen and cardiovascular disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(6): 1250-1256.
- [11] LU P P, LIU J T, LIU N, et al. Pro-inflammatory effect of fibrinogen and FDP on vascular smooth muscle cells by IL-6, TNF- and iNOS[J]. *Life Sci*, 2011, 88(19/20): 839-845.
- [12] RODRIGUEZ-MENOCAL L, FARIDI M H, MARTINEZ L, et al. Macrophage-derived IL-18 and increased fibrinogen deposition are age-related inflammatory signatures of vascular remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(5): H641-653.
- [13] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 868-874.
- [14] LEE B H, TIN S P, CHAW S Y, et al. Influence of soluble PEG-OH incorporation in a 3D cell-laden PEG-fibrinogen (PF) hydrogel on smooth muscle cell morphology and growth[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2014, 25(4): 394-409.
- [15] ALLAN I U, TOLHURST B A, SHEVCHENKO R V, et al. An in vitro evaluation of fibrinogen and gelatin containing cryogels as dermal regeneration scaffolds[J]. *Biomater Sci*, 2016, 4(6): 1007-1014.
- [16] LU P, LIU J, PANG X. Pravastatin inhibits fibrinogen- and FDP-induced inflammatory response via reducing the production of IL-6, TNF- α and iNOS in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6145-6151.