

# ACS 患者血浆纤维蛋白原与冠状动脉病变严重程度的关系\*

郑淑苹<sup>1</sup> 罗超迪<sup>1</sup> 王萍<sup>1</sup> 栾慧<sup>1</sup> 曹丽菲<sup>1</sup> 罗醒<sup>1</sup> 王小可<sup>1</sup> 张晓玉<sup>1</sup> 朱丹军<sup>1</sup> 田刚<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平与冠状动脉(冠脉)病变严重程度的关系。方法:选择2018-11-01—2019-11-01就诊于西安交通大学第一附属医院心血管内科诊断为ACS的患者1106例(病例组),以及294例冠脉造影正常的患者(对照组)。应用Gensini评分和冠脉病变支数等评估冠脉病变的严重程度,采用Von Clauss法检测血浆FIB。按照ACS患者FIB水平的三分位数,分为T1组(FIB≤2.83 g/L)、T2组(2.83 g/L<FIB<3.48 g/L)、T3组(FIB≥3.48 g/L);按照冠脉病变支数,分为单支病变组、双支病变组、3支病变组;按照Gensini评分的三分位数,分为轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组;按照ACS的临床类型,分为不稳定型心绞痛组(UA组)、非ST段抬高型心肌梗死组(NSTEMI组)、ST段抬高型心肌梗死组(STEMI组)。分析各组血浆FIB水平及其特点;采用Spearman相关分析法分析血浆FIB水平与冠脉Gensini评分、冠脉病变支数的关系;进一步行多因素Logistic回归分析评估血浆FIB水平与ACS患者高Gensini评分的关系。结果:①病例组患者血浆FIB水平明显高于对照组[(3.28±1.02)g/L:(2.98±0.65)g/L, $P<0.01$ ];②Gensini评分T3组>T2组>T1组(均 $P<0.05$ ),T3组冠脉病变支数明显多于T2组、T1组[分别为(2.27±0.82)支、(2.05±0.84)支和(1.94±0.86)支,均 $P<0.05$ ],T3组、T2组冠脉狭窄≥75%患者比例明显高于T1组[分别为82.6%、78.7%和69.8%,均 $P<0.05$ ];③FIB水平3支病变组>双支病变组>单支病变组(均 $P<0.05$ ),重度狭窄组FIB水平>中度狭窄组>轻度狭窄组(均 $P<0.05$ ),STEMI组和NSTEMI组FIB水平高于UA组[分别为(3.47±1.56)g/L、(3.51±0.96)g/L和(3.15±0.71)g/L, $P<0.01$ ];④Spearman相关性分析显示,ACS患者血浆FIB水平与Gensini评分( $r_s=0.201$ , $P<0.001$ )、冠脉病变支数( $r_s=0.171$ , $P<0.001$ )存在正相关;多因素Logistic回归分析在调整了混杂因素后显示,FIB是ACS患者高Gensini评分的危险因素之一(OR=1.38,95%CI 1.20~1.60, $P<0.001$ )。结论:ACS患者血浆FIB水平与Gensini评分、冠脉病变支数呈正相关,是评估冠脉病变严重程度的危险因素之一。

**[关键词]** 急性冠状动脉综合征;纤维蛋白原;Gensini评分

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.008

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873513,81600574,30871042);陕西省科学技术研究发展计划重点项目(No:2018ZDXM-SF-049);西安交通大学第一附属医院临床研究重点项目(No:XJ-TU1AF-CRF-2018-005)

<sup>1</sup>西安交通大学第一附属医院心血管内科(西安,710061)

通信作者:田刚,E-mail:tiangang@xjtu.edu.cn

- [21] Zhao X,Luan YZ,Zuo X,et al. Identification of Risk Pathways and Functional Modules for Coronary Artery Disease Based on Genome-wide SNP Data[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2016, 14(6): 349-356.
- [22] de las Fuentes L, Yang W, Dávila-Román VG, et al. Pathway-based genome-wide association analysis of coronary heart disease identifies biologically important gene sets[J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(11):1168-1173.
- [23] Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment[J]. Circulation, 1992, 85(1):37-45.
- [24] Ekroos K, Jänis M, Tarasov K, et al. Lipidomics: a tool for studies of atherosclerosis[J]. Curr Atheroscler Rep, 2010, 12(4):273-281.
- [25] Sutter I, Klingenberg R, Othman A, et al. Decreased phosphatidylcholine plasmalogens--A putative novel lipid signature in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2016, 246:130-40.
- [26] Yu F, Tie Y, Zhang Y, et al. Circular RNA expression profiles and bioinformatic analysis in coronary heart disease[J]. Epigenomics, 2020, 12(5):439-454.
- [27] Wang QC, Wang ZY, Xu Q, et al. lncRNA expression profiles and associated ceRNA network analyses in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1567.
- [28] Liang R, Han B, Li Q, et al. Using RNA sequencing to identify putative competing endogenous RNAs (ceRNAs) potentially regulating fat metabolism in bovine liver[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6396.
- [29] Huang P, Huang FZ, Liu HZ, et al. lncRNA MEG3 functions as a ceRNA in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6[J]. Metabolism, 2019, 94:1-8.

(收稿日期:2020-12-30)

## The Relationship between plasma fibrinogen level and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome

ZHENG Shuping LUO Chaodi WANG Ping LUAN Hui CAO Lifei  
LUO Xing WANG Xiaoke ZHANG Xiaoyu ZHU Danjun TIAN Gang

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China)

Corresponding author: TIAN Gang, E-mail: tiangang@xjtu.edu.cn

**Abstract Objective:** To explore the relationship between the plasma fibrinogen(FIB) level and the severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome(ACS) patients. **Methods:** The 1106 patients with ACS(case group) and 294 patients with normal coronary angiography(control group) were selected in the study. The severity of coronary artery was evaluated by Gensini score and the number of coronary artery stenosis. The plasma FIB was detected by Von Clauss method. According to the FIB level, they were divided into T1 group( $FIB \leq 2.83$  g/L), T2 group( $2.83$  g/L  $< FIB < 3.48$  g/L) and T3 group( $FIB \geq 3.48$  g/L). According to the number of coronary lesions, the patients were divided into the single-vessel lesion group, the double-vessel lesion group and the three-vessel lesion group. According to the Gensini score, the patients were divided into mild stenosis group, moderate stenosis group and severe stenosis group. According to the clinical types of ACS, the patients were divided into unstable angina group(UA group), non-ST elevation myocardial infarction group(NSTEMI group) and ST elevation myocardial infarction group(STEMI group). Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between plasma FIB level and coronary Gensini score or the number of coronary lesions. Further multivariate Logistic regression analysis was performed to evaluate the relationship between plasma FIB level and high Gensini score in ACS patients. **Results:** (1) The plasma FIB level of patients in the case group was significantly higher than that of the control group( $3.28 \pm 1.02$  g/L vs.  $(2.98 \pm 0.65)$  g/L,  $P < 0.01$ ). (2) Gensini score in T3 group  $>$  T2 group  $>$  T1 group(all  $P < 0.05$ ), the number of coronary artery lesions in T3 group was significantly more than that in T2 and T1 groups( $2.27 \pm 0.82$  vs.  $(2.05 \pm 0.84)$ ,  $(2.27 \pm 0.82)$  vs.  $(1.94 \pm 0.86)$  respectively, both  $P < 0.05$ , the proportion of patients with coronary stenosis  $\geq 75\%$  in the T3 and T2 groups was significantly higher than that in the T1 group[ $82.6\%$  vs.  $69.8\%$ ,  $78.7\%$  vs.  $69.8\%$  respectively, both  $P < 0.05$ ]; (3) The FIB level of the three-vessel lesion group  $>$  the double-vessel lesion group  $>$  the single-vessel lesion group(all  $P < 0.05$ ). The FIB level of the severe stenosis group  $>$  the moderate stenosis group  $>$  the mild stenosis group(all  $P < 0.05$ ). The FIB levels of the STEMI group and the NSTEMI group were significantly higher than that of the UA group[ $(3.47 \pm 1.56)$  g/L vs.  $(3.15 \pm 0.71)$  g/L,  $(3.51 \pm 0.96)$  g/L vs.  $(3.15 \pm 0.71)$  g/L, respectively, both  $P < 0.01$ ). (4) Spearman's correlation analysis showed that plasma FIB level in ACS patients was correlated with Gensini score( $r_s = 0.201$ ,  $P < 0.001$ ) and the number of coronary artery lesions( $r_s = 0.171$ ,  $P < 0.001$ ) positively. Multivariate Logistic regression analysis, after adjusting for confounders, showed that FIB was one of the risk factors for the high Gensini score of coronary lesions in patients with ACS( $OR = 1.38$ ,  $95\%CI 1.20 - 1.60$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion:** The level of plasma FIB in ACS patients was positively correlated with Gensini score and the number of coronary lesions. Plasma FIB was one of the risk factors for evaluating the severity of coronary lesions.

**Key words** acute coronary syndrome; fibrinogen; gensini score

目前研究认为动脉粥样硬化是一种慢性炎症性的疾病<sup>[1]</sup>,是血管壁对各种刺激的一种异常反应,存在炎症反应的基本特征,如变性、渗出和增生<sup>[2]</sup>。炎症不仅在动脉粥样硬化的发生、发展过程中具有关键的作用,而且与斑块的不稳定性密切相关<sup>[3]</sup>。纤维蛋白原(FIB)是一种全身炎症反应标志物,既可作为促炎因子参与动脉粥样硬化的发生、发展过程,又可作为凝血因子参与后期斑块破裂、血栓的形成<sup>[4]</sup>。急性冠脉综合征(ACS)是冠心病的一种严重临床类型,具有起病急、病情变化快、病死率高等特点。大量的研究表明,FIB与动脉粥样硬化密切相关,但与ACS患者冠状动脉(冠脉)病变之间的关系仍不清楚。因此,本研究旨在探讨

ACS患者血浆FIB水平与冠脉病变严重程度的关系,为ACS患者危险分层提供依据。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

选择2018年11月1日—2019年11月1日就诊于西安交通大学第一附属医院心血管内科诊断为“不稳定型心绞痛(UA)、非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST段抬高型心肌梗死(STEMI)”1106例为病例组,冠脉造影正常的患者294例为对照组,均行冠脉造影术等。其中病例组男性782例(70.7%),平均年龄( $60.82 \pm 10.34$ )岁;对照组男性153例(52%),平均年龄( $58.32 \pm 10.15$ )岁。

纳入标准:①年龄 $> 18$ 岁;②符合2019年我

国中华医学会心血管病学分会制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup>、2015 年《ESC 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的管理指南》<sup>[6]</sup>的诊断标准;③均行冠脉造影术,且术前有凝血检查,其余临床住院资料比较完善等。

排除标准:对于只要符合以下条件之一的患者,则不能纳入本项研究。①入院前已行溶栓治疗、口服“阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛”等药物、既往有心肌梗死病史、既往接受过冠脉介入治疗(PCI)或冠脉旁路移植术(CABG);②合并心肌病、心脏瓣膜病等;③合并心房颤动或脑血管疾病等;④近期有手术或外伤史、急慢性感染性疾病史等;⑤合并严重疾病,如:严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤、结缔组织病、血液系统疾病、主动脉夹层、肺栓塞等;⑥患低(无)纤维蛋白原血症;⑦临床资料不完善等。

本研究为观察性研究,匿名使用患者资料,不干预临床诊治过程。研究通过医院伦理委员会审批,所有入选患者均签署知情同意书。

### 1.2 分组标准

①诊断为 ACS 的患者为病例组(1106 例),冠脉造影正常的患者为对照组(294 例);②按照 ACS 患者 FIB 水平的三分位数,分为 T1 组( $FIB \leq 2.83$  g/L, 377 例)、T2 组( $2.83$  g/L  $< FIB < 3.48$  g/L, 366 例)、T3 组( $FIB \geq 3.48$  g/L, 363 例);③按照冠脉病变支数,分为单支病变组(356 例)、双支病变组(297 例)、3 支病变组(453 例),若冠脉病变累及左主干则属于双支病变组(不管病变有无累及左前降支、左回旋支);④按照 Gensini 评分的三分位数,分为轻度狭窄组( $0 < \text{Gensini 评分} \leq 27$ , 380 例)、中度狭窄组( $27 < \text{Gensini 评分} \leq 60$ , 358 例)、重度狭窄组( $\text{Gensini 评分} > 60$ , 368 例);⑤按照 ACS 临床类型,分为 UA 组(691 例)、NSTEMI 组(151 例)、STEMI 组(264 例)。

### 1.3 资料收集

一般临床资料收集:记录患者的一般临床资料(年龄、性别、身高、体重、吸烟饮酒史、糖尿病、高血压、冠心病家族史等)。

实验室资料收集:所有入院患者均签署知情同意书,入院后采集肘静脉血行血常规、肝肾功能、凝血化验,次日清晨空腹状态下采集肘静脉血行血脂、糖化血红蛋白、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等指标的检测(由本院检验科检验)。

FIB 采用 Von Clauss 法检测。

心脏超声在术前完成,采用改良 Simpson 法测定左室射血分数(LVEF)。所用仪器为 PHILIP 公司生产的心脏彩色多普勒超声诊断系统。

冠脉造影术:使用 Judkins 法行选择性冠脉造影,多体位进行投射。冠脉造影的结果由 3 名经验

丰富的教授共同评定,诊断标准依据国际通用的直径法评定。根据冠脉造影结果计算 Gensini 评分,评分越高则表明 ACS 患者的冠脉狭窄程度就越重。

### 1.4 Gensini 评分

计算方法为冠脉每一处狭窄程度评分与其相应系数乘积之和,具体病变部位系数及狭窄程度评分见表 1。

表 1 冠脉病变部位系数及狭窄程度评分  
 Table 1 Coronary artery lesion coefficient and stenosis degree score

冠脉病变部位	系数	冠脉狭窄程度	评分
左主干	5	100%	32
左前降支或回旋支近段	2.5	91%~99%	16
左前降支中段	1.5	76%~90%	8
左前降支远段	1	51%~75%	4
左回旋支中、远段	1	26%~50%	2
右冠脉	1	1%~25%	1
小分支	0.5		

### 1.5 统计学处理

对所获取的资料用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。对连续变量进行正态性检验,符合正态分布则用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验、单因素方差分析;非正态分布的连续变量以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例(%)表示,组间比较用卡方检验。用 Spearman 相关分析分析血浆 FIB 水平与 Gensini 评分、冠脉病变支数的关系。进一步多因素 Logistic 回归分析血浆 FIB 水平与高 Gensini 评分的关系。

## 2 结果

### 2.1 病例组与对照组患者临床资料比较

与对照组患者比较,病例组患者的年龄较大,男性比例较高,合并吸烟史、高血压、糖尿病史比例较高(均  $P < 0.05$ ),见表 2。病例组患者的 WBC、D-D、FDP、CRE、DBIL、LDL-C、APOB、APOB/APOA、TG、糖化血红蛋白、hs-CRP 水平明显高于对照组,胱抑素 C、HDL-C、APOA、LVEF 水平明显低于对照组(均  $P < 0.05$ ),血浆 FIB 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ )。两组患者的合并饮酒史比例,PLT、BUN、Ua、TBIL、ALB、TC、APOE、Lpa 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 不同 FIB 水平之间的临床资料比较

3 组患者合并吸烟史、饮酒史、高血压的比例, BUN、CRE、胱抑素 C、Ua、DBIL、ALB、TC、HDL-C、LDL-C、APOA、APOB、APOB/APOA、APOE、TG 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ );与 T1 组

相比, T3组患者的年龄较大, 男性患者比例较低, 合并糖尿病比例较高, PLT、WBC、D-D、FDP、Lpa、糖化血红蛋白、hs-CRP水平较高, TBIL、LVEF较低( $P < 0.05$ ), 见表3。

分析3组患者的冠脉造影资料发现: 与T1组相比, T2组Gensini评分明显增高( $P < 0.05$ ), 冠脉狭窄 $\geq 75\%$ 的患者比例明显增高( $P < 0.05$ ); 与T2组相比, T3组Gensini评分明显增高( $P < 0.01$ ), 冠脉病变支数明显增多( $P < 0.01$ )。见表3。

### 2.3 ACS各亚组间实验室资料比较

与单支病变组相比, 双支病变组血浆FIB水平明显升高( $P < 0.05$ ); 与双支病变组相比, 3支病变

组血浆FIB水平明显升高( $P < 0.05$ )。3组患者的WBC、FIB、D-D、FDP、hs-CRP水平比较具有统计学差异( $P < 0.05$ )。见表4。

与轻度狭窄组相比, 中度狭窄组血浆FIB水平明显升高( $P < 0.01$ ); 与中度狭窄组相比, 重度狭窄组血浆FIB水平明显升高( $P < 0.05$ )。3组患者的WBC、FIB、D-D、FDP、hs-CRP水平比较具有统计学差异( $P < 0.05$ )。见表5。

与UA组相比, NSTEMI组、STEMI组血浆FIB水平明显升高( $P < 0.01$ )。3组患者的WBC、FIB、D-D、FDP、hs-CRP水平比较具有统计学差异( $P < 0.05$ )。见表6。

表2 病例组与对照组临床资料分析

项目	对照组(294例)	病例组(1106例)	P值
男	153(52.0)	782(70.7)	<0.001
年龄/岁	58.32±10.15	60.82±10.34	<0.001
吸烟	104(35.4)	557(50.4)	<0.001
饮酒	39(13.3)	164(14.8)	0.499
高血压	133(45.2)	611(55.2)	0.002
糖尿病	41(13.9)	280(25.3)	<0.001
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	198.00(162.00, 244.25)	200.00(164.75, 239.00)	0.850
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	5.81(4.76, 6.82)	6.80(5.45, 8.82)	<0.001
FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	2.98±0.65	3.28±1.02	<0.001
D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.40(0.30, 0.57)	0.40(0.30, 0.62)	0.033
FDP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.00(0.80, 1.34)	1.20(0.90, 1.60)	<0.001
BUN/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	5.60±1.49	5.74±1.97	0.187
CRE/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	60.83±15.38	65.38±20.91	<0.001
胱抑素C/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.15(0.97, 1.40)	1.05(0.78, 1.23)	<0.001
Ua/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	314.00(275.25, 369.00)	321.00(275.00, 371.00)	0.655
TBIL/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	12.95(10.03, 16.80)	12.90(9.73, 17.40)	0.813
DBIL/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	3.90(2.90, 5.08)	4.30(3.03, 6.00)	<0.001
ALB/( $g \cdot L^{-1}$ )	41.45±4.46	41.26±12.36	0.792
TC/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	3.85±1.06	3.85±1.10	0.994
HDL-C/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	1.05±0.25	0.97±0.23	<0.001
LDL-C/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	2.18±0.73	2.23±0.83	0.046
APOA/( $g \cdot L^{-1}$ )	1.19±0.25	1.13±0.21	<0.001
APOB/( $g \cdot L^{-1}$ )	0.74±0.20	0.79±0.36	0.033
APOB/APOA	0.68±0.39	0.74±0.46	0.034
APOE/( $mg \cdot L^{-1}$ )	32.80(27.30, 41.98)	32.75(25.90, 41.78)	0.318
Lpa/( $mg \cdot L^{-1}$ )	153.50(81.00, 271.75)	164.50(79.00, 327.50)	0.062
TG/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	1.21(0.85, 1.67)	1.33(0.96, 1.91)	0.015
糖化血红蛋白/%	5.80±0.82	6.18±1.22	<0.001
hs-CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.85(0.43, 1.92)	1.29(0.63, 2.97)	<0.001
LVEF/%	68.00(64.00, 72.00)	64.00(55.00, 69.00)	<0.001

注: PLT: 血小板计数; WBC: 白细胞计数; D-D: D-二聚体; FDP: 纤维蛋白原降解产物; BUN: 尿素; CRE: 血肌酐; Ua: 尿酸; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; APOA: 载脂蛋白A; APOB: 载脂蛋白B; APOE: 载脂蛋白E; Lpa: 脂蛋白a; TG: 甘油三酯; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; LVEF: 左室射血分数。

表3 不同FIB水平之间的临床资料分析

Table 3 Data in different FIB levels 例(%),  $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	T1组(377例)	T2组(366例)	T3组(363例)	P值
男	301(79.8)	246(67.2) <sup>d</sup>	235(64.7) <sup>a</sup>	<0.001
年龄/岁	59.00±10.48	61.19±10.15 <sup>e</sup>	62.34±10.18 <sup>a</sup>	<0.001
吸烟	192(50.9)	187(51.1)	178(49.0)	0.826
饮酒	53(14.1)	57(15.6)	54(14.9)	0.844
高血压	200(53.1)	200(54.6)	211(58.1)	0.367
糖尿病	76(20.2)	99(27.0)	105(28.9) <sup>b</sup>	0.015
PLT/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	191.00(158.00,229.50)	196.00(163.00,237.25)	212.00(174.00,251.00) <sup>a,c</sup>	<0.001
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	6.46(5.02,8.68)	6.60(5.37,8.35)	7.26(6.10,9.28) <sup>a,c</sup>	<0.001
D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.36(0.27,0.54)	0.40(0.30,0.60)	0.50(0.40,0.80) <sup>a,c</sup>	<0.001
FDP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.00(0.76,1.50)	1.20(0.90,1.50)	1.39(1.00,2.00) <sup>a,c</sup>	<0.001
BUN/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	5.63±1.65	5.89±2.12	5.71±2.11	0.151
CRE/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	63.37±16.19	64.78±20.15	68.08±25.31	0.094
胱抑素C/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.08(0.81,1.25)	1.07(0.82,1.26)	1.10(0.85,1.32)	0.198
Ua/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	315.00(274.00,367.00)	318.50(273.75,368.25)	329.00(278.00,374.00)	0.470
TBIL/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	13.60(10.70,18.33)	12.80(9.83,17.38)	11.75(9.30,16.63) <sup>a</sup>	0.003
DBIL/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )	4.40(3.20,6.23)	4.20(3.00,5.88)	4.20(3.00,6.00)	0.184
ALB/( $g \cdot L^{-1}$ )	41.22±4.04	41.40±4.75	41.15±20.65	0.963
TC/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	3.78±0.98	3.86±0.96	3.90±1.32	0.372
HDL-C/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	0.97±0.05	0.97±0.24	0.96±0.23	0.763
LDL-C/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	2.25±0.87	2.30±0.83	2.28±0.78	0.683
APOA/( $g \cdot L^{-1}$ )	1.13±0.20	1.14±0.21	1.11±0.21	0.136
APOB/( $g \cdot L^{-1}$ )	0.76±0.23	0.81±0.55	0.80±0.21	0.198
APOB/APOA	0.71±0.36	0.75±0.60	0.76±0.38	0.352
APOE/( $mg \cdot L^{-1}$ )	32.50(26.50,42.63)	33.65(26.80,43.28)	32.25(25.10,39.30)	0.108
Lpa/( $mg \cdot L^{-1}$ )	118.50(67.00,242.25)	154.50(72.50,336.00) <sup>d</sup>	229.50(123.25,368.50) <sup>a,c</sup>	<0.001
TG/( $mmol \cdot L^{-1}$ )	1.29(0.93,1.97)	1.34(0.96,2.03)	1.35(0.98,1.75)	0.512
糖化血红蛋白/%	5.99±1.05	6.20±1.18 <sup>d</sup>	6.36±1.40 <sup>a</sup>	<0.001
hs-CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.85(0.42,1.81)	1.13(0.69,2.39) <sup>e</sup>	2.57(1.22,4.80) <sup>a,c</sup>	<0.001
LVEF/%	66.00(58.00,70.00)	65.00(56.50,69.00)	63.00(52.00,68.00) <sup>a</sup>	0.001
冠脉病变支数/支	1.94±0.86	2.05±0.84	2.27±0.82 <sup>a,c</sup>	<0.001
Gensini评分	35(14,62)	42(21,69) <sup>e</sup>	52(26,84) <sup>a,c</sup>	<0.001
冠脉狭窄				
狭窄≥75%	263(69.8)	288(78.7) <sup>e</sup>	300(82.6) <sup>a</sup>	<0.001
50≤狭窄<75%	114(30.2)	78(21.3)	63(17.4)	

<sup>a</sup> $P < 0.01$ 表示T3比T1;<sup>b</sup> $P < 0.05$ 表示T3比T1;<sup>c</sup> $P < 0.01$ 表示T3比T2;<sup>d</sup> $P < 0.01$ 表示T2比T1;<sup>e</sup> $P < 0.05$ 表示T2比T1。

表4 单支、双支、3支病变组资料分析

Table 4 Data in Single-vessel, double-vessel, 3-vessel disease group 例(%),  $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	单支病变组(356例)	双支病变组(297例)	3支病变组(453例)	P值
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	6.40(5.18,8.24)	6.73(5.42,8.95)	7.07(5.88,9.09) <sup>a</sup>	0.001
FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	3.08±0.91	3.26±1.07 <sup>d</sup>	3.44±1.05 <sup>a,c</sup>	<0.001
D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.40(0.30,0.59)	0.40(0.30,0.61)	0.47(0.30,0.70) <sup>a</sup>	0.003
FDP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.20(0.86,1.50)	1.20(0.90,1.70)	1.29(0.90,1.76) <sup>b</sup>	0.022
hs-CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.05(0.53,2.23)	1.17(0.59,3.16)	1.54(0.78,3.44) <sup>a</sup>	0.003

<sup>a</sup> $P < 0.01$ 表示3支病变组比单支病变组;<sup>b</sup> $P < 0.05$ 表示3支病变组比单支病变组;<sup>c</sup> $P < 0.05$ 表示3支病变组比双支病变组;<sup>d</sup> $P < 0.05$ 表示双支病变组比单支病变组。

表5 不同 Gensini 评分水平间的资料分析

Table 5 Data in different Gensini score levels

$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	轻度狭窄组(380例)	中度狭窄组(358例)	重度狭窄组(368例)	P值
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	6.08(5.10,7.40)	7.00(5.63,9.25) <sup>e</sup>	7.51(6.07,10.25) <sup>a,d</sup>	<0.001
FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	3.05 $\pm$ 0.73	3.30 $\pm$ 1.14 <sup>e</sup>	3.48 $\pm$ 1.12 <sup>a,d</sup>	<0.001
D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.40(0.30,0.60)	0.40(0.30,0.67)	0.50(0.31,0.70) <sup>a,c</sup>	<0.001
FDP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.19(0.90,1.50)	1.18(0.90,1.60)	1.30(0.90,1.90) <sup>a,d</sup>	0.002
hs-CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.99(0.51,2.21)	1.42(0.78,3.21) <sup>e</sup>	1.43(0.70,3.26) <sup>b</sup>	0.003

<sup>a</sup> $P < 0.01$  表示重度狭窄组比轻度狭窄组; <sup>b</sup> $P < 0.05$  表示重度狭窄组比轻度狭窄组; <sup>c</sup> $P < 0.01$  表示重度狭窄组比中度狭窄组; <sup>d</sup> $P < 0.05$  表示重度狭窄组比中度狭窄组; <sup>e</sup> $P < 0.01$  表示中度狭窄组比轻度狭窄组。

表6 UA组、NSTEMI组和STEMI组资料分析

Table 6 Data analysis of UA group, NSTEMI group and STEMI group

$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

项目	UA组(691例)	NSTEMI组(151例)	STEMI组(264例)	P值
WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )	6.05(5.02,7.25)	7.78(6.59,10.01) <sup>e</sup>	10.04(7.50,12.30) <sup>a,b</sup>	<0.001
FIB/( $g \cdot L^{-1}$ )	3.15 $\pm$ 0.71	3.51 $\pm$ 0.96 <sup>e</sup>	3.47 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>	<0.001
D-D/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.40(0.30,0.60)	0.40(0.30,0.60)	0.50(0.34,0.80) <sup>a,b</sup>	<0.001
FDP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	1.20(0.90,1.50)	1.18(0.90,1.53)	1.36(0.91,2.40) <sup>a,b</sup>	<0.001
hs-CRP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	0.99(0.52,2.01)	1.89(0.93,3.65) <sup>e</sup>	2.52(1.16,4.80) <sup>a</sup>	<0.001

<sup>a</sup> $P < 0.01$  表示 STEMI 组比 UA 组; <sup>b</sup> $P < 0.01$  表示 STEMI 组比 NSTEMI 组; <sup>c</sup> $P < 0.01$  表示 NSTEMI 组比 UA 组

### 2.4 Spearman 相关性分析

ACS 患者血浆 FIB 水平与冠脉狭窄 Gensini 评分( $r_s = 0.201, P < 0.001$ )、冠脉病变支数( $r_s = 0.171, P < 0.001$ )之间存在相关关系。

### 2.5 ACS 患者高 Gensini 评分的多因素 Logistic 回归分析

以 Gensini 评分为因变量(以 Gensini 评分的三分位数为标准,赋值 Gensini > 60 为 1, 否则为 0),以单因素分析中有统计学意义及临床上认为有意义的因素为自变量行多因素 Logistic 回归分析显示,在调整了混杂因素(吸烟、糖尿病、WBC、FDP、DBIL、LDL-C)后,FIB 是 ACS 患者冠脉病变高 Gensini 评分的危险因素( $OR = 1.38, 95\% CI 1.20 \sim 1.60, P < 0.001$ ),与冠脉病变的狭窄程度(通过高 Gensini 评分评估)呈剂量依赖性正相关(表 7)。

表7 高 Gensini 评分的单因素及多因素 Logistic 回归分析(根据 FIB 的三分位数)

Table 7 Logistic regression analysis

FIB	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
T1组	1			1		
T2组	1.34	0.97~1.84	0.073	1.49	1.05~2.12	0.024
T3组	2.07	1.52~2.83	<0.001	2.18	1.55~3.07	<0.001

### 3 讨论

本研究为横断面研究,通过分析发现:ACS 患者血浆 FIB 水平与 Gensini 评分、冠脉病变支数之

间存在相关关系;在调整了混杂因素后,FIB 是 ACS 患者冠脉病变高 Gensini 评分的危险因素,与冠脉病变的狭窄程度呈剂量依赖性正相关。本研究提示,ACS 患者血浆 FIB 水平是冠脉病变严重程度的危险因素,对 ACS 患者的危险分层具有一定的临床价值。

既往研究证实,炎症在动脉粥样硬化的发病机制中具有关键的作用<sup>[1]</sup>。FIB 作为急性期蛋白,参与全身的炎症反应<sup>[7]</sup>。血浆 FIB 升高是健康个体心血管疾病的主要危险因素,也是冠脉粥样硬化的预测因子,同时也是冠心病患者 PCI 后心血管事件发生的危险因素<sup>[8]</sup>。研究表明,FIB 是动脉粥样硬化低度炎症状态的重要炎症标志物<sup>[9]</sup>,伴随在动脉粥样硬化斑块的形成、破裂及血栓形成过程中的各个阶段。FIB 不仅参与 ACS 的急性期,而且还参与慢性炎症反应。临床研究表明,血浆 FIB 水平与冠脉斑块形态,斑块负荷<sup>[10]</sup>和斑块进展密切相关。CARDIA 研究<sup>[11]</sup>13 年随访结果显示,血浆 FIB 水平升高与亚临床动脉粥样硬化相关,在调整了混杂因素后,这些相关性依然存在。根据既往的研究结果显示,血浆 FIB 与冠脉疾病患者冠脉的狭窄程度直接相关。Zhang 等<sup>[12]</sup>选择连续的 2288 例汉族新发冠脉粥样硬化患者,进行研究发现血浆 FIB 与汉族人群冠脉粥样硬化性疾病的存在及严重程度呈正相关关系,在调整了混杂因素后,血浆 FIB 与冠脉粥样硬化性疾病的关联仍然存在。Gao 等<sup>[13]</sup>选择小于 35 岁急性心肌梗死患者,通过 Gensini 系统评估的研究显示,血浆 FIB 水平与冠脉狭窄的存在

和严重程度呈正相关。同时有研究发现<sup>[14]</sup>,血浆FIB是独立的炎症标志物,与稳定冠脉疾病患者的冠脉严重程度和复杂性相关。动脉粥样硬化斑块的不稳定性是ACS发生的根本原因,而炎症在斑块的不稳定性中具有关键的作用。本研究以ACS患者为研究对象,结果显示病例组患者的血浆FIB水平明显高于对照组,随着血浆FIB的升高,冠脉Gensini评分、冠脉病变支数、冠脉狭窄 $\geq 75\%$ 的患者比例明显升高;进一步将病例组患者分为不同亚组比较发现:3支病变组、重度狭窄组、STEMI组的血浆FIB水平最高。进一步相关性分析提示血浆FIB水平与冠脉狭窄Gensini评分、冠脉病变支数存在正相关关系。多因素Logistic回归分析显示,在调整了混杂因素(吸烟、糖尿病、WBC、FDP、DBIL、LDL-C)后,FIB是ACS患者冠脉病变高Gensini评分的危险因素,与冠脉狭窄的严重程度(通过高Gensini评分评估)呈剂量依赖性正相关。这一发现与既往的以冠脉疾病患者为研究对象的研究结果相似,然而,既往的研究是以冠脉疾病或者稳定性冠脉疾病为研究对象(也有以不同种族背景),但ACS的发病呈现年轻化趋势<sup>[15]</sup>,发病率在我国呈逐年增加的态势<sup>[16]</sup>。

综上所述,血浆FIB是ACS患者冠脉病变严重程度的危险因素。本研究的局限性:这是一项横断面、观察性和单中心的研究,不能确定因果关系;且纳入的样本量较小,故结果结论仍有待扩大样本量,联合多中心的前瞻性研究验证;未对所纳入的研究对象进行随访;没有通过血管内超声检查评估冠脉病变情况。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(1): 21-30.
- [2] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2): 141-152.
- [3] 任广理, 罗涛, 侯伯轩, 等. 血浆炎症细胞因子与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3): 360-364.
- [4] Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [6] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- [7] Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 511-520.
- [8] Jiang P, Gao Z, Zhao W, et al. Relationship between fibrinogen levels and cardiovascular events in patients receiving percutaneous coronary intervention: a large single-center study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(8): 914-921.
- [9] Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G. Inflammation and peripheral arterial disease[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4): 777-783.
- [10] Buljubasic N, Akkerhuis KM, Cheng JM, et al. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(1): 23-32.
- [11] 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.
- [12] Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, et al. Higher fibrinogen level is independently linked with the presence and severity of new-onset coronary atherosclerosis among Han Chinese population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113460.
- [13] Gao XY, Zhou BY, Zhang MZ, et al. Association between fibrinogen level and the severity of coronary stenosis in 418 male patients with myocardial infarction younger than 35 years old [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81361-81368.
- [14] Tabakci MM, Gerin F, Sunbul M, et al. Relation of plasma fibrinogen level with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(6): 638-644.
- [15] 万印利, 王雷, 马强. 内皮素受体A基因多态性与中青年急性冠脉综合征的相关性研究[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(3): 206-211.
- [16] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(4): 253-262.

(收稿日期: 2021-01-19)