

# 总胆红素、纤维蛋白原/白蛋白比值及二者联合检测 预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值\*

王尚<sup>1</sup> 刘源<sup>1</sup> 郑璐<sup>1</sup> 徐亚威<sup>1</sup> 唐涵<sup>2</sup> 张相钦<sup>1</sup> 杨海波<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨血清总胆红素(TBil)、纤维蛋白原(Fib)/白蛋白(Alb)的比值(FAR)及二者联合检测预测 PCI 术后支架内再狭窄(ISR)的应用价值。**方法:**选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月郑州大学第一附属医院心内科收治的接受 PCI 术并于术后 1 年复查冠状动脉造影的患者 200 例。根据复查造影结果,将患者分为 ISR 组和非 ISR 组(NISR 组)。比较两组 PCI 术前一般临床资料及包括 TBil、Fib、Alb 在内的常规生化指标,采用多因素 Logistic 回归模型分析 ISR 的影响因素,并应用 ROC 曲线分析相关因素的预测价值。**结果:**ISR 组糖尿病患病率、Fib、FAR 水平高于 NISR 组,估测肾小球滤过率(eGFR)、红细胞数(RBC)、TBil、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)水平低于 NISR 组(均  $P < 0.05$ )。回归分析发现,TBil、FAR、eGFR、糖尿病史是 ISR 的独立影响因素(均  $P < 0.05$ ),其中 FAR、糖尿病史为 ISR 的危险因素,而 TBil、eGFR 为保护因素。ROC 曲线分析发现,TBil、FAR、TBil 联合 FAR、eGFR、糖尿病史对于 ISR 均有较高的预测价值(均  $P < 0.05$ )。其中,TBil 联合 FAR 的 AUC 高于 TBil、FAR 单一检测(AUC 分别为 0.788、0.728、0.736,  $P < 0.05$ )。**结论:**TBil、FAR、eGFR、糖尿病史均是 ISR 的独立影响因素。其中,TBil、eGFR 为保护因素,FAR、糖尿病史为危险因素。TBil 联合 FAR 对于 ISR 的预测价值高于二者单独的预测价值。

**[关键词]** 冠心病;总胆红素;纤维蛋白原/白蛋白比值;支架内再狭窄

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.08.007

**[中图分类号]** R541.4 **[文献标志码]** A

## Predictive value of total bilirubin, fibrinogen/albumin ratio, and their combination in stent restenosis after PCI

WANG Shang<sup>1</sup> LIU Yuan<sup>1</sup> ZHENG Lu<sup>1</sup> XU Yawei<sup>1</sup> TANG Han<sup>2</sup>  
ZHANG Xiangqin<sup>1</sup> YANG Haibo<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China; <sup>2</sup>The School of Nursing and Health, Zhengzhou University)

Corresponding author: YANG Haibo, E-mail: yanghaibo1975@126.com

**Abstract Objective:** To explore the predictive values of serum total bilirubin(TBil), fibrinogen(Fib)/albumin(Alb) ratio(FAR), and their combination in stent restenosis(ISR) after PCI. **Methods:** A total of 200 patients

\*基金项目:2020 年河南省科技厅科技攻关社会发展项目(No:202102310364)

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院心内科(郑州,450000)

<sup>2</sup>郑州大学护理与健康学院

通信作者:杨海波,E-mail:yanghaibo1975@126.com

- [13] 唐晓芳,高展,许晶晶,等.经皮冠状动脉介入治疗术后卒中患者的临床特征和预后分析[J].中华医学杂志,2017,97(39):3051-3056.
- [14] Studnek JR, Infinger A, Wilson H, et al. Decreased Time from 9-1-1 Call to PCI among Patients Experiencing STEMI Results in a Decreased One Year Mortality[J]. Prehosp Emerg Care, 2018, 22(6):669-675.
- [15] Gaudino M, Angiolillo DJ, Di Franco A, et al. Stroke after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: incidence, pathogenesis, and outcomes [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(13): e013032.
- [16] Ali M, Lange SA, Wittlinger T, et al. In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI[J]. Herz, 2018, 43(8):741-745.
- [17] Otaki Y, Watanabe T, Sato N, et al. Direct comparison of prognostic ability of cardiac biomarkers for cardio-

genic stroke and clinical outcome in patients with stroke[J]. Heart Vessels, 2019, 34(7):1178-1186.

- [18] Trachsel LD, David LP, Gayda M, et al. The impact of high-intensity interval training on ventricular remodeling in patients with a recent acute myocardial infarction-A randomized training intervention pilot study [J]. Clin Cardiol, 2019, 42(12):1222-1231.
- [19] 黄明剑,潘朝铤,谢集花,等.急性心肌梗死不同 PCI 时间窗与再灌注心律失常和预后的关系[J].山东医药,2018,58(28):77-79.
- [20] Berg J, Jablonowski R, Nordlund D, et al. Decreased atrioventricular plane displacement after acute myocardial infarction yields a concomitant decrease in stroke volume[J]. J Appl Physiol (1985), 2020, 128(2):252-263.

(收稿日期:2021-02-19;修回日期:2021-05-06)

who received PCI and were re-examined for coronary angiography one year later in the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2018 to October 2020 were selected. According to the results of re-examination angiography, all patients were divided into stent restenosis group (ISR group) and non-stent restenosis group (NISR group). According to the results of re-examination and angiography, they were divided into ISR group and non-ISR group (NISR group). The general clinical data and routine biochemical indicators including TBil, Fib, Alb before PCI were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression model was used to analyze the factors affecting ISR. The receiver operating curve (ROC curve) was used to analyze the predictive values of related factors. **Results:** Compared with the NISR group, the prevalence of diabetes, Fib, and FAR levels were higher, while estimated glomerular filtration rate (eGFR), red blood cell count (RBC), TBil, direct bilirubin (DBil), and indirect bilirubin (IBil) levels were lower in the ISR group (all  $P < 0.05$ ). Regression analysis found that TBil, FAR, eGFR, and diabetes history were independent influencing factors of ISR (all  $P < 0.05$ ). FAR and diabetes history were risk factors for ISR, while eGFR and ISR were protective factors. ROC curve analysis showed that TBil, FAR, TBil combined with FAR, eGFR, and diabetes history had high predictive value for ISR. The AUC of TBil combined with FAR detection was higher than TBil or FAR alone (AUC were 0.788, 0.728 and 0.736, respectively,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** TBil, FAR, eGFR, and diabetes history are all independent influencing factors of ISR after PCI. Tbil and eGFR are protective factors, while FAR and diabetes history are risk factors. The predictive value of TBIL combined with FAR for ISR is higher than that of TBIL or FAR alone.

**Key words** coronary heart disease; total bilirubin; fibrinogen/albumin ratio; in-stent restenosis

冠心病已经成为世界范围内导致死亡的主要原因之一。调查发现目前我国冠心病患者数约 1100 万,且发病率逐年增加,同时心血管病的病死率也高于肿瘤等其他疾病,居于首位<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为治疗冠心病的重要手段,但仍有 3%~20% 的患者术后会出现支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)<sup>[2]</sup>,严重影响患者术后的生存质量。因此,探讨影响 ISR 的相关危险及保护因素,及早进行干预,对于改善患者预后具有重要意义。研究发现,血清总胆红素(total bilirubin, TBil)有抗氧化功能,其水平变化间接影响动脉粥样硬化的发展<sup>[3]</sup>。此外,纤维蛋白原(Fib)与血清白蛋白(Alb)比值(FAR)是近年研究机体氧化应激及炎症的新指标,其与冠状动脉(冠脉)粥样硬化及 PCI 术后主要不良心血管事件的发生密切相关<sup>[4-5]</sup>。但目前关于 TBil、FAR 与 ISR 关系的研究较少,本研究旨在探讨 TBil、FAR 及二者联合检测预测 PCI 术后发生 ISR 的临床应用价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2018 年 10 月—2020 年 10 月郑州大学第一附属医院心内科收治的接受 PCI 术并于术后 1 年复查冠脉造影的患者 200 例。根据复查造影结果,将所纳入患者分为 ISR 组(39 例)和非 ISR 组(NISR 组,161 例)。

纳入标准:①经冠脉造影确诊为冠心病;②在我院成功且为首次行 PCI 术;③有术后 1 年在我院复查冠脉造影的资料。排除标准:①病历资料不完整;②在外院完成首次冠脉介入治疗;③曾行冠脉旁路移植手术;④有严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、

感染性疾病(如慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、AIDS 等)、自身免疫性疾病等。

### 1.2 观察指标

通过电子病历获得患者一般资料(姓名、年龄、性别等)、既往史(高血压病史、糖尿病史、脑梗死史、吸烟史、饮酒史等)信息。所有患者在接受冠脉造影术及 PCI 治疗前空腹状态下采集外周静脉血留取血样,利用全自动生化分析仪检测相关生化指标,包括估测肾小球滤过率(eGFR)、红细胞数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、白细胞数(WBC)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞绝对值(NEUT)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、脂蛋白(a)[LP(a)]、TBil、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)、Fib、Alb 等。同时,搜集患者 PCI 术后 1 年返院复查冠脉造影资料,记录 ISR 情况及程度。若复查冠脉造影发现 PCI 血管支架部位或者支架边缘 5 mm 范围内血管狭窄 $\geq 50\%$ <sup>[6]</sup>,则视为 ISR。

### 1.3 治疗方法

所有患者 PCI 术前给予双联抗血小板治疗连续 6 d 以上或 PCI 术前至少 6 h 内给予负荷剂量的双联抗血小板治疗。手术方法采用桡动脉或股动脉入路置入动脉鞘,在导丝指引下,将导管依次置于左/右冠脉窦,行冠脉造影明确冠脉病变的狭窄程度;对于 1 支以上冠脉主干或分支狭窄程度 $\geq 70\%$ 且有 PCI 指征者,由经验丰富的心血管介入医师行 PCI 术,后再次造影,证实支架释放成功,手术完成。术后所有患者均给予阿司匹林(100 mg)+氯吡格雷(75 mg),每日 1 次,或阿司匹林

(100 mg)+替格瑞洛(90 mg),每日 1 次;长期口服。患者均在术后 1 年复查冠脉造影。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0、MedCalc 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合或近似正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;偏态分布者以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以频数和率(%)表示,组间比较采用卡方检验。应用多因素 Logistic 回归模型对单因素分析中差异有统计学意义的因素进行分析。采用 MedCalc 19.0 绘制受试者工作特征(ROC)曲线,采用 DeLong 检验进行两个指标间 ROC 曲线下面积(AUC)的比较。以  $P < 0.05$  为

差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ISR 组与 NISR 组一般资料及常规生化指标比较

ISR 组与 NISR 组年龄、性别、高血压病史、脑梗死史、吸烟史、饮酒史、主要合并用药等情况比较差异均无统计学意义;ISR 组糖尿病史患病率显著高于 NISR 组( $P < 0.05$ )。两组 HB、HCT、WBC、PLT、NEUT、CRP、PCT、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、LP(a)等比较,差异均无统计学意义;ISR 组 eGFR 与 RBC 水平均较 NISR 组显著降低(均  $P < 0.05$ )。详见表 1。

表 1 NISR 组与 ISR 组一般资料及常规生化指标的比较

Table 1 General information and routine biochemical indicators in the two groups

项目	例(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$			
	NISR 组(161 例)	ISR 组(39 例)	$t/\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
年龄/岁	61.32±10.07	61.95±8.86	0.356	0.722
男性	104(64.6)	27(69.2)	0.298	0.708
高血压病史	87(54.0)	22(56.4)	0.071	0.859
糖尿病史	45(28.0)	19(48.7)	6.223	0.021
脑梗死史	26(16.1)	9(23.1)	1.044	0.348
吸烟史	49(30.4)	10(25.6)	0.347	0.696
饮酒史	36(22.4)	6(15.4)	0.921	0.389
eGFR/[ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]	95.44(88.20,95.44)	86.73(75.30,100.76)	-2.393	0.017
RBC/( $\times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$ )	4.45(4.11,4.79)	4.24(3.92,4.66)	-2.066	0.039
HB/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	137.06±14.77	134.69±14.75	-0.897	0.371
HCT	0.41(0.38,0.43)	0.40(0.37,0.43)	-1.067	0.286
WBC/( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	7.20±2.28	7.01±1.40	-0.504	0.615
PLT/( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	218.24±58.34	218.97±71.49	0.067	0.947
NEUT/( $\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ )	4.43(3.25,5.67)	4.87(3.84,5.93)	-1.203	0.229
CRP/( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.53(0.76,3.38)	2.04(0.72,6.96)	-0.652	0.514
PCT/( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	0.03(0.02,0.05)	0.04(0.03,0.06)	-0.932	0.351
FPG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	5.31(4.79,6.38)	5.44(4.99,6.97)	-1.200	0.230
HbA1c/%	6.13(5.74,6.73)	6.42(5.67,7.72)	-0.995	0.320
TC/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	3.87(3.16,4.58)	3.46(3.09,4.38)	-1.637	0.102
TG/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.56±0.85	1.64±0.86	0.526	0.600
HDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.08±0.37	1.05±0.22	-0.567	0.571
LDL-C/( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	2.34(1.68,2.93)	1.99(1.58,2.77)	-1.685	0.092
Lp(a)/( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	0.12(0.06,0.31)	0.13(0.06,0.31)	-0.270	0.787
药物使用情况				
阿司匹林	161(100.0)	39(100.0)	—	—
氯吡格雷	48(29.8)	16(41.0)	1.814	0.186
替格瑞洛	113(70.2)	23(59.0)	—	—
他汀	161(100.0)	39(100.0)	—	—
ACEI/ARB	66(41.0)	15(39.5)	0.029	1.000
$\beta$ 受体阻滞剂	110(68.3)	26(66.7)	0.040	0.850
CCB	37(23.0)	10(25.6)	0.124	0.833

ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体阻滞剂;CCB:钙通道阻滞剂。

## 2.2 ISR 组与 NISR 组胆红素、Fib、Alb 水平及 FAR 比较

ISR 组 TBil、DBil、I-Bil 水平较 NISR 组降低、Fib、FAR 水平较 NISR 组升高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。两组间 Alb 水平差异无统计学意义。见表 2。

## 2.3 PCI 术后发生 ISR 的多因素回归分析

以 ISR 为因变量,将年龄、性别、高血压、糖尿病史、脑梗死史、吸烟史、饮酒史、口服氯吡格雷、口服替格瑞洛、口服他汀、口服 ACEI/ARB、口服  $\beta$  受体阻滞剂、口服 CCB、eGFR、RBC、HB、HCT、WBC、PLT、NEUT、CRP、PCT、FPG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、LP(a)、TBil、DBil、IBil、Fib、

Alb、FAR 等作为自变量,进行单因素 Logistic 回归分析,以  $P < 0.1$  为标准,从纳入的自变量中筛选出糖尿病史、eGFR、RBC、NEUT、TC、LDL-C、LP(a)、TBil、DBil、IBil、Fib、Alb、FAR 为危险因素。对上述危险因素进行共线性诊断并筛选共线性因素(如 TBil、DBil、IBil 仅保留 TBil;Fib、Alb、FAR 仅保留 FAR),最终筛选出糖尿病史、eGFR、RBC、NEUT、TC、LDL-C、LP(a)、TBil、FAR,将其纳入多因素 Logistic 回归分析,采用前进法将  $P > 0.05$  的因素剔除,结果显示,TBil、FAR、糖尿病史、eGFR 是 PCI 术后 ISR 的独立影响因素。其中 FAR、糖尿病史为 ISR 的危险因素,而 TBil、eGFR 为保护因素。见表 3。

表 2 NISR 组与 ISR 组胆红素、Fib、Alb 和 FAR 的比较  
Table 2 Comparison of bilirubin, Fib, Alb and FAR between two groups

组别	TBil/	DBil/	IBil/	Fib/	Alb/	FAR
	( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	
NISR 组(161 例)	10.40 $\pm$ 4.52	4.76 $\pm$ 2.02	5.63 $\pm$ 3.05	3.20 $\pm$ 0.69	42.44 $\pm$ 3.51	76.12 $\pm$ 18.97
ISR 组(39 例)	7.24 $\pm$ 1.87	3.69 $\pm$ 1.05	3.48 $\pm$ 1.27	3.75 $\pm$ 0.68	41.50 $\pm$ 3.04	90.51 $\pm$ 15.68
<i>t</i> / <i>Z</i> 值	-6.774	-4.638	-6.845	4.459	-1.547	4.385
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.123	<0.001

表 3 PCI 术后 ISR 影响因素的多因素 Logistic 回归分析  
Table 3 Influencing factors of ISR after PCI analyzed by multivariate Logistic regression analysis

因素	$\beta$	SE( $\beta$ )	Wald $\chi^2$ 值	OR	95%CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
糖尿病史	1.189	0.437	7.393	3.285	1.394	7.742	0.007
eGFR	-0.029	0.014	4.229	0.972	0.945	0.999	0.040
RBC	0.345	0.389	0.788	1.412	0.659	3.025	0.375
NEUT	0.045	0.023	3.742	1.046	0.999	1.095	0.053
TC	-0.098	0.234	0.176	0.907	0.573	1.434	0.675
LDL-C	-0.299	0.358	0.700	0.741	0.367	1.495	0.403
LP(a)	-0.285	0.530	0.290	0.752	0.266	2.215	0.590
TBil	-0.267	0.082	10.543	0.766	0.652	0.900	0.001
FAR	0.032	0.012	7.074	1.032	1.008	1.056	0.008

## 2.4 各指标预测 ISR 的 ROC 曲线分析

采用 Logistic 回归方程分别计算 TBil、FAR、TBil 联合 FAR、eGFR、糖尿病史对于 ISR 的预测概率,绘制其各自诊断 ISR 的 ROC 曲线。结果显示,TBil 联合 FAR 检测诊断 ISR 的 AUC 为 0.788,高于 TBil、FAR、eGFR、糖尿病史分别单独诊断 ISR 的 AUC(AUC 分别为 0.728、0.736、0.624、0.604),差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见图 1 和表 4。

## 3 讨论

PCI 术已经成为临床上解决冠心病的重要方

法<sup>[7]</sup>,尽管在支架类型及术式等方面取得了重大进步,但 ISR 的发生仍极大影响着 PCI 治疗效果及预后<sup>[8]</sup>。目前关于 ISR 的发生机制并不明确,多认为是各种复杂因素共同作用的结果,罪犯血管部位、支架型号、病变类型、血压、遗传因素、血糖、血脂等均可参与 ISR 的发生,其病理过程主要涉及局部炎症反应、平滑肌细胞增生和细胞外基质沉积与血管内膜增生等<sup>[9]</sup>。

胆红素是人体胆汁中的主要色素,为铁卟啉化合物的主要代谢产物,长期以来被认为具有潜在的毒性,主要用于评价肝功能,但其同时具有一定的

抗氧化功能,对于减少动脉粥样硬化的发生具有较好的保护作用。研究显示,血清胆红素每升高  $1 \mu\text{mol/L}$ ,心血管疾病的发生风险降低  $6.5\%$ <sup>[10]</sup>。本研究通过比较 ISR 组与 NISR 组的胆红素水平,发现 ISR 组 TBil、DBil、IBil 水平均较 NISR 组低,且 TBil 是发生 ISR 的保护因素,提示正常范围内较高水平的 TBil 有降低 ISR 发生风险的作用,这与胡艳超等<sup>[11]</sup>、吴磊等<sup>[12]</sup>研究结果一致。分析其可能原因为:①造成 ISR 是因为发生了冠脉粥样硬化,其本质为炎症,而胆红素具有抗炎功能,可通过一系列途径抑制机体内补体激活,保护组织细胞免遭补体介导的炎性损伤<sup>[13]</sup>;②胆红素能抑制 PCI 过程中由于球囊操作导致的血管平滑肌细胞增殖,延长细胞增殖周期,避免血管内腔的狭窄<sup>[12]</sup>;③高浓度的胆红素可促进机体内胆固醇溶解剂的排出、对胆固醇转运至肝脏、降低血脂有一定作用,从而通过调节血脂水平抑制血管内膜增生<sup>[14]</sup>。同时,研究发现胆红素还有上调血红素加氧酶 1 的活性、抑制血小板活化等功能<sup>[15-16]</sup>。

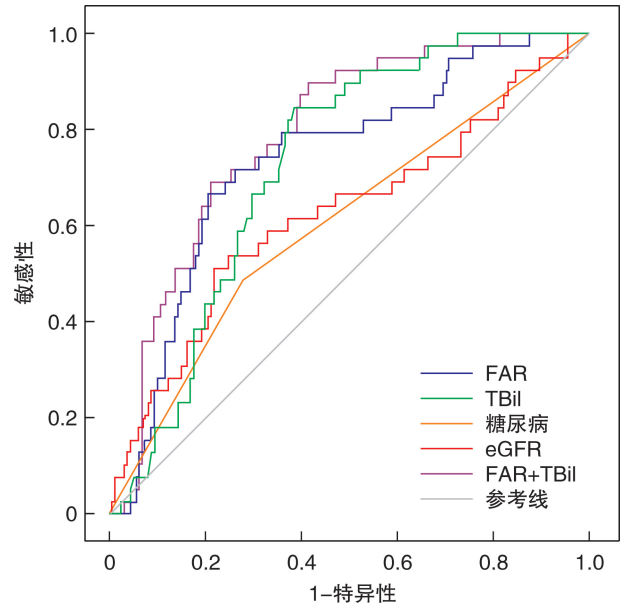


图 1 各指标预测 PCI 术后 ISR 的 ROC 曲线  
 Figure 1 The ROC curves of various factors predicting ISR after PCI

表 4 各指标预测 PCI 术后 ISR 的效能比较

Table 4 Comparison of the predictive value of various factors in predicting ISR after PCI

项目	AUC	截点值	敏感性/%	特异性/%	标准误	95%CI		P 值
						上限	下限	
TBil	0.728	8.52	84.62	61.49	0.038	0.661	0.788	<0.001
FAR	0.736	88.29	66.67	79.50	0.044	0.669	0.796	<0.001
FAR+TBil	0.788	—	—	—	0.037	0.725	0.843	<0.001
eGFR	0.624	86.74	51.28	78.26	0.055	0.553	0.691	0.024
糖尿病史	0.604	—	—	—	0.038	0.532	0.672	<0.001

Fib 和 Alb 均属于急性期反应蛋白,主要由肝脏合成,广泛参与机体内炎症反应和血栓形成等过程,在动脉粥样硬化的发生和发展进程中起着重要作用。研究发现 Fib 及其降解产物可促进平滑肌细胞的黏附与迁移<sup>[17]</sup>,产生炎症反应导致机体处于高凝状态,进而引起内膜增生,最终导致 ISR 的发生。Alb 作为另一种反应蛋白,可抑制内皮细胞及血小板活化,减少多种细胞因子及趋化因子的释放,从而抑制血管平滑肌细胞的迁移和增殖<sup>[18]</sup>,减少 ISR 的发生。本研究探讨 Fib/Alb 比值对于 ISR 的影响,结果显示 ISR 组 FAR 高于 NISR 组,且多因素分析发现 FAR 是 ISR 的独立危险因素,提示 FAR 与冠心病患者 PCI 术后 ISR 有一定相关性,与 Chen 等<sup>[19]</sup>、崔佳佳等<sup>[20]</sup>研究结果一致。本研究采用 Logistic 回归方程构建了 TBil 与 FAR 二者的联合变量用于 ISR 的诊断,结果显示,联合变量诊断 ISR 的价值优于单一 TBil 或 FAR,提示早期重视 TBil 联合 FAR 的检测,有利于识别 PCI 术后发生 ISR 的高危人群并及早干预,对于改善预后具有重要的临床意义。

同时,本研究显示糖尿病史是 ISR 的独立危险因素,eGFR 为 ISR 的保护因素。糖尿病作为一种以胰岛素抵抗和慢性高血糖等为特征的慢性疾病,被认为是造成 ISR 的主要危险因素<sup>[21]</sup>。无论近期 FPG、HbA1c 控制效果如何,糖尿病患者由于长期代谢紊乱,进而影响血管内皮代谢并造成血液高凝状态,且 PCI 术后血管内膜更倾向于产生夹层或撕裂,引起炎症反应、增加血小板聚集及平滑肌细胞向内膜迁移、增殖,引发 ISR。eGFR 作为早期肾脏损害的敏感性指标,其下降幅度可反映肾小球受损程度。肾功能减退会激活体内肾素-血管紧张素系统、交感神经系统,引起水钠潴留、外周血管收缩及一系列炎症反应,导致血管内皮细胞自稳态的失衡,造成支架内新生粥样硬化,促进 ISR 的发生<sup>[22]</sup>。此外,既往证据表明吸烟也是导致 ISR 发生的独立危险因素<sup>[23]</sup>,其可能通过导致血管内皮细胞的功能和稳定性破坏、促进血栓形成、增加多种炎症因子含量、促进机体氧化应激反应等多种途径<sup>[24-25]</sup>,提高 ISR 的发生率。但本研究显示吸烟并非 ISR 发生的独立危险因素,分析其原因可能为:

①本研究属于单中心回顾性研究,纳入病例数较少,可能存在一定偏倚;②在入院询问病历录入数据时,患者所述吸烟史情况可能与自身实际情况存在偏差;③吸烟引起 ISR 为长期影响的结果,而本研究观察时间节点为术后 1 年,并未对患者更长时间后 ISR 发生情况进行分析,在时间跨度上可能存在一定的局限性。

综上所述,ISR 的发生是多种因素相互作用的结果。其中, TBil、eGFR 作为保护因素, FAR、糖尿病史作为危险因素,均对 ISR 的发生有较好的预测价值。值得注意的是, TBil 联合 FAR 检测较二者单独检测有更大的预测价值,提示应重视 TBil、FAR 等的监测,积极采取针对心血管疾病并发症的干预。本研究也存在一定不足,一是纳入样本有限;二是观察时间较短,并未进行长期观察,故仍需要多中心、大样本的前瞻性研究进一步证实 TBil、FAR 及其联合检测与 PCI 术后 ISR 的相关性。

#### 参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.  
[2] Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries [J]. World J Cardiol, 2017, 9(8): 640-651.  
[3] Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(8):688-696.  
[4] 赵一品,季莹莹,王丰云,等.纤维蛋白原与白蛋白比值预测急性 ST 段抬高型心肌梗死患者梗死相关动脉自发再通的价值[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(2):123-128.  
[5] You Z, Guo T, Lin F, et al. Fibrinogen-to-albumin ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients after emergency percutaneous coronary intervention [J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019:8260583.  
[6] Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, et al. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries [J]. World J Cardiol, 2017, 9(8): 640-651.  
[7] Bates ER, Tamis-Holland JE, Bittl JA, et al. PCI strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(10):1066-1081.  
[8] Kokkinidis DG, Waldo SW, Armstrong EJ. Treatment of coronary artery in-stent restenosis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017, 15(3):191-202.  
[9] Niccoli G, Montone RA, Sabato V, et al. Role of allergic inflammatory cells in coronary artery disease[J]. Circulation, 2018, 138(16):1736-1748.  
[10] Suh S, Cho YR, Park MK, et al. Relationship between serum bilirubin levels and cardiovascular disease[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0193041.

[11] 胡艳超,刘晓唤,郑阳,等. AIP 及血清胆红素与冠脉支架内再狭窄的相关性分析[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(4):463-465+508.  
[12] 吴磊,庞燕,尹博文,等.胆红素及糖化血红蛋白与老年症状性颅内动脉狭窄支架置入术后再狭窄的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,39(21):5177-5179.  
[13] Cho HS, Lee SW, Kim ES, et al. Serum bilirubin levels are inversely associated with PAI-1 and fibrinogen in Korean subjects [J]. Atherosclerosis, 2016, 244: 204-210.  
[14] Wang D, Tosevska A, Heiß EH, et al. Bilirubin decreases macrophage cholesterol efflux and ATP-binding cassette transporter A1 protein expression [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(5):e005520.  
[15] Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The Protective role of heme oxygenase-1 in atherosclerotic diseases [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15):3628.  
[16] 王萍,张永明,王文平,等. 2 型糖尿病患者心脑血管并发症与血清胆红素及血小板参数的相关性研究 [J]. 中国心血管杂志,2019,24(5):444-448.  
[17] 苑和平,赵源征,朱迎慧,等. 纤维蛋白原与白蛋白比值对颈动脉粥样硬化不稳定斑块的预测价值 [J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(11):1136-1139.  
[18] Celik IE. Preprocedural albumin levels and risk of in-stent restenosis after coronary stenting with bare metal stent (author's reply) [J]. Angiology, 2017, 68(2):179.  
[19] Chen T, Sun JL, Zhang J. The relationship between fibrinogen-to-albumin ratio and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing drug-eluting stenting [J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(7):586-589.  
[20] 崔佳佳,金卫东,韩明磊,等. 纤维蛋白原/白蛋白比值与急性心肌梗死患者介入治疗术后支架内再狭窄的关系 [J]. 临床心血管病杂志,2018,34(11):1099-1103.  
[21] Qiu S, Sun J. lncRNA-MALAT1 expression in patients with coronary atherosclerosis and its predictive value for in-stent restenosis [J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6):129.  
[22] 杨天贵,付鹏,牛铁生. 血清肌酐、胱抑素 C 及肾小球滤过率与支架内再狭窄的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(8):818-822.  
[23] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10):E1150-E1162.  
[24] Xiao S, Li Q, Hu L, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators; where are we and where to go? [J]. Mini Rev Med Chem, 2019, 19(18):1544-1557.  
[25] Hussain T, Alamery S, Dikshit G, et al. Incense smoke exposure augments systemic oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in male albino rats [J]. Toxicol Mech Methods, 2019, 29(3):211-218.