

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-12-1234-04

# 纤维蛋白原与冠状动脉临界病变血流储备分数的相关性

王记远, 钱文浩, 李文华, 刘加立, 纵 静, 郑 迪, 王 芳, 左长鹏

(徐州医学院附属医院心血管内科, 江苏省徐州市 221000)

[关键词] 纤维蛋白原; 血流储备分数; 冠状动脉临界病变

[摘要] **目的** 探讨血浆纤维蛋白原水平与冠状动脉临界病变血流储备分数(FFR)的相关性及其临床意义。**方法** 入选经冠状动脉造影检查为冠状动脉临界病变(冠状动脉狭窄程度为50%~70%)并行FFR检查的患者,根据冠状动脉FFR测得值分为 $FFR \geq 0.8$ 组(23例)和 $FFR < 0.8$ 组(14例)。入选患者均于入院后检测纤维蛋白原、总胆固醇、甘油三酯、尿酸、肌酐、血糖等指标。采用相关分析和ROC曲线分析纤维蛋白原与FFR的相关性。**结果** 应用偏相关分析控制可能影响纤维蛋白原及冠状动脉血管病变的因素包括年龄、性别、血脂、血糖水平等,结果显示 $FFR < 0.8$ 组患者血浆纤维蛋白原水平明显高于 $FFR \geq 0.8$ 组( $3.50 \pm 0.72$  g/L比 $2.68 \pm 0.63$  g/L,  $P < 0.05$ ),纤维蛋白原水平与FFR值呈负相关( $r = -0.477$ ,  $P < 0.01$ );ROC曲线分析显示,最适宜的截断点为2.692 g/L,应用FFR值=0.8作为判断冠状动脉临界病变有无缺血的敏感度为92.9%,特异度为65.2%。**结论** 血浆纤维蛋白原可用于检测冠状动脉临界病变心肌有无缺血,与冠状动脉临界病变心肌缺血程度相关,可作为预测冠状动脉临界病变心肌有无功能性缺血及支架植入的影响因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Relationship Between Fibrinogen and Fractional Flow Reserve in Coronary Intermediate Lesions

WANG Ji-Yuan, QIAN Wen-Hao, LI Wen-Hua, LIU Jia-Li, ZONG Jing, ZHENG Di, WANG Fang, and ZUO Chang-Peng

(Department of Cardiovascular, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[KEY WORDS] Fibrinogen; Fractional Flow Reserve; Coronary Intermediate Lesions

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship and the clinical significance between plasma fibrinogen and fractional flow reserve (FFR) in coronary intermediate lesions. **Methods** The patients were from Department of Cardiovascular of Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College. Their coronary artery lesions were assessed by CAG from February 2013 to November 2015, the degree of coronary artery stenosis ranged from 50% to 70%. According to the FFR, the patients were divided into two groups: the  $FFR \geq 0.8$  group ( $n = 23$ ) and the  $FFR < 0.8$  group ( $n = 14$ ). Plasma fibrinogen, total cholesterol, triglyceride, uric acid and blood glucose were detected. After controlling the influencing factors of fibrinogen and coronary artery lesions, the correlation between fibrinogen and FFR was analyzed by correlation analysis and ROC curve. **Results** Partial correlation analysis showed that fibrinogen was negatively correlated with FFR ( $r = -0.477$ ,  $P < 0.01$ ). The levels of fibrinogen in the  $FFR < 0.8$  group were higher than those in the  $FFR \geq 0.8$  group ( $3.50 \pm 0.72$  g/L vs.  $2.68 \pm 0.63$  g/L,  $P < 0.05$ ). ROC analysis showed that the best cutoff value was 2.692 g/L with the biggest sum of sensitivity and specificity (0.929 and 0.652, respectively), when  $FFR = 0.8$  as a boundary. **Conclusions** Plasma fibrinogen can be used to detect myocardial ischemia in coronary intermediate lesions, it is associated with the degree of myocardial ischemia in coronary intermediate disease and can be used as a predictor of myocardial ischemia and stent implantation in coronary intermediate disease.

[收稿日期] 2016-01-04

[修回日期] 2016-03-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81400178)

[作者简介] 王记远, 硕士研究生, 主要从事冠心病临床研究及介入治疗, E-mail 为 823256771@qq.com。通讯作者钱文浩, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病临床研究及介入治疗, E-mail 为 xzqwhao@aliyun.com。李文华, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管病基础与临床研究, E-mail 为 wenhua0202@yahoo.com.cn。

冠心病是由多种因素导致的冠状动脉粥样硬化性疾病,发病率高,且死亡率逐年增高。冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)是判断冠状动脉病变程度的金标准,冠状动脉造影联合压力导丝行心肌血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)测定能够判断特定病变血流储备功能,可提供冠状动脉狭窄处血流动力学信息<sup>[1]</sup>,能准确的判断心肌缺血情况<sup>[2-3]</sup>。冠状动脉临界病变在冠状动脉造影中较为常见,FFR 在准确评价冠状动脉临界病变的血管功能上具有重要的价值<sup>[4-5]</sup>。纤维蛋白原(fibrinogen, FG)是参与和促进动脉硬化形成的重要因素之一,在冠心病发生、发展中是发挥着重要的病理生理作用<sup>[6]</sup>。因此,本研究通过对冠状动脉临界病变患者纤维蛋白原水平的检测来探讨纤维蛋白原水平与 FFR 的相关性及临床应用价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 2 月至 2015 年 11 月于徐州医学院附属医院心内科住院诊断为冠心病并接受冠状动脉造影检查且多体位造影明确冠状动脉狭窄程度为 50%~70%(冠状动脉临界病变),并行 FFR 检查的患者 37 例,男 21 例,女 16 例。所选患者均需排除以下条件:①发热和感染性疾病等;②严重肝肾功能异常和肿瘤患者;③血液病患者;④近 3 个月有手术创伤、烧伤以及外伤等病史;⑤血栓栓塞性疾病;⑥免疫系统疾病,如系统性红斑狼疮等;⑦明显左心功能不全伴肥厚者。

1.2 一般资料收集

详细收集并记录所有患者入院后的临床资料,包括入院时患者的年龄、性别、高血压、糖尿病病史等。

1.3 生物化学指标测定

所有患者入院当日晚餐后禁食 8~12 h,次日抽静脉血 5 mL,迅速将标本送入徐州医学院附属医院检验科及时分离出血清,采用 Cobas-8000 全自动生化分析仪,两点法定量检测肌酐、空腹血糖(fast blood glucose, FBG)、尿酸,终点法检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC),应用 CS-5100 凝血分析仪采用比浊法检测纤维蛋白原。

1.4 冠状动脉造影

所选患者均采用 Judkins 法行冠状动脉造影检查,多体位投照显示左右冠状动脉病变情况。造影

结果由两名或以上经验丰富的专业心血管介入医师共同参与诊断,应用国际通用的直径法测定冠状动脉狭窄程度,以冠状动脉临界病变(冠状动脉狭窄程度为 50%~70%)作为行 FFR 值测定的标准。

1.5 FFR 检查方法及分组

FFR 测量系统由美国圣犹达医疗用品有限公司提供。首先校准主动脉压压力感受器,校准导丝压力,将导丝换能器送往指引导管及冠状动脉口处,校对主动脉及导丝压力。然后,经引导管将压力导丝(压力感受器距导丝远端 3 cm)送入冠状动脉靶病变的远端 2~3 cm 处,经肘静脉持续静脉泵入 ATP 180 μg/(kg·min),30~60 s 达到最大充血状态,连续通过压力导丝测得血管远端的平均压力与冠状动脉导管内测得的平均主动脉压力,在分析仪上读出 FFR 值。根据 FFR 值将 37 例患者分为两组:FFR≥0.8 组 23 例,FFR<0.8 组 14 例,以 FFR=0.8 为界判定冠状动脉有无功能性缺血<sup>[7]</sup>。

1.6 统计学分析

计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料分析

两组患者中年龄、性别构成、高血压比例及 TC、TG、FBG、尿酸、肌酐水平差异无统计学意义(*P*>0.05),FFR<0.8 组患者血浆纤维蛋白原水平明显高于 FFR≥0.8 组(*P*<0.05;表 1)。

表 1. 两组患者临床基本资料比较  
Table 1. Comparison of clinical baseline data of patients in the two groups

项 目	FFR≥0.8 组 ( <i>n</i> =23)	FFR<0.8 组 ( <i>n</i> =14)	<i>P</i> 值
男/女(例)	12/11	9/5	0.477
年龄(岁)	64±7	61±11	0.339
TC(mmol/L)	4.84±1.07	4.78±1.38	0.878
TG(mmol/L)	1.39±0.62	1.60±0.76	0.382
高血压(例)	7	7	0.240
FBG(mmol/L)	5.45±0.96	6.06±1.47	0.134
尿酸(μmol/L)	294.08±58.67	301.28±66.56	0.733
肌酐(μmol/L)	64.91±14.33	64.36±13.43	0.907
纤维蛋白原(g/L)	2.68±0.63	3.50±0.72	0.001

2.2 血浆纤维蛋白原水平与冠状动脉临界病变 FFR 的相关性分析

Pearson 简单相关分析显示,血浆纤维蛋白原水

平与冠状动脉临界病变 FFR 值呈负相关( $r = -0.427, P < 0.01$ ), 而 TC、TG、尿酸、肌酐、FBG、性别及高血压与冠状动脉临界病变 FFR 值无相关性( $P > 0.05$ )。偏相关分析显示, 排除这些危险因素的影响后, 血浆纤维蛋白原水平与冠状动脉临界病变 FFR 值之间仍呈负相关( $r = -0.477, P < 0.01$ )。各个患者所做的散点图显示纤维蛋白原与 FFR 值呈直线负相关(图 1)。

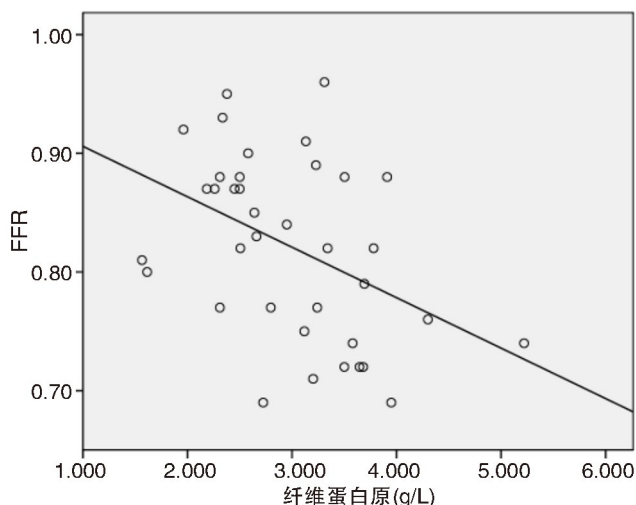


图 1. 纤维蛋白原与冠状动脉临界病变 FFR 值散点分布图及线性走势图( $y = -0.043x + 0.948, r^2 = 0.182$ )

Figure 1. The scatter diagram and linear trend chart about fibrinogen and FFR value

### 2.3 ROC 曲线

ROC 曲线下面积为 0.806, 面积的标准误为 0.074, 以 FFR = 0.8 为判断冠状动脉临界病变心肌有无缺血的临界值, 最适宜的截断点为 2.692 g/L, 敏感度为 92.9%, 特异度为 65.2%, 提示纤维蛋白原用于判断冠状动脉临界病变 FFR 值有显著意义( $P = 0.002$ ), 纤维蛋白原水平越高, 其冠状动脉临界病变的 FFR 检查阳性可能性越高, 面积的 95% 可信区间为 0.662~0.950(图 2)。

## 3 讨论

本研究通过对 37 例入选患者进行冠状动脉造影及冠状动脉临界病变 FFR 检查, 简单相关分析显示纤维蛋白原水平与冠状动脉临界病变 FFR 值在统计学上具有相关性, 在随后的偏相关分析中, 控制可能影响纤维蛋白原水平的其他因素后仍显示相关。对其作散点图及相关直线, 证明纤维蛋白原水平与冠状动脉临界病变 FFR 值呈负相关。根据

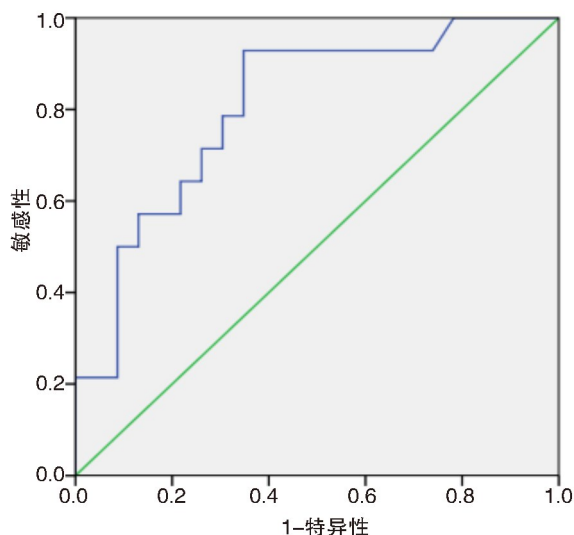


图 2. 纤维蛋白原水平预测 FFR 值的 ROC 曲线图

Figure 2. ROC curve of predicted FFR value of fibrinogen level

随后的 ROC 曲线结果, 应用 FFR = 0.8 作为判断冠状动脉临界病变有无缺血的敏感度为 92.9%, 特异度为 65.2%, 同样说明应用纤维蛋白原预判冠状动脉临界病变 FFR 值具有可行性。

有研究认为, 纤维蛋白原与冠状动脉病变及狭窄程度有关<sup>[8-9]</sup>, 是冠心病的重要危险因素之一。本研究主要是观察纤维蛋白原对冠状动脉临界病变的影响。纤维蛋白原与冠状动脉临界病变的关系主要取决于冠状动脉血管的功能性以及血液流变的影响。纤维蛋白原可导致冠状动脉内皮损伤与冠状动脉粥样硬化的发生、发展。冠状动脉内皮细胞损伤可导致内皮功能障碍, 导致血管功能失调, 血管舒张功能障碍<sup>[10]</sup>; 纤维蛋白原可通过炎症、内皮损伤促进炎症细胞聚集以及脂质沉积、胆固醇浸润等作用引起或加重冠状动脉粥样硬化的发生、发展, 导致血管功能受限<sup>[11]</sup>; 纤维蛋白原还可促进血小板及红细胞聚集, 影响血液流变学, 使血液黏滞性增加, 导致血流减慢, 从而造成冠状动脉血液供应减少, 影响冠状动脉氧供, 还可导致微循环障碍<sup>[12]</sup>。

冠状动脉临界病变 FFR 检查能够对冠状动脉病变是否缺血做出功能性评价, 对冠状动脉病变是否导致缺血的功能学评价至关重要, 是决定支架植入的重要依据<sup>[13]</sup>。由于冠状动脉造影本身具有局限性, 无法对冠状动脉临界病变是否缺血进行有效地评估, 冠状动脉 FFR 检查与无创缺血评估具有良好的相关性<sup>[14]</sup>。虽然 FFR 检查能够避免不必要的 PCI, 指导治疗决策<sup>[15]</sup>, 但由于 FFR 检查是有创检

查,且费用较高,因此,根据纤维蛋白原水平与 FFR 值的相关性,可应用其作为预判冠状动脉临界病变支架植入的重要影响因素。

综上所述,纤维蛋白原水平对 FFR 值的影响是多种因素的结果,且各种因素相互作用,其最终的结果影响冠状动脉粥样硬化的发生发展以及血管功能学、血液流变学的改变,导致冠状动脉临界病变 FFR 值降低;对于同一狭窄病变,纤维蛋白原越高,血管的动脉粥样硬化越重,对血管功能影响就越大,血液流变学变化越明显,其导致 FFR 值降低的可能性越高。通过本研究结果可以看出,纤维蛋白原水平可影响冠状动脉血管功能及血液流变学,可作为评价冠状动脉临界病变 FFR 值的重要影响因素。

本研究尚有不足之处:由于本研究样本量有限,且属于单中心研究,必要时可对冠状动脉临界病变程度进行分组以进一步研究临界病变范围内的不同狭窄程度各组与纤维蛋白原的相关性。

#### [参考文献]

- [1] 李勇,任法新,方毅民. 临界血流储备分数指导下冠状动脉病变治疗的临床价值[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5 (9): 2 704-706.
- [2] 朱贵家,杨树森. 血流储备分数在冠状动脉介入诊疗中的应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21 (5): 326-329.
- [3] 沈志明,刘衬云,陈军,等. 血流储备分数在经皮冠状动脉介入治疗老年冠心病患者中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 12 (32): 5 378-379.
- [4] 龚艳君,胡灏,蒋捷,等. 临界病变造影指导与血流储备分数指导的冠状动脉介入治疗策略比较[J]. 北京大学学报, 2014, 46 (6): 844-847.
- [5] 屈飞,马洪山. 血流储备分数在冠心病临界病变介入诊疗中的应用[J]. 医学信息, 2014, 27 (6): 639-640.
- [6] 张凯,刘连友,齐向前. 非传统危险因素与冠心病的关系[J]. 山东医药, 2012, 52 (16): 80-81.
- [7] Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis[J]. Am Coll Cardiol, 2012, 59 (12): 1 045-057.
- [8] Keavney B, Danesh J, Parish S, et al. Fibrinogen and coronary heart disease: test of causality by 'Mendelian randomization' [J]. Int J Epidemiol, 2006, 35: 935-943.
- [9] 刘荣,廖晓星,向定成,等. 不同类型冠心病患者尿酸、纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白(a)浓度的变化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (4): 318-320.
- [10] 王春,秦少博. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36 (1): 89-92.
- [11] 曹勇军,张艳林,李瑞霞,等. 纤维蛋白原或纤维蛋白参与动脉粥样硬化的炎症反应途径及其调控[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4 (8): 670-674.
- [12] 高嵩,于戈群. 冠心病与血液流变学指标关系的检查[J]. 中国血液流变学杂志, 2003, 3 (13): 255-263.
- [13] 孙璇,刘华芬,王晓红,等. 心肌血流储备分数在冠状动脉临界病变中的应用[J]. 微循环杂志, 2012, 22 (4): 47-48.
- [14] 顾振华,吕俊,刘桂华,等. 血流储备分数在冠状动脉临界病变介入治疗中的指导作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6 (19): 6 095-096.
- [15] 黄翔,黄定. 冠状动脉血流储备分数测定指导下的冠状动脉临界病变介入治疗疗效观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (12): 1 231-235.

(此文编辑 文玉珊)