

本文引用: 荐志洁, 乔香瑞, 李海波, 等. 纤维蛋白原对 2 型糖尿病患者冠状动脉斑块狭窄率进展的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 410-414. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.006.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0410-05

纤维蛋白原对 2 型糖尿病患者冠状动脉斑块狭窄率进展的影响

荐志洁¹, 乔香瑞², 李海波², 姚果林³, 郭华峰⁴, 刘辉⁵, 吴岳², 杨健¹, 成乐乐¹

1. 西安交通大学第一附属医院医学影像科, 2. 西安交通大学第一附属医院心血管内科, 陕西省西安市 710061;
3. 西安高新医院医学影像科, 陕西省西安市 710075; 4. 陕西省中医医院医学影像科, 陕西省西安市 710003;
5. 西安交通大学第一附属医院生物样本信息资源中心, 陕西省西安市 710061

[摘要] **[目的]** 探讨纤维蛋白原(FIB)与 2 型糖尿病(T2DM)患者冠状动脉斑块狭窄率进展的关系。**[方法]** 纳入 2015 年 1 月—2020 年 12 月在西安交通大学第一附属医院行两次及以上冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)检查的 T2DM 住院患者, 根据 FIB 中位数将受试者分为高 FIB 组和低 FIB 组。比较高、低 FIB 两组间冠状动脉斑块狭窄率进展及其他临床特征的差异, 采用 Spearman 相关性分析和 Logistic 回归分析 FIB 水平与冠状动脉斑块狭窄率进展的关系。**[结果]** 共纳入患者 145 例, 高 FIB 组 73 例, 低 FIB 组 72 例, 两次 CCTA 中位随访时间为 25 (18, 40) 个月。高 FIB 组年龄、女性比例及斑块狭窄率进展高于低 FIB 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。FIB 水平与斑块狭窄率变化呈正相关 ($r^2 = 0.308, P < 0.001$)。多元 Logistic 回归分析显示, 在校正年龄、性别及其他多种临床指标后, FIB 水平为 T2DM 患者冠状动脉斑块狭窄率进展的危险因素 ($OR = 5.25, 95\% CI: 1.97 \sim 14.02, P < 0.001$)。**[结论]** 基线高 FIB 水平是 T2DM 患者冠状动脉斑块狭窄率进展的独立危险因素, 监测 FIB 水平有利于 T2DM 患者的心血管危险分层。

[关键词] 纤维蛋白原; 2 型糖尿病; 冠状动脉斑块狭窄率

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of fibrinogen on the progression of coronary plaque stenosis rate in patients with type 2 diabetes mellitus

JIAN Zhijie¹, QIAO Xiangrui², LI Haibo², YAO Guolin³, GUO Huafeng⁴, LIU Hui⁵, WU Yue², YANG Jian¹, CHENG Lele¹

1. Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. Department of Medical Imaging, Xi'an Gao Xin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China; 4. Department of Medical Imaging, Shaanxi Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an, Shaanxi 710003, China; 5. Biobank, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between fibrinogen (FIB) and the progression of coronary plaque stenosis rate in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Hospitalized T2DM patients who underwent two or more coronary CT angiography (CCTA) examinations in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2015 to December 2020 were included. The subjects were divided into high FIB and low FIB groups according to the median of FIB. The differences in the progression of coronary plaque stenosis rate and other clinical characteristics were compared between the two groups, and the relationship between FIB level and the progression of coronary plaque stenosis rate was analyzed by Spearman's correlation analysis and Logistic regression. **Results** A total of 145 patients were included, 73 in the high FIB group and 72 in the low FIB group at baseline, with a median follow-up time of 25 (18, 40) months between CCTA. The age, proportion of women, and the progression of coronary plaque ste-

[收稿日期] 2023-09-15

[修回日期] 2024-01-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82200500); 陕西省重点研发计划项目(2023-YBSF-403); 西安交通大学第一附属医院科研发展基金项目(2021ZYTS-01)

[作者简介] 荐志洁, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为心血管影像诊断, E-mail: jianzhijie@xjtu.edu.cn。通信作者成乐乐, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及影像研究, E-mail: lele_cheng@xjtu.edu.cn。

nosis rate were higher in the high FIB group than those in the low FIB group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). FIB level was positively correlated with the change in coronary plaque stenosis rate ($r^2 = 0.308$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FIB level was a risk factor for the progression of coronary plaque stenosis rate in patients with T2DM (OR = 5.25, 95% CI: 1.97 ~ 14.02, $P < 0.001$), after adjusting for age, sex and other clinical risk factors. **Conclusion** High baseline FIB level is an independent risk factor for the progression of coronary plaque stenosis rate in patients with T2DM, and monitoring FIB level is beneficial to cardiovascular risk stratification in patients with T2DM.

[KEY WORDS] fibrinogen; type 2 diabetes mellitus; coronary plaque stenosis rate

糖尿病被广泛认为是冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的等危症, 糖尿病与心血管疾病的发病率和死亡率风险增加有关^[1]。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者的冠状动脉斑块进展速度较快^[2]。因此, 对合并 CAD 的糖尿病患者的治疗与管理存在特殊的挑战。近年来血运重建和抗血栓策略在降低糖尿病患者急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 死亡率方面取得了巨大成功, 但治疗效果仍存在异质性^[3-4]。

纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质, 是凝血途径的重要组成部分。在动脉粥样硬化的发展过程中, FIB 也可作为炎症因子, 激活内皮细胞和平滑肌细胞, 募集血小板, 诱导单核细胞和中性粒细胞在病变部位累积, 进而加重血管壁损害, 导致动脉粥样硬化斑块不稳定^[5], 并与经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后的主要不良心血管事件 (major adverse cardiac event, MACE) 相关^[6]。既往研究表明, 糖尿病患者 FIB 水平升高, 这可能导致糖尿病患者相对于非糖尿病患者血栓形成状况更高^[7]。YANG 等^[8]研究证实, 在中国 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并稳定性冠心病患者的基线 FIB 水平增高是心血管事件的独立危险因素。然而, 糖尿病患者基线 FIB 水平与冠状动脉粥样硬化斑块进展的关系研究甚少。

冠状动脉 CT 血管成像 (coronary CT angiography, CCTA) 作为一种无创斑块分析方法, 可定量评估斑块进展或消退^[9]。因此, 本研究旨在通过 CCTA 评价冠状动脉斑块狭窄率进展为研究终点, 分析基线 FIB 水平与 T2DM 患者冠状动脉斑块狭窄率进展的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性连续收集 2015 年 1 月—2020 年 12 月在

西安交通大学第一附属医院行两次及以上 CCTA 检查的 T2DM 住院患者。T2DM 的诊断依据美国心脏病学会和美国糖尿病协会的诊断标准^[10]。筛选并纳入基线和随访 CCTA 间隔至少 1 年的患者。如果患者有 2 个以上的 CCTA, 将第一个和最后一个 CCTA 纳入分析。排除标准: (1) 基线 CCTA 无粥样斑块; (2) CCTA 图像不佳影响斑块分析; (3) 既往行冠状动脉血运重建术 (支架置入术及冠状动脉旁路移植术); (4) 肝病、活动性癌症或血液病、免疫性疾病、甲状腺功能异常患者。本研究共纳入 145 例患者作为研究对象。本研究为回顾性观察性研究, 且经西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准 (批准号: XJTU1AF2021LSK-368)。

1.2 CCTA 数据采集及冠状动脉斑块狭窄率分析

采用 Philips 256iCT 机 (Medical Systems, 荷兰) 进行检查。患者进行呼吸训练, 轻吸气后屏气进行冠状动脉扫描。全部采用回顾性心电门控、自动管电流控制技术, 扫描参数: 探测器 256×0.625 mm, 管电压 80 ~ 120 kV, 视野 (field of vision, FOV) 250 mm \times 250 mm, 机架旋转时间 270 ms。根据患者体质量团注 70 ~ 90 mL 碘造影剂 (碘海醇, 上海通用电器公司), 以 4 ~ 5.5 mL/s 的速度进行静脉注射, 随后以相同速率追注 30 mL 生理盐水。冠状动脉图像重建时相为 R-R 间期的 75% 或 45% 进行重建, 以减少运动伪影。

所有 CCTA 数据均使用 Vitrea 工作站 (Vital Images, Minnetonka, 明尼苏达) 进行分析。软件自动提取冠状动脉树, 对病变血管的斑块进行识别与分析, 对直径大于 1.5 mm 的节段进行病变狭窄率分析, 斑块管腔直径狭窄 (diameter stenosis, DS) 变化率 = (随访 DS - 基线 DS) / 基线 DS $\times 100\%$ 。由两名资深心血管影像诊断医师分别测量 CCTA 特征, 两次测量的平均值用于最终分析。

1.3 协变量和结果的定义

基于电子病历系统, 回顾性收集研究对象的一般资料, 包括年龄、性别、身高、血压、心血管疾病危

险因素,收集住院时基线糖尿病相关指标,如病程、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及FIB。实验室指标采用全自动生化分析仪检测,FIB水平采用Clauss 凝酶原理测定,当凝血酶浓度较高

时,待测稀释血浆的凝血时间与FIB水平成反比。冠状动脉斑块狭窄率进展定义为相对于患者基线狭窄程度最高的病变DS变化率增加超过10%^[9],测量示例如图1所示。

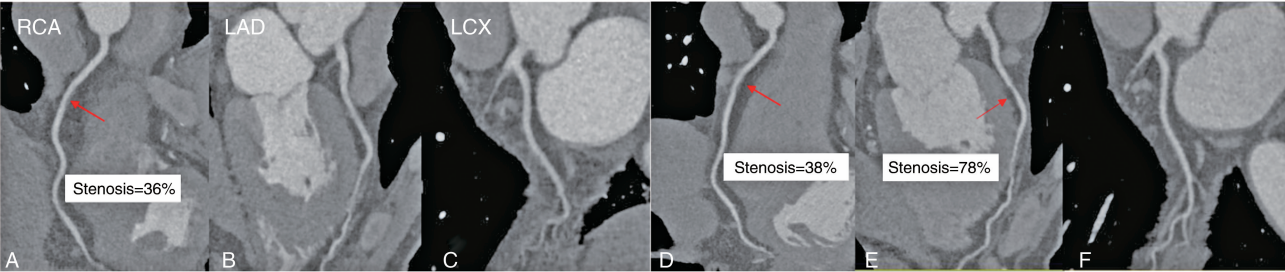


图 1. 冠状动脉斑块狭窄率进展的测量示例

A-C 分别为基线右冠状动脉(right coronary artery,RCA)、左前降支(left anterior descending,LAD)、左回旋支(left circumflex,LCX)曲面重建图,RCA 第 2 段非钙化斑块,管腔狭窄率为 36%,LAD、LCX 未见明显狭窄,该患者冠状动脉斑块狭窄率为 36%;D-F 分别为随访 RCA、LAD、LCX 曲面重建图,RCA 第 2 段非钙化斑块,管腔狭窄率为 38%,LAD 第 6 段非钙化斑块,管腔狭窄率为 78%,LCX 未见明显狭窄,该患者冠状动脉斑块狭窄率为 78%。

Figure 1. Measurement example of the progression of coronary plaque stenosis rate

1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 和 R Studio 4.0.3 软件进行数据分析,当 $P<0.05$ 时,认为差异具有统计学意义。根据FIB 中位数将研究对象分为两组:高 FIB 组($FIB\geq 3.05\text{ g/L}$)和低 FIB 组($FIB<3.05\text{ g/L}$)。对于连续变量,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;对于分类变量,数据以例(%)表示。计量资料符合正态分布时采用非配对 t 检验,不服从正态分布时采用 Mann-Whitney U 检验。分类计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。采用 Spearman 相关分析 FIB 水平与斑块狭窄率变化的相关性,通过单因素和多因素 Logistic 回归分析 FIB 水平对冠状动脉斑块狭窄率进展的影响。

2 结果

2.1 基线资料和冠状动脉斑块狭窄率进展比较

共纳入 145 例 T2DM 患者,随访中位时间为 25 (18,40)个月。与低 FIB 组相比,高 FIB 组冠状动脉斑块狭窄率升高,斑块进展患者比例增多,且高 FIB 组女性较多,年龄较大,吸烟及饮酒比例较少,D-二聚体及总胆固醇水平较高(均 $P<0.05$;表 1)。

2.2 FIB 水平与冠状动脉斑块狭窄率进展变化的线性相关关系

Spearman 相关性分析显示,基线 FIB 与冠状动脉斑块狭窄率进展变化呈正相关($r^2=0.308$, $P<0.001$;图 2)。

表 1. T2DM 患者基线资料和冠状动脉斑块狭窄率进展的比较

Table 1. Comparison of baseline characteristics and progression of coronary plaque stenosis rate in T2DM patients			
项目	低 FIB 组 ($n=72$)	高 FIB 组 ($n=73$)	P
年龄/岁	60.62±10.12	65.08±9.70	0.004
女性/[例(%)]	9(12.50)	36(49.32)	<0.001
时间间隔/月	24.50 (16.00,42.00)	25.00 (18.00,37.00)	0.964
吸烟/[例(%)]	27(37.50)	13(17.80)	0.016
饮酒/[例(%)]	19(26.39)	6(8.22)	0.007
基线 FIB/(g/L)	2.68 (2.45,2.85)	3.46 (3.28,3.79)	<0.001
D-二聚体/(mg/L)	0.40 (0.30,0.60)	0.57 (0.39,0.84)	0.028
HbA1c/%	6.70 (6.10,7.85)	6.60 (6.10,7.40)	0.690
肌酐/(mmol/L)	63.00 (52.00,71.00)	62.00 (52.00,78.00)	0.751
总胆固醇/(mmol/L)	3.73 (2.95,4.23)	3.93 (3.29,4.87)	0.024
HDLc/(mmol/L)	0.97 (0.76,1.10)	0.94 (0.84,1.14)	0.451
LDLc/(mmol/L)	2.06 (1.39,2.66)	2.24 (1.74,2.97)	0.051
基线 DS/%	36.50 (23.34,50.42)	39.16 (27.34,49.78)	0.672
随访 DS/%	41.00 (28.00,50.00)	67.28 (45.50,87.97)	<0.001
Δ DS/%	4.00 (-7.00,17.00)	28.43 (7.38,49.67)	<0.001
DS 进展/[例(%)]	26(36.11)	49(67.12)	<0.001

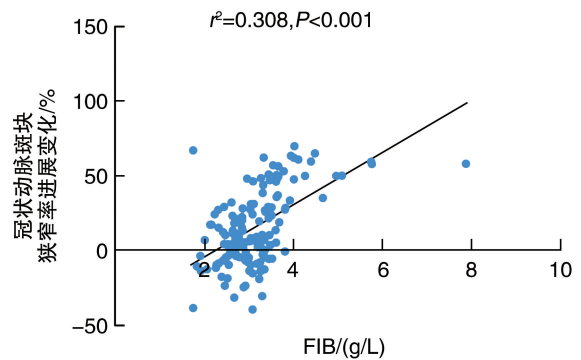


图 2. FIB 水平与冠状动脉斑块狭窄率进展变化的线性相关分析

Figure 2. Linear regression analysis of the FIB level and the progression change of coronary plaque stenosis rate

2.3 FIB 水平与冠状动脉斑块狭窄率进展的关系

以冠状动脉斑块狭窄率进展为结局,使用单因素 Logistic 回归进行分析,结果显示基线 FIB 绝对值

(OR=4.49,95%CI:2.25~9.00, $P<0.001$)、基线高 FIB(OR=3.61,95%CI:1.82~7.17, $P<0.01$)均是冠状动脉斑块狭窄率进展的危险因素(表 2);进一步采用多元 Logistic 回归分析,结果显示,在校正多种混杂因素后,基线 FIB 水平仍然是冠状动脉斑块狭窄率进展发生的危险因素(OR=5.25,95%CI:1.97~14.02, $P<0.001$),高 FIB 组发生冠状动脉斑块狭窄率进展的风险是低 FIB 组的 3.42 倍(OR=3.42,95%CI:1.27~9.25, $P<0.001$;表 3)。

表 2. 冠状动脉斑块狭窄率进展的单因素回归分析

Table 2. Univariate regression analysis of the progression of coronary plaque stenosis rate

项目	OR	95% CI	P
FIB 绝对值	4.49	2.25~9.00	<0.001
低 FIB 组 ^a			
高 FIB 组	3.61	1.82~7.17	<0.001

注:空白表示不适用;a 为以低 FIB 组为参考。

表 3. 冠状动脉斑块狭窄率进展的多因素回归分析

Table 3. Multivariate regression analysis of the progression of coronary plaque stenosis rate

项目	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
FIB 绝对值	5.86(2.59~13.28)	<0.001	5.40(2.17~13.44)	<0.001	5.25(1.97~14.02)	<0.001
低 FIB 组 ^a						
高 FIB 组	4.22(1.94~9.16)	<0.001	4.56(1.85~11.24)	0.001	3.42(1.27~9.25)	0.015

注:空白表示不适用;a 为以低 FIB 组为参考。模型 1:校正了性别、年龄因素;模型 2:校正了性别、年龄、饮酒、吸烟因素;模型 3:校正了性别、年龄、饮酒、吸烟、时间间隔、总胆固醇、HbA1c、肌酐因素。

3 讨论

本研究结果表明,在 T2DM 患者中,高 FIB 组冠状动脉斑块狭窄率变化及冠状动脉斑块狭窄率进展患者比例高于低 FIB 组,基线血浆 FIB 水平与冠状动脉斑块狭窄率变化呈正相关,Logistic 回归分析显示,基线 FIB 水平是该人群冠状动脉斑块狭窄率进展的独立危险因素。以上结果提示,基线 FIB 水平可能对 T2DM 患者冠状动脉斑块进展的发生具有良好的预测价值。

FIB 是机体重要的凝血因子,在凝血级联激活过程中,FIB 被凝血酶转化为不溶性纤维蛋白,暴露聚合位点促进凝块形成^[11],同时,FIB 作为一种机体正向急性期反应物,参与机体炎症反应^[12]。糖尿病患者糖脂代谢紊乱,血液黏稠度高,长期持续存在的危险因素可损害血管内皮功能,刺激内皮释放多种活性物质,引起凝血功能紊乱和长期炎症反

应。既往研究发现 T2DM 患者的血浆 FIB 水平高于非糖尿病患者^[7,13]。FIB 与胰岛素敏感性有关,胰岛素抵抗通过凝血酶形成和随后的 FIB 合成引起氧化应激,从而促进糖尿病并发症和不良临床结局^[14]。

多项研究发现,FIB 升高的幅度与冠状动脉粥样硬化的发生风险和程度之间存在关联^[15-16]。对急性冠状动脉综合征预后的研究中,高 FIB 水平与长期或短期 MACE 相关^[6,17-18]。在对 T2DM 患者冠状动脉斑块的进展研究中发现,相比非 T2DM 患者,T2DM 患者冠状动脉斑块进展更快,尤其是易损斑块的进展^[2,19],而易损斑块的产生和发展与炎症活化和血栓融合的关系密不可分^[20-21]。另外,已有研究证实糖尿病患者 FIB 水平升高与 MACE 的关系,FIB 在 T2DM 患者的预后模型中被认为是一个危险因素^[18,22],但很少有研究探讨 T2DM 患者冠状动脉病变本身的进展与 FIB 是否存在关系,本研究通过 CCTA 对冠状动脉斑块狭窄率的随访结果,证实基

线 FIB 水平与 T2DM 患者冠状动脉斑块狭窄率进展显著相关。基线 FIB 增高,可能会导致 T2DM 患者冠状动脉粥样硬化斑块负荷的进行性加重,其机制可能与 FIB 同时发挥促凝与促炎作用有关。这一结果为 FIB 升高导致 T2DM 患者 MACE 升高提供了佐证,有助于该类患者的危险分层。同时提示,合并 T2DM 的冠心病的二级预防中,在积极控糖、干预危险因素的基础上,控制 FIB 浓度,可能会降低急性心血管事件的发生,改善预后,为治疗提供干预的新靶点。

本研究尚存在以下局限性:首先,本研究缺乏治疗糖尿病的用药情况,未分析药物干预对斑块进展率的影响;其次,本研究为单中心回顾性调查,样本量较小,因此,FIB 与斑块进展的关系及其影响因素有待更大规模前瞻性的队列研究;最后,本研究只收集了基线 FIB 水平,未对 FIB 水平的变化进行跟踪随访。

综上所述,本研究表明基线 FIB 水平与 T2DM 患者冠状动脉斑块狭窄率进展相关,是其危险因素。这一发现可能有助于通过 FIB 水平识别高危患者,进行早期有效的干预以预防心血管事件的发生,改善患者临床预后。

[参考文献]

- [1] International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(5): 385-396.
- [2] CREAGER M A, LÜSCHER T F, COSENTINO F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1527-1532.
- [3] NAVARESE E P, DE LUCA G, CASTRIOTA F, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a Meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(10): 1902-1915.
- [4] DE LUCA G, DIRKSEN M T, SPAULDING C, et al. Impact of diabetes on long-term outcome after primary angioplasty: insights from the DESERT cooperation[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1020-1025.
- [5] KATTULA S, BYRNES J R, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.
- [6] ANG L, BEHNAMFAR O, PALAKODETI S, et al. Elevated baseline serum fibrinogen: effect on 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006580.
- [7] JAIN A, GUPTA H L, NARAYAN S. Hyperfibrinogenemia in patients of diabetes mellitus in relation to glycemic control and urinary albumin excretion rate[J]. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49: 227-230.
- [8] 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.
- [9] 中国医师协会放射医师分会. 冠状动脉 CT 血管成像斑块分析和应用中国专家建议[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(6): 595-607. Chinese Association of Radiologists. Chinese expert recommendations of coronary atherosclerotic plaque assessment and applications of using CT angiography[J]. *Chin J Radiol*, 2022, 56(6): 595-607.
- [10] HANDELSMAN Y, MECHANICK J I, BLONDE L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(Suppl 2): 1-53.
- [11] DEMPFE C E, MOSESSON M W. Theme issue: fibrinogen and fibrin-structure, function, interactions and clinical applications[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89(4): 599-600.
- [12] DAVALOS D, AKASSOGLU K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43-62.
- [13] BARAZZONI R, ZANETTI M, DAVANZO G, et al. Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vascular complications: correlation with plasma glucagon concentrations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 3121-3125.
- [14] PACILLI A, DE COSMO S, TRISCHITTA V, et al. Role of relationship between HbA1c, fibrinogen and HDL-cholesterol on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 247-248.
- [15] Fibrinogen Studies Collaboration, DANESH J, LEWINGTON S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2005, 294(14): 1799-1809.
- [16] VAN HOLTEN T C, WAANDERS L F, DE GROOT P G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk: a systematic review and comprehensive overview of Meta-analyses[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62080.
- [17] MAHMUD E, BEHNAMFAR O, LIN F, et al. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2556-2557.
- [18] ZHANG L S, XU C B, LIU J H, et al. Baseline plasma fibrinogen is associated with haemoglobin A1c and 2-year major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a single-centre, prospective cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 52.
- [19] KIM U, LEIPSIC J A, SELLERS S L, et al. Natural history of diabetic coronary atherosclerosis by quantitative measurement of serial coronary computed tomographic angiography: results of the PARADIGM study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(10): 1461-1471.
- [20] CHITI A. Atherosclerotic plaque healing[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(3): 293-294.
- [21] LIBBY P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [22] GHASEMZADEH N, BROOKS M M, VLACHOS H, et al. An aggregate biomarker risk score predicts high risk of near-term myocardial infarction and death: findings from BARI 2D (bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e003587.

(此文编辑 文玉珊)