



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.006>

· 论 著 ·

纤维蛋白原对经皮冠状动脉介入治疗的冠心病合并糖尿病患者死亡的预测价值

马艺萍 袁玉娟 帕丽达·玉山江 段盈霜 尼格热·阿力木 穆叶赛·尼加提

[摘要] **目的** 探讨基线纤维蛋白原(FIB)对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的冠心病(CHD)合并糖尿病患者死亡的预测价值。**方法** 共纳入行 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者 990 例,根据 FIB 最佳截断值将其分为低 FIB 组(FIB < 3.295,578 例)和高 FIB 组(FIB ≥ 3.295,412 例)。收集所有患者一般资料和实验室检查指标并分组进行比较。采用多因素 Cox 比例风险模型评估 FIB 在随访期间对死亡结局事件的预测价值;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估死亡事件的预测因子;采用 Kaplan-Meier 分析进行生存分析。**结果** 高 FIB 组 WBC 计数、Neut、PLT 计数、PT、TC、LDL-C、Mono 及高血压病史患者比例均高于低 FIB 组,DBil 及 Alb 水平均低于低 FIB 组;两组患者性别构成比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。高 FIB 组患者死亡发生率明显高于低 FIB 组($P = 0.001$)。多因素 Cox 比例风险模型显示,FIB 是经 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者死亡事件的独立预测因子($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,FIB 的曲线下面积为 0.616。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示,两组患者生存情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** FIB 与死亡独立相关,并可作为 PCI 术后 CHD 合并糖尿病患者不良预后的独立预测因子。

[关键词] 纤维蛋白原; 冠心病; 心肌梗死; 糖尿病; 死亡

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Predictive value of fibrinogen for death in patients with coronary heart disease complicated with diabetes after percutaneous coronary intervention

Ma Yiping*, Yuan Yujuan, Palida Yushanjiang, Duan Yingshuang, Nigere Alimu, Muyesai Nijati. * Graduate school of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of baseline fibrinogen(FIB) for death in patients with coronary heart disease(CHD) complicated with diabetes after percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods** A total of 990 CHD patients with diabetes mellitus who underwent PCI were enrolled and divided into low FIB group(FIB < 3.295,578 cases) and high FIB group(FIB ≥ 3.295,412 cases) according to the optimal cut-off value of FIB. General data and laboratory examination indexes of the patients were collected and compared between groups. Multivariate Cox proportional hazard model was used to evaluate the predictive value of FIB for the outcome of death during the follow-up period. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictors of death events. Kaplan-Meier analysis was used for survival analysis. **Results** WBC count, Neut, PLT count, PT, TC, LDL-C, Mono and the proportion of patients with hypertension history in high FIB group were higher than those in low FIB group, while levels of DBil and Alb were lower than those in low FIB group; There was significant difference in gender composition between the two groups($P < 0.05$). The mortality rate in high FIB group was significantly higher than that in low FIB group($P = 0.001$). Multivariate Cox proportional hazard model showed that FIB was an independent predictor of death events in CHD patients with diabetes after PCI($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of FIB was 0.616. Kaplan-Meier curve analysis showed that there was a significant difference in survival between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** FIB is independently associated with death and can be used as an independent predictor of poor prognosis in patients with CHD complicated with diabetes after PCI.

[Key words] Fibrinogen; Coronary heart disease; Myocardial infarction; Diabetes; Death

基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(82060076);自治区研究生创新项目(XJ2023G202)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学研究生院(马艺萍、帕丽达·玉山江、段盈霜、尼格热·阿力木);新疆维吾尔自治区人民医院(袁玉娟、穆叶赛·尼加提)

通讯作者:穆叶赛·尼加提, E-mail: muyassar11@aliyun.com

冠心病(CHD)是世界范围内发病率和死亡率的主要原因^[1],据 WHO 估计,全球每年有 740 万人死于 CHD^[2]。近年来,糖尿病患者心血管疾病的死亡或发病风险较普通人群增加了 2~4 倍^[3]。因此,寻求新的标志物预测经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的 CHD 合并糖尿病患者的死亡事件至关重要。纤维蛋白原(FIB)是一种由肝脏合成的 340kDa 六聚体血浆糖蛋白。研究发现,FIB 与急性冠状动脉综合征或稳定型 CHD 患者的血糖代谢呈正相关^[4]。然而,很少有数据可用于检查接受 PCI 的 CHD 患者 FIB 与血糖代谢之间的相关性。此外,在该人群中,FIB 与死亡结局事件的研究也很少,特别是在血糖代谢受损的人群中。本文将研究 FIB 对 PCI 术后 CHD 合并糖尿病患者死亡的预测价值。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2012 年 1 月~2020 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院接受 PCI 的 CHD 合并糖尿病患者 990 例,其中男 727 例、女 263 例,年龄 35~94 岁,平均年龄(64.48 ± 9.88)岁。纳入标准:(1)均符合 CHD 的诊断标准^[5-6],包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、不稳定性心绞痛(UA)、稳定性心绞痛(SCAD);PCI 术均由经验丰富的冠状动脉介入治疗专家进行。(2)均符合糖尿病的诊断标准(空腹血糖 ≥ 7.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L)或有糖尿病史且正在使用降糖药物。排除标准:有严重心力衰竭、风湿性心脏病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、肺心病和严重肝肾功能障碍。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般资料和实验室检查指标收集:一般资料包括患者性别、年龄、基础疾病(CHD、糖尿病、高血压病)病史、吸烟史及饮酒史。所有患者入院后 PCI 术前采集肘静脉血,测定 FIB、WBC 计数、RBC 计数、中性粒细胞计数(Neut)、凝血酶原时间(PT)、ALT、直接胆红素(DBiL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白蛋白(Alb)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、单核细胞计数(Mono)和 PLT 计数。

(2)随访及分组:经统一培训的人员分别于患者出院后 1 个月、3 个月、6 个月及 1 年通过电话对其进行随访,随访时间截至 2021 年 12 月,终点事件为患者的生物学死亡。依据终点事件绘制不良预后的受试者工作特征(ROC)曲线,计算 FIB 的最佳截断值。根据

最佳截断值,将所有患者分为低 FIB 组($FIB < 3.295$, 578 例)和高 FIB 组($FIB \geq 3.295$, 412 例)。

3. 统计学处理:采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Cox 比例风险模型评估 FIB 在 10 年随访期间对死亡结局事件的预测价值;采用 ROC 曲线评估死亡事件的预测因子;采用 Kaplan-Meier 分析进行生存分析,组间比较采用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料和实验室检查指标比较:高 FIB 组 WBC 计数、Neut、PLT 计数、PT、TC、LDL-C、Mono 及高血压病史患者比例均高于低 FIB 组,DBiL 及 Alb 水平均低于低 FIB 组;两组患者性别构成比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者生存情况比较:随访期间共有 39 例患者发生死亡事件,其中高 FIB 组 26 例(6.3%),低 FIB 组 13 例(2.2%),高 FIB 组患者死亡发生率明显高于低 FIB 组($P = 0.001$)。多因素 Cox 比例风险模型显示,FIB 是经 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者死亡事件的独立预测因子(校正前 $HR = 1.318$, 95% CI 1.026 ~ 1.692, $P = 0.031$;校正后 $HR = 1.535$, 95% CI 1.140 ~ 2.067, $P = 0.005$)。ROC 曲线分析结果显示,FIB 的曲线下面积为 0.616,表明在施行 PCI 术的 CHD 合并糖尿病患者中,FIB 是死亡事件的预测因子,见图 1。Kaplan-Meier 曲线分析结果显示,两组患者生存情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

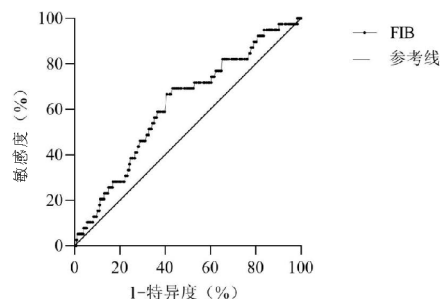


图 1 FIB 预测行 PCI 术的 CHD 合并糖尿病患者的 ROC 曲线

讨 论

FIB 是动脉粥样硬化慢性炎症过程的作用因子^[7],其水平会因各种慢性炎症状况而升高,包括糖尿病、肥胖和动脉粥样硬化。其还通过多种机制直接

表 1 两组患者一般资料和实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别[例,(%)]		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	随访时间 (个月)	吸烟史 [例,(%)]	饮酒史 [例,(%)]	高血压病史 [例,(%)]
		男	女						
低 FIB 组	578	454(78.5)	124(21.5)	62.70±9.84	27.12±3.34	34.47±26.12	220(38.1)	144(24.9)	390(67.5)
高 FIB 组	412	273(66.3)	139(33.7)	63.43±10.27	27.26±3.38	35.94±26.27	141(34.2)	91(22.1)	302(73.3)
χ^2/Z 值		18.608		-0.950	-0.537	-0.872	1.530	1.061	3.882
P 值		<0.001		0.343	0.592	0.383	0.216	0.303	0.049

组别	例数	WBC 计数 (×10 ¹² /L)	RBC 计数 (×10 ⁹ /L)	Neut (×10 ⁹ /L)	PLT 计数 [×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	PT (s)	ALT (U/L)	DBil (μmol/L)	TG (mmol/L)
低 FIB 组	578	7.63±2.51	4.90±3.12	5.08±2.77	218.00(176.00,259.00)	12.08±2.79	28.17±19.55	4.64±2.37	1.81±1.12
高 FIB 组	412	8.42±2.48	4.63±1.12	5.78±2.34	255.00(212.25,311.00)	12.99±2.24	29.60±21.88	4.02±2.64	1.83±1.17
χ^2/Z 值		-4.949	1.637	-4.200	-8.910	-5.500	-1.084	3.843	-0.358
P 值		<0.001	0.102	<0.001	<0.001	<0.001	0.279	<0.001	0.721

组别	例数	TC (mmol/L)	Alb [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Cr [μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	UA [μmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	Mono [×10 ⁹ /L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	
低 FIB 组	578	3.79±1.03	54.85(40.08,62.70)	0.90±0.21	2.16±0.81	68.95(59.00,79.23)	303.27(253.68,352.57)	0.48(0.36,0.59)	
高 FIB 组	412	3.99±1.09	41.60(37.64,56.00)	0.89±0.21	2.32±0.87	70.57(58.53,86.11)	315.00(257.44,380.46)	0.51(0.38,0.67)	
χ^2/Z 值		-2.888	-8.380	0.755	-2.875	-1.940	-1.824	-2.728	
P 值		0.004	<0.001	0.451	0.004	0.052	0.068	0.006	

参与动脉粥样硬化的发病机制,如诱导内皮功能障碍、刺激平滑肌细胞增殖和迁移、促进单核细胞或巨噬细胞黏附和浸润动脉粥样硬化病变,共同促进斑块演变^[8-9]。作为动脉粥样硬化斑块的重要组成部分,FIB可引起平滑肌细胞迁移、增殖及 IL-6 和肿瘤坏死因子-α 等促炎细胞因子水平的升高。其还通过细胞间黏附分子(ICAM)-1 和 P-选择素改变内皮细胞层的完整性和血管壁通透性,通过配体受体诱使 WBC 到血管壁,诱导 PLT 的积累和活化等^[10]。在凝血酶的作用下,FIB 转化为纤维蛋白单体,然后交联 PLT,增加血液黏度并最终导致凝块形成^[11]。作为凝血的关键组成部分及炎症的生物标志物,FIB 在血栓形成和动脉粥样硬化的病理生理过程中起着至关重要的作用^[12-14]。然而,在接受 PCI 的 CHD 患者中,FIB 与长期死亡率之间的关系仍不清楚,特别是在合并糖尿病的个体中。

FIB 是普通人群死亡率和心血管事件的独立危险因素。流行病学研究表明,FIB 与冠状动脉疾病患者的心血管结局事件显著相关^[4]。Karahana 等^[15]学者报道了 FIB 和 Alb 的比值与 CHD 患者的 SYNTAX 评分显著相关。Xiao 等^[16]的研究发现 FIB 与 Alb 的比值是经 PCI 治疗的 STEMI 患者的独立预测因子。我们通过研究发现高 FIB 与经 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者的死亡事件显著相关。将 FIB 纳入临床预测模型可能会显著提高对 PCI 术后 CHD 合并糖尿病患者死亡的预测能力。因此,FIB 可能为预测 CHD 合并糖尿病患者的死亡事件提供了更有价值的信息。既往研究表明,糖化血红蛋白对糖尿病患者 FIB 水平有积极影响^[17]。糖尿病是公认的冠状动脉疾病的危险因素,葡萄糖代谢异常在稳定型 CHD 患者中很常见,且

与较差的预后相关。FIB 在糖尿病前期和 2 型糖尿病患者中合成显著增加,尤其是在多面体 RBC 水平高的人群中^[18]。Gargano 心脏研究表明,在 64.2 个月的平均随访时间内,FIB 是 320 例 CHD 合并糖尿病患者主要心血管不良结果的独立预测因子,包括非致命性心肌梗死、中风和心血管死亡^[19]。本研究结果显示,高 FIB 组的死亡发生率明显高于低 FIB 组。糖尿病患者内分泌长期处于代谢紊乱状态,葡萄糖代谢受损和胰岛素抵抗状态均导致氧化应激、炎症反应、凝血激活的发生,并加速了动脉粥样硬化的进展。我们还发现,高 FIB 组和低 FIB 组在性别、TC、LDL-C、Alb 等指标之间存在显著差异。在对这些混杂因素进行调整后,FIB 仍然与经 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者的死亡事件独立相关。以上结果表明,FIB 可能在增加糖尿病血管并发症风险方面发挥了独立作用。

综上所述,FIB 与经 PCI 治疗的 CHD 合并糖尿病患者病情进展密切相关,这有助于评估患者预后,并为基础研究提供了新思路。然而本研究存在一定的局限性:(1)为单中心观察性队列研究,来自一些未测量的混杂因素可能会影响研究结果。(2)需要更长的随访时间和更大的样本人群来研究 FIB 对长期结局事件的预后价值。(3)仅招募了 CHD 合并糖尿病的参与者,这可能会产生一定的偏向。

参 考 文 献

[1] Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4):181-194.
[2] Sethi NJ, Safi S, Korang SK, et al. Antibiotics for secondary prevention of coronary heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 23, 2(2):CD003610.
[3] Bellia C, Lombardo M, Della-Morte D. Use of Troponin as a predictor for cardiovascular diseases in patients with type 2 Diabetes Mellitus[J].

- Clin Chim Acta, 2020, 507: 54-61.
- [4] Liu SL, Wu NQ, Shi HW, et al. Fibrinogen is associated with glucose metabolism and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19, 19(1): 36.
- [5] 王增武, 马志毅, 薛素芳, 等. 基层冠心病与缺血性脑卒中患管理专家共识 2022 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(9): 772-793.
- [6] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 1990~2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1883-1893.
- [7] 王尚. 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[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(8): 714-719.
- [8] Zhang DP, Mao XF, Wu TT, et al. The Fibrinogen-to-Albumin Ratio Is Associated With Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620933008.
- [9] 吴彩云, 何伟平, 孙志刚. 高敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原与冠脉支架内再狭窄的关系[J]. 实用临床医学, 2019, 20(2): 16-18.
- [10] Pretorius E. Platelets as Potent Signaling Entities in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(8): 532-545.
- [11] Yuan D, Jiang P, Zhu P, et al. Prognostic value of fibrinogen in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes following percutaneous coronary intervention; 5-year findings from a large cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 16, 20(1): 143.
- [12] 谢五菊, 赵展庆, 王成存, 等. 红细胞计数、血浆纤维蛋白原及血小板计数对急性肺栓塞危险度预测价值研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(8): 897-899, 902.

- [13] 马林, 张春秀, 拜文廉. 血浆纤维蛋白原水平与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系[J]. 中国医药, 2022, 17(3): 376-380.
- [14] 吴敏, 梁文启, 江磊, 等. 急性肺血栓栓塞症危险度分层的相关因素分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 568-573.
- [15] Karahan O, Acet H, Ertas F, et al. The relationship between fibrinogen to albumin ratio and severity of coronary artery disease in patients with STEMI[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(6): 1037-1042.
- [16] Xiao L, Jia Y, Wang X, et al. The impact of preoperative fibrinogen-albumin ratio on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Clin Chim Acta, 2019, 493: 8-13.
- [17] Abdul Razak MK, Sultan AA. The importance of measurement of plasma fibrinogen level among patients with type-2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1151-1158.
- [18] Gajos G, Siniarski A, Natarska J, et al. Polyhedrocytes in blood clots of type 2 diabetic patients with high cardiovascular risk: association with glycemia, oxidative stress and platelet activation[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 22, 17(1): 146.
- [19] 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.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 11. 007

http://www. lcnkzz. com/CN/10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 11. 007

• 病例报告 •

急性髓细胞白血病合并原发性血小板增多症一例

吴凡 汪英颖 刘尚勤

[关键词] 急性髓细胞白血病; 原发性血小板增多症; CALR E381A

[中图分类号] R558 + . 3 [文献标识码] B

患者,男,70岁,因“间断头晕、头痛,伴心慌1月余”于2020年6月9日入我院心内科,住院期间血常规提示RBC、PLT计数明显降低,WBC计数偏低,遂转入我院血液科进行进一步诊治。既往有冠心病支架植入病史2年,近2年常规体检未发现血常规结果异常。入院体格检查:神志清楚,贫血貌,浅表淋巴结未触及,心肺检查无异常,肝脾不肿大。实验室检查结果:血常规检查:WBC计数 $3.4 \times 10^9/L$,RBC计数 $2.39 \times 10^{12}/L$,PLT计数 $20 \times 10^9/L$ 。外周血涂片检查:原始粒细胞占58%;PLT单个、小簇分布,散在易见,形态未见异常。骨髓细胞学检查:骨髓增生明显活跃,粒系占67.5%,其中原始粒占62%,胞体大小不一,胞浆可见Auer小体及空泡,胞核不规则,可见1~3个核仁;红系以中晚幼红细胞为主,部分胞体增大,胞浆增多,可见核出芽、核分裂和花瓣样核幼红细胞;巨核细胞易见,PLT少见。骨髓病理活检结果:骨髓增生活跃,造血组织容积占50%;幼稚细胞明显增多,占60%,网状纤维染色结果示骨髓纤维化I级,免疫组化结果示CD34+、CD117+、MPO+、Lysozyme+、CD42b-、PAX5-、CD3-。染色体检测结果:染色体核型为46,

XY,del(11)(q21q23)/46,XY,-9,del(11)(q21q23)+mark/46,XY可见克隆性11q-,可疑-9及+mark异常。基因检测结果:WT1基因表达阳性,WT1/ABL 5.17%,白血病相关融合基因阴性,CEBPA基因外显子双突变阳性,MPN诊断相关基因突变检测示CALR E381A突变阳性。免疫分型:骨髓存在一群异常细胞,占有核细胞的37.2%,表达CD56、CD7、CD117、CD13、HLA-DR、CD34、CD38、CD33、CD123、MPO。患者确诊为急性髓系白血病M2型(AML-M2型)。由于患者为高龄,遂于2020年6月16日选择以地西他滨(40 mg 每日1次持续5日)为主的化疗方案。1月后复查外周血原始细胞20%,PLT计数 $51 \times 10^9/L$ 。2020年7月22日接受第2次化疗,地西他滨20 mg 每日1次持续5日,阿糖胞苷20 mg 每日2次持续10日。化疗结束后半个月,复查外周血未检出原始细胞,骨髓原始细胞比例降至2%,WT1基因阴性,CEBPA突变基因阴性,CALRE381A阳性,PLT计数 $954 \times 10^9/L$ 。2020年8月25日开始第3次化疗,地西他滨20 mg 每日1次持续5日后,复查骨髓和外周血均未检出原始细胞,处于完全缓解状态,CALRE381A阳性,WT1基因0.23%,PLT计数 $321 \times 10^9/L$ 。出院后采用干扰素维持治疗,2021年1月15日复查PLT计数 $149 \times 10^9/L$,外周血检查结果未见原始细胞,骨髓原始细胞占0.5%,WT1/ABL 0.82%,CEBPA突变基因