

急性冠状动脉综合征患者 GRACE 评分与纤维蛋白原、D - 二聚体的相关性研究

张 欢 张延斌

摘 要 **目的** 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者的 GRACE 评分与其血浆纤维蛋白原、D - 二聚体的相关性及其临床意义。**方法** 选择 2014 年 10 月 ~ 2016 年 1 月经临床及冠脉造影明确的 ACS 患者 319 例为实验组,另取 83 例同期入院检查正常者为对照组。根据 GRACE 评分将实验组分为低危组($n = 83$)、中危组($n = 117$)、高危组($n = 119$),根据所有入选患者纤维蛋白原、D - 二聚体水平,按四分位数分组分为 $\leq 25\%$ 组、 $26\% \sim 50\%$ 组、 $51\% \sim 75\%$ 组、 $> 75\%$ 组。比较不同危险分层 ACS 患者纤维蛋白原、D - 二聚体的浓度差异及不同纤维蛋白原、D - 二聚体水平组的 GRACE 评分高低,分析实验组纤维蛋白原、D - 二聚体水平与 GRACE 评分的相关性及临床意义。**结果** 与对照组相比,实验组纤维蛋白原、D - 二聚体水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);高危组的纤维蛋白原、D - 二聚体水平明显高于中、低危组($P < 0.05$);与 $\leq 25\%$ 组相比, $26\% \sim 50\%$ 组、 $51\% \sim 75\%$ 组、 $> 75\%$ 组 GRACE 评分显著升高($P < 0.05$);相关性分析显示,实验组纤维蛋白原、D - 二聚体水平与 GRACE 评分呈正相关($r = 0.514, r = 0.520, P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示,纤维蛋白原 ROC 曲线下面积为 0.757($P < 0.05$);D - 二聚体 ROC 曲线下面积为 0.893($P < 0.05$)。**结论** 纤维蛋白原、D - 二聚体对 ACS 患者早期危险分层具有独特预测价值,可作为 ACS 患者危险性预测因子。

关键词 纤维蛋白原 D - 二聚体 急性冠脉综合征 GRACE 评分

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.033

Relationship between GRACE Risk Score and Fibrinogen, D - dimer in Patients with Acute Coronary Syndrome. Zhang Huan, Zhang Yanbin. Xuzhou Medical College, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu 221004, China

Abstract **Objective** To study the relationship between GRACE risk score and Fibrinogen, D - dimer on patients with acute coronary syndrome (ACS) and its clinical significance. **Methods** We choosed 319 patients with ACS from October 2014 to January 2016 as experimental group. 83 healthy subjects were chosen as controls. Patients in experimental group were further divided into low risk group, moderate risk group and high risk group according to GRACE score, and into $\leq 25\%$ group, $26\% - 50\%$ group, $51\% - 75\%$ group and $> 75\%$ group according to Fibrinogen, D - dimer concentration. The relationship between GRACE risk score and Fibrinogen, D - dimer, and its clinical significance were studied. **Results** Compared with the control group, Fibrinogen and D - dimer level in experimental group increased significantly ($P < 0.05$). Fibrinogen and D - dimer levels in high - risk group was obviously higher than in moderate and low risk groups ($P < 0.05$). Compared with $\leq 25\%$ group, $26\% - 50\%$ group, $51\% - 75\%$ group, GRACE score in 75% group was significantly higher ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that Fibrinogen and D - dimer level and GRACE scores in experimental group were positively correlated ($r = 0.514, r = 0.520, P < 0.01$). ROC curve analysis showed that Fibrinogen area under the ROC curve was 0.757 ($P < 0.05$); D - dimer area under the ROC curve was 0.893 ($P < 0.05$). **Conclusion** Fibrinogen and D - dimer were correlated with GRACE scores in patients with ACS, which can be used as a risk predictor for those patients.

Key words Fibrinogen; D - dimer; Acute coronary syndrome; GRACE score

近年来研究发现,纤维蛋白原、D - 二聚体水平与急性冠脉事件相关,并对急性冠脉综合征(ACS)患者临床转归有一定的预测作用^[1,2]。本研究旨在分析 ACS 患者纤维蛋白原、D - 二聚体水平与 GRACE 评分的相关性,探讨其在 ACS 患者早期诊断及危险

分层中的临床意义。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2014 年 10 月 ~ 2016 年 1 月于徐州医学院附属医院心内科住院且资料完整的 ACS 患者 319 例纳入实验组,其中男性 168 例,女性 151 例,患者平均年龄 61.83 ± 6.46 岁;另外选取同期入院检查正常者 83 例为对照组,男性 46 例,女性 37

例,平均年龄 60.00 ± 6.13 岁。全部研究对象排除标准:除外肝肾疾病、恶性肿瘤、静脉血栓栓塞、免疫系统疾病、急慢性感染性疾病、急性脑血管意外、近 6 个月内手术及创伤及近 2 周内使用抗凝药物者。

2. 研究方法:(1)收集一般资料:采集入选者入院时的临床资料,包括临床症状、年龄、心率、收缩压、既往病史、ACS 类型、Killip 分级、心电图及服药情况等;实验室检查指标包括肌酐、心肌酶、肌钙蛋白、BNP 等。(2)血浆纤维蛋白原、D-二聚体测定:所有患者入院后次日清晨取肘静脉血 2ml,注入加有枸橼酸钠的试管中。标本均在 2h 内完成检测,操作均严格按照标准操作规程进行,仪器采用日本 SysmexCA-7000 全自动凝血分析仪及其原装配套试剂。(3)实验组 GRACE 评分及分组:根据患者入院时情况对 319 例实验组患者进行 GRACE 评分,内容包括年龄、心率、收缩压、肌酐、Killip 分级、心电图 ST 段变化、心肌标志物是否升高及入院前是否心脏停搏 8 个参数。根据 GRACE 评分,将患者分为低危组(≤ 89 分, $n = 83$),中危组($90 \sim 133$ 分, $n = 117$),高危组(> 133 分, $n = 119$)。按照纤维蛋白原、D-二聚体水平进行四分位数分组,分别为 $\leq 25\%$ 组、 $26\% \sim 50\%$ 组、 $51\% \sim 75\%$ 组、 $> 75\%$ 组,比较 4 组患者的 GRACE 评分。

3. 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量以百分数表示,计量资料采用 t 检验及单因素方差分析,分类变量采用 χ^2 检验。相关分析采用 *Pearson* 直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。用 ROC 曲线评价纤维蛋白原、D-二聚体对 ACS 患者的风险预测价值。

结 果

1. 实验组与对照组纤维蛋白原、D-二聚体水平比较:与对照组相比,实验组患者纤维蛋白原、D-二聚体水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 实验组与对照组纤维蛋白原、D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(μ g/ml)
对照组	83	2.52 ± 0.45	0.16 ± 0.07
实验组	319	$3.27 \pm 1.19^*$	$0.67 \pm 1.05^*$

与对照组比较,* $P < 0.05$

2. 实验组 GRACE 评分不同危险分层的纤维蛋白原、D-二聚体水平比较:GRACE 评分高危组纤维蛋白原、D-二聚体水平显著高于中危组、低危组,差

异均有统计学意义($P < 0.05$);中危组纤维蛋白原、D-二聚体水平高于低危组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 ACS 不同危险分层纤维蛋白原、D-二聚体水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	纤维蛋白原(g/L)	D-二聚体(μ g/ml)
低危组	83	2.52 ± 0.45	0.16 ± 0.07
中危组	117	$3.08 \pm 0.72^*$	$0.35 \pm 0.28^*$
高危组	119	$3.98 \pm 1.49^{* \Delta}$	$1.35 \pm 1.47^{* \Delta}$

与低危组比较,* $P < 0.05$;与中危组比较, $\Delta P < 0.05$

3. 不同纤维蛋白原、D-二聚体水平组的 GRACE 评分比较:4 组血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平四分位数 GRACE 评分比较,与 $\leq 25\%$ 组相比, $26\% \sim 50\%$ 组、 $51\% \sim 75\%$ 组、 $> 75\%$ 组 GRACE 评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 3,表 4)。

表 3 不同纤维蛋白原水平组 GRACE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GRACE 评分
$\leq 25\%$ 组	79	105 ± 35
$26\% \sim 50\%$ 组	82	108 ± 32
$51\% \sim 75\%$ 组	78	$125 \pm 27^* \Delta$
$> 75\%$ 组	80	$152 \pm 32^{* \Delta \#}$

与 $\leq 25\%$ 组比较,* $P < 0.05$;与 $26\% \sim 50\%$ 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 $51\% \sim 75\%$ 组比较, $\#P < 0.05$

表 4 不同 D-二聚体水平组 GRACE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GRACE 评分
$\leq 25\%$ 组	87	91 ± 24
$26\% \sim 50\%$ 组	73	$107 \pm 24^*$
$51\% \sim 75\%$ 组	81	$133 \pm 28^* \Delta$
$> 75\%$ 组	78	$160 \pm 28^{* \Delta \#}$

与 $\leq 25\%$ 组比较,* $P < 0.05$;与 $26\% \sim 50\%$ 组比较, $\Delta P < 0.05$;与 $51\% \sim 75\%$ 组比较, $\#P < 0.05$

4. 实验组纤维蛋白原、D-二聚体水平与 GRACE 评分的相关性分析:实验组血浆纤维蛋白原、D-二聚体与 GRACE 评分进行 *Pearson* 直线相关分析,纤维蛋白原、D-二聚体水平与 GRACE 评分呈正相关($r = 0.514, r = 0.520, P < 0.01$,图 1,图 2)。

5. 受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析纤维蛋白原、D-二聚体对 ACS 患者的风险评估价值:纤维蛋白原 ROC 曲线下面积为 $0.757, P < 0.05$;D-二聚体 ROC 曲线下面积为 $0.893(P < 0.05)$,表明纤维蛋白原、D-二聚体水平对 ACS 患者的风险预测具有较高的准确度,对于 ACS 患者的危险分层具有一定的价值(图 3,图 4)。

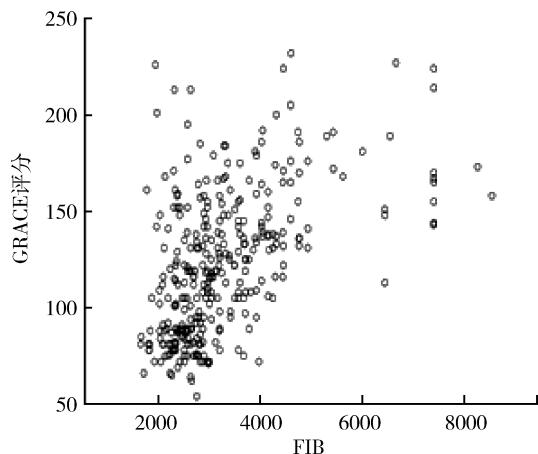


图1 纤维蛋白原与 GRACE 评分散点图

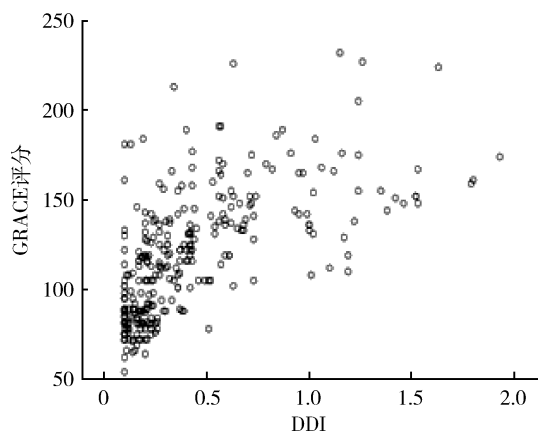


图2 D-二聚体与 GRACE 评分散点图

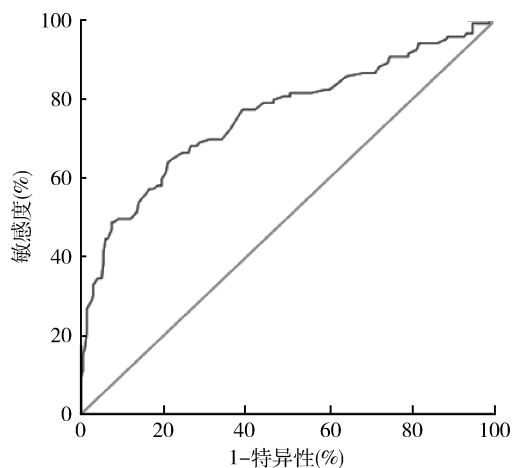


图3 纤维蛋白原对 ACS 患者的风险评估 ROC 曲线

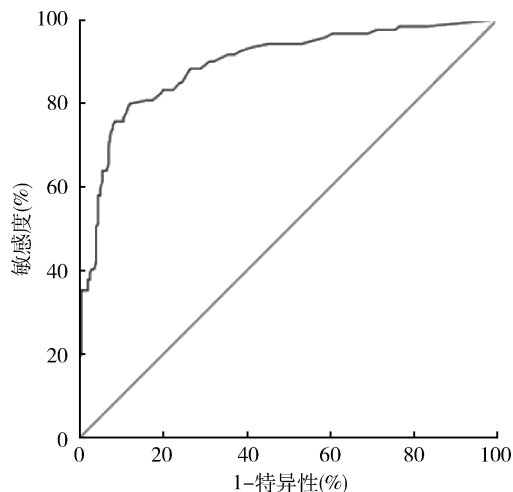


图4 D-二聚体对 ACS 患者的风险评估 ROC 曲线

血的过程。近期研究显示,纤维蛋白原与动脉粥样斑块形成的关系密切。Danesh 等^[3]通过 Meta 分析发现,高纤维蛋白原血症者较正常纤维蛋白原血症者发生冠心病的风险要增加 1.8 倍(95% CI:1.6~2.0)。研究表明,纤维蛋白原作为急性时相蛋白,在 ACS 发生之前参与不稳定斑块局部炎症过程,而不稳定斑块破裂后又参与了血栓的形成。本研究结果显示,ACS 患者组的纤维蛋白原水平显著高于正常对照组,这就表明 ACS 患者存在高凝状态和新鲜血栓形成的倾向。因此,血浆纤维蛋白原含量在判断疾病的发生、发展上具有十分重要的意义,高纤维蛋白原血症参与或加重 ACS 的发生、发展过程,是 ACS 发病的独立危险因素^[4]。

D-二聚体是纤溶酶水解交联纤维蛋白后产生的一种特异性降解产物,只要机体血管内有活动的血栓形成及纤溶活动就会有 D-二聚体产生。大量的研究发现冠心病患者,尤其是 ACS 患者,血浆 D-二聚体水平显著高于健康者,这与本研究实验组 ACS 患者 D-二聚体水平显著高于对照组的结果相一致。Koenig 等^[5]研究也发现 D-二聚体是冠心病的一个独立危险因素。近来,血浆 D-二聚体水平在心血管事件发生中的预测价值得到了进一步的认可。在 ACS 的极早期阶段,冠状动脉内已有血栓形成,作为血栓形成的重要标志,D-二聚体可能早于心肌生化标志物的升高。研究发现在 ACS 患者出现症状 2h 内 D-二聚体已经升高,较肌钙蛋白有更高的阳性诊断率,认为 D-二聚体可用于早期诊断 ACS^[6,7]。

GRACE 是一项大型前瞻性、国际、多中心急性冠状动脉事件的循证医学注册研究,在此基础上发展而来的 GRACE 危险评分是以大量病例 1 年终点事

讨 论

纤维蛋白原是由肝脏合成的一种血浆糖蛋白,属于急性时相蛋白,在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体,继而交联为纤维蛋白,是血栓的主要成分并参凝

件的随访结果为依据,从真实的临床病例中总结的危险因素进行量化和评分,并根据不同的分值水平与病死率进行相关分析,最后筛选出年龄、收缩压、心率、肌酐、心功能 Killip 分级、心电图 ST 段改变、心肌损伤标志物、心脏停搏发生情况 8 个临床预测指标^[8]。近年来研究证实,GRACE 评分不仅对所有急性冠脉综合征患者住院期间全因死亡风险具有预测意义,还对患者的长期预后具有较好的预测价值,并对患者的个体化治疗有指导意义^[9]。

本研究显示,将实验组患者进行 GRACE 评分分层后发现,高危组患者纤维蛋白原、D-二聚体水平显著高于中危组、低危组;中危组患者纤维蛋白原、D-二聚体水平高于低危组,提示纤维蛋白原、D-二聚体水平越高,ACS 患者危险性越高,发生心血管不良事件的可能性越大。按照纤维蛋白原、D-二聚体水平四分位数分组比较各组 GRACE 评分后发现,>75% 组高于≤25% 组,26%~50% 组、51%~75% 组,表明高水平纤维蛋白原、D-二聚体组患者具有更高的 GRACE 危险评分,在危险分层中级别越高,ACS 患者长期预后越差。进一步对血浆纤维蛋白原、D-二聚体与其 GRACE 危险评分进行相关性分析显示,血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平与 GRACE 危险评分呈明显正相关($r=0.514, r=0.520, P<0.01$);ROC 曲线分析纤维蛋白原、D-二聚体对 ACS 患者的风险评估显示纤维蛋白原 ROC 曲线下面积为 0.757 ($P<0.05$);D-二聚体 ROC 曲线下面积为 0.893 ($P<0.05$),表明纤维蛋白原、D-二聚体水平对 ACS 患者的风险预测具有较高的准确度,更充分证明纤维蛋白原、D-二聚体不仅是 ACS 的危险因素,而且在对急性冠状动脉综合征患者的危险分层方面有着独特的价值。

因此笔者认为 D-二聚体、纤维蛋白原是急性冠状动脉综合征发生、发展的一个重要的预测指标,对于急性冠状动脉综合征患者而言,D-二聚体、纤维蛋白原水平与 GRACE 危险分层存在相关性,对急性冠状动脉综合征患者的危险分层方面有着独特的价

值,可对临床现有危险分层方法进行补充,对其危险分层及治疗策略的选择具有重要的临床指导意义。结合 D-二聚体、血浆纤维蛋白原水平可辅助临床医师对急性冠脉综合征患者进行更科学、准确和快速的诊断及早期风险评估,其联合 GRACE 危险评分预测患者长期预后具有重要价值。

参考文献

- 1 贾雪芹,董晨明,秦静,等. 冠心病急性期凝血与纤溶参数的变化及其药物干预效果评价[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(4): 225-228
- 2 Forst T, Hohberg CA. Cardiovascular effects of disturbed insulin activity in metabolic syndrome and in type 2 diabetic patients[J]. Hormone Metab Res, 2009, 41(2):123-131
- 3 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, 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
- 4 Maple-Brown LJ, Cunningham J, Nandi N, et al. Fibrinogen and associated risk factors in a high-risk population: urban indigenous Australians, the DRUID study[J]. Cardiovascular Diabetology, 2010, 9(11):691-698
- 5 Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease results of a large case-control study[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2001, 21(10):1701-1705
- 6 Ulla D, Laggner AN, Martin R, et al. Evaluation of coagulation markers for early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency room. [J]. Clinical Chem, 2002, 48(11):1924-1930
- 7 Olivetti L, Spallarossa PA, Iannone A, et al. Maximal endothelial tissue plasminogen activator release is not impaired in patients with acute coronary syndromes before heparin treatment[J]. Blood Coagul Fibrinol, 2001, 12(4):261-267
- 8 Goodman SG, Huang W, Yan AT, et al. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes[J]. Am Heart J, 2009, 158(2):193-201
- 9 Martins A, Ribeiro S, Gonçalves P, et al. Role of central obesity in risk stratification after an acute coronary event: does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in patients with acute coronary syndrome? [J]. Revista Portuguesa De Cardiologia, 2013, 32(10):769-776

(收稿日期:2016-02-27)

(修回日期:2016-03-02)

(上接第 125 页)

- 13 Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients [J]. Ann Surg, 2012, 256(3):476-486
- 14 Subramanian A, Albert V, Saxena R, et al. Establishing a normal reference range for thrombelastography in North Indian healthy volunteers[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(1):43
- 15 Ågren A, Wikman AT, Holmström M, et al. Thrombelastography

(TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients - a laboratory evaluation[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2013, 73(3):214-220

- 16 Coppell JA, Thalheimer U, Zambruni A, et al. The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thrombelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2006, 17(2):97-104

(收稿日期:2016-02-07)

(修回日期:2016-03-03)