纤维蛋白原与白蛋白比值与颈动脉狭窄的相关性

宫艺嘉　朱迎慧　赵源征　晁志文　何远宏

摘　要　目的　探讨纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio,FAR)与动脉粥样硬化型脑梗死患者颈动脉狭窄的相关性。**方法**　回顾性分析 2020 年 1 月～2021 年 6 月郑州大学第五附属医院收治的动脉粥样硬化型脑梗死患者共 251 例,根据颈动脉超声结果将患者分为轻度狭窄组 108 例,中－重度狭窄组 143 例,分析两组患者 FAR 及其他临床及检验资料的差异,使用多因素 *Logistic* 回归分析颈动脉中－重度狭窄的危险因素,用 ROC 曲线评估预测价值。**结果**　患者年龄、Hcy、尿酸、FAR 水平两组比较,差异有统计学意义(P 分别为 0.004、0.000、0.011、0.000)。多因素 *Logistic* 回归显示,Hcy(OR = 1.049,95% CI:1.007～1.092,P = 0.022)、尿酸(OR = 1.005,95% CI:1.001～1.009,P = 0.013)、FAR(OR = 1.045,95% CI:1.028～1.063,P < 0.001),为动脉粥样硬化型脑梗死患者颈动脉中－重度狭窄的独立危险因素。FAR 预测颈动脉中－重度狭窄的 ROC 曲线下面积为 0.744(95% CI:0.684～0.805,P < 0.001)。**结论**　FAR 与动脉粥样硬化型脑梗死患者颈动脉狭窄程度相关,可以作为临床帮助预测动脉粥样硬化型脑梗死患者颈动脉狭窄的生化指标,还可帮助临床医生在面对动脉粥样硬化型脑梗死患者时制定更合理的诊疗方案。

关键词　纤维蛋白原　白蛋白　颈动脉狭窄　动脉粥样硬化

中图分类号　R743.3　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.015

Correlation between Fibrinogen Albumin Ratio and Carotid Stenosis. *GONG Yijia, ZHU Yinghui, ZHAO Yuanzheng, et al. Department of Neurology, No. 5 Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China*

Abstract　Objective　To investigate the correlation between fibrinogen to albumin ratio (FAR) and carotid stenosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction. **Methods**　A total of 251 patients with atherosclerotic cerebral infarction treated in the No. 5 Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to June 2021 were analyzed retrospectively. According to the results of carotid ultrasound, the patients were divided into 108 cases in mild stenosis group and 143 cases in moderate－severe stenosis group. The differences of FAR and other clinical and test data between the two groups were analyzed. The risk factors of moderate－severe carotid stenosis were analyzed by multivariate *Logistic* regression, and the predictive value was evaluated by ROC curve. **Results**　There were significant differences in age, Hcy, uric acid and FAR between the two groups (P = 0.004, P < 0.001, P = 0.011, P < 0.001). Multivariate *Logistic* regression showed that Hcy (OR = 1.049, 95% CI:1.007－1.092, P = 0.022), uric acid (OR = 1.005, 95% CI:1.001－1.009, P = 0.013) and FAR (OR = 1.045, 95% CI: 1.028－1.063, P < 0.001) were independent risk factors for moderate－severe carotid stenosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction. FAR predicted that the area under the ROC curve of moderate－severe carotid stenosis was 0.744 (95% CI:0.684－0.805, P < 0.001). **Conclusion**　FAR is related to the degree of carotid stenosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction. It can be used as a biochemical index to predict carotid stenosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction. It can also help clinicians make more reasonable diagnosis and treatment plans in the face of patients with atherosclerotic cerebral infarction.

Key words　Fibrinogen; Albumin; Carotid artery stenosis; Atherosclerosis

颈动脉粥样硬化性狭窄是发生心脑血管事件的重要危险因素,随着颈动脉狭窄程度的增加,脑卒中的风险也随之增加。有研究对 1820 例不同程度的颈动脉狭窄患者进行回顾性研究发现,颈动脉狭窄率每增加 10%,罹患脑卒中的年风险将增加 0.6%[1,2]。有 10% 的缺血性脑卒中与颈动脉粥样硬化形成和狭窄相关,由其所致的脑梗死患者很大一部分遗留严重的残疾,增加了患者家庭及社会的负担[3,4]。纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio,FAR)是一种新的炎性标志物,近几年 FAR 在心血管疾病、脑卒中和阻塞性睡眠呼吸暂停等方面的预测价值被不断提出,但关于 FAR 与颈动脉病变的相关研究较

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20200475)
作者单位:450052　郑州大学第五附属医院神经内一科
通信作者:何远宏,主任医师,电子信箱:hyhcmf@163.com

少见[5]。本研究发现 FAR 与脑梗死患者的颈动脉狭窄相关,可能成为预测颈动脉狭窄的危险因素。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2020 年 1 月 ~ 2021 年 6 月郑州大学第五附属医院收治的动脉粥样硬化型脑梗死并行颈部血管彩超的患者 251 例,其中男性 163 例,女性 88 例,患者年龄 46 ~ 92 岁,平均年龄为 69.95 ± 10.77 岁;纳入标准:①所有纳入患者按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018 年)》的诊断标准,且颅脑 MRI 检查显示缺血病灶[6];②在 24h 内入院;③TOAST 分型为动脉粥样硬化型。排除标准:①出血性脑卒中、脑炎、脑外伤及其他脑血管疾病患者;②有严重心肺疾病、严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、严重感染、恶性肿瘤、服用免疫抑制药物及严重精神疾病患者;③临床资料不完整患者。根据颈动脉超声结果将 251 例入组患者按照颈动脉狭窄程度分为两组,轻度狭窄组 108 例,中 - 重度狭窄组 143 例。本研究通过郑州大学第五附属医院医学伦理学委员会审批。

2. 临床和检验资料:入组患者均在入院后 24h 内抽取静脉血,用贝克曼 AU5821 全自动生化分析仪检测 Hcy、D - 二聚体、尿酸、LDL、HDL、TC、TG、HbA1c、纤维蛋白原、白蛋白等项目。记录患者性别、年龄、吸烟、他汀类药物的使用情况。使用飞利浦彩色多普勒超声仪进行颈部血管检查,周围血管探头频率为(5 ~ 12)MHz,由超声科专科医生分别检测患者颈总动脉远端、颈内动脉起始部以及起始动脉分叉处,同时检测颈外动脉、椎动脉及锁骨下动脉,对患者血流情况、颈动脉狭窄程度等进行观察。颈动脉狭窄分级:轻度狭窄(狭窄率 1% ~ 49%)、中度狭窄(狭窄率 50% ~ 69%)、重度狭窄(狭窄率 70% ~ 99%)以及闭塞(狭窄率 100%)。狭窄率的计算参考最大斑块的位置,计算公式为(1 - 残留血管截面积/血管截面积)×100%。颈动脉闭塞患者较少,将其归入中 - 重度狭窄组。入组患者均不合并颈外动脉、椎动脉及锁骨下动脉狭窄病变。

3. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,偏态分布的计量资料比较采用 *Mann - Whitney U* 检验,以中位数(四分位数间距)[M(Q1,Q3)]表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,以例数(百分率)[n(%)]表示。把单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 *Logistic* 回归中,分析颈动脉中 - 重度狭窄的独立危险因素。采用 Medcalc19.0 软件绘制 ROC 曲线,*Delong* 检验进行指标间曲线下面积(AUC)的比较,评估 FAR 对脑梗死患者颈动脉中 - 重度狭窄的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 两组一般临床资料及检验结果比较:两组在年龄、Hcy、尿酸、纤维蛋白原、白蛋白、FAR 上比较,差异有统计学意义($P<0.05$),在性别、吸烟、高血压、糖尿病、他汀类药物的使用情况、D - 二聚体、LDL、HDL、TC、TG、HbA1c 上比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1　两组一般临床资料及检验结果比较

[n(%), $\bar{x} \pm s$, M(Q1,Q3)]

项目	轻度狭窄组 (n=108)	中 - 重度狭窄组 (n=143)
年龄(岁)	67.50(59.00,76.00)	73.00(64.00,80.00) *
男性	66(61.1)	97(67.8)
吸烟	69(63.9)	80(55.9)
高血压	75(69.4)	103(72.0)
糖尿病	52(48.1)	68(47.6)
使用他汀类药	60(55.6)	90(62.9)
NIHSS(分)	4.00(2.00,7.00)	4.00(2.00,9.00)
Hcy(μmol/L)	13.90(11.00,16.98)	16.60(12.50,22.60) *
D 二聚体(μg/L)	0.40(0.20,0.68)	0.40(0.20,0.80)
尿酸(μmol/L)	279.23 ± 61.29	303.98 ± 84.45 *
纤维蛋白原(μg/L)	323.00(289.00,363.00)	387.00(337.00,425.00) *
白蛋白(g/dl)	3.89(3.65,4.30)	3.75(3.50,4.03) *
FAR	81.95(71.12,95.26)	98.17(87.58,116.03) *
LDL(mmol/L)	2.27(1.64,2.93)	2.30(1.70,2.93)
HDL(mmol/L)	1.06(0.92,1.21)	1.03(0.92,1.24)
TC(mmol/L)	4.01(3.14,5.04)	3.97(3.23,4.75)
TG(mmol/L)	1.18(0.95,1.63)	1.13(0.89,1.47)
HbA1c(%)	6.35(5.90,7.48)	6.60(5.80,8.10)

与轻度狭窄组比较,* $P<0.05$

2. 多因素 *Logistic* 回归分析危险因素:把单因素分析中有统计学意义的变量(年龄、Hcy、尿酸、FAR)纳入回归方程,以颈动脉中 - 重度狭窄作为因变量,以年龄、Hcy、尿酸、FAR 为协变量进行多因素 *Logistic* 回归分析,Hcy、尿酸和 FAR 最终进入回归方程,Hcy、尿酸、FAR 是颈动脉中 - 重度狭窄的独立危险因素($P<0.05$,表 2)。

表 2　多因素 *Logistic* 回归分析

危险因素	β	SE	OR	95% CI	P
年龄	0.016	0.014	1.016	0.998 ~ 1.045	0.267
Hcy	0.048	0.021	1.049	1.007 ~ 1.092	0.022
尿酸	0.005	0.002	1.005	1.001 ~ 1.009	0.013
FAR	0.044	0.008	1.045	1.028 ~ 1.063	0.000

3. Hcy、尿酸、FAR 水平对脑梗死患者颈动脉中－重度狭窄的预测价值：ROC 曲线分析显示，脑梗死患者的 Hcy、尿酸、FAR 预测颈动脉中－重度狭窄的 AUC 值分别为 0.641（95% CI：0.573～0.709），0.603（95% CI：0.533～0.673），0.744（95% CI：0.684～0.805）。*Delong* 检验显示，FAR 的预测效能大于 Hcy（$Z=2.286$，$P<0.05$）和尿酸（$Z=2.889$，$P<0.05$）。FAR 的最佳诊断临界值为 86.66 时，其敏感度为 76.9%，特异性为 59.3%（表 3，图 1）。

表 3　各指标预测颈动脉中－重度狭窄的价值

项目	敏感度（%）	特异性（%）	AUC	95% CI	*P*
Hcy	45.5	80.6	0.641	0.573～0.709	0.000
尿酸	49.7	72.2	0.603	0.533～0.673	0.005
FAR	76.9	59.3	0.744	0.684～0.805	0.000

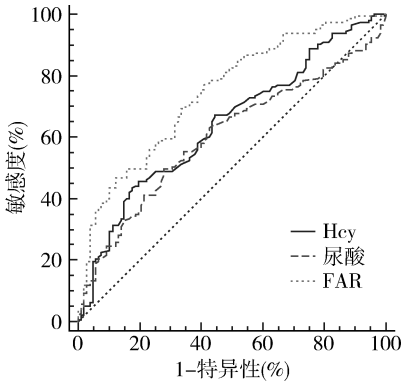

图 1　各指标预测颈动脉中－重度狭窄的 ROC 曲线

讨　论

本研究显示，Hcy、尿酸、FAR 与颈动脉中－重度狭窄相关，是颈动脉中－重度狭窄的独立危险因素，FAR 的预测效能大于 Hcy 和尿酸。纤维蛋白原被认为是脑血管疾病的独立危险因素，血液中纤维蛋白原含量的增加被认为是促炎状态的指标，而白蛋白作为负性炎症蛋白，具有保护性抗炎作用。炎性反应是引起动脉粥样硬化和狭窄的一个重要因素，而纤维蛋白原与白蛋白比值（FAR）作为一个新的炎性指标，近年来逐渐受到人们的关注[7,8]。

细胞外基质（如纤维蛋白）的过度积累会导致纤维帽形成，纤维帽则造成血管壁局部肿胀，这限制了血管的直径，导致血管壁变窄，并在物理上干扰血流通过[9,10]。纤维蛋白原即凝血因子Ⅰ，是最常见凝血因子之一，除了在凝血过程中发挥作用，在动脉粥样硬化和血管疾病发展的炎症步骤中也起重要作用[4]。生理条件下，纤维蛋白原的血浆浓度为 2～4g/L，但是在病理状态下（如感染或炎症性疾病），纤维蛋白原的血浆浓度会升高好几倍，因此纤维蛋白原是炎性反应急性期蛋白，是发展成血管炎症性疾病的高危标志物。白蛋白也是肝细胞合成的，约占总蛋白含量的 50%。作为一种负性炎症蛋白，白蛋白参与细胞外抗氧化防御、抗凋亡，还具有保护性抗炎作用[11]。正常生理水平的血清白蛋白选择性抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的 VCAM－1 表达、NF－κB 激活和主动脉内皮细胞上单核细胞的黏附，这表明白蛋白是一种抗炎和抗动脉粥样硬化的生物学标志物[12]。与纤维蛋白原水平升高类似，白蛋白水平的降低可能也与内皮功能障碍有关，当白蛋白的分解代谢增多或合成速度降低时，机体就可能发生炎症，并且白蛋白会随着炎症的严重程度增加而降低[13]。

纤维蛋白原和白蛋白都是全身炎症和血液流变学改变的重要因素，它们分别与炎性反应呈正相关和负相关，因此两者的比例可能与炎症有更强的相关性[14]。研究表明，FAR 作为心血管疾病和癌症的标志物比其单独测量更加合适和有效[15]。赵一品等[13]报道了 FAR 在急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度中的预测价值，心脑血管疾病发病机制存在相似性，且纤维蛋白原和白蛋白单独在颈动脉病变方面的价值此前已有研究提出[4]。因此本研究推测 FAR 对脑梗死患者的颈动脉病变的诊断可能存在一定价值。本研究还发现，Hcy 和尿酸也与脑梗死患者的颈动脉中－重度狭窄有关，是颈动脉中－重度狭窄的独立危险因素。Hcy 可通过释放氧自由基，提高氧化应激反应，从而对血管内皮细胞造成损伤[16]。Fabio 等[17]研究认为，颈动脉狭窄越严重，Hcy 的表达水平越高；尿酸导致颈动脉狭窄的机制报道较多的是通过促进低密度脂蛋白的氧化，增加氧自由基的释放，从而参与机体炎性反应，促进动脉硬化狭窄的发生、发展[18,19]。

综上所述，FAR 可能是脑梗死患者颈动脉中－重度狭窄的危险因素，可协助对颈动脉狭窄进行评估，对动脉粥样硬化型脑梗死起预警作用，也为临床医生制定合理的诊疗方案提供一些依据。本研究为回顾性研究，收集的患者早期纤维蛋白原升高可能与脑卒中后的一些促炎性细胞因子释放增加有关，且本研究样本量较小，排除了出血性脑卒中、严重肝肾疾病、感染和血液系统疾病等患者，因此此结论的适用

人群有限,后续有待于开展更大规模的前瞻性研究予以进一步证实。

参考文献

1 Flaherty Ml, Kissela B, Khoury JC, *et al*. Carotid artery stenosis as a cause of stroke[J]. Neuroepidemiology, 2013, 40(1): 36 - 41

2 Grosse GM, Schulz - Schaeffer WJ, Teebken OE, *et al*. Monocyte subsets and related chemokines in carotid artery stenosis and ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 433

3 姜红, 吴舰, 魏光如, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与颅外颈动脉狭窄的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 55 - 58

4 肖文, 李仓霞, 薛海龙, 等. 急性脑梗死患者血清纤维蛋白原、D - 二聚体与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(3): 266 - 268

5 Ruan YT, Yuan CX, Liu YT, *et al*. High fibrinogen - to - albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. Brain Behav, 2021, 11: e01855

6 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666 - 682

7 Yurtdaş M, Yaylali YT, Özdemir M, *et al*. The role of monocyte to HDL ratio in predicting clinically significant carotid stenosis in patients with asymptomatic carotid artery disease[J]. Rev Assoc Med Bras, 2020, 66(8): 1043 - 1048

8 Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, *et al*. C - reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction[J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1310 - 1320

9 Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1): 43 - 62

10 Chen J, Zhang X, Millican R, *et al*. Recent advances in nanomaterials for therapy and diagnosis for atherosclerosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 170: 142 - 199

11 Suzuki S, Hashizume N, Kanzaki Y, *et al*. Prognostic significance of serum albumin in patients with stable coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0219044

12 Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha - induced expression of vascular cell adhesion molecule - 1 in Kayapinar *et al* 9 human aortic endothelial cells[J]. Cardiovasc Res, 2002, 55(4): 820 - 829

13 赵一品, 汤建民, 季莹莹, 等. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清纤维蛋白原/白蛋白与冠脉病变程度的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(33): 9 - 12

14 Özdemir M, Yurtdaş M, Asoğlu R, *et al*. Fibrinogen to albumin ratio as a powerful predictor of the exaggerated morning blood pressure surge in newly diagnosed treatment - naive hypertensive patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(8): 692 - 699

15 Xu WY, Zhang HH, Xiong JP, *et al*. Prognostic significance of the fibrinogen - to - albumin ratio in gallbladder cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(29): 3281 - 3292

16 孟庆玲. 急性缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平与颈动脉狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2677 - 2679

17 Fabio R, Federico C, Fabrizio M, *et al*. Serum lipoprotein (a) predicts acute coronary syndromes in patients with severe carotid stenosis[J]. Eur J Clini Investiga, 2018, 48 (3): 1043 - 1046

18 Chello M, Nenna A. Ethnicity, ABO group, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: multiple connections, multiple implications[J]. Atherosclerosis, 2016, 251(8): 514 - 515

19 Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate - lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and Meta - analysis[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(7): 1144 - 1153

(收稿日期: 2021 - 10 - 15)
(修回日期: 2021 - 11 - 11)

(上接第 23 页)

18 Coppo R, Peruzzi L, Amore A, *et al*. IgACE: a placebo - controlled, randomized trial of angiotensin - converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(6): 1880 - 1888

19 崔建波, 苏海燕. 厄贝沙坦联合激素治疗紫癜性肾炎的临床疗效[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(4): 284 - 285

20 朱颖, 董扬, 徐达良, 等. 血液灌流治疗儿童重症腹型过敏性紫癜的临床疗效和机制探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(5): 378 - 382

21 许琳洁, 刘文军. 过敏性紫癜性肾炎方药规律及中医证候分析[J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2490 - 2493,2498

22 Li B, Yang M, He GL, *et al*. Efficacy and safety of chinese herbs for the prevention of the risk of renal damage in henoch - schonlein purpura in children: meta - analysis of randomized controlled trials and grade evaluation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 4089184

23 李晓丽, 黄岩杰, 吴光华, 等. 凉血解毒活血方治疗 94 例过敏性紫癜血热妄行证儿童的临床疗效评价[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 381 - 383

24 Wang JW, Zou XR, Wang CJ, *et al*. Tripterygium glycosides in treatment of henoch - schonlein purpura nephritis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2018, 43(13): 2806 - 2816

25 杨祎, 张春生, 徐乐, 等. 儿童过敏性紫癜感染的临床及肾损伤特点[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(5): 791 - 795

26 金欣, 黄建玲, 黄智敏, 等. 幽门螺杆菌与腹型过敏性紫癜胃肠道黏膜损害程度的关系研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(12): 1652 - 1654

27 Hisano S, Matsushita M, Fujita T, *et al*. Activation of the lectin complement pathway in Henoch - Schönlein purpura nephritis[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(2): 295 - 302

(收稿日期:2021 - 10 - 30)
(修回日期:2021 - 11 - 10)