

纤维蛋白原对冠状动脉粥样硬化性心脏病影响的研究进展



刘瑞双¹, 陈茂²

1. 四川大学华西医院全科医学科(成都 610041)
2. 四川大学华西医院心血管内科(成都 610041)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病率高,预后差。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)既是凝血因子又是炎症因子,对冠心病发生、发展的各阶段均具有重要的影响。既往研究报道了Fib与高血压、糖尿病等冠心病传统危险因素存在普遍相关性,与左心室肥厚等亚临床病变具有正相关性。随着Fib水平的升高,人群冠心病发病率逐渐升高,冠心病患者较健康人群具有更高的Fib水平,高Fib水平的冠心病患者冠状动脉狭窄程度更重,病变范围更广。但Fib对冠心病二级预防的影响还存在普遍争议。基于最近对Fib在冠心病中新认识,该文就Fib对冠心病影响研究进展进行了综述。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;纤维蛋白原;预后

Research progress on the influence of fibrinogen on coronary heart disease

LIU Ruishuang¹, CHEN Mao²

1. Department of General Medical, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China
2. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: CHEN Mao, Email: hmaochen@vip.sina.com

【Abstract】 The morbidity of coronary heart disease (CHD) is high, and the prognosis is unfavorable. Fibrinogen is both coagulation and inflammation factor, which has important influence on the occurrence and development of CHD. Previous studies reported that fibrinogen had relevance with traditional risk factors of CHD such as hypertension, diabetes and subclinical disease such as left ventricular hypertrophy. The incidence of CHD increases with the fibrinogen level increasing. The fibrinogen level is higher in patients with CHD than that in healthy people. The coronary stenosis degree is heavier and the lesion is wider in patients with hyperfibrinogenemia. But the effects of fibrinogen on secondary prevention of CHD is controversial. This paper summarized research progress based on the new understanding to fibrinogen on CHD recently.

【Key words】 Coronary heart disease; Fibrinogen; Prognosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是目前全球的常见病、多发病,主要由于冠状动脉内皮功能紊乱,脂质沉积,导致血管壁增厚和血栓形成,进一步致使管腔狭窄及血流受阻的心血管疾病^[1]。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)既是炎症因子又是凝血因子,在冠心病发生、发展过程中的作用日益受到重视^[2]。早在1954年Losner等^[3]就在急性心肌梗死患者中观察到Fib浓度升高,提示Fib水平和急性心肌梗死之间可能存在相关性。Heinrich等^[4]研

究显示,在正常的动脉内膜上几乎检测不到Fib,其主要存在于进展的斑块、血栓中。至今为止,多数研究发现Fib在冠心病发生、发展的各阶段均发挥着重要作用。Fib水平升高是健康人群冠心病发病的重要危险因素,增加了冠心病患者死亡以及再发心肌梗死的风险,同时具有预测冠状动脉粥样硬化进展的价值^[5]。降低Fib水平有望成为冠心病一级预防及二级预防的靶点。但是有少数研究结果否认Fib水平和冠心病之间存在独立相关性,目前对Fib水平能否作为冠心病发生、发展及预后的预测指标仍存在争议。本文就Fib在冠心病一级及二级预防中作用以及研究现状作一综述。

DOI: 10.7507/1002-0179.201706239

基金项目: 国家自然科学基金(81370219)

通信作者: 陈茂, Email: hmaochen@vip.sina.com

1 Fib 的致病机制

Fib 是由肝脏合成的一种可溶性糖蛋白,是通过二硫键连接 A α 、B β 和 γ 多肽链而形成的六聚体,3 条肽链分别由位于 4 号常染色体 q28-q31 区域上的 *FIBA*、*FIBB*、*FIBG* 3 个独立的基因编码^[6],其中 *FIBB* 的转录方向和 *FIBA*、*FIBG* 是相反的,并且是 Fib 合成的限速步骤^[7]。Fib 的相对分子质量为 340×10^3 ,在血浆中含量最多,浓度为 2~5 g/L,半衰期为 100 h^[2]。Fib 作为急性期反应蛋白,既参与前期的炎症反应,又参与后期的血栓形成,促进动脉粥样硬化的进展。其具体致病机制如下:首先,Fib 是使血液黏滞度升高的一个重要因素^[8]。一方面,Fib 自身分子大,不对称,浓度高,具有聚合作用,另一方面 Fib 可诱导红细胞聚集,使其变形性降低^[2]。其次,Fib 能特异性地结合位于血小板膜表面的糖蛋白 II b/III a 受体,促进血小板凝聚,并活化交联^[9-10],纤维蛋白及二者降解产物均可激活和促进 1 型纤溶酶原激活物抑制物的释放,从而使凝血-纤溶功能失衡,促进动脉粥样硬化的发生、发展^[11]。再次,Fib 能够促进易损斑块形成及动脉粥样硬化进展,而后启动血栓形成^[12-13]。此外,Fib 参与体内的炎症反应,一方面刺激白细胞及平滑肌细胞的增殖和迁移,加速胶原组织的合成,另一方面特异性地结合到内皮细胞上,引起黏附分子的表达上调,最终导致内皮细胞功能失调,血管的屏障作用消失,并成为细胞移行支架^[14-15]。而发炎的血管壁产生大量的细胞因子,细胞因子进一步促进肝细胞产生 Fib^[16]。因此,血管内皮表面催化炎症反应及凝血过程,促进血管动脉粥样硬化改变,导致斑块不稳定及破裂,最终导致了心血管不良事件的发生。

Fib 在体内的水平受年龄、性别、遗传、血脂、吸烟、应激状态等多种因素影响。随着年龄的增长,Fib 具有上升趋势,合并吸烟、糖尿病、高血压、肥胖、脂代谢紊乱、口服避孕药、绝经、情绪低落等人群通常具有更高的 Fib 水平^[17-19],而规律运动、适当饮酒有助于降低 Fib 水平^[19-20]。

2 Fib 与冠心病的一级预防

2.1 Fib 与冠心病的发病

高 Fib 血症在人群心血管事件的发生中具有推动作用,预示着急性冠状动脉事件发生的高风险^[21]。有研究数据显示,当 Fib 水平升高时,缺血性心脏病的发病风险也随之升高^[22];当血浆 Fib \geq

3.5 g/L,冠心病发病风险显著升高^[23];当 Fib 每升高 1 g/L,冠心病或卒中发病风险升高 80%^[24]。与正常人群相比,冠心病患者具有更高的 Fib 水平^[25],急性冠状动脉综合征患者较稳定性心绞痛患者具有更高的 Fib 水平,并且 Fib 水平与冠状动脉病变评分($r=0.215$, $P=0.001$)及冠状动脉病变支数($r=0.211$, $P=0.001$)具有相关性^[26]。据相关研究报道,Fib 水平升高和高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等冠心病的传统危险因素之间存在普遍相关性^[8,18],Fib 与这些传统危险因素对冠心病的影响上具有协同作用。高水平 Fib 和亚临床心血管器官损害之间也存在正相关性,如左心室肥厚、左心室收缩异常、动脉硬化等^[27-28],一定程度上间接提示了高水平 Fib 可能具有影响冠心病发病的作用。上述研究结果表明血浆 Fib 水平升高在冠心病发病中具有重要作用^[24]。因此,在冠心病一级预防中,Fib 水平应不容忽视。

但是分子生物学研究发现 Fib 是血管性疾病的标志物,但并不是导致血管性疾病发病的原因。在 Fib 高表达的基因型与人群心肌梗死之间并不具有相关性。减弱 Fib 基因表达的小鼠模型中,并未发现动脉粥样硬化的逆转,在加强 Fib 基因表达的小鼠模型中也并未发现动脉粥样硬化程度加重,因此 Fib 是动脉粥样硬化疾病的标志物而不是促进疾病进展的因素,就其本身而言,降低 Fib 水平并不具有预防或者治疗冠心病的价值^[29]。基因学研究也有类似发现,Fib 的浓度与基因多态性相关,但是 Fib 基因的多态性与人群心肌梗死事件之间并不具有相关性,这一研究结果在病理学上否定了 Fib 是心肌梗死的危险因素^[30-31],使 Fib 与冠心病的相关性变得更加复杂^[32]。基于目前的研究成果,美国生物化学实验室的临床指南中,指出 C 反应蛋白有助于预测人群中的冠状动脉事件,但是 Fib 及其他炎症标志物尚存在争议^[33]。

2 Fib 与年龄、性别的相关性

随着年龄的增长,Fib 水平呈现增高趋势^[34],可能是由于 Fib 在不同年龄阶段人群具有不同的合成代谢速度。基于目前研究结果,多数研究支持高水平 Fib 与青、中、老年人群冠心病的发病及心血管事件的发生之间均具有密切的关系,Fib 水平升高与男性冠心病发病关系较女性人群更紧密。

2.1 Fib 与早发冠心病

Fib 水平升高可能是早发冠心病发病的重要危险因素之一。Green 等^[35]对 Fib 及其他凝血因子与

冠状动脉钙化及颈动脉斑块之间的相关性进行研究,对 1396 个青年(25~37 岁)研究对象随访 13 年, Fib 水平与冠状动脉钙化及颈动脉斑块之间具有正相关性,表明 Fib 可能是青年人群亚临床心血管病变的独立危险因素。在伊朗展开的早发冠心病(<55 岁)的病例对照研究中发现,高 Fib 血症(>3.4 g/L)在病例组和观察组的检出率中分别为 81.8% 和 57.5%,两组患者的检出率差异有统计学意义[比值比(odds ratio (OR))=3.3, P=0.036],说明高水平 Fib 很可能是影响早发冠心病发病率的一个独立危险因素^[36]。

2.2 Fib 与中年人群的冠心病发病

有报道显示 Fib 水平升高是健康中年男性冠心病发病的独立危险因素^[37]。有研究数据显示, Fib 水平每上升 0.6 g/L,中年人群未来 5 年心血管疾病发病风险上升 84%^[38]。强心研究(The Stronge Heart Study, SHS 研究)中纳入了 2 671 例研究对象,随访了 50 个月后发现, Fib 水平升高(>3.83 g/L)与左心室肥厚、动脉硬化、收缩功能障碍等亚临床器官损害存在相关性,亚临床器官损害在一定程度上可促进冠心病的发病,提示 Fib 可能具有间接促进中年人群冠心病发生的作用^[39]。Palmieri 等^[40]进一步研究发现,当 Fib 水平>400 mg/dL (4 g/L)时,研究对象的亚临床心脏器质性结构改变的检出率及心血管事件的发生率明显升高;校正心脏器质性改变的影响后,研究对象的心血管事件和死亡风险仍然上升 1 倍;表明在中年人群中,高水平的 Fib 具有独立预测冠状动脉事件发生的价值。苏格兰心脏健康研究(The Scottish Heart Health Study, SHHS 研究)也显示高 Fib 可能是人群中心因性死亡的独立危险因素^[41]。Lind 等^[42]也报道了高水平 Fib 是预测人群心血管事件发生的危险因素。上述多项研究均支持高水平 Fib 与中年人群冠心病的发病率上升、心因性死亡及心肌梗死等心血管不良事件的发生具有密切关系,可能是冠心病的独立危险分层指标。

但是 Wilhelmsen 等^[43]对纳入的 792 例 54 岁健康男性进行了 13.5 年的随访,结果发生心肌梗死事件 92 例,卒中事件 37 例,死亡事件 60 例, Fib 水平是卒中的独立危险因素,但是 Fib 水平与心肌梗死的相关性不具有独立性,提示在中年人群心血管事件的发生上, Fib 水平的预测价值存在局限性。大型前瞻性心肌梗死研究(The Prospective Cohort Study on Myocardial Infarction, PRIME 研究)发现 Fib 水平在中年人群中并不具有独立预测心肌梗死

和心因性死亡的价值^[44]。社区动脉粥样硬化风险研究(The Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC 研究)也认为 Fib 水平对冠状动脉事件的预测意义较小^[45]。上述研究均否认了 Fib 水平升高对中年人群冠心病发病及心血管不良事件等的预测价值。

2.3 Fib 与老年冠心病的发病

Sharp 等^[46]对 3 571 例老年人群(71~93 岁)进行的横断面研究发现,随着 Fib 水平的升高,冠心病发病率也随之表现出增高趋势,进一步校正相关影响因素后, Fib 和冠心病检出率之间的相关性虽然降低,但是仍有统计学意义(P<0.05),说明 Fib 可能具有预测老年人群冠心病发病的价值。但是 Bartlett 等^[47]对合并外周血管病变 785 例研究对象研究发现,虽然校正其他影响因素后, Fib 水平与死亡事件之间具有统计学意义[OR=1.44, 95% 置信区间(confidence interval, CI) (1.02, 1.94), P<0.05],但是基于传统危险因素, Fib 水平并未提供额外的预测信息,研究结果否认了 Fib 在老年人群中对冠心病事件的预测价值。

2.4 Fib 与不同性别冠心病患者

合并外周血管病变的患者观察到 Fib 水平升高对男性外周血管病变的影响更显著^[48]。心血管健康研究中发现 Fib 水平仅能预测男性群体的死亡等冠状动脉事件^[49]。在此之前,前瞻性的 Framingham 研究也发现 Fib 水平升高仅与男性群体冠心病发病具有显著相关性,而在女性群体中二者相关性很微弱^[3]。近期发表的一项涉及 52 项研究的 Meta 分析中,进行性别亚组分析时发现,高水平的 Fib 对冠心病事件的预测作用仅在男性研究对象中成立^[50]。其具体机制目前尚不清楚,需要后续更深入的研究探究 Fib 水平对不同性别人群心血管事件的预测意义。

3 Fib 和冠心病的二级预防

大量研究发现,血浆 Fib 参与冠状动脉粥样硬化的发生及发展过程,除了使冠心病的发病升高之外,还可能会导致冠状动脉病变程度和范围加重,甚至出现心血管不良事件,最终导致冠心病患者的临床预后不良。因此,评估 Fib 水平对冠心病不良预后的预测价值,从而更有效的预防二级事件的发生尤为重要,成为临床关注的焦点。

3.1 Fib 和冠状动脉病变

有研究数据显示,在新发冠状动脉粥样硬化的人群中,当 Fib>3.21 g/L 时,其对冠状动脉狭窄程

度具有预测价值^[51]。当 $Fib > 4.67 \text{ g/L}$ 时, 冠状动脉病变最为严重^[52]。有横断面研究显示, 冠状动脉粥样硬化的患者具有更高的 Fib 水平 ($P < 0.000 1$), 高水平的 Fib 与患者冠状动脉狭窄程度之间具有正相关性 $r = 0.50, P < 0.000 1$ ^[53]。Bolibar 等^[54]和 Devendra 等^[55]研究表明 Fib 可能是加重冠状动脉病变的危险因素。随着 Fib 水平的升高, 患者动脉粥样硬化程度逐渐加重 ($P < 0.000 1$), 病死率也随之升高 ($P < 0.000 1$), 并且在发生冠状动脉事件的患者中, 具有高 Fib 水平的患者比例更高 (22.7%、15.9%, $P = 0.02$)^[56]。此外, 国内^[57]、西方人群中^[58]展开的类似研究也支持上述结论。

但是有研究数据显示, 冠状动脉钙化进展的人群具有较高的三酰甘油水平和胆固醇水平, 而 Fib 水平并无明显升高, 暗示了 Fib 可能不是促进冠状动脉钙化进展的危险因素^[59]。Hartmann 等^[60]研究也发现, Fib 与动脉粥样斑块进展之间不具有独立性。

3.2 Fib 和心血管事件

随着医疗水平的提高和临床指南的增多, 患者治疗进入了干预治疗及循证药物治疗的阶段。随着时间的发展, 影响冠心病患者预后的心血管危险因素也发生了改变。因此, Fib 水平对冠心病患者再发心肌梗死、卒中、死亡等不良事件的影响值得关注。

3.2.1 Fib 对心血管事件具有预测价值 Fib 水平升高与冠心病患者心血管事件的发生率上升密切相关, 冠心病的二级预防中, 我们应该重视 Fib 的水平。苯扎贝特预防心肌梗死实验 (The Bezafibrate Infarction Prevention, BIP 研究) 发现, Fib 是影响患者心源性死亡的独立危险因素, Fib 水平升高在冠心病患者中进一步促进疾病进展, 甚至导致患者死亡^[61]。一项 Meta 分析也发现了 Fib 水平和心血管不良事件之间存在正相关性^[62], 与上述研究结果一致。在 PCI 或者冠状动脉搭桥术后的患者中, 也发现了上述相关性^[63-64]。

临床上对 Fib 水平在不同类型冠心病患者中对心血管事件的预测价值也展开了相应研究。国内学者黄玮等^[65]对 185 例稳定性冠心病患者进行了 3 年随访研究, 随访期间共发生心血管事件 31 例, 其中心源性死亡 10 例, 非致死性心肌梗死、心力衰竭、卒中等 21 例, 经统计分析发现, 当 $Fib > 4.0 \text{ g/L}$, 心血管事件发生风险上升 1 倍 ($P < 0.05$), 提示高水平 Fib 可能是稳定性冠心病患者再发心血管事件的独立预测指标。与此类似, 对急性冠状动脉综合征

患者展开的研究也发现 Fib 水平升高对不良心血管事件具有预测价值^[66]。基于上述研究结果, 类似于其他传统危险因素, Fib 水平在今后冠心病二级预防策略中, 有望具有重要指导意义。

3.2.2 Fib 对心血管事件的预测价值有限 但是有研究数据发现 Fib 对预后的预测价值相对传统危险因素有一定局限性。Ndrepepa 等^[67]认为, Fib 虽然与患者不良心血管事件之间具有独立相关性, 但是在传统危险因素的基础上, Fib 并不能为临床诊断、治疗提供额外预测信息, 所以 Fib 水平能否纳入冠心病二级预防的监测指标, 仍不清楚。前瞻性 AtheroGene 研究^[68]结果也支持上述结论。甚至部分研究数据发现 Fib 和不良心血管事件不具有独立性相关性, 否认了 Fib 独立预测冠心病心血管事件的意义^[69]。Sjoland 等^[70]纳入 729 例冠状动脉搭桥术后的患者, 校正混杂因素后, Fib 水平与患者长期病死率之间的独立性消失 [相对危险度 = 1.30, 95%CI (0.81, 2.09), $P < 0.05$], 否认了 Fib 是预测冠状动脉搭桥术后患者的长期病死率的独立危险因素, 但是该研究中心功能的研究数据部分缺失, 可能使统计结果有一定程度的偏差, 二者的相关性还需要后续研究继续探究。合并 2 型糖尿病患者的研究 (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes, BARI 2D 研究)^[71]及 ARIC 研究^[72]否认了 Fib 水平对患者不良预后的独立预测价值。因此, Fib 是否能作为独立预测冠心病患者不良心血管事件的危险因素以及其预测价值仍然需要后续研究进一步明确。

4 结语

虽然部分研究发现 Fib 并不能作为冠心病一级预防以及二级预防的危险分层指标, 但是上述多数研究均发现 Fib 升高和人群冠心病发病相关, 并且具有预测动脉粥样硬化进展的价值, 是冠心病患者发生心血管不良事件的独立危险因素, 因此, 认为 Fib 可以作为评估动脉粥样硬化的标志物之一, 在临床上应逐渐重视 Fib 对冠心病防治的价值。但是后续仍需要大规模、深入的研究, 明确阐明 Fib 水平和不良事件的因果关系, 并制定公认的与冠心病直接相关的浓度参考值, 探究一种安全有效的手段来降低 Fib 水平, 降低动脉粥样硬化的发生率及延缓其发展速度, 进而有效地控制冠心病的发病率, 预防心血管不良事件的发生, 改善患者的临床预后, 达到提高患者生活质量的目的, 最终减轻社会疾病负担。

参考文献

- 1 Takarada S, Imanishi T, Ishibashi K, *et al*. The effect of lipid and inflammatory profiles on the morphological changes of lipid-rich plaques in patients with non-ST-segment elevated acute coronary syndrome: follow-up study by optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(7): 766-772.
- 2 Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*, 2003, 96(10): 711-729.
- 3 Losner S, Volk BW, Wilensky ND. Fibrinogen concentration in acute myocardial infarction-comparison of the clot density determination of fibrinogen with the erythrocyte sedimentation rate. *AMA Arch Intern Med*, 1954, 93(2): 231-245.
- 4 Heinrich J, Schulte H, Schönfeld R, *et al*. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemost*, 1995, 73(3): 374-379.
- 5 Montalescot G, Collet JP, Choussat R, *et al*. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J*, 1998, 19(Suppl H): H11-H17.
- 6 Brummel KE, Butenas S, Mann KG. An integrated study of fibrinogen during blood coagulation. *J Biol Chem*, 1999, 274(32): 22862-22870.
- 7 Roy SN, Mukhopadhyay G, Redman CM. Regulation of fibrinogen assembly. Transfection of Hep G2 cells with B beta cDNA specifically enhances synthesis of the three component chains of fibrinogen. *J Biol Chem*, 1990, 265(11): 6389-6393.
- 8 Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, *et al*. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 1987, 258(9): 1183-1186.
- 9 Eto K, Ochiai M, Isshiki T, *et al*. Platelet aggregability under shear is enhanced in patients with unstable angina pectoris who developed acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 2001, 65(4): 279-282.
- 10 Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB, *et al*. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen Independent of its binding to the II b-IIIa surface glycoprotein: a potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1): 261-266.
- 11 Ragino I, Baum VA, Polonskaia I, *et al*. Oxidized fibrinogen and its relationship with hemostasis disturbances and endothelial dysfunction during coronary heart disease and myocardial infarction. *Kardiologiia*, 2009, 49(9): 4-8.
- 12 Guardado-Mendoza R, Jimenez-Ceja L, Francisco Pacheco-Carrasco M, *et al*. Fibrinogen is associated with silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Cardiol*, 2009, 64(4): 523-530.
- 13 Meade TW, Howarth DJ, Stirling Y, *et al*. Fibrinopeptide A and sudden coronary death. *Lancet*, 1984, 2(8403): 607-609.
- 14 Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor--interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J*, 1993, 14(Suppl K): 82-87.
- 15 Naito M, Hayashi T, Kuzuya M, *et al*. Effects of fibrinogen and fibrin on the migration of vascular smooth muscle cells *in vitro*. *Atherosclerosis*, 1990, 83(1): 9-14.
- 16 de Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, *et al*. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 1996, 121(2): 185-191.
- 17 Kelleher CC. Plasma fibrinogen and factor VII as risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*, 1992, 8(Suppl 1): 79-82.
- 18 Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs*, 1997, 54(Suppl 3): 32-40.
- 19 Ernst E. Regular exercise reduces fibrinogen levels: a review of longitudinal studies. *Br J Sports Med*, 1993, 27(3): 175-176.
- 20 el-Sayed MS. Fibrinogen levels and exercise. Is there a relationship?. *Sports Med*, 1996, 21(6): 402-408.
- 21 Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, *et al*. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(6): 1368-1377.
- 22 Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW, *et al*. Fibrinogen, viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J*, 1996, 17(12): 1814-1820.
- 23 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al*. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*, 1998, 97(5): 425-428.
- 24 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. *JAMA*, 2005, 294(14): 1799-1809.
- 25 刘梅颜, 胡大一, 严俊儒, 等. 冠心病患者血浆纤维蛋白原改变的临床意义探讨. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 815-816.
- 26 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. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(4): 318-320.
- 27 de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, *et al*. Stroke volume pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*, 1999, 33(3): 800-805.
- 28 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, *et al*. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation*, 1996, 93(2): 259-265.
- 29 Reinhart WH. Fibrinogen--marker or mediator of vascular disease?. *Vasc Med*, 2003, 8(3): 211-216.
- 30 Doggen CJ, Bertina RM, Cats VM, *et al*. Fibrinogen polymorphisms are not associated with the risk of myocardial infarction. *Br J Haematol*, 2000, 110(4): 935-938.
- 31 Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, *et al*. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*, 2011, 25(6): 239-245.
- 32 Smith GD, Harbord R, Milton J, *et al*. Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis of genetic association studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2228-2233.
- 33 NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, *et al*. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem*, 2009, 55(2): 378-384.
- 34 Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, *et al*. Haemostatic factors and ischaemic heart disease. The Caerphilly study. *Br Heart J*, 1985, 53(5): 483-487.
- 35 Green D, Foiles N, Chan C, *et al*. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 623-631.
- 36 Shojaie M, Pourahmad M, Eshraghian A, *et al*. Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: a case control study. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5: 673-676.

- 37 Smith A, Patterson C, Yarnell J, *et al.* Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation*, 2005, 112(20): 3080-3087.
- 38 Meade TW, Mellows S, Brozovic M, *et al.* Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*, 1986, 2(8506): 533-537.
- 39 Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, *et al.* Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the strong heart study. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1068-1074.
- 40 Palmieri V, Celentano A, Roman MJ, *et al.* Relation of fibrinogen to cardiovascular events is Independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J*, 2003, 145(3): 467-474.
- 41 Woodward M, Lowe GD, Rumley A, *et al.* Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J*, 1998, 19(1): 55-62.
- 42 Lind P, Hedblad B, Stavenow L, *et al.* Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(3): 452-458.
- 43 Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, *et al.* Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984, 311(8): 501-505.
- 44 Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, *et al.* C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7): 1255-1261.
- 45 Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, *et al.* Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997, 96(4): 1102-1108.
- 46 Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, *et al.* Plasma fibrinogen and coronary heart disease in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(2): 262-268.
- 47 Bartlett JW. Assessing the contribution of fibrinogen in predicting risk of death in men with peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(2): 270-276.
- 48 Fowkes FG. Fibrinogen and peripheral arterial disease. *Eur Heart J*, 1995, 16(Suppl A): 36-41.
- 49 Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, *et al.* The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(7): 1776-1783.
- 50 Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells LA, *et al.* C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*, 2012, 367(14): 1310-1320.
- 51 Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, *et al.* Higher fibrinogen level is independently linked with the presence and severity of new-onset coronary atherosclerosis among Han Chinese population. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113460.
- 52 刘梅颜, 胡大一, 闫丽, 等. 高水平纤维蛋白原与冠状动脉狭窄严重程度相关性探讨. *中华内科杂志*, 2004, 43(11): 820-823.
- 53 Lima LM, Carvalho M, Sousa MO. Plasminogen and fibrinogen plasma levels in coronary artery disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2012, 34(4): 298-301.
- 54 Bolibar I, Kienast J, Thompson SG, *et al.* Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is Independent of other coexisting heart disease. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Am Heart J*, 1993, 125(6): 1601-1605.
- 55 Devendra GP, Hart SA, Whitney EJ. Impact of fibrinogen levels on angiographic progression and 12-year survival in the armed forces regression study. *Angiology*, 2010, 61(4): 333-337.
- 56 Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, *et al.* Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2): e126-e134.
- 57 Hong LF, Li XL, Luo SH, *et al.* Association of fibrinogen with severity of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetic mellitus. *Dis Markers*, 2014, 2014: 485687.
- 58 De Luca G, Verdoia M, Casetti E, *et al.* High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4): 458-463.
- 59 Taylor AJ, Bindeman J, Le TP, *et al.* Progression of calcified coronary atherosclerosis: relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 339-345.
- 60 Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, *et al.* Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(3): 446-452.
- 61 Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, *et al.* Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16(3): 351-356.
- 62 Danesh J, Collins R, Appleby P, *et al.* Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease-Meta-analyses of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279(18): 1477-1482.
- 63 Rahel BM, Visseren FL, Suttorp MJ, *et al.* Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res*, 2003, 60(1): 136-140.
- 64 Volzke H, Robinson DM, Kleine V, *et al.* Preoperative plasma fibrinogen levels predict mortality after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost*, 2003, 89(5): 885-891.
- 65 黄玮, 陈庆伟, 雷寒, 等. 纤维蛋白原与高敏C反应蛋白对稳定性冠心病患者心血管事件的预测价值. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(8): 718-721.
- 66 Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, *et al.* Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI III B Trial). *Am J Cardiol*, 1996, 78(2): 142-147.
- 67 Ndrepepa G, Braun S, King L, *et al.* Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2013, 111(6): 804-810.
- 68 Sinning JM, Bickel C, Messow CM, *et al.* Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J*, 2006, 27(24): 2962-2968.
- 69 Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, *et al.* The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary

- syndromes. *Atherosclerosis*, 2007, 194(2): 397-402.
- 70 Sjolund H, Tengborn L, Stensdotter LA. Lack of very strong association between pre-treatment fibrinogen and PAI-1 with long-term mortality after coronary bypass surgery. *Cardiology*, 2007, 108(2): 82-89.
- 71 Sobel BE, Hardison RM, Genuth S, *et al.* Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*, 2011, 124(6): 695-703.
- 72 Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, *et al.* Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*, 2005, 149(4): 606-612.

收稿日期: 2017-06-30 修回日期: 2018-01-30

本文编辑: 孙艳梅