

冠心病患者血浆纤维蛋白原水平与肺功能相关性分析

陈一冰, 曹璐, 郝峰英, 陈良安

解放军总医院 呼吸科肺功能室, 北京 100853

摘要: **目的** 通过研究冠心病患者血浆纤维蛋白原 (plasma fibrinogen, PF) 和肺功能的相关性, 探讨冠心病 (coronary heart disease, CHD) 对肺功能的影响。**方法** 选取 2013 年 8 月 - 2014 年 10 月于本院心外科住院且术前诊断为冠心病的患者 220 例, 男 163 例, 女 57 例, 年龄 26 ~ 83 岁。患者均完成肺功能检查, 静脉取血行实验室检查。分组比较血浆纤维蛋白原和肺功能指标的相关性。**结果** 男性冠心病患者 PF 与一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV1%)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC%)、肺活量 (vital capacity, VC%)、肺一氧化碳弥散量 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO%) 等指标均呈负相关。肺弥散功能 (DLCO%) 正常与异常组的血浆纤维蛋白原水平存在差异。**结论** 男性冠心病患者的 PF 水平与肺功能指标显著相关, PF 水平可能成为一项男性冠心病患者肺功能损害的预测指标。冠心病患者中, 弥散功能的下降可能与血浆纤维蛋白原水平升高有关。

关键词: 冠心病; 肺功能; 血浆纤维蛋白原; 相关性分析

中图分类号: R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2015)07-0658-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.07.005

网络出版时间: 2015-04-20 10:31 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150420.1031.002.html

Correlation between pulmonary function and plasma fibrinogen in patients with coronary heart disease

CHEN Yibing, CAO Lu, HAO Fengying, CHEN Liang'an

Department of Respiratory Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Liang'an. Email: Chenla301@263.net

Abstract: Objective To study the relationship between pulmonary function and plasma fibrinogen (PF) in patients with coronary heart disease (CHD), and investigate the effects of CHD on pulmonary function. **Methods** Clinical data about 220 CHD patients (163 males and 57 females, age range from 26 to 83 years) admitted to our department from August 2013 to October 2014 were collected. Venous blood samples were taken for laboratory testing. Pulmonary function was measured by our pulmonary function technicians. Patients were divided into groups by sex and pulmonary function. The relationship of PF level and pulmonary function was analyzed. **Results** In male CHD patients, PF was negatively related to forced expiratory volume in one second (FEV1%), forced vital capacity (FVC%), vital capacity (VC%), diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO%). The DLCO% and PF in abnormal lung function group showed significant difference ($P=0.011$). **Conclusion** In male CHD patients, PF level is significantly related to pulmonary function and may be a predictor of pulmonary dysfunction. Rising of PF level may result in reduction of lung diffusing capacity.

Keywords: coronary disease; pulmonary function; plasma fibrinogen; correlation analysis

血浆纤维蛋白原 (plasma fibrinogen, PF) 是一种急性时相蛋白, 是血栓的主要成分, 参与了凝血过程^[1], 其正常值范围为 2.0 ~ 4.0 g/L。近年来它对肺功能的影响在国内外均有报道^[2-4]。国外研究证实, 肺功能下降将大大增加血栓性血管疾病的风险^[5]。在慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者中, 系统性炎症的存在使其更易患血管疾病^[6-8], 并且肺功能与血浆纤维蛋白原的水平变化呈负相关^[9]。另外, 在一项针对年轻人

的研究中, 即使是不吸烟、非哮喘患者, 高水平的纤维蛋白原也预示了未来 5 年内首发的限制型肺功能下降^[10]。日本的一项针对 3 257 例普通人群的体检研究中, 患有限制型、阻塞型或者混合型肺功能障碍患者的血浆纤维蛋白原水平明显高于肺功能正常人群^[11]。这说明肺功能的下降和血栓性血管疾病可能有着共同的疾病发生、发展过程。冠状动脉粥样硬化疾病, 简称冠心病 (coronary heart disease, CHD), 是临床心血管内科的常见病, 也是一种与患者体内凝血状态的改变有直接关系的疾病, 该病患者的 PF 水平明显高于正常人^[12]。冠心病的发生、发展会对肺功能有何影响, 鲜有研究探讨。本研究旨在通过研究冠心病患者血浆纤维蛋白原和肺功能的相关性, 探讨冠心病对肺功能的影响。

收稿日期: 2014-11-26

作者简介: 陈一冰, 女, 在职硕士, 技师。研究方向: 呼吸生理与肺功能。Email: cheniyibing1128@126.com

通信作者: 陈良安, 男, 博士生导师, 教授。Email: Chenla301@263.net

对象和方法

1 对象 选取 2013 年 8 月 - 2014 年 10 月在我院心外科住院且确诊为冠心病的患者 220 例。排除标准: 合并血液系统疾病、感染性疾病、原发性肾病、心肌病、心脏瓣膜病、恶性肿瘤及甲状腺疾病。为排除抗凝药物对血浆纤维蛋白原的影响, 所有患者入院前均未使用抗凝药物, 并且未对冠心病进行过其他治疗。

2 方法 入院时收集患者身高、体质量、吸烟情况 [用 Brinkman index (BI) 表示, 即吸烟年数 × 每天吸烟支数]。术前清晨空腹采血, 查血浆纤维蛋白原指标, 由本院临床检验科完成。肺功能检查流程参照 ATS/ERS(美国胸科协会 / 欧洲呼吸协会) 联合发布的肺功能指南^[13-14]。测定患者一秒量 (forced expiratory volume in one second, FEV1%)、FEV1/FVC (一秒率)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC%)、肺活量 (vital capacity, VC%)、肺一氧化碳弥散量 (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO%) 等指标, 由本院肺功能室完成。按照性别、肺功能正常与否分为不同亚组, 分别研究血浆纤维蛋白原和肺功能的相关性。

3 统计学方法 使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较进行 *t* 检验。相关性分析前对变量进行正态性检验, 采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料 一共纳入 220 例患者, 通过肺功能检查和抽血化验血浆纤维蛋白原水平。其中男性 163 例, 女性 57 例, 平均年龄 (62.32 ± 9.61) 岁, 体质量指数 (26.21 ± 3.20) kg/m²。肺功能检查配合良好且达到肺功能质量控制要求的指标数值方纳入统计研究^[13-14]。所有患者平均血浆纤维蛋白原 (3.32 ± 0.78) g/L。

2 不同性别冠心病患者血浆纤维蛋白水平指标比较 按照男女分组后, 男性 PF 为 (3.22 ± 0.71) g/L,

女性为 (3.60 ± 0.90) g/L, 两组差异有统计学意义 ($P=0.001$)。

3 肺功能正常组和异常组血浆纤维蛋白原水平比较 按照 ATS/ERS 的肺功能指南建议^[15] 将肺弥散功能 (DLCO%) 分为正常组 (DLCO% ≥ 80, 113 例) 和异常组 (DLCO% < 80, 101 例), 弥散功能异常组 PF 水平高于正常组 ($P=0.015$)。其余 3 项肺功能指标 FEV1%、FVC%、VC% 参照中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组发布的指南^[16], 同样以 80 为界限各划分正常和异常组, 分别比较 PF 水平, 差异均无统计学意义。因肺功能指标 FEV1/FVC 目前尚无统一的正常值划分标准, 故未进行比较。其中, FEV1% 正常组 175 例, 异常组 45 例; FVC% 正常组 183 例, 异常组 33 例; VC% 正常组 180 例, 异常组 36 例。见表 1。

4 血浆纤维蛋白原与冠心病患者肺功能指标相关性 总体看来, 血浆纤维蛋白原与肺功能指标均符合正态分布, 其中 PF 与 FEV1%、FVC%、VC%、FEV1/FVC 均无相关性, 仅与 DLCO% 呈负相关 ($r=-0.188, P=0.006$)。而男性冠心病患者, 血浆纤维蛋白原与 FEV1%、FVC%、VC%、DLCO% 等指标均呈负相关, r 分别为 -0.182、-0.274、-0.251、-0.208, $P < 0.05$; 而在女性冠心病患者中未观察到上述相关性。见表 2。

表 1 肺功能正常和异常组 PF 水平

Tab. 1 Comparison of PF in normal and abnormal lung function group

Factors	Normal group (g/L)	Abnormal group (g/L)	<i>P</i>
FEV1%	3.30 ± 0.79	0.37 ± 0.74	0.562
FVC%	3.28 ± 0.78	3.52 ± 0.79	0.096
VC%	3.29 ± 0.78	3.42 ± 0.80	0.344
DLCO%	3.19 ± 0.75	3.45 ± 0.80	0.015

讨论

近年来越来越多研究显示, 血浆纤维蛋白是一种炎症调节的关键因子, 亦可作为肺部炎症的一项生物标记物, 并与肺功能的变化密切相关^[17]。Bargagli 等^[18]的研究表明, 与健康对照组相比, 特

表 2 血浆纤维蛋白原与冠心病患者肺功能指标的相关性

Tab. 2 Correlation of plasma fibrinogen and pulmonary function in patients with coronary heart disease

	FEV1%		FVC%		VC%		FEV1/FVC		DLCO%	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PF	-0.047	0.488	-0.103	0.133	-0.098	0.152	0.101	0.137	-0.188	0.006
PF (Male)	-0.182	0.021	-0.274	0.000	-0.251	0.001	0.060	0.451	-0.208	0.008
PF (Female)	0.099	0.468	0.055	0.688	0.028	0.840	0.137	0.313	-0.102	0.459

发性肺纤维化的患者的 D-dimer、血浆纤维蛋白原水平均明显偏高。另有研究表明,对特发性肺纤维化的患者进行激素和抗凝联合治疗,能够有效减少急性发作并改善疾病预后,而单用激素治疗并不能改善^[19]。本研究中的肺弥散功能是一项判断肺间质纤维化程度的重要指标,而异常组血浆纤维蛋白原水平明显高于正常组,意味着肺弥散功能异常组的冠心病患者发生肺部间质性炎症的概率可能增加。

另外,国外对肺功能和血浆纤维蛋白原水平的相关性也做过很多研究,但大多数是针对 COPD 患者。如 Valvi 等^[20]在美国进行的针对 20 192 名受试者的 2 个队列研究表明,高血浆纤维蛋白原水平是死亡率和 COPD 患者住院的预测因子,即高 PF 水平往往与 COPD 的急性发作相关。在一项国际性的健康营养检测中,血浆纤维蛋白原水平在 COPD 患者中明显增高,并且与气流受限有关^[21]。另一项针对英国纽卡斯尔的 49 ~ 51 岁人群的研究中,在校正身高、体质量以及吸烟这几项影响因素以后,FEV1% 和 FVC% 这两项肺功能指标与血浆纤维蛋白原的水平呈负相关^[22]。本研究选取的均为住院的冠心病患者,通过现病史询问,排除了服用过抗凝药及住院前进行过冠心病治疗的患者,从而避免了药物对血浆纤维蛋白原水平的影响。

在本研究的结论中,总样本中肺功能指标仅 DLCO% 与 PF 水平呈负相关,而分组后,男性冠心病患者血浆纤维蛋白原与 FEV1%、FVC%、VC%、DLCO% 等指标均呈负相关,而女性患者无此相关性,这一点与日本所做的普通人大样本分析结论一致^[11]。另外,在 Van Dijk 等^[23]评价吸烟对血浆纤维蛋白原 PF 和超敏 C 反应蛋白水平的急性影响的一项研究中,吸烟后 PF 和 CRP 水平比吸烟前分别增加 9.4 mg/dl 和 0.13 mg/L,且前者的升高能维持 35 min 之久。男女有此差异,可能与本研究中男性冠心病患者中吸烟者比例较高有关。另外,本研究的样本量限制也可能造成统计结果的偏倚。

综上所述,冠心病患者血浆纤维蛋白原水平升高可能不仅暗示了该类患者的炎症状态,也预示着患者可能同时有肺弥散功能下降。而这样的状态可能在肺功能异常的患者中体现得更明显,如吸烟的男性患者。因此,血浆纤维蛋白原的水平升高在肺功能异常的冠心病患者中应当引起重视,并可作为判断男性冠心病患者肺功能预后的指标。

参考文献

- 1 Wolberg AS. Determinants of fibrin formation, structure, and function [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19 (5): 349-356.
- 2 叶玲,洪旭初. AECOPD 患者血气分析、肺功能与血浆纤维蛋白原相关性研究 [J]. *福建中医学院学报*, 2010, 20 (2): 13-15.
- 3 高叶,钱平,朱涛. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆 D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原、C-反应蛋白及血气分析变化的研究和临床意义 [J]. *吉林医学*, 2014 (22): 4923-4925.
- 4 Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (6): 1008-1011.
- 5 Fimognari FL, Scarlata S, Antonelli-Incalzi R. Why are people with "poor lung function" at increased atherothrombotic risk? A critical review with potential therapeutic indications [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8 (4): 573-586.
- 6 Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort [J]. *Thorax*, 2008, 63 (7): 599-605.
- 7 乔怀宇,黄国明,涂小文,等. 慢性阻塞性肺疾病对冠心病患者冠脉粥样硬化的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30 (14): 1961-1963.
- 8 Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Circulation*, 2003, 107 (11): 1514-1519.
- 9 许衍硕,唐皓,谢亦欢,等. AECOPD 患者血清纤维蛋白原、抗凝血酶Ⅲ水平与肺功能的相关性研究 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14 (5): 680-682.
- 10 Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, et al. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA study [J]. *Int J Epidemiol*, 2006, 35 (4): 1001-1008.
- 11 Shibata Y, Abe S, Inoue S, et al. Relationship between plasma fibrinogen levels and pulmonary function in the Japanese population: the Takahata study [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (11): 1530-1536.
- 12 孟宪君. D-二聚体、纤维蛋白原及超敏 C 反应蛋白在冠心病患者应用探讨 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2014 (12): 2088.
- 13 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (2): 319-338.
- 14 Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (4): 720-735.
- 15 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (5): 948-968.
- 16 中华医学会呼吸病学分会肺功能专业组. 肺功能检查指南 (第二部分)——肺量计检查 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37 (7): 481-486.
- 17 Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease [J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34 (1): 43-62.
- 18 Bargagli E, Madioni C, Bianchi N, et al. Serum analysis of coagulation factors in IPF and NSIP [J]. *Inflammation*, 2014, 37 (1): 10-16.
- 19 Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chest*, 2005, 128 (3): 1475-1482.
- 20 Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, et al. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 173-182.

(上接660页)

- 21 Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation ; data from the Third National Health and Nutrition Examination [J] . Am J Med, 2003, 114 (9): 758–762.
- 22 Pearce MS, Hancox RJ, Parker L, et al. Lung function and plasma fibrinogen concentrations in the Newcastle Thousand Families birth

cohort between age 49 and 51 years [J] . Respirology, 2014, 19(1): 53–57.

- 23 Van Dijk WD, Akkermans R, Heijdra Y, et al. The acute effect of cigarette smoking on the high-sensitivity CRP and fibrinogen biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease patients [J] . Biomark Med, 2013, 7 (2) : 211–219.