

射血分数保留型心力衰竭患者血浆纤维蛋白原水平与易损期预后的预测价值研究

马 聪, 徐志伟, 高彦琳, 成 威 (安徽省第二人民医院心血管内科, 合肥 230000)

摘要: **目的** 探讨血浆纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 水平对射血分数保留型心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者易损期预后的预测价值研究。**方法** 前瞻性研究, 选取2019年2月~2022年3月于安徽省第二人民医院诊治的HFpEF患者102例为研究对象。记录患者的一般临床资料、超声心动图、实验室指标及治疗方法。使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价FIB对HFpEF患者易损期复合终点预测的最佳临界值, 并据此分为A组 ($n=52$) 和B组 ($n=50$), 比较二组的一般资料及实验室指标。使用Pearson相关性分析FIB与各指标的相关性。采用Kaplan-Meier法和LOG-rank检验分析FIB水平对患者复合终点事件发生风险的影响。筛选影响患者预后情况的指标, 将FIB纳入和剔除分别构建HFpEF患者易损期预后的预测模型, 并对模型进行评价。**结果** 血浆FIB检测HFpEF患者易损期终点事件的ROC曲线下面积area under the curve (AUC) 为0.876, 敏感度和特异度分别为86.9%, 78.3%, 最佳分界值为3.19 g/L。血红蛋白、清蛋白与FIB水平呈明显负相关 ($r=-0.831, -0.805$, 均 $P<0.05$); 空腹血糖、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterin, LDL-C)、血肌酐、N段B型钠尿肽前体 (N-segment B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白I (cardiac troponin I, cTnI) 及肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 与FIB水平呈明显正相关 ($r=0.784, 0.732, 0.752, 0.759, 0.861, 0.883$, 均 $P<0.05$)。生存曲线结果显示, FIB水平与易损期内复合终点事件、因心力衰竭再住院风险有明显相关性 (Log-Rank $\chi^2=5.016, 6.151$, 均 $P<0.05$)。NYHA分级Ⅲ~Ⅳ, NT-proBNP, cTnI, CK和FIB是影响HFpEF患者易损期预后不良的危险因素 (均 $P<0.05$), 血红蛋白、清蛋白是保护因素 (均 $P<0.05$)。**结论** FIB与血红蛋白、清蛋白呈明显负相关; 与空腹血糖、LDL-C, 血肌酐、NT-proBNP, cTnI及CK呈明显正相关。FIB是HFpEF患者易损期预后不良的独立预测因子。

关键词: 射血分数保留型心力衰竭; 易损期; 纤维蛋白原

中图分类号: R541.6; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 04-180-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.033

Study on the Predictive Value of Plasma Fibrinogen Level and Vulnerable Stage Prognosis in Patients with Ejection Fraction Preserving Heart Failure

MA Cong, XU Zhiwei, GAO Yanlin, CHENG Wei

(Department of Cardiovascular Medicine, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of plasma fibrinogen (FIB) level and vulnerable stage prognosis in patients with heart failure patients with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods** A prospective study was conducted on 102 patients with HFpEF who were diagnosed and treated in the Second People's Hospital of Anhui Province from February 2019 to March 2022. The general clinical data, laboratory indexes, echocardiography and treatment were recorded. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the optimal cut-off value of FIB for predicting the composite endpoint of HFpEF patients, and the patients were divided into group A ($n=52$) and group B ($n=50$). The general data and laboratory indicators of the two groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between FIB and each index. Kaplan-Meier method and LOG-rank test were used to analyze the effect of FIB level on the risk of compound endpoint events. The indicators affecting the prognosis of patients were screened, and the prediction models of the prognosis of HFpEF patients in the vulnerable period were constructed by including or excluding FIB, and the models were evaluated. **Results** The AUC of plasma FIB in patients with HFpEF was 0.876, and the specificity and sensitivity were 78.3%, 86.9%, respectively. The best cut-off value was 3.19g/L. Albumin and hemoglobin were negatively correlated with FIB ($r=-0.831, -0.805$, all $P<0.05$), while fasting blood glucose, low density lipoprotein cholesterin (LDL-C), serum creatinine, N-segment B-type natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), cardiac troponin I (cTnI) and creatine kinase (CK) were

基金项目: 安徽医科大学基金资助项目 (2021xkj117): lncRNA NORAD/miR-590-3p/VEGF-A 调控间充质干细胞血管生成的研究。

作者简介: 马聪 (1990-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 心力衰竭、心脏危重症等, E-mail: 619662660@qq.com。

通讯作者: 成威 (1973-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 心血管介入、起搏电生理方向等。

positively correlated with FIB ($r = 0.784, 0.732, 0.752, 0.759, 0.861, 0.883$, all $P < 0.05$). The results of survival curve showed that the level of FIB was significantly correlated with compound end point events during the vulnerable period and the risk of rehospitalization due to heart failure (Log-Rank $\chi^2 = 5.016, 6.151$, all $P < 0.05$). NYHA grade III ~ IV, CK, NT-proBNP, cTnI and FIB were risk factors for poor prognosis of HFpEF patients in vulnerable period (all $P < 0.05$), while hemoglobin and albumin were protective factors (all $P < 0.05$). **Conclusion** FIB was negatively correlated with hemoglobin and albumin, while positively correlated with fasting blood glucose, LDL-C, serum creatinine, NT-proBNP, cTnI and CK. FIB is an independent predictor of poor prognosis in vulnerable stage of HFpEF patients.

Keyword: heart failure with preserved ejection fraction; vulnerable period; fibrinogen

射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 占所有心力衰竭患者的一半左右^[1], 主要临床表现为急性肺水肿, 甚至晕厥或休克等, 需立即送医治疗, 且预后较差, 部分患者短期内易复发, 入院率及死亡率均较高^[2]。有研究提出^[3], 心力衰竭患者出院后三个月内, 病情不稳定, 死亡及再住院风险均较高, 将该时期定义为易损期。老年人本身存在凝血-纤溶系统失衡、增龄性血流动力学异常及神经内分泌系统激活, 极易并发血栓栓塞事件, 有研究报道^[4], 这可能与患者存在血栓前高凝状态相关, 而纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 是反映血栓前高凝状态的敏感指标之一。心力衰竭患者体内的 IL-6, IL-1 等促炎细胞因子分泌增加, 从而刺激肝脏合成更多的 FIB, 高浓度的 FIB 对凝血系统、血小板聚集、血液流变学及血管内皮细胞均产生较大影响, 患者全血黏度增高, 血液流动性降低, 血小板膜糖蛋白复合物与血小板结合, 导致血液系统持续微血栓状态^[5]。已有大量研究证实^[6], 心力衰竭患者有较差的长期预后, 但对单独评价 HFpEF 患者易损期预后的研究较少。本研究就 FIB 水平对 HFpEF 患者易损期预后的影响进行探讨, 以期为临床研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性研究, 选取 2019 年 2 月 ~ 2022 年 3 月于安徽省第二人民医院诊治的 HFpEF 患者 102 例为研究对象。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ② HFpEF 的诊治依据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[7]; ③符合 NYHA 心功能分级^[8] \geq III 级。排除标准: ①并发肥厚性心肌病、限制性心肌病、先天性心脏病及心肌炎; ②并发免疫系统疾病、恶性肿瘤、肝肾衰竭等疾病者; ③需行透析或血滤治疗的终末期患者。本研究已经我院伦理委员会批准, 受试者自愿签署同意书。

1.2 仪器与试剂 AU5800 全自动生化分析仪及 LH7500 全自动血液分析仪 (贝克曼库尔特有限公司 (美国)); 高速离心机 (广州吉迪仪器有限公司); 一次性抗凝真空采血管 (江苏康健医疗用品有限公司); PHILIPS+EPIQ 7C 彩色超声诊断仪 [飞利浦公司 (荷兰)]。

1.3 方法 记录患者的性别、体重指数 (body mass

index, BMI)、年龄; 冠心病、糖尿病、高血脂、高血压; 超声心动图: 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic dimension, LVESD); 入院 24 h 内的生化指标: 血红蛋白、空腹血糖、白细胞、清蛋白、总胆固醇、血肌酐、糖化血红蛋白、N 段 B 型钠尿肽前体 (N-segment B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 和 FIB, 其中入选患者均于晨起基础状态下取静脉血, 采用酶联免疫吸附法进行 FIB 检测, 检测仪为贝克曼 DXI800 全自动血凝分析仪 (美国贝克曼公司); 治疗方法: 利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) / 血管紧张素受体阻断剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)、醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、洋地黄类药物、他汀类药物。

患者出院后二周内进行门诊随访, 然后分别于 1 个月、3 个月, 由心内科医生对出院患者进行电话随访。终点事件为复合终点 (因心力衰竭再入院或全因死亡)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 t 检验; 计数资料以频数表示, 使用卡方检验。使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价 FIB 对 HFpEF 患者易损期复合终点预测的最佳临界值, 并据此进行分组, 比较两组的一般资料及实验室指标。使用 Spearman 相关性分析 FIB 与各指标的相关性。采用 Kaplan-Meier 法和 LOG-rank 检验分析 FIB 水平对患者复合终点事件发生风险的影响。筛选影响患者预后情况的指标, 将 FIB 纳入和剔除分别构建 HFpEF 患者易损期预后的预测模型, 并利用 ROC 对模型进行评价, 使用 Bootstrap 重复取样的方法对模型进行内部验证。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FIB对HFpEF患者易损期复合终点预测的ROC曲线 以血浆中FIB水平为检测变量,以分组为状态变量,定状态变量值为1,建立ROC曲线,见图1。以曲线最左上方的点(Youden指数最大)为最佳临界值。结果发现,血浆FIB检测HFpEF患者易损期终点事件的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.876,敏感度和特异度分别为86.9%, 78.3%,最佳分界值为3.19 g/L。以此最佳分界值将入选患者分为两组:FIB<3.19 g/L为A组($n=52$), FIB ≥ 3.19 g/L为B组($n=50$)。

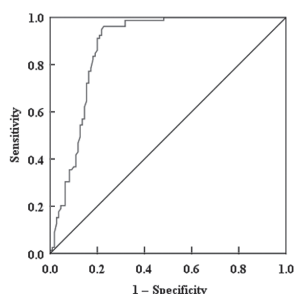


图1 FIB对HFpEF患者易损期复合终点预测的ROC曲线

表1 两组患者的一般资料及实验室指标比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

类别		A组($n=52$)	B组($n=50$)	t/χ^2 值	P值
一般情况	男性	21 (40.38)	22 (44.00)	0.137	0.712
	年龄(岁)	70.49 \pm 8.58	69.12 \pm 8.11	0.828	0.410
BMI(kg/m ²)		25.33 \pm 5.29	25.01 \pm 4.67	0.323	0.747
病史	糖尿病	15 (28.85)	20 (40.00)	1.407	0.236
	高血脂	33 (63.46)	36 (72.00)	0.849	0.357
	高血压	13 (25.00)	19 (38.00)	2.001	0.157
	冠心病	12 (23.08)	14 (28.00)	0.325	0.568
NYHA分级	Ⅲ~Ⅳ	31 (59.62)	41 (82.00)	6.152	0.013
实验室指标	WBC($\times 10^9$ /L)	5.68 \pm 1.07	5.72 \pm 0.92	0.202	0.840
	空腹血糖(mmol/L)	5.66 \pm 1.54	6.67 \pm 2.39	2.547	0.012
	糖化血红蛋白(%)	6.24 \pm 1.28	6.71 \pm 1.43	1.750	0.083
	总胆固醇(mmol/L)	3.65 \pm 0.31	3.73 \pm 0.44	1.065	0.289
	LDL-C(mmol/L)	2.11 \pm 0.48	2.34 \pm 0.65	2.038	0.044
	血肌酐(μ mol/L)	116.52 \pm 21.91	127.64 \pm 29.16	2.183	0.031
	血红蛋白(g/L)	130.92 \pm 18.51	118.73 \pm 16.25	-3.529	0.001
	清蛋白(g/L)	40.85 \pm 6.39	37.60 \pm 5.21	-2.809	0.006
	NT-proBNP(pg/ml)	783.22 \pm 93.09	834.14 \pm 113.76	2.478	0.015
	cTnI(μ g/L)	16.50 \pm 7.62	47.36 \pm 9.63	17.984	<0.001
	CK(U/L)	36.18 \pm 6.24	83.46 \pm 8.30	32.600	<0.001
	左心室射血分数(%)	55.92 \pm 4.81	54.37 \pm 4.06	1.755	0.082
超声心动图指标	LVEDD(mm)	44.93 \pm 4.27	45.52 \pm 4.71	0.663	0.509
	LVEDD(mm)	58.74 \pm 5.92	59.81 \pm 5.57	0.939	0.350
	药物治疗				
药物治疗	利尿剂	8 (15.38)	13 (26.00)	1.757	0.185
	他汀类药物	41 (78.85)	41 (82.00)	0.161	0.688
	洋地黄类药物	5 (9.62)	6 (12.00)	0.151	0.698
	β 受体阻滞剂	13 (25.00)	22 (44.00)	4.083	0.043
	醛固酮受体拮抗剂	3 (5.77)	10 (20.00)	4.642	0.031
	ACEI/ARB	13 (25.00)	19 (38.00)	2.001	0.157

2.2 两组患者的一般资料及实验室指标比较 见表1。比较A组和B组患者的一般资料、实验室指标、超声心动图指标及药物治疗方法,结果发现,与A组相比,B组患者的NYHA分级Ⅲ~Ⅳ占比, β 受体阻滞剂治疗占比和醛固酮受体拮抗剂占比均明显升高,空腹血糖、LDL-C,血肌酐、NT-proBNP, cTnI和CK水平均明显升高,血红蛋白和清蛋白水平均明显降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 FIB水平与血清及心肌损伤标志物的相关性分析 采用Spearman相关性分析上述 $P<0.05$ 的血清及心肌损伤标志物与FIB水平的相关性,结果见图2。血红蛋白、清蛋白与FIB水平呈明显负相关($r=-0.831, -0.805, P=0.004, 0.008$);空腹血糖、LDL-C,血肌酐、NT-proBNP, cTnI及CK与FIB水平呈明显正相关($r=0.784, 0.732, 0.016, 0.759, 0.861, 0.883, P=0.010, 0.023, 0.016, 0.014, 0.002, 0.002$)。

2.4 两组患者易损期生存分析 见图2。随访三个月内,复合终点共发生23例,其中全因死亡6例,心力衰竭再入院17例。A组复合事件发生率(7例,13.46%)及心力衰竭再入院率(4例,7.69%)均明显低于B组[16例(32.00%),13例(26.00%)]。使用Kaplan-Meier法分析二组患者不同FIB水平与易损期内复合终点事件、因心力衰竭再住院风险及全因死亡率的相关性,Log-Rank检验发现,分别比较复合终点事件及因心力衰竭再入院风险,差异有统计学意义($P<0.05$)。而两组的全因死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 影响HFpEF患者易损期预后不良的单因素COX比例风险回归 见表2。以易损期因心力衰竭再入院或全因死亡为结局事件,将102例患者分为

预后良好组和预后不良组,比较两组的一般资料、实验室指标、超声心动图指标及药物治疗方法,结果发现,两组的NYHA分级Ⅲ~Ⅳ,WBC,空腹血糖、LDL-C,血肌酐、血红蛋白、清蛋白、NT-proBNP, cTnI, 醛固酮受体拮抗剂、CK, FIB和 β 受体阻滞剂差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

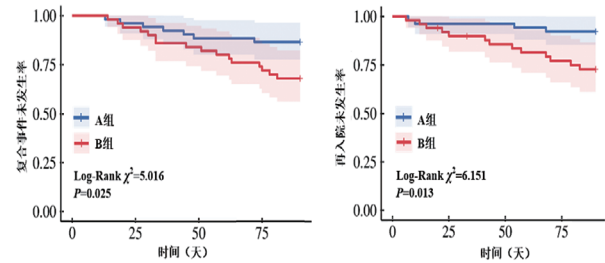


图2 两组患者易损期生存分析

表2 影响HFpEF患者易损期预后不良的单因素COX比例风险回归[n(%), $\bar{x} \pm s$]

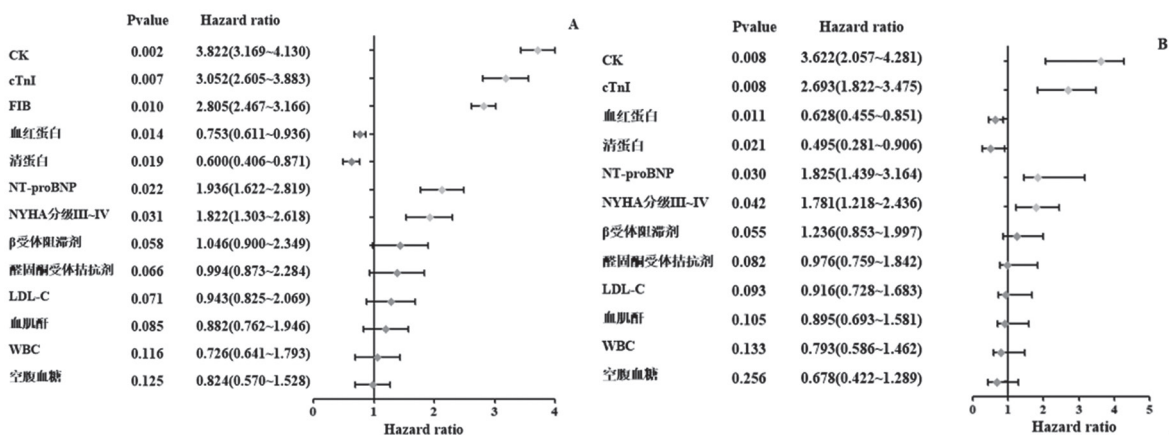
	类别	预后良好组(n=78)	预后不良组(n=24)	χ^2/t 值	P值
一般情况	男性	32(41.03)	11(45.83)	0.174	0.677
	年龄(岁)	69.27 \pm 7.91	72.28 \pm 8.26	1.614	0.110
	BMI(kg/m ²)	24.96 \pm 4.81	25.11 \pm 5.09	0.132	0.895
病史	糖尿病	24(30.77)	11(45.83)	1.848	0.174
	高血脂	52(66.67)	17(70.83)	0.146	0.703
	高血压	21(26.92)	10(41.67)	1.886	0.170
	冠心病	25(32.05)	12(50.00)	2.558	0.110
NYHA 分级	Ⅲ~Ⅳ	52(66.67)	22(91.67)	5.760	0.016
实验室指标	WBC($\times 10^9/L$)	5.50 \pm 0.88	5.93 \pm 0.94	2.060	0.042
	空腹血糖(mmol/L)	5.86 \pm 1.45	6.70 \pm 2.51	2.055	0.043
	糖化血红蛋白(%)	6.39 \pm 1.30	6.87 \pm 1.52	1.519	0.132
	总胆固醇(mmol/L)	3.57 \pm 0.44	3.62 \pm 0.56	0.455	0.650
	LDL-C(mmol/L)	2.08 \pm 0.63	2.40 \pm 0.71	2.111	0.037
	血肌酐(μ mol/L)	108.92 \pm 20.47	130.38 \pm 31.66	2.087	0.039
	血红蛋白(g/L)	128.51 \pm 16.54	114.36 \pm 14.95	-3.745	<0.001
	清蛋白(g/L)	41.25 \pm 6.10	36.82 \pm 4.93	-3.243	0.002
	NT-proBNP(pg/ml)	768.12 \pm 102.13	842.14 \pm 121.76	2.965	0.004
	cTnI(μ g/L)	15.35 \pm 7.22	51.43 \pm 9.67	19.686	<0.001
	CK(U/L)	41.28 \pm 7.56	79.19 \pm 9.43	20.228	<0.001
	FIB(g/L)	2.79 \pm 0.75	3.46 \pm 0.93	3.610	<0.001
超声心动图指标	左心室射血分数(%)	56.20 \pm 8.19	55.08 \pm 6.92	0.606	0.546
	LVESD(mm)	42.19 \pm 6.38	44.93 \pm 7.61	1.756	0.082
	LVEDD(mm)	57.52 \pm 7.41	58.43 \pm 8.06	0.515	0.607
药物治疗	利尿剂	15(19.23)	6(25.00)	0.374	0.541
	他汀类药物	62(79.49)	20(83.33)	0.172	0.678
	洋地黄类药物	9(11.54)	2(8.33)	0.196	0.658
	β 受体阻滞剂	22(28.21)	13(54.17)	5.488	0.019
	醛固酮受体拮抗剂	7(8.97)	6(25.00)	4.348	0.037
	ACEI/ARB	15(19.23)	7(29.17)	1.071	0.301

2.6 影响HFpEF患者易损期预后不良的COX比例风险回归 见图3。将表2中 $P<0.05$ 的指标纳入

COX比例风险回归模型,因变量为HFpEF患者易损期预后情况(预后良好=0,预后不良=1)。结

果发现, NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ, NT-proBNP, cTnI, CK 和 FIB 是影响 HFpEF 患者易损期预后不良的危

险因素, 血红蛋白、清蛋白是保护因素。



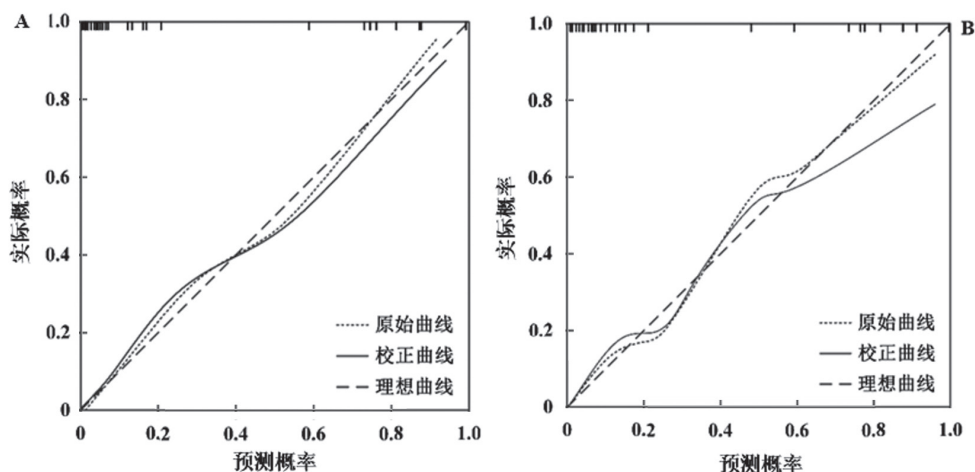
注: A 为模型 1 (纳入 FIB 的森林图); B 为模型 2 (未纳入 FIB 的森林图)

图 3 影响 HFpEF 患者易损期预后不良的多因素 Cox 比例风险回归森林图

2.7 ROC 预测模型评价 通过 ROC 评价上述模型的诊断效能, 模型 1 AUC 为 0.882 (95%CI: 0.810~0.937), 灵敏度和特异度分别为 84.6%, 87.9%。模型 2 AUC 为 0.771 (95%CI: 0.735~856), 灵敏度和特异度分别为 74.7%, 75.3%, 提示模型 1 诊断效能

更佳。

2.8 两个模型的内部验证校准图 见图 4。内部验证显示, 校准图中标准曲线与预测曲线吻合较好, 提示预测的 HFpEF 患者易损期预后不良情况与实际结果较好一致性较好。



注: A 为模型 1 (纳入 FIB); B 为模型 2 (未纳入 FIB)

图 4 两模型的内部验证校准图

3 讨论

依据左心室射血分数 (LVEF) 水平, 临床通常将心力衰竭分为射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF)、射血分数中间型的心力衰竭 (HFmrEF) 及射血分数减低的心力衰竭 (HFrEF)。近年来, 临床医生对 HFrEF 及 HFmrEF 的诊断和治疗已取得较大成果, 然而对于 HFpEF 的了解还很少^[9], HFpEF 患者院外管理仍存在大量空白。出院后三个月内, 由于该时期心力衰竭患者血流动力学不稳定、心室收缩功能降低; 加之患者入院时存在充血症状及下肢水肿、呼吸困难等体征, 肝脏、肾脏等器官也可能存在不同程度损害, 住院期间未能彻底纠正这些损害, 使得出院后充血加重, 导致患者在该时

期极易发生再入院或死亡, 因此, 临床将该时期称为“心力衰竭易损期”。鉴于易损期内较高的再入院率及死亡率, 寻找可反映 HFpEF 患者易损期预后情况的有效标志物, 探索其与患者一般临床指标及预后的关系, 对改善易损期预后具有重要意义。

FIB 是一种由肝脏合成的急性时相反应蛋白, 是血浆中含量最高的凝血因子^[10]。FIB 作用于血管壁, 直接参与血栓形成, 随着血浆 FIB 含量增加, 心肌病变程度加重, 越容易引发心血管疾病。已有研究发现 FIB 是心肌梗死等心脑血管疾病的独立预测因素^[11]。本研究发现, FIB 与空腹血糖, LDL-C, 血肌酐, NT-proBNP, cTnI 及 CK 呈明显正相关。血肌酐, NT-proBNP, CK 和 cTnI 作为常

用的心肌损伤标志物,可反映心脏衰竭程度,三者含量明显升高可提示患者心肌受损严重^[12]。以往也有研究报道^[13-14],心肌损伤指标与FIB可协同加快心血管疾病进展。HFpEF患者空腹血糖水平增高可能是由于机体处于应激状态,其体内应激相关激素分泌增多,导致糖异生增强,血小板活性增加,使患者体内处于高血小板状态,在FIB协同作用下,极易形成微血栓,从而导致患者出院后发生心血管事件风险增加^[15]。脂代谢紊乱可导致心力衰竭进展,近年来已有研究证实^[16],LDL-C与心力衰竭密切相关。LDL-C是重要的内皮损伤因素,可上调巨噬细胞集落刺激因子和单核细胞趋化蛋白-1基因表达,从而促进炎症反应,诱导微血栓形成。此外,本研究发现,血红蛋白、清蛋白与FIB水平呈明显负相关。血红蛋白是反映贫血状况的指标,其含量减少,引起贫血,导致血流加速,心脏负荷加重,心肌肥厚,FIB含量增加,进一步引起心肌细胞损伤^[17]。清蛋白水平减少,稀释患者血液,血浆胶体渗透压降低,血管内液体转移至组织间,引起负重,FIB水平增加,引起心力衰竭症状加重。以上均反映FIB水平升高患者本身生化指标也会发生异常,导致病情加重。

已有研究报道^[18],FIB水平升高与心肌梗死等心血管疾病远期预后有关。本研究生存曲线结果显示,FIB水平对HFpEF患者易损期复合终点事件及因心力衰竭再入院风险有明显影响。分析原因可能是:①HFpEF患者心排出量减少,激活交感-肾上腺系统,刺激机体释放更多的儿茶酚胺,通过 α 肾上腺素受体激活血小板,影响纤溶活性;②心力衰竭时交感-肾上腺系统被激活,血管紧张素II刺激血小板聚集,阻碍纤溶酶原的作用,造成微血栓形成,导致预后不良;③发生心力衰竭时组织缺血缺氧,血管内皮细胞受损,暴露内皮下胶原蛋白,激活内源性凝血途径,进一步造成机体高凝状态及微血栓形成,从而增加心力衰竭再入院风险^[19]。为进一步探究FIB对HFpEF患者预后不良的预测价值,本研究分别建立2个模型,模型1纳入FIB,模型2未纳入FIB,评价结果显示,模型1有更高的预测价值。通过ROC曲线及内部数据验证显示,2个模型的预测价值均较好。此外,本研究结果显示,NYHA分级Ⅲ~Ⅳ,NT-proBNP,cTnI,CK均是影响HFpEF患者易损期预后不良的危险因素,血红蛋白、清蛋白是保护因素。与WANG等^[20-21]的研究结果一致。

综上所述,FIB与血红蛋白、清蛋白呈明显负相关;与空腹血糖、LDL-C,血肌酐、NT-proBNP,cTnI及CK呈明显正相关。FIB是HFpEF患者易

损期预后不良的独立预测因子。本研究为一项单中心研究,病例数较少。不仅只有FIB会影响HFpEF患者易损期全因死亡或再入院,其他凝血纤溶相关指标也会对预后产生不同程度的影响,并可能影响对FIB研究结果的分析。因此,后续本课题组会增加样本量,纳入其他相关凝血纤溶相关指标,分析各相关指标间的关系。

参考文献:

- [1] SIMMONDS S J, CUIJPERS I, HEYMANS S, et al. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: A step ahead in an improved pathological understanding[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 242.
- [2] GUAZZI M, GHIO S, ADIR Y. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC review topic of the week[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 76(9): 1102-1111.
- [3] TADIC M, CUSPIDI C, CALICCHIO F, et al. Diagnostic algorithm for HFpEF: how much is the recent consensus applicable in clinical practice?[J]. *Heart Failure Reviews*, 2021, 26(6): 1485-1493.
- [4] UPADHYA B, KITZMAN D W. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management[J]. *Clinical Cardiology*, 2020, 43(2): 145-155.
- [5] 苏虹,王文利,王东,等.冠心病患者血液hs-CRP,ET-1,NO,NT-ProBNP及D-D水平联合检测在评估左心力衰竭并发肺动脉高压的临床价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4):147-151.
SU Hong, WANG Wenli, WANG Dong, et al. Clinical value of combined detection of serum hs-CRP,ET-1,NO,NT-ProBNP and D-D levels in patients with coronary heart disease in evaluating left heart failure complicated with pulmonary hypertension[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(4): 147-151.
- [6] PACKER M. HFpEF is the substrate for stroke in obesity and diabetes Independent of atrial fibrillation[J]. *JACC Heart Failure*, 2020, 8(1): 35-42.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.
Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760-789.
- [8] GIUSTINO G, LINDENFELD J A, ABRAHAM W T, et al. NYHA functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT trial[J]. *JACC Cardiovascular Interventions*, 2020, 13(20): 2317-2328.
- [9] NAIR N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2020, 21(4): 531-540.
- [10] YU Jing, LI Jing, SHEN Jing, et al. The role of Fibrinogen-like proteins in cancer[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(4): 1079-1087.

(下转第200页)

- 34(11): 847-849.
- [6] 黄文智, 李淑英. 下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(9): 1328-1330.
- HUANG Wenzhi, LI Shuying. Pathogenic bacteria in lower respiratory tract infection: their distribution and drug resistance analysis [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2008, 18(9): 1328-1330.
- [7] 尹青霞. 某医院下呼吸道感染住院患者痰培养细菌分布和药敏情况分析[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13(1): 7-9.
- YIN Qingxia. Bacterial distribution and drug sensitivity of sputum culture of inpatients with lower respiratory tract infection in a hospital [J]. Chinese Journal of Clinical Pathologist, 2021, 13(1): 7-9.
- [8] APISARNTHANARAK A, PINITCHAI U, THONGPHUBETH K, et al. A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study [J]. Clinical Infectious Diseases, 2008, 47(6): 760-767.
- [9] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014-2019 [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 15-30.
- [10] 单清华. 126例尘肺病伴有肺部感染患者痰液标本中致病菌的分布及其对抗菌药物的耐药性分析[J]. 抗感染药学, 2021, 2(22): 227-229.
- SHAN Qinghua. Distribution of pathogenic bacteria in sputum samples of 126 pneumoconiosis patients with pulmonary infection and their resistance to antibiotics [J]. Anti-infection Pharmacy, 2021, 2(22): 227-229.
- [11] LIU Xiaoyu, WU Yarong, ZHU Ying, et al. Emergence of colistin-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (CoR-HvKp) in China [J]. Emerging Microbes & Infections, 2022, 11(1): 648-661.
- [12] AGARWAL V, TIWARI A, VARADWAJ P. An extensive review on β -lactamase enzymes and their inhibitors [J]. Current Medicinal Chemistry, 2023, 30(7): 783-808.
- [13] 周玉, 李玉茹, 邓新立, 等. 临床常见肠杆菌科细菌对替加环素耐药机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 310-315.
- ZHOU Yu, LI Yuru, DENG Xinli, et al. Progress of study on resistance mechanisms of common clinical *Enterobacteriaceae* against tigecycline [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2023, 33(2): 310-315.
- [14] 刘周, 杭修兵, 储雯雯, 等. 耐碳青霉烯类大肠埃希菌临床分布、耐药特征及携带 *mcr* 基因分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 1-5, 13.
- LIU Zhou, HANG Xiubing, CHU Wenwen, et al. Clinical distribution, antimicrobial agent resistance and *mcr* genes analysis of carbapenem-resistant *Escherichia coli* [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 1-5, 13.

收稿日期: 2023-02-19

修回日期: 2023-05-31

(上接第185页)

- [11] HEINEN A, WELKE V, BEHMENBURG F, et al. Haemotherapy with fibrinogen for perioperative bleeding prevention—a view on arterial thrombogenesis and myocardial infarction in the rat in vivo [J]. Journal of Clinical Medicine, 2019, 8(6): 880.
- [12] PANG Lu, WANG Zhe, ZHAO Zilong, et al. Associations between estimated glomerular filtration rate and cardiac biomarkers [J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(8): e23336.
- [13] KAIDO T, YODA M, KAMIJO T, et al. Heterozygous variant fibrinogen γ A289V (Kanazawa III) was confirmed as hypodysfibrinogenemia by plasma and recombinant fibrinogens [J]. International Journal of Laboratory Hematology, 2020, 42(2): 190-197.
- [14] 曹雷, 汪隆海, 周梅, 等. 慢性肾心综合征患者血清9项心力衰竭标志物水平联合检测的实验诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 90-94, 109.
- CAO Lei, WANG Longhai, ZHOU Mei, et al. Study on experimental diagnostic value for combined detection of 9 heart failure markers in serum of patients with chronic renal heart syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 90-94, 109.
- [15] ECHOUFFO-TCHEUGUI J B, OGUNMOROTI O, GOLDEN S H, et al. Glycemic markers and heart failure subtypes: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis (Mesa) [J]. Journal of Cardiac Failure, 2022, 28(11): 1593-1603.
- [16] YANG Xiyan, XING Yu, LI Kuibao. Changes in clinical biochemical indexes of patients with heart failure with preserved ejection fraction or patients with hypertensive heart disease before and after treadmill exercise [J]. Annals of Palliative Medicine, 2021, 10(7): 7970-7976.
- [17] ANCIEN A, ALLEPAERTS S, ROBINET S, et al. Serum albumin level and long-term outcome in acute heart failure [J]. Acta Cardiologica, 2019, 74(6): 465-471.
- [18] KOCH W, HOPPMANN P, BIELE J, et al. Fibrinogen genes and myocardial infarction: a haplotype analysis [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2008, 28(4): 758-763.
- [19] MERINO-MERINO A, SAEZ-MALETA R, SALGADO-ARANDA R, et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: Diagnostic application and new cut-off points [J]. Heart & Lung, 2020, 49(4): 388-392.
- [20] WANG Ruxin, WU Juan, YE Haowen, et al. Application value of systemic inflammatory indexes in the clinical evaluation of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2022, 58(10): 1473.
- [21] YAMAZAKI R, NISHIYAMA O, YOSHIKAWA K, et al. HFpEF without elevated right ventricular systolic pressure is a favorable prognostic indicator in patients with IPF requiring hospitalization for heart failure [J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245778.

收稿日期: 2022-12-07

修回日期: 2023-01-15