

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.18.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 18-0050-06

血清抗凝血酶Ⅲ、纤维蛋白原对高危 NSTE-ACS 患者的评估价值

徐通达, 陈超, 李东野, 张延斌, 陈军红, 宣皓晨, 王超凡

(徐州医科大学附属医院 心内科, 江苏 徐州 221002)

摘要: 目的 探讨非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS) 患者血清抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ)、纤维蛋白原 (FIB) 水平对高危患者的评估价值。**方法** 选取 2015 年 1 月-2016 年 12 月该院根据临床特征和冠状动脉造影 (CAG) 确诊为 NSTE-ACS 患者 280 例为实验组, 依据全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分将实验组分为低危组 47 例 (≤ 108 分)、中危组 106 例 ($109 \sim 140$ 分)、高危组 127 例 (>140 分); 根据临床特征和 CAG 排除 NSTE-ACS 患者 40 例作为对照组。分析 AT-Ⅲ、FIB 水平在不同组间的差异和与 GRACE 评分的相关性以及 GRACE 评分的独立影响因素; 受试者工作曲线 (ROC) 分析 AT-Ⅲ、FIB 对高危 NSTE-ACS 的预测价值, Logistic 多因素回归分析高危 NSTE-ACS 的预测指标。**结果** 实验组 AT-Ⅲ水平低于对照组, 而 FIB 水平高于对照组 ($P < 0.05$); AT-Ⅲ水平与 GRACE 评分负相关 ($P < 0.05$), FIB 水平与 GRACE 评分正相关 ($P < 0.05$); AT-Ⅲ、FIB 是 GRACE 评分和高危风险的预测因素 ($P < 0.05$)。ROC 分析显示: AT-Ⅲ、FIB ROC 曲线面积为 0.797、0.756 ($P < 0.05$); 最佳界值分别为 85.50 和 4.03; 敏感性分别为 69% 和 66%; 特异性分别为 91% 和 93%。**结论** NSTE-ACS 患者血清 AT-Ⅲ、FIB 水平与其危险分层密切相关, 是评估危险分层和高危风险的预测因子。

关键词: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; GRACE 评分; 血清抗凝血酶Ⅲ; 纤维蛋白原; 冠状动脉造影

中图分类号: R543

文献标识码: A

Predictive significance of antithrombin Ⅲ and fibrinogen in patients with non-ST segment-elevation acute coronary syndrome

Tong-da Xu, Chao Chen, Dong-ye Li, Yan-bin Zhang, Jun-hong Chen, Hao-chen Xuan, Chao-fan Wang
(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University,
Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of plasma antithrombin Ⅲ and fibrinogen in patients with non-ST segment-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). **Methods** Totally 280 patients diagnosed with NSTE-ACS admitted into the hospital from January 2015 to December 2016 were involved. Forty healthy subjects were regarded as control group. Patients in NSTE-ACS group were further divided into low risk group (score ≤ 108 , 47 cases), moderate risk group ($109 \leq \text{score} \leq 140$, 106 cases) and high risk group (score > 106 , 127 cases) according to GRACE score. Levels of plasma AT-Ⅲ and FIB were measured. Correlation analysis were performed between AT-Ⅲ, FIB level and GRACE score. Multi-factor linear regression was conducted to identify independent predictive factors of GRACE score. ROC curve analysis was utilized to evaluate the significance of AT-Ⅲ and FIB in NSTE-ACS patients. Logistic multivariate regression analysis was performed to find independent predictive

收稿日期: 2017-06-22

[通信作者] 李东野, E-mail: dongyeli@medmail.com.cn; Tel: 13852430026

factors of NSTEMI-ACS. **Results** Compared with the control group, levels of AT-Ⅲ decreased while FIB increased significantly in experimental group ($P < 0.05$). GRACE score was negatively correlated with AT-Ⅲ ($r = -0.494$, $P < 0.05$) while positively correlated with FIB level ($r = 0.513$, $P < 0.05$). AT-Ⅲ and FIB are independent predictive factors of GRACE score ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the AUC for AT-Ⅲ and FIB were 0.797 and 0.756, respectively ($P < 0.05$). Cut-off point was 85.50 and 4.03 for AT-Ⅲ and FIB, respectively. Sensitivity for AT-Ⅲ and FIB were 69%, 66% and the specificity were 91%, 93%, respectively. **Conclusions** Plasma AT-Ⅲ and FIB are both independent predictive factors in evaluating risk stratification for high risk of NSTEMI-ACS.

Keywords: non ST segment elevation acute coronary syndrome; grace score; antithrombin Ⅲ; fibrinogen; coronary angiography

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (non ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 是冠状动脉内不稳定斑块破裂引发血栓形成, 使管腔部分或完全堵塞而造成急性或亚急性心肌缺血临床综合征。其临床表现、预后及治疗策略有差异^[1], 入院早期快速准确识别高危患者并采取危险分层, 对治疗决策的选择有重要意义。全球急性冠状动脉事件注册 (global registry of acute coronary events, GRACE) 评分是用于 NSTEMI-ACS 患者危险分层的重要工具之一。随着对急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发病机制的深入研究, 新危险因素不断被发现。血栓形成及炎症机制与心血管事件的发生、发展及预后密切相关, 而血清抗凝血酶Ⅲ (antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 正符合上述机制^[2-3]。本研究探讨 NSTEMI-ACS 患者血清 AT-Ⅲ、FIB 水平对 GRACE 评分在危险分层和高危风险判断方面是否有评估价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月-2016 年 12 月该院拟诊 NSTEMI-ACS 住院患者 320 例, 均行冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 检查。根据 2012 年中华医学会心血管病学分会关于 NSTEMI-ACS 临床诊断标准^[4]和 CAG 证实 NSTEMI-ACS 患者 280 例, 全部纳入实验组。其中, 男性 150 例, 女性 130 例; 年龄 39 ~ 81 岁, 平均 (66.25 ± 8.19) 岁; 依据 GRACE 评分后将实验组分为低危组 47 例 (≤ 108 分)、中危组 106 例 (109 ~ 140 分)、高危组 127 例 (>140 分)。实验组成员均接受相同的冠心病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 标准化药物治疗。经临床诊断和 CAG 检查排除 NSTEMI-ACS 患者 40 例作为对照组。其中, 男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 37 ~ 84 岁, 平均 (66.59 ± 8.16) 岁。

排除标准: ①急慢性感染性疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤及急性脑血管意外; ②近 6 个月内手术和创伤; ③近 2 周内使用抗凝药物; ④肝肾疾病、肺栓塞和静脉血栓栓塞及经皮冠状动脉介入治疗术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠状动脉旁路移植术后等。

1.2 仪器与试剂

Sysmex CA-7000 全自动凝血分析仪及其原装配套试剂 (购自日本电子株式会社), Olympus AU2700 自动生化仪及其原装配套试剂 (购自日本 Olympus 光学株式会社), Innova-4100 大型数字减影机 (购自美国 GE 公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清标本采集 所有患者入院后在抗凝之前抽外周静脉血, 测定血浆 AT-Ⅲ、FIB、D-二聚体 (D-Di) 水平及肌钙蛋白 (Tn)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)。入院后次日清晨空腹 (禁食 12 h) 采集肘静脉血 (检测包括血常规、肝肾功能、血糖、血脂、脑钠肽及电解质等生化指标)。

1.3.2 CAG 方法和评价 患者均采用改良 Seldinger 法经桡动脉或股动脉穿刺行 CAG, 造影结果由 >2 位具有造影资质且经验丰富的副主任及以上级别的医师采用目测法给出相应血管的狭窄程度。冠状动脉狭窄以左主干、左前降支、回旋支、右冠状动脉及相应的主要分支血管有任何一支或以上狭窄 $\geq 50\%$ 即可诊断为 CHD。

1.3.3 GRACE 评分计算及危险分层 通过对实验组患者年龄、心率、肌酐、收缩压、Killip 分级、血清心肌标志物、心电图 ST 段变化及心脏停搏发生情况共 8 个危险因素进行量化和评分^[5], 从而计算出实验组入院 GRACE 评分。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以

均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 法及 Spearman 法, 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC), 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、性别、CHD 早发家族史、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、三酰甘油 (TG)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白 a [lipoprotein(a), LP(a)] 的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而在合并高血压、合并糖尿病、吸烟史、体重指数 (body mass index, BMI)、空腹血浓度 (GLU)、尿酸 (UA)、AT-III、FIB 及 D-Di 水平的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同危险分层组 AT-III 与 FIB 的比较

AT-III、FIB 在不同危险分层组间的比较, 差异均

有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。高危组和中危组的 AT-III 水平低于低危组, 高危组 AT-III 水平低于中危组 ($t = 3.714, P = 0.003$); 而高危组和中危组 FIB 水平高于低危组 ($t = 13.372, P = 0.000$), 且高危组 FIB 水平高于中危组, 差异有统计学意义 ($t = 12.415, P = 0.000$)。见表 2。

2.3 各指标与 NSTEMI-ACS 危险分层的单因素和多因素相关性分析

GRACE 评分与患者年龄、高血压病史、合并糖尿病、BMI、TC、LDL-C、TG、ApoB、GLU、UA、FIB 及 D-Di 水平成正相关 ($r/r_s = 0.680, 0.425, 0.479, 0.125, 0.439, 0.413, 0.285, 0.442, 0.259, 0.484, 0.561, 0.513, P = 0.000, 0.002, 0.001, 0.030, 0.011, 0.004, 0.018, 0.003, 0.034, 0.001, 0.000$ 及 0.000); 与 HDL-C、AT-III 呈负相关 ($r = -0.441$ 和 -0.494 , 均 $P = 0.000$ 和 0.008); 与性别、吸烟史、CHD 早发家族史、ApoA1、LP(a) 无相关性 ($r = 0.371$ 和 $0.472, P = 0.345$ 和 0.090)。筛选以上单因素相关性分析 $P < 0.05$ 的指标作为自变量, 以 GRACE 评分作为因变量, 进行多元线性回归分析: 对 NSTEMI-ACS 患者危险分层有预测价值的是年龄、高血压病史、糖尿病病史、TC、AT-III 及 FIB ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组临床资料比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 / %	高血压病史 / %	合并糖尿病 / %	吸烟史 / %	CHD 早发家族史 / %	BMI / ($\text{kg/m}^2, \bar{x} \pm s$)
实验组 ($n = 280$)	66.25 ± 8.19	53.57	68.93	54.64	39.28	10	25.40 ± 0.71
对照组 ($n = 40$)	66.59 ± 8.16	55	30	12.5	22.5	11.11	24.25 ± 0.92
χ^2/t 值	0.245	0.034	13.613	14.871	5.023	0.012	3.016
P 值	0.807	0.897	0.000	0.000	0.025	0.974	0.003

组别	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ApoA1 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	ApoB / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
实验组 ($n = 280$)	4.83 ± 1.12	1.28 ± 0.37	2.83 ± 0.89	1.83 ± 1.02	1.09 ± 0.26	1.09 ± 0.26
对照组 ($n = 40$)	4.51 ± 1.07	1.37 ± 0.34	2.54 ± 1.68	1.68 ± 0.54	1.21 ± 0.41	0.78 ± 0.38
χ^2/t 值	1.607	1.448	1.073	1.374	1.735	0.978
P 值	0.083	0.126	0.292	0.154	0.074	0.345

组别	LP(a) / (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	GLU / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	UA / ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	AT-III / (% , $\bar{x} \pm s$)	FIB / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	D-D / ($\mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$)
实验组 ($n = 280$)	257.47 ± 183.13	7.17 ± 2.49	330.95 ± 99.15	88.50 ± 10.95	3.66 ± 1.01	0.79 ± 1.17
对照组 ($n = 40$)	217.01 ± 121.27	6.02 ± 1.25	183.75 ± 51.41	101.30 ± 29.01	2.46 ± 0.54	0.20 ± 0.15
χ^2/t 值	1.774	2.874	14.631	4.405	11.329	3.224
P 值	0.071	0.004	0.000	0.002	0.000	0.001

表 2 不同危险分层组 AT-Ⅲ 与 FIB 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	AT-Ⅲ / %	FIB / (g/L)
低危组 (n=47)	97.32 ± 8.68	2.81 ± 0.72
中危组 (n=106)	91.57 ± 8.94 ¹⁾	3.47 ± 0.56 ¹⁾
高危组 (n=106)	82.68 ± 10.02 ¹⁾²⁾	4.15 ± 1.13 ¹⁾²⁾
F 值	50.619	91.570
P 值	0.000	0.000

注: 1) 与低危组比较, $P < 0.05$; 2) 与中危组比较, $P < 0.05$

2.4 ROC 分析 AT-Ⅲ、FIB 水平对 NSTEMI-ACS 高危患者的预测价值及最佳界值

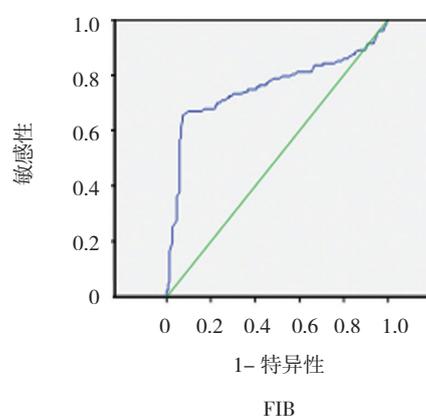
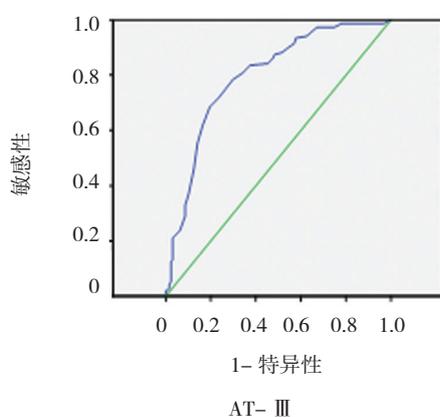
以 GRACE 评分是否 < 140 为界, AT-Ⅲ 的 ROC 曲线下面积为 0.797, 最佳界值为 85.50。敏感性为 69%, 特异性为 91%, [AUC=0.797 (95%CI: 0.744, 0.850), $P=0.003$]; FIB 的 ROC 曲线下面积为 0.756, 最佳界值为 4.03, 敏感性为 66%, 特异性为 93%, [AUC=0.756 (95%CI: 0.693, 0.819), $P=0.021$]。见附图。

2.5 NSTEMI-ACS 高危风险的 Logistic 多因素回归分析

筛选以上单因素相关分析 $P < 0.05$ 的危险因素作

表 3 各指标与 GRACE 评分多元线性回归方程的参数估计

指标	b	S_b	b'	t 值	P 值	95%CI	
						下限	上限
年龄 /	1.413	0.420	0.153	9.258	0.000	1.112	1.713
高血压	5.302	0.092	1.777	2.547	0.003	1.804	8.801
合并糖尿病	5.211	0.094	2.046	2.547	0.011	1.182	9.240
TC	6.358	0.259	1.436	4.426	0.000	3.529	9.186
AT-Ⅲ	-0.275	0.109	0.082	-3.344	0.001	-0.438	-0.113
FIB	1.908	0.070	0.953	2.002	0.046	0.032	3.784



附图 AT-Ⅲ、FIB 的 ROC 曲线

表 4 NSTEMI-ACS 高危风险的多因素 Logistic 回归分析相关参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.124	0.069	14.636	0.000	1.239	1.110	1.383
高血压	1.440	0.581	6.253	0.012	4.222	1.365	13.054
合并糖尿病	1.324	0.595	5.007	0.004	4.908	3.855	9.847
AT-Ⅲ	-0.086	0.027	0.086	0.002	0.918	0.870	0.968
FIB	0.752	0.342	4.908	0.027	2.121	1.091	4.124

为自变量,以 GRACE 评分是否 <140 分为因变量,进行二类 Logistic 多因素回归分析,结果显示,对 NSTEMI-ACS 高危风险有预测价值的是年龄、高血压病史、糖尿病病史、AT-III 及 FIB ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

凝血-抗凝系统的失衡在 NSTEMI-ACS 血栓形成中扮演极其重要的角色。AT-III 是抗凝血酶中最重要的一种,其活性常被临床作为判断机体抗凝水平和血栓形成性疾病的实验室指标^[6]。近期 KOCH 等^[7]研究表明,AT-III 不仅抑制血栓形成,还对血管内皮细胞起到保护作用。

本研究表明,实验组 AT-III 活性低于对照组,这与 LOEFFEN 等^[8]研究结论一致。表明 NSTEMI-ACS 患者因血管内皮细胞破坏,局部释放 AT-III 减少,同时因损伤的内皮细胞激活内、外源性凝血途径,使凝血酶大量生成,消耗大量的 AT-III,使其水平降低。最新研究表明,对高危 NSTEMI-ACS 患者应首选介入治疗且能从中获益^[9],因此对 NSTEMI-ACS 的危险分层尤为重要。本实验发现高危 NSTEMI-ACS 患者血清 AT-III 水平降低,表明 AT-III 水平对 NSTEMI-ACS 患者的危险分层具有预测价值,其水平越低,患者院内死亡风险越大,预后也越差。国内外一些研究也证实 AT-III 水平是 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后发生脑卒中等并发症的独立危险因素^[10],其能评估急诊 PCI 术疗效及支架内血栓形成风险^[11],并指出是预测 NSTEMI-ACS 罪犯血管 PCI 术前 TIMI 血流受损的独立因素,通过测定 AT-III 活性能协助早期筛选 NSTEMI-ACS 高危人群^[12]。以上研究都未给出一个明确判断高危患者的界值,本研究通过 ROC 曲线分析显示,AT-III 水平对 NSTEMI-ACS 早期高危患者的诊断具有较高的准确性,对于 NSTEMI-ACS 危险分层具有独特的预测价值,最后进一步通过二分类 Logistic 多元回归分析证实 AT-III 水平是判断高危 NSTEMI-ACS 患者的预测因子。

FIB 在凝血酶的作用下转变为纤维蛋白单体继而交联为纤维蛋白,是冠状动脉内红色血栓的主要成分。本研究表明,实验组 FIB 水平高于对照组,与近期的研究一致。FIB 可沉积于血管壁并促进粥样斑块的形成与发展^[13],与全血黏度、血浆黏度、血沉及血小板聚集之间呈正相关。使血液处于高凝状态,促进血栓形成^[14],且被证实也是一种急性时相蛋白,参与不稳定斑块局部炎症过程^[15]。国内外大量研究证实,高 FIB

血症是急性心血管事件的独立预测因子之一,与冠状动脉病变程度密切相关^[16],与其发展及预后相关^[17]。本研究表明,AT-III 水平对 NSTEMI-ACS 患者的危险分层也具有预测价值。国外研究发现 FIB 浓度 <3.45 g/L 时,可预测 ACS 患者 PCI 术后心脏缺血事件的发生^[18],并证实高 FIB 水平是 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素^[19]。动态观察 FIB 水平变化可作为评价 ACS 患者血栓负荷及血运重建疗效的一项重要指标。FIB 水平对早期高危 NSTEMI-ACS 患者诊断是否存在 1 个界值呢? AT-III 水平对 NSTEMI-ACS 早期高危患者的诊断具有重要价值,再通过二类 Logistic 多元回归分析证实高 FIB 水平是判断 NSTEMI-ACS 高危患者的预测因素,这在 GRACE 评分的基础上又为临床医师对 NSTEMI-ACS 早期高危风险评估提供一项重要依据。

综上所述,血清 AT-III、FIB 水平可预测高危 NSTEMI-ACS 患者,结合 GRACE 评分能更加全面的指导临床医师对 NSTEMI-ACS 患者进行早期危险分层并采取正确的治疗决策,从而获得最佳治疗效果。

参 考 文 献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [2] FERNANDES L G, FILHO A F, SOUZA G O, et al. Decrease in antithrombin III and prothrombin serum levels contribute to coagulation disorders during leptospirosis[J]. Microbiology, 2016, 162(8): 1407-1421.
- [3] KOTZÉ R C, ARIËNS R A, DE LANGE Z, et al. CVD risk factors are related to plasma fibrin clot properties independent of total and or γ' fibrinogen concentration[J]. Thrombosis Research, 2014, 134(5): 963-969.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.
- [5] GOODMAN S G, HUANG W, YAN A T, 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.
- [6] MENG R, LI Z Y, JI X, et al. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113(5): 380-386.
- [7] KOCH M, ZERNECKE A. The hemostatic system as a regulator of inflammation in atherosclerosis[J]. IUBMB life, 2014, 66(11): 735-742.
- [8] LOEFFEN R, WINCKERS K, FORD I, et al. Associations between thrombin generation and the risk of cardiovascular disease in

- elderly patients: results from the PROSPER study[J]. *Journals of Gerontology*, 2014, 70(8): 982-988.
- [9] DAMMAN P, VAN'T HOF AW, TEN BERG J M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: comments from the dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3): 181-185.
- [10] 云霞, 武力勇, 吴明正, 等. 急性心肌梗死患者 PCI 术后并发急性脑梗死的发生率及其危险因素 [J]. *心脏杂志*, 2015, 13(2): 186-189.
- [11] SMID J, BRAUN-DULLAEUS R, GAWAZ M, et al. Platelet interactions as therapeutic targets for prevention of atherothrombosis[J]. *Future cardiology*, 2015, 5(3): 285-291.
- [12] 洪霞, 单培仁, 胡龙, 等. 抗凝血酶Ⅲ活性与急性冠脉综合征患者及术前 TIMI 血流的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(12): 831-834.
- [13] AHMADI-ABHARI S, LUBEN R N, WAREHAM N J, et al. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-norfolk study[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2013, 28(7): 541-550.
- [14] FENGER-ERIKSEN C, JENSEN T M, KRISTENSEN B S, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(5): 795-802.
- [15] 陈碧仪, 杨作成. 急性期反应蛋白与心血管疾病的关 系 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(14): 4005-4007.
- [16] DE LUCA G, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4): 458-463.
- [17] LUBRANO V, BALZAN S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease[J]. *World J Exp Med*, 2011, 5(1): 21-32.
- [18] ANG L, THANI K B, ILAPAKURTI M, et al. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after elopidogrel pre-treatment is associated with increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(1): 23-34.
- [19] LUPI A, SECCO G G, ROGNONI A, et al. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(4): 308-317.

(唐勇 编辑)