

• 论 著 •

FAR 与缺血性脑血管病患者神经功能缺损的相关性研究

曹亚军¹, 高修银^{2△}, 孙燕茹¹, 张胜男¹

徐州医科大学: 1. 研究生学院; 2. 公共卫生学院, 江苏徐州 221004

摘要:目的 探讨纤维蛋白原(FIB)与清蛋白(ALB)比值(FAR)和缺血性脑血管病(ICVD)患者神经功能缺损之间的关系。方法 选取 2019 年在徐州医科大学附属医院神经内科住院的 ICVD 患者 374 例作为研究对象,分为急性脑梗死(ACI)组 266 例,短暂性脑缺血发作(TIA)组 108 例。另选择同期体检健康者 120 例作为对照组。ICVD 患者入院时采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)对其神经功能缺损进行评估,根据 NIHSS 评分分为轻度组(0~15 分)271 例,中度组(16~30 分)58 例,重度组(31~42 分)45 例。比较所有研究对象和 3 组 ICVD 患者的 FAR 及 FIB、ALB 水平,分析 FAR 与 ICVD 患者 NIHSS 评分的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响患者神经功能的危险因素,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)评价 FAR 及 FIB、ALB 水平对 ICVD 患者神经功能缺损程度的预测价值。结果 ACI 组、TIA 组、对照组和不同神经功能缺损程度的患者之间 FAR 及 FIB、ALB 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,ICVD 患者 FAR 与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.617, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, FAR 是 ICVD 患者神经功能缺损的独立预测因子[OR=4.579(95%CI:1.253~7.673), $P<0.05$]。当 FAR 的最佳临界值为 0.07 时,其 AUC 为 0.822(95%CI:0.743~0.884),灵敏度为 80.39%,特异度为 81.08%。结论 ICVD 患者的 FAR 升高,其与患者神经功能缺损程度呈正相关,是影响患者神经功能的独立危险因素,及时调整患者的高凝及营养状态,可能有助于患者的神经功能恢复,改善患者预后。

关键词:缺血性脑血管病; 急性脑梗死; 短暂性脑缺血发作; 纤维蛋白原与清蛋白比值; 美国国立卫生院卒中量表评分

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.026

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2021)11-1395-04

文献标志码:A

Study on the correlation between FAR and neurological deficit in patients with ischemic cerebrovascular disease

CAO Yajun¹, GAO Xiuyin^{2△}, SUN Yanru¹, ZHANG Shengnan¹

1. Department of Graduate School; 2. Department of School of Public Health,

Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between fibrinogen (FIB) to albumin (ALB) ratio (FAR) and neurological deficits in patients with ischemic cerebrovascular disease (ICVD). **Methods** A total of 374 patients with ICVD who were hospitalized in the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University in 2019 were selected as the research objects, and they were divided into an acute cerebral infarction (ACI) group with 266 cases and a transient ischemic attack (TIA) group with 108 cases. In addition, 120 cases during physical examination during the same period were selected as control group. When ICVD patients were admitted to the hospital, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate their neurological deficits. According to the NIHSS scores, they were divided into mild group (0—15 points) 271 cases, moderate group (16—30 points) 58 cases, 45 cases in severe group (31—42 points). The FAR and the levels of FIB and ALB of 3 groups of study subjects and 3 groups of ICVD patients were compared, and the correlation between FAR and NIHSS scores of ICVD patients was analyzed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the neurological function of patients, the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and area under the curve (AUC) was used to evaluate the predictive value of FAR and the levels of FIB and ALB on the degree of neurological impairment in patients with ICVD. **Results** There were statistically significant differences in FAR, and the levels of FIB and ALB between ACI group, TIA group, control group and patients with different degrees of neurological deficit ($P<0.05$).

作者简介:曹亚军,男,医师,主要从事慢性病防治方面的研究。△ 通信作者, E-mail:460629860@qq.com。

本文引用格式:曹亚军,高修银,孙燕茹,等. FAR 与缺血性脑血管病患者神经功能缺损的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1395-1398.

05). Spearman correlation analysis showed that FAR and NIHSS score of ICVD patients were positively correlated ($r=0.617, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that FAR was an independent predictor of neurological deficits in ICVD patients [$OR=4.579(95\%CI:1.253-7.673), P<0.05$]. When the optimal critical value of FAR was 0.07, the AUC was 0.822($95\%CI:0.743-0.884$), the sensitivity was 80.39%, and the specificity was 81.08%. **Conclusion** The increase of FAR in patients with ICVD is positively correlated with the degree of neurological deficits. It is an independent risk factor affecting the neurological function of patients. Timely adjustment of the patient's hypercoagulability and nutritional status may help patients recover their neurological function and improve patients prognosis.

Key words: ischemic cerebrovascular disease; acute cerebral infarction; transient ischemic attack; fibrinogen to albumin ratio; National Institutes of Health Stroke Scale score

脑血管疾病是指由各种原因导致的脑部血管病变或者脑部血液供应障碍,脑组织缺血缺氧,进而出现局灶性神经系统症状和体征的一类临床综合征。本病高发病率、高病死率和高致残率给社会、家庭带来沉重的负担和痛苦^[1]。大量研究显示,患者纤维蛋白原(FIB)与清蛋白(ALB)比值(FAR)与冠状动脉^[2]、肿瘤相关性疾病^[3-6]的进展和救治后不良结局明显相关,但目前关于 FAR 与脑血管疾病相关性的研究报道甚少^[7]。为此,本研究通过探讨 FAR 与神经功能缺损之间的关系,为判断缺血性脑血管病(ICVD)患者病情严重程度提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年在徐州医科大学附属医院神经内科住院的 374 例 ICVD 患者作为研究对象,根据诊断将其分为急性脑梗死(ACI)组 266 例,短暂性脑缺血发作(TIA)组 108 例。另选择同期本院健康体检者 120 例作为对照组。纳入标准:(1)ACI 组患者均符合中华医学会 2018 年发布的急性缺血性脑

卒中指南诊断标准,CT 或 MRI 提示有责任梗死病灶;(2)TIA 组均符合 2009 年 6 月美国卒中协会在 Stroke 上发布的 TIA 新定义及诊断标准;(3)健康体检者既往无脑血管病史,头部 MRI 及颈动脉超声均未见异常。排除标准:(1)出血性脑血管病患者;(2)心源性脑梗死或其他原因引起的脑梗死患者;(3)伴有严重的心、肝、肾疾病患者;(4)有急性感染病史、血液系统疾病病史及自身免疫性相关疾病患者;(5)采血前使用过抗纤溶药物的患者;(6)半年内服用过糖皮质激素或免疫抑制剂的患者。详细记录所有研究对象既往高血压、糖尿病、吸烟、饮酒史、体质量指数(BMI)及影像学资料。ACI 组、TIA 组及对照组年龄、男性占比、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而 BMI 比较,差异有统计学意义,见表 1。ICVD 患者入院时采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS 评分)对其神经功能缺损评估,并根据 NIHSS 评分分为轻度组(0~15 分),中度组(16~30 分),重度组(31~42 分)。

表 1 ACI 组、TIA 组、对照组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	高血压史 [<i>n</i> (%)]	糖尿病史 [<i>n</i> (%)]	BMI [$M(P_{25},P_{75})$,kg/m ²]
ACI 组	266	60.16±10.21	134(50.37)	105(39.47)	57(21.43)	127(47.74)	148(55.64)	24.59(22.23,26.71)*
TIA 组	108	60.64±8.40	50(46.30)	38(35.19)	29(26.85)	55(50.93)	53(49.07)	23.95(22.34,25.39)*
对照组	120	60.58±4.85	55(45.83)	36(30.00)	34(28.33)	67(55.83)	68(56.67)	22.84(21.44,24.03)
<i>F/χ²/H</i>		0.163	0.924	3.278	2.636	2.179	1.648	27.252
<i>P</i>		0.850	0.630	0.194	0.268	0.336	0.439	<0.05

1.2 方法 所有研究对象均于体检当日或入院次日清晨采集空腹静脉血。采用凝固法,使用 Sysmex CS5100 全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 公司)检测所有研究对象 FIB 水平;采用免疫比浊法,使用 Roche cobas e 602 全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)检测所有研究对象 ALB、空腹血糖(FBG)、尿酸、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素-C、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.3 统计学处理 使用 SPSS26.0 统计软件对数据

进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析筛选影响神经功能缺损的危险因素,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)探讨危险因素对神经功能缺损程度的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 组、TIA 组、对照组 FAR 及 FIB、ALB 水平比较 ACI 组、TIA 组的 FAR 及 FIB 水平均高于对照组,而 ALB 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);ACI 组的 FAR 及 FIB 水平均高于 TIA 组,而 ALB 水平低于 TIA 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 ACI 组、TIA 组、对照组 FAR 及 FIB、ALB 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	FAR	FIB(g/L)	ALB(g/L)
ACI 组	266	0.071±0.030* [#]	3.001±0.907* [#]	42.944±4.473* [#]
TIA 组	108	0.064±0.011*	2.771±0.507*	43.292±3.414*
对照组	120	0.057±0.012	2.591±0.467	45.076±3.918
<i>F</i>		16.388	13.347	11.256
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较* $P<0.05$;与 TIA 组比较[#] $P<0.05$ 。

2.2 不同神经功能缺损程度患者 FAR 及 FIB、ALB 水平比较 重度组、中度组 FAR 及 FIB 水平均高于轻度组,ALB 水平低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度组 FAR 及 FIB 水平均高于中度组,ALB 水平低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同神经功能缺损程度患者 FAR 及 FIB、ALB 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	FAR	FIB(g/L)	ALB(g/L)
轻度组	271	0.061±0.013	2.663±0.527	43.650±3.890
中度组	58	0.073±0.121*	3.099±0.519*	42.385±3.841*
重度组	45	0.112±0.041* [#]	4.361±1.026* [#]	40.251±5.135* [#]
<i>F</i>		146.628	153.721	14.507
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

注:与轻度组比较* $P<0.05$;与中度组比较[#] $P<0.05$ 。

2.3 FAR 与 NIHSS 评分的相关性 采用 Spearman

相关分析 FAR 与 NIHSS 评分的相关性,结果显示,ICVD 患者 FAR 与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.617, P<0.05$),见图 1。

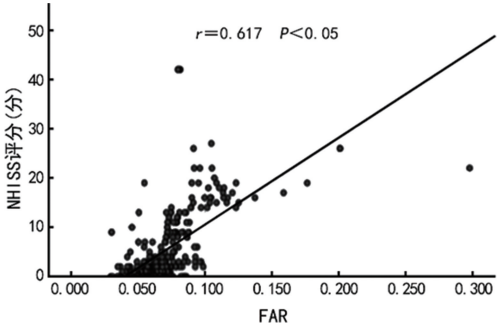


图 1 FAR 与 NIHSS 评分相关性散点图

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以 ICVD 患者 NIHSS 评分作为因变量,将单因素分析中有意义的因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FAR、FIB、ALB 是影响 ICVD 患者神经功能缺损的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 影响 ICVD 患者神经功能缺损的多因素 Logistic 回归分析						
变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
FAR	63.691	8.885	51.388	<0.05	4.579	1.253~7.673
FIB	1.554	0.223	48.719	<0.05	4.732	3.058~7.321
ALB	-0.142	1.371	12.203	<0.05	0.867	0.814~0.924

2.5 FAR 及 FIB、ALB 水平对 ICVD 患者神经功能缺损的预测价值 采用 ROC 曲线评估 FAR 及 FIB、ALB 水平对 ICVD 患者中、重度神经功能缺损的预测价值,结果显示,当 FAR 的最佳临界值为 0.07 时,其 AUC,为 0.822(95%*CI*:0.743~0.884),灵敏度为 80.39%,特异度为 81.08%,可见 FIB、ALB 联合检测对 ICVD 患者中、重度神经功能缺损程度的预测价值优于 FIB、ALB 单独检测,见表 5。

表 5 FAR、FIB、ALB 预测 ICVD 患者神经功能缺损的 ROC 曲线参数						
项目	AUC(95% <i>CI</i>)	标准误	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
FAR	0.822(0.743~0.884)	0.04	>0.070	80.39	81.08	0.614 7
FIB	0.804(0.723~0.869)	0.04	>3.040 g/L	80.39	75.68	0.560 7
ALB	0.615(0.524~0.701)	0.05	<41.000 g/L	49.02	70.27	0.192 9

3 讨 论

ICVD 的主要病理基础是动脉粥样硬化^[8],而动脉粥样硬化发病机制较为复杂,既往有研究认为,炎症因子在动脉粥样硬化斑块的形成和发生发展中起非常重要的作用^[9],如何科学有效地评估、检测其病情发展程度,对保障患者生命安全、预后具有重大意义。

FIB 和 ALB 参与脑梗死发生发展过程的机制可能如下:(1)FIB 由肝脏中合成,不仅是一种凝血因

子,可被凝血酶和因子 X III a 作用后转变为纤维蛋白,参与凝血途径,还是一种急性时相反应蛋白,在炎症反应中发挥重要作用^[10]。FIB 可以增加血黏度和外周血管阻力,促进血栓形成。FIB 大量沉积还可以改变血管内皮通透性,促进低密度脂蛋白在内皮下聚集并氧化修饰,从而进一步刺激血管平滑肌细胞增殖并向内膜迁移,最终导致粥样斑块形成^[11]。胡波等^[12]研究显示,脑梗死患者 FIB 水平越高,病情越重,预后越差。崔雪琼等^[13]研究发现,轻、中、重度神经功能缺

损患者 FIB 水平依次升高, FIB 水平与其呈正相关, 可以客观反映脑梗死的严重程度。(2) ALB 可以高效清除体内自由基, 而自由基是促进动脉粥样硬化的重要因素^[14]。另外 ALB 还具有抗凝作用, 肝素具有带负电荷的硫酸基团, 能与抗凝血酶Ⅲ的正电基团结合, 增强其抗凝作用, 血清 ALB 结构与肝素类似, 也具有大量负电荷, 具有肝素样活性。血清 ALB 水平降低, 脑卒中及心血管疾病的发生率增加^[15]。

FAR 作为一个新的炎症指标, 越来越受到人们的关注。赵一品等^[2]研究发现, FAR 与冠状动脉病变程度呈正相关。也有研究显示, FAR 与肿瘤患者的预后明显相关^[16-18], 其结合了炎症、凝血、营养等几方面因素, 能综合反映患者的病情严重程度及预后情况, 一直是近年来的研究热点。本研究显示, 不同神经功能缺损程度患者之间 FAR 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), FAR 是 ICVD 患者神经功能缺损的独立预测因子。FAR 通过采集静脉血检测即可获得, 方便快捷, 是一个快速易得的复合指标, 可以更好更全面地为临床服务, 为患者机体内环境及预后提供评估意见, 为医生调整治疗方案提供参考。临床上可以通过 FAR 筛选出 ICVD 患者的高危人群, 早期全面地评估其神经功能缺损程度, 及时调整治疗方案, 尽可能改善患者预后, 提高患者生活质量。

目前, 已有相关研究表明, 当患者的 FAR 出现异常时, 针对性地采取抗凝治疗^[19], 调整患者的饮食结构, 辅以静脉补充蛋白等治疗, 可以改善患者的高凝及营养状态, 可延长患者的生存时间, 改善患者预后。由于本研究是一个单中心的回顾性研究, 样本量较少, 并且只评估了患者入院时的神经功能, 未研究其神经功能恢复情况, 因此需要进一步进行大样本的前瞻性研究证实结果的客观性。

综上所述, FAR 是影响 ICVD 患者神经功能的独立危险因素, 当 FAR 异常时, 应及时调整患者的高凝及营养状态, 可能有助于患者的神经功能恢复, 改善患者预后。

参考文献

[1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.

[2] 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.

[3] WU MH, PAN YC, JIA Z F, et al. Preoperative plasma fibrinogen and serum albumin score is an independent prognostic factor for resectable stage II-III gastric cancer[J]. Dis Markers, 2019, 30(2): 845-855.

[4] TANG M J, DING S B, HU W Y. Fibrinogen and albumin score changes during preoperative treatment can predict prognosis in patients with locally advanced rectal cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2019, 13(11): 1155-1162.

[5] FENG J F, WANG L, JIANG Y H, et al. A novel prognostic index in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: fibrinogen/prealbumin ratio[J]. Rev Invest Clin, 2020, 72(1): 46-54.

[6] SUN F, TAN Y A, GAO Q F, et al. Circulating fibrinogen to pre-albumin ratio is a promising biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(1): e22635.

[7] 滕旭升, 傅亚明, 盛孝燕. AFR 和 FPR 与急性缺血性脑卒中患者临床预后的关系[J]. 浙江医学, 2019, 41(8): 802-805.

[8] HØSTMARK A T, TOMTEN S E. Serum albumin and self-reported prevalence of stroke: a population-based, cross-sectional study[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2006, 13(1): 87-90.

[9] LINDSBERG P J, GRAU A J. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(10): 2518-2532.

[10] VAN DIJK A C, DONKEL S J, ZADI T, et al. Association between fibrinogen and fibrinogen γ' and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: plaque-at-risk study[J]. Thromb Res, 2019, 177(5): 130-135.

[11] 张良峰, 孟庆利. 血清总蛋白、白蛋白及纤维蛋白原水平与颈动脉粥样硬化程度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16): 4655-4656.

[12] 胡波, 王道义. 同型半胱氨酸、纤维蛋白原与脑梗死及其预后的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 55-56.

[13] 崔雪琼, 李梦檀, 丁娜娜. 血清同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原在急性脑梗死诊断及病情严重程度评估中的应用[J]. 实用医技杂志, 2020, 27(3): 303-305.

[14] LEPEDDA A J, ZINELLU A, NIEDDU G, et al. Human serum albumin Cys34 oxidative modifications following infiltration in the carotid atherosclerotic plaque[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 7(1): 53-59.

[15] 王康琪, 吴小燕, 高原. 低白蛋白血症对老年急性重症脑梗死患者神经功能及短期预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(23): 5854-5856.

[16] 李锐, 宋世博, 李强, 等. 术前纤维蛋白原与白蛋白比值对胆囊癌患者预后的影响[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(2): 142-145.

[17] 樊宁波, 陈冬妮, 温浙盛, 等. 术前血浆白蛋白与纤维蛋白原比值对食管鳞癌根治术后生存的预测价值[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(6): 563-569.

[18] 李然天, 孙紫千, 王红兵. 纤维蛋白原与白蛋白比值对中晚期非小细胞肺癌预后作用的研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(3): 237-241.

[19] JÖNSSON R A, LINDGREN A, DEINUM J, et al. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI-1 and TAFI in advanced carotid plaque[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(4): 758-769.