

纤维蛋白原白蛋白比值临床应用进展

王 潘, 马香萍*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月23日; 录用日期: 2024年2月16日; 发布日期: 2024年2月23日

摘 要

纤维蛋白原白蛋白比值(Fibrinogen to albumin ratio, FAR)是一种新型炎症指标, 与心血管、肿瘤、多种炎症相关疾病的严重程度及预后相关。本文拟对纤维蛋白原白蛋白比值的临床应用进展做一回顾整理, 以期更好地指引临床应用方向。本文选取PubMed、Web of Science和中国知网、万方、SSCI等数据库, 以“Fibrinogen to albumin ratio”“Fibrinogen”“Albumin”“Inflammation”“Humans”等英文关键词, “纤维蛋白原白蛋白比值”“纤维蛋白原”“白蛋白”“炎症”“临床研究”等中文关键词进行检索。

关键词

纤维蛋白原, 白蛋白, 炎症

Clinical Research Progress of Fibrinogen to Albumin Ratio

Pan Wang, Xiangping Ma*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 23rd, 2024; accepted: Feb. 16th, 2024; published: Feb. 23rd, 2024

Abstract

Fibrinogen to albumin ratio (FAR) is a new inflammatory marker related to the severity and prognosis of cardiovascular diseases, tumor and various inflammatory-related diseases. This paper intends to review and sort out the clinical application results of FAR in order to find the direction of clinical application. A systematic literature search was undertaken using PubMed, Web of Science and CNKI, Wanfang and SSCI till November 2023. We utilised a combination of keywords, including

*通讯作者。

“Fibrinogen-to-albumin ratio”, “Inflammation”, “Fibrinogen”, “Albumin”, “Humans”, and “Clinical research”.

Keywords

Fibrinogen, Albumins, Inflammation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)是由肝细胞合成的血浆糖蛋白, 类似于C反应蛋白, 在炎症及应激反应期间升高。现如今, 对纤维蛋白原的认识早已超越了传统意义上的凝血参数, 而被公认为一种急性期反应性蛋白, 可作为评估微炎症的现成指标[1]。纤维蛋白原可以通过巨噬细胞刺激白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达, 并激活巨噬细胞粘附, 在炎症过程中起关键作用。近年来研究将其与炎症性疾病的病情严重程度评估联系起来, 这与危重病人的死亡率增加有关。白蛋白(albumin, ALB)也在肝脏中合成, 是血浆中含量最丰富的蛋白质。低白蛋白水平易引发炎症反应, 而炎症状态的存在同样也会致使低蛋白血症。白蛋白通过调节炎症细胞之间的信号通路来抑制促炎细胞因子和补体因子的分泌, 具有抗炎作用。之前白蛋白水平通常用于营养状况的评估, 近期研究发现低蛋白血症与众多疾病中患者的预后相关, 很大程度上归因于系统性炎症, 而非营养不良[2]。相较于摄入不足, 对更广大的健康群体而言, 低蛋白血症更多地反映了疾病或创伤相关炎症引起的生理应激程度。而先前存在的炎症是干扰医疗和手术治疗成功的一个重要因素, 在危重疾病中, 血清白蛋白水平自发上升或下降, 以及随之而来的体重增加或减轻, 是疾病好转或恶化的宝贵指标。白蛋白通过对炎症和氧化应激的调制效应发挥作用, 参与急性和慢性炎症过程, 如在长期ALB治疗及其剂量对血浆白细胞介素6水平(IL-6)的影响的研究中, 发现大剂量补充ALB后IL-6水平明显降低[3]。FIB和ALB已被广泛用于系统性炎症的病情评估, 而FAR囊括了这两个指标, 2020年被Acharya等人提出并报告, 后应用方向逐步从心血管方面转向多种炎症相关疾病。其临床应用逐渐获得推崇的理由在于: 首先, FAR由FIB除以ALB得来, 有助于我们同时观察两者变动, 并且由于纤维蛋白原和白蛋白分别与炎症反应呈正向和负向关系, 因此与纤维蛋白原或白蛋白单独应用相比, 它们的比值应与炎症的相关性更大、更敏感。其次, 区别于急性疾病, 作为相互作用的结果, 高纤维蛋白原与白蛋白比可以表明存在慢性炎症负荷[4]。同时, FAR与机体炎症、免疫、营养状况均息息相关, 具备潜在临床应用价值。鉴于该指标已经用于部分炎症相关性疾病的基础炎症水平评估, 进而判断其严重程度、预后等, 本文拟对其临床应用成果做一回顾整理。

2. FAR与心脑血管疾病

纤维蛋白原参与凝血过程, 影响血液黏度、血流动力学及内皮细胞功能, 与血栓形成密切相关, 基线血浆纤维蛋白原水平可以预测普通人群的心血管事件。根据FSC, 纤维蛋白原水平长期增加100 mg/dl, 其心血管疾病风险大致增加一倍[5]。而白蛋白在细胞外抗炎、抗氧化防御中起着至关重要的作用, 并可能阻止心血管疾病和高血压的进展。Prenner等人研究表明, 低血清白蛋白与心肌纤维化增加和不良血流动力学有关, 并且是充血性心力衰竭的预后标志物, 他们报告说, 这种关联背后最有可能的机制之一是

炎症[6]。Erdoğan 等研究探讨并证实了 FAR 和心血管疾病之间的关系, 表明 FAR 可以预测 SYNTAX 评分, 并评估心血管疾病的严重程度和预后[7]。Acharya 等研究证实高 FAR 值与缺血性脑卒中发生率独立相关[8]。更有趣的是, 炎症会造成血脑屏障破坏, 进而致使脑卒中的出血性转化。在之前的一项研究中, 卒中后出血性转化患者的 FAR 水平高于非出血性转化的患者。说明当免疫系统参与进脑卒中的出凝血过程时, 卒中引起的免疫抑制可以保护我们的身体免受过度的炎症反应, 但会增加并发感染的风险, 并影响卒中患者的预后, 提示 FAR 可以帮助临床医生对卒中患者的出血性转化风险做出初步判断[9]。

3. FAR 与肿瘤

炎症是癌症的基本特征之一, 许多临床研究和实验证据都令人信服地支持了炎症是肿瘤进展的重要组成部分这一概念。目前, 人们普遍认为, 炎症反应和癌症发展之间存在交叉对话, 炎症影响着肿瘤发生发展的每一步, 从开始到肿瘤浸润, 一直到转移进展, 肿瘤细胞分泌的生长因子和趋化因子调控着炎症环境进而造就了全身炎症反应。大量数据显示, 癌症的预后不仅受到肿瘤相关因素的影响, 还受到宿主相关因素的影响, 特别是系统性炎症反应, 这通常反映在各种生化或血液学标志物上。术前、术后炎症标志物可以预测肿瘤的预后, 这些标志物可以指导临床医生进行疾病的治疗和随访。纤维蛋白原可以直接参与肿瘤血管生成、增殖和分布, 血浆纤维蛋白原水平可以预测各种癌症的预后不佳。白蛋白能通过调节 α -胎蛋白或对其生长控制激酶的作用, 抑制肿瘤进展, 稳定 DNA 复制, 加强免疫效应。白蛋白还可在炎症及肿瘤周围自然积聚, 增强信号传递。治疗前白蛋白的预后价值在各种人类恶性肿瘤中都有所报道, 包括肾细胞癌, 头颈癌, 非小细胞肺癌, 卵巢癌, 和贲门腺癌等。而将纤维蛋白原与白蛋白结合能更好地反应肿瘤的炎症过程。据报道, FAR 是评估食管鳞状细胞癌预后的一种新型血液工具[10]。Hwang 等人对 793 名乳腺癌患者进行了研究, 发现在 3~4 期、肿瘤大小 > 2 cm、淋巴结转移阳性的患者中, FAR 明显较高, 表明 FAR 是比纤维蛋白原和白蛋白更强的预后指标[11]。Liu 等人认为, 高 FAR 与肾癌患者总体生存率下降密切相关[12]。

4. FAR 与睡眠障碍

早有研究表明, 在一定程度上血纤维蛋白原、TNF- α 水平可以反映阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者的睡眠障碍情况[13]。OSA 睡眠监测参数(呼吸紊乱指数(respiratory disturbance index RDI), 氧合指数)与入院后第二日晨起测定的血浆纤维蛋白原水平相关, 提示 OSA 的严重程度和纤维蛋白原水平之间具有正相关。而经鼻连续正压通气(CPAP)治疗 OSA 会减弱晨间血浆纤维蛋白原水平和全血粘度, 从而降低随后心血管疾病的发病率和死亡风险[14]。Jahn 等研究亦表明, OSA 与纤维蛋白原具有一定的联系, RDI 大于 5 次/h 时, 纤维蛋白原、CRP 均升高; 与纤维蛋白原正常者相比, 纤维蛋白原升高者 RDI 较高[15]。Shamsuzzaman 等研究发现没有合并症的 OSA 患者的血浆纤维蛋白原水平升高, 重度 OSA 患者的纤维蛋白原水平明显比病情控制的 OSA 患者及轻度 OSA 患者高[16]。因慢性系统性炎症是 OSA 的基础特征之一, 逐渐将 FAR 与 OSA 严重程度相结合用于病情评估。Hizli 等研究发现中度至重度睡眠呼吸暂停患者 FAR 显著高于对照组, 因此得出结论: 较高 FAR、C 反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)可以预测中重度睡眠呼吸暂停[17]。

5. FAR 与呼吸道疾病

作为反映疾病基础炎症水平的重要指标, FAR 也被应用于呼吸道疾病严重程度的评估。通过荟萃分析, 白蛋白治疗已被证明可以改善 ARDS 患者的氧合。2020 年美国食品药品监督管理局将纤维蛋白原(FIB)认定为评估 COPD 严重程度的生物指标, 并且可以用于慢阻肺药品的研发。FAR 和 CAR 可用于社区获

得性肺炎严重程度的评估[18]。新冠疫情期间, 研究发现 COVID-19 病毒入侵引起的细胞因子风暴可能导致 FAR 的增加。CAR 是新冠肺炎严重程度和死亡率的良好预测因素, FAR 是新冠肺炎死亡率的令人满意的预测指标[19]。一项纳入 400 例新冠肺炎患者的研究显示, 死亡并转到 ICU 患者的 FAR 明显增高, 特别是弥漫性磨玻璃样阴影患者的 FAR 增高更为明显[20]。对于重症患者而言, 入院时 FAR 是重症医学科 COVID-19 患者住院死亡率的独立预测因素[21]。

6. FAR 与其他疾病

研究表明, FAR 与造影剂相关性肾病和造影后急性肾损伤相关。其中, 血清纤维蛋白原水平与造影剂相关性肾病的发生密切相关, 而白蛋白对肾功能有保护作用。Zou 等认为, 在评估终末期肾病患者的预后时, FAR 可以作为关键指标, 为腹膜透析全因死亡率和心血管疾病死亡率提供预测计划[22]。另外, 因 FAR 既能反映机体基础炎症、免疫状态, 又能评估机体的营养状况, 已用于炎症性肠病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮及其他自身免疫性疾病严重程度的评估[23] [24] [25] [26]。

综上所述, FAR, 作为一种易于计算且廉价的指标, 具有非侵入和可重复的特点, 是复合指标临床应用的探索成果。但其更多的临床应用价值, 仍需要通过大样本的临床验证进一步确认。相信随着医学技术的不断发展, FAR 在未来的医学实践中将会得到更加广泛的认识与应用。

参考文献

- [1] Zhang, J., Ding, Y., Wang, W., *et al.* (2020) Combining the Fibrinogen/Albumin Ratio and Systemic Inflammation Response Index Predicts Survival in Resectable Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, **2020**, Article ID: 3207345. <https://doi.org/10.1155/2020/3207345>
- [2] Kaysen, G.A. (2003) Serum Albumin Concentration in Dialysis Patients: Why Does It Remain Resistant to Therapy? *Kidney International Supplements*, **64**, S92-S98. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.64.s87.14.x>
- [3] Fernández, J., Angeli, P., Trebicka, J., *et al.* (2020) Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 963-973. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.055>
- [4] Kayapinar, O., Ozde, C. and Kaya, A. (2019) Relationship between the Reciprocal Change in Inflammation-Related Biomarkers (Fibrinogen-to-Albumin and HsCRP-to-Albumin Ratios) and the Presence and Severity of Coronary Slow Flow. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **25**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/1076029619835383>
- [5] Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh, J., Lewington, S., *et al.* (2005) Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *JAMA*, **294**, 1799-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.294.14.1799>
- [6] Prenner, S.B., Pillutla, R., Yenigalla, S., *et al.* (2020) Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014716. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014716>
- [7] Erdoğan, G., Arslan, U., Yenercağ, M., *et al.* (2021) Relationship between the Fibrinogen-to-Albumin Ratio and SYNTAX Score in Patients with Non-St-Elevation Myocardial Infarction. *Revista de Investigación Clínica*, **73**, 182-189. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000534>
- [8] Acharya, P., Jakobleff, W.A., Forest, S.J., *et al.* (2020) Fibrinogen Albumin Ratio and Ischemic Stroke during Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO JOURNAL*, **66**, 277-282. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000000992>
- [9] Ruan, Y., Yuan, C., Liu, Y., *et al.* (2021) High Fibrinogen-to-Albumin Ratio Is Associated with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients. *Brain and Behavior*, **11**, e01855. <https://doi.org/10.1002/brb3.1855>
- [10] Tan, Z., Zhang, M., Han, Q., *et al.* (2017) A Novel Blood Tool of Cancer Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The Fibrinogen/Albumin Ratio. *Cancer*, **8**, 1025-1029. <https://doi.org/10.7150/jca.16491>
- [11] Hwang, K.T., Chung, J.K., Roh, E.Y., *et al.* (2017) Prognostic Influence of Preoperative Fibrinogen to Albumin Ratio for Breast Cancer. *Breast Cancer*, **20**, 254-263. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.3.254>
- [12] Liu, J., Gan, Y., Song, H., *et al.* (2020) The Predictive Value of the Preoperative Fibrinogen-Albumin Ratio on the Postoperative Prognosis of Renal Cell Carcinoma. *Translational Andrology and Urology*, **9**, 1053-1061. <https://doi.org/10.21037/tau-19-873>

- [13] 樊蕴辉, 李立群, 戈艳蕾, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血纤维蛋白原及肿瘤坏死因子- α 水平与呼吸暂停低通气指数相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2118-2119.
- [14] Chin, K., Ohi, M., Kita, H., *et al.* (1996) Effects of NCPAP Therapy on Fibrinogen Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **153**, 1972-1976. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665063>
- [15] Jahn, C., Gouveris, H. and Matthias, C. (2016) Systemic Inflammation in Patients with Compromised Upper Airway Anatomy and Primary Snoring or Mild Obstructive Sleep Apnea. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **273**, 3429-3433. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4103-5>
- [16] Shamsuzzaman, A., Amin, R.S., Calvin, A.D., *et al.* (2014) Severity of Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Elevated Plasma Fibrinogen in Otherwise Healthy Patients. *Sleep and Breathing*, **18**, 761-766. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0938-4>
- [17] Hizli, O., Cayir, S., Coluk, Y., *et al.* (2021) the Novel Indicators of Moderate to Severe Sleep Apnea: Fibrinogen to Albumin Ratio vs. CRP to Albumin Ratio. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **278**, 851-855. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05770-5>
- [18] Luo, B., Sun, M., Huo, X., *et al.* (2021) Two New Inflammatory Markers Related to the CURB-65 Score for Disease Severity in Patients with Community-Acquired Pneumonia: The Hypersensitive C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Fibrinogen to Albumin Ratio. *Open Life Sciences*, **16**, 84-91. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0011>
- [19] Rathore, S.S., Oberoi, S., Iqbal, K., *et al.* (2022) Prognostic Value of Novel Serum Biomarkers, Including C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Fibrinogen to Albumin Ratio, in COVID-19 Disease: A Meta-Analysis. *Reviews in Medical Virology*, **32**, e2390. <https://doi.org/10.1002/rmv.2390>
- [20] Kuluöztürk, M., Deveci, F., Turgut, T., *et al.* (2021) The Glasgow Prognostic Score and Fibrinogen to Albumin Ratio as Prognostic Factors in Hospitalized Patients with COVID-19. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **15**, 1061-1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1923483>
- [21] Afşin, A., Tibilli, H., Hoşoğlu, Y., *et al.* (2021) Fibrinogen-to-Albumin Ratio Predicts Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Advances in Respiratory Medicine*, **89**, 557-564. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0098>
- [22] Zou, Y., Zhu, Z., Zhou, J., *et al.* (2020) Fibrinogen/Albumin Ratio: A More Powerful Prognostic Index for Patients with End-Stage Renal Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13266. <https://doi.org/10.1111/eci.13266>
- [23] 胡嘉铭, 季梦遥, 田山, 等. 纤维蛋白原/前白蛋白、纤维蛋白原/白蛋白对炎症性肠病活动度诊断价值分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(2): 172-176.
- [24] Yang, W.M., Zhang, W.H., Ying, H.Q., *et al.* (2018) Two New Inflammatory Markers Associated with Disease Activity Score-28 in Patients with Rheumatoid Arthritis: Albumin to Fibrinogen Ratio and C-Reactive Protein to Albumin Ratio. *International Immunopharmacology*, **62**, 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.007>
- [25] Liu, M., Huang, Y., Huang, Z., *et al.* (2020) the Role of Fibrinogen to Albumin Ratio in Ankylosing Spondylitis: Correlation with Disease Activity. *Clinica Chimica Acta*, **505**, 136-140. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.02.029>
- [26] Du, J., Shao, Y., Song, Y., *et al.* (2023) Fibrinogen-to-Albumin Ratio Percentage: An Independent Predictor of Disease Severity and Prognosis in Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1083752. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1083752>