

冠心病

血清 FGF21、CHOP 水平与急性冠状动脉综合征
及临床预后之间的相关性*钱少环¹ 李妙男¹ 姚卓亚¹ 张维¹ 闵生萍² 王洪巨¹

【摘要】 目的:探讨血浆成纤维生长因子 21(FGF21)、内质网应激标志蛋白 CHOP 水平与急性冠状动脉综合征(ACS)及其临床预后之间的关系。方法:纳入 2018 年 10 月—2019 年 7 月就诊的 400 例患者,根据临床表现及冠状动脉(冠脉)造影结果分为 ACS 组(304 例)和对照组(96 例)。检测患者术前血浆 FGF21、CHOP 水平,对 ACS 组患者进行平均 15 个月的随访,其中失访 12 例。根据主要不良心脑血管事件(MACCE)的发生情况,将 ACS 组进一步分为 MACCE 组(38 例)和非 MACCE 组(254 例),分析 ACS 患者发生 MACCE 的危险因素。依据 ACS 患者 FGF21 测得数值的中位数 361.98 pg/mL,将 ACS 组分为 FGF21 \geq 361.98 pg/mL 组(152 例)和 FGF21<361.98 pg/mL 组(152 例),利用 Kaplan-Meier 法绘制累计终点事件发生曲线。结果:ACS 组患者血浆 FGF21、CHOP 水平明显高于对照组($P<0.05$),且血浆 FGF21 水平与 CHOP 水平呈正相关($r=0.580, P<0.05$),但 FGF21、CHOP 水平与糖尿病及高血压无明显相关性。对 ACS 组患者随访平均 15 个月后,发现 MACCE 组患者血浆 FGF21、CHOP 水平明显高于非 MACCE 组($P<0.05$)。Cox 回归分析显示血浆 FGF21($HR:1.022, 95\%CI:1.014\sim1.031, P<0.001$)、肌钙蛋白 I($HR:1.028, 95\%CI:1.003\sim1.052, P=0.025$)、糖尿病史($HR:2.542, 95\%CI:1.274\sim5.070, P=0.008$)和 Gensini 评分($HR:1.007, 95\%CI:1.000\sim1.014, P=0.038$)是 ACS 患者 MACCE 发生的危险因素;FGF21 \geq 361.98 pg/mL 组中患者发生终点事件的平均时间早于 FGF21<361.98 pg/mL 组。结论:ACS 患者血浆 FGF21 和 CHOP 水平明显上升;血浆 FGF21 水平是 ACS 患者发生远期 MACCE 的独立危险因素,对 ACS 患者发生远期 MACCE 有一定预测价值。

【关键词】 急性冠状动脉综合征;成纤维生长因子 21;内质网应激;预后

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.007

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

Correlation between serum FGF21, CHOP levels, and acute coronary syndrome and its clinical prognosis

QIAN Shaohuan¹ LI Miaonan¹ YAO Zhuoya¹ ZHANG Wei¹
MIN Shengping² WANG Hongju¹

(¹Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China; ²Anhui Clinical and Preclinical Key Laboratory of Respiratory Disease)
Corresponding author: WANG Hongju, E-mail: hongjuwang1@sina.com

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81970313);512 人才培育计划(No:by51201317、by51201105);安徽省教育厅自然科学研究重点项目(No:KJ2018A0219)

¹蚌埠医学院第一附属医院心血管内科(安徽蚌埠,233004)

²呼吸系病临床基础安徽省重点实验室

通信作者:王洪巨, E-mail: hongjuwang1@sina.com

引用本文:钱少环,李妙男,姚卓亚,等.血清 FGF21、CHOP 水平与急性冠状动脉综合征及临床预后之间的相关性[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):790-795. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.007.

- [13] Zhu S, Liu M, Bennett S, et al. The molecular structure and role of CCL2 (MCP-1) and C-C chemokine receptor CCR2 in skeletal biology and diseases[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(10): 7211-7222.
- [14] He X, Li DR, Cui C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4): 804-808.
- [15] Li M, Chen Y, Zhang Y, et al. Correlation between monocyte chemoattractant protein-1/chemokine (C-C motif) ligand 2 and coronary plaque characteristics [J]. Exp Biol Med, 2020, 245: 1335-1343.
- [16] Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1[J]. Curr Opin Hematol, 2018, 25(1): 44-51.
- [17] 葛冰磊, 俞善春, 金纪伟. 急性缺血性脑卒中患者血清 Hcy、GAL3、MCP-1 表达及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 893-897.

(收稿日期:2022-07-06)

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum fibroblast growth factor 21(FGF21), endoplasmic reticulum stress marker protein CHOP levels, and acute coronary syndrome(ACS) and its clinical prognosis. **Methods:** A total of 400 patients who were admitted to our hospital from October 2018 to July 2019 were enrolled. According to clinical manifestations and coronary angiography results, they were divided into the ACS group($n=304$) and the control group($n=96$). The preoperative serum FGF21 and CHOP levels were measured. Patients in the ACS group were followed up for an average of 15 months. Among them, 12 patients were lost to follow-up. According to the occurrence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events(MACCE), patients in the ACS group were divided into the MACCE group($n=38$) and non-MACCE group($n=254$), and the risk factors of MACCE were analyzed. According to the median value of FGF21 measured in ACS patients, subjects in ACS group were divided into FGF21 ≥ 361.98 pg/mL group($n=152$) and FGF21 < 361.98 pg/mL group($n=152$), Kaplan-Meier method was used to draw the cumulative end-point event occurrence curves. **Results:** The serum FGF21 and CHOP levels in the ACS group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$), and the serum FGF21 level was positively correlated with the CHOP level($r=0.580$, $P < 0.05$). However, there was no significant relationship between diabetes or hypertension and FGF21 or CHOP levels. After an average of 15 months follow-up in the ACS group, serum FGF21 and CHOP levels in the MACCE group were significantly higher than those in the non-MACCE group($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that plasma FGF21($HR: 1.022$, 95% $CI: 1.014 - 1.031$, $P < 0.001$), cTnI($HR: 1.028$, 95% $CI: 1.003 - 1.052$, $P = 0.025$), diabetes history($HR: 2.542$, 95% $CI: 1.274 - 5.070$, $P = 0.008$), and Gensini score($HR: 1.007$, 95% $CI: 1.000 - 1.014$, $P = 0.038$) were risk factors for MACCE in ACS patients; the average time of endpoint events in the FGF21 ≥ 361.98 pg/mL group was earlier than that in the FGF21 < 361.98 pg/mL. **Conclusion:** Serum FGF21 and CHOP levels are significantly increased in patients with ACS; Serum FGF21 level is an independent risk factor for the occurrence of long-term MACCE and has a certain predictive value for the occurrence of long-term MACCE in ACS patients.

Key words acute coronary syndrome; fibroblast growth factor 21; endoplasmic reticulum stress; prognosis

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是临床上致死率较高的一类心脏急症,其发病率逐年攀升,严重危及人类的生命健康^[1-2]。确定有效的血浆标志物及预后指标对 ACS 患者的早期发现、临床治疗及预后判断有重要指导意义。成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是近年来新发现的一种多功能蛋白质,有控制葡萄糖和脂质稳态功能,可通过改善代谢延缓 ACS 的发生与发展^[3-5]。新的动物研究表明,FGF21 在抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)方面亦起着重要作用^[6]。ERS 是近年来的研究热点,可致大量未折叠蛋白的积聚,启动未折叠蛋白反应(unstable angina pectoris, URP)从而促进炎症反应,引起细胞凋亡^[7-8]。越来越多研究表明 ERS 参与心血管疾病的发生与发展,ERS 标志蛋白 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/EBP homologous protein, CHOP)是执行凋亡的关键蛋白,抑制 CHOP 的表达对心血管疾病有一定治疗潜能^[9]。FGF21 作为改善代谢及抑制 ERS 的新靶点可能成为冠心病诊疗的新突破,但其在 ACS 患者中的血浆表达水平尚有争议。目前,血浆 CHOP 水平的表达在 ACS 方面临床研究较少,且 FGF21 与 CHOP 相关性研究局限于动物实验,临床研究少见报道。本研究旨在分析血浆 FGF21、CHOP 水平与 ACS 及其临床预后之间的关系,进一步揭示 FGF21 与 CHOP 之间的相关性,以对 ACS 的早期发现、治疗及预后判

断提供新的参考依据。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2018 年 10 月—2019 年 7 月于我院行冠状动脉(冠脉)造影检查的患者 400 例,包括造影结果正常者 96 例(对照组)及确诊为 ACS 者 304 例(ACS 组),年龄(62.43 ± 10.53)岁,其中男 238 例,女 162 例。ACS 诊断标准:结合患者临床表现、心电图、实验室检查及冠脉造影结果,依据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[10] 确诊。排除标准:严重肝肾功能受损、重症感染、急性脑血管疾病、血液系统疾病、重症心肌炎、恶性肿瘤及临床资料收集不全者。

根据随访主要不良心脑血管事件(MACCE)的发生情况,将 ACS 组进一步分为 MACCE 组(38 例)和非 MACCE 组(254 例);依据 ACS 组患者 FGF21 测得数值的中位数 361.98 pg/mL,将 ACS 组分为 FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 组(152 例)和 FGF21 < 361.98 pg/mL 组(152 例)。本研究方案经蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 仔细询问病史,收集并记录所有受试者关于年龄、性别、家族史、吸烟史、是否合并糖尿病及高血压等基础信息。所有受试者入院后均完善血常规、生化常规、心肌损伤标志物及心电图等检查,记录其血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、血脂、肌钙蛋白 I(cTnI)等各项实验室指标。

1.2.2 标本采集 400 例受试者均于术前采集空腹肘静脉血样 5 mL,加入肝素抗凝管中,3500×g 离心 10 min,留取上清于-80℃低温冰箱保存待用。待所有受试者血样收集完毕后,应用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验分别检测血浆 FGF21 及 CHOP 水平,所有试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.2.3 冠脉造影 由本院 2 名或以上专业的心内科医师操作完成,采用 Judkin 法行冠脉造影术,结合 DSA 图像处理系统明确病变部位并评估冠脉病变程度,详细记录冠脉造影过程及结果。依据 Gensini 评分标准^[11]完成所有受试者的 Gensini 评分,此评分由另外两名内科医师独立完成并计算其均值。

1.2.4 随访 所有受试者出院后,分别于 1、6、9、12、15 个月进行临床随访,包括门诊及电话随访。统计 MACCE 的发生(心肌梗死、血运重建、全因死亡、心源性死亡、出血及卒中)^[12]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。满足正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,方差齐的两组计量资料行 *t* 检验,方差不齐则行 *t'* 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间数据比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。此外,计数资料采用构成比表示,卡方检验用于分类变量的统计分析,相关性分析采用 Spearman 分析。MACCE 发生的危险因素分析采用 Cox 风险比例回归模型,采用 Kaplan-Meier 绘制终点事件曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 ACS 组的基线资料比较

ACS 组患者年龄、男性比例、合并糖尿病、高血压、血 Scr、甘油三酯(TG)、cTnI、血浆 FGF21 及 CHOP 水平均明显高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和 ACS 组的基线资料比较

项目	ACS 组(304 例)	对照组(96 例)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	64.54±10.29	55.75±8.27	8.532	<0.001
男性/例(%)	201(66.1)	37(38.5)	23.025	<0.001
吸烟/例(%)	24(7.9)	5(5.2)	0.783	0.500
高血压/例(%)	199(65.5)	44(45.8)	11.787	0.001
糖尿病/例(%)	86(28.3)	10(10.4)	12.777	<0.001
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	315.00(251.00,379.00)	285.50(251.00,358.00)	-1.658	0.097
Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	68.00(63.00,77.00)	65.00(57.00,69.00)	-4.262	<0.001
TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.80(3.18,4.81)	3.88(3.17,4.64)	-0.156	0.876
TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.53(1.12,2.07)	1.29(0.97,1.79)	-3.148	0.002
HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.87(0.74,1.02)	0.95(0.82,1.18)	-3.334	0.001
LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.08(1.63,2.70)	2.13(1.70,2.72)	-0.204	0.838
cTnI/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.22(0.01,0.84)	0.13(0.00,0.37)	-3.469	0.001
FGF21/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	361.98(346.45,381.02)	269.85(257.92,326.58)	-11.543	<0.001
CHOP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	19.05(16.36,21.60)	15.18(12.18,18.15)	-7.410	<0.001

2.2 FGF21 与 CHOP 的相关性

散点图及 Spearman 分析显示,FGF21 与 CHOP 存在正相关性($r=0.580, P < 0.05$),见图 1。

2.3 合并糖尿病或高血压的 ACS 患者 FGF21、CHOP 水平比较

依据是否合并糖尿病或高血压,将 ACS 组分为糖尿病组(85 例)及非糖尿病组(219 例)、高血压组(199 例)及非高血压组(105 例),比较组间血浆 FGF21 及 CHOP 水平,结果显示差异均无统计学意义。见表 2。

2.4 MACCE 组与非 MACCE 组相关指标比较

截至随访终点,失访患者 12 例。依据有无 MACCE 发生,将 ACS 组患者分为 MACCE 组(38 例)及非 MACCE 组(254 例)。比较两组患者基线资料,结果显示,MACCE 组患者合并糖尿病比例、血 cTnI、FGF21、CHOP 水平及 Gensini 评分均高于非 MACCE 组(均 $P < 0.01$)。见表 3。

2.5 ACS 患者发生 MACCE 的多因素 Cox 风险比例回归分析

以糖尿病、cTnI、Gensini 评分、FGF21 和 CHOP 为自变量,以 MACCE 发生为因变量,进行

逐步 Cox 风险比例回归分析,结果显示,糖尿病、cTnI、Gensini 评分及 FGF21 是 ACS 患者发生 MACCE 的独立危险因素。见表 4。

2.6 FGF21 对 ACS 患者远期终点事件的预测价值

依据所有 ACS 患者 FGF21 测得数值的中位数 361.98 pg/mL,将 ACS 组患者分为 FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 组(152 例)和 FGF21 < 361.98 pg/mL 组(152 例),利用 Kaplan-Meier 法绘制累计终点事件发生曲线,评估两组患者长期的终点事件发生情况。FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 组中共 31 例(20.39%)随访期间发生终点事件,FGF21 < 361.98 pg/mL 组中共 7 例(4.61%)随访期间发生终点事件。Kaplan-Meier 曲线显示,两组平均终点事件的发生天数为 366.32 d 和 413.77 d,log-rank 检验显示,χ² = 17.88, P < 0.001。因此 ACS 患者

血清 FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 可以作为评估预后的预测指标。见图 2。

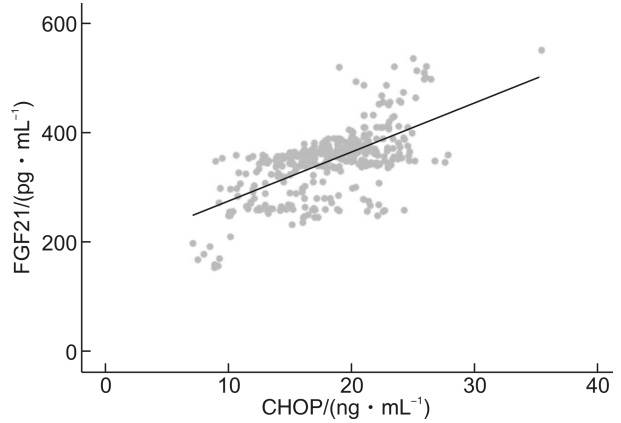


图 1 血浆 FGF21 及 CHOP 的相关性
 Figure 1 Correlation between serum FGF21 and CHOP

表 2 糖尿病与高血压亚组血浆 FGF21、CHOP 水平比较
 Table 2 FGF21 and CHOP levels in diabetes and hypertension subgroups M(P₂₅, P₇₅)

组别	例数	FGF21	Z	P	CHOP	Z	P
糖尿病组	85	358.17(343.76,388.29)	0.653	0.513	18.91(15.38,21.96)	-0.972	0.331
非糖尿病组	219	362.58(348.03,378.11)			19.14(16.77,21.46)		
高血压组	199	359.97(345.12,382.77)	-0.123	0.902	19.06(16.41,21.59)	-0.068	0.946
非高血压组	105	363.00(348.26,378.44)			19.00(16.18,21.62)		

表 3 MACCE 组及非 MACCE 组基线资料比较
 Table 3 Baseline data in MACCE and non-MACCE groups $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	MACCE 组(38 例)	non-MACCE 组(254 例)	t/Z/x ²	P
年龄/岁	62.08 ± 9.61	64.84 ± 10.40	1.541	0.124
男性/例(%)	27(71.1)	169(66.5)	0.306	0.580
吸烟/例(%)	4(10.5)	20(7.9)	0.308	0.579
高血压/例(%)	23(60.5)	169(66.5)	0.530	0.467
糖尿病/例(%)	16(42.1)	64(25.2)	4.751	0.029
PCI /例(%)	22(57.9)	146(57.5)	0.002	0.962
UA/(μmol · L ⁻¹)	308.00(237.25,371.25)	316.00(254.00,380.50)	-0.571	0.568
Scr/(μmol · L ⁻¹)	68.00(61.00,81.50)	68.00(63.00,77.00)	-0.096	0.923
TC/(mmol · L ⁻¹)	4.04(2.88,5.00)	3.80(3.20,4.80)	-0.001	0.999
TG/(mmol · L ⁻¹)	1.35(1.07,1.96)	1.53(1.12,2.08)	-0.523	0.601
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	0.87(0.73,1.00)	0.87(0.74,1.03)	-0.678	0.498
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.15(1.54,2.84)	2.07(1.66,2.72)	-0.329	0.742
cTnI/(mg · L ⁻¹)	2.05(0.73,5.53)	0.16(0.01,0.48)	-6.945	<0.001
Gensini 评分	50.00(30.50,84.00)	30.00(12.00,50.00)	-3.458	0.001
FGF21/(pg · mL ⁻¹)	415.56(368.87,487.33)	357.86(345.03,372.93)	-6.144	<0.001
CHOP/(ng · mL ⁻¹)	21.61(20.12,23.96)	18.78(16.07,21.00)	-5.757	<0.001

表 4 MACCE 发生的多因素 Cox 回归分析

自变量	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
糖尿病	0.933	0.352	7.010	0.008	2.542(1.274~5.070)
cTnI	0.027	0.012	5.023	0.025	1.028(1.003~1.052)
Gensini 评分	0.007	0.004	4.293	0.038	1.007(1.000~1.014)
FGF21	0.022	0.004	29.526	<0.001	1.022(1.014~1.031)
CHOP	0.092	0.071	1.654	0.198	1.096(0.953~1.260)

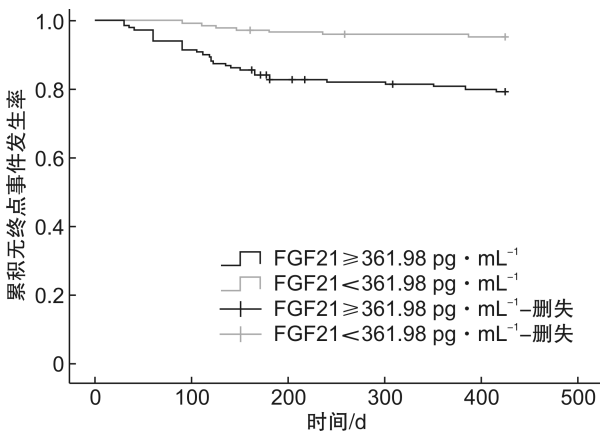


图 2 不同水平 FGF21 患者 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curves of patients with different levels of FGF21

3 讨论

ACS 是冠脉粥样硬化病变急性进展期的临床表现,也是临床导致死亡的重要原因之一,当前发病率持续上升,并呈现年轻化趋势,给生命及健康带来严重威胁^[13-15]。由此,从发病机制研究疾病相关的血浆标志物水平变化,观察相关标志物水平与 ACS 患者预后的关系,对于寻找延缓或逆转冠脉粥样硬化的进展、提供个体化治疗及新的治疗思路具有重要作用。ERS 可发生于机体缺氧、炎症刺激等状态下,可通过调控炎症反应参与动脉粥样硬化的进展,进而促进细胞凋亡^[16-18]。本研究证实 ERS 过程中执行蛋白 CHOP 及 FGF21 在 ACS 患者中过高表达,提示 ERS 参与 ACS 的发生发展过程,同时机体可调动相关因子对冠脉进行稳定保护作用。

FGF21 是 FGF19 亚家族成员之一,可在许多器官和组织中表达,包括心脏、血管、脑、肾脏、肌肉及脂肪组织^[19-20]。研究显示,FGF21 可通过胆固醇逆转运、调节血脂、降低血糖、抑制炎症等方面间接延缓冠心病的发生发展^[21-23]。近年来,FGF21 在 ERS 方面发挥的作用亦得到越来越多的关注。动物实验表明,FGF21 能够通过抑制 ERS 介导的细胞凋亡达到抑制血管钙化的作用^[24-25]。因此,FGF21 可通过调脂、抗炎、抗氧化、抗凋亡等多条通路对心血管系统起保护作用,很有可能成为心血管

管疾病预测和治疗新进展的突破点,但其在冠心病患者中的血浆表达水平尚存在争议。一些研究显示,冠心病患者血清 FGF21 水平明显高于健康人群,在合并有高血压或糖尿病的患者中 FGF-21 的上升更明显,且 FGF21 可作为糖尿病患者远期发生冠心病的独立预测因子^[26-27]。而陈海峰等^[28]研究发现,冠心病患者血清 FGF21 水平低于非冠心病患者,且血清 FGF21 水平与冠脉病变支数和 Gensini 评分呈负相关。本研究结果与前者一定程度上保持一致,ACS 患者血浆 FGF21 水平明显高于对照组,推测 ACS 患者血浆 FGF21 的增高与机体代偿机制有关,血浆 FGF21 表达与 ACS 之间存在负反馈可能。CHOP 蛋白作为 ERS 执行凋亡的关键蛋白,在 ACS 患者中亦高表达,相关性分析显示两者之间存在正相关性,提示 ACS 患者 ERS 可以刺激 FGF21 的产生,进一步改善及稳定细胞活性。但亚组分析显示,合并高血压及糖尿病患者血清 FGF21 及 CHOP 水平与单纯 ACS 患者差异无统计学意义。

ACS 作为心血管疾病中的主要疾病之一,具有急性发作、致死率高等特点^[13-14]。现阶段临床中的主要治疗包括药物及支架植入治疗,支架植入术虽然远远降低了死亡风险,但远期存在支架内狭窄、支架血栓形成的风险^[29-30]。因此,临床上如何快速发现心绞痛患者,同时区分 ACS 患者中远期不良事件的高风险人群,对预防、治疗及减少经济损失意义重大。本研究发现,在 ACS 患者中,FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 组远期不良事件的发生率远大于 FGF21 < 361.98 pg/mL 组,同时,FGF21 ≥ 361.98 pg/mL 组患者发生终点事件的平均时间早于 FGF21 < 361.98 pg/mL 组。说明 FGF21 不仅是 ACS 患者远期不良事件发生的独立因素及预测因子,同时也对 ACS 患者远期不良事件发生时间有一定的预测价值。根据患者 FGF21 水平可以较好识别 ACS 患者中的高风险人群,便于加强 ACS 患者长期临床管理与长期监测,有利于对 ACS 高风险人群的把控与识别,以此减少不良事件发生的概率。

综上所述,ERS 在冠心病发生发展中扮演重要角色,FGF21 可能通过抑制 ERS 的过程从而达到对心血管疾病的保护作用。本研究进一步分析血清 FGF21 是 ACS 患者冠脉术后长期不良事件独立因素及预测因子,有利于对 ACS 患者远期不良事件的筛选和监控。但本研究纳入病例及随访时间有限,尚需更多的临床研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

- [2] 林子祥,刘丹,薛雅芝,等.血清膜联蛋白 A2 在冠心病患者血清中明显升高[J].南方医科大学学报,2020,40(3):382-387.
- [3] Su X,Kong Y,Peng D. Fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Chim Acta,2019,498:30-37.
- [4] Luo Y,Ye S,Chen X, et al. Rush to the fire: FGF21 extinguishes metabolic stress, metaflammation and tissue damage [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017,38:59-65.
- [5] Shen Y,Zhang X,Pan X, et al. Contribution of serum FGF21 level to the identification of left ventricular systolic dysfunction and cardiac death[J]. Cardiovasc Diabetol,2017,16(1):106.
- [6] 靳海斌,刘丽君,高波.内质网应激在成纤维细胞生长因子 21 抑制大鼠血管钙化过程中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(12):1032-1036,1093.
- [7] Guo X,Ren F,Zhang X, et al. Endoplasmic reticulum stress collaborates with lipopolysaccharide to promote the inflammatory response in macrophages[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi,2015,23(8):604-608.
- [8] 高宏,文楠,徐雪松,等.内质网应激介导的 Kupffer 细胞源性 TNF- α 经 TNFR/caspase 8 途径诱导肝星状细胞凋亡[J].南方医科大学学报,2020,40(5):632-639.
- [9] 梁平平,仲琳,龚磊,等.成纤维细胞生长因子 21 对内质网应激诱导心肌细胞凋亡的影响及其机制研究[J].中国循环杂志,2017,32(3):279-283.
- [10] 张新超,于学忠,陈凤英,等.急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J].临床急诊杂志,2019,20(4):253-262.
- [11] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol,1983,51(3):606.
- [12] 宋莉,邓士兵,管常东,等.ST 段抬高型心肌梗死患者早期和晚期延迟 PCI 并置入药物洗脱支架的远期预后比较[J].中华心血管病杂志,2020,48(2):118-122.
- [13] 曹保江,李晓召,曹向波,等.急性冠状动脉综合征患者血清促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质醇水平及其与短期预后的相关性分析[J].中国循环杂志,2020,35(2):149-155.
- [14] 石艳璞,曹晔萱,靳景璐,等.血浆脂蛋白(a)浓度与青年人群冠心病关系的横断面研究[J].中国循环杂志,2020,35(4):343-348.
- [15] Poh KK,Ambegaonkar B,Baxter CA, et al. Low-density lipoprotein cholesterol target attainment in patients with stable or acute coronary heart disease in the Asia-Pacific region: results from the Dyslipidemia International Study II[J]. Eur J Prev Cardiol,2018,25(18):1950-1963.
- [16] Bailey KA,Moreno E,Haj FG, et al. Mechanoregulation of p38 activity enhances endoplasmic reticulum stress-mediated inflammation by arterial endothelium [J]. FASEB J,2019,33(11):12888-12899.
- [17] Guan H,Lin Y,Bai L, et al. Dietary Cocoa Powder Improves Hyperlipidemia and Reduces Atherosclerosis in apoE Deficient Mice through the Inhibition of Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress[J]. Mediators Inflamm,2016,2016:1937572.
- [18] Wang M,Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease [J]. Nature,2016,529(7586):326-335.
- [19] Tabari FS,Karimian A,Parsian H, et al. The roles of FGF21 in atherosclerosis pathogenesis [J]. Rev Endocr Metab Disord,2019,20(1):103-114.
- [20] Anuwatmatee S,Allison MA,Shlipak MG, et al. Relationship of fibroblast growth factor 21 with kidney function and albuminuria; multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. Nephrol Dial Transplant,2019,34(6):1009-1016.
- [21] Kokkinos J,Tang S,Rye KA, et al. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis [J]. Atherosclerosis,2017,257:259-265.
- [22] Cao F,Wang S,Cao X, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates calcification of vascular smooth muscle cells in vitro [J]. J Pharm Pharmacol,2017,69(12):1802-1816.
- [23] Zeng Z,Zheng Q,Chen J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis [J]. Exp Cell Res,2020,393(2):112108.
- [24] Shi Y,Wang S,Peng H, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates vascular calcification by alleviating endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in rats [J]. Int J Biol Sci,2019,15(1):138-147.
- [25] Xiaolong L,Dongmin G,Liu M, et al. FGF21 induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via RACK1 up-regulation [J]. J Cell Mol Med,2020,24(9):4992-5006.
- [26] Lee CH,Woo YC,Chow WS, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Heart Assoc,2017,6(6).
- [27] Kim WJ,Kim SS, Lee HC, et al. Association between Serum Fibroblast Growth Factor 21 and Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes [J]. J Korean Med Sci,2015,30(5):586-590.
- [28] 陈海峰,吴峰,卢楠,等.血清成纤维细胞生长因子 21、脂联素与冠状动脉性心脏病的相关性[J].中华高血压杂志,2016,24(8):758-762,773.
- [29] 曾玉玲,占德进,刘婷,等.肿瘤坏死因子相关蛋白 3、成纤维细胞生长因子 21 与冠心病合并糖尿病经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的相关性[J].实用医学杂志,2020,36(11):1494-1498.
- [30] 高国峰,周林丽,张冬,等. ACEF 评分在中国经皮冠状动脉介入治疗患者中的预测价值研究[J].中国循环杂志,2019,34(11):1047-1054.