

急性心肌梗死患者血清成纤维细胞生长因子 21 与心肌纤维化的相关性分析及对长期预后的影响

张静宜¹ 肖华² 孙琦² 陶晓峰² 王晓炎² 陈启稚¹

[摘要] 目的:研究急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者中,血清成纤维细胞生长因子 21(FGF21)浓度与心肌纤维化程度的相关性,探讨 FGF21 水平对患者预后的影响。方法:选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月就诊于上海交通大学医学院附属第九人民医院确诊为 AMI 的患者 24 例(AMI 组)与健康志愿者 18 例(对照组)。所有对象均完成心脏磁共振检查,应用第三方软件 CVI42 分析磁共振图像,分析得出左心室心功能参数及心肌纤维化程度 LGE%,并测定血清 FGF21 浓度,进行统计学分析。进一步根据血清 FGF21 浓度将 AMI 组分为 FGF21 浓度正常组(13 例)和增高组(11 例),通过住院电子病历系统收集患者的临床资料,电话或门诊随访患者的长期预后,包括心源性死亡、再发心肌梗死、恶性心律失常等不良心血管事件及出院后 1 年的心脏超声检查结果,随访时间截至 2022 年 12 月 31 日。结果:①AMI 患者的血清 FGF21 浓度显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②相关性分析结果显示 FGF21 浓度与 LGE($r = 0.763, P < 0.01$)、LDL($r = 0.314, P = 0.043$)、CK-MB($r = 0.444, P < 0.01$)、CK($r = 0.455, P = 0.026$)呈正相关,与 HDL($r = -0.423, P < 0.01$)呈负相关。在心肌纤维化预测中,FGF21 的截断值为 0.14 ng/mL 时,曲线下面积(AUC)为 0.718,灵敏度为 66.7%,特异度为 77.8%。③预后分析结果发现 FGF21 增高组与正常组复合终点事件发生率无统计学差异,但 FGF21 增高组出院后 LVEF 改善显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:在 AMI 患者中,FGF21 浓度显著升高,且与心肌纤维化程度具有显著正相关性,同时 AMI 早期 FGF21 浓度高对患者长期预后有益。

[关键词] 心脏磁共振,成纤维细胞生长因子 21,急性心肌梗死,心肌纤维化

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.008

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Correlation analysis of serum FGF21 level and myocardial fibrosis in patient with acute myocardial infarction and its influence on long-term prognosis

ZHANG Jingyi¹ XIAO Hua² SUN Qi² TAO Xiaofeng² WANG Xiaoyan² CHEN Qizhi¹

(¹Department of Cardiology,²Department of Radiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200011, China)

Corresponding author: CHEN Qizhi, E-mail: qizhi_chen@126.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum FGF21 concentration and myocardial fibrosis degree in patients with acute myocardial infarction(AMI), and to explore the effect of FGF21 level on the prognosis of patients. **Methods:** A total of 24 patients diagnosed with AMI(AMI group) and 18 healthy volunteers (control group) were collected. All subjects completed cardiac magnetic resonance examination(CMR), and the third-party software CVI42 was used to analyze the magnetic resonance images, and the left ventricular cardiac function parameters and myocardial fibrosis degree LGE% were analyzed, and the serum FGF21 concentration was measured for statistical analysis. According to serum FGF21 concentration, AMI group was further divided into FGF21 normal group(13 cases) and increased group(11 cases). Clinical data of patients were collected in the inpatient electronic medical record system, and the long-term prognosis of patients was followed up by telephone or outpatient. Adverse cardiovascular events and cardiac ultrasound results were followed up. **Results:** ①The serum FGF21 concentration in AMI patients was significantly higher than that in control group($P < 0.05$). ②Correlation analysis results showed that FGF21 concentration was positively correlated with LGE($r = 0.763, P < 0.01$), LDL($r = 0.314, P = 0.043$), CK-MB($r = 0.444, P < 0.01$), CK($r = 0.455, P = 0.026$), and HDL($r = -0.423, P = 0.026$). $P < 0.01$ had a negative correlation. When the cutoff value of FGF21 in the prediction of myocardial fibrosis was 0.14 ng/ml, the area under ROC curve(AUC) was 0.718, with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 77.8%. ③The increased group had a significant improvement in LVEF after discharge($P <$

¹上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科(上海,200011)

²上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科

通信作者:陈启稚,E-mail:qizhi_chen@126.com

引用本文:张静宜,肖华,孙琦,等.急性心肌梗死患者血清成纤维细胞生长因子 21 与心肌纤维化的相关性分析及对长期预后的影响[J].临床心血管病杂志,2024,40(2):122-127. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.008.

0.05)。 **Conclusion:** In AMI patients, the concentration of FGF21 is significantly increased, and has a significant positive correlation with the degree of myocardial fibrosis, and the high concentration of FGF21 in the early stage of MI is beneficial to the long-term prognosis of patients.

Key words fibroblast growth factor 21; myocardial fibrosis; cardiovascular magnetic resonance; acute myocardial infarction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是冠状动脉急性狭窄或闭塞后心肌缺乏血供出现坏死, 在世界范围内的发病率和病死率逐年上升。心肌梗死后心肌纤维化是指心肌有限的再生能力导致心肌细胞的大量损失和心肌梗死后细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的过度沉积^[1]。有大量的研究证明, 在心室功能障碍患者中, 心律失常及治疗无效的一个重要机制就是心肌纤维化的存在^[2-4]。多种因子被认为影响心室重塑过程^[5]。

人类成纤维细胞生长因子 (Fibroblast growth factor, FGF) 家族由 22 个结构相关的成员组成, 根据其机制的作用, 可分为内分泌 FGF 亚家族、旁分泌/自分泌和内分泌 FGF。FGF19 属于激素样/内分泌 FGF 亚家族, FGF21 是 FGF19 亚家族的非典型成员, 主要由肝脏和脂肪组织产生, 具有多种生物学作用^[6], 例如抗炎^[7]、抗凋亡^[8]、抗纤维化^[9]等, 是体内重要的内源性保护因子。近几年来, FGF21 已被证明可影响器官的纤维化发生发展, 如 FGF21 可通过 SIRT1 保护心脏免受血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心脏肥大、重塑和功能障碍的影响^[10]。在临床研究中也发现心肌纤维化的患者 FGF21 的表达增加^[11-12], 这表明 FGF21 可能是评估心肌纤维化的一种全新的生物标志物。

目前在急性缺血性心血管疾病中, 血清 FGF21 水平及与纤维化程度的相关性研究仍较缺乏。因此, 本研究将尝试通过测定 AMI 患者的血清 FGF21 水平, 以心脏磁共振 (CMR) 心肌延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 评估 AMI 患者心肌纤维化程度^[13], 探索 AMI 患者血清 FGF21 水平及与心肌纤维化之间的关系, 并通过随访, 评估血清 FGF21 水平对 AMI 患者预后的影响, 为临床干预提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月就诊于上海交通大学医学院附属第九人民医院的确诊为 AMI 并完成 CMR 检查的患者 24 例, 其中男性 15 例, 女性 9 例, 平均 (55±15) 岁。纳入标准: ①确诊急性心肌梗死, 诊断标准参照《2019 年中华医学会心脏病学会急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[14]; ②首次发生心肌梗死, 发病 12 h 内行经皮冠状动脉介入术 (PCI); ③术后 1 周完善 CMR,

检查见钆对比剂 LGE 图像阳性, 证实心内膜下或透壁性延迟强化, 并符合冠状动脉血供特点。同时纳入 18 例无心血管病史的健康志愿者为对照组, 包括男性 4 例, 女性 14 例, 平均 (61±9) 岁。

排除标准: ①严重心脏病, 包括: 心脏瓣膜病、心肌病、重度心力衰竭等。②合并有肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重疾病。③有 CMR 检查禁忌证。④不符合纳入标准, 无法判断或资料不全者。

1.2 临床资料收集

在住院电子病历系统中收集并记录所有对象的临床资料, 包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、既往病史、实验室检查、心脏超声检查结果等。

1.3 CMR 检查

所有对象采用 Philip Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪, 12 通道表面相控阵线圈, 联合心电门控和呼吸门控技术通道, 行 CMR 常规扫描及对比剂延迟强化扫描。采用短轴电影序列运用真稳态进动快速成像序列 (steady state free precession, SSFP) 扫描: 采集短轴和长轴两腔心、三腔心、四腔心电影图像, 左室短轴范围需覆盖左心室, 从心尖部至基底部共 8~10 层。扫描参数: TR 3.8 ms, TE 1.7 ms, FOV 36 cm×36 cm, 重建矩阵 256×256, 翻转角 55°, 层厚 8 mm, 层间距 0 mm。心肌首过灌注扫描采用快速梯度回波序列 (fast gradient echo sequence, FGRET) 扫描: 予剂量 0.2 mmol/kg 造影剂注射, 扫描左心室短轴面基底段、中间段、心尖段首过期灌注图像。扫描参数: TR 7.0ms, TE 1.7ms, FOV 36 cm×36 cm, 重建矩阵 256×256, 翻转角 25°, 层厚 8 mm, 层间距 20 mm。

1.4 图像处理

由两位心血管内科医生应用第三方商业软件 CVI42 (Version 5.9) 分析获得的 CMR 图像。两名医生对患者资料均不知情。

1.4.1 心功能指标

应用 CVI 软件的 3D-short 工具, 先定义左心室范围, 再分别在短轴层面收缩末期及舒张末期电影序列上描绘心内膜和心外膜轮廓。软件可自动计算得出心功能参数: 心率 (heart rate, HR), 左心室舒张末期容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV), 左心室收缩末期容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV), 每搏输出量 (stroke volume, SV), 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), 心输出量 (cardiac output, CO), 左心室射

血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF), 左室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)

1.4.2 LGE 分析 LGE 的定量分析采用半定量法,选取远离强化灶的正常心肌,手动划取约 20 mm² 的感兴趣区,得到感兴趣区的平均信号强度和标准差,计算 LGE 的阈值。LGE 的阈值定义为正常心肌平均强度加 5 个标准差,自动计算 LGE 的质量以及占左心室总质量的比例(LGE%)。

1.5 血清 FGF21 水平检测

术后 7 d 采集所有对象血液样本,在室温微离心机中,3 000 r/min 离心 15 min 获得血清, -80℃冻存。FGF21 测定采用定量人 ELISA 试剂盒(货号:R&B-DF2100)购自美国 Bio-Techne 公司,严格按照说明书操作、检测。

1.6 随访

出院后通过门诊复查或电话询问随访 AMI 患者,统计再发心肌梗死、心力衰竭、再发不稳定心绞痛、发生恶性心律失常、心源性死亡等 MACE 事件发生情况,并嘱患者出院 12 个月后随访完善心脏超声检查。随访截至 2022 年 12 月 31 日。

1.7 统计学处理

所有数据采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布的用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。采用相关性分析血清 FGF21 与心肌纤维化水平的关系。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)判断评估价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

本研究最终纳入 AMI 患者 24 例和健康志愿者 18 例,完成了 CMR 检查。结果显示 AMI 组和对照组在年龄、性别、BMI、TC、LDL 等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),而 AMI 组患者的 BNP、CK-MB、TnI、LVEF、LVMI、糖尿病病史等显著高于对照组,SV 则显著低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

AMI 组 LGE% 和血清 FGF21 水平明显高于对照组($P < 0.01$)。

2.2 相关性分析

将 24 例 AMI 患者 FGF21 水平进行相关性分析,见表 2。结果显示 AMI 患者血清 FGF21 水平与 LGE%($r = 0.763, P < 0.01$)呈明显正相关,与 LDL($r = 0.314, P = 0.043$)、CK-MB($r = 0.444, P < 0.01$)、CK($r = 0.455, P = 0.026$)呈正相关,与 HDL($r = -0.423, P < 0.01$)呈负相关。但与血清 TnI 及 BNP 无明显相关,见表 2。

表 1 基本信息及心功能参数

Table 1 Basic information and cardiac function parameters
例(%), $\bar{X} \pm S$

项目	对照组(18 例)	AMI 组(24 例)	<i>P</i>
年龄/岁	61±9	55±15	0.182
男性	8(44.4)	17(70.8)	0.085
高血压病	6(33.3)	14(58.3)	0.209
糖尿病病	0(0)	9(37.5)	0.005
BMI/(kg/m ²)	25.01±2.11	25.53±4.02	0.583
血糖/(mmol/L)	5.1±0.6	7.6±3.3	<0.010
TC/(mmol/L)	4.34±1.26	4.71±1.19	0.336
LDL/(mmol/L)	2.56±1.21	3.13±1.02	0.110
HDL/(mmol/L)	1.39±0.43	1.03±0.44	0.013
TG/(mmol/L)	1.37±0.95	2.15±1.89	0.120
CK-MB/(ng/mL)	15.00±6.1	188.2±191.8	<0.010
CK/(ng/mL)	77.2±25.1	1776.0±2340.7	<0.010
TnI/(ng/mL)	0.14±0.24	17.15±27.98	<0.010
LVEDV/mL	123.6±31.9	133.53±36.82	0.366
LVESV/mL	48.78±16.72	72.75±40.32	0.023
SV/mL	74.81±23.46	60.78±18.67	0.037
HR/(次/min)	65±9	73±15	0.056
CO/(L/min)	4.8±1.3	4.2±1.5	0.173
LVEF/%	60.7±8.9	51.9±11.8	0.011
LVMI/(g/m ²)	40.40±11.98	54.58±13.09	<0.010
BNP/(pg/mL)	39.22±33.56	308.45±451.53	<0.010
LGE/%	0.4±0.3	6.8±3.9	<0.010
FGF21/(ng/mL)	0.10±0.06	0.21±0.15	<0.010

表 2 FGF21 与人体测量参数和生化指标的相关性

Table 2 Correlations of serum FGF21 levels with anthropometric parameters and biochemical indexes

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
LGE	0.763	<0.01
年龄	0.039	0.855
性别	-0.017	0.938
TG	0.130	0.413
TC	0.142	0.507
HDL-C	-0.423	<0.01
LDL-C	0.314	0.043
BMI	0.295	0.162
TnI	-0.012	0.957
BNP	-0.080	0.614
CRP	0.013	0.952
GLU	0.210	0.324
CK-MB	0.444	<0.01
CK	0.455	0.026
LVMI	0.270	0.202

2.3 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析了 CK-MB、CK、FGF21 对心肌纤维化的预测价值。结果显示 CK-MB(截断值为 30 ng/mL,灵敏度 75.0%,特异度 100%,AUC=

0.931)的预测价值最高,而CK(截断值为145 ng/mL,灵敏度66.7%,特异度100%,AUC=0.796)与FGF21(截断值为0.14 ng/mL,灵敏度66.7%,特异度77.8%,AUC=0.718)对预测心肌纤维化也具有较高的价值,见图1。

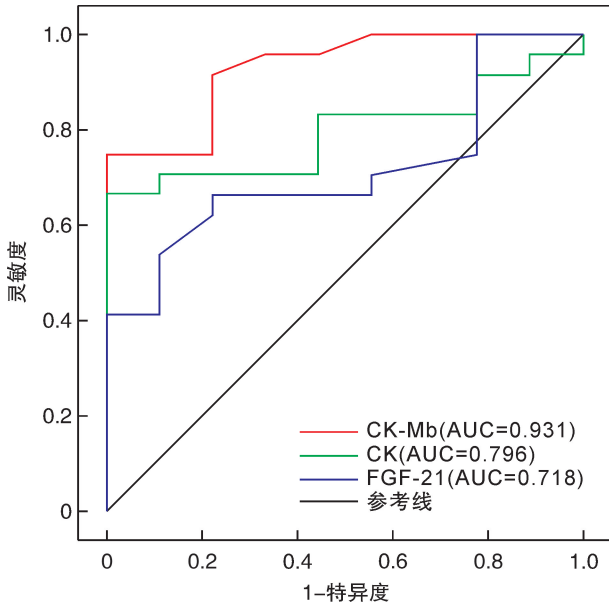


图1 血清标志物预测心肌纤维化的ROC曲线分析
 Figure 1 Analysis of ROC curve of serum markers for predicting myocardial fibrosis

2.4 血清 FGF21 水平对 AMI 临床特征的影响

将心肌梗死组患者根据 FGF21 浓度水平分为 FGF21 正常组和增高组(异常值定义为 >0.20 ng/mL)^[15],比较两组血清学及心功能指标,结果显示正常组和增高组 BMI、TC、LDL、BNP、LVEDV、CO、HR 等指标均无显著性差异 ($P > 0.05$),而 FGF21 增高组患者 CK、CK-MB、心肌纤维化程度 LGE% 显著高于正常组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.5 血清 FGF21 水平对终点事件的影响

AMI 患者的长期临床结局事件发生情况见表 4。平均随访 32.7 个月,观察 AMI 患者的复合终点事件,包括心源性死亡、再发心肌梗死、不稳定型心绞痛、心力衰竭和恶性心律失常。结果显示 FGF21 增高组复合终点的发生率与正常组无统计学差异。

2.6 血清 FGF21 水平对心功能的影响

随访 AMI 患者出院后心脏超声,随访时间为出院后 1 年,其中失访 5 例,比较 19 例 AMI 患者出院后心功能变化情况发现,与住院时相比 SV 与 CO 的变化无统计学意义,而 LVEF 的差异有统计学意义。并根据 FGF21 浓度分组,分别比较两组患者出院前后心脏结构与功能的变化情况,结果提示 FGF21 增高组出院后 LVEF 改善显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而正常组出院后心功能无显著改变,见表 5。

表 3 两组心功能和血清学指标比较

Table 3 Comparison of cardiac function and serological indexes between the two groups $\bar{X} \pm S$

项目	FGF21 正常组 (13 例)	FGF21 增高组 (11 例)	P
TC/(mmol/L)	4.52±1.19	4.95±1.21	0.395
LDL/(mmol/L)	2.84±0.97	3.48±1.02	0.128
HDL/(mmol/L)	1.13±0.56	0.92±0.23	0.271
TG/(mmol/L)	2.03±2.33	2.20±1.30	0.751
CK-MB/(ng/mL)	90.3±89.4	303.8±218.6	0.010
CK/(ng/mL)	699.9±949.1	3027.8±2869.9	0.024
TnI/(ng/mL)	0.14±0.24	17.15±27.98	0.524
BNP/(pg/mL)	432.1±567.9	162.4±196.5	0.129
LVEDV/mL	129.5±26.4	138.4±47.3	0.567
LVESV/mL	70.1±33.2	75.9±49.0	0.735
SV/mL	59.3±17.4	62.5±20.8	0.691
HR/(次/min)	76±16	68±14	0.218
CO/(L/min)	4.1±1.6	4.2±1.5	0.872
LVEF/%	53.7±12.7	49.7±10.7	0.416
Myo-index/(g/m ²)	53.05±12.47	56.39±14.18	0.546
LGE/%	4.5±2.6	9.6±3.5	<0.01

表 4 两组患者的心血管结局发生率

Table 4 Incidence of cardiovascular outcomes

结局事件	例 %		P
	FGF21 正常组 (13 例)	FGF21 增高组 (11 例)	
再发心肌梗死	0	1(9.09)	0.458
不稳定型心绞痛	4(30.8)	5(45.5)	0.751
心力衰竭	3(23.1)	1(9.09)	0.714
恶性心律失常	0	0	1
心源性死亡	0	0	1
复合终点事件	7(53.8)	7(63.6)	0.945

表 5 两组左心功能预后比较

Table 5 Prognostic analysis of left ventricular function between two groups

心功能	FGF21 正常组(9 例)			FGF21 增高组(10 例)		
	住院时	出院后	P	住院时	出院后	P
	$\bar{X} \pm S$					
SV/mL	59.3±17.4	64.1±11.1	0.461	62.5±20.8	68.4±13.0	0.442
CO/(L/min)	4.14±1.56	5.31±1.55	0.101	4.25±1.49	4.55±0.78	0.566
LVEF/%	53.7±12.7	59.6±8.1	0.235	49.7±10.7	59.8±3.8	0.012

3 讨论

AMI 是全球发病率和病死率升高的重要原因,心肌梗死发生心源性休克时近期病死率达 81%^[16],也是发生心力衰竭(心衰)的主要原因^[17]。在心肌梗死后,纤维化组织在左心室重构过程中积累,并随着时间的推移扩展到非梗死区域,这显著改变了心脏结构并恶化了心脏功能^[18],因此早期评估心肌纤维化程度与及时预防对患者预后至关重要。在过去心肌纤维化需要进行心内膜活检来确诊,近几年来,CMR 因其无创、无辐射等特点被越来越多的应用于心肌纤维化的评估与检测中^[19]。但临床中,检测血清指标相较于活检与影像学检查,更经济便捷。因此,本研究以 LGE-CMR 作为心肌纤维化的评估标准,并探索 AMI 患者血清学指标 FGF21 的水平与心肌纤维化的关系。

本研究发现,与正常对照组相比,AMI 组 FGF21 浓度显著增高,提示心肌细胞损伤的过程伴随着 FGF21 的分泌,这与目前国内外的研究结果相一致^[20-21]。心肌缺血会引起交感神经系统的激活,导致脂肪组织的脂解^[22],从而增加儿茶酚胺和饱和脂肪酸的水平,随后,体外实验表明儿茶酚胺和脂肪酸诱导腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)活化^[23],从而增加心肌细胞中 FGF21 的产生和释放。

另外,本研究通过 CMR-LGE 技术,首次发现心肌梗死患者 FGF21 浓度与梗死面积之间呈明显正相关性,提示心肌梗死早期血清 FGF21 水平可以提示患者梗死范围大小。此外,CK-MB 作为心肌损伤的标志物,也与梗死范围相关^[24-25]。此前就有文章在研究 FGF21 对酒精性心肌病的保护作用时发现,心肌中 FGF21 水平与形态学测量的心肌细胞肥大和间质纤维化程度相关^[26],同样在心脏结构以进行性左心室肥厚、间质纤维化为特征的高血压心脏病中发现,心肌 FGF21 表达与心肌纤维化程度之间存在直接关系,能够在体外和体内逆转肌成纤维细胞表型^[27]。表明 FGF21 分泌不仅与心肌细胞的损伤有关,也参与了心肌修复重塑的过程,可能对患者预后产生影响。并且发现 FGF21 与 HDL 呈较高度度的负相关性,已有文章表明 HDL 影响急性冠脉综合征患者介入治疗后 MACE 发生^[28]。

因此我们进一步探索了 FGF21 浓度与心肌梗死患者预后的关系。发现心肌梗死 FGF21 升高组与心肌梗死 FGF21 正常组之间复合终点事件未见明显差异。但 FGF21 增高组的患者,与正常组相比,出院后其 LVEF 明显改善,侧面反映了 FGF21 在 AMI 患者中可能作为保护性因子出现,探讨其背后可能的分子学机制,发现在心脏炎症期间,免

疫和炎症细胞侵入心脏组织并调节组织损伤反应,而炎症反应与纤维化密切相关^[29],FGF21 激活细胞表面的成纤维细胞生长因子受体(FGFR),从而促进转录因子早期生长反应因子 1(EGFR)的表达,使下游炎症因子(IL-1、IL-6、IL-18)及纤维化相关因子(COL1、COL3、Acta2、TGF- β)表达减少,进而抑制心肌梗死后心肌细胞胶原合成和炎症反应^[30]。另外还有其他 FGF21 作用影响心肌纤维化的通路在大鼠中被发现^[9,31]。在心肌梗死急性期,FGF21 被诱导并作用于心脏,保护其免受影响,因此在心肌损伤严重或心肌纤维化程度高的患者中 FGF21 浓度增加,结合以上,我们可以认为急性心肌梗死患者中,FGF21 的测定可能有利于早期识别隐蔽的高风险患者。

但本研究存在局限性:本研究仅测定了入院时患者的血清 FGF21 浓度,未跟踪监测患者出院后 FGF21 浓度变化,另外研究样本量较少,且为单中心研究,结果可能缺乏代表性。在未来可以对心肌梗死或其他以心肌纤维化为表现的的心脏疾病结合 CMR 检查,进行 FGF21 的随访监测,来进一步明确 FGF21 水平与心肌纤维化程度的关系。

综上,急性心肌梗死患者中,FGF21 浓度显著升高,且 FGF21 浓度与心肌纤维化程度呈正相关,在一定程度上影响 AMI 患者预后。建议对 FGF21 与心肌纤维化程度的关系进行深入研究,FGF21 可能是纤维化心脏疾病中值得探索的临床血清指示性指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Humeres C, Frangogiannis NG. Fibroblasts in the infarcted, remodeling, and failing heart[J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(3): 449-467.
- [2] Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? [J]. Eur Heart J, 2020, 41(18): 1757-1763.
- [3] Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. Cardiol Rev, 2018, 26(3): 145-151.
- [4] Thiene G. Ischaemic myocardial fibrosis is the villain of sudden coronary death [J]. Eur Heart J, 2022, 43(47): 4931-4932.
- [5] 万俊,徐凤,程景林,等.低氧诱导因子 1 α 在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者左心室重构及预后中的作用 [J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(4): 242-246.
- [6] Phan P, Saikia BB, Sonnila S, et al. The Saga of Endocrine FGFs [J]. Cells, 2021, 10(9): 110.
- [7] Bao L, Yin J, Gao W, et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(16): 3379-3393.

- [8] Chen A, Liu J, Zhu J, et al. FGF21 attenuates hypoxia-induced dysfunction and apoptosis in HPAECs through alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3):1684-1694.
- [9] Ma Y, Kuang Y, Bo W, et al. Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):110.
- [10] Li S, Zhu Z, Xue M, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and dysfunction via SIRT1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6):1241-1252.
- [11] Gu L, Jiang W, Zheng R, et al. Fibroblast growth factor 21 correlates with the prognosis of dilated cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 2021, 146(1):27-33.
- [12] Ferrer-Curriu G, Guitart-Mampel M, Rupérez C, et al. The protective effect of fibroblast growth factor-21 in alcoholic cardiomyopathy: a role in protecting cardiac mitochondrial function[J]. *J Pathol*, 2021, 253(2):198-208.
- [13] Lu M, Zhu L, Prasad SK, et al. Magnetic resonance imaging mimicking pathology detects myocardial fibrosis: a door to hope for improving the whole course management[J]. *Sci Bull(Beijing)*, 2023, 68(9):864-867.
- [14] Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2019, 47(10):766-783.
- [15] Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9):806-818.
- [16] 陈凤英, 邓颖, 李燕, 等. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022)[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(8):519-547.
- [17] Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(8):1342-1356.
- [18] Gil H, Goldshtein M, Etzion S, et al. Defining the timeline of periostin upregulation in cardiac fibrosis following acute myocardial infarction in mice[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):21863.
- [19] Kholmovski EG, Morris AK, Chelu MG. Cardiac MRI and fibrosis quantification[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2019, 11(3):537-549.
- [20] Zhang W, Chu S, Ding W, et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129791.
- [21] Chen H, Lu N, Zheng M. A high circulating FGF21 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(9):2958-2966.
- [22] Hu X, Yang X, Jiang H. Role of sympathetic nervous system in myocardial ischemia injury: beneficial or deleterious? [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(2):269.
- [23] Sunaga H, Koitabashi N, Iso T, et al. Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11841.
- [24] Pöyhönen P, Kymälä M, Vesterinen P, et al. Peak CK-MB has a strong association with chronic scar size and wall motion abnormalities after revascularized non-transmural myocardial infarction—a prospective CMR study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1):27.
- [25] Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(4):415-423.
- [26] Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2019.
- [27] Ferrer-Curriu G, Redondo-Angulo I, Guitart-Mampel M, et al. Fibroblast growth factor-21 protects against fibrosis in hypertensive heart disease[J]. *J Pathol*, 2019, 248(1):30-40.
- [28] 于费, 马勇翔, 黄文军, 等. HDL-C水平与冠脉病变严重程度及对介入预后的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(4):269-273.
- [29] Bacmeister L, Schwarzl M, Warnke S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3):19.
- [30] Li J, Gong L, Zhang R, et al. Fibroblast growth factor 21 inhibited inflammation and fibrosis after myocardial infarction via EGR1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910:174470.
- [31] Bo W, Ma Y, Xi Y, et al. The Roles of FGF21 and ALCAT1 in Aerobic Exercise-Induced Cardioprotection of Postmyocardial Infarction Mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8996482.

(收稿日期:2023-03-30)