

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 002

心血管疾病专题

血清 FGF21 联合 NT-proBNP 预测第二代药物洗脱支架植入术后支架内再狭窄的临床研究

杨桂旧, 陈红蕾, 邹立娇, 钟艳珠, 陈跃武



基金项目: 海南省科技计划项目(ZDYF2022SHFZ070)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院第二附属医院心血管内科一区

通信作者: 陈跃武, E-mail: 553462982@qq.com

【摘要】目的 观察血清成纤维细胞生长因子(FGF)-21与第二代药物洗脱支架(DES)植入术后支架内再狭窄(ISR)的关系以及联合N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)预测ISR的价值。**方法** 选取2019年1月—2021年6月海南医学院第二附属医院心血管内科一区接受二代DES经皮冠状动脉介入(PCI)的冠心病(CAD)患者175例,并在PCI术前采集外周血样本,通过酶联免疫吸附测定法检测血清FGF21水平。在PCI后9~24个月复查冠状动脉造影,并根据是否发生ISR分为ISR组32例和非ISR组143例。应用广义加性模型(GAM)探讨FGF-21与ISR风险的关系,多因素Logistic回归分析影响CAD患者DES植入术后2年ISR风险的临床因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测价值。**结果** ISR组血清FGF21水平高于非ISR组($Z=7.081, P<0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示,支架总长度 ≥ 38 mm、NT-proBNP和FGF21升高是CAD患者DES植入术后2年ISR风险增加的独立预测因素[OR(95%CI)=1.072(1.040~1.106)、1.004(1.002~1.007)、1.038(1.021~1.056)]。血清FGF21水平和DES植入术后2年ISR发生率的拟合曲线结果显示两者呈正相关($r=0.508, P<0.001$)。血清FGF21预测DES植入术后2年ISR风险的曲线下面积(AUC)为0.891,NT-proBNP的AUC为0.739,且FGF21联合NT-proBNP预测的AUC为0.966($P<0.001$)。**结论** 血清FGF21是接受二代DES PCI治疗的CAD患者2年ISR风险的独立危险因素。联合FGF21和NT-proBNP对ISR的预测潜力具有更高价值。

【关键词】 冠心病; 成纤维细胞生长因子-21; 药物洗脱支架植入; 支架内狭窄; 危险因素**【中图分类号】** R541.4**【文献标识码】** A

Clinical study of serum FGF21 combined with NT-proBNP in predicting in-stent restenosis after second-generation drug-eluting stent implantation Yang Guijiu, Chen Honglei, Zou Lijiao, Zhong Yanzhu, Chen Yuewu. Department of Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570311, China

Funding program: Hainan Province Science and Technology Plan Project(ZDYF2022SHFZ070)

Corresponding author: Chen Yuewu, E-mail: 553462982@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum fibroblast growth factor (FGF-21) and in stent restenosis (ISR) after second-generation drug eluting stent (DES) implantation, as well as the value of combining N-terminal proBNP to predict ISR. **Methods** One hundred and seventy-five patients with coronary heart disease (CAD) who underwent second-generation DES percutaneous coronary intervention (PCI) in the Cardiovascular Department of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2019 to June 2021 were selected. Peripheral blood samples were collected before DES PCI, and serum FGF21 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Coronary angiography was reexamined 9 to 24 months after PCI, and 32 cases were divided into an ISR group and 143 cases in a non ISR group based on the occurrence of ISR. Application of Generalized Additive Model (GAM) to explore the relationship between FGF-21 and ISR risk, multivariate logistic regression analysis of clinical factors affecting 2-year DES ISR risk in CAD patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of its predictive value. **Results** The serum FGF21 level in the ISR group was higher than that in the non ISR group ($Z=7.081, P<0.001$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that the total length of the stent ≥ 38 mm, elevated NT-proBNP, and FGF21 were independent predictive factors for the 2-year increased risk of DES ISR in CAD patients [OR (95% CI) = 1.072 (1.040 - 1.106), 1.004 (1.002 -

1.007), 1.038 (1.021 – 1.056)]. The fitting curve between serum FGF21 level and 2-year DES ISR incidence showed a positive correlation ($r=0.508, P<0.001$). The area under the curve (AUC) of serum FGF21 predicting 2-year DES ISR risk is 0.891, the AUC of NT proBNP is 0.739, and the AUC predicted by FGF21 combined with NT proBNP is 0.966 ($P<0.001$).

Conclusion Serum FGF21 is an independent risk factor for 2-year ISR risk in CAD patients receiving second-generation DES PCI treatment. The combination of FGF21 and NT proBNP has higher predictive potential for DES ISR.

【Key words】 Coronary heart disease; Fibroblast growth factor-21; Drug-eluting stent implantation; In-stent restenosis; Risk factor

经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病(coronary heart disease, CAD)患者血运重建的常规临床治疗方法^[1-5]。除糖尿病和/或3支血管病变患者外,使用第二代药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)的中期死亡风险与冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)的中期死亡危险接近,这可能与支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)有关^[6-8]。研究表明,N-末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是CAD有力的预后因素^[4],然而,单一生物标志物对疾病的预测价值往往是有限的。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGF)-21是一种与磷酸钙稳态相关的内分泌激素,主要由骨细胞表达和分泌^[9]。最近越来越多的临床证据表明,FGF21在心血管疾病的各种病理过程(如冠状动脉狭窄、心肌纤维化、心脏

损伤、动脉粥样硬化、血管钙化)中都有一定的调节作用^[9-43]。因此,本研究旨在检测血清 FGF21 表达与临床特征的相关性,并探讨血清 FGF21 联合 NT-proBNP 预测 CAD 患者行第二代 DES PCI 治疗术后 2 年发生 ISR 风险的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月海南医学院第二附属医院心血管内科一区应用 DES PCI 治疗 CAD 患者 175 例,根据研究随访期间是否发生 ISR 分为 ISR 组($n=32$)和非 ISR 组($n=143$)。ISR 组患者吸烟史、高血压、急性冠状动脉综合征(ACS)患病率、血清尿酸(SUA)、NT-proBNP 水平显著高于非 ISR 组,eGFR 低于非 ISR 组($P<0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LW2019113),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 ISR 组和 ISR 组 CAD 患者临床资料比较
Tab. 1 Comparison of clinical data between non ISR group and ISR group patients

项 目	非 ISR 组($n=143$)	ISR 组($n=32$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	115(80.42)	24(75.00)	0.470	0.493
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	69.60 \pm 9.18	68.17 \pm 9.20	0.796	0.427
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.36 \pm 3.42	23.82 \pm 3.89	0.787	0.432
吸烟史[例(%)]	25(17.48)	13(40.63)	8.238	0.004
高血压[例(%)]	75(52.45)	23(71.88)	4.005	0.045
LVEF(%)*	64.70(56.0,69.0)	61.80(51.25,67.0)	1.608	0.108
ACS[例(%)]	31(21.68)	15(46.88)	8.568	0.003
实验室检查*				
TC(mmol/L)	4.30(3.61,5.01)	4.24(3.55,4.95)	0.021	0.983
TG(mmol/L)	1.37(0.91,1.92)	1.33(0.97,2.09)	0.259	0.796
LDL-C(mmol/L)	1.90(2.45,3.50)	2.85(2.30,3.25)	0.788	0.430
HDL-C(mmol/L)	1.12(0.93,1.32)	1.17(1.01,1.36)	0.651	0.515
SUA(mg/L)	316.0(274.90,389.20)	377.75(313.70,419.35)	1.974	0.048
SCr(mg/L)	70.30(63.0,83.65)	75.30(64.0,85.10)	0.591	0.555
eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)	70.90(62.40,85.30)	66.55(53.20,77.90)	2.328	0.020
cTnI(μg/L)	36.23(22.65,56.35)	38.81(25.06,59.11)	0.843	0.399
NT-proBNP(ng/L)	215.20(129.45,324.50)	345.50(234.50,456.00)	4.215	<0.001
用药史[例(%)]				
他汀类	131(91.61)	27(84.38)	1.560	0.212
ACEI/ARB	66(46.15)	18(56.25)	1.068	0.301
β受体阻滞剂	69(48.25)	11(34.38)	2.029	0.154

注: BMI. 体质量指数; LVEF. 左心室射血分数; ACS. 急性冠状动脉综合征; ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB. 血管紧张素 II 受体阻滞剂; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; SUA. 血清尿酸; SCr. 血清肌酐; eGFR. 估计的肾小球滤过率; cTnI. 心肌肌钙蛋白 I; NT-proBNP. N-末端脑钠肽前体。* 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

1.2 病例选择标准 (1) 诊断标准: 所有患者在 PCI 术后 9~24 个月内通过冠状动脉造影定量分析(quantitative coronary angiography, QCA) 重新评估冠状动脉尺寸, ISR 被定义为在先前支架段内或邻近 5 mm 处超过 50% 的狭窄。(2) 纳入标准: ①诊断为冠心病; ②年龄 ≥ 45 岁; ③适用于第二代 DES PCI; ④自愿提供血液样本进行研究; ⑤能够定期随访。(3) 排除标准: ①PCI、CABG 或其他心血管手术史; ②心脏移植史; ③并发其他心脏病; ④活动性感染或炎性反应; ⑤糖尿病, 严重的肝、肾功能障碍; ⑥血液系统疾病或恶性肿瘤病史。

1.3 治疗方法 患者 PCI 术前至少 2~3 d 开始服用阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 预给药, 若患者未进行预给药步骤, 则术前服用阿司匹林 300 mg 和氯吡格雷 450~600 mg 的负荷剂量。PCI 手术和第二代 DES 植入采用常规技术。出院时, 建议每天服用阿司匹林 100 mg 和氯吡格雷 75 mg, 疗程至少 12 个月。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 临床数据收集: (1) 收集患者的性别、年龄和体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、ACS、高血压等资料。(2) 用超声心动图评价左心室射血分数(LVEF)。(3) 生化指标: 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)、血清肌酐(SCr)和血清尿酸(SUA)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)等, 使用 Elecsys 2010 分析仪(德国 Roche Diagnostics)通过免疫荧光双抗体夹心法检测血清 NT-proBNP。(4) 根据 MDRD 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。(5) 药物使用情况: 阿司匹林、硝酸盐、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)和钙通道阻滞剂。

1.4.2 血清 FGF21 水平检测: 在 PCI 术前使用促凝管采集受试者肘前静脉血 4 ml, 在 4℃ 下进行凝血反应 30 min, 离心留取上层血清, 使用定量人 ELISA 试剂盒(DF2100, 美国 R&D Systems) 测量血清 FGF21 浓度。

1.4.3 冠状动脉病变及支架特点: 术前采用 INNOVA 2000/2000S 数字减影血管造影机采用 Judkins 穿刺法经股动脉进行冠状动脉造影, 根据造影结果采用定量计算机分析系统测定冠状动脉狭窄程度。2 位经验丰富的介入心脏病专家根据 ACC/AHA 标准对复杂病变进行分类。狭窄血管数量(QCA 显示管腔狭窄 $> 50\%$)、支架血管数量、最小支架直径、支架总长度, 左主干动脉支架术、Y 型支架术和复杂病变支

架术(B2 和 C 型)。术后记录 PCI 参数, 包括支架长度、支架直径、支架扩张时间和支架前球囊扩张时间等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 或 GraphPad Prism 8.01 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以频数或率(%)表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关分析采用 Spearman 秩相关检验; 应用广义加性模型(generalized additive model, GAM) 探讨 FGF21 与 ISR 风险之间的关系; 多因素 Logistic 回归分析影响 CAD 患者 PCI 术后 2 年 ISR 风险的临床因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 FGF21、NT-proBNP 对 ISR 风险的预测价值, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 并通过 DeLong 法比较 AUC 值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FGF21 水平比较 ISR 组患者血清 FGF21 水平为 209.05(163.86, 313.59) ng/L, 显著高于非 ISR 组患者的 100.65(75.83, 132.98) ng/L ($Z = 7.081, P < 0.001$)。

2.2 2 组冠状动脉病变及支架特点比较 ISR 患者支架总长度及多支狭窄血管数、多支支架血管数的比例高于非 ISR 组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血清 FGF21 与 CAD 患者临床特征、冠状动脉病变及支架特点的相关性 Spearman 分析显示, 血清 FGF21 水平与 HDL-C、LVEF 均呈负相关($r/P = -0.151/0.009, -0.310/ < 0.001$), 与年龄、LDL-C、SUA 均呈正相关($r/P = 0.237/ < 0.001, 0.219/ < 0.001, 0.192/0.011$)。血清 FGF21 水平与性别、AHA/ACC 病变分型、罪犯血管、支架扩张时间、支架直径、支架总长度、狭窄血管数、Y 型支架均无相关性($r/P = -0.025/0.677, -0.050/0.512, -0.070/0.359, -0.024/0.750, -0.098/0.199, -0.061/0.424, 0.072/0.344, 0.093/0.223$)。

2.4 影响 CAD 患者 PCI 术后 2 年 ISR 的多因素分析 以 CAD 患者 PCI 术后 2 年是否发生 ISR 为因变量(赋值: 是为 1, 否为 0), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 支架总长度 ≥ 38 mm、高 NT-proBNP 和高 FGF21 是 CAD 患者 PCI 术后 2 年发生 ISR 风险增加的独立危险因素($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 非 ISR 组和 ISR 组患者冠状动脉病变及支架特点比较

Tab. 2 Comparison of coronary artery lesions and stent characteristics between non ISR group and ISR group patients

项目		非 ISR 组 (n = 143)	ISR 组 (n = 32)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
AHA/ACC 病变分型 [例(%)]	A-B1	83 (58.04)	15 (46.88)	1.323	0.250
	B2-C	60 (41.96)	17 (53.12)		
支架扩张时间 [M(Q ₁ , Q ₃), s]		20.0 (16.0, 28.0)	22.0 (18.0, 28.0)	0.902	0.367
支架直径 [M(Q ₁ , Q ₃), mm]		3.0 (2.5, 3.0)	3.0 (2.7, 3.0)	0.570	0.569
支架总长度 [M(Q ₁ , Q ₃), mm]		34.0 (28.5, 39.5)	73.5 (62.0, 91.5)	6.682	<0.001
罪犯血管 [例(%)]	右冠状动脉 (RCA)	35 (24.48)	8 (25.00)	0.682	0.878
	左前降支 (LAD)	79 (55.24)	19 (59.38)		
	左回旋支 (LCX)	27 (18.88)	5 (15.63)		
	左主干 (LMT)	2 (1.40)	0		
狭窄血管数 [例(%)]	单支	81 (56.64)	12 (37.50)	3.848	0.049
	多支	62 (43.36)	20 (62.50)		
支架血管数 [例(%)]	单支	135 (94.41)	26 (81.25)	6.149	0.013
	多支	8 (5.59)	6 (18.75)		
Y 型支架 [例(%)]		3 (2.10)	1 (3.13)	0.124	0.725

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 CAD 患者 PCI 术后 2 年发生 ISR 风险的危险因素

Tab. 3 Clinical factors influencing 2-year ISR risk after PCI in CAD patients using multivariate logistic regression analysis

临床变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
吸烟	1.344	0.788	2.911	0.088	3.836	0.819 ~ 17.969
高血压	0.857	0.719	1.420	0.233	2.356	0.575 ~ 9.648
急性冠状动脉综合征	0.528	0.761	0.481	0.488	1.695	0.382 ~ 7.525
支架总长度 ≥ 38 mm	0.070	0.016	19.706	<0.001	1.072	1.040 ~ 1.106
多支狭窄血管	0.973	0.599	2.637	0.104	2.645	0.818 ~ 8.555
多支支架血管	0.019	0.943	0.000	0.984	1.019	0.160 ~ 6.470
SUA ≥ 332.0 mg/L	0.004	0.004	1.272	0.259	1.004	0.997 ~ 1.012
eGFR > 60 ml \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73m ⁻²	-0.028	0.018	2.476	0.116	0.972	0.939 ~ 1.007
NT-proBNP ≥ 234.0 ng/L	0.004	0.001	9.944	0.002	1.004	1.002 ~ 1.007
血清 FGF21 ≥ 154.08 ng/L	0.038	0.008	19.617	<0.001	1.038	1.021 ~ 1.056

注: SUA. 血清尿酸; eGFR. 估计的肾小球滤过率; NT-proBNP. N-末端脑钠肽前体; FGF21. 成纤维细胞生长因子-21。

2.5 血清 FGF21 与 CAD 患者 PCI 术后 2 年发生 ISR 风险的关系 应用 GAM 分析发现,血清 FGF21 水平和 2 年 ISR 发生率的拟合曲线结果显示,无论是否调整混杂变量,两者均呈正相关 ($r = 0.508, P < 0.001$), 见图 1。

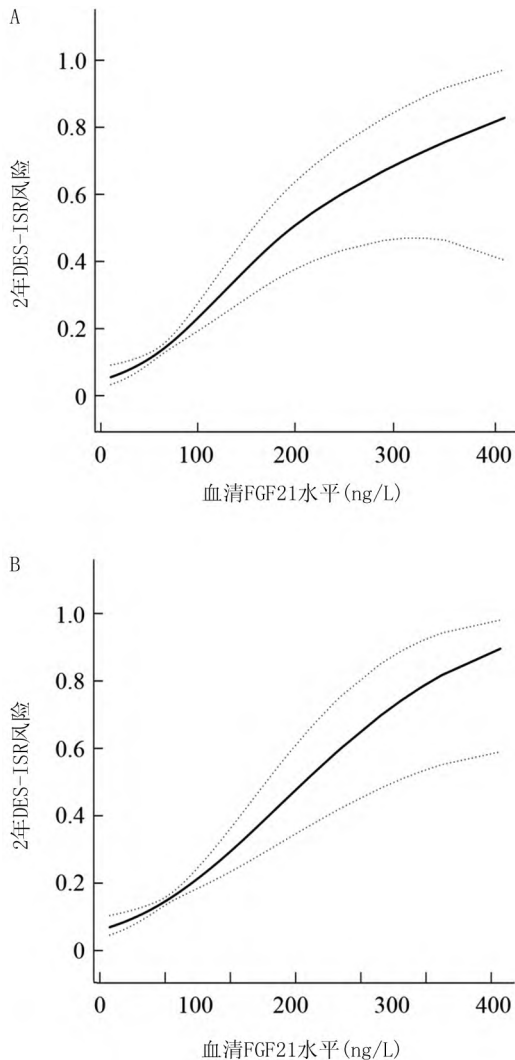
2.6 血清 FGF21 联合 NT-proBNP 预测 CAD 患者 PCI 术后 2 年 ISR 风险的价值 绘制血清 FGF21 单独及联合 NT-proBNP 预测 CAD 患者 PCI 术后 2 年 ISR 风险的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC)。FGF21 预测 2 年 ISR 风险的 $AUC(95\% CI) = 0.891 (0.837 \sim 0.931)$, 最佳临界值 154.08 ng/L, 敏感度 0.813 , 特异度 0.860 , 约登指数 0.673 。而且 FGF21 联合 NT-proBNP (最佳临界值 234.0 ng/L) 可进一步提高 NT-proBNP ($AUC = 0.739$) 单独对 ISR 风险的预测价值,二者联合模型 $AUC(95\% CI)$ 为 $0.966 (0.928 \sim 0.988)$, 敏感度 0.872 , 特异度 0.978 , 约登指数 0.850 , 二者联合预测的 AUC 高于 FGF21、NT-proBNP 单项检

测 ($Z = 3.450, 4.984, P = 0.001, < 0.001$), 见图 2。

3 讨论

在本研究中,对于接受二代 DES PCI 的 CAD 患者,随访 2 年发生 ISR 的患者血清 FGF21 水平普遍高于非 ISR 组患者,并且在预测接受二代 DES PCI 后 2 年 ISR 风险方面具有良好价值。高 FGF21 水平普遍与血脂代谢失调、肾功能下降有关。在对混杂因素进行调整后,FGF21 仍然是 DES 植入后 2 年 ISR 发展的独立风险因素。联合 NT-proBNP 和 FGF21 可以增强预测 ISR 发生的能力。这些发现为 FGF21 在临床实践中的应用提供了新的视角,特别是关于 CAD 患者 DES 植入后 ISR 的早期风险分层。

最近的研究发现,心肌细胞是 FGF21 来源的主要靶细胞^[14]。FGF21 高表达与炎症反应、氧化应激、脂质毒性和内质网(ER)应激的刺激增加有关,而这些恰是心血管疾病的部分主要机制^[15]。例如,在靶细胞中,FGF21 与 FGF 受体和 β -Klotho 结合,后者在心肌



注: A. 调整模型; B. 调整性别、年龄、血脂异常和 LVEF 后的拟合曲线

图 1 FGF21 与 2 年 DES ISR 风险之间的曲线拟合

Fig. 1 Curve fitting between FGF21 and 2-year DES ISR risk

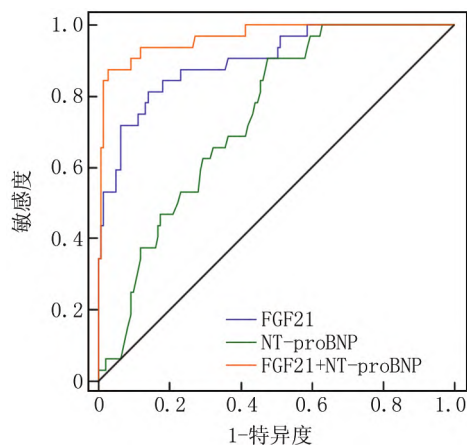


图 2 FGF21 和 NT-proBNP 对 PCI 术后 2 年 ISR 风险的预测价值

Fig. 2 Predictive value of FGF21 and NT-proBNP for 2-year ISR risk after PCI

细胞中广泛表达^[16]。心脏 FGF21 表达增加可保护心肌细胞免受心肌缺血再灌注损伤后的炎症反应、氧化应激和功能障碍的影响^[14]。最近,几项临床研究表明,FGF21 作为一种抗炎因子,与心血管疾病的几个方面有关^[11-43]。据报道,FGF21 是外周血管钙化、动脉粥样硬化斑块和颈动脉内膜一中膜厚度增加的独立因素,并对动脉粥样硬化的发展和进展发挥作用^[12-43]。Ouyang 等^[17]证实 FGF21 可能通过激活 sirtuins1 来减轻尿酸诱导的 ER 应激、炎症反应和血管内皮细胞功能障碍。巨噬细胞是 FGF21 发挥抗炎作用的主要靶细胞。FGF21 治疗后,动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的数量显著减少^[12-43]。因此,FGF21 可能是未来治疗血管内皮细胞功能障碍的潜在有效靶点^[11-46]。根据现有证据,ISR 是一种复杂的炎症反应和修复反应,其主要生物学机制是新生内膜增生和动脉粥样硬化形成。有证据表明,在动脉粥样硬化斑块形成过程中,起到促炎症反应作用的调节因子(如 sirtuins)参与其中,导致更高的 ISR 风险^[18]。根据上述证据,推测 FGF21 可能对预测 CAD 患者 ISR 风险有价值。然而,相关证据仍然缺乏。

本研究纳入了 175 例经二代 DES PCI 的 CAD 患者,观察到 ISR 组患者血清 FGF21 水平普遍高于非 ISR 组患者,而且 FGF21 与脂质代谢异常和心肾功能下降(反映为 SUA 水平升高,LVEF 降低)相关,结果表明具有心脏损伤作用的 FGF21 水平补偿性增高可能与 ISR 有关。以往的研究表明,病理条件下 FGF21 水平的升高可能是对潜在代谢应激的补偿反应的一部分,也可能是由 FGF21 信号受损导致的 FGF21 抵抗引起的^[19]。因此,分泌更多的 FGF21 以补偿其由 FGF21 抗性引起的代谢调节降低。此外,在体外试验中,额外补充 FGF21 已被证明具有治疗效果,并且一些 FGF21 类似物已在治疗代谢性疾病的临床试验中证明了其治疗潜力^[20]。

本研究随访结果表明,FGF21 在预测 2 年 ISR 风险方面具有良好的价值,并且是采用二代 DES PCI 治疗的 CAD 患者增加 2 年 ISR 危险的独立预测因素。可能的原因包括:(1) FGF21 与脂质代谢失调、心肾功能差有关,这些都是 ISR 的危险因素。因此,FGF21 可能通过与这些因素的相互作用导致更高的 ISR 风险。(2) 考虑到 PCI 后血管损伤造成的应激刺激,如缺血和缺氧、炎症反应、氧化应激、脂毒性和 ER 应激,导致 FGF21 的分泌显著增加,从而充分发挥心脏保护作用,推测这可能是一种对潜在压力的补偿反应,也可能是由 FGF21 信号受损引起的 FGF21 抵抗引起的。

FGF21 对于传统指标 NT-proBNP 的预测效能有一定的增益作用,表明 FGF21 可以提高 DES PCI 患者 ISR 预测的准确性。

然而,本研究也具有其局限性:(1) 入选患者的样本量相对较小。(2) 未探讨 FGF21 在 ISR 病理生理机制中的作用,这有待进一步的实验研究。(3) ISR 是一种复杂的疾病,可能与诸多因素都有关,但未在研究中考虑所有潜在的混杂因素,如生活方式和饮食因素。

总之,FGF21 与脂质代谢失调、心肾功能恶化相关,是接受二代 DES PCI 治疗的 CAD 患者 2 年 ISR 风险的独立危险因素。联合 FGF21 和 NT-proBNP 对 DES 植入后 ISR 的预测潜力具有更高价值。这一结论需要大规模、随机、多中心研究来进一步证实。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨桂旧: 提出研究思路,设计研究方案,论文撰写; 陈红蕾: 实施研究过程,分析试验数据,论文审核; 邹立娇: 实施研究过程,资料搜集整理,论文修改; 钟艳珠: 进行统计学分析,课题设计; 陈跃武: 进行统计学分析,论文撰写

参考文献

[1] 姜宏伟,张航,陈文,等. 经皮冠状动脉介入术对冠状动脉旁路移植术结果影响的多中心临床研究 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29 (11): 1436-1441. DOI: 10. 7507/1007-4848. 202110029.

[2] Perera D, Clayton T, O' Kane PD, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction [J]. N Engl J Med, 2022, 387(15): 1351-1360. DOI: 10. 1056/NEJMoa2206606.

[3] 田晋帆,宋现涛,贺毅,等. 血清补体 C1q 与经皮冠状动脉药物洗脱支架植入后支架内再狭窄相关性分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(2): 162-165. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-4055. 2021. 02. 08.

[4] Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: An individual patient data meta-analysis [J]. Lancet, 2021, 398(10318): 2247-2257. DOI: 10. 1016/S0140-6736(21) 02334-5.

[5] Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, et al. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): A prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial [J]. Lancet, 2023, 401(10383): 1172-1182. DOI: 10. 1016/S0140-6736(23) 00351-3.

[6] Hoole SP, Bambrough P. Recent advances in percutaneous coronary intervention [J]. Heart, 2020, 106(18): 1380-1386. DOI: 10. 1136/heartjnl-2019-315707.

[7] Zhang J, Jiang T, Hou Y, et al. Five-year outcomes comparing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery dis-

ease: A systematic review and meta-analysis [J]. Atherosclerosis, 2020, 308: 50-56. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2020. 06. 024.

[8] Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(4): 348-372. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2022. 05. 017.

[9] 郭祈涵,黄一诺,李佳宜,等. 成纤维细胞生长因子 21 与心血管疾病的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(11): 1403-1405. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2020. 11. 025.

[10] Zhang Y, Liu D, Long XX, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. Chin Med J, 2021, 134(24): 2931-2943. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000001890.

[11] Uygur MM, Dereli Yazici D, Gogas Yavuz D. Low serum fibroblast growth factor-21 levels is not associated with carotid intima-media thickness in acromegaly patients [J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(7): 1405-1412. DOI: 10. 1007/s40618-022-01775-w.

[12] Zhang Y, Yan J, Yang N, et al. High-level serum fibroblast growth factor 21 concentration is closely associated with an increased risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 705273. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021. 705273.

[13] Zhang Y, Liu D, Long XX, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. Chin Med J, 2021, 134(24): 2931-2943. DOI: 10. 1097/CM9. 0000000000001890.

[14] 李明晓,田振军. FGF21 与代谢性疾病防治及其运动干预 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(3): 226-230. DOI: 10. 3969/j. issn. 0559-7765. 2019. 03. 014.

[15] Szczepańska E, Gietka-Czernel M. FGF21: A novel regulator of glucose and lipid metabolism and whole-body energy balance [J]. Horm Metab Res, 2022, 54(4): 203-211. DOI: 10. 1055/a-1778-4159.

[16] Geng L, Liao B, Jin L, et al. β -Klotho promotes glycolysis and glucose-stimulated insulin secretion via GPI30 [J]. Nat Metab, 2022, 4(5): 608-626. DOI: 10. 1038/s42255-022-00572-2.

[17] Ouyang R, Zhao X, Zhang R, et al. FGF21 attenuates high uric acid induced endoplasmic reticulum stress, inflammation and vascular endothelial cell dysfunction by activating Sirt1 [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(1): 1-9. DOI: 10. 3892/mmr. 2021. 12551.

[18] Csató G, Erdei N, Ványai B, et al. Predictors of restenosis following percutaneous coronary stent implantation: The role of trimetazidine therapy [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 873899. DOI: 10. 3389/fcvm. 2022. 873899.

[19] Kondeti S, DM DY, Muralidhar MN, et al. Attenuation of FGF21 signalling might aggravate the impairment of glucose homeostasis during the high sucrose diet induced transition from prediabetes to diabetes in WNIN/GR-Ob rats [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111252. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2021. 111252.

[20] Bhatt DL, Bays HE, Miller M, et al. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: A randomized phase 2 trial [J]. Nat Med, 2023: 1-11. DOI: 10. 1038/s41591-023-02427-z.

(收稿日期: 2023 - 10 - 08)