

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.006

心血管疾病专题

血清 LN、Hi-FGF-2 水平与慢性心力衰竭合并心房颤动患者病情程度及预后的相关性

贾志清,都哇拉,刘妍,张琦,朱王亮



基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0118)

作者单位: 010010 呼和浩特,内蒙古自治区人民医院心内科

通信作者: 朱王亮, E-mail: 18647991940@163.com

【摘要】目的 探讨血清层粘连蛋白(LN)、高分子量成纤维细胞生长因子-2(Hi-FGF-2)水平与慢性心力衰竭合并心房颤动(CHF-AF)患者病情程度及预后的相关性。方法 前瞻性选取2022年1月—2024年6月内蒙古自治区人民医院心内科收治的CHF-AF患者235例为CHF-AF组,根据NYHA心功能分级将CHF-AF患者分为I级43例、II级57例、III级61例、IV级74例,根据6个月预后分为不良亚组62例和良好亚组173例,另选取同期医院健康体检志愿者58例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清LN、Hi-FGF-2水平;Spearman相关分析血清LN、Hi-FGF-2水平与NYHA心功能分级的相关性;多因素Logistic回归分析CHF-AF患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LN、Hi-FGF-2水平预测CHF-AF患者预后不良的价值。结果 CHF-AF组血清LN、Hi-FGF-2水平高于健康对照组($t/P=26.273/<0.001$ 、 $17.252/<0.001$);血清LN、Hi-FGF-2水平比较,CHF-AF患者NYHA心功能分级I级<II级<III级<IV级($F/P=42.349/<0.001$ 、 $80.620/<0.001$);Spearman相关性分析显示,CHF-AF患者血清LN、Hi-FGF-2水平分别与NYHA心功能分级呈正相关($r_s/P=0.670/<0.001$ 、 $0.682/<0.001$)。235例CHF-AF患者6个月预后不良率为26.38%(62/235),不良亚组血清LN、Hi-FGF-2水平高于良好亚组($t/P=8.885/<0.001$ 、 $6.645/<0.001$);多因素Logistic回归分析显示,NYHA心功能分级III~IV级、NT-proBNP高、LN高、Hi-FGF-2高为CHF-AF患者不良预后的独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.173(1.034\sim4.568)$ 、 $1.001(1.000\sim1.001)$ 、 $1.038(1.024\sim1.053)$ 、 $1.049(1.031\sim1.067)$],LVEF高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.990(0.979\sim1.000)$];血清LN、Hi-FGF-2水平单独及二者联合预测CHF-AF患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为0.809、0.801、0.911,二者联合优于各自单独预测($Z/P=3.803/<0.001$ 、 $4.300/<0.001$)。结论 CHF-AF患者血清LN、Hi-FGF-2水平升高,与病情加重及预后不良相关,二者联合对预后的预测效能较高。

【关键词】 慢性心力衰竭;心房颤动;层粘连蛋白;高分子量成纤维细胞生长因子-2;病情程度;预后

【中图分类号】 R541.6;R541.7+5

【文献标识码】 A

Correlation between serum LN and Hi-FGF-2 levels and disease severity and prognosis in patients with chronic heart failure complicated by atrial fibrillation Jia Zhiqing, Du Wala, Liu Yan, Zhang Qi, Zhu Wangliang. Internal Medicine-Cardiovascular Department, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia, Hohhot 010010, China
Funding program: Inner Mongolia Autonomous Region Science and Technology Plan Project (2021GG0118)

Corresponding author: Zhu Wangliang, E-mail: 18647991940@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of serum laminin (LN) and high molecular weight fibroblast growth factor-2 (Hi-FGF-2) levels with the severity and prognosis of patients with chronic heart failure complicated with atrial fibrillation (CHF-AF). Methods A total of 235 patients with CHF-AF admitted to the Department of Cardiology of Inner Mongolia People's Hospital from January 2022 to June 2024 were prospectively enrolled as the CHF-AF group. According to NYHA cardiac function classification, patients were divided into class I ($n=43$), class II ($n=57$), class III ($n=61$), and class IV ($n=74$). Based on 6-month prognosis, patients were categorized into poor prognosis subgroup ($n=62$) and good prognosis subgroup ($n=173$). Meanwhile, 58 healthy volunteers undergoing physical examination during the same period were included as the control group. Serum LN and Hi-FGF-2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationship between serum LN, Hi-FGF-2 levels and NYHA classification. Multivariate logistic regression was performed to identify risk factors for poor prognosis in CHF-AF patients. Receiver operating char-

acteristic (ROC) curve analysis was conducted to assess the predictive value of serum LN and Hi-FGF-2 for poor prognosis.

Results Serum LN and Hi-FGF-2 levels were significantly higher in the CHF-AF group than in the control group ($tP=26.273/<0.001, 17.252/<0.001$). Both LN and Hi-FGF-2 levels increased progressively with NYHA class ($F/P=42.349/<0.001, 80.620/<0.001$) and were positively correlated with NYHA classification ($r_s/P=0.670/<0.001, 0.682/<0.001$). The 6-month poor prognosis rate in CHF-AF patients was 26.38% (62 / 235). The poor prognosis subgroup had higher serum LN and Hi-FGF-2 levels than the good prognosis subgroup ($tP=8.885/<0.001, 6.645/<0.001$). Multivariate logistic regression showed that NYHA class III - IV, elevated NT-proBNP, higher LN, and higher Hi-FGF-2 were independent risk factors for poor prognosis [OR (95% CI)=2.173(1.034-4.568), 1.001(1.000-1.001), 1.038(1.024-1.053), 1.049(1.031-1.067)]. The AUCs of LN, Hi-FGF-2, and their combination in predicting poor prognosis were 0.809, 0.801, and 0.911, respectively, with the combined model outperforming either marker alone ($ZP=3.803/<0.001, 4.300/<0.001$). **Conclusion** The levels of serum LN and Hi-FGF-2 in patients with CHF-AF are increased, which are related to the aggravation of the disease and poor prognosis. The combination of the two has a higher predictive efficiency for prognosis.

【Key words】 Chronic heart failure; Atrial fibrillation; Laminin; High molecular weight fibroblast growth factor-2; Disease severity; Prognosis

心力衰竭(heart failure, HF)是各种心血管疾病的严重表现或终末阶段,2019 年全球约有 5 620 万例 HF 患者,中国约有 1 370 万例 HF 患者^[1]。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律失常,2021 年全球约有 5 260 万 AF(包括心房扑动)患者,中国约有 916.18 万例^[2-3]。HF 和 AF 互为常见的合并症,二者互为因果且相互促进,新发 HF 中超过 1/2 合并 AF,而新发 AF 中超过 1/3 合并 HF,二者同时存在可加剧病情进展,显著降低预后,HF 合并 AF 过程中炎性反应和心脏纤维化发挥重要作用^[4-5]。层粘连蛋白(laminin, LN)是一种非胶原糖蛋白,能通过细胞外基质促进心脏纤维化,血清 LN 水平升高与急性 HF 患者预后降低相关^[6]。高分子量成纤维细胞生长因子-2(high molecular weight fibroblast growth factor-2, Hi-FGF-2)是一种生长因子,具有促炎和促纤维化作用,血清 Hi-FGF-2 水平升高与 AF 患者发生 HF 相关^[7-8]。本研究通过检测慢性 HF 合并 AF(chronic heart failure-atrial fibrillation, CHF-AF)患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平,分析其与病情程度及预后的相关性,旨在为改善 CHF-AF 患者预后提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 前瞻性选取 2022 年 1 月—2024 年 6 月内 蒙古 自 治 区 人 民 医 院 心 内 科 收 治 的 CHF-AF 患者 235 例为 CHF-AF 组,其中男 136 例,女 99 例;年龄 32~80(59.28±10.23)岁;CHF 病程 1~10(5.48±1.72)年;AF 类型:阵发性 148 例,持续性 84 例,长期持续性 3 例。根据 NYHA 心功能分级^[9]将 CHF-AF 患者分为 I 级 43 例、II 级 57 例、III 级 61 例、IV 级 74 例。另选取同期医院健康体检志愿者 58 例为健康对照组,其中男 33 例,女 25 例;年龄 20~76(58.54±8.96)岁。

CHF-AF 组与健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(2022010),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①能接受随访且资料完整;②年龄>18 岁;③符合 CHF 和 AF 的诊断标准^[9-11]。(2)排除标准:①其他 HF 或其他心律失常者;②精神病患者;③合并肝、肾、肺等其他器官严重功能损害;④先天性心脏病患者;⑤血液疾病、自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂;⑥恶性肿瘤患者;⑦急性慢性感染者;⑧近期有严重外伤、出血和手术者;⑨妊娠及哺乳期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LN、Hi-FGF-2 水平检测:采集患者入院次日和健康对照组体检时空腹肘静脉血 4 ml,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法检测 LN(海瓦兰生物科技有限公司,货号:E04227)、Hi-FGF-2(艾美捷科技有限公司,货号:LZ07046)水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 预后及分组:通过门诊或电话对 CHF-AF 患者随访 6 个月,随访截至 2024 年 12 月。根据是否再次 HF 入院或发生急性心肌梗死、缺血性脑卒中、恶性心律失常、心源性死亡等将 CHF-AF 患者分为不良亚组 62 例和良好亚组 173 例^[12]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用邦弗伦尼(Bonferroni)校正;Spearman 相关分析血清 LN、Hi-FGF-2 水平与 NYHA

心功能分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 CHF-AF 患者预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LN、Hi-FGF-2 水平预测 CHF-AF 患者预后不良的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 LN、Hi-FGF-2 水平比较 CHF-AF 组血清 LN、Hi-FGF-2 水平 $[(72.83\pm 28.72)\mu\text{g/L}、(89.51\pm 33.75)\text{ng/L}]$ 高于健康对照组 $[(18.82\pm 6.60)\mu\text{g/L}、(40.36\pm 13.86)\text{ng/L}]$,差异均有统计学意义($t/P=26.273/<0.001、17.252/<0.001$)。

2.2 不同 NYHA 心功能分级 CHF-AF 患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平比较 CHF-AF 患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平比较,NYHA 心功能分级 I 级<II 级<III 级<IV 级($P<0.01$),见表 1。

2.3 血清 LN、Hi-FGF-2 水平与 NYHA 心功能分级的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,CHF-AF 患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平分别与 NYHA 心功能分级呈正相关($r_s/P=0.670/<0.001、0.682/<0.001$)。

2.4 不同预后 CHF-AF 患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平

比较 本组 CHF-AF 患者 6 个月预后不良率为 26.38% (62/235)。不良亚组血清 LN、Hi-FGF-2 水平 $[(108.36\pm 38.91)\mu\text{g/L}、(117.46\pm 40.68)\text{ng/L}]$ 高于良好亚组 $[(60.10\pm 29.57)\mu\text{g/L}、(79.50\pm 31.98)\text{ng/L}]$,差异有统计学意义($t/P=8.885/<0.001、6.645/<0.001$)。

表 1 不同 NYHA 心功能分级 CHF-AF 患者血清 LN、Hi-FGF-2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum LN and Hi-FGF-2 levels among CHF-AF patients with different NYHA functional classes

级别	例数	LN($\mu\text{g/L}$)	Hi-FGF-2(ng/L)
I 级	43	42.54 \pm 20.85	56.24 \pm 22.80
II 级	57	66.98 \pm 30.76	82.18 \pm 30.81
III 级	61	73.53 \pm 28.25	99.19 \pm 33.20
IV 级	74	94.36 \pm 40.98	106.52 \pm 36.55
F 值		42.349	80.620
P 值		<0.001	<0.001

2.5 不同预后 CHF-AF 患者临床资料比较 与良好亚组比较,不良亚组年龄大、NYHA 心功能 III~IV 级比例高、左心室射血分数(LVEF)低、N 末端 B 型钠尿肽前体(NT-proBNP)水平高($P<0.05$ 或 0.01),见表 2。

表 2 良好亚组与不良亚组 CHF-AF 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup in CHF-AF patients

项 目		良好亚组($n=173$)	不良亚组($n=62$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	98(56.65)	38(61.29)	0.404	0.525
	女	75(43.35)	24(38.71)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		58.91 \pm 11.07	62.37 \pm 6.84	2.863	0.005
CHF 病程($\bar{x}\pm s$,年)		5.35 \pm 1.68	5.84 \pm 1.78	1.946	0.053
AF 类型[例(%)]	阵发性	115(66.47)	33(53.23)	5.213	0.074
	持续性	55(31.79)	29(46.77)		
	长期持续性	3(1.73)	0		
基础疾病[例(%)]	高血压	75(43.35)	26(41.94)	0.037	0.847
	糖尿病	22(12.72)	10(16.13)		
	冠心病	76(43.93)	27(43.55)		
NYHA 心功能分级[例(%)]	I~II 级	85(49.13)	15(24.19)	11.613	0.001
	III~IV 级	88(50.87)	47(75.81)		
LVEF($\bar{x}\pm s$,%)		56.05 \pm 13.09	48.61 \pm 12.69	3.871	<0.001
左心室舒张末期内径($\bar{x}\pm s$,mm)		53.21 \pm 8.41	55.51 \pm 8.32	1.853	0.065
左房内径($\bar{x}\pm s$,mm)		47.53 \pm 9.28	47.05 \pm 9.55	0.348	0.728
WBC($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		12.63 \pm 3.83	12.98 \pm 3.65	0.626	0.532
PT($\bar{x}\pm s$,s)		16.76 \pm 4.13	15.91 \pm 4.39	1.362	0.174
APTT($\bar{x}\pm s$,s)		28.55 \pm 3.09	29.30 \pm 2.73	1.684	0.094
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)		64.55 \pm 30.68	67.51 \pm 32.42	0.642	0.521
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)		102.13 \pm 46.70	106.79 \pm 50.72	0.659	0.511
SCr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		80.95 \pm 33.58	88.73 \pm 30.61	1.601	0.111
BUN($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		10.99 \pm 3.83	12.05 \pm 4.04	1.842	0.067
NT-proBNP($\bar{x}\pm s$,ng/L)		2 389.38 \pm 909.33	3 487.14 \pm 1 224.61	6.450	<0.001

注:LVEF.左心室射血分数;WBC.白细胞计数;PT.凝血酶原时间;APTT.活化部分凝血活酶时间;ALT.丙氨酸氨基转移酶;AST.天门冬氨酸氨基转移酶;SCr.血肌酐;BUN.血尿素氮;NT-proBNP.N 末端钠尿肽前体。

2.6 多因素 Logistic 回归分析 CHF-AF 患者预后不良的影响因素 以 CHF-AF 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级、NT-proBNP高、LN 高、Hi-FGF-2 高为 CHF-AF 患者不良预后的独立危险因素,LVEF 高为独立保护因素($P<0.05$ 或 0.01),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CHF-AF 患者预后不良的危险因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in CHF-AF patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-11.856	2.714	19.081	<0.001	<0.001	-
年龄高	0.048	0.028	2.950	0.086	1.050	0.993~1.109
NYHA Ⅲ~Ⅳ级	0.776	0.379	4.190	0.041	2.173	1.034~4.568
LVEF 高	-0.011	0.005	3.719	0.011	0.990	0.979~1.000
NT-proBNP 高	0.001	0.000	6.679	0.010	1.001	1.000~1.001
LN 高	0.037	0.007	28.101	<0.001	1.038	1.024~1.053
Hi-FGF-2 高	0.048	0.009	29.779	<0.001	1.049	1.031~1.067

2.7 血清 LN、Hi-FGF-2 水平预测 CHF-AF 患者预后不良的价值 绘制血清 LN、Hi-FGF-2 水平预测 CHF-AF 患者不良预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LN、Hi-FGF-2 水平单独及二者联合预测 CHF-AF 患者不良预后的 AUC 分别为 0.809、0.801、0.911,二者联合优于各自单独预测($Z/P=3.803/<0.001$ 、 $4.300/<0.001$),见表 4、图 1。

表 4 血清 LN、Hi-FGF-2 水平预测 CHF-AF 患者预后不良的价值

Tab.4 Predictive performance of serum LN and Hi-FGF-2 levels for poor prognosis in CHF-AF patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LN	87.54 $\mu\text{g/L}$	0.809	0.753~0.857	0.885	0.592	0.477
Hi-FGF-2	103.25 ng/L	0.801	0.743~0.849	0.883	0.614	0.497
二者联合		0.911	0.864~0.945	0.776	0.908	0.684

3 讨 论

CHF 与 AF 之间存在紧密的病理生理联系,CHF 引起的心房结构重构容易导致 AF,AF 引起的心房收缩丧失和心室律不规则可加重心功能负荷而导致 CHF,CHF-AF 不仅会进一步恶化心功能,还会增加脑卒中、急性心肌梗死、再住院及全因死亡风险^[4]。本研究中 26.38% 的 CHF-AF 患者出现不良预后,与马旭

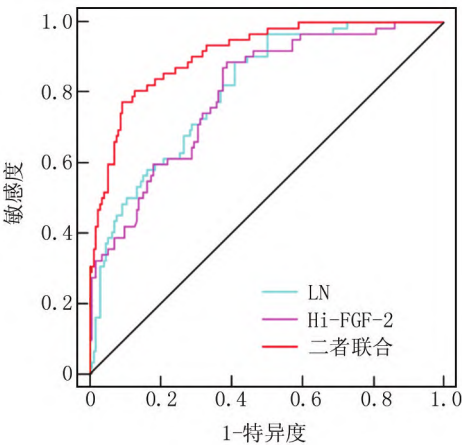


图 1 血清 LN、Hi-FGF-2 水平预测 CHF-AF 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum LN and Hi-FGF-2 levels for predicting poor prognosis in CHF-AF patients

明等^[13]报道的 26.29% 相近,也提示 CHF-AF 患者预后不理想。当前临床主要通过 NYHA 心功能分级与 NT-proBNP/BNP 来评估 HF 患者病情与预后,但 NYHA 心功能分级依赖于患者的主观症状,而 NT-proBNP/BNP 易受到性别、年龄、肾功能、肥胖等因素影响^[14-15],还需寻找其他可靠的指标。

炎症反应和心脏纤维化在 CHF-AF 中发挥核心作用,炎症反应可激活成纤维细胞,促进胶原沉积而导致心脏纤维化和心房重构,进而诱发 AF,而 AF 又可反过来加剧炎症反应和纤维化,推动心室重塑以形成恶性循环,促进 CHF-AF 的发生与进展^[5]。LN 是广泛存在于细胞外基质中的一种高分子量糖蛋白,主要由上皮细胞、肌细胞、内皮细胞等合成和分泌,能通过与细胞膜上的整合素糖胺聚糖等相互作用以维持组织和器官的结构完整性,但过度表达能引起细胞外基质过度沉积,从而促进纤维化进展^[6]。本研究结果显示,CHF-AF 患者血清 LN 水平明显升高,且随病情加重呈上升趋势,进一步分析发现,LN 每升高 1 $\mu\text{g/L}$,患者发生不良预后的风险升高 1.038 倍。LN 作为细胞外基质中的关键糖蛋白,虽然在维持心肌组织结构稳定、调节细胞黏附与迁移方面发挥重要作用,但在慢性病理状态下,其过度表达往往会打破这一平衡,导致细胞外基质成分异常积聚。动物及细胞模型研究显示,LN 上调可激活成纤维细胞,增强其增殖与迁移能力,同时促进胶原蛋白等纤维化相关分子的合成,从而加剧心肌纤维化,进一步推动心室重塑^[16]。心肌纤维化不仅可导致心室顺应性下降、舒张功能受损,还可能诱发心房电重构,促进 AF 持续存在和加重心力衰竭进程,形

成恶性循环^[6]。此外,部分研究也提示 LN 参与 TGF- β_1 介导的信号通路,通过与蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3/ β -连环蛋白等分子相互作用,调控心肌细胞凋亡和基质代谢失衡,进而在结构重构中发挥促进作用^[17-18]。既往研究表明,血清 LN 水平有助于鉴别诊断心律失常类型,急性 HF 患者入院时血清 LN 水平显著升高,且合并 AF 者升高更显著^[19-20]。

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)-2 是一种由心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞等分泌的肝素结合生长因子,其中低分子量 FGF-2(low molecular weight FGF-2, Lo-FGF-2) 具有促进血管生成和组织修复的保护作用,而 Hi-FGF-2 则与促炎和心脏纤维化密切相关^[21-22]。本研究结果显示,CHF-AF 患者血清 Hi-FGF-2 水平明显升高,且随着病情加重呈上升趋势。进一步分析表明,Hi-FGF-2 每升高 1 ng/L,患者发生不良预后的风险升高 1.049 倍。有研究发现,在衰老小鼠心脏中,FGF-2 表达水平显著升高,可诱导心脏成纤维细胞表型转换、促进胶原沉积,进而引发心脏纤维化并导致舒张功能受损^[23]。此外,在心肌损伤模型中,外源性 Lo-FGF-2 能够有效抑制成纤维细胞的活化,促进血管新生及心肌细胞的存活,从而减轻纤维化并改善心脏结构和功能^[24]。Santiago 等^[25]亦证实,Lo-FGF-2 可改善大鼠心肌梗死模型中的预后,而 Hi-FGF-2 则在体外促进炎症因子和纤维化蛋白表达,导致心肌肥厚、收缩功能下降,并加速心脏重塑过程。这些结果提示 FGF-2 的不同亚型在心脏疾病进展中可能发挥相反的作用,其中 Hi-FGF-2 具有明显的促炎与促纤维化效应。临床研究亦支持上述机制。Yu 等^[26]发现血清 FGF-2 水平升高有助于心力衰竭的诊断,而 Sun 等^[9]进一步指出,在 AF 患者中,Hi-FGF-2 水平升高与合并 HF 密切相关。但目前关于 CHF 合并 AF 患者中血清 Hi-FGF-2 水平与病情及预后的关系研究尚少,本研究发现,Hi-FGF-2 升高可作为预测 CHF-AF 患者病情加重和不良结局的重要指标。其潜在机制可能包括:Hi-FGF-2 作为心脏应激损伤状态下诱导表达的重要因子,能够上调促炎因子表达,激活心肌成纤维细胞并促进胶原合成,从而加剧心肌和心房纤维化进程^[24-25, 27-29]。此外,Hi-FGF-2 可抑制成纤维细胞生长因子受体 1 及核受体亚家族 1D 组成员 1 表达,削弱心肌代偿修复能力,从而加速心功能恶化,进一步提升 CHF-AF 患者不良预后风险^[30]。

本研究进一步利用 ROC 曲线评估了血清 LN、Hi-FGF-2 水平及二者联合在预测 CHF-AF 患者不良预后中的诊断效能。结果显示, LN、Hi-FGF-2 单独预测

时 AUC 分别为 0.809、0.801,而二者联合预测时达到 0.909,提示其联合应用具有更优的判别能力。这一发现不仅验证了 LN 和 Hi-FGF-2 作为预后生物标志物的独立价值,也突出了其协同作用在复杂病理状态下的临床意义。

4 结 论

综上所述,血清 LN、Hi-FGF-2 水平在 CHF-AF 患者中显著升高,并随着 NYHA 心功能分级的加重而逐渐增加,是 CHF-AF 患者不良结局的独立危险因素,均具备一定的预测效能,而联合检测的曲线下面积更大,提示其在临床风险分层与预后评估中具有更高的应用价值。因此,血清 LN、Hi-FGF-2 有望作为简便、无创的生物学标志物,辅助临床对 CHF-AF 患者进行早期识别与动态监测,从而为临床干预和个体化治疗提供参考。但本研究存在样本量小和随访时间不足的问题,且未进一步探讨 LN、Hi-FGF-2 的具体作用机制,未来还需多中心大样本研究、延长随访时间,并结合心脏组织活检或动物实验,深入探索 LN、Hi-FGF-2 在 CHF-AF 进展中的作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

贾志清:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;都哇拉:实施研究过程,论文修改;刘妍:实施研究过程,资料搜集整理;张琦:资料搜集整理,进行统计学分析;朱王亮:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Liu Z, Li Z, Li X, et al. Global trends in heart failure from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis from the global burden of disease study[J]. ESC Heart Fail, 2024, 11(5): 3264-3278. DOI: 10.1002/ehf2.14915.
- [2] Tan S, Zhou J, Veang T, et al. Global, regional, and national burden of atrial fibrillation and atrial flutter from 1990 to 2021: Sex differences and global burden projections to 2046-a systematic analysis of the global burden of disease study 2021[J]. Europace, 2025, 27(2): euaf027. DOI: 10.1093/europace/euaf027.
- [3] Kong X, Li M, He L, et al. Burden of atrial fibrillation and atrial flutter from 1990 to 2021 in China: Global burden of disease study 2021 update[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2025, 48(4): 447-454. DOI: 10.1111/pace.15175.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J].中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.
- [5] 王玉巧,赵艳丽,宋梦仙,等.慢性心力衰竭合并心房颤动患者血清 miR-126、miR-222 与心功能和主要不良心血管事件的关系[J].疑难病杂志, 2024, 23(1): 20-25. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.003.
- [6] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117

- (6):1450-1488. DOI:10.1093/cvr/cvaa324.
- [7] Yan X, Ye J, Chen H, et al. Correlation between serum laminin level and prognosis of acute heart failure[J]. Clin Cardiol, 2023, 46(7):818-822. DOI:10.1002/clc.24056.
- [8] Nickle A, Ko S, Merrill AE. Fibroblast growth factor 2[J]. Differentiation, 2024, 139:100733. DOI:10.1016/j.diff.2023.10.001.
- [9] Sun LY, Qu X, Chen LZ, et al. High molecular weight fibroblast growth factor-2 as a promising prognostic biomarker to predict the occurrence of heart failure in atrial fibrillation patients[J]. Heart Vessels, 2017, 32(12):1506-1512. DOI:10.1007/s00380-017-1019-y.
- [10] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志, 2019, 18(10):936-947. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.008.
- [11] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会.心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[J].中华心律失常学杂志, 2022, 26(1):15-88. DOI:10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
- [12] 李坤,胡冰涛,万楠.血清鸢尾素联合可溶性 Corin 在老年慢性心力衰竭患者预后评估中的价值[J].检验医学, 2024, 39(9):834-840. DOI:10.3969/j.issn.1673-8640.2024.09.003.
- [13] 马旭明,李晶,李万鹏,等.血清 Irisin、TMAO、MIF 与慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的关系及其预测价值研究[J].现代生物医学进展, 2024, 24(11):2145-2149, 2129. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.027.
- [14] Rohde LE, Zimmerman A, Vaduganathan M, et al. Associations between new york heart association classification, objective measures, and long-term prognosis in mild heart failure: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(2):150-158. DOI:10.1001/jamacardio.2022.4427.
- [15] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会.心力衰竭生物标志物临床应用中国专家共识[J].中华心力衰竭和心肌病杂志, 2022, 6(3):175-192. DOI:10.3760/cma.j.cn101460-20220810-00071.
- [16] He Y, Gu X, Yang Z, et al. Study on the mechanism underlying Trichosanthis peel injection-induced improvements in myocardial fibrosis markers in patients with chronic heart failure[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2024, 51(4):e13848. DOI:10.1111/1440-1681.13848.
- [17] Zhang X, Cui S, Ding Y, et al. Downregulation of B4GALT5 attenuates cardiac fibrosis through Lumican and Akt/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 963:176263. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.176263.
- [18] Tan H, Chen Z, Chen F, et al. Tryptase promotes the profibrotic phenotype transfer of atrial fibroblasts by PAR2 and PPAR γ pathway[J]. Arch Med Res, 2018, 49(8):568-575. DOI:10.1016/j.aredmed.2018.12.002.
- [19] 向丽,张维贞,黄山,等.心肌纤维化主要标志物在心律失常不同类型中的鉴别作用临床价值探讨[J].贵州医药, 2019, 43(1):28-30. DOI:10.3969/j.issn.1000-744X.2019.01.009.
- [20] Wang J, Xie L, Chen X, et al. Changes in laminin in acute heart failure[J]. Int Heart J, 2022, 63(3):454-458. DOI:10.1536/ihj.21-769.
- [21] Nikolov A, Popovski N. Extracellular matrix in heart disease: Focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: A concise review[J]. Metabolites, 2022, 12(4):297. DOI:10.3390/metabo12040297.
- [22] 彭霞,夏悦,杨艺娇,等.成纤维细胞生长因子 2 在纤维化疾病中表达的研究进展[J].中国医药, 2022, 17(2):305-307. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.02.035.
- [23] Sun SN, Ni SH, Li Y, et al. G-MDSCs promote aging-related cardiac fibrosis by activating myofibroblasts and preventing senescence[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6):594. DOI:10.1038/s41419-021-03874-7.
- [24] Sun C, Bai M, Jia Y, et al. mRNA sequencing reveals the distinct gene expression and biological functions in cardiac fibroblasts regulated by recombinant fibroblast growth factor 2[J]. PeerJ, 2023, 11:e15736. DOI:10.7717/peerj.15736.
- [25] Santiago JJ, McNaughton LJ, Koleini N, et al. High molecular weight fibroblast growth factor-2 in the human heart is a potential target for prevention of cardiac remodeling[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97281. DOI:10.1371/journal.pone.0097281.
- [26] Yu ZL, Cai ZH, Zheng JT, et al. Serum fibroblast growth factor-2 levels complement vital biomarkers for diagnosing heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1):109. DOI:10.1186/s12872-024-03768-4.
- [27] 裴淑娟,刘芳,管丽红,等.泛免疫炎症值与老年慢性心力衰竭患者左心室重构及不良预后的相关性研究[J].中国医药, 2025, 20(2):171-175. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2025.02.003.
- [28] 桑明敏,祝存奎,马生龙.血清促肾上腺皮质激素与老年高血压合并射血分数保留型心力衰竭患者发生心房颤动的关系[J].实用心脑血管病杂志, 2023, 31(8):44-47. DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.138.
- [29] 张成伟,黄娟,毕松杰,等.托拉塞米联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭患者的效果分析[J].中国医药, 2024, 19(3):336-340. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2024.03.004.
- [30] Koleini N, Nickel BE, Nagalingam RS, et al. Elimination of endogenous high molecular weight FGF2 prevents pressure-overload-induced systolic dysfunction, linked to increased FGFR1 activity and NR1D1 expression[J]. Cell Tissue Res, 2021, 385(3):753-768. DOI:10.1007/s00441-021-03465-0.

(收稿日期:2025-05-17)