

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.020

综 述

成纤维细胞生长因子 21 在冠心病中的研究进展

黄欣瑶综述 韩红彦审校

作者单位: 430060 武汉科技大学附属同济天佑医院心内科

通信作者: 韩红彦 E-mail: hhy2009218@163.com



【摘 要】 动脉粥样硬化引起的冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是心血管疾病患者死亡的主要原因之一。成纤维细胞生长因子(FGF) 21 是一种调节糖脂代谢的新型肽类激素,近年来被认为是早期诊断心血管疾病的新型生物标志物。文章归纳总结 FGF21 在冠心病发生、发展、治疗中的最新研究进展,旨在为冠心病未来诊疗及研究提供新思路。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 动脉粥样硬化; 成纤维细胞生长因子 21

【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A

Research progress of fibroblast growth factor 21 in coronary heart disease Huang Xinyao, Han Hongyan. Department of Cardiology, Tongji Tianyou Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Hubei Province, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Coronary Heart Disease (CHD), caused by atherosclerosis of the coronary arteries, is one of the leading causes of death in patients with cardiovascular disease. Fibroblast growth factor (FGF) 21, a novel peptide hormone that regulates glucose and lipid metabolism, has recently been considered as a new biomarker for early diagnosis of cardiovascular disease. This article summarizes the latest research progress of FGF21 in the occurrence, development, and treatment of coronary heart disease, aiming to explore the clinical significance of FGF21 as a biomarker for coronary heart disease.

【Key words】 Coronary heart disease; Atherosclerosis; Fibroblast growth factor 21

冠状动脉粥样硬化性心脏病是全球心血管疾病患者死亡的主要原因之一,其发病率及病死率已严重威胁人类健康。临床诊断冠心病主要依赖于冠状动脉造影术,不少患者因规避该项有创操作而错失早期干预时机,导致心血管不良事件发生。寻找早期诊断冠心病的生物标志物对改善该类患者预后十分必要,其中成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF) 21 作为糖脂代谢调节的关键分子,已被证实与诸多心血管疾病相关,并有望成为冠心病预测、诊断及预后评估的生物标志物。

1 FGF21 概述

FGF21 是激素 FGF 亚家族的成员之一,主要在肝脏、胰腺、脂肪组织、中枢神经组织中表达。新近研究表明,FGF21 可作为心肌细胞的自分泌因子。人类 FGF21 由 210 个氨基酸残基组成,其中包括 13 个 N 端和 40 个 C 端残基;N 端和 C 端分别与成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和辅助受体 β -Klotho 蛋白结合,三者形成稳定复合体后激活下游丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路^[1-2]。FGF21 无法在 β -Klotho 蛋白缺失的状态下发挥生物学效应,故 β -Klotho 蛋白在机体中的表达差异可能决定了 FGF21 的选择性代谢效应^[3]。FGF21 表达主要受核受体过氧化物酶体增殖激活物受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 和 PPAR γ 调节。代谢饥饿状态下,PPAR α 能够上调 FGF21 启动子中的 PPRE 转录应答原件表达,从而诱导 FGF21 转录。进食后,

PPAR γ 刺激脂肪细胞分泌 FGF-21,促进葡萄糖摄取及利用^[4]。

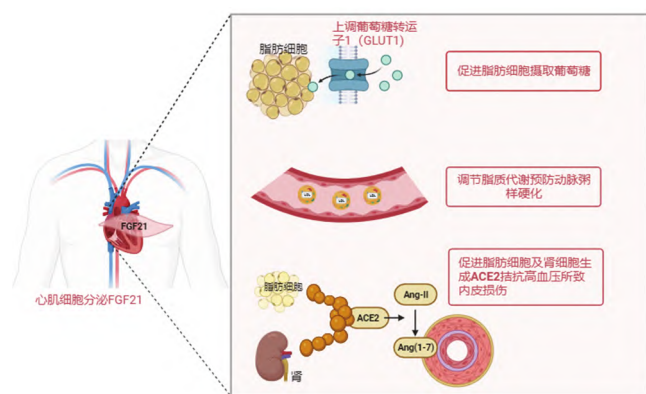
2 FGF21 与冠心病高危因素之间的关系

2.1 FGF21 降低血糖并改善胰岛素敏感性 FGF21 通过胰岛素非依赖的方式上调葡萄糖转运子 1 (GLUT1) 表达,刺激脂肪细胞摄取葡萄糖,进而降低血糖水平^[5]。重要的是,上述过程并不会引起低血糖反应和肥胖。后续研究显示,单次注射 FGF21 可显著降低肥胖小鼠的体质量,改善葡萄糖耐量及胰岛素敏感性。这种急性降糖及胰岛素增敏作用与其在肝脏和脂肪组织中的代谢相关^[6]。FGF21 抑制肝癌细胞释放葡萄糖的同时增加肝糖原的含量,并诱导脂联素(一种具有胰岛素增敏作用的脂肪因子)合成^[7]。

2.2 FGF21 调节脂质代谢 研究表明,与 FGF21 转基因小鼠相比,小鼠敲除 FGF21 后脂肪细胞肥大,脂质代谢严重紊乱,而前者对体质量增加和脂肪累积具有较强的抵抗力。FGF21 降低脂质的机制包括:(1)抑制胆固醇合成中的胆固醇调控元件结合蛋白-2;(2)抑制低密度脂蛋白受体降解,从而促进低密度脂蛋白受体对低密度脂蛋白摄取及转化;(3)增强胆固醇从巨噬细胞流出至高密度脂蛋白及载脂蛋白 A-I,减少泡沫细胞形成^[8-9]。

2.3 FGF21 拮抗高血压及其诱导的内皮损伤 FGF21 敲除小鼠血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 给药 1 周后观察到其比对照组显示出更严重的高血压性心脏病,主要表现为广泛的心功能障碍和心肌纤维化。经 FGF21 补充治疗,Ang II 诱导的

主动脉壁肥厚和血管炎性反应显著改善,纤维化标志物(胶原-I、胶原-III和纤维连接蛋白)表达降低^[10]。上述变化提示 FGF21 可拮抗 Ang II 诱导的高血压及相关血管内皮损伤。后续实验表明 FGF21 诱导脂肪细胞和肾细胞生成血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)^[10-11]。ACE2 是肾素血管紧张素系统(renin angiotensin aldosterone system, RAS)的关键调控因子,可促进 Ang-II 转化为有益肽 Ang(1-7),拮抗高血压导致的内皮损伤。此外,FGF 受体及 β -Klotho 蛋白在压力感受性反射传入通路的结节神经节和孤束核中显著表达。研究显示,FGF21 给药可改善高血压大鼠的收缩压和压力反射敏感性。这一作用可能是 FGF21 穿过血脑屏障与 FGF 受体及 β -Klotho 蛋白结合后,进一步激活苏氨酸蛋白激酶-内皮型一氧化氮合酶(Akt-eNOS-NO)途径的结果^[12],见图 1。



注: FGF21 通过上调 GLUT1 促进脂肪细胞摄取葡萄糖,调节脂质代谢避免 LDL-C 在内皮细胞沉积,促进脂肪细胞及肾细胞生成 ACE2 拮抗高血压所致内皮损伤,以预防动脉粥样硬化。

图 1 FGF21 与冠心病高危因素的关系

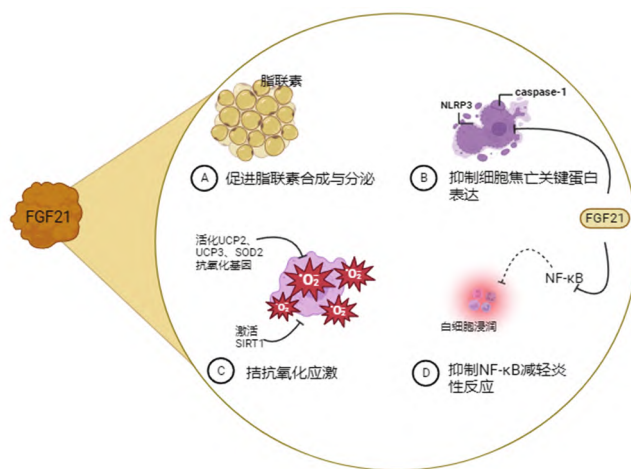
3 FGF21 在冠心病中的作用

3.1 FGF21 拮抗动脉粥样硬化的机制

3.1.1 FGF21 促进脂联素的合成和分泌: 脂联素为 FGF21 下游效应因子,在 FGF21 发挥生物学效应的过程中充当强制性介质^[7]。研究显示,经 FGF21 处理后脂联素分泌显著升高,且呈时间依赖性,脂联素信使 RNA 表达从 FGF21 治疗 6 h 后逐渐增加。脉冲追踪试验显示 FGF21 给药可显著提高脂联素分泌率^[13]。脂联素本质上是一种脂肪因子,对机体代谢与心血管系统具有诸多有益作用。脂联素可直接作用于心肌细胞,减轻缺血损伤诱导的心肌肥厚和收缩功能障碍^[14]。此外,脂联素可同时激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和环氧化酶-2(COX-2)通路,产生一氧化氮,实现抗炎及保护血管内皮的作用。平滑肌细胞增殖和迁移、巨噬细胞浸润、泡沫细胞形成等动脉粥样硬化过程中的关键细胞活动在 FGF21-脂联素轴的作用下均被直接抑制^[13]。小鼠敲除脂联素后可观察到 FGF21 对血糖、三酰甘油、胰岛素抵抗的改善作用明显衰减。这一现象也证实了脂联素作为 FGF21 效应因子的重要性。

3.1.2 FGF21 拮抗氧化应激: 氧化应激诱导的内皮损伤被认为是动脉粥样硬化发生发展过程中的重要机制。大量证据显示,FGF21 可作为一种新型应激调节因子。内皮细胞经氧化低密度脂蛋白处理后,FGF21 mRNA 表达和蛋白浓度增加。将乙醇处理后的人肝癌细胞暴露在重组 FGF21 下,氧化应激产生的活性氧水平显著降低^[15]。参与内质网应激的激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)可激活 FGF21 基因启动子中的氨基酸响应元件(amino acid response element),这表明 FGF21 是内质网应激传导的靶基因,氧化应激可诱导 FGF21 表达^[1]。值得注意的是,FGF21 被诱导后能够反向抑制氧化应激,阻止动脉粥样硬化进展。FGF21 拮抗氧化应激的机制可能包括以下三个方面(见图 2): (1) FGF21 以自分泌的方式调节解偶联蛋白-2(uncoupling protein 2, UCP2)、UCP3 和超氧化物歧化酶-2(superoxide dismutase, SOD2)等抗氧化基因的表达,解偶联蛋白家族活化后可使机体免受活性氧损伤; (2) FGF21 激活 MAPK 信号通路,拮抗氧化应激诱导的细胞凋亡; (3) FGF21 可激活沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1),通过脱乙酰基过氧化物酶减轻内质网应激和炎症反应损伤^[16-17]。

3.1.3 FGF21 减轻炎症反应: 动脉粥样硬化本质是一种慢性炎症反应疾病,控制炎症反应对遏制动脉粥样硬化发展尤为重要。对动脉粥样硬化大鼠 FGF21 给药后,血管内白细胞浸润和脂质积累改善,斑块内巨噬细胞数量减少。阻止血管内皮细胞中 NF- κ B 的核输入是 FGF-21 下调炎症基因表达的关键点^[18]。NF- κ B 在炎症反应中诱导促炎性转录因子活化,这一步骤被认为是动脉粥样硬化中黏附分子和趋化因子组成性表达的潜在分子机制。此外,FGF21 可抑制细胞焦亡(一种细胞死亡类型)过程中的关键蛋白表达,如天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)^[19]。NLRP3 炎症小体在该过程中激活 caspase-1,促进白介素-1 β (IL-1 β)成熟,进而诱导炎症反应,甚至细胞死亡^[20]。



注: A. 促进脂联素转录和分泌; B. 抑制细胞焦亡关键蛋白 NLRP3、caspase-1 表达; C. 激活 SIRT1 通路,活化 UCP2、UCP3、SOD2 等抗氧化基因表达以拮抗氧化应激; D. 减轻炎症反应: 阻止内皮细胞 NF- κ B 的核输入。

图 2 FGF21 对抗动脉粥样硬化的可能机制

3.2 FGF21 作为冠心病的新型生物标志物 FGF21 近年来被认为是心力衰竭、糖尿病性心肌病等心血管疾病的候选生物标志物^[21-22] ,并有大量证据显示 FGF21 水平与动脉粥样硬化及冠心病密切相关。相较于其他标志物 ,FGF21 不仅能够提供心血管疾病信息 ,还可反映机体代谢状态 ,由此可进一步评估冠心病高危因素并早期管理。此外 ,FGF21 水平反映全身炎症反应及氧化应激状态 ,与冠心病发生发展 ,乃至预后紧密相关^[4]。通过监测其水平的动态变化 ,可提示冠状动脉疾病的发生以及冠状动脉血管病变的严重程度 ,对临床治疗有重要指导意义。

研究显示 ,冠心病患者的 FGF21 水平与 Gensini 评分呈正相关 ,这一趋势在合并糖尿病患者中更加明显^[23]。值得注意的是 ,关于冠心病患者的 FGF21 水平高低这一问题尚存在不同观点。陈海峰等^[24] 对 232 例冠心病患者的血清 FGF21 水平进行检测 ,结果显示冠心病患者 FGF21 水平降低 ,其中 ,冠状动脉病变严重者 FGF21 浓度更低 ,两者呈负相关。

研究显示 ,TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子可直接抑制 β -Klotho 转录 ,导致 FGF21 促进葡萄糖摄取的有益作用减弱 ;且 β -Klotho 表达降低与小鼠肥胖的严重程度密切相关。在细胞应激条件下 ,肥胖患者的多个组织可同时诱导 FGF21 ;FGF21 水平升高可认为是一种病理应激反应 ,或是由于 FGF21 信号传导受损而产生的抵抗现象^[25-26]。上述结果表明 ,炎症反应及细胞应激可抑制 β -Klotho 表达 ,使得 FGF21 的生物学信号受损 ,且炎症反应与应激程度越重 ,对 FGF21 信号通路损伤越大^[27-28]。因此 ,上述研究结果存在分歧的原因可能在于冠心病患者的血管病变程度不同 ,尚需进一步研究 FGF21 在冠状动脉不同狭窄程度中的表达 ,以确定 FGF21 是否具有识别冠心病患者血管病变

程度的潜力(见表 1)。

4 FGF21 是动脉粥样硬化及冠心病的潜在治疗靶点

尽管近年来用于治疗动脉粥样硬化性疾病的药物越来越多 ,但其全球发病率和病死率仍居高位。因此 ,迫切需要新的治疗靶点对该类疾病进行防治。FGF21 可改变脂蛋白谱 ,这在动脉粥样硬化的始动环节起关键作用^[28]。颈动脉粥样硬化大鼠予以 FGF21 治疗后 ,斑块单位面积显著降低 ,伴随颈动脉新生内膜形成。与对照组或接受阿托伐他汀治疗组相比 ,FGF21 治疗大鼠受损颈动脉内皮舒张功能增强 ,新生内膜形成更加明显。FGF21 治疗的血管益处在于心肌梗死小鼠模型中同样适用 ;左前降支结扎小鼠予以 FGF21 治疗后可见左心室收缩功能改善 ,梗死边缘区毛细血管密度增加 ,远端区心肌细胞凋亡减少^[29]。

FGF21 经 PPAR 诱导后调节全身糖脂代谢 ,因此可以认为 PPAR 激动剂的降糖、胰岛素增敏和调脂作用部分由 FGF21 介导。非诺贝特是临床治疗糖尿病合并高脂血症的常见 PPAR α 激动剂 ;研究显示 ,接受非诺贝特治疗的糖尿病患者 5 年随访时间中总心血管事件及次要终点(冠心病事件、总卒中、心血管疾病死亡率及冠状动脉血运重建)降低 ,提示 FGF21 可能是未来治疗冠心病的潜在有效靶点^[30-31]。近年来 FGF21 类似物在 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝、高脂血症等患者中陆续开展了一系列临床试验 ,但针对冠心病的临床应用少有报道 ,其作用疗效尚需进一步观察。

5 结论与展望

FGF21 是糖脂代谢循环中的重要调控因子 ,显著影响动脉粥样硬化及冠心病的发生、发展过程 ,亦可能成为冠心病的候选生物标志物及潜在治疗靶点。但尚存在部分混杂变量使得

表 1 FGF21 与冠心病相关的临床证据

参考文献	疾病	样本量	关键结果	结论
Kim 等 ^[23]	CHD 部分合并 DM	(<i>n</i> = 120) CHD 合并 DM 组 = 60 DM 组 = 60	(1) 血清 FGF21 水平与 Gensini 评分(GS)和 Extent 评分(ES)呈显著正相关($r = 0.358, 0.324, P < 0.001$) (2) CHD 组: FGF21 水平与 GS 显著相关($r = 0.337, P = 0.008$) ,但与 ES 相关性不显著($r = 0.250, P = 0.054$) CHD 合并 DM 组: FGF21 与 GS、ES 均有显著相关性($r = 0.384, 0.381, P = 0.002, 0.003$)	血清 FGF-21 水平与冠心病严重程度呈显著正相关 ,以糖尿病患者为著
陈海峰等 ^[24]	CHD	(<i>n</i> = 375) CHD 组 = 232 对照组 = 143	(1) CHD 患者血清 FGF21 水平低于对照组 (2) 偏相关分析显示 FGF21 水平与冠状动脉病变支数和 Gensini 评分呈负相关($r = 0.014, 0.013, P = 0.012$)	CHD 患者血清 FGF21 水平降低 ,与冠状动脉病变支数和 Gensini 评分呈负相关
Cheng 等 ^[27]	UAP	(<i>n</i> = 197) UAP 组 = 76 SAP 组 = 66 对照组 = 55	(1) UAP 组患者入院时血清 FGF21 浓度显著高于 SAP 组及对照组 (2) 相关性分析显示血清 FGF21 浓度与 cTnI、CK-MB 呈正相关($r^2 = 0.026, 0.023, P = 0.027, 0.040$)	FGF21 水平与 UAP 具有强相关性 ,对 UAP 具有精确的可预测性 ,且与 cTnI、CK-MB 水平呈正相关
Haberka 等 ^[28]	CHD 部分合并 DM	(<i>n</i> = 66) CHD 组 = 33 CHD 合并 DM 组 = 33	CHD 组: 心外膜脂肪 FGF21 $\downarrow$,心旁脂肪 FGF21 $\downarrow$; CHD 合并 DM 组: 心外膜脂肪 FGF21 $\downarrow$,心旁脂肪 FGF21 $\downarrow$;	CHD 合并 DM 患者心外膜脂肪和心旁脂肪中 FGF21 表达显著降低

注: CHD(coronary heart disease) : 冠状动脉粥样硬化性心脏病; UAP(unstable angina) : 不稳定型心绞痛; SAP(stable angina) : 稳定型心绞痛; cTnI (cardiac troponin I) : 心肌肌钙蛋白 I; CK-MB(creatine kinase-MB) : 肌酸激酶同工酶; DM(diabetes mellitus) : 糖尿病。

FGF21 与冠心病之间的关系复杂化,需进一步评估 FGF21 在不同冠状动脉病变中的表达,以确定 FGF21 作为冠心病生物标志物的临床意义。

参考文献

- [1] Zhang Y, Liu D, Long XX, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134 (24): 2931-2943. DOI: 10. 1097/CM9.0000000000001890.
- [2] 李秋丽,李雪姣,郭子健.FGF21 代谢调节机制的研究进展[J].生理科学进展,2023,54(3):240-244. DOI: 10. 20059/j. cnki. pps. 2023.02.1102.
Li QL, Li XJ, Guo ZJ. Research progress on the mechanism of metabolic regulation of FGF21 [J]. Progress in Physiological Science, 2023, 54(3): 240-244. DOI: 10. 20059/j. cnki. pps. 2023. 02.1102.
- [3] 龚琦,张菲菲,韩亚美,等.FGF21 的代谢调控及临床应用[J].中国细胞生物学学报,2015,37(4):460-468. DOI: 10. 11844/cjeb. 2015.04.9002.
Gong Q, Zhang FF, Han YM, et al. Metabolic regulation and clinical application of FGF21 [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2015, 37(4): 460-468. DOI: 10. 16439/j. cnki. 1673-7245. 2016.08.014.
- [4] Tabari FS, Karimian A, Parsian H, et al. The roles of FGF21 in atherosclerosis pathogenesis [J]. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 2019, 20: 103-114. DOI: 10. 1007/s11154-019-09488-x.
- [5] Yang N, Zhang Y, Huang Y, et al. FGF21 at physiological concentrations regulates vascular endothelial cell function through multiple pathways [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -Molecular Basis of Disease, 2022, 1868(12): 166558. DOI: 10. 1016/j. bbadis. 2022.166558.
- [6] 杨松,王超楠,谷媛媛.成纤维细胞生长因子-21 与 2 型糖尿病及血管并发症关联性研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(15):128-132. DOI: 10. 7619/jcmp. 20210947.
Yang S, Wang CN, Gu YY. Research progress on the association between fibroblast growth factor-21 and type 2 diabetes mellitus and vascular complications [J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2021, 25(15): 128-132. DOI: 10. 7619/jcmp. 20210947.
- [7] 刘丽霞,刘晶,王明娟,等.成纤维细胞生长因子 21 在糖脂代谢及动脉粥样硬化中的作用研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3143-3145. DOI: 10. 12102/j. issn. 1672-1349. 2019.20.018.
Liu LX, Liu J, Wang MJ, et al. Research progress on the role of fibroblast growth factor 21 in glycolipid metabolism and atherosclerosis [J]. Journal of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 17(20): 3143-3145. DOI: 10. 12102/j. issn. 1672-1349. 2019.20.018.
- [8] Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease [J]. Frontiers in physiology, 2019, 18(4): 419. DOI: 10. 3389/fphys. 2019.00419.
- [9] Xiaolong L, Dongmin G, Liu M, et al. FGF21 induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via RACK1 up-regulation [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(9): 4992-5006. DOI: 10. 1111/jcmm. 15118.
- [10] Ferrer-Curriu G, Redondo-Angulo I, Guitart-Mampel M, et al. Fibroblast growth factor-21 protects against fibrosis in hypertensive heart disease [J]. The Journal of Pathology, 2019, 248(1): 30-40. DOI: 10. 1002/path. 5226.
- [11] Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin-(1-7) axis in mice [J]. Cell Metabolism, 2018, 27(6): 1323-1337. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2018.04.002.
- [12] He JL, Zhao M, Xia JJ, et al. FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats [J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 29582. DOI: 10. 1038/srep29582.
- [13] Hui X, Feng T, Liu Q, et al. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis [J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2016, 8(2): 110-119. DOI: 10. 1093/jmcb/mjw013.
- [14] Peng BMJ, Chen BPQ, Wu MMC. The role of adiponectin in cardiovascular disease [J]. Cardiovascular Pathology, 2023, 64(5): 107514. DOI: 10. 1016/j. carpath. 2022.107514.
- [15] 谢勇,李东泽,李芳卉,等.成纤维细胞生长因子 21 抗动脉粥样硬化的研究进展[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(5):434-439. DOI: 10. 7507/1007-4848. 201801013.
Xie Y, Li DZ, Li FH, et al. Research progress of fibroblast growth factor 21 against atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2018, 25(5): 434-439. DOI: 10. 7507/1007-4848. 201801013.
- [16] Chen M, Zhong J, Wang Z, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against atrial remodeling via reducing oxidative stress [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8(4): 720581. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021.720581.
- [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]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(1): 35. DOI: 10. 3892/mmr. 2021.12551.
- [18] Refsgaard HM, Christensen H, Rasmussen J, et al. Fibroblast growth factor 21 in patients with cardiac cachexia: A possible role of chronic inflammation [J]. ESC Heart Failure, 2019, 6(5): 983-991. DOI: 10. 1002/ehf2. 12502.
- [19] Zeng Z, Zheng Q, Chen J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis [J]. Experimental Cell Research, 2020, 393(2): 112108. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2020.112108.
- [20] Qian Z, Zhao Y, Wan C, et al. Pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 26(12): 652963. DOI: 10. 3389/fphar. 2021.652963.
- [21] 郭祈涵,黄一诺,李佳宣,等.成纤维细胞生长因子 21 与心血管疾病的进展[J].心肺血管病杂志,2020,39(11):1403-1405. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2020.11.025.
Guo QH, Huang YN, Li JX, et al. Research progress of fibroblast growth factor 21 and cardiovascular disease [J]. Journal of Cardiopulmonary Vascular Diseases, 2020, 39(11): 1403-1405. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-5062. 2020.11.025.

(下转 1227 页)

- flammatory bowel diseases [J]. *Gastroenterology* ,2019 ,156 (8) : 2174-2189. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.017.
- [34] Basso PJ ,Camara NOS ,Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease – an overview of human studies [J]. *Front Pharmacol* ,2019 ,9: 1571. DOI: 10.3389/fphar.2018.01571.
- [35] Rodríguez-Padilla ú ,Morales-Martín G ,Pérez-Quintero R ,et al. Diversion colitis and probiotic stimulation: effects of bowel stimulation prior to ileostomy closure [J]. *Front Med (Lausanne)* ,2021 ,8: 654573. DOI: 10.3389/fmed.2021.654573.
- [36] Rodríguez-Padilla ú ,Morales-Martín G ,Pérez-Quintero R ,et al. Serological Biomarkers and Diversion Colitis: Changes after Stimulation with Probiotics [J]. *Biomolecules* ,2021 ,11(5) : 684. DOI: 10.3390/biom11050684.
- [37] 侯芳霖 ,王培浩 ,张圣林 ,等.肠舒汤经末端回肠造口顺行灌肠治疗旷置性结肠炎的效果 [J]. *精准医学杂志* ,2018 ,33(5) : 430-432 .436. DOI: 10.13362/j.jpmed.201805014.
- [38] 张圣林 ,马红梅 ,刘华 ,等.肠舒汤保留灌肠治疗旷置性结肠炎的临床效果 [J]. *青岛大学学报: 医学版* ,2020 ,56(1) : 80-83. DOI: 10.11712/jms.2096-5532.2020.56.013.
- [39] Kalla R ,Pitt M ,Sharma A. The role of autologous fecal microbiota transplantation in diversion colitis: A case report [J]. *Inflamm Bowel Dis* ,2019 ,25(4) : e29-e30. DOI: 10.1093/ibd/izy270.
- [40] Gundling F ,Tiller M ,Agha A ,et al. Successful autologous fecal transplantation for chronic diversion colitis [J]. *Tech Coloproctol* ,2015 ,19(1) : 51-52. DOI: 10.1007/s10151-014-1220-2.
- [41] Watanabe C ,Hokari R ,Miura S. Chronic antibiotic-refractory diversion pouchitis successfully treated with leukocyteapheresis [J]. *Ther Apher Dial* ,2014 ,18 (6) : 644-645. DOI: 10.1111/1744-9987.12175.
- [42] Liu Z ,Fang L ,Lv L ,Niu Z ,et al. Self-administered succus entericus reinfusion before ileostomy closure improves short-term outcomes [J]. *BMC Surg* ,2021 ,21 (1) : 440. DOI: 10.1186/s12893-021-01444-4.

(收稿日期: 2023-06-14)

(上接 1222 页)

- [22] Ianos RD ,Pop C ,Jancu M ,et al. Diagnostic performance of serum biomarkers fibroblast growth factor 21 ,galectin-3 and copeptin for heart failure with preserved ejection fraction in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diagnostics* ,2021 ,11(9) : 1577. DOI: 10.3390/diagnostics11091577.
- [23] 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]. *Journal of Korean medical science* ,2015 ,30(5) : 586-590. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.5.586.
- [24] 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. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.08.014.
- Chen HF ,Wu F ,Lu N ,et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and adiponectin and coronary heart disease [J]. *Chinese Journal of Hypertension* ,2016 ,24 (8) : 758-762. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.08.014.
- [25] Basurto L ,Gregory MA ,Hernández SB ,et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women [J]. *Experimental Gerontology* ,2019 ,124: 110624. DOI: 10.1016/j.exger.2019.05.013.
- [26] Zhao Y ,Meng C ,Wang Y ,et al. IL-1 β inhibits β -Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes [J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* ,2016 ,310(4) : E289-E300. DOI: 10.1152/ajpendo.00356.2015.
- [27] Cheng J ,Su X ,Qiao L ,et al. Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris [J]. *Bioscience Reports* ,2018 ,38 (5) : 739-742. DOI: 10.1042/BSR20181099.
- [28] Haberka M ,Machnik G ,Kowalówka A ,et al. Epicardial ,paracardial , and perivascular fat quantity ,gene expressions ,and serum cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes [J]. *Polish Archives of Internal Medicine* ,2019 ,129 (11) : 738-746. DOI: 10.20452/pamw.14961.
- [29] Geng L ,Lam KSL ,Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: From bench to clinic [J]. *Nature Reviews Endocrinology* ,2020 ,16(11) : 654-667. DOI: 10.1038/s41574-020-0386-0.
- [30] Joki Y ,Ohashi K ,Yuasa D ,et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial infarction through the adiponectin-dependent mechanism [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications* ,2015 ,459 (1) : 124-130. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.081.
- [31] Ong KL ,Hui N ,Januszewski AS ,et al. High plasma FGF21 levels predicts major cardiovascular events in patients treated with atorvastatin (from the Treating to New Targets [TNT] Study) [J]. *Metabolism* ,2019 ,93: 93-99. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.006.

(收稿日期: 2023-08-17)