

• 论 著 •

成纤维细胞生长因子 21、脂联素、游离脂肪酸与冠心病严重程度及不良预后的相关性研究

于豆豆^{1,2},董国财³,杨汉麒¹,李兴武^{1△}

1. 蚌埠医学院第一附属医院检验科,安徽蚌埠 233000;2. 蚌埠医学院检验医学院,安徽蚌埠 233000;

3. 蚌埠医学院第一附属医院消化内科,安徽蚌埠 233000

摘要:目的 探讨血浆成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、脂联素(ADPN)、游离脂肪酸(FFA)水平与冠心病(CHD)临床分型、冠状动脉狭窄程度及发生不良心血管事件(MACE)的关系。方法 选择 2019 年 8 月至 2020 年 1 月在蚌埠医学院第一附属医院心内科就诊的 120 例 CHD 患者作为 CHD 组,并选取同期 40 例健康志愿者作为对照组。依据临床表现及相关检查将患者分为稳定性心绞痛(SAP)组和急性冠状动脉综合征(ACS)组;依据冠状动脉造影 Gensini 评分将患者分为轻度狭窄组(<20 分)、中度狭窄组($\geq 20\sim 50$ 分)及重度狭窄组(>50 分);依据院外 6 个月是否发生 MACE 分为预后不良组和预后良好组。比较 FGF21、ADPN、FFA 与 CHD 临床分型和 Gensini 评分的关系,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估三者对 MACE 的预测价值。结果 与对照组相比,CHD 组血浆 FFA、FGF21、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平升高,ADPN 水平降低($P<0.05$)。SAP 组和 ACS 组间 FGF21、FFA、ADPN 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。FGF21 水平与 Gensini 评分呈正相关($r=0.72, P<0.05$),ADPN 水平与 Gensini 评分呈负相关($r=-0.66, P<0.05$)。FGF21、ADPN、FFA 单独检测诊断 MACE 的 ROC 曲线下面积分别为 0.78、0.90、0.76,三者联合检测时灵敏度为 82.1%,特异度为 89.6%,ROC 曲线下面积为 0.90。结论 CHD 患者血浆 FGF21、ADPN、FFA 水平与临床分型相关,其中 FGF21、ADPN 还与冠状动脉狭窄程度相关。三者联合检测可预测 MACE 的发生情况。

关键词:成纤维细胞生长因子 21; 脂联素; 游离脂肪酸; 冠心病; Gensini 评分; 不良心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.022

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)08-0986-05

文献标志码:A

Correlation of fibroblast growth factor 21, adiponectin and free fatty acids with severity and poor prognosis of coronary heart disease

YU Doudou^{1,2}, DONG Guocai³, YANG Hanqi¹, LI Xingwu^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 2. Laboratory Medical College of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 3. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma fibroblast growth factor 21 (FGF21), adiponectin (ADPN) and free fatty acid (FFA) levels with clinical types, degree of coronary artery stenosis and adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods** A total of 120 patients with CHD in the department of cardiology of this hospital from August 2019 to January 2020 were retrospectively collected as the experimental group, and 40 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. According to clinical manifestations and relevant examinations, CHD group was divided into two clinical types, stable angina pectoris (SAP) group and acute coronary syndrome (ACS) group. Patients with CHD were divided into mild stenosis group (<20 points), moderate stenosis group ($20\sim 50$ points) and severe stenosis group (>50 points) according to the Gensini score in coronary angiography. According to the occurrence of MACE in 6 months out of hospital, the patients were divided into the group with poor prognosis and the group with good prognosis. The relationship between FGF21, ADPN, FFA, CHD clinical types and Gensini score was compared, and the predictive value of the three for MACE was evaluated by ROC curve. **Results** Compared with the control group, plasma FFA, FGF21, total cholesterol-

作者简介:于豆豆,女,在读硕士研究生,主要从事生物化学与分子生物学方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lxw0401@163.com。

本文引用格式:于豆豆,董国财,杨汉麒,等.成纤维细胞生长因子 21、脂联素、游离脂肪酸与冠心病严重程度及不良预后的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(8):986-990.

ol (TC), triacylglycerol (TG) levels were increased, ADPN levels were decreased in CHD group ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in FGF21, FFA and ADPN levels between SAP group and ACS group ($P < 0.05$). The level of FGF21 was positively correlated with Gensini score ($r = 0.72, P < 0.05$), and the level of ADPN was negatively correlated with Gensini score ($r = -0.66, P < 0.05$). The areas under the ROC curve of single detection of FGF21, ADPN and FFA in predicting MACE were 0.78, 0.90 and 0.76 respectively. The sensitivity and specificity of the three combined detection were 82.1% and 89.6%. The area under the ROC curve of the three combined detection was 0.90. **Conclusion** The plasma levels of FGF21, ADPN and FFA in CHD patients are correlated with clinical types, and FGF21 and ADPN are also correlated with the degree of coronary artery stenosis. The combination of the three indicators could predict occurrence of MACE.

Key words: fibroblast growth factor 21; adiponectin; free fatty acids; coronary heart disease; Gensini score; adverse cardiovascular events

由于人口老龄化问题的加剧及饮食结构的改变,目前我国冠心病(CHD)的患病率仍处于上升阶段^[1]。尽管低密度脂蛋白胆固醇、血压和血糖等传统危险因素已得到控制,但 CHD 和不良心血管事件(MACE)的患病风险依然存在,心血管疾病仍是导致我国居民死亡的常见原因之一^[2]。寻找与 CHD 相关的最佳生物学标志物组合依然是现阶段研究的热点。冠状动脉粥样硬化性病变作为 CHD 发生发展的重要病理过程,可引起血管腔狭窄或梗阻进而导致心肌缺血、缺氧或坏死。有学者发现一些参与冠状动脉粥样硬化发生发展的糖脂代谢调节因子如成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、脂联素(ADPN)等,与心肌梗死、心肌缺血-再灌注损伤、心室重构关系密切,可作为诊断 CHD 的新型生物标志物^[3-5]。传统的糖脂代谢因子游离脂肪酸(FFA)虽然被认为是 CHD 的危险因素,但是与冠状动脉狭窄程度和预后关系的研究较少。因此,本研究将探讨 FFA、FGF21、ADPN 与 CHD 病情严重程度的关系,评估其联合检测在 CHD 预后中的应用价值,为该病的病情判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月至 2020 年 1 月在蚌埠医学院第一附属医院内科住院并接受冠状动脉造影检查的 CHD 患者 120 例为 CHD 组,其造影结果均显示狭窄程度 $> 50\%$,并选取同时期健康志愿者 40 例作为对照组。结合胸痛等临床表现和心肌肌钙蛋白、心电图等相关检查,将 CHD 患者分为稳定型心绞痛(SAP)组和急性冠状动脉综合征(ACS)组两种临床分型。按照冠状动脉 Gensini 评分将 CHD 患者分为以下 3 组:轻度狭窄组(< 20 分)、中度狭窄组($\geq 20 \sim 50$ 分)及重度狭窄组(> 50 分)。依据院外 6 个月是否发生 MACE 分为预后不良组和良好组。纳入标准:(1)所有患者均符合相关诊断标准^[6-8],其中不稳定型心绞痛和急性 ST 段抬高/非 ST 段抬高型心肌梗死均属于 ACS;(2)知情同意。排除标准:(1)既往行介入、心脏外科手术,先天性冠状动脉畸形者;(2)患有引起胸痛的其他疾病,如心肌炎、心包炎、主动脉夹层及心肌病等;(3)合并 2 型糖尿病、严重肝肾

功能不全、心力衰竭、脑梗死、恶性肿瘤、免疫系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、甲状腺疾病等;(4)入院前 4 周内进行调脂治疗者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集各组空腹外周静脉血,置于有标记的肝素抗凝试管中,以 4 000 r/min 离心 4 min。采用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪测定血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、FFA 水平,其中 FFA 的检测采用酶比色法,试剂购自宁波瑞源试剂公司;TC、TG 的检测分别采用酶法、GPO-POD 法,试剂购自贝克曼库尔特有限公司。FGF21、ADPN 的检测采用酶联免疫吸附试验法,试剂购自上海恒远生物科技有限公司。标准曲线线性系数分别为 0.999 1、0.998 5,批间变异系数均 $< 12\%$,批内变异系数均 $< 10\%$ 。

1.2.2 Gensini 评分 采用 Seldinger 法对桡动脉进行穿刺,依次行左、右冠状动脉造影。由两位经验丰富的临床医师评估病变部位性质及狭窄程度。根据美国心脏病协会的冠状动脉分段评价标准,对冠状动脉狭窄程度评分 $\times$ 病变部位评分的总和进行评分。狭窄程度评分:1% $\sim$ $< 25\%$ 为 1 分,26% $\sim$ $< 50\%$ 为 2 分,51% $\sim$ $< 75\%$ 为 4 分,76% $\sim$ $< 90\%$ 为 8 分,91% $\sim$ $< 99\%$ 为 16 分,99% $\sim$ 100% 为 32 分;病变部位评分:左主干为 5 分,左前降支或回旋支近段为 2.5 分,左前降支中段为 1.5 分,左前降支远段、右冠状动脉、回旋支中远段、第一对角支为 1.0 分,小分支为 0.5 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。两计量资料间的相关性采用 Pearson 相关分析。均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组和对照组临床资料的对比 与对照组相比,CHD 组血浆 ADPN 水平降低,FGF21、FFA、

TC、TG 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 CHD 组 and 对照组临床资料的对比

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	男 [<i>n</i> (%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
对照组	40	58.50±1.54	25(62.50)	23.77±0.74	15(37.50)	3.97±0.55
CHD 组	120	61.86±10.69	74(61.67)	24.02±0.76	65(54.17)	4.26±0.95
<i>t</i> / χ^2		-1.98	0.01	-1.78	3.33	-2.29
<i>P</i>		0.05	0.93	0.08	0.07	0.02

组别	<i>n</i>	TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	FGF21(ng/L, $\bar{x}\pm s$)	ADPN(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	FFA(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
对照组	40	1.09±0.28	448.98±78.42	23.07±3.87	0.56±0.12
CHD 组	120	1.80±1.05	591.93±116.71	14.80±4.84	0.75±0.28
<i>t</i> / χ^2		-6.78	-8.74	10.96	-6.22
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.01	<0.01

2.2 不同临床分型患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水平比较 与 SAP 组相比,ACS 组 FGF21、FFA 水平增高,ADPN 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同临床分型患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF21(ng/L)	ADPN(mg/L)	FFA(mmol/L)
SAP 组	40	540.89±96.34	19.12±2.59	0.64±0.23
ACS 组	80	617.45±118.15	12.64±4.22	0.81±0.29
<i>t</i>		-3.55	10.38	-3.37
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.3 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水平比较 随着冠状动脉狭窄程度的增加,FGF21 水平呈上升趋势,ADPN 水平呈下降趋势,且重度狭窄组、中度狭窄组与轻度狭窄组间差异有统计学意义($P<0.05$),中度狭窄组与重度狭窄组间差异无统计学意义($P>0.05$)。FFA 组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。Pearson 相关分析显示,血浆 FGF21 水平与 Gensini 评分呈正相关($r=0.72$, $P<0.05$),ADPN 水平与 Gensini 评分呈负相关($r=-0.66$, $P<0.05$)。

表 3 不同冠状动脉狭窄程度患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF21(ng/L)	ADPN(mg/L)	FFA(mmol/L)
轻度狭窄组	52	562.94±119.19	16.30±4.36	0.69±0.24
中度狭窄组	41	602.16±101.51*	14.17±4.69*	0.79±0.33
重度狭窄组	27	632.23±122.86*	12.85±5.21*	0.80±0.25
<i>F</i>		3.51	5.39	2.22
<i>P</i>		0.03	0.01	0.11

注:与轻度狭窄组比较,* $P<0.05$ 。

2.4 不同预后情况患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水

平比较 对 120 例 CHD 患者随访 6 个月,其中失访 15 例。结果表明,预后不良组 77 例,共 28 例发生 MACE,其中再发心绞痛 9 例,非致死性心肌梗死 1 例,血运重建术 13 例,心力衰竭 4 例,心源性猝死 1 例。与预后良好组比较,预后不良组 FGF21 和 FFA 水平升高,ADPN 水平降低,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 4 不同预后患者血浆 FGF21、FFA、ADPN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF21(ng/L)	ADPN(mg/L)	FFA(mmol/L)
预后良好组	77	557.04±112.43	16.05±4.33	0.69±0.27
预后不良组	28	659.38±102.02	10.29±3.09	0.92±0.30
<i>t</i>		-4.22	7.53	-3.78
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.5 FGF21、ADPN、FFA 联合检测诊断 MACE 的 ROC 曲线分析 根据患者 6 个月内是否发生 MACE,采用 ROC 曲线评估 FGF21、ADPN、FFA 单独及联合检测诊断 MACE 的价值。FGF21、ADPN、FFA 单独检测诊断 MACE 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.78、0.90、0.76,其中 FGF21 单项检测的灵敏度最高(85.7%),3 项联合检测时 AUC 为 0.90,特异度最高(89.6%),见表 5。

表 5 FGF21、ADPN、FFA 单独及联合检测诊断 MACE 的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值
FGF21	0.78	0.67~0.88	85.7	64.9	606.59 ng/L
ADPN	0.90	0.82~0.98	82.1	87.0	10.49 mg/L
FFA	0.76	0.64~0.87	82.1	75.3	0.75 mmol/L
3 项联合	0.90	0.82~0.97	82.1	89.6	—

注:—为该项无数据。

3 讨 论

既往研究表明 FGF21 与糖尿病、胰岛素抵抗相关^[9],本研究排除了有 2 型糖尿病病史的 CHD 患者,发现除了传统的血脂指标 TC、TG 与对照组差异有统计学意义($P<0.05$),血浆 FGF21、ADPN 水平差异也有统计学意义($P<0.05$)。FGF21、ADPN 作为新发现的糖脂代谢因子,其参与动脉粥样硬化进展的机制可能包括以下几个方面:首先,巨噬细胞吞噬脂质或其他来源的泡沫细胞是 CHD 的早期病变阶段,FGF21 和 ADPN 可通过抑制黏附分子的形成减弱单核细胞贴附在血管内皮细胞表面的能力,从而抑制泡沫细胞的形成,可早期干预 CHD 的发生^[10]。其次,在 CHD 发生发展过程中,沉积的脂质仅在血管壁损伤、内皮细胞功能受损伤时形成粥样斑块。FGF21、ADPN 则被认为可以通过改善体内脂质结构、抑制氧化应激、保护血管内皮细胞、减缓血管钙化等途径延缓病情进展^[11-13]。最后,在粥样斑块破裂、出血时,实施多种再灌注治疗虽可恢复冠状动脉血供、挽救濒死心肌,但易发生心肌缺血再灌注损伤,而 FGF21、ADPN 可通过拮抗心肌细胞凋亡等改善心肌功能,影响预后^[14]。为比较 FGF21、ADPN、FFA 与病情严重程度关系,本研究将其分别与 Gensini 评分进行 Pearson 相关分析,发现 FGF21 和 ADPN 与冠状动脉狭窄程度密切相关($r=0.72, r=-0.66, P<0.05$),进一步分析两者与临床分型相关性时发现,ACS 和 SAP 组间 FGF21、ADPN 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。由于不同临床分型具有不同的临床特点,如 SAP 是慢性缺血性 CHD,病情相对稳定,而 ACS 具有病情变化快、病死率高的特点,因此,ADPN、FGF21 有助于对患者进行危险程度分层。

FFA 是中性脂肪分解产生的物质,可通过氧化应激、炎症反应、内皮细胞凋亡等机制介导内皮细胞功能障碍,参与动脉粥样硬化发病过程^[15]。相关研究指出 FFA 为非糖尿病患者发生 CHD 的独立危险因素^[16]。在心肌缺血时,糖酵解主要参与心肌细胞供能。FFA 作为心肌基础代谢底物之一,其氧化因需要更多的氧导致其被利用减少,在血中蓄积并阻碍葡萄糖的释放和利用,被称为“葡萄糖脂肪酸循环”,可加重心肌缺血^[17]。另外,参与其代谢的各类物质在心肌细胞内的沉积会产生细胞毒性,损伤线粒体,引起心肌能量代谢异常。因此,血浆 FFA 水平被认为可间接反映心肌细胞缺血和坏死程度。本研究中 CHD 患者血浆 FFA 水平虽然显著高于健康人,但是与冠状动脉狭窄程度无相关性,因此,FFA 在判断病情严重程度的价值上低于 FGF21、ADPN,可能与血液中的 FFA 是

多种脂肪酸混合,易受机体多种因素影响有关。

除了发现与早期诊断有关的生物学指标,寻找可有效反映预后的指标也具有重要意义。通过随访 6 个月,本研究发现预后不良组 FGF21、ADPN、FFA 水平与预后良好组差异有统计学意义($P<0.05$)。利用 ROC 曲线评估其对 MACE 的诊断价值时显示,FGF21、ADPN、FFA 的 AUC 分别为 0.78、0.90、0.76,3 项联合时具有较好的预测价值。与文献^[18-21]报道三者是 CHD 患者不良预后的有利预测因子的结果较为一致。单项指标的诊断效能由高到低为 ADPN>FGF21>FFA,其中 FGF21 的灵敏度最高,但特异度较低。由于 3 项联合检测时对不良预后的诊断效能更高,其可能存在互补性,但具体机制仍待研究。既往也有研究表明 FGF21 可能通过诱导 ADPN 的表达及分泌来发挥抗动脉粥样硬化的作用^[10],但具体机制有待进一步研究阐释,ADPN 是否可作为 FGF21 发挥作用的下游因子仍未知。

本研究中 FGF21、ADPN、FFA 水平与疾病严重程度和病情进展相关,联合检测时对不良预后较好的预测价值,说明其在筛选高危人群、病情评估及后续治疗方面具有参考意义。本研究尚存在以下不足:受试者来源单一,为短期随访,未观察治疗前后指标动态的变化,需进一步增大样本量,延长随访时间。综上所述,本研究发现血浆 FGF21、ADPN、FFA 水平与 CHD 分型和不良预后均相关,其中 FGF21、ADPN 与冠状动脉狭窄程度密切相关,考虑三者在 CHD 病情判断上具有较好的参考价值,后期将进一步观察治疗前后指标动态的变化,并延长随访时间。

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] 殷鹏,齐金蕾,刘韞宁,等.2005—2017 年中国疾病负担研究报告[J]. 中国循环杂志,2019,34(12):1145-1154.
- [3] CHOW W S, XU A, WOO Y C, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10): 2454-2459.
- [4] 张学丽. 血清骨钙素及成纤维细胞生长因子 21 水平与左室收缩功能及主要不良心血管事件的相关性研究[D]. 上海:上海交通大学,2018:63-73.
- [5] 吕志慧,常小倩,薛万腾,等. 脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2020,47(1):5-8.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心

- 管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [7] 柯元南, 陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
 - [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
 - [9] 文东虎, 刘佳, 王晓鑫. 妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛细胞功能与 FGF21、Nesfatin-1 的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(19): 3297-3299.
 - [10] LIN Z, PAN X, WU F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice[J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-1871.
 - [11] ZHU W, WANG C, LIU L, et al. Effects of fibroblast growth factor 21 on cell damage in vitro and atherosclerosis in vivo[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(11): 927-935.
 - [12] 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.
 - [13] 郭佳, 肖传实, 白瑞, 等. 脂联素对大鼠缺血/再灌注心肌细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 930-933.
 - [14] 肖卫晋, 李国华, 屈顺林, 等. 成纤维细胞生长因子 21 心肌保护作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(5): 527-530.
 - [15] GHOSH A, GAO L, THAKUR A, et al. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 50.
 - [16] YANG N, GUO S, ZHENG F, et al. High plasma fatty acid concentrations were present in non-diabetic patients with coronary heart disease[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 125-131.
 - [17] 阚莹, 陆纪德, 葛智儒. 血浆游离脂肪酸水平在心血管疾病中诊断价值[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(2): 140-141.
 - [18] 方仙, 叶晓云, 何显森. 成纤维细胞生长因子 21 对冠心病患者远期心血管事件的预测价值[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(3): 270-272.
 - [19] 陈雪斌. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后血清成纤维细胞生长因子 21 和髓过氧化物酶水平与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6): 513-517.
 - [20] 李占虎, 李勇, 李原. MYO、TSA、APN 在老年急性心肌梗死患者血清中的表达及其在预后评估中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5): 900-903.
 - [21] 陈伊, 杜娟, 郑哲, 等. 冠状动脉旁路移植术前血清游离脂肪酸水平与术后心血管并发症风险的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(10): 991-994.

(收稿日期: 2020-08-30 修回日期: 2020-12-20)

(上接第 985 页)

- 生态角度探讨中医药治疗社区获得性肺炎的作用机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(7): 39-42.
- [2] 李想, 吴婷婷, 金忠芹, 等. 婴幼儿社区获得性肺炎使用抗生素后肠道菌群代谢改变的探讨[J]. 亚洲儿科病例研究, 2019, 7(3): 26-33.
 - [3] 秦桢伟. 益生菌干预抗生素治疗婴幼儿社区获得性肺炎后的肠道菌群代谢研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
 - [4] 王娜, 武海波, 安琴, 等. 阿泰宁在泰能致老年抗生素相关性肠道菌群失调中的防治作用评价[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(4): 481-482.
 - [5] 李珊珊, 奚峰, 冯慧丽, 等. 不同营养支持方案对重症 CAP 患者肠道菌群、营养指标及远期预后的影响[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(11): 652-655.
 - [6] 王悦华, 于翠香, 孙淑娟, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗药物选择[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39(5): 598-600.
 - [7] 贺锐, 张旻, 章国平, 等. 应用 16SrRNA 荧光定量 PCR 技术研究 β -内酰胺类抗菌药物对婴儿肠道菌群的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 39(3): 357-359.
 - [8] LIAPIKOU A, CILLONIZ C, PALOMEQUE A, et al. E-merging antibiotics for community-acquired pneumonia[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2019, 24(4): 221-231.
 - [9] TORRES A, BASSETTI M, WELTE T, et al. Economic analysis of ceftaroline fosamil for treating community-acquired pneumonia in Spain[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(2): 148-155.
 - [10] RODRIGUEZ A E, RESTREPO M I. New perspectives in aspiration community acquired Pneumonia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(10): 991-1002.
 - [11] TANZELLA G, MOTOS A, BATTAGLINI D, et al. Optimal approaches to preventing severe community-acquired pneumonia[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(10): 1005-1018.
 - [12] TAKEUCHI N, NAITO S, OHKUSU M, et al. Epidemiology of hospitalised paediatric community-acquired pneumonia and bacterial pneumonia following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the National immunisation programme in Japan[J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e91.
 - [13] ITO A, ISHIDA T, TACHIBANA H, et al. Utility of procalcitonin for differentiating cryptogenic organising pneumonia from community-acquired pneumonia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(10): 1632-1637.
 - [14] WEINBERGER M. Antibiotics for community-acquired pneumonia: Only sometimes! [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2019, 54(8): 1106-1107.
 - [15] KUSHNER L E, NIEVES D J, OSBORNE S, et al. Oral antibiotics for treating children with Community-Acquired pneumonia complicated by empyema[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2019, 58(13): 1401-1408.

(收稿日期: 2020-09-19 修回日期: 2020-12-12)