



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：基线血浆 FGF21 与扩张型心肌病合并超重/肥胖患者疗效关系的研究
作者：金鸣锋，仲威，郑佳雯，戴芝银，袁伟，汤翔，孙侠
网络首发日期：2026-07-30
引用格式：金鸣锋，仲威，郑佳雯，戴芝银，袁伟，汤翔，孙侠. 基线血浆 FGF21 与扩张型心肌病合并超重/肥胖患者疗效关系的研究[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260730.0946.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基线血浆 FGF21 与扩张型心肌病合并超重/肥胖患者疗效关系的研究

金鸣锋¹, 仲威¹, 郑佳雯², 戴芝银¹, 袁伟¹, 汤翔³, 孙侠¹

(¹江苏大学附属医院心血管内科, 国家级重点专科, 江苏大学心血管病研究所, 镇江 212000; ²镇江市中西医结合医院老年医学科, 镇江 212000; ³江苏大学附属医院内分泌科, 镇江 212000)

摘要 目的 本研究旨在探讨基线血浆成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 水平是否与扩张性心肌病 (DCM) 合并超重/肥胖的患者治疗效果相关。**方法** 前瞻性纳入 217 例 DCM 合并超重/肥胖 ($24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$) 患者, 所有患者接受标准化心衰药物治疗。入组时测量基线 FGF21 水平, 随访 12 个月评估左心室射血分数 (LVEF)、纽约心功能分级 (NYHA) 和 B 型钠尿肽 (BNP) 的变化。根据治疗有效/无效的判定标准 (满足 ≥ 2 条: LVEF 改善 $\geq 10\%$ 、NYHA 改善 ≥ 1 级、BNP 下降 $\geq 50\%$) 分为有效组 ($n=155$) 和无效组 ($n=62$)。采用 Spearman 相关性分析、Logistic 回归和受试者工作特征曲线 (ROC) 评估 FGF21 与治疗效果及主要不良心血管事件的关系。**结果** 无效组基线 FGF21 水平高于有效组 (中位数: 244.65 pg/mL vs 198.40 pg/mL , $P < 0.001$)。FGF21 与随访 BNP 正相关 ($r=0.184$, $P < 0.05$), 与随访 LVEF 负相关 ($r=-0.140$, $P < 0.05$)。多变量 Logistic 回归分析显示, FGF21 为治疗反应不良独立风险因素 ($P < 0.001$)。ROC 曲线下面积为 0.90, 最佳截断值 205 pg/mL 。高 FGF21 组 ($\geq 205 \text{ pg/mL}$) 主要不良心血管事件 (MACE) 风险更高 ($P < 0.001$)。**结论** 基线 FGF21 升高的 DCM 合并超重/肥胖患者治疗反应降低及 MACE 风险增加独立相关, 可作为预测治疗效果的预后生物标志物, 有利于风险分层和个体化治疗。

关键词 成纤维细胞生长因子 21; 扩张型心肌病; 超重; 肥胖; 预后; 治疗反应

中图分类号: R 541.6

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82000261); 镇江市科技创新资金项目 (SH2023085); 镇江市科技计划项目 (编号: SH2025046)

作者简介: 金鸣锋, 男, 硕士, 副主任医师;

孙侠, 男, 博士, 主治医师, 通信作者, E-mail: 1845986868@qq.com

文献标志码 A

Relationship between baseline plasma FGF21 levels and therapeutic efficacy in patients with dilated cardiomyopathy complicated by overweight/obesity

Jin Mingfeng¹, Zhong Wei¹, Zheng Jiawen², Dai Zhiyin¹, Yuan Wei¹, Tang Xiang³, Sun Xia¹

(¹Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University, National Key Specialty, Jiangsu University Cardiovascular Institute, Zhenjiang 212000; ²Department of Geriatric Medicine, Zhenjiang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhenjiang 212000; ³Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000)

Abstract *Objective* To explore whether baseline plasma fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels are associated with treatment outcomes in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) who are overweight/obese. *Methods* A prospective study included 217 patients with DCM and overweight/obese ($24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$). All patients received standardized heart failure medication. Baseline FGF21 levels were measured at enrollment. Left ventricular ejection fraction (LVEF), NYHA functional class, and B-type natriuretic peptide changes were assessed during a 12-month follow-up. Patients were divided into an effective group ($n=155$) and an ineffective group ($n=62$) based on the criteria for treatment effectiveness (meeting ≥ 2 criteria: LVEF improvement $\geq 10\%$, NYHA functional class improvement ≥ 1 , and BNP decrease $\geq 50\%$). Spearman correlation analysis, Logistic regression, and ROC curve analysis were employed to evaluate the association of FGF21 with therapeutic efficacy and major adverse cardiovascular events. *Results* Baseline FGF21 levels in the invalid group were higher than those in the valid group (median: 244.65 pg/mL vs 198.40 pg/mL , $P<0.001$). FGF21 was positively correlated with follow-up BNP ($r=0.184$, $P<0.05$) and negatively correlated with follow-up LVEF ($r=-0.140$, $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FGF21 was an independent risk factor for poor treatment response ($P<0.001$). The area under the receiver operating characteristic curve (ROC) was 0.90, with the optimal cutoff value being 205 pg/mL . The high FGF21 group ($\geq 205 \text{ pg/mL}$) had a higher risk of major adverse cardiovascular events ($P<0.001$). *Conclusion* Baseline FGF21 elevation is independently associated with reduced treatment response and increased risk of MACE in DCM

patients with overweight/obesity, serving as a prognostic biomarker for predicting treatment efficacy, which facilitates risk stratification and personalized therapy.

Key words fibroblast growth factor 21; dilated cardiomyopathy; overweight; obesity; prognosis; treatment response

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82000261); Science and Technology Innovation Project of Zhenjiang (SH2023085); Science and Technology Plan Project of Zhenjiang (SH2025046)

Corresponding author Sun Xia, E-mail: 1845986868@qq.com

扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 是一种以左心室或双心室扩大和收缩功能障碍为特征的心肌疾病, 是心力衰竭和心源性猝死的重要病因之一^[1]。全球范围内 DCM 的患病率呈现年轻化趋势。肥胖作为全球性的健康问题, 与心血管疾病的发生发展存在明确关联。近期临床证据^[2]表明超重或肥胖[身体质量指数 (body mass index, BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$]是 DCM 进展的独立危险因素; 且合并肥胖的 DCM 患者对常规抗心衰治疗的反应较差, 住院风险增加^[3]。

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是肝脏分泌的代谢调节激素, 肥胖时代偿性升高^[4], 且研究显示^[5]其具有直接心脏保护作用, 可改善心肌能量代谢、抑制细胞凋亡。然而, 血浆 FGF21 水平与 DCM 合并超重/肥胖患者治疗反应之间的关联尚未明确, 且当前评估 DCM 预后的生物标志物, 如氨基末端 B 型利钠肽原、左心室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) 在肥胖人群中可能存在“肥胖悖论”或诊断性能下降。因此, 探寻在超重/肥胖这一特定代谢背景下 DCM 患者的预测生物标志物有一定的临床意义, 该研究旨在探讨基线血浆 FGF21 水平与 DCM 合并超重/肥胖患者临床疗效的关系, 为建立个体化治疗策略提供新的生物标志物依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究为单中心、前瞻性观察性队列研究, 纳入 2021 年 1 月至 2023 年 12 月期间于江苏大学附属医院心血管内科就诊的 DCM 患者。研究连续纳入标准: ① 符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》中 DCM 诊断标准^[6]; ② $24 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 40 \text{ kg/m}^2$ (超重/肥胖标准参考中国成人体重管理指南^[7]); ③ 年龄 18~75 岁, 拥有完整的基线临床资料、

心脏彩超数据及规律随访的临床和检查数据。所有患者均接受标准抗心力衰竭治疗，包括血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI）/血管紧张素II受体阻滞剂（angiotensin II receptor blockers, ARB）/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI）、 β 受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2）抑制剂、醛固酮受体拮抗剂和可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase, sGC）受体激动剂等。排除标准：① 合并严重肝肾功能不全（估算肾小球滤过率 $<30\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 或转氨酶 >3 倍正常值上限）；② 近期急性心力衰竭发作、心肌梗死患者（ ≤ 4 周）；③ 合并其他类型心肌病或继发性心肌病。最终共纳入 217 例患者，所有参与者签署知情同意书。江苏大学附属医院伦理委员会批准了该研究（编号：KY2026K0216）。

1.2 数据收集 在研究目的不知情的情况下，两名临床医生从住院电子病历中检索了所有参与者的基线和实验室住院数据。① 基线信息包括：性别、年龄、入院 BMI、吸烟饮酒状况、入院收缩压、舒张压、既往病史、药物使用情况。② 心脏彩超：由两名经验丰富的心脏超声医师，采用双平面 Simpson 法，在不知晓患者临床信息的情况下，独立测量并记录患者的左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积，并计算 LVEF。取两人测量结果的平均值用于后续分析。③ 血浆 FGF21 检测：采集患者空腹外周静脉血 5 mL，使用 EDTA 抗凝管保存，在 4℃条件下以转速 3 000 r/min 离心 15 min 分离血浆。采用 ELISA 法检测血浆 FGF21 浓度（Human FGF21 ELISA Kit, 武汉华美生物工程有限公司 货号：CSB-E16844h），操作严格遵循说明书流程。

1.3 随访与疗效评估 所有患者出院后第 1、3、6、12 个月门诊或电话随访 1 次，总随访时间 12 个月。主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events, MACE）参照心血管领域指南^[8-10]包括：全因死亡、因心力衰竭再入院、接受心脏移植、发生致命性心律失常（如室性心动过速、心室颤动）。治疗效果判定：依据患者生命体征及耐受情况，给予规范化药物治疗 12 个月患者临床症状及纽约心脏协会（New York heart association, NYHA）心功能分级情况：① LVEF 改善 $\geq 10\%$ ；② NYHA 分级改善 ≥ 1 级；③ BNP 下降 $\geq 50\%$ ，上述 3 条满足 2 条及以上判定为治疗有效；临床症状未改善甚至加剧、NYHA 心功能无改变或降低者判定为治疗无效。

1.4 统计学处理 使用 R 软件（R 4.5.1）进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$

标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布数据以中位数 (四分位间距) 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。对于二分类或无序多分类计数资料使用卡方检验, 对于有序等级变量 (如 NYHA 分级) 采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析评价基线血浆 FGF21 与随访 BNP、随访 LVEF 的相关性。采用二元 Logistic 回归 (采用强制纳入法) 调整年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、入院心功能、心衰用药后分析血浆 FGF21 对 DCM 合并超重/肥胖患者治疗效果的影响, 回归结果以比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示, 并采用方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 评估多重共线性。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评估基线血浆 FGF21 对疗效的预测价值, 以约登指数最大原则确定最佳截断值, 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)、95% CI 、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。根据最佳截断值将患者分为 FGF21 高水平组和低水平组, 采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并用 Log-rank 检验比较两组 MACE 发生风险。采用双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 DCM 合并超重/肥胖患者的基本特征 本研究共纳入 217 例 DCM 合并超重/肥胖患者, 经治疗无效组 62 人 (28.6%), 有效组 155 人 (71.4%), 无效组患者表现出较高的 LVEF ($34.77\pm 10.39\%$ vs $31.59\pm 9.81\%$; $P=0.035$)、血浆基线 FGF21 [244.65 ($211.48, 275.17$) pg/mL vs 198.40 ($175.15, 203.50$) pg/mL ; $P<0.001$] 水平以及较低的 BNP [452.50 ($197.00, 1794.75$) pg/mL vs 1010.00 ($408.50, 1905.00$) pg/mL ; $P=0.009$]。同时发现无效组患者在 ACEI/ARB/ARNI、醛固酮拮抗剂 (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) 用药方面较有效组有差异 ($P<0.05$)。其他方面未观察到统计学显著差异 (表 1)。

表 1 两组患者的基线临床资料比较 [$n=217, n$ (%), $\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab.1 Comparison of baseline clinical data between the two groups of patients [$n=217, n$ (%), $\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Variable	Non-effective group ($n=62$)	Effective group ($n=155$)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
Age (years)	64.15 ± 15.26	63.64 ± 13.10	0.25	0.807
BMI (kg/m^2)	26.66 ± 2.07	26.93 ± 2.62	-0.72	0.471

Variable	Non-effective group (n=62)	Effective group (n=155)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
Male/Female (%)	47 (75.81)/15 (24.19)	104 (67.10)/51 (32.90)	1.59	0.208
SBP (mmHg)	126.63±19.12	124.14±20.87	0.81	0.418
DBP (mmHg)	76.45±16.09	79.44±17.74	-1.15	0.252
Heart rate (bpm)	85.77±17.24	84.90±16.85	0.34	0.733
LVDd (mm)	62.65±10.16	64.50±7.90	-1.29	0.201
LVSD (mm)	51.82±11.27	54.75±8.92	-1.83	0.071
LVEF (%)	34.77±10.39	31.59±9.81	2.13	0.035
Plasma FGF21 (pg/mL)	244.65 (211.48, 275.17)	198.40 (175.15, 203.50)	-9.22	<0.001
cTnI (ng/mL)	0.05 (0.05, 0.05)	0.05 (0.05, 0.05)	-2.04	0.042
BNP (pg/mL)	452.50 (197.00, 1 794.75)	1 010.00 (408.50, 1 905.00)	-2.60	0.009
Atrial fibrillation (%)	14 (22.58)	40 (25.81)	0.25	0.620
Hypertension (%)	26 (41.94)	60 (38.71)	0.19	0.661
Diabetes (%)	18 (29.03)	27 (17.42)	3.63	0.057
CKD (%)	5 (8.06)	11 (7.10)	0	1.000
CHD (%)	17 (27.42)	34 (21.94)	0.74	0.389
Smoking (%)	22 (35.48)	61 (39.35)	0.28	0.596
Drinking (%)	18 (29.03)	52 (33.55)	0.41	0.520
Cardiac function (%)			4.72	0.094
I-II	18 (29.03)	25 (16.13)		
III	39 (62.90)	113 (72.90)		
IV	5 (8.06)	17 (10.97)		
ACEI/ARB/ARN I (%)	56 (90.32)	152 (98.06)	4.87	0.027
β receptor blocker (%)	56 (90.32)	147 (94.84)	0.84	0.359
SGLT2i (%)	55 (88.71)	148 (95.48)	2.34	0.126
MRA (%)	55 (88.71)	153 (98.71)	8.77	0.003
sGC (%)	60 (96.77)	149 (96.13)	0	1.000

2.2 两组患者 12 个月随访数据的比较 在 217 名患者随访过程中，与无效组相比，治疗有效组的第 12 个月随访 BNP 降低[414.00 (128.50, 719.00) pg/mL vs 465.00 (192.50, 1 297.50) pg/mL; $P=0.039$]，随访 LVEF 升高（中位数 40.0% vs 33.5%; $P=0.002$ ），MACE 发生率较低(21.29% vs 51.61%; $P<0.001$)。治疗有效组心功能恢复至 I-II 级的比例高于无效组($P<0.001$)（表 2）。

表 2 两组患者第 12 个月随访数据比较 [$n=217$, n (%), M (P_{25} , P_{75})]

Tab.2 Data comparison between the two groups at 12 months follow-up [$n=217$, n (%), M (P_{25} , P_{75})]

Variable	Non-effective group ($n=62$)	Effective group ($n=155$)	Z/χ^2 value	P value
Follow-up BNP (pg/mL)	465.00 (192.50, 1 297.50)	414.00 (128.50, 719.00)	-2.06	0.039
Follow-up LVEF (%)	33.50 (28.00, 41.75)	40.00 (34.00, 46.00)	-3.17	0.002
Follow-up cardiac function (%)			-	<0.001
I-II	26 (41.94)	134(86.46)		
III	35 (56.45)	21 (13.54)		
IV	1 (1.61)	0 (0)		
MACE (%)	32 (51.61)	33 (21.29)	19.41	<0.001

2.3 血浆基线 FGF21 与随访 BNP、LVEF 的相关性分析 Spearman 相关性分析显示，血浆基线 FGF21 与第 12 个月时随访 BNP 呈弱正相关 ($r=0.184$, $P<0.05$)，与随访 LVEF 呈弱负相关 ($r=-0.140$, $P<0.05$)（图 1）。这些相关性虽达到统计学显著水平，但强度较弱。

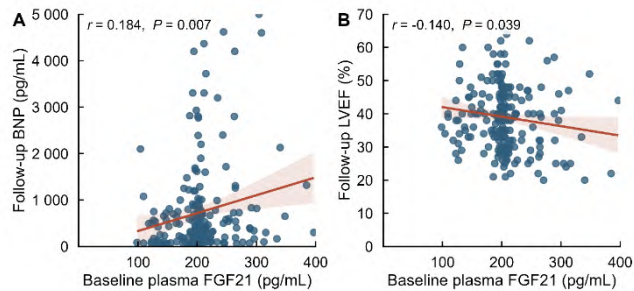


图 1 血浆 FGF21 水平与随访 BNP (A) 和随访 LVEF (B) 的 Spearman 相关性分析

Fig.1 Analysis of the Spearman correlation between plasma FGF21 levels and follow-up BNP (A) and LVEF (B)

2.4 DCM 合并超重/肥胖患者治疗效果的 Logistic 回归调整协变量分析 为排除混杂因素影响，以疗效为因变量，将年龄、性别、BMI、基线 LVEF、入院心功能、心力衰竭药物等纳入为协变量，最终模型中各变量 VIF 值为 1.08~4.12（平均 1.92），未见严重多重共线性。结果显示，在调整了上述协变量后，基线血浆 FGF21 水平是扩心病合并超重/肥胖患者治疗效果的独立危险因素[OR（95%CI）=1.07（1.04~1.09）， $P<0.001$]（表 3）。

表 3 扩张型心肌病合并超重/肥胖患者治疗疗效的 Logistic 回归分析（ $n=217$ ）

Tab.3 Logistic regression analysis of treatment efficacy in patients with dilated cardiomyopathy combined with overweight/obesity ($n=217$)

Variable	β	SE	Z value	P value	OR (95%CI)
Intercept	-9.97	5.39	-1.85	0.064	0 (0-1.81)
Plasma FGF21	0.07	0.01	5.64	<0.001	1.07 (1.04-1.09)
Female	-0.51	0.54	-0.94	0.348	0.60 (0.21-1.74)
Diabetes	0.79	0.54	1.46	0.144	2.20 (0.76-6.34)
Cardiac function					
I-II					1.00 (Reference)
III	-0.63	0.58	-1.09	0.277	0.53 (0.17-1.66)
IV	-0.12	0.84	-0.14	0.887	0.89 (0.17-4.60)
ACEI/ARB/ARNI	-1.43	1.44	-0.99	0.322	0.24 (0.01-4.05)
β receptor blocker	-0.68	0.88	-0.78	0.434	0.50 (0.09-2.80)
SGLT2i	-1.17	0.77	-1.53	0.126	0.31 (0.07-1.39)
MRA	-1.92	1.02	-1.90	0.058	0.15 (0.02-1.07)
sGC	1.69	1.42	1.19	0.234	5.41 (0.34-86.93)
Age	0	0.02	-0.20	0.839	1.00 (0.96-1.04)
BMI	-0.07	0.11	-0.69	0.493	0.93 (0.75-1.15)
LVEF	0.02	0.03	0.86	0.389	1.02 (0.97-1.07)

2.5 DCM 合并超重/肥胖患者血浆基线 FGF21 与治疗反应的亚组分析 在 217 例 DCM 合并超重/肥胖患者中，基线血浆 FGF21 水平升高与治疗有效性降低显著相关（ $OR=1.06$ ，95% CI : 1.04~1.09， $P<0.001$ ）。亚组分析显示，按性别、糖尿病状态以及 ACEI/ARB/ARNI、SGLT2i 和 sGC 使用情况分层后，基线 FGF21 与治疗效果的关联方向总体一致，组间交互作用均无统计学意义（均 P for interaction >0.05 ）。 β 受体阻滞剂和 MRA 使用情况对基线 FGF21 与治疗效果之间的关联存在显著交互作用（ P for interaction 分别为 0.023 和 0.025）。在使用 β 受体阻滞剂和 MRA 的患者中，基线 FGF21 升高均与治疗有效性降低显著相关，上述药物的亚组样本量较小，效应估计不稳定且置信区间较宽，因此解读相关交互作用结果应谨慎（图 2）。

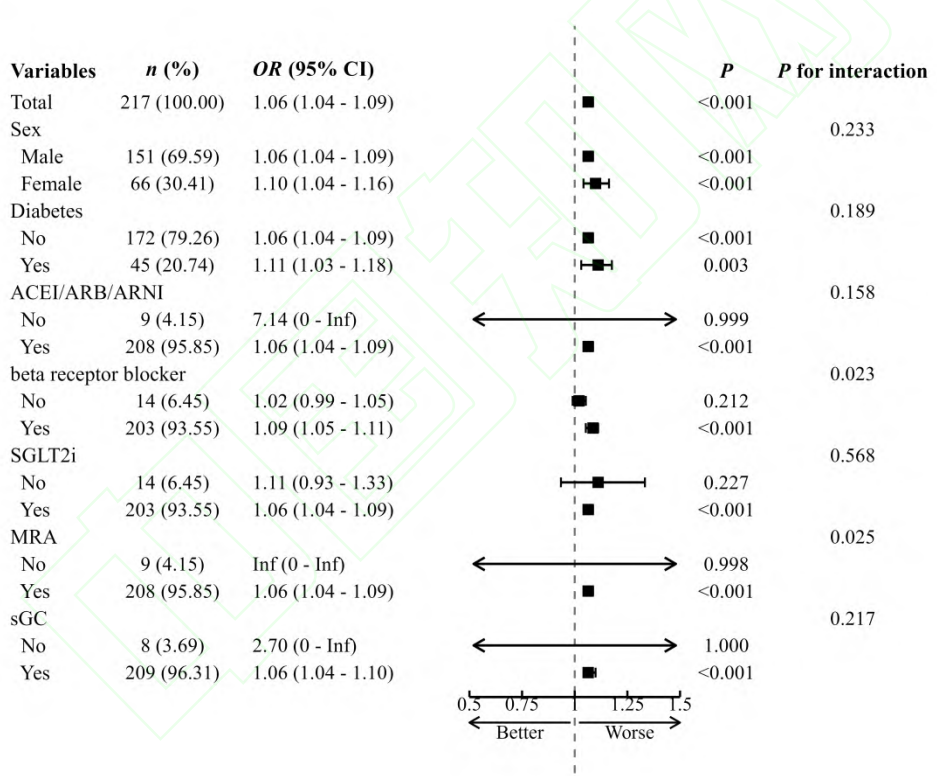


图 2 不同亚组 DCM 合并超重/肥胖患者基线血浆 FGF21 与治疗效果的关系

Fig.2 The relationship between baseline plasma FGF21 and treatment efficacy in overweight/obese patients with different subgroups of DCM

2.6 血浆基线 FGF21 水平对 DCM 合并超重/肥胖患者疗效的预测价值 ROC 曲线分析评估了基线 FGF21 水平对超重/肥胖 DCM 患者治疗反应不良的预测价值，结果显示，基线 FGF21

水平的 ROC 曲线 AUC 为 0.90 (95%CI: 0.85~0.95)，在最佳截断值 205 pg/mL 处，敏感性为 81.7%、特异性为 61.5%、阳性预测值为 45.5%、阴性预测值为 89.8%。对超重/肥胖 DCM 患者经规范化治疗的患者随访评估疗效情况并记录发生 MACE 事件 65 例（其中治疗无效组 32 例 vs 治疗有效组 33 例），登记发生事件的时间。依据 ROC 曲线截断值，把患者血浆 FGF21 分为高水平组 (≥ 205 pg/mL) 和低水平组 (< 205 pg/mL)。两组患者远期预后情况应用 Kaplan Meier 生存曲线分析显示，FGF21 高水平组发生 MACE 的风险高于低水平组 ($P<0.001$) (图 3)。

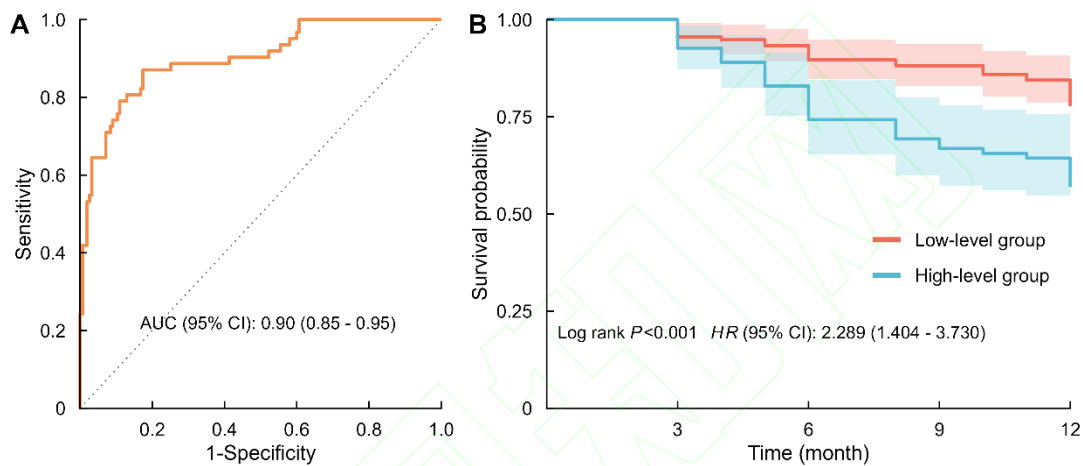


图 3 血浆基线 FGF21 预测超重/肥胖 DCM 患者治疗反应的 ROC 曲线 (A) 及血浆基线 FGF21 高、低水平组 Kaplan Meier 生存曲线 (B)

Fig.3 ROC curves of baseline plasma FGF21 for predicting treatment response in overweight/obese patients with DCM (A), and Kaplan Meier survival curves of high and low baseline plasma FGF21 groups (B)

3 讨论

本研究发现基线血浆 FGF21 水平与 DCM 合并超重/肥胖患者心衰治疗反应密切相关。治疗无效组基线 FGF21 高于有效组；Spearman 分析显示，FGF21 与随访 BNP 呈弱正相关、与随访 LVEF 呈弱负相关。进一步校正年龄、性别、BMI、入院心功能、LVEF 及药物应用后，FGF21 升高仍与治疗反应不良独立相关。ROC 分析提示其对治疗效果的 AUC=0.90，最佳截断值为 205 pg/mL，敏感性 81.7%、特异性 61.5%；高 FGF21 组 (≥ 205 pg/mL) MACE 发生风险增加。上述结果提示，基线血浆 FGF21 可能有助于该人群早期风险分层和预后评估。

FGF21 主要由肝脏合成,参与调控葡萄糖摄取、脂肪酸氧化和能量平衡^[8]。单纯性肥胖及 2 型糖尿病患者循环 FGF21 水平常代偿性升高,是机体克服胰岛素抵抗和脂毒性而做出的适应性反应^[4]。在慢性、持续性的代谢应激状态下,靶器官(如心脏、脂肪组织)对 FGF21 的生物效应敏感性下降,逐渐演变为“FGF21 抵抗”状态^[8-9],治疗无效组患者基线 FGF21 水平更高,可能反映代谢应激状态下心肌对 FGF21 保护信号反应不足。肥胖相关慢性低度炎症、脂毒性、胰岛素抵抗及心肌能量底物利用异常可能参与这一过程^[10]。本研究结果与国内一项纳入 241 例 DCM 患者的研究结论^[11]总体一致,研究显示 DCM 患者血清 FGF21 水平高于对照人群,且 FGF21 与 NYHA 分级、氨基末端 B 型利钠肽原呈正相关,与 LVEF 呈负相关,并可独立预测不良预后。本研究观察到治疗无效组患者在基线时表现出相对较高的 LVEF (34.77% vs 31.59%) 和较低的 BNP 水平。这提示传统心衰严重程度指标并未充分暴露出其内在风险,但其体内已然存在的显著代谢紊乱(高 FGF21 水平)却已预示了对后续标准化治疗的不良反应。同时,该现象也表明肥胖 DCM 患者中“肥胖悖论”可能发挥作用^[12]。Chou et al^[13]研究显示在射血分数保留型心衰患者中发现 FGF21 与舒张功能不全及 1 年不良心血管事件相关;Yan et al^[14]报道关于肥胖 DCM 的研究则从心肌能量代谢角度提示,肥胖可改变 DCM 患者的能量表型,使心肌脂肪酸利用增加而葡萄糖氧化受限。

本研究结果显示,在调整协变量后基线 FGF21 水平是 DCM 合并超重/肥胖患者治疗效果的独立危险因素。亚组分析为进一步理解 FGF21 的预测价值增添了至关重要的作用。 β 受体阻滞剂是现代心衰治疗的基石,其核心作用在于抑制过度的交感神经活性,从而改善心肌重构、降低心率和耗氧^[15]。对于使用 β 受体阻滞剂后 FGF21 仍居高不下的患者,临床医生应高度警惕其存在“代谢性心脏病”^[16],并积极考虑联合 SGLT2 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 等具有明确代谢益处的新型药物^[17]。本研究 ROC 曲线分析显示基线 FGF21 对治疗反应具有优异的预测价值,基于此截断值划分的 FGF21 高水平患者表现出更高的 MACE 发生风险,这进一步支持靶向 FGF21 通路的治疗(如长效类似物 pegozafermin 和 efruxifermin),可改善三酰甘油、胰岛素敏感性及异位脂肪^[18]。联合治疗(如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 抑制剂 VTX3232 联合司美格鲁肽)可进一步增加代谢获益^[19]。然而,FGF21 也受肾功能、肝脏代谢状态、糖脂代谢异常及炎症水平影响,不能简单替代 BNP、LVEF 等经典指标,其临床应用仍需结合多指标综合判断。

本研究存在局限：第一，单中心观察性设计难以完全避免选择偏倚，且样本量有限，部分亚组置信区间较宽。第二，仅检测基线 FGF21，未动态观察治疗后变化。第三，未纳入非超重/肥胖 DCM 对照组，限制结果外推。第四，部分随访信息依赖电话评估，可能存在信息偏倚。未来需开展多中心前瞻性研究，验证 205 pg/mL 截断值的稳定性，并评估 FGF21 动态变化、不同 BMI 背景下的异质性及联合预测模型的临床价值。

综上，本研究结果显示，基线 FGF21 升高与 DCM 合并超重/肥胖患者心衰治疗反应降低及 MACE 风险增加相关。FGF21 可能反映该人群潜在代谢应激和心肌重构风险，可作为治疗前风险分层和预后评估的候选生物标志物，但其临床应用价值仍需多中心前瞻性研究验证。

参考文献

- [1] Eldemire R, Mestroni L, Taylor M R G. Genetics of dilated cardiomyopathy[J]. *Annu Rev Med*, 2024, 75: 417-26. doi:10.1146/annurev-med-052422-020535.
- [2] Ren J, Wu N N, Wang S, et al. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(4): 1745-807. doi:10.1152/physrev.00030.2020.
- [3] Rayner J J, Peterzan M A, Clarke W T, et al. Obesity modifies the energetic phenotype of dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2021, 43(9): 868-77. doi:10.1093/eurheartj/ehab663.
- [4] 丁璐, 胡红琳, 代芳, 等. 妊娠糖尿病患者血清 FGF21 与胰岛素抵抗及胰岛细胞功能的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(12): 1495-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2013.12.019.
- Ding L, Hu H L, Dai F, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and pancreatic beta-cell function[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2013, 48(12): 1495-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2013.12.019.
- [5] Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 66-88. doi:10.7150/ijbs.73936.
- [6] 廖玉华. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南：创新与转化[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(S1): 120-1.
- Liao Y H. Guidelines for diagnosis and treatment of dilated cardiomyopathy in China: innovation and transformation[J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(S1): 120-1.
- [7] 王卫庆, 万沁, 马建华, 等. 中国成人体重管理指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2025, 41(11): 891-907. doi:10.3760/cma.j.cn311282-20250526-00280.
- Wang W Q, Wan Q, Ma J H, et al. Guideline for adult weight management in China[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2025, 41(11): 891-907. doi:10.3760/cma.j.cn311282-20250526-00280.

- [8] Gu L, Jiang W, Jiang W, et al. Elevated serum FGF21 levels predict heart failure during hospitalization of STEMI patients after emergency percutaneous coronary intervention[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e14855. doi:10.7717/peerj.14855.
- [9] Sun J Y, Du L J, Shi X R, et al. An IL-6/STAT3/MR/FGF21 axis mediates heart-liver cross-talk after myocardial infarction[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(14): eade4110. doi:10.1126/sciadv.ade4110.
- [10] Meier D T, de Paula Souza J, Donath M Y. Targeting the NLRP3 inflammasome-IL-1 β pathway in type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetologia*, 2025, 68(1): 3-16. doi:10.1007/s00125-024-06306-1.
- [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. doi:10.1159/000509239.
- [12] Tutor A W, Lavie C J, Kachur S, et al. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2023, 78: 2-10. doi:10.1016/j.pcad.2022.11.013.
- [13] Chou R H, Huang P H, Hsu C Y, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is associated with diastolic dysfunction in heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33953. doi:10.1038/srep33953.
- [14] Yan B, Ma S, Yan C, et al. Fibroblast growth factor 21 and prognosis of patients with cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1108234. doi:10.3389/fendo.2023.1108234.
- [15] Wang M, Wang C, Zhao M, et al. Mineralocorticoid receptor regulates vascular damage by inducing autophagy in mice with obesity and hypertension[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35(11): 104191. doi:10.1016/j.numecd.2025.104191.
- [16] Chen L, Zheng L, Qin Y, et al. FGF21-FGFR1 signaling protects against cardiac hypertrophy by regulating PINK1-mediated mitophagy pathway[J]. *J Adv Res*, 2026, 85: 1009-23. doi:10.1016/j.jare.2025.10.053.
- [17] Jin L, Geng L, Ying L, et al. FGF21–sirtuin 3 axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity[J]. *Circulation*, 2022, 146(20): 1537-57. doi:10.1161/circulationaha.122.059631.
- [18] Harrison S A, Rolph T, Knott M, et al. FGF21 agonists: an emerging therapeutic for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and beyond[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 562-76. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.034.
- [19] Bultinck J, Yuan S, Cantuti-Castelvetri L, et al. NLRP3 inhibition by VTX3232 tempers inflammation resulting in reduced body weight, hyperglycemia, and hepatic steatosis in obese male mice[J]. *Mol Metab*, 2026, 103: 102282. doi:10.1016/j.molmet.2025.102282.