

成纤维细胞生长因子 21 及其在心血管疾病中的作用

蔡 慧 黄晓颖 王良兴

摘 要 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 属于新分离的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 超家族成员, 在调节机体糖脂代谢方面具有多效性保护作用。近年来发现, FGF21 在心脏和微血管中也有分布。FGF21 与动脉粥样硬化、高血压等多种疾病或病理过程相关, 而血清中 FGF21 水平升高有助于预测心血管疾病的发生。本文主要介绍 FGF21 在上述几种心血管疾病或病理过程中的保护作用及其具体机制。

关键词 成纤维细胞生长因子 21 心血管疾病 动脉粥样硬化 高血压

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.003

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 属于新分离的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 超家族成员, 是一种多效应的内分泌因子, 可调节机体的糖脂代谢。近年来发现, FGF21 不仅在肝脏、骨骼肌、胰腺有表达, 在心脏和微血管中也有分布。研究发现, 动脉粥样硬化、高血压患者血清中 FGF21 水平升高, 将 FGF21 作为预测心血管疾病风险的血清标志物, 有助于减少心血管事件的发生^[1]。本文将阐述 FGF21 在上述几种心血管疾病或病理过程中的保护作用, 并发掘其新的作用机制。

一、FGF21 概述

1. FGF21 发现及分布: Fgf21 基因最初是在 2000 年由日本学者 Nobuyuki 等从小鼠胚胎组织中分离克隆得到的。人源 FGF21 基因位于第 19 号染色体, 编码 209 个氨基酸残基并带有氨基酸末端的信号肽, 与小鼠 Fgf21 基因有 75% 的同源性。成熟的 FGF21 蛋白质含有 181 个氨基酸残基, 相对分子质量约为 20kDa。FGF21 属于 FGF 家族的新成员之一。与大部分 FGF 超家族成员相比, FGF21 本身缺乏传统的 FGF 肝素结合域, 可以从产生和分泌组织弥散进入血液循环发挥内分泌调节作用。肝脏是体循环中 FGF21 的主要来源, 其产生受过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators activated receptor α , PPAR α) 的调节; 脂肪组织也可以产生 FGF21, 受过氧

化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators activated receptor γ , PPAR γ) 的调节。另外, FGF21 在胰腺、骨骼肌、心脏、血管等其他器官组织中的分布也陆续被发现。

2. FGF21 受体及相关信号通路: FGF21 主要通过结合经典的成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 及单次跨膜蛋白 β -Klotho 起作用。其中 FGFR 是由受体酪氨酸激酶编码, 分为 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 4 种亚型。FGFR1-4 包含的胞内酪氨酸激酶结构域可在其与配体结合后被激活, 其中 FGFR1c 是对 FGF21 最具亲和力的受体之一。虽然 FGFR 在各个组织中广泛分布, 但当 β -Klotho 的羧基端与 FGF21 结合, 决定 FGF21 作用的组织特异性, 才能激活 FGFR 介导的信号通路。

FGF21 与 FGFR、 β -Klotho 结合形成三聚体后, 可使成纤维细胞生长因子底物 2 α (fibroblast growth factor receptor substrate 2 α , FRS2 α) 的酪氨酸发生磷酸化, 激活下游 FGF 样信号通路^[2]: ① FGF21 导致下游 FRS2 α 和连接蛋白 Shc 两者的酪氨酸发生磷酸化, 募集 Grb/Sos 复合体, 从而激活 Ras/MAPK 信号通路; ② FGF21 使 FRS2 α 下游的接头蛋白 Gab1 发生磷酸化, 上调 PI₃K 信号蛋白, 最终激活 AKT 依赖的抗凋亡通路; ③ FGF21 使磷酸化的 FRS2 α 与生长因子结合受体 2 结合, 影响负向信号蛋白 Cbl 和正向信号蛋白 Sos、PI₃K 的产生, 从而维持 FGF 下游信号转换平衡。在对 FRS2 α 基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞的研究中发现 FRS2 α 在 FGF 家族诱导的细胞增殖、细胞存活以及早期胚胎发育中发挥重要作用。相比于正常小鼠, FRS2 α 基因敲除小鼠胚胎成纤维

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2016DTA005)

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院呼吸循环重点实验室

通讯作者: 王良兴, 教授, 博士生导师, 主任医师, 电子邮箱: wzyxy-wlx@163.com

细胞需要更高浓度的 FGF 才能促进成纤维细胞增殖。此外,FGF21 还可通过激活 ERK1/2 和 AKT 通路,引起下游 p90RSK 和 S6 核糖体蛋白磷酸化,促进胰岛素基因转录及蛋白合成以保护胰岛 β 细胞功能^[3]。

3. 主要生理功能:大多 FGF 成员作为旁分泌因子可以调节细胞生长和分化,但 FGF21 很少或没有致分裂作用。有研究证实,FGF21 不能促进 3T3-L1 脂肪细胞、BALB/c 3T3 成纤维细胞、人乳腺上皮细胞及人脐静脉内皮细胞增殖,主要作为一种激素或细胞因子在糖脂代谢中发挥调节作用。(1)饥饿状态下,FGF21 在肝脏中由 PPAR α 诱导产生,进而参与糖异生、生酮作用、冬眠、抑制生长发育等适应性应答过程。肥胖或胰岛素抵抗的动物模型中发现,体循环中 FGF21 的浓度升高,但机体对内源性 FGF21 的活动反应低下,提示在代谢综合征中出现了 FGF21 抵抗的现象,可能是代谢受损时代偿机制被激活所致。外源性 FGF21 的摄入则可通过激活 AKT 通路抑制胰岛 β 细胞凋亡,增强胰岛素敏感度,降低血糖水平,从而维持糖尿病恒河猴和糖尿病患者正常糖脂代谢,并且过量的 FGF21 摄入不易导致低血糖。(2)进食状态下,FGF21 在白色脂肪组织由 PPAR γ 诱导产生。FGF21 基因敲除的小鼠出现 PPAR γ 通路效应缺陷,包括减少机体脂肪量、降低血脂、增加胰岛素敏感度等作用。有研究进一步发现,FGF21 通过抑制 PPAR γ 在 K107 位点类泛素化以增加 PPAR γ 转录活性,也可激活 AMPK/Sirt1/PGC-1 α 通路增强脂肪细胞线粒体氧化功能,从而减轻氧化应激和抑制细胞凋亡^[4]。(3)暴露于寒冷环境中,小鼠棕色脂肪组织中 FGF21 基因表达增加,FGF21 可增加机体产热、促进脂肪分解以调节机体核心温度,适应恶劣环境。通过短期或长期锻炼,小鼠和人体内血清 FGF21 也可升高,这有助于提高机体糖耐量。由此可见,FGF21 亦可作为一种机体或器官适应性的调节蛋白,对抗各种不利的外界刺激因素。

二、在心血管疾病中的作用

1. 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS): AS 是指主要发生在大动脉管壁的慢性、退化性疾病,是引发人群中心血管事件发生的高危因素。血脂代谢紊乱和血管壁慢性炎症是 AS 发病的重要影响因素。已有研究发现,冠心病、女性亚临床 AS 患者血清 FGF21 水平升高^[5]。Chow 等^[6]进一步研究发现,血清中升高的 FGF21 与女性的颈动脉内膜-中膜厚度

呈正相关,提示 FGF21 可作为预测 AS 发生的新型血清学标志物。

内皮功能损伤是 AS 发病的关键环节之一,早期修复血管内皮细胞损伤可以有效地防治 AS 的发生与发展。柳景华等通过实时定量 PCR 检测发现 FGF21 在乳鼠心肌细胞、大鼠心脏微血管内皮细胞中均有表达。心脏微血管内皮细胞在氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 损伤作用下,FGF21 分泌水平呈反应性升高,而给予 PPAR α 激动剂苯扎贝特促进 FGF21 蛋白表达,可抑制内皮细胞凋亡^[7]。这表明 FGF21 可改善内皮细胞功能,参与干预 AS 早期病变。

Lin 等^[8]发现 FGF21 通过 ERK1/2-PPAR γ -LXR α 通路上调膜转运蛋白 ABCA1 表达,增加 THP-1 巨噬细胞来源的泡沫细胞中胆固醇流出,维持胞内胆固醇平衡,并减少泡沫细胞形成,抑制 AS 病变。伍熙等^[9]发现 FGF21 在改善载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血脂紊乱的同时,还可抑制炎症指标 C 反应蛋白、TNF- α 表达,以延缓动脉斑块进展。因此,FGF21 与 AS 的发生直接相关,不仅可以保护内皮功能,还可维持血管脂质代谢平衡,并减轻血管壁炎症反应,最终缓解 AS 病变。

2. 高血压:引发高血压的危险因素包括肾素-血管紧张素系统异常、体内血钠失调、遗传易感性等,但大部分病理生理机制仍不十分明确。近年来发现动脉僵硬度与血压关系十分密切,可直接影响高血压病人预后。在一项探讨锻炼与肥胖女性血清中 FGF21 浓度关系的研究中发现,FGF21 水平升高与动脉僵硬度增加有关。在 2 型糖尿病患者中也出现收缩压增高伴有血浆 FGF21 水平升高。Semba 等^[10]通过对巴尔的摩/华盛顿地区社区志愿者进行多年随访体检,首次提出血清中 FGF21 水平升高与高血压独立相关这一观点。国内也有研究者发现在果糖诱导的高血压大鼠模型中,FGF21 可以促进内皮源性 NO 释放,提高血清中 NO 水平,并可改善大鼠胰岛素抵抗,最终降低大鼠体循环收缩压^[11]。上述研究提示,FGF21 与高血压的发病直接相关,并具有调节机体血压的作用。

Dutchak 等^[12]报道 FGF21 基因敲除小鼠中发现 PPAR γ 信号途径的缺陷。同时这些 FGF21 基因敲除小鼠并不出现给予 PPAR γ 激动剂罗格列酮时的不良反应如体重增加、水肿。因此可以推测 FGF21 作为 PPAR γ 信号转导中的重要介质,可能通过液体潴留促进高血压的发生、发展。另外,FGF21 可以进入血

液循环并可通过血-脑脊液屏障,且 FGF21 受体 FGFR 及辅因子 β -klotho 在压力反射通路重要部位及血压调节中心均有分布。因此,FGF21 可能作用于中枢神经系统,通过激活相关信号蛋白,参与中枢血压调节^[13]。

3. 心肌缺血/再灌注损伤:心肌缺血、心肌缺血/再灌注损伤可导致心肌细胞凋亡、心肌梗死,引起心脏功能障碍。李巧元等^[14]对 99 例行急诊经皮冠状动脉介入手术治疗的急性冠脉综合征患者进行术前、术后即刻、术后 72h 后采血检测分析发现,心肌缺血损伤可导致血浆 FGF21 水平降低,成功开通受累血管后血清 FGF21 再次降低,但 72h 后明显升高,表明 FGF21 浓度与心肌血流量改变有关,心肌细胞存活越多,可使血浆 FGF21 浓度升高。因此,体循环中 FGF21 水平可能在一定程度上反映心肌的功能状态,参与心肌缺血的病理生理过程。查阅国内外文献发现,FGF21 主要通过以下几条信号通路在心肌缺血/再灌注损伤中发挥保护作用:① FGF21 通过激活 PI_3K -Akt1-BAD 通路,抑制 FGF21 基因敲除小鼠心肌细胞凋亡,防止心肌梗死的发生^[15];② FGF21 通过激活 Akt-GSK3 β -caspase-3 通路,抑制 H9C2 心肌细胞 caspase-3 途径的凋亡,减轻心脏炎症反应,且上述保护作用呈剂量依赖性^[16];③ FGF21 还可激活 MAPK- PI_3K -Akt 通路,减轻肥胖大鼠的心肌梗死面积,维持其心脏正常功能^[17]。

4. 心脏肥厚:心脏肥厚主要是指心肌细胞增大,相关蛋白合成增加,肌纤维组织增厚,以及心肌能量来源由脂肪酸向葡萄糖转变。慢性炎症在心脏肥厚性改变中起重要作用,可促进心脏肥厚进展为心力衰竭,最终导致患者死亡。作为新发现的分泌因子(cardiomyokine)之一,FGF21 在心肌细胞中主要通过激活 Sirt-PPAR α 通路以自分泌方式产生并可直接作用于心肌细胞,从而发挥抑制心脏肥厚、减轻炎症反应及改善心脏代谢失调的作用^[18]。Planavila 等^[19]发现,FGF21 基因敲除小鼠经异丙肾上腺素灌注后心脏相对重量增加,左心室离心性扩张并伴有心脏功能障碍,即心脏出现离心性肥厚。此外,FGF21 基因敲除小鼠出现心脏心房钠尿肽基因/蛋白表达、 α 骨骼肌丝基因表达增加,炎症因子 IL-6、TNF- α 、MCP-1 基因/蛋白表达水平增加,NF- κ B 活性增强。给予外源性 FGF21 后,上述心脏肥厚相关指标降低,炎症和氧化应激反应减轻。可见,FGF21 具有抗炎、抗纤维化的作用。而国内也有研究发现,FGF21 参与高糖

诱导的乳鼠心肌细胞肥大的病理过程,并能降低糖尿病小鼠心肌组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,改善其心脏功能,这与上述 FGF21 在心脏肥厚中具有保护性作用相一致^[20, 21]。

三、展望

综上所述,FGF21 是新发现的调节物质代谢因子,不仅在肝脏中有高水平的表达,与糖脂代谢紊乱密切相关。同时,FGF21 在心肌细胞和微血管细胞中也表达,在 AS、高血压、心肌缺血/再灌注损伤、心脏肥厚等心血管疾病或病理改变中起保护作用,其作用机制涉及维持血脂平衡、保护内皮功能、抑制炎症、抗纤维化等;但 FGF21 在上述疾病中确切的作用机制还有待于进一步深入探索。随着人们对 FGF21 多效性作用的研究不断深入,FGF21 在心血管疾病中的研究将翻开新的篇章。

参考文献

- Ong KL, Januszewski AS, O'Connell R, *et al.* The relationship of fibroblast growth factor 21 with cardiovascular outcome events in the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3):464-473
- Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2):139-149
- Wente W, Efanov AM, Brenner M, *et al.* Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9):2470-2478
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, *et al.* FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3):271-281
- Xiao Y, Liu L, Xu A, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, Epub ahead of print
- Chow WS, Xu A, Woo YC, *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
- Lu Y, Liu JH, Zhang LK, *et al.* Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells[J]. *Chin Med J; Engl*, 2010, 123(23):3417-3421
- Lin XL, He XL, Zeng JF, *et al.* FGF21 increases cholesterol efflux by upregulating ABCA1 through the ERK1/2-PPAR γ -LXR α pathway in THP1 macrophage-derived foam cells[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(8):514-521
- 伍熙,吕媛,付坤,等. 外源性成纤维细胞生长因子 21 对载脂蛋白 E-/- 小鼠动脉粥样硬化的保护作用[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):126-131

(下转第 18 页)

7 个月。具体生存时间取决于原发肿瘤的恶性程度以及患者的一般情况。只存在垂体一处转移灶的患者往往有较好的预后。而患者年龄超过 65 岁,原发肿瘤为小细胞肺癌,诊断出原发肿瘤以及垂体转移间隔 <1 年者,预后相对较差^[2]。

参考文献

- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland[J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 16(4):1-4
- John K, Varvara V, Despina P, *et al.* Tumors metastatic to pituitary gland: case report and literature review[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):574-580
- Kim YH, Lee BJ, Lee KJ, *et al.* A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance[J]. *Korean Neurosurg Soc*, 2012, 51(2):94-97
- Zoli M, Mazzatenta D, Faustini - Fustini M, *et al.* Pituitary metastases: role of surgery[J]. *World Neurosurg*, 2013, 79(2):327-330
- 高俊, 关键, 王国华, 等. 垂体转移瘤的诊断和处理[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(4):165-167
- Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor - transforming gene physiology and implications for tumorigenesis [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(2):165-186
- Fortunatin N, Felicetti F, Donadio M, *et al.* Pituitary lesions in breast cancer patients: a report of three cases[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6):2762-2766
- Marsh JC, Garg S, Wendt JA, *et al.* Intracranial metastatic disease rarely involves the pituitary: Retrospective analysis of 935 metastases in 155 patients and review of the literature[J]. *Pituitary*, 2010, 13(3):260-265
- Yuantao H, Zhaohui Z, Xiaona J, *et al.* Combined ¹⁸F - FDG PET/CT and ^{99m}Tc 3PRGD2 SPECT/CT imaging in a case of pituitary metastases[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(7):550-552

- Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short - term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and meta - analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8):843-849
- Al - Aridi R, El Sibai K, Fu P, *et al.* Clinical and biochemical characteristic features of metastatic cancer to the sella turcica: an analytical review[J]. *Pituitary*, 2014, 17(6):575-587
- 于凤凯, 胥利兵. 肺癌合并垂体转移瘤 1 例[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(1):118-119
- Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, *et al.* Stereotactic radiosurgery for pituitary metastases[J]. *Surg Neurol*. 2009, 72(3):248-255
- Huang MC, Lee LS, Ho DM, *et al.* A metastatic pituitary carcinoid tumor successfully treated with γ knife radiosurgery[J]. *Chin Med J*, 2001, 64(7):414-418
- Patel N, Teh BS, Powell S, *et al.* Rare case of metastatic prostate adenocarcinoma to the pituitary[J]. *Urology*, 2003, 62(2):352
- Schiavon G, Smith IE. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2014, 16(2):206
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, *et al.* Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891 [J]. *Clin Oncol*, 2006, 24(12):1868-1876
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration - resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(2):467-479
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, *et al.* Single - therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(7):566-577
(收稿日期:2015-11-12)
(修回日期:2015-12-07)

(上接第 11 页)

- Semba RD, Crasto C, Strait J, *et al.* Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community - dwelling adults[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(6):397-399
- Zhu SL, Ren GP, Zhang ZY, *et al.* Therapeutic effect of fibroblast growth factor 21 on hypertension induced by insulin resistance [J]. *Acta Pharm Sin*, 2013, 48(9):1409-1414
- Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, *et al.* Fibroblast growth factor - 21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones[J]. *Cell*, 2012, 148(3):556-567
- He JL, Liu Y, Wu D, *et al.* Perspective of FGF - 21, a new metabolic regulator in neurocontrol of circulation and pathological process of hypertension[J]. *J Nat Sci*, 2015, 1(5):1-5
- 李巧元, 柳景华, 吕昀, 等. 急性冠脉综合征血浆成纤维细胞生长因子 21 变化的临床意义[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 2(2):69-73
- Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart[J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(2):13-30

- Cong WT, Ling J, Tian HS, *et al.* Proteomic study on the protective mechanism of fibroblast growth factor 21 to ischemia - reperfusion injury[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(11):973-984
- Patel V, Adya R, Chen J, *et al.* Novel insights into the cardio - protective effects of FGF21 in lean and obese rat hearts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):1-11
- Planavila A, Redondo - Angulo I, Villarroya F. FGF21 and cardiac physiopathology[J]. *Front Endocrinol:Lausanne*, 2015, 6:133
- Planavila A, Redondo I, Hondares E, *et al.* Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1-12
- 孟哲颖, 王玉, 林艳端, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对高糖诱导心肌细胞肥大的保护作用[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2015, 1(1):23-28
- 孟哲颖, 王玉, 林艳端, 等. 成纤维细胞生长因子 21 降低链脲佐菌素型糖尿病小鼠心肌组织中炎性因子的表达[J]. *上海医学*, 2015, 3(3):205-209
(收稿日期:2015-11-16)
(修回日期:2015-11-25)