

成纤维细胞生长因子 21 对心脏保护作用的研究进展

梁平平 仲琳 龚磊 杨军

【摘要】 成纤维细胞生长因子(FGF)21 是内源性心脏保护因子,参与多种疾病的病理生理过程,主要功能包括调节糖脂代谢、抗动脉粥样硬化、减少心肌梗死面积和减轻心肌缺血再灌注损伤等。该文主要介绍 FGF21 在动脉粥样硬化、心肌缺血、内质网应激炎症反应中的生物学作用及其作用机制。

【关键词】 成纤维细胞生长因子 21;心血管疾病;心脏保护作用

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.008

成纤维细胞生长因子(FGF)21 由 209 个氨基酸组成,是 FGF 家族的新成员,主要在肝脏、脂肪、骨骼肌、胰腺等组织器官中表达^[1]。FGF21 不具有成纤维细胞营养活性,主要作用是调节糖脂代谢,具有增加胰岛素的敏感性、改善胰岛 B 细胞功能、降低三酰甘油水平、改善与肥胖相关的高糖、高脂血症及减轻体质量等功能,与代谢性疾病及心血管疾病密切相关^[2-4]。

成纤维细胞生长因子受体(FGFR)属于酪氨酸激酶受体家族,包括 FGFR1~4^[2]。FGF21 主要通过 FGFR1 激活下游信号转导通路^[3-4],但 FGF21 与 FGFR1 的特异性结合需要辅助受体 β -Klotho 的参与^[5]。 β -Klotho 在肝脏、胰腺、脂肪细胞中特异性表达,这决定了 FGF21 作用的特异性^[6]。研究发现,FGF21 对全身 β -Klotho 敲除小鼠无生长和代谢调节作用;同时 FGF21 对脂肪组织选择性 β -Klotho 敲除小鼠无急性胰岛素增敏作用^[5]。FGF21 的 N 末端与 FGFR1 结合,C 末端与 β -Klotho 高亲和力结合,并与 FGFR 组成复合物,该复合物可以使受体自身磷酸化并激活下游信号转导^[7]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 是 FGF21 表达的启动因子^[8]。研究表明,长期空腹和饥饿通过刺激肝脏脂肪酸氧化、生酮和糖异生,诱

导 PPAR α 表达增加,从而促进 FGF21 的表达^[9]。研究显示,在正常的小鼠中通过禁食或注射 PPAR α 激动剂可以增加 FGF21 的 mRNA 表达水平,而在 PPAR α 基因敲除的小鼠模型中 FGF21 的表达水平并没有增加^[8]。

FGF21 的主要来源为肝脏,但研究发现心肌细胞及心脏微血管细胞(CMEC)也可表达 FGF21^[10-11]。此外,FGF21 可由受损的心肌细胞和内皮细胞分泌到体循环中,以自分泌或旁分泌的形式作用于细胞表面受体,发挥调节脂质代谢、抗氧化损伤及抗炎的作用,从而减缓动脉粥样硬化进展、保护缺血心肌,减轻心肌缺血再灌注(I/R)损伤。

1 FGF21 与冠状动脉粥样硬化

研究发现,血清 FGF21 水平与冠状动脉粥样硬化存在一定的关联。冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)合并糖脂代谢异常患者的血清 FGF21 水平高于非冠心病及不合并代谢异常的患者^[12-13]。此外,流行病学研究表明,肥胖、高脂血症、糖耐量异常、2 型糖尿病和代谢综合征患者的血清 FGF21 水平显著升高^[14]。Chow 等^[15]对 670 例受试者的颈动脉内膜中层厚度与血清 FGF21 的关系进行研究,发现血清 FGF21 水平与颈动脉粥样硬化病变程度呈正相关,是动脉粥样硬化的独立影响因素。

FGF21 不仅可以改善高血压、高血脂、糖尿病、糖耐量异常和肥胖,还可改善血管内皮的功能。Lu 等^[10]发现,氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)以剂量依赖形式诱导 CMEC 表达 FGF21;而 FGF21 处理

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2015HM058);烟台市科技发展计划项目(2013WS224)

作者单位:264000 青岛大学附属烟台毓璜顶医院心血管内科(梁平平、仲琳、杨军);生物芯片室(龚磊)

通信作者:杨军,Email:yangjun19640124@163.com

组可以抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡,改善内皮细胞功能,通过小干扰 RNA 抑制 FGF21 的表达则可诱导 CMEC 凋亡。这提示 FGF21 是一种心血管保护因子,可拮抗动脉粥样硬化内皮功能障碍。另外,在动脉粥样硬化的早期阶段,血清 FGF21 可能是内皮细胞的代偿调节机制,以恢复内皮细胞正常功能。因此,血清 FGF21 可能成为早期发现心脏疾病的生物标志物。

FGF21 还可以通过增加肝脏内胆固醇的输出,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[16]。在高脂喂养的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠中,FGF21 治疗组血浆 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 、总胆固醇、低密度脂蛋白的水平明显降低,动脉粥样硬化病变显著减轻^[17]。另外,PPAR α 激动剂通过促进 FGF21 的表达,抑制单核细胞趋化蛋白-1、内皮素、白细胞介素-6 的释放及血管细胞黏附分子-1 的表达,抑制核因子 κ B 的活性,发挥抗慢性炎症的作用^[18],从而减轻 ox-LDL 对内皮细胞的损害。

2 FGF21 与心肌缺血损伤

研究发现,FGF21 与心肌缺血密切相关。对经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者的术前、术后即刻、术后 72 h 血浆 FGF21 水平的检测发现,心肌缺血损伤后患者血浆 FGF21 水平降低,成功开通罪犯血管可使 FGF21 水平明显升高,这说明 FGF21 水平与心肌缺血损伤存在相关性^[19]。研究发现,在心肌缺血情况下,外源性 FGF21 可降低小鼠心肌梗死的发病率^[20],FGF21 具有心肌缺血保护作用。

FGF21 的心肌缺血保护机制:(1)远处器官表达和分泌的 FGF21 对心肌缺血的保护。当 C57BL6 小鼠发生心肌梗死时,骨骼肌衍生的 FGF21 蛋白通过激活脂联素信号转导,减少心肌细胞凋亡^[21]。心肌缺血可诱导肝脏表达和分泌 FGF21,并发挥缺血心肌保护作用。另外,给予外源性 FGF21 的 FGF21^{-/-}小鼠的心肌梗死面积小于野生型和给予 PBS 的 FGF21^{-/-}小鼠^[21]。因此,非心源性的 FGF21 具有改善心肌缺血的作用。(2)受损心肌细胞自身表达和分泌的 FGF21,以自分泌或旁分泌的形式发挥心肌保护作用。心肌缺血还可诱导其他器官表达和分泌 FGF21,发挥缺血心肌保护作用,但当发生心肌无复流时,非心源性 FGF21 不能通过有效血运到达心肌组织,此时需心肌细胞自身分泌 FGF21 来发挥保护作用。在大鼠心脏离体灌

注模型中,外源给予 FGF21 预灌注后进行全心缺血处理,发现心肌细胞内 FGF21 的表达和分泌增加,而且 FGF21 通过激活丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK)/磷酸酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/丝、苏氨酸激酶 (Akt) 信号转导途径增强心脏收缩功能^[11]。

FGF21 与 FGFR1、 β -Klotho 结合后,使 PI3K、Akt1、Bcl-2/Bcl-xL 相关的促凋亡基因 (BAD) 磷酸化,降低半胱天冬酶-3 (caspase-3) 的活性,减少细胞凋亡和心肌梗死的面积,改善心肌功能^[20]。Cong 等^[22]研究发现,FGF21 通过激活 Akt,抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 和热休克蛋白 70 (HSP70) 的表达,从而抑制 caspase-3 的表达,改善 I/R 损伤引起的细胞凋亡。另外 Akt/GSK-3 β 信号通路相关蛋白磷酸化水平与 FGF21 呈剂量依赖性^[23]。外源性和内源性 FGF21 可通过多种途径保护心肌细胞免于凋亡,主要包括 PI3K/Akt1/BAD 和 Akt/GSK-3 β /caspase-3 途径,降低心肌缺血对心肌细胞的损伤,减少心肌梗死面积,增强左心室收缩功能。此外,FGF21 通过上调 ATP 合成酶,增加对损伤心肌细胞的能量供应;还可通过提高蛋白激酶 C 的水平,减轻 I/R 损伤相关的氧化应激和炎症反应^[22]。FGF21 与心肌缺血密切相关,但其具体作用机制尚待进一步阐明。

3 FGF21 与 I/R 损伤

I/R 损伤涉及多种机制,其中内质网应激 (ERS) 近年来备受关注。大量研究表明,ERS 诱导心肌细胞凋亡是导致心肌 I/R 损伤的重要机制之一^[24-26]。心肌缺血会激活心肌细胞 ERS,启动未折叠蛋白反应 (UPR)。研究表明,UPR 主要包括 3 条信号通路:蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK)、肌醇需求激酶 1 (IRE1) 和转录激活因子 (ATF) 6^[27]。UPR 是 ERS 最初的适应性反应,以维持内质网动态平衡,保护细胞抵抗外界环境的干扰作用^[28]。但如果 ERS 过多或长期得不到恢复,则诱导多种炎症因子的合成与释放,启动炎症反应,激活 UPR 凋亡通路,诱发细胞凋亡^[29]。UPR 凋亡途径在心力衰竭、缺血性心脏病、动脉粥样硬化和心肌梗大等心血管疾病的发生和发展中起基础性作用^[24,30]。

在 ERS 早期,PERK/真核细胞翻译起始因子 2 α (eIF2 α)/ATF4 通路是 UPR 最先启动的信号通路。PERK 诱导 eIF2 α 磷酸化,从而上调 ATF4 及其靶基因的表达,减少未折叠和错误折叠蛋白在内质网腔内的积累,减轻 ERS 压力^[28]。FGF21 的启

动子区含有 ATF4 的 2 个结合位点,分别为氨基酸反应元件(AARE)1 和 AARE2^[31],PERK/eIF2 α /ATF4 通路激活后诱导 FGF21 转录上调并抑制细胞凋亡^[32]。此外,IRE1 α /X 盒结合蛋白 1(XBP1)通路也可诱导 FGF21 表达增加,从而减轻 ERS 诱导的肝细胞脂肪变性,维持肝脏内环境的稳定^[33]。Groenendyk 等^[34]发现,能量代谢紊乱导致的 ERS 也可以诱导 FGF21 表达,并改善细胞能量代谢。如果 ERS 时间过长或者超过自身可代偿范围,则激活凋亡通路而诱发细胞凋亡^[-28,35]。此时 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)成为 ATF4 的主要下游信号分子,而非 FGF21^[32,36],因此 ERS 主要通过 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 诱导细胞凋亡。

研究发现,FGF21 可明显降低 PERK、IRE1 的磷酸化水平以及 ATF6 的表达水平,抑制凋亡通路激活^[37]。FGF21 还可以通过 ERK/沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1)信号通路增加抗氧化基因的转录和表达,减轻心肌细胞的炎症损伤^[38]。

4 结语

随着社会老龄化加剧和肥胖人群日渐增多,代谢性疾病及心血管疾病剧增。FGF21 具有增加胰岛素敏感性,降低三酰甘油水平,改善与肥胖相关的高糖、高脂血症等功能。目前 FGF21 在心血管疾病中的作用机制尚不明确,但现有数据表明其在冠状动脉粥样硬化、心肌缺血及 ERS 反应中均发挥重要的保护作用。因此,加强 FGF21 的保护机制研究,可为临床治疗心血管疾病提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H, et al. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: is FGF21 a nutritional adaptation factor? [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22976.
- [2] Kharitonov A, Larsen P. FGF21 reloaded: challenges of a rapidly growing field[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(3): 81-86.
- [3] Zhang J, Li Y. Fibroblast growth factor 21, the endocrine FGF pathway and novel treatments for metabolic syndrome [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(5): 579-589.
- [4] Seo JA, Kim NH. Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator[J]. *Diabetes Metab J*, 2012, 36(1): 26-28.
- [5] Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, et al. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(3): 387-393.
- [6] Kuro-o M. Klotho and betaKlotho[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728:25-40.
- [7] Yie J, Wang W, Deng L, et al. Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/beta-Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(4): 398-410.
- [8] Lundasen T, Hunt MC, Nilsson LM, et al. PPARalpha is a key regulator of hepatic FGF21 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(2): 437-440.
- [9] Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(2): 169-174.
- [10] 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.
- [11] 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): e87102.
- [12] Lin Z, Wu Z, Yin X, et al. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15534.
- [13] Shen Y, Ma X, Zhou J, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:124.
- [14] Lee Y, Lim S, Hong ES, et al. Serum FGF21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(1): 57-64.
- [15] 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.
- [16] Shang W, Yu X, Wang H, et al. Fibroblast growth factor 21 enhances cholesterol efflux in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 503-508.
- [17] Wu X, Qi YF, Chang JR, et al. Possible role of fibroblast growth factor 21 on atherosclerosis via amelioration of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in apoE^{-/-} mice[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(5): 657-668.
- [18] 柳景华, 吕 昀, 张立克, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 诱导内源性成纤维细胞生长因子 21 表达水平变化对氧化修饰的低密度脂蛋白引起的鼠内皮细胞凋亡的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(12): 1113-1117.
- [19] 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, 19(2): 69-73.
- [20] Liu SQ, Roberts D, Kharitonov A, et al. Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:2767.
- [21] Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, et al. FGF21 attenuates pathological myocardial remodeling following myocardial

- infarction through the adiponectin-dependent mechanism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459(1): 124-130.
- [22] 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.
- [23] Kim DE, Kim B, Shin HS, et al. The protective effect of hispidin against hydrogen peroxide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells through Akt/GSK-3 beta and ERK1/2 signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 327 (2): 264-275.
- [24] Minamino T, Kitakaze M. ER stress in cardiovascular disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1105-1110.
- [25] Myoishi M, Hao H, Minamino T, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in atherosclerotic plaques associated with acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2007, 116(11): 1226-1233.
- [26] Doroudgar S, Thuerauf DJ, Marcinko MC, et al. Ischemia activates the ATF6 branch of the endoplasmic reticulum stress response [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (43): 29735-29745.
- [27] Davenport EL, Morgan GJ, Davies FE. Untangling the unfolded protein response [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7 (7): 865-869.
- [28] Faitova J, Krekac D, Hrstka R, et al. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2006, 11(4): 488-505.
- [29] Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 455-462.
- [30] 徐 磊, 张 双, 胡厚祥. 内质网应激与心血管疾病[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 42(5): 288-284.
- [31] Schaap FG, Kremer AE, Lamers WH, et al. Fibroblast growth factor 21 is induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochimie*, 2013, 95(4): 692-699.
- [32] Wan XS, Lu XH, Xiao YC, et al. ATF4- and CHOP-dependent induction of FGF21 through endoplasmic reticulum stress[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:807874.
- [33] Jiang S, Yan C, Fang QC, et al. Fibroblast growth factor 21 is regulated by the IRE1 alpha-XBP1 branch of the unfolded protein response and counteracts endoplasmic reticulum stress-induced hepatic steatosis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (43): 29751-29765.
- [34] Groenendyk J, Agellon LB, Michalak M. Coping with endoplasmic reticulum stress in the cardiovascular system[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:49-67.
- [35] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1081-1086.
- [36] Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control[J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(Pt 1): 7-11.
- [37] Zhang C, Huang Z, Gu J, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (8): 1937-1948.
- [38] Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(1): 19-31.

(收稿;2015-12-30 修回;2016-05-31)

(本文编辑:梁英超)