



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.023

· 继续教育园地 ·

## 成纤维细胞生长因子 21 与心肌缺血的研究进展

刘昊 李文铮 柳景华

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21; 心肌缺血; 冠状动脉粥样硬化

心肌缺血多发于中老年人群,是心肌血液供需失衡、供氧不足而导致心脏无法正常工作的病理现象,严重者可发展为心肌纤维化、心肌梗死。心肌缺血的病因包括炎症、栓塞、冠状动脉粥样硬化等,一切可以预防其病因的措施均可有效降低心肌缺血的发生率。成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 是于 2000 年新发现的成纤维细胞生长因子家族中的一员<sup>[1]</sup>,是一种主要由肝脏、脂肪组织、骨骼肌细胞分泌的内分泌因子<sup>[2]</sup>,近年来,有研究证实心脏也是其分泌来源之一<sup>[3]</sup>。因早期深入研究发现了 FGF21 具有调节糖脂代谢的功能<sup>[4-5]</sup>,关于 FGF21 在治疗糖尿病中的应用性研究逐渐增多。而后柳景华等<sup>[3]</sup>的实验研究结果显示,FGF21 基因在心肌细胞和内皮细胞上也有表达,即心脏也可分泌 FGF21。多项 FGF21 与心脏各个生理病理过程的相关性研究结果均提示 FGF21 在心血管疾病的发生发展尤其是心肌缺血方面发挥重要作用,且有望以 FGF21 为突破口寻找一些防治心血管疾病的新方法。

### 一、FGF21 概述

与 FGFs 其他成员不同,FGF2 不依赖于肝素发挥作用,也不能直接与 FGF 受体 (FGFR) 结合<sup>[6]</sup>,而是需要在跨膜蛋白  $\beta$ -Klotho 提供辅酶的基础上才能与 FGFR 稳定结合<sup>[7]</sup>。现如今虽然已证实 FGF21 发挥作用与  $\beta$ -Klotho 有密切关系,但其具体作用机制尚不明确。FGF21 在正常状态下几乎不改变机体的各项代谢参数,研究表明应用 FGF21 进行治疗时不会产生明显的不良反应<sup>[8]</sup>,且 FGF21 不具有促进有丝分裂的功能,无致癌风险<sup>[7]</sup>。由此推测,FGF21 可以被研发成为安全性更高的新一代临床治疗药物。

### 二、FGF21 对心血管内皮细胞的保护作用

心血管内皮细胞在维持血管张力、调节血压、参与凝血与抗凝、分泌活性物质等方面发挥重要作用,其结构改变或功能障碍是诸多原发性心血管疾病的病理基础,也是诱发心肌缺血的危险因素之一。有研究人员采用大鼠的心脏微血管内皮细胞建立损伤模型后,外源性给予大鼠不同浓度的 FGF21,发现

FGF21 可加强心脏微血管内皮的活性,促进内皮细胞增殖,且对血管内皮细胞的迁移有趋化作用,以上作用在 FGF21 浓度为  $1 \mu\text{mol/L}$  时最强<sup>[9]</sup>。氧化应激反应是内皮损伤的一个重要原因。最近有研究者在 FGF21 基因中发现了一个重要反应原件,可激活参与氧化应激调节的转录因子 4 (ATF4),这使得 FGF21 成为细胞氧化应激反应的关键调节因子<sup>[6]</sup>。此外,有研究表明 FGF21 在经氧化修饰的低密度脂蛋白 (ox-LDL) 损伤心脏微血管内皮后分泌量增加,且应用过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 激动剂苯扎贝特后,FGF21 高表达的同时还可抑制内皮细胞凋亡<sup>[10]</sup>。以上研究均证实 FGF21 可保护心血管内皮细胞,并可推测 FGF21 的合成与释放能够通过调节氧化应激,减少内皮细胞的损伤,进而防止心肌缺血的发生。

### 三、FGF21 与冠状动脉粥样硬化的关系

FGF21 可以保护胰岛  $\beta$  细胞,抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡,调节糖代谢<sup>[11]</sup>。应用于糖尿病治疗时,FGF21 具有与胰岛素类似的作用,能够在不导致低血糖的情况下改善胰岛素抵抗。另外,FGF21 还可促进脂肪氧化,抑制脂肪在肝脏重新合成,调节脂代谢<sup>[4]</sup>。FGF21 还分别具有降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和甘油三酯 (TG)、升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的特性<sup>[12]</sup>。因此,FGF21 可通过改善冠心病的相关危险因素,减缓冠心病的发生与发展,进而在减少心肌缺血的发生中发挥一定作用。付坤等<sup>[13]</sup>利用载脂蛋白 E 基因敲除小鼠做分组试验发现,FGF21 组总胆固醇 (TC)、TG 及 LDL-C 较模型组明显降低,HDL-C 较对照组和模型组明显升高,从而明显缩小小鼠主动脉粥样硬化斑块面积和脂质核体积。该研究证实 FGF21 可以通过调节脂质代谢延缓动脉粥样斑块的进展,从而改善动脉粥样硬化,今后可能成为临床上防治动脉粥样硬化的重要手段。Pan 等<sup>[14]</sup>的研究结果显示,FGF21 缺乏显著加重血管紧张素 II (Ang II) 诱导的高血压和血管功能缺陷,补充 FGF21 可以逆转这种负作用,并表明 FGF21 通过作用于肾脏和脂肪细胞促进血管紧张素转换酶 2 将 Ang II 转化为 Ang I ~7,从而抑制 Ang II 引发的血管收缩、逆转血管损伤。李德山等<sup>[15]</sup>根据 FGF21 抑制炎症与氧化应激的作用推测 FGF21 也可抑制血小板聚集与活化,其研究结果显示,FGF21 显著降低血小板聚集率、P 选择素和血栓素  $B_2$  (TXB $_2$ ) 含量,下降水平呈明显剂量依赖性。此实验首次证明 FGF21 具有抗血小板聚集功能,而血小板在动脉粥样硬化的形成与发展中具有重要作用,提示 FGF21 很可能通过抗血小板聚集而发挥抑制粥样斑块形成及延缓其发展的作用,

基金项目:国家自然科学基金面上项目 (81970291);首都医科大学本科生科研创新项目 (XSKY2019207)

作者单位:100069 北京,首都医科大学 (刘昊);首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京市心肺血管疾病研究所 (李文铮、柳景华)

通讯作者:柳景华, E-mail:liujinghua@vip.sina.com

为临床防治冠心病提供了新的研究方向。

另外,有研究表明,即使在校正冠心病的众多危险因素后,FGF21 仍是冠心病的独立危险因素之一<sup>[16]</sup>。杨朋康等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,不稳定型心绞痛组患者血清 FGF21 水平显著高于健康组,且与心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶-MB 水平呈正相关,通过分析可确定 FGF21 升高是不稳定型心绞痛的危险因素。宋芳等<sup>[18]</sup>的研究结果也表明,冠心病患者冠状动脉狭窄程度加重伴随血清 FGF21 水平的升高,即 FGF21 有助于临床上对患者病情严重程度的评估。杨文聪等<sup>[19]</sup>的分组对照试验也证实了冠心病患者血清 FGF21 和核转录因子过氧化物酶增殖体激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 水平显著高于健康人群,且与冠状动脉狭窄程度呈正相关,同时还进一步证实 FGF21-PPAR $\gamma$  轴是抑制动脉粥样硬化的重要机制之一。

以上研究结果提示,我们不仅可以利用 FGF21 改善冠心病的诱发因素,还可以通过对 FGF21 定量测量,尽快发现冠状动脉疾病的发生以及冠状动脉狭窄的严重程度,进而早期实施有效治疗措施,如及时进行再灌注治疗心肌缺血及梗死等,对临床治疗有重要指导意义。

#### 四、FGF21 对心肌细胞的保护作用

田振军等<sup>[20]</sup>在关于 FGF21 作为运动因子的作用实验中得出结论:FGF21 在有氧运动中可以通过 FGF21/FGFR1/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抑制心肌细胞凋亡,降低心肌胶原纤维化面积扩增,表明 FGF21 可配合有氧运动保护心肌细胞。心肌缺血引发的血管内皮损伤使血管对水及蛋白的通透性增加,致使心肌间质水肿,对心肌细胞造成损伤。另有研究发现,儿茶酚胺和饱和脂肪酸 (SFAs) 可通过激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (AMPK) 诱导心肌细胞产生和释放 FGF21,FGF21 反过来激活 AMPK/组蛋白去乙酰化酶 (SIRT1)/过氧化物酶体增殖体激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 通路,诱导自身表达和 AMPK 下游靶点成员参与心肌细胞代谢稳态及线粒体生物合成,由此推测肾上腺素可以诱导心脏 AMPK-FGF21 前馈回路使 FGF21 发挥保护心肌细胞、防止心肌缺血性损伤的作用<sup>[21]</sup>。而朱慧<sup>[9]</sup>的研究表明 FGF21 对心脏微血管内皮的渗透性有抑制作用,有助于减轻水肿。有实验表明 FGF21 基因敲除小鼠的心肌梗死面积较正常小鼠显著扩大,而给予野生心肌梗死小鼠外源性注射 FGF21 腺病毒表达载体后可减少心肌细胞的凋亡<sup>[22]</sup>。以上研究结果均证明 FGF21 不仅可直接对抗缺血后心肌细胞的凋亡和心肌梗死的发生,还可能联合有氧运动、肾上腺素等发挥作用,随着更多关于 FGF21 相关作用机制的研究展开,其保护心肌细胞的临床价值也将不断提升。

对于发生心肌缺血或心肌梗死的患者,临床上常需对其进行再灌注治疗。但再灌注的同时常伴有缺血再灌注损伤,进而加重心肌细胞坏死、凋亡,并会导致恶性心律失常发生,使病情不易治愈甚至恶化。有学者在研究急性冠脉综合征患者时发现,心肌缺血损伤时血清 FGF21 浓度降低,随着症状改善其浓度也升高,表明 FGF21 与心肌缺血再灌注损伤存在一定关系<sup>[23]</sup>。另外,有研究者应用重组腺病毒载体在原代心肌细胞中过表达 FGF21,并建立 3 h 缺氧联合 3 h 复氧损伤模型的方法探

讨 FGF21 对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及对 PI3K/AKT 通路的影响,结果表明 FGF21 可通过 PI3K/AKT 依赖性途径拮抗心肌细胞缺血再灌注损伤、凋亡以及氧化应激反应<sup>[24]</sup>。这为临床上防治心肌缺血再灌注损伤提供了新思路。应用类似的实验方法也可以研究 FGF21 与其他分子机制的关系,从而得出更加可靠完善的关于心肌缺血再灌注损伤的防治方案。

FGF21 作为内分泌因子,可通过内分泌和旁/自分泌两种途径发挥作用。心肌缺血发生时,心脏以外组织增加 FGF21 的分泌,一旦冠状动脉发生急性完全闭塞或在介入治疗过程中发生了无复流现象时,心脏作为分泌器官之一即可通过旁/自分泌的方式使 FGF21 对缺血心肌发挥保护作用<sup>[25-26]</sup>。FGF21 的两种不同分泌方式使得即使在突发缺血的情况下,FGF21 依然可快速有效地保护缺血心肌。有研究表明 FGF21 对心肌细胞保护的作用机制包括拮抗心肌细胞凋亡、调节心肌能量代谢、抗氧化、改善线粒体功能、上调热休克蛋白表达及抗炎等<sup>[27]</sup>。深入对 FGF21 作用机制的研究将有望将实验转化为实践,应用于临床,通过特定手段诱导心脏分泌更多的 FGF21,从而为患者的缺血心肌提供保护作用。

#### 五、总结与展望

心肌缺血的患病率逐渐升高,其并发症严重威胁人类身体健康。FGF21 可改善诱发心肌缺血的危险因素,早期提示心脏病变及严重程度,保护心血管内皮细胞和心肌细胞,减少心肌细胞凋亡,保护缺血心肌细胞及缺氧复氧的心肌细胞,参与从心肌缺血的预防到治疗的全过程。虽然 FGF21 的具体作用机制还未能被完全证实,但 FGF21 在心血管方面作用及机制的研究才刚刚开始,随着相关研究的开展,FGF21 的功能将有机会被更充分地发掘,其功能、发挥作用的机制及其临床潜能将对心血管疾病的防治具有重要的指导意义。

#### 参考文献

- [1] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(1): 203-206.
- [2] Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(27): 3805-3810.
- [3] 柳景华, 吕响, 张立克, 等. 成纤维细胞生长因子 21 基因在心脏中表达的研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2009, 28(6): 415-418.
- [4] Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice[J]. *Endocrinology* 2008, 149(12): 6018-6027.
- [5] Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 774-781.
- [6] Gómez-Sámano MÁ, Grajales-Gómez M, Zuarth-Vázquez JM, et al. Fibroblast growth factor 21 and its novel association with oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 335-341.
- [7] Kharitonov A, Adams AC. Inventing new medicines: The FGF21 story[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(3): 221-229.
- [8] 张耀方, 肖业臣, 王会岩. FGF21 生物学特性的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2009, 22(6): 618-621.
- [9] 朱慧. 成纤维细胞生长因子 21 对心脏血管内皮细胞的保护作用[D]. 北京: 首都医科大学, 2013.
- [10] 柳景华, 吕响, 张立克, 等. 过氧化物酶体增殖体激活受体  $\alpha$  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.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.024

· 继续教育园地 ·

## 运动与心房颤动相互关系的研究进展

陈东学 初金泽 孙磊 顾翔

[关键词] 心房颤动; 运动; 机制; 康复; 运动建议

心房颤动(简称房颤)是最常见的心律失常之一,其可引起脑卒中、血栓栓塞、心力衰竭、心肌梗死、肾功能损害等,是致残、致死的常见病因<sup>[1]</sup>。房颤的发生与多种因素有关,如心脏瓣膜病、高龄、遗传因素、种族及高血压、糖尿病、肥胖、久坐、剧烈运动、甲状腺功能异常、阻塞性睡眠障碍等<sup>[2]</sup>。规律的运动不仅能够有效预防房颤的发生,还能减轻房颤患者的症状,减少相关并发症的发生。但有研究表明,长期进行高强度训练的运动员发生房颤的风险明显增加。近年来,运动与房颤发生、发展的关系逐渐成为临床的研究热点。本文主要对运动与房颤关系的最新研究进展进行综述。

### 一、运动与房颤的关系

不同强度的运动对房颤的发生产生的影响不同。研究表明,轻中度体力活动会降低房颤发生风险,而高强度体力活动可增加房颤发生风险<sup>[3]</sup>。Drca 等<sup>[4]</sup>对 44 410 例无房颤、平均年龄为 60 岁的男性进行 12 年的随访,探讨不同运动强度对房颤发生的影响,发现低中强度运动(如骑自行车、散步等)可明显

降低老年人房颤的发生率,但对青中年人群房颤发生风险的影响较小。Jin 等<sup>[5]</sup>对 501 690 例人群进行长达 4 年的随访,结果显示,达到推荐体力活动水平(每周 500 ~ 1 000 MET-min)的人群的房颤发生风险降低 12% ( $HR = 0.88, 95\% CI 0.80 \sim 0.97$ ),而低强度体力活动人群(每周 1 ~ 500 MET-min;  $HR = 0.94, 95\% CI 0.86 \sim 1.03$ )和更高强度体力活动人群(每周  $\geq 1 000$  MET-min;  $HR = 0.93, 95\% CI 0.85 \sim 1.03$ )的房颤发生风险并无降低。但有研究表明,长期进行高强度耐力训练运动员发生房颤的风险明显增加。Andersen 等<sup>[6]</sup>的一项纳入 52 755 例男性越野滑雪运动员的队列研究结果显示,更快的完成时间与更长的越野路程会增加包括房颤在内的心律失常风险。有回顾性研究及观察性研究结果显示,与普通人群比较,高强度耐力竞技运动员患房颤的风险约增加 2 ~ 10 倍<sup>[7]</sup>。Abdulla 等<sup>[8]</sup>的 Meta 分析结果显示,运动员发生房颤的相对风险是非运动员的 5.3 倍。

因此,有研究提出房颤发生风险与运动剂量之间的“J 型”关系<sup>[9]</sup>,同时也有研究提出,房颤发生风险与运动剂量是“U 型”关系<sup>[10]</sup>,二者旨在说明久坐和高强度锻炼均会增加房颤的发生风险,而轻中度锻炼可降低房颤的发生风险。针对运动剂量,许多研究试图找到一个运动训练的安全阈值。Calvo 等<sup>[11]</sup>的研究结果显示,终身运动时长超过 2 000 h 者房颤的发生风险增加。换言之,任何运动员每周进行至少 5 h 的训练,持续 8 年,

基金项目:江苏省科技厅临床医学科技专项(BL2013022)

作者单位:225001 江苏扬州,苏北人民医院心血管内科

通讯作者:孙磊, E-mail: geyinxin@163.com

- [11] 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, 2013, 80(1): 57-64.
- [12] 史雨晨, 柳景华. 成纤维细胞生长因子 21 与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(10): 901-903.
- [13] 付坤, 伍照, 吕媛, 等. 成纤维生长因子 21 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠脂质代谢的影响及机制[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 402-406.
- [14] 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 Metab, 2018, 27(6): 1323-1337.
- [15] 李德山, 郭瑞, 李帅, 等. FGF-21 对大鼠血小板聚集和活化的抑制作用[J]. 东北农业大学学报, 2019, 50(3): 52-58.
- [16] 刘雯辉, 刘韵, 张皓, 等. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与冠心病的病例对照研究[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 199-201.
- [17] 杨朋康, 张誉洋. 血清成纤维细胞生长因子 21 水平与不稳定型心绞痛发生风险的关系研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(3): 259-262.
- [18] 宋芳, 李云霞, 刘素静. 血清成纤维细胞生长因子-21 与冠状动脉狭窄的相关性研究[J]. 右江医学, 2018, 46(4): 442-445.
- [19] 杨文聪, 尹建蓝, 黄芳, 等. 冠心病患者血清 FGF21、PPAR $\gamma$  水平与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(12): 1817-1819.

- [20] 田振军, 李明晓, XI Lei. FGF21 作为运动因子在有氧运动抑制心肌梗死心肌细胞凋亡中的作用及其机制探讨[J]. 体育科学, 2018, 38(12): 35-44.
- [21] Sunaga H, Koitabashi N, Iso T, et al. Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-13.
- [22] Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast Growth Factor 21 Protects against Atherosclerosis via Fine-Tuning the Multiorgan Crosstalk[J]. Diab Metabol J, 2016, 40(1): 22.
- [23] 仲琳, 杨军. 成纤维细胞生长因子 21 对心肌缺血的保护作用[J]. 心血管病学进展, 2014, 35(6): 726-728.
- [24] 许卫攀, 吴勇波, 张凯, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. 西部医学, 2019, 31(3): 343-347, 352.
- [25] 史雨晨, 柳景华. 成纤维细胞生长因子 21 与急性冠状动脉综合征关系的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(1): 52-54.
- [26] Rupérez C, Lerin C, Ferrer-Curiu G, et al. Autophagic control of cardiac steatosis through FGF21 in obesity-associated cardiomyopathy[J]. Intern J Cardiol, 2018, 260: 163-170.
- [27] 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.

(收稿日期: 2020-03-23)

(本文编辑: 周三凤)