

FGF-21 与心血管疾病发生发展的关系

高宏伟¹, 王远¹, 冯高洁¹, 代佩², 高奋²

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030001)

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21; 冠心病; 心房颤动; 心力衰竭

[摘要] 成纤维细胞生长因子 21 (FGF-21) 是一种主要调节糖脂代谢的调节因子, 其在糖尿病改善作用上有很大成果, 但在有益于心血管疾病发生发展研究中的作用存在很多分歧, 本文着重介绍 FGF-21 分别在冠心病、心律失常及心力衰竭、心肌病的发生发展中的作用, 为 FGF-21 在心血管疾病方面的研究提供新方向。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship between FGF-21 and the development of cardiovascular disease

GAO Hongwei¹, WANG Yuan¹, FENG Gaojie¹, DAI Pei², GAO Fen²

(1. The Second Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Cardiovascular Department, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] FGF-21; coronary heart disease; atrial fibrillation; heart failure

[ABSTRACT] Fibroblast growth factor-21 (FGF-21) is a major regulator of glycolipid metabolism, which has great results in the improvement of diabetes, but there are many differences in the research on the beneficial effects of many cardiovascular diseases. This paper introduces the role of FGF-21 in the development of coronary heart disease, arrhythmia and heart failure, and provides a new direction for the study of FGF-21 in cardiovascular diseases.

随着社会节奏的逐步加快, 以及社会环境的改变, 心血管疾病位居众多威胁人类生命健康疾病的首位, 心血管疾病的发生发展与糖尿病、高血压、血脂异常、生活习惯、情绪等多种因素密切相关。故针对心血管疾病的一些新发现的危险因素越来越得到人们的关注, 其中成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21) 作为一种调节糖脂代谢的因子与心血管疾病存在着直接或间接的联系。在 FGF 家族目前共发现 22 位成员, 分为经典型、细胞内型和激素样型, FGF-21 为 FGFs 成员之一, 属于激素样型, 属于脊柱生物特有^[1]。其在最近的研究中发现有可能成为治疗心血管疾病的一种新靶点, 具有很大的研究价值。

1 FGF-21 代谢及作用通路

FGF-21 的蛋白序列含有 209 个氨基酸序列, 其

分子量约为 22.3 kDa^[2], 最初是在小鼠的肝细胞中发现^[3], 其主要在肝脏和脂肪细胞中表达, 其次在心肌细胞、骨骼肌细胞以及胰腺等组织器官中均有表达, 甚至在胰腺 β 细胞里的表达超过其在肝脏细胞中的表达^[4], 而胰岛 β 细胞作为胰岛素的主要分泌细胞, 分泌的 FGF-21 与其分泌的胰岛素一样也是一种对糖脂代谢起着非常重要影响的调节因子。

机体空腹状态和进食后都会影响血清中 FGF-21 水平的变化。因为机体在空腹时会产生大量的游离脂肪酸 (FFAs), FFAs 通过激活过氧化物增殖物激活型受体 (PPAR α) 和胰高血糖素刺激蛋白激酶 (PKA) 途径从而刺激大量的 FGF-21 分泌; 进食后, 大量的葡萄糖会通过过氧化物增殖物激活型受体 γ (PPAR γ) 刺激脂肪细胞分泌 FGF-21 从而增加葡萄糖异生和 FFAs 氧化、生酮以及葡萄糖的利用等, 从而为机体的活动提供需要的能量^[5]。特殊的是在脂肪细胞中的 FGF-21 以自分泌的方式分泌,

[收稿日期] 2019-05-09

[修回日期] 2019-06-09

[基金项目] 山西省自然科学基金资助项目 (201801D121321)

[作者简介] 高宏伟, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail 为 419970223@qq.com。通信作者高奋, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 gao55555@sina.com。

故其不会影响全身的 FGF-21 的浓度。

此外,FGF-21 在机体中需要结合 β -Klotho 受体从而激活下游的成纤维细胞生长因子受体(FGFRs)才可以发挥相应的生物学效应。而 β -Klotho 是一种可以穿透细胞膜的蛋白,其在不同的组织器官中例如:胰腺、肝脏等均有表达,故单纯的 FGF-21 浓度并不能影响其在不同靶器官中的效应,更多的要考虑其与 β -Klotho 受体结合以及激活 FGFRs 的数量来发挥不同的效应^[6]。研究发现 FGF-21 可以改善胰岛素抵抗,调节血脂。但是文献^[7]发现在胰岛素抵抗个体中 FGF-21 的血清浓度较正常水平升高,考虑机体是通过升高 FGF-21 的浓度来抵抗糖毒性和脂毒性。

2 FGF-21 的主要生物学功效

就现阶段研究发现 FGF-21 最突出的功效在于可以降低糖尿病动物的血糖、甘油三酯水平,同时还可以抵抗饮食导致的肥胖。其机制是 FGF-21 可以通过上调葡萄糖激酶(GK)和葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1)的表达,下调葡萄糖 6-磷酸酶(G6 Pase)和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)的表达从而促进机体对葡萄糖的清除,使血糖控制在更加有利于细胞、机体生存、利用的范围内,其甚至比甘精胰岛素有更长效的作用^[8]。同时 FGF-21 还可以通过调节皮下脂肪的选择性扩张来增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗^[9]。而且,FGF-21 相较于胰岛素有很大的优势在于 FGF-21 不会导致低血糖的发生,也不会影响糖尿病小鼠的食物摄入量和体质量组成。其可以降低循环中的葡萄糖和脂质而不诱导有丝分裂,避免低血糖或体质量增加的发生。同时,FGF-21 针对糖尿病患者中的一些大血管病变,譬如:颈动脉硬化、冠状动脉硬化、下肢动脉硬化等的形成有着显著的抑制与延缓作用^[10]。FGF-21 的类似物 LY2405319 在美国已进入 III 期临床药物实验,主要用于治疗合并 2 型糖尿病的肥胖患者。在针对糖尿病猴子的研究中发现 FGF-21 不仅可以改善血糖水平及胰岛素的敏感性,还可以减少低密度脂蛋白,增加高密度脂蛋白^[11]。

总之,FGF-21 一直以来被作为一种在改善人体糖脂代谢方面有很重要作用的调节因子来研究,但是在近几年发现 FGF-21 对冠心病、心律失常、心房纤维化、心力衰竭、心肌病等一系列心血管疾病起着保护作用,其很有可能成为对心血管疾病预测和治疗新进展的突破点。

3 FGF-21 对冠心病的影响

3.1 FGF-21 与冠心病的关系

文献^[12]研究发现,冠心病患者血清中 FGF-21 水平显著高于正常组。FGF-21 可以作为一种心血管事件独立预测因子,在一次针对 3 528 例没有心血管疾病但是患有糖尿病的中国患者的研究中,随访 3 到 8 年发现有 147 名(4.2%)发展为冠心病(CHD)^[13]。其中 CHD 患者的血清 FGF-21 水平明显高于没有 CHD 的患者。同时发现 FGF-21 的血清水平值在 206.22 pg/mL 时,独立预测 CHD 事件显著改善。当然具体的 FGF-21 预测冠心病的血清水平范围还需要更多的实验进一步测定。且有研究发现患有糖尿病、高血压或两者都有的冠心病患者血清 FGF-21 水平显著高于没有合并症的患者,且在有严重冠心病血管病变的患者 FGF-21 血清水平大约是正常人中的 3 倍。其中冠心病患者 FGF-21 水平与甘油三酯、空腹血糖、载脂蛋白 B 等呈正相关,与 HDL 和载脂蛋白 A1 呈负相关^[14]。但 FGF-21 作为一种主要由肝脏分泌的可以调节脂质和碳水化合物代谢的调节因子,近年来有研究表明其可以使糖尿病小鼠中的葡萄糖水平及血脂降低,其一直以来被当做一种可以延缓冠心病发展的调节因子。故考虑这种在冠心病患者中血清 FGF-21 增高的现象与机体的代偿机制或者 FGF-21 的抵抗有关。后续动物研究发现在小鼠体内糖尿病早期,与非糖尿病小鼠相比,小鼠血清 FGF-21 水平急剧增加,而在糖尿病晚期则显著下降,这进一步证实了早期血清 FGF-21 分期增加是一种代偿反应,对心脏有益,晚期减少可能是糖尿病引起心脏损伤病变导致^[15]。

3.2 FGF-21 与冠心病的机制研究

下面主要从三方面来介绍 FGF-21 可能延缓或抑制冠心病发展的机制:

首先,冠心病中冠状动脉的病变特点是在内膜中局部的脂质和糖类沉积,纤维组织的增生,以及钙质的沉积形成斑块。钙-磷的沉积导致动脉中层的结构损伤、纤维化增殖和钙结节的形成,这可导致动脉壁增厚和血管顺应性降低,其中血管钙化就是冠心病的一个重要的病理过程。其中血管平滑肌细胞(VSMCs)的凋亡广泛存在于钙化主动脉中。VSMC 释放的凋亡小体可以启动血管钙化(VC)。因此,抑制 VSMC 的凋亡可以减轻 VC。文献^[16]发现用骨钙素(BGP)和高葡萄糖处理的血管平滑肌

细胞(VSMC)碱性磷酸酶(ALP)活性会以时间依赖性方式增强,FGF-21可以抑制VSMC中矿化结节的形成,且以浓度依赖性方式抑制BGP诱导的结节形成。在用不同浓度的FGF-21和BGP组合处理6天后测量ALP活性和ALP蛋白、mRNA的水平发现FGF-21在100 ng/mL的浓度下对ALP活性的抑制作用最大。故血管钙化作为冠心病的一种主要病理变化,FGF-21对血管钙化有很显著的抑制作用,从而起到延缓或抑制冠心病发生发展的作用,其中FGF-21可能是通过FGF-21/FGFR1/3/ β -klotho/P38 MAPK/RUNX-2信号通路来减弱VSMC的钙化。还有一种说法是内质网应激(ERS)是介导细胞凋亡的关键原因,在VC的过程中,血管平滑肌细胞中过量的钙可能破坏内质网稳态,导致蛋白质结构破坏改变,进而导致细胞凋亡。Shi等^[17]研究发现FGF-21可能是通过抑制体内内质网应激(ERS)介导的细胞凋亡从而抑制血管钙化的发生发展,从而对冠心病的发生发展起到保护作用。

其次,脂质的积累和糖类的沉积也是形成斑块的高危因素,在后续的研究中用FGF-21处理的小鼠和动物模型中可以发现,处理组葡萄糖的摄取和有益的血脂增加,同时增加了机体脂肪利用,脂质排泄,减少了脂肪肝变性和改善血糖等一系列降低冠心病危险因素的作用。还发现FGF-21显示出很好的治疗肥胖和脂肪肝疾病的效果^[18],在通过腺病毒干扰的模型中FGF-21的表达下降,会表现出脂肪肝、血脂异常等一系列变化^[19]。在2014年Lin等^[20]为了进一步探索不同浓度的FGF-21对冠状动脉粥样硬化疾病中的影响机制,用0、25、50、100、200和400 ng/mL的FGF-21干扰THP1巨噬细胞源性泡沫细胞,发现FGF-21呈时间依赖性和剂量依赖性促进胆固醇在ApoA1上的流出,而通过蛋白质印迹和实时定量PCR分析发现ABCA1表达与FGF-21也成正比,接着用细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)特异性抑制剂和PPAR γ 特异性抑制剂进行干扰,发现其减弱了FGF-21介导的ABCA1表达和胆固醇流出的促进作用。所以推测FGF-21可能是通过ERK1/2-PPAR γ -LXR α 途径促进ABCA1的表达从而胆固醇逆转运。综上,FGF-21也可通过胆固醇逆转运、改善血糖、血脂、促进脂质排泄等方面间接延缓冠心病的发生发展。

最后,在冠心病的众多机制中,炎症和细胞凋亡是动脉粥样硬化形成的一个重要方面。而健康的内皮细胞通过严密控制渗透性、炎症、血管张力和损伤修复来维持血管稳态。急性冠状动脉综合

征(ACS)的病理过程是一些危险因素导致内皮细胞的损伤,引起血管内硬化斑块的逐步累积,以及内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞等的炎性改变和凋亡^[21],从而发展为ACS。用H₂O₂处理人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC),会通过氧化应激显著降低细胞活性,而用FGF-21预处理的细胞部分则会根据FGF-21的剂量不同对H₂O₂的细胞毒性出现不同程度的抵抗作用。其中在100 ng/mL时,细胞的存活率较未用FGF-21处理的细胞增加了35%,表明FGF-21保护HUVEC来自氧化应激导致的细胞损伤^[22]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是机体应激反应和细胞凋亡过程中的重要媒介。而FGF-21可以通过使p38 MAPK的快速磷酸化和c-Jun氨基末端激酶(JNK又被称为应激活化蛋白激酶SAPK,其为哺乳类细胞中MAPK的另一类亚型)的磷酸化显著下调。从而达到保护HUVEC不被氧化应激导致其损伤和凋亡。故FGF-21可以阻断MAPK信号通路以至达到减缓甚至避免细胞氧化应激进而凋亡等一系列病理过程,延缓冠心病的发生、发展。其次,FGF-21的处理可以显著改善动脉粥样硬化大鼠中的脂质代谢和抗氧化作用。因此,FGF-21抑制动脉粥样硬化的机制可能是由其体外和体内抗氧化能力介导的。

许多研究中还提到FGF-21还可以通过抗炎、抗氧化应激以及抗细胞凋亡等一系列途径来抑制心肌的缺血损失以及其缺血后再灌注的损伤,从而对冠心病的发生发展起到一定的抵抗效应。^[2]

4 FGF-21与心房颤动

4.1 FGF-21与心房颤动的关系

心房颤动(AF)是全球面临的一种普遍健康问题,持续性的房颤与脑卒中、心功能障碍、心脏猝死等发生密切相关,因其阵发性发作时很难被临床上捕捉到,故针对心房颤动风险的早期预测因子对疾病的管理和检测非常有意义。例如有研究认为NT-proBNP是一种很可靠的预测AF生物标志物^[23]。一项针对中国人群的研究发现心房颤动患者血清FGF-21水平显著高于正常对照组,而在心房颤动组中,永久性房颤患者的含量最高,持续性房颤组次之,阵发性房颤组最低^[24]。但是Hui等^[25]通过对5729名参与者随访,最终778名参与者发生了AF事件。在发生AF事件的患者血清中FGF-21基线水平显著高于未发生AF事件的患者。但是在调整

人口统计学、生活环境、社会经济学及传统心脑血管危险因素和炎症因子等多方面因素后发现较高基线水平的 FGF-21 患者并没有发生预测的 AF 事件,不过作者提到结合之前的一系列研究都表明 FGF-21 在心脏功能和 AF 发病机制以及其他相关脑血管疾病事件中有潜在作用。

4.2 FGF-21 与心房颤动机制的研究

在针对中国人群的小型横断面研究中发现 FGF-21 不仅与房颤患者相关,而且与血清甘油三酯、总胆固醇及左房直径成正相关,可能参与了心房颤动的发展过程^[24]。已知 FGF-21 作为一种调节糖脂代谢的因子与肥胖、代谢综合征、糖尿病及心血管事件密切相关,故 Wang 等^[26]将 24 例欲行瓣膜置换术的风湿性心脏病患者分为两组,其中 12 例为 AF 组,12 例为窦性心律组,术中取右心耳样本,发现在 AF 组心房肌细胞的横截面积、胶原体积分数以及血清 FGF-21 水平均明显升高,且 AF 组心房组织中 FGF-21 的血浆和 mRNA 水平显示与免疫组织化学结果相同的趋势,通过线性回归分析后表明 FGF-21 水平与心房纤维化程度成正相关。而心房纤维化是心房组织重构导致心房电信号传导异常的重要病理基础,故推测 FGF-21 可能参与了风湿性心脏病和心房纤颤的发生和发展。此外,FGF-21 由心肌细胞表达和释放,它可以预防小鼠心脏肥大,并防止心肌细胞产生活性氧^[27]。FGF-21 还可以通过抑制氧化应激和炎症反应,改善能量供应来改善大鼠心肌细胞的缺血/再灌注损伤^[28]。这些发现提示 FGF-21 在心脏肥大、心脏手术和动脉粥样硬化缺血/再灌注损伤中具有保护作用,所有这些都与房颤的发展有关。因此,FGF-21 在人类 AF 中的作用还有进一步研究的价值。

5 FGF-21 与心力衰竭

5.1 FGF-21 与心力衰竭的关系

心力衰竭是心血管疾病发展的晚期阶段,被称为“21 世纪心血管病最后的战场”。已知糖脂代谢对心力衰竭的发生发展有着极为重要的影响,血清 FGF-21 作为一种与糖脂代谢密切相关的调节因子,近年来其与冠心病、高血压、肥胖、心房颤动等疾病之间的关系研究甚多,但其与心力衰竭之间报道却很少。Chou 等^[29]在一个针对 238 名对象长达 1 年的随访中发现,心力衰竭患者血清中 FGF-21 的水平显著高于对照组,其同 NT-proBNP 一样可以预测心力衰竭的发生,这些都提示 FGF-21 可能参与心

力衰竭的病理生理过程中。

5.2 FGF-21 与心力衰竭机制的研究

心脏一般先经由心功能不足,然后代偿性肥大,最后发展为心力衰竭,其中心脏肥大是指心肌细胞体积增大,蛋白质合成增加,肌小节重构,从而对抗心脏射血不足的一种代偿机制,其随后大都发展为心力衰竭,而过氧化物增殖物激活型受体 α (PPAR α) 作为心脏脂质代谢的主控制剂,对心脏肥大起着极其重要的保护作用^[30],前面已经提到 PPAR α 受体在调节 FGF-21 基因表达上起着非常重要的作用,故合理推测 FGF-21 也参与对心脏肥大的影响。后续文献^[31]针对用异丙肾上腺素连续输注 7 天的 FGF-21 基因缺失小鼠 (FGF-21^{-/-}小鼠) 和野生小鼠的对比中发现,FGF-21^{-/-}小鼠比野生小鼠排除体质量和胫骨长度的相对影响后,其心脏重量增加更加明显,通过超声心动图观察确定在舒张期异丙肾上腺素显著增加 FGF-21^{-/-}小鼠的室间隔厚度和后壁厚度。染色之后对组织病理观察,发现异丙肾上腺素治疗显著增加 FGF-21^{-/-}和野生型小鼠的心肌细胞横截面积,但这种心肌细胞横截面积的增加在 FGF-21^{-/-}小鼠中表现的更显著。同时也观察到心脏既是 FGF-21 的靶器官也是产生 FGF-21 的潜在来源,其与心脏的扩张、肥大以及功能障碍都有关系。用 FGF-21 治疗可以减轻心脏肥大,同样在心脏肥大相关的一系列因子刺激之下,会产生大量的 FGF-21。同时除了循环血液中 FGF-21 对心脏的保护作用之外,还发现心脏的局部 FGF-21 自分泌心源性调节因子起到很重要的保护作用,其机制为:促炎途径被认为是心脏病发展的关键因素,在心脏应激的条件下,心脏释放蛋白质(例如 ANF),其在内源性反馈机制中起作用以控制促进生长的刺激,该系统被认为是用于减轻初始损伤的补偿机制。综上所述,FGF-21 在心脏中很有可能是通过抑制心脏的离心性肥大作用及相关炎症因子来减少心力衰竭的发生与发展,为治疗心力衰竭提供了新思路和新靶点。

6 FGF-21 与心肌病

6.1 FGF-21 与糖尿病性心肌病的关系

心肌病分为原发性心肌病和继发性心肌病,针对继发性心肌病的研究发现,FGF-21 与糖尿病性心肌病 (DCM) 的关系最为密切,DCM 是指由原发病糖尿病引起的心脏结构改变以及心脏功能受损为特征的,其最终必然发展为心力衰竭的一种并发

症。研究中发现 FGF-21 的缺失会导致糖尿病小鼠中心脏脂质累积的加重,从而促进 DCM 的形成^[32]。

原发性心肌病包括扩张性心肌病、肥厚性心肌病和限制性心肌病,而针对 FGF-21 与此三种心肌病相关的国内外研究几乎没有,可以作为一个新的研究方向来进一步探索。

6.2 FGF-21 与糖尿病性心肌病机制的研究

FGF-21 的缺失会导致对氧磷酶 1 (PON1) 的表达和腺苷酸依赖蛋白 (AMPK) 的活性减低,其中 AMPK-PON1 轴在机体内有抗炎、抗氧化应激,以及抗有机磷酸盐水解等特性,此类反应主要在线粒体中实现,故 FGF-21 是通过 FGF-21-AMPK-PON1 轴,来抵抗线粒体功能障碍和相关的一系列炎症反应,从而起到抵抗 DCM 发生发展的效果^[32]。就 FGF-21 是否对原发性心肌病有着直接或者间接的联系,及其相关机制还需要进一步的研究。

综上所述,FGF-21 对机体的多种代谢有明显的调节作用,但其机制尚未被完全阐明,其目前主要被作为一种糖脂代谢的调节因子来研究,但其可以通过改善 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性降低血糖同时还能避免低血糖风险,以及抵抗肥胖,降低低密度脂蛋白,增高高密度脂蛋白等途径影响糖脂代谢,从而减少心血管病事件的危险因素,间接的改善或延缓心血管疾病的发生发展,当然也可以通过抑制血管钙化以及体内体外相关细胞炎症氧化应激的机制直接抑制冠心病的发生发展,同时还可能与心房的纤维化、心脏的离心性肥大等过程都有直接或间接的关系。在有关 FGF-21 与心血管疾病新进展的研究中,FGF-21 不仅被证明是一种可靠的心血管疾病事情发生的预测因子^[12],有关 FGF-21 影响心血管事情的发生机制也研究的越来越明确,例如其与血管钙化的机制是通过抑制 ERS 介导的细胞凋亡来实现^[17]。但就 FGF-21 在保护心肌细胞以及抑制心血管病事情的研究中仍是相关性研究多于机制研究,结合当今社会人类面临的心血管疾病与代谢性疾病的严重威胁,FGF-21 作为一种可能对心血管疾病极为有利的靶点有着极大的研究价值,为心血管疾病及相关代谢性疾病的防治预防提供新的思路,故针对其与心血管疾病的具体机制研究以及与临床应用的具体联系还需要很多的实验来提供有力依据。

[参考文献]

[1] Itoh N. Hormone-like (endocrine) Fgfs: their evolutionary history and roles in development, metabolism and disease

[J]. *Cell and Tissue Research*, 2010, 342(1): 1-11.

- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Johnson CL, Weston JY, Chadi SA, et al. Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1795-1804.
- [5] Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21 [J]. *Cell Metabolism*, 2007, 5(6): 415-425.
- [6] Xiaoshan M, Jennifer W, Sheree J, et al. Agonistic β -Klotho antibody mimics fibroblast growth factor 21 (FGF21) functions [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(38): 14678-14688.
- [7] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 83-92.
- [8] Xu P, Ye X, Zhang Y, et al. Long-acting hypoglycemic effects of PEG lated FGF21 and insulin glargine in mice with type 1 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(1): 5-12.
- [9] Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 272.
- [10] 孙梦丽. 成纤维细胞生长因子 21 与糖尿病性大血管病变 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(1): 95-98.
- [11] Kharitononkov 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.
- [12] Shen Y, Zhang X, Xu Y, et al. Serum FGF21 is associated with future cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2018, 139(4): 212.
- [13] Lee CH, Woo YC, Chow WS, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005344.
- [14] 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): 15534.
- [15] Zhang C, Huang Z, Gu J. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2 de-

- pendent signalling pathway [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(8): 1937-1948.
- [16] Cao F, Wang S, Cao X, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates calcification of vascular smooth muscle cells in vitro[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(12): 1802-1816.
- [17] Shi Y, Wang S, Peng H, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates vascular calcification by alleviating endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in rats[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 138-147.
- [18] Maida A, Zota A, Vegiopoulos A, et al. Dietary protein dilution limits dyslipidemia in obesity through FGF21-driven fatty acid clearance[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57(7): 189-196.
- [19] Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(1): 254.
- [20] 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.
- [21] Kiel C, Serrano L. Challenges ahead in signal transduction; MAPK as an example[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2012, 23(3): 305-314.
- [22] 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.
- [23] B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk; the CHARGE-AF consortium of community-based cohort studies[J]. *Europace*, 2014, 16(10): 1426-1433.
- [24] 李伟章, 谷凌云, 邹建伟, 等. 血清 FGF21 水平与心房颤动风险研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(8): 90-93.
- [25] Hui TH, McClelland RL, Allison MA, et al. The relationship of circulating fibroblast growth factor 21 levels with incident atrial fibrillation; the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 269(2): 86-91.
- [26] Wang R, Yi X, Li X, et al. Fibroblast growth factor-21 is positively associated with atrial fibrosis in atrial fibrillation patients with rheumatic heart disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14901.
- [27] Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(3): 201.
- [28] 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.
- [29] Chou RH, Huang PH, Hsu CY, 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(9): 1-10.
- [30] Planavila A, Iglesias R, Giral M. Sirt1 acts in association with PPAR α to protect the heart from hypertrophy, metabolic dysregulation, and inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 276-284.
- [31] Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(3): 1-12.
- [32] Wu F, Wang B, Zhang S, et al. FGF21 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the AMPK-paraoxonase 1 signaling axis in mice[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2017, 131(5): 1877-1893.
- (此文编辑 朱雯霞)