

成纤维细胞生长因子 21 心肌保护作用的研究进展

肖卫晋¹, 李国华^{1,2}, 屈顺林^{1,2}, 任重^{1,2}, 姜志胜^{1,2}

(南华大学 1.心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室,2.病理生理学教研室,湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21; 心肌缺血; 缺血再灌注损伤; 心肌保护; 细胞凋亡

[摘要] 成纤维细胞生长因子 21(FGF21)主要参与糖脂代谢的调节,与肥胖、糖尿病、代谢综合征和非酒精性脂肪肝等多种疾病或病理过程密切相关。目前研究表明,FGF21 可以拮抗心肌缺血和缺血再灌注损伤,发挥明显的心肌保护作用,其作用机制可能与抗心肌细胞凋亡、抗炎、抗氧化应激、调节心肌细胞能量代谢和线粒体功能等有关。本综述简要概括 FGF21 心肌保护作用及其机制的研究进展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research progress of fibroblast growth factor 21 on myocardial protection

XIAO Wei-Jin¹, LI Guo-Hua^{1,2}, QU Sun-Lin^{1,2}, REN Zhong^{1,2}, JIANG Zhi-Sheng^{1,2}

(1.Institute of Cardiovascular Diseases Research & Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, 2.Department of Pathophysiology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Fibroblast growth factor 21; Myocardial ischemia; Ischemia reperfusion injury; Myocardial protection; Cell apoptosis

[ABSTRACT] Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is involved in the regulation of glucose and lipid metabolism, and is closely related to obesity, diabetes, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and other diseases or pathological processes. The present studies show that FGF21 can antagonize myocardial ischemia and ischemia reperfusion injury, play a significant role in myocardial protection, and its mechanism may be related to anti-apoptosis of cardiomyocyte, anti-inflammation, anti-oxidative stress, regulation of myocardial cell energy metabolism and mitochondrial function, and so on. This review summarizes the research progress of myocardial protective effect of FGF21 and its mechanism.

急性心肌梗死是冠状动脉心血管疾病造成死亡的主要原因之一。梗死后的心肌缺血可引起心肌细胞损伤,导致心功能障碍。及时进行再灌注治疗,尽快恢复冠状动脉的灌流、减少心肌梗死范围是对心肌梗死有效的治疗方法。然而,其伴随的缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)可导致细胞死亡,加重心肌损伤,引起不良预后。近年来不少研究发现,成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)可以减轻心肌 IRI。本文从 FGF21 对心肌 IRI 的保护作用及其不同作用机制等方面对近年来的相关研究进展进行简要综述。

1 成纤维细胞生长因子 21 概述

成纤维细胞生长因子家族是一类由高度同源性氨基酸序列组成的具有旁分泌、自分泌或内分泌功能的多肽生长因子,参与细胞增殖、迁移、分化与存活等多种生物学过程。在人类,FGF 目前共有 22 个成员(FGF1-14, 16-23),除了 FGF11、FGF12、FGF13 和 FGF14 是无功能的同源因子,另外 18 个因子与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)结合发挥作用^[1]。FGFR 分为 4 种、7 个亚型(FGFR1b、FGFR1c、FGFR2b、FGFR2c、FGFR3b、FGFR3c 和 FGFR4),由 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 四个基因调控。在辅助受

[收稿日期] 2016-11-24

[修回日期] 2017-01-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81670429、81470435、81541005)

[作者简介] 肖卫晋,硕士研究生,研究方向为成纤维细胞生长因子 21 与心肌缺血再灌注损伤,E-mail 为 530179044@qq.com。通讯作者姜志胜,医学博士,教授,研究方向为动脉粥样硬化和缺血性心肌损伤的发病机制及其防治,E-mail 为 578151825@qq.com。

体的配合下, FGFR 介导 FGF 对靶细胞信号的激活^[2]。

FGF21 由 209 个氨基酸组成, 分子量约为 22.3 kDa, 其氨基酸序列在哺乳动物中高度保守。它是内分泌生长因子, 不具有肝素结合特性, 可以释放到循环系统中。它主要在肝脏表达, 在性腺、脂肪组织、胰岛 β 细胞和心脏中也有少量表达^[3-4]。研究发现, FGF21 的 C-末端与 N-末端分别与辅助受体 β -Klotho 和 FGFR 结合, 形成稳定的 β -Klotho/FGFR 复合体, 从而激活下游信号分子, 发挥生物学效应^[5-6]。在心脏, FGF21 利用 β -Klotho 作为辅助受体, 通过结合 FGFR1c 与 FGFR3 发挥作用^[7]。

鉴于 FGF21 基因敲除小鼠生长状况正常, 研究者认为 FGF21 在生理条件下并不发挥作用^[8]。然而在病理情况下, FGF21 在糖脂代谢调节过程中发挥重要影响, 与肥胖、糖尿病、代谢综合征和非酒精性脂肪肝等多种疾病或病理过程密切相关^[9-10]。在应激状态下, FGF21 可以抗胰岛 β 细胞、肝细胞、心脏血管内皮细胞和心肌细胞等多种细胞凋亡^[3]。在有糖尿病倾向的大鼠模型, 长期使用 FGF21 可减轻大鼠胰岛素抵抗, 调节心肌细胞代谢, 发挥心肌保护作用^[11]。FGF21 在动脉粥样硬化、冠心病、心肌缺血、心肌肥厚、糖尿病心肌病和高血压等心血管疾病发生发展中具有抑制作用^[12-15]。

2 成纤维细胞生长因子 21 与心肌保护

研究表明, FGF 中多个成员能拮抗心肌缺血和 IRI, 具有心肌保护作用。Palmen 等^[16]发现 FGF1 可以增强心肌对缺血的耐受能力, 促进 IRI 后心功能的恢复, 减少心肌细胞死亡。Jiang 及其团队发现 FGF2 可以拮抗心肌细胞凋亡, 缩小心肌梗死面积, 改善受损心功能, 改善心律失常, 对抗心肌缺血和 IRI^[17-20]。Singla 等^[21]的研究表明 FGF9 对小鼠糖尿病心肌梗死具有拮抗作用。近年来, FGF21 心肌保护作用也得到越来越多研究者的关注。

研究发现, 与野生型小鼠相比, FGF21 基因敲除小鼠心肌梗死后梗死面积显著增加^[7]。在发生心肌梗死的野生型小鼠骨骼肌内注射 FGF21 腺病毒表达载体 (Ad-FGF21), 可增加梗死边缘区毛细血管的密度, 减少心肌细胞凋亡, 改善心室收缩和舒张功能^[22]。当再次静脉注射 FGF21 siRNA 后, 可逆转 FGF21 上述心肌保护作用^[23]。在 FGF21 基因敲除小鼠静脉注射 FGF21, 可拮抗缺血再灌注所诱导的心肌细胞凋亡, 减少心肌梗死面积, 改善心功能,

发挥心脏保护作用^[7]。外源性 FGF21 对心肌梗死面积减少和心功能改善的作用, 在离体心脏灌流实验中也得到证实^[24]。细胞实验也发现, 外源性 FGF21 可以改善 H9c2 心肌细胞形态, 减少核碎裂, 降低细胞凋亡率, 对抗缺氧复氧损伤^[25]。

3 成纤维细胞生长因子 21 心肌保护作用的机制

3.1 拮抗心肌细胞凋亡

心肌是发生 IRI 最常见的组织之一。缺血再灌注可促进心肌细胞凋亡, 造成心肌损害。小鼠在体 IRI 研究显示, FGF21 可通过激活 FGFR1/ β -Klotho-PI3K-Akt1-BAD 通路, 拮抗心肌细胞凋亡, 缩小心肌梗死面积, 改善心功能^[7]。在 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤模型发现, FGF21 可以通过激活 Akt-GSK-3 β -Caspase-3 通路, 拮抗心肌细胞凋亡^[25]。脂联素是一种脂肪源性的激素, 具有心脏保护功能。Ad-FGF21 可以提高野生型小鼠心肌梗死后血浆脂联素水平, 减少心肌细胞凋亡, 减轻左心室收缩功能障碍, 而在脂联素基因敲除小鼠心肌梗死后使用 Ad-FGF21, FGF21 心肌保护作用被削弱^[22], 提示脂联素很可能介导 FGF21 抗心肌细胞凋亡的部分效应。

3.2 调节心肌能量代谢

正常情况下, 心脏能量供应与消耗保持在一个相对较高水平的平衡, 当发生缺血再灌注时, 这种能量代谢平衡被打破。能量负荷是用来衡量细胞能量状态的一个重要指标, 它与一磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP)、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 和 ATP 浓度密切相关。通过测定 AMP、ADP 和 ATP, 发现缺血再灌注时能量负荷下降, 而应用 FGF21 后能量负荷得到改善^[25]。ATP 合酶参与细胞 ATP 代谢过程, 对维持细胞能量供应起着重要作用。在缺氧缺血的心肌细胞, 线粒体 ATP 合酶可逆向水解 ATP, 此时细胞通过下调 ATP 合酶表达, 以维持 ATP 的供应。在再灌注时, 心肌细胞对能量需求明显增加, 此时 ATP 合酶不能立即增加, 最终导致心肌损伤。在缺血再灌注时, 使用 FGF21 可使心肌细胞 ATP 合酶恢复到正常水平^[25], 提示 FGF21 可通过恢复 ATP 合酶水平, 改善心肌细胞能量供应, 从而拮抗 IRI。丙酮酸激酶同工酶 M1 是糖酵解的三大关键酶之一。它存在于骨骼肌、心脏和大脑, 通过促进糖酵解, 产生 ATP, 为细胞提供能量。FGF21 可促进丙酮酸激酶同工酶 M1 表达, 提示它可能通过增强糖酵解途

径,促进心肌细胞存活^[25]。

3.3 抗氧化作用

氧化应激与 IRI 密切相关,活性氧(reactive oxygen species, ROS)是急性心肌损伤的主要诱导者。缺血再灌注会导致大量 ROS 产生,主要包括过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($OH\cdot$)、超氧阴离子($O_2\cdot^-$)、单线态氧($O\cdot$)等。超氧阴离子可以进一步转换成活性更强的羟自由基。大量 ROS 可损伤细胞膜、DNA 及其他细胞器,从而导致心肌细胞凋亡。氧化应激可以下调 FGF21 的表达^[25]。FGF21 可通过上调超氧化物歧化酶活性,清除 ROS,缓解脂质过氧化,降低丙二醛含量,抗心肌缺血再灌注和氧化应激损伤^[25-26]。

3.4 调节线粒体功能

缺血再灌注时,线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,引起线粒体膜电位去极化,促使多种促凋亡蛋白释放,诱导细胞凋亡。在离体大鼠心脏 IRI 模型,缺血前 10 min 给予 FGF21,通过激活 MAPK-PI3K-Akt 信号通路,改善心功能^[24]。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)是 Akt 下游一个重要的信号蛋白激酶。GSK-3 β 磷酸化后,通过维持 mPTP 复合体中的己糖激酶 II,抑制亲环素 D 与腺嘌呤核苷酸转位酶的相互作用,抑制 p53 的活化及减少 ATP 水解等机制,阻止 mPTP 开放^[27]。FGF21 很可能通过激活 PI3K-Akt 信号通路,促进 GSK-3 β 磷酸化,抑制 mPTP 开放,保护线粒体功能,发挥心肌保护作用。

3.5 调节热休克蛋白表达

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是细胞内重要的机体应激保护性蛋白,它在受到热、氧化应激、毒物或其他应激反应后迅速大量表达。HSP 作为分子伴侣,参与新生蛋白质的合成、折叠、装配和转运,还可帮助变性或受损蛋白质复性或降解。研究表明,HSP70 通过阻止 DNA 的断裂,抑制 Caspase 的激活,拮抗心肌细胞凋亡。在应激情况下,HSP70 还可以消除和修复变性蛋白,并减轻细胞内和线粒体内 Ca^{2+} 超载,发挥细胞保护作用。Cong 等^[25]应用蛋白双向电泳(2D-PAGE)与色谱联合质谱(LC-MS),分析 FGF21 对缺氧/复氧心肌细胞蛋白表达的影响,发现 HSP70 的 2 种亚型表达下调。当使用 FGF21 后,HSP70 的 2 种亚型表达恢复到正常水平。这提示 FGF21 可通过上调 HSP70 表达,抑制 Caspase 的激活,拮抗心肌细胞凋亡,发挥心肌保护效应。

3.6 抗炎作用

炎症反应在 IRI 中发挥着重要作用,可导致心脏损害,也参与心肌梗死后的心肌重构。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)是重要的促炎介质。应用 TNF- α 抑制剂可以改善心肌梗死后的不良心肌重构^[28]。当敲除 TNF- α 受体 1 后,小鼠心肌梗死后的左心室功能与心肌肥厚得到改善^[29]。FGF21 可以改善野生型小鼠心肌重构,抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达^[22];而在脂联素基因敲除小鼠使用 Ad-FGF21, TNF- α 和 IL-6 的表达并未减少,这说明脂联素可介导 FGF21 的抗炎作用^[22]。多种药物通过抗炎,对抗心肌 IRI,发挥心肌保护作用^[30-31]。研究发现,FGF21 可以通过 Akt-GSK-3 β 信号通路,降低缺氧/复氧心肌细胞 TNF- α 和 PAI-1 的水平^[25]。因此,FGF21 的抗炎作用能介导其心肌保护作用。

4 展 望

近来研究报道,血清 FGF21 水平与急性心肌梗死独立相关,并且高水平的 FGF21 可能预示着发病后 30 天内有发生再梗死的危险^[32]。2 型糖尿病患者血清 FGF21 水平与冠状动脉造影所显示的心血管病变严重程度亦独立相关^[33],这提示 FGF21 可用于急性心肌梗死、糖尿病患者心血管病变严重程度及心肌梗死预后情况的判断。由于 FGF21 在心肌缺血后各时期及缺血再灌注时均能发挥相应的保护作用,因而有可能成为心肌缺血和 IRI 防治的新靶点。

FGF21 发挥心肌保护作用的机制研究才起步,涉及到抗凋亡,调节能量代谢,抗氧化应激,调节线粒体功能等。对 FGF21 的深入探讨,可望为缺血性心血管疾病的防治提供新的思路 and 策略。

[参考文献]

- [1] Saichaemchan S, Ariyawutyakorn W, Varella-Garcia M. Fibroblast growth factor receptors: from the oncogenic pathway to targeted therapy[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(1): 40-62.
- [2] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 235-253.
- [3] Tanajak P, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of fibroblast growth factor 21 on the heart[J]. *J Endocrinol*, 2015, 227(2): R13-R30.

- [4] Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroja F. FGF21 and cardiac physiopathology[J]. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 133.
- [5] Yie J, Hecht R, Patel J, et al. FGF21 n- and c-termini play different roles in receptor interaction and activation[J]. *Febs Lett*, 2009, 583(1): 19-24.
- [6] Micanovic R, Raches DW, Dunbar JD, et al. Different roles of n- and c- termini in the functional activity of FGF21 [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 219(2): 227-234.
- [7] Liu SQ, Roberts D, Kharitononkov A, et al. Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(7468): 2 767.
- [8] Badman MK, Koester A, Flier JS, et al. Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 4 931-940.
- [9] Cheung BM, Deng HB. Fibroblast growth factor 21: a promising therapeutic target in obesity-related diseases[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(6): 659-666.
- [10] Zhu S, Wu Y, Ye X, et al. FGF21 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inducing autophagy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 420(1-2): 107-119.
- [11] Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats[J]. *Acta Physiol*, 2016, 217(4): 287-299.
- [12] Luo F, Guo Y, Ruan G, et al. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 1-2.
- [13] Cheng P, Zhang F, Yu L, et al. Physiological and pharmacological roles of FGF21 in cardiovascular diseases[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016(2): 1-8.
- [14] 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.
- [15] 伍熙, 赵东晖, 范谦, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化病变中内质网应激诱导的凋亡的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 325-328.
- [16] Palmen M, Daemen MJ, De Windt LJ, et al. Fibroblast growth factor-1 improves cardiac functional recovery and enhances cell survival after ischemia and reperfusion: a fibroblast growth factor receptor, protein kinase C, and tyrosine kinase-dependent mechanism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(5): 1 113-123.
- [17] Jiang ZS, Padua RR, Ju H, et al. Acute protection of ischemic heart by FGF-2: involvement of FGF-2 receptors and protein kinase C[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 282(3): H1 071-080.
- [18] Jiang ZS, Srisakuldee W, Soulet F, et al. Non-angiogenic FGF-2 protects the ischemic heart from injury, in the presence or absence of reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62(1): 154-166.
- [19] Liu MH, Li GH, Peng LJ, et al. PI3K/Akt/Foxo3a signaling mediates cardioprotection of FGF-2 against hydrogen peroxide-induced apoptosis in H9c2 cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 414(1-2): 57-66.
- [20] 李国华, 刘米华, 彭娟, 等. FGF-2 上调 Survivin 蛋白的表达拮抗心肌细胞凋亡[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(4): 379-389.
- [21] Singla DK, Singla RD, Abdelli LS, et al. Fibroblast growth factor-9 enhances M2 macrophage differentiation and attenuates adverse cardiac remodeling in the infarcted diabetic heart[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0 120 739.
- [22] 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.
- [23] Liu SQ, Tefft BJ, Roberts DT, et al. Cardioprotective proteins up-regulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(12): H1 446-458.
- [24] 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): e87 102.
- [25] 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.
- [26] Han MM, Wang WF, Liu MY, et al. FGF-21 protects H9c2 cardiomyoblasts against hydrogen peroxide-induced oxidative stress injury[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2014, 49(4): 470-475.
- [27] Chanoit G, Lee S, Xi J, et al. Exogenous zinc protects cardiac cells from reperfusion injury by targeting mitochondrial permeability transition pore through inactivation of glycogen synthase kinase-3beta [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(3): H1 227-233.
- [28] Berry MF, Woo YJ, Piroli TJ, et al. Administration of a tumor necrosis factor inhibitor at the time of myocardial infarction attenuates subsequent ventricular remodeling [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23(9): 1 061-068.
- [29] Ramani R, Mathier M, Wang P, et al. Inhibition of tumor necrosis factor receptor-1-mediated pathways has beneficial effects in a murine model of postischemic remodeling[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(3): H1 369-377.
- [30] Badalzadeh R, Baradaran B, Alihemmati A, et al. Trolox preconditioning and ischemic postconditioning modulate inflammatory response after myocardial ischemia/reperfusion injury in rat model [J]. *Inflammation*, 2016, 40(1): 136-143.
- [31] Badalzadeh R, Azimi A, Alihemmati A, et al. Chronic type-1 diabetes could not impede the anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of combined postconditioning with ischemia and cyclosporine a in myocardial reperfusion injury[J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 73: 1-10.
- [32] Zhang W, Chu S, Ding W, et al. Serum level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0 129 791.
- [33] Kim WJ, Kim SS, Lee HC, et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(5): 586-590.

(此文编辑 曾学清)