

成纤维细胞生长因子 21 与糖尿病性大血管病变

孙梦丽 综述, 卢学勉 审校

(温州医科大学附属第三医院内分泌科, 浙江省瑞安市 325200)

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21; 糖尿病性大血管病变; 动脉粥样硬化

[摘要] 成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是近几年新发现的代谢调节因子,它与糖尿病性大血管病变之间的关系已成为近些年的研究热点。内源性 FGF21 水平在糖耐量受损时升高,随着 2 型糖尿病大血管病变的出现,其水平进一步升高,推测其可能机制是 FGF21 抵抗。血管内皮细胞有 FGF21 基因表达,且 FGF21 在动脉粥样硬化早期可能起保护作用,这暗示着 FGF21 有望成为预防和治疗糖尿病性大血管病变的靶点。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

The fibroblast growth factor 21 and diabetic macroangiopathy

SUN Meng-Li, LU Xue-Mian

(Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Ruian, Zhejiang 325200, China)

[KEY WORDS] Fibroblast growth factor 21; Diabetic macroangiopathy; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a newly discovered metabolic regulatory factor in recent years.

The relationship between FGF21 and diabetic macroangiopathy has become a research hotspot in recent years. The level of endogenous FGF21 is increased in patients with impaired glucose tolerance, and its level is progressively increased with the appearance of type 2 diabetes mellitus with macroangiopathy. It is speculated that the possible mechanism is FGF21 resistance. FGF21 gene is expressed in vascular endothelial cells, and FGF21 may play a protective role in the early stage of atherosclerosis, suggesting that FGF21 is expected to become a target for prevention and treatment of diabetic macroangiopathy.

成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是成纤维细胞生长因子超家族中的一员,是近些年新发现的代谢调节因子^[1]。研究发现,FGF21 不仅能调节糖脂紊乱,而且能拮抗炎症因子诱导的内皮细胞凋亡^[1-3]。诸多研究发现糖尿病性大血管病变患者血清 FGF21 水平升高,两者间的关系已经成为目前医学界的一个研究热点。

1 FGF21 的生物学作用

FGF21 是成纤维细胞生长因子超家族中的一新成员,于 2000 年由日本的 Nishimura 等^[4]从小鼠胚胎组织中分离出来。FGF21 在人血清中可检测到,

提示其作为一种内分泌激素在循环中发挥作用。FGF21 在辅因子 β -Klotho 蛋白的协助下与细胞表面的成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)结合,形成 FGF21- β -Klotho-FGFR 复合体,发挥生物学活性。有研究发现,将小鼠敲除了全部 β -Klotho 基因后,FGF21 的生物学活性,如调节代谢、改善胰岛素敏感性等,将不复存在^[5]。FGF21 的表达还被不同的转录因子所调控,如过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR α) 在肝脏中可诱导 FGF21 基因表达^[6], PPAR γ 可在脂肪组织中调控 FGF21 基因表达水平^[7]。动物研究发现 FGF21 可以降低血糖水平,增强脂肪的脂解作用,降低血脂水平等。

[收稿日期] 2015-12-21

[修回日期] 2016-03-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(80214020)

[作者简介] 孙梦丽,硕士研究生,研究方向为糖尿病性大血管病变,E-mail 为 420756819@qq.com。通讯作者卢学勉,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为糖尿病性肾病,E-mail 为 lu89118@medmail.com.cn。

2 FGF21 与糖尿病性大血管病变的关系

大血管病变是糖尿病患者致残致死的主要原因。目前认为,糖尿病性大血管病变可能与脂质代谢异常、胰岛素抵抗、炎症刺激、高血糖等有关^[8-10]。近些年来,大量研究已证实,糖尿病性大血管病变患者血清中 FGF21 水平显著升高。

2.1 FGF21 与颈动脉粥样硬化的关系

韩国的 An 等^[11]对 141 名 2 型糖尿病患者行颈动脉多普勒超声检查,并检测其血清 FGF21 水平,结果发现 2 型糖尿病合并颈动脉斑块患者血清 FGF21 水平明显高于未合并者;校正年龄、性别、体质指数后,仍发现合并动脉斑块组血清 FGF21 水平明显升高,差异有统计学意义,提示血清 FGF21 与糖尿病颈动脉斑块相关。Chow 等^[12]通过测量 670 名对象(血糖正常者、糖耐量异常者、糖尿病患者)的颈动脉内膜厚度,检测其血清 FGF21 水平,结果发现颈动脉内膜厚度与血清 FGF21 水平高度相关,进一步研究发现,血清 FGF21 水平与颈动脉粥样硬化独立相关,提示血清 FGF21 与颈动脉粥样硬化的发生、发展有关。

但是有研究^[13]指出,在亚临床动脉粥样硬化的 2 型糖尿病患者中,血清 FGF21 水平与颈动脉粥样硬化之间的关系具有一定的性别差异性;该研究通过检测新诊断 2 型糖尿病患者血清 FGF21 水平及颈动脉内膜厚度,结果发现在女性 2 型糖尿病患者中,血清 FGF21 水平与颈动脉内膜厚度呈正相关,但是这种相关性并不存在于男性 2 型糖尿病患者中。

2.2 FGF21 与冠状动脉粥样硬化的关系

香港 Lin 等^[14]发现 2 型糖尿病合并冠心病组血清 FGF21 水平明显高于单纯 2 型糖尿病组,差异有统计学意义。上海交通大学的一篇研究也得出了类似的结论^[15];该研究入选了 253 名研究对象,其中女性对象均为绝经后妇女,分别检测冠心病组及非冠心病组血清 FGF21 水平,结果发现冠心病组血清 FGF21 水平显著高于非冠心病组;多元 Logistic 回归分析发现血清 FGF21 是冠心病的独立影响因素,推测 FGF21 可能参与了冠心病的发生、发展。但是 Lee 等^[16]却指出 FGF21 与冠状动脉斑块、狭窄无关,而与心包脂肪体积呈正相关。上述试验得出结论并不一致,可能与标本量、入选标准等有关,FGF21 与动脉斑块、狭窄有无关系尚需大量随机、盲法试验的进一步证明。

一项前瞻性研究显示血清 FGF21 水平与 2 型糖尿病患者的心血管事件有关。波兰的 Lenart-Lipińska 等^[17]将 87 例 2 型糖尿病患者根据 FGF21 中位数分成 FGF21 \leq 和 >240.7 ng/L 两组,进行 24 个月随访,发现 FGF21 >240.7 ng/L 组患者心血管事件(包括充血性心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等)发病率及死亡率明显增高;多变量 Cox 比例风险回归模型中,FGF21 >240.7 ng/L 与糖尿病心血管事件发生相关,显著增加其风险。因此 2 型糖尿病患者血 FGF21 水平可能为其心血管事件预测提供价值。

2.3 FGF21 与下肢动脉粥样硬化的关系

Yang 等^[13]通过检测 212 名新诊断的 2 型糖尿病患者的股动脉、髂动脉内膜厚度,结果血清 FGF21 水平与髂动脉内膜厚度呈正相关;多元 Logistic 回归分析发现血清 FGF21 水平是亚临床动脉粥样硬化的独立影响因素。Zhang 等^[18]通过横断面研究发现在女性 2 型糖尿病患者中,血清中的 FGF21 水平与下肢动脉粥样硬化性病变之间存在相关性,这种相关性独立于高血压、年龄等已知的危险因素;但是,在男性患者中并没有发现血清 FGF21 与下肢动脉粥样硬化之间的相关性,表现出一定的性别差异性。推测可能与以下原因有关,首先,可能与入选的男女患者的一些心血管危险因素不同有关,比如男性患者吸烟比例相对较高,男性患者相对高的甘油三酯水平及腰围等,其次也可能跟性激素对动脉粥样硬化的影响有关。

3 FGF21 水平升高的机制

较多研究已表明血清 FGF21 与动脉粥样硬化之间存在相关性,推测其机制可能是代谢功能受损状态下出现的 FGF21 抵抗。研究发现^[19],在糖耐量受损和肝脏脂质含量增加的情况下,糖尿病啮齿动物的肝脏和脂肪组织中 FGF21 表达是增加的;进一步研究发现,当机体处于糖尿病状态时内源性 FGF21 水平增加已无益于调节血糖稳态和促进脂质氧化,即 2 型糖尿病可能是 FGF21 抵抗的一种状态。另 So 等^[20]通过研究 C57BL/KSJ db/db 糖尿病小鼠、C57BL/KSJ m^+ /db 同窝出生的非糖尿病小鼠及 C57BL/KSJ 小鼠的不同血糖水平对胰岛细胞中 FGF21 活性的影响,结果发现糖尿病小鼠的肝脏 FGF21 mRNA 和循环中 FGF21 水平均升高,但是胰岛细胞中 FGF21 的辅因子 β -Klotho 的 mRNA 却显著减少($P < 0.001$);为了研究高糖对 FGF21 活性的

影响,So 等对正常 C57BL/KSJ 小鼠用 28 mmol/L 葡萄糖处理后观察其 FGF21 信号,结果发现高糖处理使 β -Klotho 蛋白表达减少,并在处理后 72 h 达到最低值,减少量达 55%,而 FGFR mRNA 的表达却未见变化,进一步研究发现,高糖处理过的胰岛细胞和糖尿病小鼠的胰岛细胞中 PPAR γ 的表达水平是下降的。该研究表明糖尿病状态下 FGF21 抵抗很大程度上是由于 β -Klotho 表达的下调。

4 FGF21 的心血管保护作用

叶青等^[21]研究发现 2 型糖尿病患者存在 FGF21 的异常表达,合并冠心病患者更为明显,提示 FGF21 与血管内皮功能、糖脂代谢具有密切关系,可能与 2 型糖尿病合并冠心病发生有关,为早期干预 2 型糖尿病合并冠心病患者提供了理论依据,具体机制尚待进一步研究。柳景华等^[22]采用实时 PCR 方法证实了在大鼠心肌细胞及微血管内皮细胞中有 FGF21 的基因表达。Wang 等^[23]通过研究也发现血管内皮细胞中有 FGF21 表达,而且 FGF21 的表达受高糖刺激;高糖刺激下的 FGF21 表达增加可以防止血管内皮细胞损伤和内皮型一氧化氮合酶功能障碍。另有研究发现^[24],在心肌梗死发作时,肝脏细胞和脂肪细胞可以上调 FGF21 的表达及促进 FGF21 分泌,进而保护缺血心肌细胞。以上研究表明,在促动脉粥样硬化因子的诱导下,不同组织将会上调 FGF21 的表达和分泌,以此作为一种抗动脉粥样硬化的防御反应。研究发现 FGF21 介导的抗动脉粥样硬化作用可能与抑制肝脏细胞脂质合成及诱导脂肪细胞的脂联素合成有关^[25]。伍熙等^[26]通过对载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knocked-out, ApoE^{-/-}) 小鼠进行研究,结果发现 FGF21 能显著改善 ApoE^{-/-} 小鼠血脂异常并减少 C 反应蛋白及肿瘤坏死因子 α 等炎症因子的表达,延缓动脉粥样硬化病变。这些发现暗示 FGF21 有可能是一种内源性心血管保护因子,FGF21 表达的上调可能在动脉粥样硬化的早期阶段起到保护作用,有助于血管内皮细胞功能的恢复。然而,如果肿瘤坏死因子 α 等炎症因子长期刺激,FGF21 的辅因子 β -Klotho 的表达会下调, β -Klotho 表达的下调将会导致 FGF21 抵抗,进而抑制 FGF21 对血管内皮细胞的保护作用^[27]。

5 结 语

总之,FGF21 发挥生物学作用需要 β -Klotho 蛋

白的参与,其表达受 PPAR α 、PPAR γ 等转录因子调控。糖脂代谢紊乱等多种病理刺激均可以刺激 FGF21 高表达,FGF21 的表达上调可以保护血管内皮细胞,但是持续刺激将导致 β -Klotho 蛋白、PPAR γ 等表达下调,导致 FGF21 抵抗,从而抑制 FGF21 对血管内皮细胞的保护作用。FGF21 的抗动脉粥样硬化作用还可能与肝脏脂质合成减少、脂联素合成增加等有关。血清 FGF21 水平在糖尿病性大血管病患者中升高,推测可能机制为代谢紊乱状态下出现的 FGF21 抵抗。FGF21 对血管内皮细胞的保护作用为我们预防和治疗大血管病变提供了一个靶点。在不久将来,我们或许可以见证 2 型糖尿病及其大血管病变的一种新型治疗方法。

[参考文献]

- [1] Woo YC, Xu AM, Yu W, et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(4): 489-496.
- [2] Liu Y, Liu JH, Zhang LK, et al. Fibroblast growth factor 21 as a possible endogenous factor inhibits apoptosis in cardiac endothelial cells [J]. Chinese Med J (En91), 2010, 123(23): 3 417-421.
- [3] Iglesias P, Selgas R, Romero S, et al. Biological role, clinical significance, and therapeutic possibilities of the recently discovered metabolic hormone fibroblastic growth factor 21 [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(3): 301-309.
- [4] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF21, preferentially expressed in the liver [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1492(1): 79-88.
- [5] Ding XS, Jamie BM, Bryn MO, 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] Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states [J]. Cell Metab, 2007, 5(6): 426-437.
- [7] Paul AD, Takeshi K, Angie LB, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones [J]. Cell, 2012, 148(3): 556-567.
- [8] Van Diepen JA, Berbee JF, Havekes LM, et al. Interactions between inflammation and lipid metabolism: Relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2013, 228(2): 306-315.
- [9] Yared T, Maria K, Qing L, et al. Beneficial effect of glucose control on atherosclerosis progression in diabetic ApoE^{-/-} mice: shown by rage directed imaging [J]. Int J Mol Imaging, 2014, 2014: 695 391-391.

- [10] Toni T, Kalyani R, Nalarporn C, et al. "Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes? --Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT" [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(1): 79-88.
- [11] An SY, Suk M, Yi SA, et al. Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96(2): 196-203.
- [12] 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): 2454-459.
- [13] Yang X, Liu LJ, Xu AM, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 72-79.
- [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): 2730-756.
- [15] Shen Y, Ma XJ, Zhou J, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 1-7.
- [16] 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*, 2014, 80(1): 57-64.
- [17] Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patient with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(2): 194-200.
- [18] Zhang XY, Hu YY, Zeng H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels is associated with lower extremity atherosclerotic disease in Chinese female diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 32-40.
- [19] Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2781-789.
- [20] So WY, Cheng QN, Chen LH, et al. High glucose represses β -Klotho expression and impairs fibroblast growth factor 21 action in mouse pancreatic islets [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3751-759.
- [21] 叶青, 董朝晖. 血清成纤维细胞生长因子-21在2型糖尿病合并冠心病中的作用研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2012, 10(5): 496-499.
- [22] 柳景华, 吕昀, 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.
- [23] Wang XM, Song SS, Xiao H, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric-oxide synthase in endothelial cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 658-671.
- [24] 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(7468): 2767.
- [25] Lin Z, Pan X, Wu F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice [J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-871.
- [26] 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): 1-6.
- [27] Diaz-Delfin J, Hondares E, Iglesias R, et al. TNF- α represses β -Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells; involvement of JNK1 in the FGF21 pathway [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9): 238-245.

(此文编辑 曾学清)