

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.08.019
文章编号: 1005-8982 (2018) 08-0090-04

血清 FGF21 水平与心房颤动风险研究

李伟章, 谷凌云, 邹建伟, 翁玉龙, 郑若龙, 张华

(东南大学医学院附属江阴医院, 江苏 江阴 214400)

摘要: **目的** 探讨人类成纤维细胞生长因子 (FGF) 21 与心房颤动之间的关系。**方法** 入选心房颤动患者 326 例, 健康体检者 100 例, 将心房颤动患者分为阵发性房颤组、持续性房颤组和永久性房颤组。检测受试者血清 FGF21、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平, 测量左房直径、左室射血分数等指标。**结果** 心房颤动组血清 FGF21 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 血清 FGF21 水平与血清三酰甘油、总胆固醇及左房直径呈正相关 ($P < 0.05$)。房颤组间各指标比较发现, 血清 FGF21 在永久性房颤组患者中含量最高, 持续性房颤组次之, 阵发性房颤组最低, 且各组有差异 ($P < 0.05$); 而高密度胆固醇则在 3 组房颤患者体内呈相反趋势 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 FGF21 水平与心房颤动相关, FGF21 有可能参与了心房颤动的发展过程。

关键词: 成纤维细胞生长因子 21; 心房颤动; 脂肪因子

中图分类号: R541.75

文献标识码: A

Relationship between serum FGF21 level and risk of atrial fibrillation

Wei-zhang Li, Ling-yun Gu, Jian-wei Zou, Yu-long Weng, Ruo-long Zheng, Hua Zhang
(Department of Cardiology, Affiliated Jiangyin Hospital, Medical School of Southeast University,
Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) level with the presence of atrial fibrillation (AF). **Methods** Totally 326 patients with AF and 100 healthy control subjects were enrolled. All AF patients were divided into three groups: paroxysmal AF group, persistent AF group and permanent AF group. The serum levels of FGF21, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were detected, meantime the left atrial diameter and the left ventricular ejection fraction were measured. **Results** The serum FGF21 level was significantly higher in the AF patients than in the controls ($P < 0.05$), and was positively correlated with serum triglyceride and total cholesterol levels and the left atrial diameter ($P < 0.05$). The inter-group comparison of the AF patients indicated that the serum FGF21 level was the highest in the permanent AF group and the lowest in the paroxysmal AF group while the HDL-cholesterol content was the highest in the paroxysmal AF group and the lowest in the permanent AF group ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum FGF21 level is correlated with AF, which indicates that FGF21 might play a role in the development of AF.

Keywords: fibroblast growth factor 21; atrial fibrillation; adipokine

尽管针对心房颤动的治疗手段近年来已取得很大进展, 但房颤治疗后复发及并发症等问题, 使得深

入探索其病理及心房重构机制很有价值^[1]。血清成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 21 水

收稿日期: 2016-06-13

[通信作者] 张华, E-mail: lingyunawc@163.com

平和冠心病、颈动脉粥样硬化及高血压呈相关性,但血清 FGF21 水平和房颤之间的关系研究较少^[2-4]。本研究通过采集及分析房颤患者与健康人群血清样本及临床检测指标,拟探讨血清 FGF21 水平与房颤之间的关系,以期在房颤的预防和治疗中发挥一定作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 8 月-2015 年 5 月于本院心内科就诊的 326 例心房颤动患者作为心房颤动组。其中,男性 187 例,女性 139 例。根据美国心脏病协会指南将心房颤动分为 3 个亚组,分别为阵发性心房颤动组($n=127$)、持续性心房颤动组($n=114$)和永久性心房颤动组($n=85$)。排除糖尿病、甲亢、肝肾功能不全、急性感染、恶性肿瘤及其他严重疾病的患者。入组主要病因为冠状动脉粥样硬化性心脏病($n=264$)及部分高血压患者($n=62$)。同时入选 100 例健康体检者作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 收集受试者的姓名、性别及体重指数,禁食 10 h 后采集血液标本,通过本院中心化验室检测血液总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平,经胸超声心动图测定左房直径、左室射血分数。

1.2.2 血清 FGF21 检测 采用 Bio Vendor Group 试剂盒(美国 R&D Systems 公司)通过 Model450 酶标仪(美国 BIORAD 公司)用 ELISA 法检测血清 FGF21 水平。

1.3 统计学分析

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或方差分

析;计数资料以率表示,用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组在体重指数、血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组的性别比例、年龄、左房直径、左室射血分数及血清 FGF21 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),心房颤动组患者的年龄高于对照组,左房直径、左室射血分数及 FGF21 水平高于对照组。见表 1。

2.2 血清 FGF21 水平与常见心血管危险因素相关性分析

血清三酰甘油、总胆固醇及左房直径与 FGF21 水平呈正相关($r=0.378, 0.429$ 和 $0.463, P=0.013, 0.004$ 和 0.000);而性别、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及左室射血分数均与 FGF21 水平无相关。

2.3 心房颤动各亚组临床资料比较

分别对心房颤动各亚组中各指标进行比对,发现 3 组在性别、体重指数、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、左房直径及左室射血分数比较,使用 ANOVA 单因素方差分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组患者的血清高密度脂蛋白胆固醇、FGF21 比较,经 ANOVA 检测,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中永久性心房颤动组患者的血清高密度脂蛋白胆固醇含量低于持续性心房颤动组和阵发性心房颤动组。与阵发性心房颤动组比较,持续性心房颤动组及永久性心房颤动组的血清 FGF21 水平升高。见表 2。

表 1 两组临床资料比较

| 组别 | 年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$) | 男 / 女 / 例 | 体重指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$) | 总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 三酰甘油 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) |
|-------------------|----------------------------|-----------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 对照组 ($n=100$) | 57.16 \pm 12.58 | 43/57 | 23.93 \pm 1.88 | 4.43 \pm 0.79 | 1.29 \pm 0.60 |
| 心房颤动组 ($n=326$) | 67.38 \pm 8.57 | 187/139 | 23.61 \pm 1.99 | 4.51 \pm 0.89 | 1.38 \pm 0.52 |
| t/χ^2 值 | 9.258 | 6.354 | 1.425 | 0.807 | 1.459 |
| P 值 | 0.000 | 0.012 | 0.155 | 0.420 | 0.145 |

续表 1

| 组别 | 低密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 左房直径 / (mm, $\bar{x} \pm s$) | 左室射血分数 / (%, $\bar{x} \pm s$) | FGF21 / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$) |
|---------------|---|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 对照组 (n=100) | 1.53 ± 0.49 | 1.48 ± 0.70 | 34.18 ± 2.57 | 59.13 ± 4.94 | 149.22 ± 19.99 |
| 心房颤动组 (n=326) | 1.57 ± 0.41 | 1.39 ± 0.43 | 40.00 ± 3.42 | 60.57 ± 4.39 | 202.32 ± 31.38 |
| t/ χ^2 值 | 0.814 | 1.556 | 15.706 | 2.784 | 15.951 |
| P 值 | 0.416 | 0.121 | 0.000 | 0.006 | 0.000 |

表 2 心房颤动各亚组临床资料比较

| 组别 | 年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$) | 男 / 女 / 例 | 体重指数 / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 三酰甘油 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) |
|----------------|----------------------------|-----------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 阵发性房颤组 (n=127) | 65.15 ± 7.70 | 72/67 | 23.66 ± 1.89 | 4.56 ± 0.87 | 1.39 ± 0.52 |
| 持续性房颤组 (n=114) | 67.79 ± 8.02 | 63/51 | 23.49 ± 2.01 | 4.41 ± 0.89 | 1.44 ± 0.53 |
| 永久性房颤组 (n=85) | 70.01 ± 9.61 | 52/33 | 23.71 ± 2.11 | 4.55 ± 0.9 | 1.46 ± 0.54 |
| F/ χ^2 值 | 8.889 | 1.877 | 0.354 | 1.012 | 0.510 |
| P 值 | 0.000 | 0.391 | 0.702 | 0.364 | 0.601 |

| 组别 | 低密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 左房直径 / (mm, $\bar{x} \pm s$) | 左室射血分数 / (%, $\bar{x} \pm s$) | FGF21 / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$) |
|----------------|---|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 阵发性房颤组 (n=127) | 1.54 ± 0.42 | 1.26 ± 0.32 | 39.94 ± 2.71 | 59.76 ± 4.36 | 172.22 ± 15.57 |
| 持续性房颤组 (n=114) | 1.60 ± 0.40 | 1.13 ± 0.33 | 40.54 ± 3.66 | 59.00 ± 4.47 | 209.20 ± 15.39 |
| 永久性房颤组 (n=85) | 1.58 ± 0.43 | 0.97 ± 0.19 | 41.08 ± 3.92 | 58.35 ± 6.16 | 238.07 ± 19.99 |
| F/ χ^2 值 | 0.650 | 24.570 | 2.931 | 2.143 | 407.134 |
| P 值 | 0.523 | 0.000 | 0.055 | 0.119 | 0.000 |

3 讨论

FGF21 被广泛报道参与代谢调节的功能, 包括作为一种重要的内源性物质调节机体葡萄糖与脂肪代谢, 同时可改善胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能等^[5-6]。在肥胖和糖尿病动物模型中, FGF21 能够增加胰岛素敏感性和外周组织对糖的摄取, 增加脂肪利用和能量消耗, 降低胰高血糖素的分泌, 从而调节血脂、血糖的代谢^[7-9]。在人类脂肪细胞和 3T3-L1 细胞试验中, FGF21 呈剂量依赖性的增加葡萄糖的消耗^[10]。而据最新研究报道, FGF21 还能够改变机体对糖和酒精的摄入偏好^[11]。

血脂、血糖的代谢异常诱发的高血压、糖尿病等疾病一定程度上增加例如患者罹患心血管疾病的风险。近年来, 出现了一些关于 FGF21 与心血管疾病的报道。与野生型糖尿病小鼠模型相比, FGF21 敲除的糖尿病小鼠模型心脏功能下降、心肌重塑、氧化应激、心脏脂肪积聚发生的更早更严重^[12]。PLANAVILA 等^[13]

发现心肌细胞能够表达和分泌 FGF21, 在体内或体外培养的心肌细胞中, 通过补充外源性 FGF21, 能够逆转 FGF21 敲除的心肌肥大标志物产生增加、炎症通路激活、抑制脂肪酸氧化等改变。在冠状动脉结扎的小鼠模型中, 肝细胞能够增加 FGF21 的表达和分泌, 通过外源性补充 FGF21, 能够减少心肌梗死面积, 改善左心室功能, 且 FGF21 过表达小鼠的心肌梗死程度明显低于野生型小鼠^[14]。FGF21 还被报道可通过刺激脂肪组织分泌脂联素和抑制肝脏胆固醇合成, 发挥其抗动脉粥样硬化作用^[15]。在动脉粥样硬化大鼠模型中, FGF21 能够降低血清甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇水平, 升高血清高密度脂蛋白胆固醇水平, 从而减轻大鼠动脉粥样硬化水平^[16]。

然而, 临床统计分析发现肥胖人群的血清 FGF21 水平升高, 且更易发生心血管疾病^[17]。冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 FGF21 水平也升高, 血清 FGF21 水平与空腹血糖、脂蛋白 A1、甘油三酯呈显

相关, 而与体重指数、高密度脂蛋白胆固醇和胰岛素等指标无相关性^[2]。本研究也证实心房颤动患者血清 FGF21 水平升高, 且血清 FGF21 水平与血清甘油三酯、总胆固醇、及左室射血分数呈正相关。这种临床与动物模型相矛盾的结果, 有研究指出可能是由于机体代谢失衡出现了 FGF21 抵抗, 因此循环系统中代偿性地增加了 FGF21 的分泌所致^[4]。

值得一提的是, 最新研究发现, 风湿性心脏病房颤患者心房组织中 FGF21 的含量高于风湿性心脏病窦性节律患者, 且 FGF21 的信使 RNA 表达水平与心房纤维化水平呈正相关, 提示 FGF21 可能参与了风湿性心脏病房颤患者的心房纤维化的发展及维持^[18]。关于心房纤维化如何参与房颤的发生, 根据已报道的结果推测可能是由于心房纤维化导致心肌间纤维的长度和厚度的增加, 起到了分割心肌及增加肌束间生物绝缘作用, 导致冲动传导异常及各相异性增加, 进而促成电兴奋在心房内形成局部的传导阻滞最终促进房颤的发生^[19]。结合本研究发现, 笔者推测由心肌细胞分泌的 FGF21 可能通过促进及维持心房纤维化参与了房颤的发生及维持, 其具体机制仍需进一步探索和研究。

综上所述, 本研究结果发现血清 FGF21 作为房颤预测指标, 并进一步提示 FGF21 可能参与了心房颤动的发展过程。有研究报道, 持续性锻炼能够降低老年人体内肝脂含量及血清 FGF21 水平^[20]。提示老年患者可以通过加强锻炼来减少心房颤动发生的风险。

参 考 文 献:

- [1] HU Y F, CHEN Y J, LIN Y J, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12(4): 230-243.
- [2] 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): DOI: 10.1371/journal.pone.0015534.
- [3] CHOW W S, XU A, WOO Y C, 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.
- [4] SEMBA R D, CRASTO C, STRAIT J, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 21 is associated with hypertension in community-dwelling adults[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(6): 397-399.
- [5] RYDÉN M. Fibroblast growth factor 21: an overview from a clinical perspective[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(13): 2067-2073.
- [6] BENOMAR Y, AMINE H, CRÉPIN D, et al. Central Resistin/TLR4 impairs adiponectin signaling contributing to insulin and FGF21 resistance[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 913-926.
- [7] WOO Y C, XU A, WANG Y, et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives[J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 78(4): 489-496.
- [8] 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(167): 301-309.
- [9] HUI X, FENG T, LIU Q, et al. The FGF21-adiponectin axis in controlling energy and vascular homeostasis[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2016(2): 110-119.
- [10] KHARITONENKOV A, SHIYANOVA T L, KOESTER A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627-1635.
- [11] TALUKDAR S, OWEN B M, SONG P, et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(2): 344-349.
- [12] YAN X, CHEN J, ZHANG C, et al. FGF21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(7): 1557-1568.
- [13] PLANAVILA A, REDONDO I, HONDARES E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(3): 2019.
- [14] LIU S Q, TEFFT B J, ZHANG D, et al. Cardioprotective mechanisms activated in response to myocardial ischemia[J]. *Mol Cell Biomech*, 2011, 8(4): 319-338.
- [15] 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): 1861-1871.
- [16] 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): 927-935.
- [17] ZHANG X, YEUNG D C, KARPISSEK M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1246-1253.
- [18] 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): 14901-14908.
- [19] 何文聪, 李裕舒, 罗明华, 等. 心房颤动患者心房纤维化与缝隙连接重构的关系 [J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(10): 1943-1947.
- [20] CUEVAS-RAMOS D, ALMEDA-VALDÉS P, MEZA-ARANA C E, et al. Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels[J]. *Plos One*, 2012, 7(5): DOI: 10.1371/journal.pone.0038022.

(李科 编辑)