

# FGF21 与原发性高血压的相关性初探\*

唐青蓝<sup>1</sup>, 李红梅<sup>1</sup>, 王剑青<sup>2</sup>, 管亚慧<sup>3</sup>, 雷霆雯<sup>1\*\*</sup>, 许庆忠<sup>1\*\*</sup>

(1. 贵阳医学院 生物化学与分子生物学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳医学院附院, 贵州 贵阳 550004; 3. 贵阳市第一人民医院, 贵州 贵阳 550004)

**[摘要]** 目的: 探讨血清成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 与原发性高血压的相关性。方法: 实验分为 3 组, 原发性高血压伴动脉粥样硬化组 ( $n = 10$ )、原发性高血压非动脉粥样硬化组 ( $n = 20$ ) 及健康对照组 ( $n = 30$ ), 采用酶法测定血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平, 采用酶联免疫法测定血清 FGF21 及氧化-低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平, 分析 FGF21 与脂代谢指标的相关性。结果: 原发性高血压伴动脉粥样硬化组和原发性高血压非动脉粥样硬化组血清 FGF21 水平均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 线性相关分析显示血清 FGF21 水平与 ox-LDL 及 TG 水平均呈正相关。结论: 原发性高血压患者 FGF21 水平升高, 且 FGF21 水平的改变与 ox-LDL 及 TG 水平有关。

**[关键词]** 成纤维细胞生长因子; 脂蛋白类, LDL; 高血压; 动脉硬化

**[中图分类号]** R363.21; R544.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2013)04-0359-03

## A Preliminary Study on the Association of FGF21 Levels with Essential Hypertension

TANG Qinglan<sup>1</sup>, LI Hongmei<sup>1</sup>, WANG Jianqing<sup>2</sup>, GUAN Yahui<sup>3</sup>, LEI Tingwen<sup>1</sup>, XU Qingzhong<sup>1</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China;

2. The Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China;

3. The First People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation between serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) and essential hypertension. **Methods:** Thirty in-patients of essential hypertension were divided into two groups, essential hypertension with atherosclerosis group (group A,  $n = 10$ ) and essential hypertension without atherosclerosis group (group N,  $n = 20$ ). Thirty healthy people were chosen as healthy control group (group C). The levels of serum TG, TC, HDL-C and LDL-C were measured with a full automatic biochemical analyzer. The expression of serum FGF21 and ox-LDL was respectively determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The serum FGF21 levels were both significantly higher in groups A and N than that in group C ( $P < 0.05$ ); FGF21 was positively correlated with ox-LDL and TG. **Conclusions:** The serum FGF21 levels of essential hypertension patients were significantly higher than that of healthy people; FGF21 was positively correlated with ox-LDL and TG, and the elevation of FGF21 level is closely associated with essential hypertension.

**[Key words]** fibroblast growth factors; lipoproteins, LDL; hypertension; arteriosclerosis

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 是一类由 FGF 基因家族成员编码的结构相似的蛋白质, 分为 7 个亚家族, 其中心区域均含一

段同源性的 30% ~ 70% 的氨基酸序列<sup>[1]</sup>。人类的 FGF21、FGF19 和 FGF23 因同源性较高, 被归类为 FGFs 家族的一个亚家族。由于这个亚家族成员与

\* [基金项目] 贵州省科技厅联合基金项目, 黔科合 LG 字 [2011] 012 号; 贵阳医学院研究生教育创新计划专项经费资助项目 (S201109)

\*\* 通信作者 E-mail: 805083426@qq.com; 1436278603@qq.com

脂肪代谢有着密切的关系,因此近年来成为国际上研究肥胖和糖尿病的热点基因。由于 FGF21 可以调节血糖,使之成为研究糖尿病治疗的一大亮点<sup>[2]</sup>。研究已证明 FGF21 具有调控脂蛋白的功能,使脂蛋白谱得到改善,能剂量依赖性地降低体重及整体脂肪量,并能下调与心血管疾病发生相关分子的表达<sup>[3-4]</sup>;FGF21 可降低血糖,并能够抑制胰高血糖素分泌,促进胰岛素分泌,提高胰岛素的敏感性,从而降低胰岛素使用浓度,有效改善胰岛素抵抗<sup>[3,5-7]</sup>。研究还发现,FGF21 是改善代谢综合征的独立因素<sup>[8]</sup>。FGF21 作为新发现的生长因子,可以降低血糖、改善胰岛素抵抗、调节脂代谢等与原发性高血压和动脉粥样硬化密切相关的因素。然而,FGF21 与高血压的关系还未见报道。本研究拟探讨原发性高血压伴动脉粥样硬化、原发性高血压非动脉粥样硬化患者血清中 FGF21 的变化情况,以及在该组患者中 FGF21 与氧化-低密度脂蛋白(ox-LDL)及脂代谢相关指标血清水平的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月~10 月住院的初诊患者 30 例,年龄为 44~90 岁,其中男 17 例,女 13 例,均为原发性高血压患者,诊断标准为 2007 年 ESH/ESC 高血压诊疗指南标准:收缩压(SBP)≥18.62 kPa(140 mmHg)和/或舒张压(DBP)≥11.97 kPa(90 mmHg)或症状与服用高血压药物的高血压患者相符。排除外周血管疾病、心肌病、严重肝肾功能不全、NYHA II 级以上的心功能不全、合并感染、近期重大手术、外伤史以及患有肿瘤、血液、免疫系统疾病的高血压患者。将 30 例原发性高血压患者按是否伴有动脉粥样硬化分为 2 组,其中 10 例为原发性高血压伴动脉粥样硬化组,其余 20 例为原发性高血压非动脉粥样硬化组;同期选择性别、年龄与之匹配的 30 例健康体检者作为正常对照组,其中男 17 例,女 13 例,无高血压、糖尿病、心肝肾脑、肿瘤、血液、感染、免疫系统疾病病史。

### 1.2 方法

**1.2.1 相关血脂指标的测定** 取清晨空腹静脉血 5 mL,待血液凝固后,3 000 r/min 离心 10 min,取上清,分为两份。一份上清于全自动生化检测仪上使用酶法检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)水平。另一份上清 50 μL/管小量分装于 -20 °C 冰箱保存,备用。

**1.2.2 血清 FGF21 和 ox-LDL 的测定** 取上述分装保存的上清样本采用酶联免疫吸附法(美国 RD 公司试剂盒)测定血清 FGF21、ox-LDL 水平,取样本稀释 5 倍后,按说明书进行操作,显色后于酶联免疫分析仪上 450 nm 测其吸光度值,记录浓度。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本的 *t* 检验。相关因素采用 Pearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 FGF21、ox-LDL 及相关脂代谢指标水平

原发性高血压伴动脉粥样硬化组及非动脉粥样硬化组血清中 FGF21、ox-LDL 和 TG 水平均明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),而血清 TC、HDL-C、LDL-C 与正常对照组比较无显著性差异( $P > 0.05$ );原发性高血压伴动脉粥样硬化组与原发性高血压非动脉粥样硬化组血清 FGF21、ox-LDL、TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 FGF21 与脂代谢指标的相关性分析

结果显示血清 FGF21 与 ox-LDL 表达呈正相关( $P < 0.01$ )、与 TG 表达呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组 FGF21、ox-LDL 及脂代谢相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of levels of FGF21, ox-LDL, and other biochemical indicators among groups

指标	原发性高血压		正常对照组 ( $n=30$ )
	伴动脉粥样硬化组( $n=10$ )	非动脉粥样硬化组( $n=20$ )	
TG (mmol/L)	1.947 ± 1.005 <sup>(1)</sup>	2.088 ± 0.783 <sup>(2)</sup>	1.210 ± 0.346
TC (mmol/L)	4.835 ± 1.245	4.544 ± 1.236	4.486 ± 0.397
HDL-C (mmol/L)	2.147 ± 1.517	1.242 ± 0.365	1.386 ± 0.138
LDL-C (mmol/L)	2.629 ± 0.730	2.308 ± 0.974	2.561 ± 0.312
FGF21 (ng/L)	2 224.421 ± 1 361.824 <sup>(1)</sup>	1 374.318 ± 563.197 <sup>(1)</sup>	1 052.953 ± 218.600
ox-LDL (μg/L)	284.080 ± 174.623 <sup>(1)</sup>	187.095 ± 82.710 <sup>(1)</sup>	143.283 ± 65.711

<sup>(1)</sup>与正常对照组比较, $P < 0.05$ ,<sup>(2)</sup> $P < 0.01$

表 2 原发性高血压伴或不伴动脉粥样硬化组 FGF21 与 ox-LDL 及脂代谢相关指标的关系

Tab. 2 The relationship of FGF21 with ox-LDL, TG, TC, HDL-C, and LDL-C in different groups

变量	FGF21			
	原发性高血压伴动脉粥样硬化组 (n = 10)		原发性高血压非动脉粥样硬化组 (n = 20)	
	r	P	r	P
ox-LDL	0.976	0.000	0.914	0.000
TG	0.761	0.011	0.448	0.048
TC	-0.283	0.429	0.013	0.956
HDL-C	0.081	0.824	-0.291	0.212
LDL-C	-0.580	0.079	-0.246	0.295

### 3 讨论

本研究结果显示原发性高血压组 FGF21、ox-LDL 及 TG 水平均明显高于正常对照组,且 FGF21 与 ox-LDL 及 TG 的升高水平呈正相关,提示原发性高血压与 FGF21、ox-LDL 及脂代谢存在一定的相关性。低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)是心血管病的独立危险因素。LDL 致病的原因主要在于其氧化修饰产物氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)。研究发现 ox-LDL 是心脏早期重塑的危险因子,ox-LDL 也是致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的重要因子,且与 AS 病变的程度呈正相关<sup>[9-11]</sup>。柳景华等<sup>[12]</sup>研究发现,ox-LDL 诱导心血管内皮细胞损伤时,FGF21 分泌水平可反应性增高,且呈剂量依赖性。因此在高血压中,FGF21 是否是反应性增高,以作为一种心血管内源性保护因子,拮抗心血管内皮细胞损伤。有研究显示,血脂异常容易导致心血管疾病的发生<sup>[13]</sup>。本研究中,原发性高血压组血清 TG 水平明显高于正常对照组,说明高血压发生与高血脂有关,而原发性高血压组血清 TC、HDL-C、LDL-C 水平与正常对照组比较无明显差异,与预期结果不符,其原因有待验证,可能是样本例数相对较少。

为证明 FGF21 的作用,本课题将通过构建 FGF21 表达载体,获取 FGF21 融合蛋白,作用于原发性高血压动物模型。

### 4 参考文献

[1] Kharitononkov A. FGFs and metabolism[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009(6):805-810.

[2] Kharitononkov A, Shanafelt AB. FGF21: a novel prospect for the treatment of metabolic diseases[J]. *Curr Opin Investing Drugs*, 2009(4):359-364.

[3] Xu J, Lloyd DJ, Hale C, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. *Diabetes*, 2009(1):250-259.

[4] Coskun T, Bina HA, Schneider MA, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in Mice[J]. *Endocrinology*, 2008(12):6018-6027.

[5] Wang H, Xiao Y, Fu L, et al. High-level expression and purification of soluble recombinant FGF21 protein by SUMO fusion in Escherichia coli[J]. *BMC Biotechnology*, 2010(10):14.

[6] Arner P, Pettersson A, Mitchell PJ, et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes-A possible link to improved insulin sensitivity[J]. *FEBS Lett*, 2008(12):1725-1730.

[7] Mashili FL, Austin RL, Deshmukh AS, et al. Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011(3):286-297.

[8] Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans[J]. *Diabetes*, 2008(5):1246-1253.

[9] Ernst R, Rietzschel ML, Marc L, et al. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol is associated with decreases in cardiac function independent of vascular alterations[J]. *Hypertension*, 2008(3):535-541.

[10] Hongseog S, Hyunhee O, Hyesoon Park, et al. Contribution of Dietary Intakes of Antioxidants to Homocysteine-Induced Low Density Lipoprotein (LDL) Oxidation in Atherosclerotic Patients[J]. *Yonsei Med*, 2010(4):526-533.

[11] 杨德光, 周胜华, 贺达仁, 等. 氧化型低密度脂蛋白: 致动脉粥样硬化和抗动脉粥样硬化的双重作用[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2009(10):42-44.

[12] 柳景华, 吕响, 张克立, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  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(12):1113-1117.

[13] Kiran M. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention[J]. *Lipids*, 2010(10):907-914.

(2013-06-09 收稿, 2013-07-12 修回)

编辑:周凌