

成纤维细胞生长因子 21 的糖脂代谢调节功能研究进展

陈 雯 综述,唐炜立,周智广 审校

(中南大学湘雅二医院内分泌科,湖南 长沙 410011)

摘 要: 成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是新近发现的与糖脂代谢有关的特殊成纤维细胞生长因子,它可以通过多种途径参与糖脂代谢的调节。临床研究发现,肥胖和 2 型糖尿病、代谢综合征等代谢性疾病患者中血清 FGF21 水平显著增高,这表明血清 FGF21 可以作为早期发现肥胖相关代谢性疾病的生物标志物。同时,大量研究显示,FGF21 可以通过增强胰岛素敏感性,对糖尿病动物模型起到降糖、降脂和减轻体重的作用,提示 FGF21 可能是治疗肥胖和糖尿病的潜在药物。本文通过对 FGF21 的来源、功能以及在糖脂代谢方面的作用进行综述,以期为 FGF21 在临床研究及应用提供新的视角。

关键词: 成纤维细胞生长因子 21; 糖脂代谢; 肥胖; 糖尿病

中图分类号: R589.2

文献标识码: A

FGF21 是新近发现的与糖脂代谢有关的成纤维细胞生长因子^[1]。其可在鼠 3T3-L1 脂肪细胞和人脂肪细胞通过与特异性受体结合,调节脂肪细胞对葡萄糖的摄取,减少脂肪堆积^[2]。此外,肝脏中 FGF21 可在过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 调节下,作为肝脏中脂质代谢的调节剂,避免脂肪肝的发生^[3]。除了以上作用外,FGF21 还可改善肥胖患者的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),进而保护胰岛 β 细胞^[2,4]。与其他 FGFs 家族成员不同,FGF21 没有促有丝分裂的作用^[2],而这大大降低了其作为一种药物应用于临床的风险。正是由于 FGF21 的这种独特作用以及在糖脂代谢中的重要调节功能,有国外学者预言,FGF21 有望替代胰岛素成为治疗糖尿病的一代新药。因此,本文就 FGF21 的来源、功能以及在代谢相关疾病的作用进行综述,并为其发展的前景提出相关问题,从而为 FGF21 研究及应用提供新的思路。

1 FGF21 的结构、受体和来源

2000 年 Nishimura 等^[1]首先在小鼠胚胎中发现

FGF21。鼠 FGF21 由 210 个氨基酸组成,其疏水氨基端是一个约 30 个氨基酸组成的信号肽。人 FGF21 由 181 个氨基酸组成,与鼠 FGF21 具有 75% 的同源性^[1]。跨膜蛋白 β Klotho 是 FGF21 的辅助受体^[5-6],FGF21 可通过 β Klotho 与成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR) R1-R4 结合^[5-8]。此外,有研究^[9]表明,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 可以通过 JNK1 通路抑制 β Klotho 的表达,从而对 FGF21 的作用产生影响。最初研究^[1]发现 FGF21 主要来源于肝脏,在胸腺仅有少量表达。随后在脂肪、骨骼肌、胰腺和睾丸也发现有 FGF21 表达^[10-13]。FGF21 在肝脏的表达主要通过 PPAR α 通路调节^[3,14],禁食或饥饿可激活肝脏 PPAR α ,以致 FGF21 分泌增多,而食物刺激可使增高的 FGF21 水平迅速回落^[14]。PPAR α 激动剂也能增加小鼠肝脏 FGF21 的表达^[14],而在 PPAR α 基因敲除小鼠 FGF21 的表达明显减少,且禁食和 PPAR α 激动剂对其分泌 FGF21 的诱导作用明显减弱^[14]。FGF21 在脂肪组织的表达则主要由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 通路调节^[12],进食能刺激小鼠脂肪组织分泌 FGF21,增多的 FGF21 又能反馈性抑制 PPAR γ 的活性^[15]。肥胖小鼠脂肪组织 FGF21 的表达显著增多,甚至与其肝脏 FGF21 的表达水平相当^[16]。在寒冷状态下,大鼠棕色脂肪组织也能在 cAMP 通路调节下分泌 FGF21^[17]。此外,有研究^[10]报道,FGF21 在骨骼肌的表达则是受到 PI3k/Akt 通路调节,激活 Akt1 能够上调 FGF21 的表达。

收稿日期:2013-03-02

基金项目:国家自然科学基金(81200600)。

作者简介:陈雯,硕士研究生,研究方向:1 型糖尿病小鼠 FGF21 水平研究,E-mail:scat917@yahoo.com.cn. 通讯作者唐炜立,副教授,硕士生导师,研究方向:1 型糖尿病的发病机制,E-mail:weilitang@hotmail.com.

2 FGF21 与糖代谢

自从 Kharitonov 等^[2]发现 FGF21 能调节 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的摄取, FGF21 调节糖代谢的功能开始受到人们关注。研究^[18-19]表明 FGF21 具有调节糖异生的作用, 由于饥饿时肝糖原被消耗, 肝糖异生增多伴有酮体生成。FGF21 能够诱导肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体协同刺激因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 α , PGC1 α) 的表达, 从而增加肝糖异生, 但不影响肝糖分解^[19]。小鼠在缺乏 FGF21 时不能有效诱导 PGC1 α 的表达, 因此肝糖异生和酮体生成功能障碍^[19]。研究^[20]证实 FGF21 与 PPAR γ 通路具有协同作用。FGF21 与 PPAR γ 激动剂罗格列酮共同作用, 能显著加快 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖的转运, 还能增加葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 的表达^[20], 在 FGF21 基因敲除小鼠罗格列酮作用无效^[15]。脑组织可能是 FGF21 调节糖代谢的另一重要靶点, 血液中的 FGF21 可以通过血脑屏障进入脑实质, 且注射过量的 FGF21 不能阻止其流入, 说明 FGF21 通过血脑屏障时不具有饱和性^[21]。高脂喂养肥胖大鼠持续侧脑室灌注 FGF21 2 周后, 胰岛素敏感性明显提高, 但由于持续灌注 FGF21 使大鼠的食物摄取和能量消耗均增加, 其体重并无明显变化^[22]。胰岛素是调节血糖的重要激素, 由胰岛 β 细胞分泌, FGF21 可以通过激活细胞外信号调节激酶 ERK1/2 和 Akt 通路改善胰岛 β 细胞功能^[13]。糖尿病动物胰岛在 FGF21 作用下, 葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 功能增强^[13]。FGF21 还能减少大鼠胰岛和 INS-1E 胰岛细胞凋亡, 从而提高细胞存活率, 但不影响细胞增殖^[13]。

3 FGF21 与脂质代谢

动物实验表明 FGF21 能够调节酮体生成。FGF21 过表达转基因小鼠肝脏分泌 FGF21 增多, 促进游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 转化为酮体, 导致血酮水平增高, 甘油三酯水平下降^[3]。FGF21 基因敲除小鼠能够耐受禁食 24 h, 但不能耐受长期生酮饮食, 由于其生酮功能障碍, 表现出体重增加、肝脏脂肪变性和血糖紊乱^[23]。但临床研究^[24]显示, 禁食 72 h 或生酮饮食 12 天均不会引起血清 FGF21 水平增高, 说明人体内的酮体生成并不依赖于 FGF21 水平增高。最新研究^[25]显示全反式维甲酸通过激活维甲酸受体 (retinoic acid re-

ceptor, RAR), 能上调肝脏 FGF21 的表达, 从而促进脂肪酸氧化, 加速能量代谢。也有研究^[26]表明 FGF21 能抑制脂肪过度分解, 饥饿时垂体释放的生长激素能刺激脂肪细胞内脂肪分解, 引起血清 FFA 增多, 从而通过 PPAR α 通路使肝脏 FGF21 分泌增多。FGF21 基因敲除小鼠在生长激素诱导下血清甘油三酯和 FFA 水平均显著增高^[26], 这说明 FGF21 增多时能反馈性抑制脂肪分解。对非肥胖人群的临床动态观察显示血清 FGF21 与 FFA 密切相关, 且 FGF21 峰值在 FFA 峰值出现后出现^[27]。在人脂肪细胞同样可以观察到 FGF21 抑制脂肪分解^[28]。糖尿病猴经 FGF21 治疗后血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平下降, 高密度脂蛋白胆固醇水平上升^[4], 说明 FGF21 具有调节血脂的作用。FGF21 还能通过抑制固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1) 改善肝脏脂肪变性^[29]。

4 FGF21 与代谢相关疾病

动物实验表明 FGF21 能增强胰岛素敏感性^[2,4], 提示 FGF21 可能是治疗糖尿病的新药物, 然而不同类型糖尿病患者血清 FGF21 水平不同。1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 和成人迟发型自身免疫性糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) 患者血清 FGF21 水平较正常人群显著降低, 而 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者则表现相反。T1DM 和 LADA 患者由于自身免疫异常, 易发生胰岛炎, 引起胰岛 β 细胞功能损伤。其血清 FGF21 与 C 肽呈正相关, 与谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADA) 和胰岛细胞抗原 2 抗体 (insulinoma-associated protein 2 antibody, IA2A) 的滴度呈负相关, 说明 FGF21 水平可能与胰岛 β 细胞功能有关^[30]。FGF21 基因敲除小鼠容易被诱导产生胰岛炎, 而 FGF21 过表达转基因小鼠则相对不易发生胰岛炎^[31], 说明 FGF21 对胰岛 β 细胞具有保护作用。由此推测 T2DM 患者 FGF21 水平增高可能是机体为了修复胰岛 β 细胞功能, 代偿性分泌过量 FGF21 所致。T2DM 患者 FGF21 水平与 IR 相关^[32], 胰岛素强化治疗可使其 FGF21 水平下降, 且下降程度与 IR 的改善程度呈正相关^[33]。

肥胖和高脂血症、冠心病 (coronary artery disease, CAD)、非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等代谢性疾病患者, 也存在 IR 和

FGF21 水平增高^[16,24,34]。肥胖患者血清 FGF21 与肥胖、胰岛素和甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关^[16]。肥胖儿童血清 FGF21 与 FFA 和瘦素显著相关^[35]。高脂血症患者经非诺贝特降脂治疗后,血清 FGF21 水平可进一步增高^[36]。冠心病患者血清 FGF21 与甘油三酯呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关^[34]。而最新研究^[37]显示血清 FGF21 与心包脂肪堆积有关,与冠脉状态无关。NAFLD 患者由于脂肪合成增加,肝脏分泌 FGF21 增多^[24],血清 FGF21 可能是 NAFLD 的独立预测因子,有望用于 NAFLD 的早期诊断^[38]。

5 展 望

FGF21 作为新近发现的内分泌因子可在肝脏、脂肪和胰腺等组织调节糖脂代谢。由于 FGF21 具有改善 IR 的作用,有专家预测其可能是治疗肥胖和糖尿病的新药物。然而在肥胖、T2DM 及 NAFLD 等肥胖相关代谢性疾病患者均存在 FGF21 抵抗,这给 FGF21 的临床应用带来了困难。已有研究试图通过延长 FGF21 半衰期来增强其药理作用^[39],但治疗剂量仍然超过了生理量,这说明增强机体对 FGF21 的敏感性可能是发挥 FGF21 治疗作用的关键。另有研究^[40]指出 FGF21 会抑制成骨细胞生成,并通过激活 PPAR γ 刺激骨髓间质干细胞脂肪生成,造成骨量严重丢失,然而 FGF21 是否会导致骨骼脆弱尚待进一步验证。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627-1635.
- [3] 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 Metab*, 2007, 5(6): 415-425.
- [4] 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.
- [5] Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, et al. beta-Klotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(4): 1006-1014.
- [6] Kharitononkov A, Dunbar JD, Bina HA, et al. FGF-21/FGF-21 receptor interaction and activation is determined by beta-Klotho[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1): 1-7.
- [7] Goetz R, Beenken A, Ibrahim OA, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(9): 3417-3428.
- [8] Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of beta-Klotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37): 26687-26695.
- [9] Diaz-Delfin J, Hondares E, Iglesias R, et al. TNF-alpha represses beta-Klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9): 4238-4245.
- [10] Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(27): 3805-3810.
- [11] Fon TK, Bookout AL, Ding X, et al. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(10): 2050-2064.
- [12] Wang H, Qiang L, Farmer SR. Identification of a domain within peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulating expression of a group of genes containing fibroblast growth factor 21 that are selectively repressed by SIRT1 in adipocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1): 188-200.
- [13] Wenthe W, Efanov AM, Brenner M, et al. Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2470-2478.
- [14] 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.
- [15] Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones[J]. *Cell*, 2012, 148(3): 556-567.
- [16] 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, 57(5): 1246-1253.
- [17] Hondares E, Iglesias R, Giralt A, et al. Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adi-

- pose tissue[J]. *J Biol Chem*,2011,286(15):12983-12990.
- [18] Fisher FM, Estall JL, Adams AC, et al. Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(8): 2996-3004.
- [19] Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, et al. FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(26):10853-10858.
- [20] Moyers JS, Shiyanova TL, Mehrbod F, et al. Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPAR γ signaling[J]. *J Cell Physiol*,2007,210(1):1-6.
- [21] Hsueh H, Pan W, Kastin AJ. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood[J]. *Peptides*,2007, 28(12):2382-2386.
- [22] Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, et al. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats[J]. *Diabetes*,2010, 59(7):1817-1824.
- [23] Badman MK, Koester A, Flier JS, et al. Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis[J]. *Endocrinology*,2009,150(11):4931-4940.
- [24] Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*,2010,139(2):456-463.
- [25] Li Y, Wong K, Walsh K, et al. Retinoic Acid Receptor β Stimulates Hepatic Induction of Fibroblast growth factor 21 to Promote Fatty Acid Oxidation and Control Whole-body Energy Homeostasis in Mice [J]. *J Biol Chem*,2013 Feb 19. [Epub ahead of print].
- [26] Chen W, Hoo RL, Konishi M, et al. Growth hormone induces hepatic production of fibroblast growth factor 21 through a mechanism dependent on lipolysis in adipocytes[J]. *J Biol Chem*,2011,286(40):34559-34566.
- [27] Yu H, Xia F, Lam KS, et al. Circadian rhythm of circulating fibroblast growth factor 21 is related to diurnal changes in fatty acids in humans[J]. *Clin Chem*,2011, 57(5):691-700.
- [28] 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, 582(12):1725-1730.
- [29] 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*,2009,58(1):250-259.
- [30] Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97(1):E54-E58.
- [31] 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.
- [32] Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, et al. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance[J]. *Diabetes Care*,2009,32(8):1542-1546.
- [33] Yang M, Dong J, Liu H, et al. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*,2011, 6(10):e26359.
- [34] 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):e15534.
- [35] Reinehr T, Woelfle J, Wunsch R, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and its relation to obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver in children: a longitudinal analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97(6):2143-2150.
- [36] Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man [J]. *Cell Metab*,2008,8(2):169-174.
- [37] Lee Y, Lim S, Hong ES, et al. Serum FGF21 Concentration is Associated with Hypertriglyceridemia, Hyperinsulinemia and Pericardial Fat Accumulation, Independently of Obesity, but Not with Current Coronary Artery Status [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2012 Dec 19. doi:10.1111/cen.12134.
- [38] Li H, Dong K, Fang Q, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: A 3-year prospective study in China [J]. *J Hepatol*,2013,58(3):557-563.
- [39] Mu J, Pinkstaff J, Li Z, et al. FGF21 analogs of sustained action enabled by orthogonal biosynthesis demonstrate enhanced antidiabetic pharmacology in rodents [J]. *Diabetes*,2012,61(2):505-512.
- [40] Wei W, Dutchak PA, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2012,109(8):3143-3148.