

综述

成纤维细胞生长因子 21: 从生理作用到临床研究*

付坤综述, 柳景华审校

摘要 成纤维细胞生长因子 21(FGF21) 是 FGF 家族中的新成员。目前研究显示, FGF21 是一个新的糖脂代谢调节因子, 有望成为治疗糖尿病等代谢性疾病的新药。FGF21 能改善胰岛功能, 促进葡萄糖的吸收, 减少脂肪的堆积。FGF21 是 FGFs 家族中没有促有丝分裂的基因, 并且有明显的组织特异性, 从而大大降低了临床应用的风险。随着代谢性疾病人群的增多, FGF 已成为国际上的研究热点。本文描述 FGF21 的功能及研究进展。

关键词 FGF21; 糖脂代谢; 游离脂肪酸; 胰岛素抵抗

1 成纤维细胞生长因子 21 的结构

成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor, FGF21) 是最新被发现的一个 FGFs 成员, 属于 FGF19 亚族。所有旁分泌 FGFs 分子, 调节生物应答是通过黏附和激活细胞表面酪氨酸激酶受体。肝素或者类肝素硫酸盐作为辅因子^[1]是区分内分泌 FGFs 与自分泌和旁分泌 FGFs 的关键。研究人员推测 FGF19 亚族不与硫酸肝素牢固结合, 使得这些生长因子避免了被其生成组织的硫酸肝素滞留, 从而具有了内分泌信号传递功能。FGF21 主要在肝脏表达, 在骨骼肌、胰腺 β 细胞和脂肪组织也有表达。柳景华等^[2]研究表明心肌细胞与心脏微血管内皮细胞中 FGF21 基因有表达。人源 FGF21 基因位于 19 号染色体。FGF21 其 N 端区域和 C 端区域发挥着不同的生物学功能, 即 N 端氨基酸参与 FGF 受体的相互作用, C 端氨基酸则与 β -Klotho 蛋白的相互作用^[3], β -Klotho 是 FGF21 调节血糖和脂质代谢所必须。FGF21 通过 β -Klotho 作为一个锚定去激活 FGFR 介导的信号通路, 完成相应的特异性功能。Smith 等^[4]应用 Avimer 蛋白代替 FGF21 的 C 端和 β -Klotho 结合区域。这种替换与野生型 FGF21 功能没有区别。这项研究对改造 FGF21 亲和力等具有相当意义。现在的研究已经阐明对于 FGF21, FGFR1c 是一个优先受体。

2 成纤维细胞生长因子 21 的生物学作用

在肝脏中 FGF21 调节糖脂代谢受到过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptors α , PPAR α) 调节, 通过 PPAR α 配体可以刺激 FGF21 表达。而在脂肪细胞中, FGF21 受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR γ) 调节。

2.1 循环中的成纤维细胞生长因子 21

FGF21 在多种组织培养和动物模型中具有潜在的生物学作用。FGF21 在鼠类肝脏的表达可以通过禁食诱导, 需要通过 PPAR α 介导。在肝脏中 FGF21 诱导糖异生、脂肪酸氧化和生酮, 但不刺激糖原分解。在禁食早期 FGF21 不

发挥突出的作用, 如果延长禁食和饥饿状态时 FGF21 刺激生酮和糖异生。实际上, 在禁食 72 小时中血浆 FGF21 没有升高, 但在人体研究中, 在饥饿 7 天后 FGF21 会升高。给予 PPAR α 激动剂可使血浆 FGF21 水平升高 30%。Li 等^[5]研究发现在小鼠中维甲酸受体 β (retinoic acid receptor beta, RAR β) 刺激 FGF21 在肝脏中的表达, 并提高脂肪酸氧化和能量代谢。这些表明 FGF21 有望成为治疗 2 型糖尿病和代谢性疾病的药物。FGF21 降低肝脏甘油三酯水平与肝脏脂肪基因表达下降相关^[6]。普通剂量 FGF21 不能激活信号通路, 大剂量 FGF21 才能激活信号通路。

2.2 成纤维细胞生长因子 21 在脂肪组织中对糖脂代谢的作用

FGF21 在脂肪组织受到 PPAR γ 激动剂所诱导, 这些激动剂包括一些脂肪酸和胰岛素增敏剂 (噻唑啉二酮类如罗格列酮和吡格列酮)。Kharitonov 等研究表明 FGF21 是通过增加 3T3-L1 细胞和人前脂肪细胞中葡萄糖载体 -1 (GLUT-1) 的表达来增加非胰岛素依赖的葡萄糖摄取的。与胰岛素介导的快速利用葡萄糖不同, FGF21 葡萄糖摄取方面的效应可持续几个小时。FGF21 对葡萄糖摄取的作用是非胰岛素依赖性的, 而且与胰岛素共同作用时可以增加摄取葡萄糖的效应。在肥胖小鼠同时给予 FGF21 和胰岛素, 降血糖幅度比单用胰岛素更大, 这表明胰岛素和 FGF21 之间存在叠加作用。FGF21 也能提高甘油三酯在脂肪细胞中的分解。在脂肪细胞中, FGF21 与 PPAR γ 形成一个闭合环, 通过自分泌方式去放大 PPAR γ 激活作用^[7]。脂肪组织合成的 FGF21 以自分泌的方式发挥功能, 不释放至血液中发挥内分泌作用, 所以血浆中的 FGF21 水平保持不变。

2.3 成纤维细胞生长因子 21 在肝脏中对糖脂代谢的作用

肝脏来源的 FGF21 可以分泌至血液中, 从而升高血浆中的 FGF21 水平而发挥全身作用, FGF21 能被游离脂肪 (free fatty acids, FFAs)、禁食和在进食后的碳水化合物所诱导。除此以外, 葡萄糖也通过碳水化合物反应元件

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81070227); 北京市教育委员会科技计划面上项目 (km201110025019)

作者单位: 100029 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所 心内科 28 病房

作者简介: 付坤 主治医师 硕士 主要从事冠心病介入治疗 Email: fukun0624@sina.cn 通讯作者: 柳景华 Email: liujinghua@vip.sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 04-0309-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.04.019

结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)激活诱导 FGF21 基因在肝脏的表达^[8]。FGF21 基因有 PPAR α 反应元件,在禁食期间,FGF21 在肝脏表达受到 PPAR α 控制。PPAR α 、脂肪酸可以作为内源性的信号配体发挥作用。FGF21 在禁食时提高脂肪酸氧化,转而生酮体。丁酸钠是 FGF21 基因表达的一个新的诱导剂,可以在小鼠肝脏中通过抑制组蛋白脱乙酰基酶 3(histone deacetylase 3, HDAC3)发挥作用。HDAC3 通过从 PPAR α 的编码基因移除乙酰基,抑制 PPAR α 的表达。HDAC3 活性受到抑制,使 PPAR α 恢复表达,从而使 FGF21 基因的转录增加^[9]。其他还有对 FGF21 基因表达有激活作用如在禁食时激活转录因子 4(transcription factor 4, TF4)^[10]。在小鼠糖生诱导中,可以诱导过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1, PGC-1 α) 在肝脏中的转录。Arafat 等^[11]研究表明,胰高血糖素升高血浆中的 FGF21 不依赖于内源性胰岛素水平。FGF21 参与胰高血糖素诱导的脂肪分解,也促进糖原分解。乳糜颗粒和极低密度脂蛋白颗粒水平是进食后 FGF21 浓度的很好的预测指标,比禁食或者饮食后使用血浆 FFA 预测更有价值^[12]。

2.4 成纤维细胞生长因子 21 在生长中的作用

在哺乳动物中,减少热量的摄入会导致骨骼发育减慢和对生长激素(growth hormone, GH)不敏感,但潜在的分子机制没有完全阐明。在 FGF21 转基因小鼠中,循环中的胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)浓度大约减少 50%。信号转导蛋白和转录激活物 5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5),一个在 GH 应答中主要的 IGF-1 转录调节子,在 FGF21 转基因鼠的表达比野生型少 40%~50%。生长滞后不能归因于生长激素浓度的减少,因为基础生长激素浓度仅轻度升高。这些数据表明 FGF21 导致的“生长激素抵抗”是机体通过抑制生长来作为适应饥饿的反应。FGF21 抑制生长激素诱导的 STAT5 信号,而生长激素通过 STAT5 直接刺激 FGF21 基因在肝脏的转录,至少是部分^[13]。但 FGF21 敲除小鼠与同窝野生小鼠比较,表现为更大胫骨和体重。在饮食受限后,每天注射合成的人 FGF21 可以抑制这些不同^[14]。在人体中 FGF21 对生长激素激活作用仍然在研究。

研究表明,在人体中也发现,寒冷环境中 FGF21 能增加产热和脂肪分解。FGF21 能够通过血脑屏障,FGF21 在中枢神经系统中的作用和食物摄入及能量消耗调节相关。

3 成纤维细胞生长因子 21 在病理状态中的作用

一些研究表明在人体中循环 FGF21 水平不能通过短期的禁食、生酮饮食或者因神经性厌食而升高,认为这里可能存在不同于啮齿动物和其他哺乳动物的 FGF21 调节。有代谢综合征的患者,体力活动和 FGF21 密切相关。这个相关性在年轻妇女参加 2 周的体育活动后也被证实,和基础水平比较,FGF21 明显升高。FGF21 的全身效应很复杂。在生理浓度 FGF21 能增加对营养的摄取。FGF21 在调节进食和禁食通路中起非常重要作用,如甘油三酯的合成。在进食后,葡萄糖和脂肪酸被转化成甘油三酯,而禁食期间大多数游离脂肪酸又被重新酯化成甘油三酯。这也解释

为什么 FGF21 被报道刺激或者抑制脂肪水解。Holland 等^[15]研究 FGF21 能刺激脂联素分泌,更为重要的是,脂联素敲除小鼠能抵消 FGF21 的代谢方面的作用。

3.1 成纤维细胞生长因子 21 与肥胖和胰岛素抵抗

胰岛素抵抗使脂肪细胞膜上胰岛素受体敏感性下降,细胞内糖代谢的能力下降,脂肪分解代谢抑制减弱^[16]。Fisher 等^[17]研究表明肥胖和胰岛素抵抗导致 FGF21 抵抗在人群中发生。Hale 等^[18]发现 FGF21 血浆浓度在饮食诱导的肥胖小鼠和糖尿病小鼠中升高 8~16 倍,同时 β -Klotho、FGFR-1c 和 FGFR-2c 在这两种小鼠的白色脂肪组织中明显下调,但是内源性升高的 FGF21 水平低于 rhFGF21 治疗浓度的 50%,所以作者认为在胰岛素抵抗和肥胖模型小鼠中,没有证据表明存在明显的 FGF21 抵抗。肝脏来源的 FGF21 表达升高可能是局部代谢变化的结果。FGF21 水平升高的生理、病理状态中也有游离脂肪酸和葡萄糖的升高。因此 FGF21 升高的可能机制,尤其在病理条件,是为了提高 FFA 的氧化和葡萄糖利用来抵消其在体内组织的糖脂毒性。这点需要进一步的研究。

在动物模型中,超重和糖尿病与 FGF21 表达下降有关。许多研究表明 FGF21 水平在肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中普遍升高,在脂肪肝和高甘油三酯血症也是一样。高 FGF21 水平常和疾病严重程度有相关性。在 OB 小鼠中肝脏 FGF21 信使核糖核酸(mRNA)水平升高 12 倍。从这些研究中就有人提出 FGF21 抵抗的概念,这和高瘦素血症和高胰岛素血症类似。然而胰岛素抵抗小鼠的详细研究没有显示明显的 FGF21 抵抗,在小鼠中 FGF21 对代谢负荷的反应比在人体中明显,这说明存在明显的种属差异。同时这也受到很多激素影响,比如甲状腺激素刺激肝脏 FGF21 mRNA 表达和升高 FGF21 血浆水平,然而这点在人类中没观察到。

3.2 成纤维细胞生长因子 21 与其他疾病

肾功能不全可出现 FGF21 水平升高,这与肾小球滤过率呈负相关^[19]。脉冲式分泌。Planavila 等^[20]研究,FGF21 基因敲除小鼠中,心脏体积扩大,表现为心脏重量增加,心肌肥厚和心功能不全,而给予 FGF21 后能逆转这种变化。目前越来越多的人关注 FGF21 在碳水化合物和脂质代谢的作用。已经有报道其在胰腺炎和败血症中的保护作用,但在人类中这样治疗的相关性尚未明确^[21]。

4 成纤维细胞生长因子 21 临床应用

代谢综合征和 2 型糖尿病的发病率在全球范围逐渐增多。Bobbert 等^[22]对 440 名高加索人平均随访 5 年的研究发现,FGF21 可以作为代谢综合征和 2 型糖尿病的独立预测因子。Lenart-Lipinska 等^[23]对 87 例糖尿病患者进行 2 年的随访发现,FGF21 对 2 型糖尿病患者的心血管事件有预测价值。Li 等^[24]对 808 名中国人进行前瞻性的研究表明,FGF21 浓度是非酒精性脂肪肝的一个独立预测因子,这对早期诊断和干预非酒精性脂肪肝具有价值。Tan 等^[25]研究发现,在妊娠期糖尿病妇女中,血浆 FGF21 水平高于对照组,但和对照组比较,脑脊液中的 FGF21 水平没有明显差异。有趣的是,妊娠期糖尿病妇女脑脊液 FGF21 水平与血浆 FGF21 水平的比值明显降低。Lee 等^[26]研究表明,在甲状腺功能低下的患者中,FGF21 血浆浓度明显

下降。关于 FGF21 在人类中的治疗试验还是很有限, 由于循环中蛋白的半衰期短, 使维持足够高的治疗浓度以达到预期效果很困难, 这需要我们研究一些在血液循环中具有更长半衰期的活性分子^[27]。通过其他方式也可能成功, 如设计抗体使 FGFRs 活性延长^[28]。Smith 等^[29]通过新型抗 FGFR1c/ β -Klotho 双重特异性蛋白, 能模拟 FGF21 的作用。

5 小结

随着代谢综合征患者的逐年增多, 对于其相关药物的开发越来越受到重视。随着 FGF21 在动物实验及临床研究的深入, 如改善 β 细胞功能和存活的作用, 使其有望成为替代胰岛素治疗糖尿病的新药。但动物实验及临床实验中亦有相矛盾之处, 这需要今后进一步的研究。血浆 FGF21 水平的升高可能表明 FGF21 抵抗或者对糖脂毒性的代偿作用, 提示需要超生理剂量的 FGF21 去发挥其生物学作用。另外 FGF21 在代谢性疾病等血浆水平的升高, 使其能否成为相关疾病早期诊断和评估的分子标记物, 这也是需要进一步研究的方向。

参考文献

- [1] Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease. *J Biochem*, 2011, 149: 121–130.
- [2] 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. *心脑血管病杂志*, 2009, 28: 415–418.
- [3] Micanovic R, Raches DW, Dunbar JD, et al. Different roles of N- and C- termini in the functional activity of FGF21. *J Cell Physiol*, 2009, 219: 227–234.
- [4] Smith R, Duguay A, Weiszmann J, et al. A novel approach to improve the function of FGF21. *Bio Drugs*, 2013, 27: 159–166.
- [5] Li Y, Wong K, Walsh K, et al. Retinoic acid receptor beta stimulates hepatic induction of fibroblast growth factor 21 to promote fatty acid oxidation and control whole-body energy homeostasis in mice. *J Biol Chem*, 2013, 288: 10490–10504.
- [6] 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. *Diabetes*, 2009, 58: 250–259.
- [7] Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARGamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*, 2012, 148: 556–567.
- [8] Uebanso T, Taketani Y, Yamamoto H, et al. Paradoxical regulation of human FGF21 by both fasting and feeding signals: is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One*, 2011, 6: e22976.
- [9] Li H, Gao Z, Zhang J, et al. Sodium butyrate stimulates expression of fibroblast growth factor 21 in liver by inhibition of histone deacetylase 3. *Diabetes*, 2012, 61: 797–806.
- [10] De Sousa-Coelho AL, Marrero PF, Haro D. Activating transcription factor 4-dependent induction of FGF21 during amino acid deprivation. *Biochem J*, 2012, 443: 165–171.
- [11] Arafat AM, Kaczmarek P, Skrzypski M, et al. Glucagon increases circulating fibroblast growth factor 21 independently of endogenous insulin levels: a novel mechanism of glucagon-stimulated lipolysis? *Diabetologia*, 2013, 56: 588–597.
- [12] Matikainen N, Taskinen MR, Stenbäck S, et al. Decrease in

- circulating fibroblast growth factor 21 after an oral fat load is related to postprandial triglyceride-rich lipoproteins and liver fat. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166: 487–492.
- [13] Yu J, Zhao L, Wang A, et al. Growth hormone stimulates transcription of the fibroblast growth factor 21 gene in the liver through the signal transducer and activator of transcription 5. *Endocrinology*, 2012, 153: 750–758.
- [14] Kubicky RA, Wu S, Kharitonov A, et al. Role of fibroblast growth factor 21 (FGF21) in undernutrition-related attenuation of growth in mice. *Endocrinology*, 2012, 153: 2287–2295.
- [15] Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21–adiponectin–ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab*, 2013, 17: 790–797.
- [16] 郑崢, 赵冬. 代谢综合征 (1) 代谢综合征的研究进展 (续前). *中国循环杂志*, 2011, 26: 87–88.
- [17] Fisher FM, Chui PC, Antonellis PJ, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)–resistant state. *Diabetes*, 2010, 59: 2781–2789.
- [18] Hale C, Chen MM, Stanislaus S, et al. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance. *Endocrinology*, 2012, 153: 69–80.
- [19] Stein S, Bachmann A, Lossner U, et al. Serum levels of the adipokine FGF21 depend on renal function. *Diabetes Care*, 2009, 32: 126–128.
- [20] Planavila A, Redondo I, Hondares E, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*, 2013, 4: 2019.
- [21] Adams AC, Coskun T, Rovira AR, et al. Fundamentals of FGF19 & FGF21 action in vitro and in vivo. *PLoS One*, 2012, 7: e38438.
- [22] Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. *Diabetes Care*, 2013, 36: 145–149.
- [23] Lenart-Lipinska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101: 194–200.
- [24] 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 Hepatol*, 2013, 58: 557–563.
- [25] Tan BK, Sivakumar K, Bari MF, et al. Lower Cerebrospinal Fluid/Plasma Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Ratios and Placental FGF21 Production in Gestational Diabetes. *PLoS One*, 2013, 8: e65254.
- [26] Lee Y, Park YJ, Ahn HY, et al. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocr J*, 2013, 60: 977–983.
- [27] Veniant MM, Komorowski R, Chen P, et al. Long-acting FGF21 has enhanced efficacy in diet-induced obese mice and in obese rhesus monkeys. *Endocrinology*, 2012, 153: 4192–4203.
- [28] Wu AL, Kolumam G, Stawicki S, et al. Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. *Sci Transl Med*, 2011, 3: 113 ra 126.
- [29] Smith R, Duguay A, Bakker A, et al. FGF21 can be mimicked in vitro and in vivo by a novel anti-FGFR1c/ β -Klotho bispecific protein. *PLoS One*, 2013, 8: e61432.

(收稿日期: 2013–09–27)

(编辑: 漆利萍)