

成纤维细胞生长因子21在脓毒症中的研究进展

胡元慧, 李欢, 汤冬玲, 张平安*

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

摘要: 脓毒症是由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是危重病人死亡的重要原因。脓毒症的发生和预后常受病理性代谢紊乱的影响。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是FGF家族中的一种多肽激素, 是调节糖脂代谢的关键因子, 可在炎症和脓毒症中发挥重要作用。本文通过对FGF21的生物学特性、在脓毒症发病机制中的作用以及FGF21与脓毒症的临床关系进行综述, 为FGF21在脓毒症诊治与预后的转化中的应用提供依据。

关键词: 脓毒症; 成纤维细胞生长因子21; 诊治; 预后

Research progress of fibroblast growth factor 21 in sepsis

HU Yuanhui, LI Huan, TANG Dongling, ZHANG Ping'an*

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's unbalanced response to infection, and it often causes death of critically ill patients. The occurrence and prognosis of sepsis are often affected by pathological metabolic disorders. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a polypeptide hormone in the FGF family. It is a key factor regulating glucose and lipid metabolism and can play an important role in inflammation and sepsis. This paper reviews the biological characteristics of FGF21, the role of FGF21 in the pathogenesis of sepsis, and the clinical relationship between FGF21 and sepsis, and provides a basis for the transformation and application of FGF21 in the diagnosis, treatment and prognosis of sepsis.

Key Words: sepsis; FGF21; diagnosis and treatment; prognosis

脓毒症是由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1], 每年在全世界造成600多万人死亡, 是医院治疗费用最高的疾病之一^[2]。脓毒症发生时, 机体处于高代谢状态为免疫反应供能, 抵抗病原体入侵。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)主要由肝脏和脂肪组织分泌, 是一种调节全身代谢稳态的激素^[3]。研究表明, FGF21可在脓毒症的发展中发挥重要作用。在体内外实验模型中, FGF21可减轻氧化应激和炎症反应^[4]。FGF21是一种正性的急性时

相蛋白, 保护动物免受脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和脓毒症的毒性影响^[5]。目前对脓毒症期间代谢的各个方面发生改变的研究甚少。机体在感染中存活的能力由抗病性(协助病原体清除)和疾病耐受性(生物体限制由感染引起的组织损伤和器官功能障碍的能力)所组成^[6]。研究参与疾病耐受机制的代谢途径可发现潜在的治疗靶点, 以限制器官损伤和提高脓毒症患者的生存率。基于上述原因, 本文对FGF21在脓毒症中的研究进展进行综述, 为脓毒症的诊治与预后提供理论基础。

收稿日期: 2021-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773444)

第一作者: E-mail: wonderamazing@163.com

*通信作者: E-mail: zhangpingan927@163.com

1 FGF21的结构与生物学特性

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族由22个多功能的信号分子组成, 可根据遗传和功能相似性分为各种亚家族。FGF21与FGF15/19、FGF23是内分泌FGF家族成员^[7]。*Fgf21*基因最初由Nishimura等^[8]通过RT-PCR在小鼠胚胎中鉴定出。*FGF21*基因位于人类19号染色体上, 由3个外显子编码的209个氨基酸(pre-FGF21)组成。切割N端28个氨基酸的信号肽后为180~182个(具体取决于物种)氨基酸的分泌型FGF21^[9]。FGF21通过其氨基端和羧基端分别与由一种FGF受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)亚型和必需的辅受体 β -klotho组成的受体复合物结合, 发挥其基因多效性。FGFRs属于受体酪氨酸激酶家族, 包括四种亚型, 它们在配体特异性和组织分布上有所不同。在 β -klotho存在的情况下, FGF21与FGFR1具有高亲和力, 但也可以通过与FGFR2和FGFR3低亲和力结合激发下游信号通路^[10]。FGF21与FGFR1- β -klotho复合物的结合触发FGFR1的自身磷酸化、激活下游丝裂原活化蛋白激酶信号级联反应以及细胞外信号调节激酶1/2磷酸化。由于酶降解和/或肾脏清除, FGF21在血清中的半衰期非常短。有研究还发现了一种丝氨酸蛋白酶——成纤维细胞活化蛋白 α , 可裂解和灭活FGF21^[11]。

FGF21在肝脏的表达受多种蛋白质调控, 如糖皮质激素受体、环磷酸腺苷响应元件结合蛋白H、碳水化合物反应元件结合蛋白、过氧化物酶体激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α)和法尼醇X受体与肝X受体^[12,13]。而FGF21的转录在肝外组织, 如白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和骨骼肌中由不同的转录因子调节。WAT中, PPAR γ 激活会导致FGF21表达增加。FGF21还可充当自分泌或内分泌因子以改善胰岛素的作用。FGF21的转录在BAT中受激活转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)调节, 而在骨骼肌中受ATF4和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路调控。另有研究显示, 体内外FGF21的表达依赖内质网应激蛋白激酶R样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)/真核起始因子2 α (eukaryotic translation factor 2 α , eIF2 α)/ATF4通路^[14]。在发生

脓毒症、胰腺炎和全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)等炎症反应的患者体内会出现血清FGF21水平升高^[15]。

2 FGF21在脓毒症发病机制中的作用

脓毒症是目前重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者发病和死亡的主要原因之一。氧化应激与炎症反应参与了脓毒症中有害途径的激活, 最终导致器官功能障碍和死亡。脓毒症的氧化还原级联反应包括活性氧直接导致细胞损伤、基因表达的激活导致炎症和氧化应激的放大和线粒体功能的损害。一旦病原体的刺激在机体内建立起促炎和促氧化途径, 就会出现不依赖病原激活、不利的氧化还原反应循环, 导致与氧化应激相关的细胞损伤。在脓毒症病理机制中, 抗氧化作用常视为对病原入侵的适应性应答。而脓毒症机体内氧化还原失衡时, 通常氧化反应较强, 从而导致氧化应激损伤标志物上升, 因此, 其有望作为脓毒症疾病诊断的辅助标志物^[16]。

2.1 FGF21与氧化应激和线粒体损伤

细胞代谢伴随着活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 这些代谢产物包括 $O_2^{\cdot-}$ 、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、羟自由基($\cdot OH$)和氧自由基(RO)。ROS主要是机体炎症和/或线粒体功能障碍时, 免疫细胞在应对感染、损伤和氧气代谢时产生的。ROS的增加引起血浆和组织抗氧化酶活性增加, 如过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, Cat)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)对抗氧化损伤。有研究报导, 当这些抗氧化功能不能中和脓毒症期间产生的过量ROS时, 氧化物质的增加导致不饱和脂肪酸形成高反应性环氧化物、折叠错误或损坏的蛋白质积累和蛋白质加合物形成, 进而导致内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激^[17]。正常细胞通过自噬降解受损的蛋白质, 但持续堆积的脂毒性、氧化应激和ER应激最终引发细胞凋亡。

氧化应激诱导FGF21的表达和分泌。在脓毒症小鼠模型以及脓毒症和SIRS患者中发现FGF21水平升高; 在不同的ER应激条件下, 如二硫苏糖醇处理大鼠后ER氧化还原状态的改变或毒胡萝卜内

酯扰乱ER钙稳态时, PERK/eIF2 α /ATF4通路也能激活*Fgf21*的转录^[18]。在小鼠中, *Fgf21*的表达需要肌醇需求激酶1/调控X盒结合蛋白信号。在不同类型的细胞应激(包括内质网应激、线粒体应激和氧化应激)条件下, p53、信号转导、活化转录因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)和转录共激活因子PGC-1 α 上调FGF21的表达, 已经发现p53和STAT3表达的增加通过调节FGF21表达促进肝损伤^[19]。溶酶体或自噬功能障碍触发的蛋白质稳态的失衡、氧化还原稳态的失衡、ER应激和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)都会导致FGF21分泌增多。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)的水平与FGF21的表达呈正相关, 雷帕霉素通过结合mTORC1阻断其下游信号通路从而降低FGF21的表达^[20]。

FGF21作为一种应激因子参与综合应激反应。FGF21也是一种旁分泌或自分泌激素, 既能诱导蛋白质内稳态的恢复, 如增强依赖转录因子EB的溶酶体生物合成, 使受损蛋白质进行更新, 又能通过负反馈抑制ATF4/CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白介导的促脂肪变性和促凋亡通路的慢性激活^[18]。FGF21激活多种保护细胞的通路, 抑制促细胞死亡通路。在野生型小鼠中, 用重组蛋白FGF21处理后增加了典型氧化应激分子的表达, 如SOD2、Cat、GPX1、沉默信息调节因子2同源蛋白1和人类叉头框O3。在多种组织中, FGF21模拟物会增加参与线粒体 β 氧化脂肪酸的基因表达^[18], 具有抑制ER应激的作用。当肝细胞的氧化水平超过抗氧化能力时会发生氧化应激而造成DNA损伤, 进而通过细胞凋亡或坏死导致细胞死亡而引起肝脏炎症。FGF21通过减少ROS、促炎因子核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)的产生和减少细胞凋亡来降低氧化应激水平^[21]。另有研究发现, FGF21可激活脂肪细胞和肝细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶, 从而防止肝细胞凋亡^[22]。此外, FGF21在心脏中激活核因子2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)通路增加抗氧化蛋白的表达, 保护细胞免受LPS诱导的炎症和氧化损伤; 在神经系统中, FGF21的细胞保护作用也很明显, *Fgf21*可以保持小鼠的认知功

能、减轻神经刺激和神经元氧化应激^[23]。Yu等^[24]研究表明, FGF21还能显著抑制ROS的产生和氧化应激水平升高, 抑制丙二醛水平升高和细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的消耗, 并恢复因LPS刺激的RAW264.7巨噬细胞中降低的抗氧化酶SOD和GPX活性。

在临床疾病模型中, 线粒体功能障碍导致的氧化应激会诱导FGF21的表达, FGF21在线粒体氧化磷酸化系统组分突变患者的血液循环和骨骼肌中水平升高^[19]。脓毒症中的线粒体功能障碍通过多种机制发生, 包括可逆抑制电子传递链复合物和细胞色素C氧化酶、氧化抑制线粒体脱氢酶和腺嘌呤核苷酸转运蛋白、细胞色素含量降低和呼吸解偶联^[25]。由于线粒体氧化磷酸化的部分解耦, 氧化应激也可导致线粒体损伤、组织呼吸能力降低、细胞内能量通货三磷酸腺苷的水平降低以及血乳酸水平升高, 而血乳酸被认为是脓毒症的重要预后指标^[26]。线粒体功能障碍和生物能衰竭被认为是脓毒症患者多器官功能障碍的重要病理生理机制, 早期的线粒体生物发生和抗氧化反应水平与患者的康复时间和、预后和生存有关。因此, FGF21可通过调节氧化应激和线粒体损伤来维持机体平衡。

2.2 FGF21与免疫反应

脓毒症的发病机制复杂, 涉及微生物感染与宿主之间的相互作用。机体迅速识别病原体并激活免疫细胞是控制感染的基础, 而机体炎症反应也是脓毒症病理生理变化的基础^[27]。免疫反应通常分为两个部分, 先天性免疫和适应性免疫。急性炎症反应主要与先天性免疫有关, 包括中性粒细胞和巨噬细胞。适应性免疫与免疫抑制和继发感染有关, 包括T细胞、B细胞和树突状细胞^[28]。免疫调节对于宿主防御感染和炎症非常重要, 过度的免疫反应有时会导致宿主组织损伤^[29]。

FGF21可作为一种保护性激素应对感染和炎症引起的代谢应激。Wang等^[30]研究发现, 注射LPS的小鼠体内循环*Fgf21*水平升高, 在脓毒症患者中也观察到类似的情况。FGF21通过增强Nrf2介导的抗氧化能力和抑制促炎因子的表达发挥抗炎作用。FGF21通过诱导Nrf2核转位, 抑制巨噬细胞表达促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis

factor α , TNF α)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ), 从而阻断NF- κ B的活化^[14,31,32]。Yu等^[24]研究表明, FGF21在LPS刺激的RAW264.7巨噬细胞中诱导血红素加氧酶-1表达, 并以剂量依赖的方式增加Nrf2的水平。相反, *Fgf21*的敲除增加了小鼠肝脏和血浆细胞因子的水平, 包括TNF α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1/趋化因子配体2(CC chemokine ligand 2, CCL2)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α /CCL3和CD68的表达; FGF21表达减少会通过游离脂肪酸(free fat acid, FFA)介导的肝细胞Toll样4信号通路增加IL-17A的产生和肝细胞炎症^[33]。除了抑制促炎基因表达, FGF21在体内抑制免疫细胞的招募和活化。在肝脏炎症信号升高的小鼠中, 给予*Fgf21*类似物可降低NF- κ B和c-Jun N端激酶1/2的肝脏活化, 抑制TNF α 的表达和随之而来的巨噬细胞聚集。在小鼠肝组织中, *Fgf21*治疗增加了免疫抑制基因核因子 κ B激酶亚单位 ϵ 抑制剂的表达, 降低了促炎基因*IL-18*的表达。*Fgf21*减少小鼠血管内皮细胞NOD样受体蛋白3炎症小体的表达和激活, 不仅保护细胞而且通过抑制炎症反应和免疫细胞聚集进一步减少炎症损伤^[34]。有研究显示, *Fgf21*^{-/-}小鼠更容易因脓毒症死亡, 在诱导细菌炎症后立即用*Fgf21*治疗可延长其生存时间^[30]。FGF21类似物给药后的抗炎作用已被证明是通过抑制促炎性T辅助细胞17(helper T cell 17, Th17)中IL-17A的表达来介导的^[35]。腺病毒介导的*Fgf21*在小鼠体内长期过表达抑制肝脏和脂肪的炎症细胞浸润和活化。FGF21还通过促进脂联素从脂肪组织中释放, 间接抑制CD4⁺Th17细胞的招募和IL-17的分泌。*Fgf21*能显著抑制雨蛙素诱导的小鼠胰腺炎的免疫浸润和炎症基因表达, 减少小鼠胰腺导管腺癌的巨噬细胞浸润^[18]。Patel等^[12]研究发现, *Fgf21*激活小鼠的下丘脑-垂体-肾上腺轴, 血浆皮质酮的增加也有助于抗炎作用。Huen等^[6]发现, FGF21水平的增加可能是机体对细菌感染的适应性反应, 通过体温调节和对心血管功能的影响来延长机体生存时间, 可作为一种治疗细菌感染性脓毒症的方式。总之, FGF21的抗炎作用来源于对促炎信号的直接抑制、激活先天性和适应性具有抗炎作用的免疫细胞和减少免疫效应细胞的浸润, 以及间接抑制受损肝细胞释放的

促炎信号。由于炎症是脓毒症的核心组成和驱动因素, 基于FGF21的抗炎作用的治疗方法可在脓症患者体内发挥抗炎作用。

2.3 FGF21与代谢重编程

代谢重编程的一个重要特征是Warburg效应, 其不仅依赖糖酵解作为主要能量来源, 且在早期与线粒体功能障碍有关。在脓毒症期间, 正常氧浓度下免疫细胞的代谢平衡也会通过氧化磷酸化而转向有氧糖酵解, 产生过量的乳酸。乳酸是一种调节细胞因子和巨噬细胞极化的促炎代谢物, 其水平是脓毒症严重程度的标志。脓毒症期间发生的代谢变化反过来又进一步导致免疫细胞激活和炎症^[36]。代谢适应是细胞免疫功能的核心, 炎症反应中的早期代谢重编程对于确定细胞的急性反应、避免细胞死亡和确定恢复期间的表型至关重要, 代谢重编程使细胞能够同时发挥抵抗力与免疫耐受、抵御损伤、引导组织修复和促进器官恢复等功能^[37]。

FGF21在介导代谢应激的适应性反应中发挥重要作用。2005年, Kharitononkov等^[38]首次提出FGF21是一种潜在的抗糖尿病药物和新的代谢调节剂。FGF21是一种饥饿诱导蛋白, 其水平在人体禁食7 d后升高, 并在缺乏营养的后期调节能源物质的利用以适应新陈代谢^[39]。越来越多的证据表明, 脓毒症的代谢紊乱实际上是一种协同防御机制以保护组织和利于生存, 分泌因子FGF21的代谢重编程是疾病产生免疫耐受的关键部分^[30,40,41]。由于脓毒症与胰岛素抵抗有关, 而FGF21增加胰岛素敏感性, 有降低血糖和甘油三酯的作用^[42], 脓毒症期间代谢紊乱的代偿反应导致血浆FGF21水平升高。在急性期反应中, FGF21被报道调节酮体和FFA的水平, 以应对LPS并保护机体免受LPS和脓毒症的毒性作用。综上所述, FGF21可在脓毒症代谢重编程中发挥重要作用。

3 FGF21在脓毒症临床的应用价值

临床研究发现, 脓毒症中FGF21水平增加^[43], 可被用作脓毒症的早期生物诊断标志物, 而在临床应用之前, 这种蛋白质需要经过更大规模的严格验证^[44]。序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)可量化识别感染引

起的器官功能障碍^[1]。在脓毒症早期,促炎和抗炎反应都被激活。脓毒症的病理生理机制与组织缺氧、氧化应激和炎症有关,这些炎症反应严重程度可由一些生物标志物的水平反映,如IL-6、TNF- α 、降钙素原(procalcitonin, PCT)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的水平。目前促炎因子对脓毒症预后价值有限,抗炎因子的预后价值研究甚少^[45]。

FGF21的抗炎和抗氧化功能表明,它可反映炎症的严重程度并预测脓毒症患者的预后。Gariani等^[46]证实,与健康人相比,脓症患者血浆FGF21水平升高,而FGF21水平降低与症状改善相关。Li等^[43]前瞻性纳入国内120例脓毒症病例患者,在重症监护病房入院后24 h内检测发现,与存活组相比,死亡组的FGF21水平明显更高。FGF21水平与CRP水平呈正相关,也与多种炎症相关的生物标志物IL-6、IL-10、TNF- α 、PCT、CRP呈正相关。ROC曲线显示,重症监护病房入院后24 h内测定的FGF21水平预测28 d死亡率的敏感性为81.3%,特异性为89.8%。FGF21水平<3200 pg/ml患者组的存活率明显高于FGF21水平>3200 pg/ml的患者组^[43]。因此,FGF21可作为脓毒症的预后生物标志物。

另有FGF21联合其他指标对评估脓毒症预后价值进行的研究。Li等^[47]将120例脓症患者根据其在脓毒症初诊后28 d内的存活情况分为两组,死亡组患者血清FGF21浓度明显高于存活者组,与Li等^[43]的研究结果相同。Logistic回归分析显示,血清FGF21浓度是28 d死亡率的显著预测因子。以血清FGF21和SOFA评分及总和游离三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)浓度为变量的模型曲线下面积最大,即预测患者28 d死亡率的能力最强^[47]。此外,有人在脓毒症并发ARDS的一个前瞻性队列研究中评估了FGF21血清水平的变化,预测了患有脓毒症和ARDS的ICU患者的28 d死亡率^[48]。与单纯脓毒症组相比,脓毒症+ARDS组的基线SOFA评分和血清细胞因子及其他生物标志物水平更高;血清FGF21水平在脓毒症+ARDS组中比单纯脓毒症组几乎高出两倍。脓毒症+ARDS组中死亡组的FGF21水平几乎是存活组的四倍。死亡组血清FGF21水平从基线持续升高至休克和死亡高峰,而

存活组则持续降低^[48]。因此,动态监测血清FGF21水平也可有效判断脓毒患者的预后。

4 总结

FGF21因在脓毒症中具有重要作用而受到极大的关注。FGF21在脓毒症氧化应激和线粒体损伤、免疫反应和代谢重编程等方面发挥着复杂的调控作用,目前对其研究有限。FGF21有望成为诊断脓毒症的生物标志物与治疗药物。临床或实验室应进一步扩大样本量并联合其他指标来探索FGF21作为脓毒症生物标志物的潜力。而且FGF21水平的增加可能是机体对细菌感染的适应性反应,且其水平的升高可延长机体生存时间,可作为一种治疗细菌感染性脓毒症的手段。因此,作为脓毒症一个有前景的治疗靶点,对FGF21的动态表达和作用机制的研究亟待进行。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810
- [2] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272
- [3] Huang Z, Xu A, Cheung BMY. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4): 28
- [4] Li S, Guo X, Zhang T, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates high glucose-induced fibrogenesis in mesangial cells through inhibiting STAT5 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 695-704
- [5] Feingold KR, Grunfeld C, Heuer JG, et al. FGF21 is increased by inflammatory stimuli and protects leptin-deficient ob/ob mice from the toxicity of sepsis. *Endocrinology*, 2012, 153(6): 2689-2700
- [6] Soares MP, Gozzelino R, Weis S, et al. Tissue damage control in disease tolerance. *Trends Immunol*, 2014, 35(10): 483-494
- [7] Tezze C, Romanello V, Sandri M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease. *Front Physiol*, 2019, 10: 419
- [8] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(1): 203-206
- [9] Suassuna PGA, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H, et al.

- Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2019, 32(3): 365-377
- [10] Minard AY, Tan SX, Yang P, et al. mTORC1 is a major regulatory node in the FGF21 signaling network in adipocytes. *Cell Rep*, 2016, 17(1): 29-36
- [11] Zhen EY, Jin Z, Ackermann BL, et al. Circulating FGF21 proteolytic processing mediated by fibroblast activation protein. *Biochem J*, 2016, 473(5): 605-614
- [12] Patel R, Bookout AL, Magomedova L, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(2): 213-223
- [13] Lee CH, Woo YC, Chow WS, et al. Role of circulating fibroblast growth factor 21 measurement in primary prevention of coronary heart disease among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005344
- [14] Kim SH, Kim KH, Kim HK, et al. Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress. *Diabetologia*, 2015, 58(4): 809-818
- [15] Keuper M, Häring HU, Staiger H. Circulating FGF21 levels in human health and metabolic disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(11): 752-770
- [16] Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1-14
- [17] Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(7): 411-428
- [18] Tillman EJ, Rolph T. FGF21: an emerging therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis and related metabolic diseases. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 601290
- [19] Zhang F, Yu L, Lin X, et al. Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(10): 1400-1413
- [20] Lee HY, Nga HT, Tian J, et al. Mitochondrial metabolic signatures in hepatocellular carcinoma. *Cells*, 2021, 10(8): 1901
- [21] Jeanson Y, Ribas F, Galinier A, et al. Lactate induces FGF21 expression in adipocytes through a p38-MAPK pathway. *Biochem J*, 2016, 473(6): 685-692
- [22] Strzys P. AMPK against NASH. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 181
- [23] Kang K, Xu P, Wang M, et al. FGF21 attenuates neurodegeneration through modulating neuroinflammation and oxidant-stress. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110439
- [24] Yu Y, He J, Li S, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 144-152
- [25] Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock*, 2013, 39(S1): 10-16
- [26] Jasso-Contreras G, González-Velázquez F, Bello-Aguilar L, et al. Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(3): 316-321
- [27] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420
- [28] Bhan C, Dipankar P, Chakraborty P, et al. Role of cellular events in the pathophysiology of sepsis. *Inflamm Res*, 2016, 65(11): 853-868
- [29] Yasunaga M. Antibody therapeutics and immunoregulation in cancer and autoimmune disease. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 1-12
- [30] Wang A, Huen SC, Luan HH, et al. Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation. *Cell*, 2016, 166(6): 1512-1525.e12
- [31] Yu Y, Li S, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 74-82
- [32] Wang X, Zhu L, Hu J, et al. FGF21 attenuated LPS-induced depressive-like behavior via inhibiting the inflammatory pathway. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 154
- [33] Liu Y, Zhao C, Xiao J, et al. Fibroblast growth factor 21 deficiency exacerbates chronic alcohol-induced hepatic steatosis and injury. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31026
- [34] Zeng Z, Zheng Q, Chen J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112108
- [35] Bao L, Yin J, Gao W, et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3379-3393
- [36] Bakalov V, Reyes-Urbe L, Deshpande R, et al. Dichloroacetate-induced metabolic reprogramming improves lifespan in a drosophila model of surviving sepsis. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241122
- [37] Gómez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(3): 143-151
- [38] Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*, 2005, 115

- (6): 1627-1635
- [39] Fazeli PK, Lun M, Kim SM, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4601-4611
- [40] Rao S, Schieber AMP, O'Connor CP, et al. Pathogen-mediated inhibition of anorexia promotes host survival and transmission. *Cell*, 2017, 168(3): 503-516.e12
- [41] Weis S, Carlos AR, Moita MR, et al. Metabolic adaptation establishes disease tolerance to sepsis. *Cell*, 2017, 169(7): 1263-1275.e14
- [42] Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*, 2016, 78(1): 223-241
- [43] Li X, Zhu Z, Zhou T, et al. Early increases in serum FGF21 levels predict mortality of septic patients. *Cytokine*, 2018, 111: 428-433
- [44] Siahianidou T, Margeli A, Bourika V, et al. Association of fibroblast growth factor 21 plasma levels with neonatal sepsis: preliminary results. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): e83-e85
- [45] Vera S, Martínez R, Gormaz JG, et al. Novel relationships between oxidative stress and angiogenesis-related factors in sepsis: new biomarkers and therapies. *Ann Med*, 2015, 47(4): 289-300
- [46] Gariani K, Drifte G, Dunn-Siegrist I, et al. Increased FGF21 plasma levels in humans with sepsis and SIRS. *Endocr Connect*, 2013, 2(3): 146-153
- [47] Li X, Zhu Z, Zhou T, et al. Predictive value of combined serum FGF21 and free T3 for survival in septic patients. *Clin Chim Acta*, 2019, 494: 31-37
- [48] Li X, Shen H, Zhou T, et al. Does an increase in serum FGF21 level predict 28-day mortality of critical patients with sepsis and ARDS? *Respir Res*, 2021, 22(1): 182