

成纤维细胞生长因子21的功能研究进展

雍芳¹, 闫美淋¹, 赵淑琴^{1,2}, 郜原^{1,2*}

(¹甘肃农业大学生命科学技术学院, 兰州 730070; ²甘肃动物生殖生理及繁殖调控重点实验室, 兰州 730070)

摘要: 成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是动物体产生的一种内分泌因子, 对糖代谢和脂质代谢具有重要的调节作用, 在肥胖和糖尿病等代谢综合征的治疗中具有重要意义。FGF21主要在肝脏、脂肪组织、骨骼肌、胰腺等代谢活跃的组织器官中表达, 发挥代谢调控作用。本文系统综述了不同营养物质和营养状态, 对机体FGF21的表达调控影响, 以及FGF21对糖类、脂肪、蛋白质等营养物质代谢的影响, 并系统阐述了FGF21在机体代谢稳态、免疫调节和运动寿命等方面的作用, 综述了FGF21在多种代谢性疾病(特别是肥胖和2型糖尿病等)中的潜在治疗作用。本文期望为进一步研究FGF21的功能机制以及相关药物开发提供参考依据。

关键词: FGF21; 营养物质; 代谢稳态; 运动与寿命; 生物标志物

Research progress on function of fibroblast growth factor 21

YONG Fang¹, YAN Meilin¹, ZHAO Shuqin^{1,2}, GAO Yuan^{1,2*}

(¹College of Life Science and Technology, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China; ²Gansu Key Laboratory of Animal Reproductive Physiology and Reproduction Regulation, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is an effective endocrine regulator with key physiological effects on glucose metabolism and lipid metabolism. FGF21 has important value and significance in the treatment of obesity and related metabolic syndrome. FGF21 is mainly expressed in metabolically active tissues and organs such as liver, adipose tissue, skeletal muscle and pancreas, and plays an obvious role in metabolic regulation. This paper systematically reviewed the effects of different nutrients on FGF21 expression regulation, as well as the effects of FGF21 on carbohydrate, fat, protein and other nutrients metabolism, and elaborated the effects on metabolic homeostasis, immune regulation and exercise life, etc. Additionally reviewed potential role of FGF21 in various metabolic diseases, especially obesity and type-2 diabetes mellitus, and the role of FGF21 as biomarkers. This review expected to provide a reference on FGF21 functions and development of potential molecular drugs targeted to FGF21.

Key Words: FGF21; nutrients; metabolic homeostasis; movement and longevity; biomarker

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族包括23个结构相关的蛋白质, 根据氨基酸序列相似性可分为7个亚家族, 它们在细胞生长、发育、分化等方面发挥着重要作用, 对

代谢也具有一定的调节作用。其中, FGF21是非典型的FGF家族成员, 没有丝裂原活性, 它既可以调节碳水化合物和脂肪酸代谢的内分泌激素, 也是一种可以诱导多种生理功能和致病性的

收稿日期: 2021-04-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(32060783); 陇原青年创新创业人才项目(2021LQGR53)

第一作者: E-mail: 1398233103@qq.com

*通信作者: E-mail: gaoy@gsau.edu.cn

多效调节因子。研究表明,在与肥胖相关的代谢紊乱中,FGF21可以诱导降低血糖和甘油三酯水平、改善胰岛素敏感性、增加棕色脂肪细胞的数量、保护细胞功能和稳定性、改善肝脂肪变性、降低低密度脂蛋白并提升高密度脂蛋白水平等^[1]。

目前,FGF21已经开始在很多领域开展研究性治疗,如低血糖、水肿、肝毒性等,还没有发现任何不良效应。FGF21蛋白的表达和分泌水平取决于机体的营养状态、饮食、激素水平和转录因子的调控(表1)。在生理状况下,FGF21参与控制血糖和脂代谢稳态,饥饿胁迫、代谢因子和生酮饮食可以高度调节FGF21表达。在猴子及啮齿动物模型中证实,FGF21具有治疗肥胖、胰岛素耐受和2型糖尿病等疾病的作用,但并未进行临床试验,故其具有治疗代谢综合征的潜在作用。

近些年来,FGF21已被确定作为一种治疗糖尿病的潜在药物和调节剂,与FGF21有关的研究每年都在飞速增加。本文系统阐述了不同因素影响下FGF21表达和分泌的分子调控机制,综述了FGF21在糖脂代谢、胰岛素敏感性等方面的作用,以及

在减肥、改善健康与延长寿命等方面的潜在优势。

1 FGF21的调控作用

1.1 内源性FGF21的调控

FGF21蛋白在肝脏、肠道、胰腺和脂肪组织等代谢活跃的组织器官中广泛表达,而且FGF21受体在这些组织器官中高表达。饥饿、过度摄食、生酮饮食、低蛋白饮食和高碳水化合物饮食等多种生理条件都能促进FGF21的表达水平^[2,3]。研究表明,小鼠饲喂生酮饮食后,FGF21表达水平和FGF21血清水平均显著升高,但在肥胖患者中,生酮饮食不会增加FGF21血清水平^[4],而对于FGF21突变的小鼠,生酮饮食则不会影响其血清水平。此外,过量摄入碳水化合物而不摄入脂肪,会导致人血清FGF21水平显著增加^[5],而且,血清FGF21水平变化与果糖水平有关^[6],FGF21升高可能是在试图维持营养过剩状态下的葡萄糖稳态。FGF21通过影响下丘脑信号调节机制,影响肝脏中的糖代谢信号,从而抑制动物体对糖的偏好^[7];而

表1 不同因素对FGF21蛋白表达水平和分泌水平的影响

影响因素	FGF21蛋白的表达水平和分泌水平
内源性FGF21的调控	过度摄食、低蛋白饮食诱导FGF21表达水平升高;饥饿、生酮饮食、高碳水化合物饮食促进FGF21表达水平、血清水平升高
外源性FGF21的调节功能	外源导入FGF21对2型糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病具有明显治疗效果;饥饿时,FGF21可以激活大脑中 β -Klotho受体,降低胰岛素水平,抑制生长,并增加系统皮质酮水平;外源性FGF21还可以抑制昼夜节律中枢神经肽加压素的表达,对昼夜行为、糖皮质激素分泌等有一定影响
FGF21与碳水化合物	FGF21可以降低动物对甜食和酒精的偏好,这种减弱效应与多巴胺浓度的降低有关;而饮食中的碳水化合物能够引起FGF21在肝脏中富集表达
FGF21与蛋白质摄入	摄入低蛋白饮食时,FGF21的诱导主要依赖GCN2/ATF4信号通路;血清FGF21在摄入低蛋白和高碳水化合物饮食时显著升高;周期性的低蛋白高碳水化合物饮食可以使FGF21水平增加
FGF21与脂肪代谢	脂质输注或过量高脂饮食能够增加血清FGF21水平;丁酸和 α -硫辛酸也可以促进肝脏中FGF21分泌,丁酸是组蛋白脱乙酰酶抑制剂,调控FGF21转录和表达, α -硫辛酸通过响应元件结合蛋白H机制诱导肝脏表达和分泌FGF21
FGF21与代谢稳态	FGF21促进恢复代谢稳态,在调节葡萄糖稳态过程中发挥重要作用;胰高血糖素或胰高血糖素激动剂可以刺激肝脏中的FGF21转录水平,使循环FGF21水平升高;FGF21水平升高时,可以改善胰岛素耐受,诱发骨质流失
FGF21与免疫调节	人乳中FGF21蛋白可以参与新生儿肠道活动,促进肠道成熟;FGF21能降低各种炎症细胞因子,如白介素17(interleukin-17, IL-17)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)以及基质金属蛋白酶3(matrix metalloproteinase 3, MMP3)等的表达,促进IL-10表达
与FGF21有关的代谢性疾病	冠心病、动脉粥样硬化、心肌缺血、妊娠后期心脏重塑和生理心肌肥厚、终末期慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)等
FGF21与运动和寿命	胰高血糖素和游离脂肪酸协同调节肝脏FGF21的表达;耐力运动都可以调节肝脏脂肪含量和FGF21耐受;FGF21、 β -klotho和FGFR1在胸腺基质细胞中表达,保护胸腺细胞的活性有助于延长寿命

肝脏FGF21通过作用于下丘脑室旁核的负反馈回路来抑制单糖的消耗。在人体中,长期禁食(7 d)会促进血清FGF21水平升高,而短期禁食(3 d)则没有出现这种现象。此外,在人19号染色体上,编码*FGF21*基因的第一个外显子中发现一个同义单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)位点,相关研究表明,该位点出现变异会引起饮食偏好发生改变,表现为偏爱碳水化合物,而蛋白质和脂肪摄入会减少^[8]。Solon-Biet等^[3]利用营养几何建模研究不同营养物质对FGF21表达和分泌的影响,发现低蛋白摄入会促进血清FGF21水平上升,在此基础上摄入高碳水化合物则会进一步升高FGF21水平,表明FGF21分泌的水平与营养成分的摄入密切相关。

1.2 外源性FGF21的调节功能

研究表明,外源性FGF21给药对2型糖尿病、脂肪肝和心血管疾病等代谢性疾病具有明显的治疗效果,能有效降低肝脏甘油三酯循环水平的积累^[8]。同时,通过研究动物发现,FGF21给药对维持葡萄糖和脂质稳态具有良好的效果。因此,FGF21有望成为一种治疗代谢紊乱的药物。但天然FGF21在体内的循环半衰期非常短,只有0.5 h~2 h,大大限制了其药用前景,因此,开发长效FGF21模拟分子具有重要意义。PF-05231023是目前发现的一种FGF21类似物,其功效与天然FGF21基本相同,而且具有较长的半衰期。研究表明,PF-05231023在患有2型糖尿病的啮齿动物模型中能提高糖耐量,在肥胖猴子和肥胖人群中能降低其体脂量和改善循环脂质等^[9]。

与其他FGF家族成员不同,FGF21与FGF受体识别与结合时,不需要肝素介导,但需要辅因子 β -klotho协助。 β -klotho是一种单次跨膜蛋白,在肝脏、胰腺和脂肪等组织中高表达,因此,FGF21能靶向作用于这些组织。在成年小鼠中, β -klotho在肝肠组织(肝脏、胆囊、结肠和胰腺)、脂肪和神经组织中高表达^[10]。在人类中, β -klotho在白色脂肪和肝脏中高表达,在胰岛中表达较弱^[11],肌肉中表达最弱^[12]。 β -klotho的组织分布与FGF21的作用位点密切相关,在 β -klotho存在时,FGF21能激活多种FGF受体,其中亲和力最高的受体是FGFR1,FGFR1在人类和小鼠肝脏中均高表达^[13]。此外,

神经系统在介导FGF21的多种生理和药理作用中起关键作用,FGF21可以穿过血脑屏障,进入脑脊液,调节下丘脑的磷酸化级联效应和基因表达^[14]。饥饿时,FGF21可以与大脑中的共受体 β -Klotho结合,降低胰岛素效应、抑制细胞生长、改变光-暗循环活性以及增加系统皮质酮水平等,表明FGF21对肝脏糖异生具有间接诱导作用。同时,FGF21可以抑制节律中枢的神经肽加压素的表达,从而对昼夜行为、糖皮质激素分泌、代谢和生殖产生影响。饥饿应激下,FGF21可以通过神经系统,调节代谢模式、改变昼夜节律和代谢速度等。在C57BL/6小鼠模型研究中发现,FGF21可诱导ERK1/2磷酸化,激活下游信号通路^[15]。此外,FGF21可以降低小鼠胰岛中乙酰辅酶A羧化酶的表达^[16],该酶催化产生丙二酰辅酶A,为脂肪酸生物合成的关键底物。FGF21还可以降低肝脏循环三酰甘油水平,使脂肪肝得到缓解。因此,FGF21对于减少肝脏脂质堆积具有重要意义。

2 FGF21对营养物质代谢的影响

2.1 FGF21与碳水化合物

碳水化合物是许多哺乳动物的主要食物来源,但过量摄入碳水化合物会导致肥胖、肝脏脂肪变性和其他代谢性疾病。研究发现,FGF21(或FGF21模拟物)可以降低小鼠、食猴对甜食和酒精的偏好,这种偏好的改变与大脑伏隔核区多巴胺浓度的降低有关^[16]。FGF21给药2周后,伏隔核中的多巴胺水平显著降低,并改变多巴胺相关的基因表达水平^[9]。同时,外源性FGF21可以抑制野生型小鼠对甜味的偏好,但对于中枢神经 β -klotho缺失的小鼠没有作用,FGF21导入对脂肪酸和苦味的偏好没有影响,因此,FGF21可用于调节动物碳水化合物的饮食偏好。碳水化合物摄入减少有助于减少脂肪的新生,从而控制脂质积累。同时,饮食碳水化合物能够促进肝脏FGF21的表达,通过激活碳水化合物反应结合蛋白介导的信号通路。

2.2 FGF21与蛋白质

在动物体中,氨基酸饥饿会引发一系列信号转导级联反应,即氨基酸反应。第一步是激活非抑制激酶2(general control nonderepressible 2, GCN2)。GCN2是一种氨基酸感受器,GCN2激活

后,可以磷酸化失活真核起始因子2a。真核起始因子2a磷酸化使整体蛋白质翻译受到抑制,但是,活化转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)介导的信号可以拮抗氨基酸饥饿效应,激活一些蛋白质的翻译和表达^[17]。ATF4是肝脏中综合应激反应的重要信号,参与细胞对不同应激源的反应,如氨基酸缺乏。此外,低蛋白摄入(low-protein diets, LPD)还可以引起多种代谢效应,包括促进食欲、能量消耗增加、氨基酸、脂肪和葡萄糖代谢的改变等^[18]。

在小鼠和人体内,不仅亮氨酸、蛋氨酸/半胱氨酸和天冬酰胺缺乏能诱导FGF21表达,LPD也能通过ATF4介导的信号通路激活FGF21表达^[19]。而在蛋白质摄入不减少以及不增加能量消耗的情况下,FGF21表达不会升高^[20]。因此,FGF21被认为是与氨基酸或蛋白质摄入不足相关的一个关键调节因子,在低量摄入蛋白质时,FGF21的诱导主要依赖GCN2/ATF4信号通路^[21]。

此外,肝脏FGF21是LPD诱导的体重减轻和能量消耗增加的关键蛋白^[22],在LPD情况下,肝细胞抑制脂肪酸合酶活性而减少脂肪合成,同时激活脂肪组织中产热基因表达,促进脂肪分解,脂肪组织是FGF21的重要靶组织。研究发现,敲除中枢神经系统 β -klotho基因后,小鼠无法产生LPD下的氨基酸拮抗效应,表明中枢神经系统信号是FGF21介导的LPD代谢反应的中间信号^[23]。此外,摄入低蛋白质高碳水化合物饮食时,血清FGF21水平显著升高^[18]。综上,FGF21的表达对蛋白类营养的缺乏很敏感。血清FGF21水平的升高与脂肪组织中解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)、T-box转录因子1(T-box transcription factor 1, TBX1)的升高呈正相关^[24,25]。

2.3 FGF21与脂肪代谢

目前,由于高热量食物的过量摄入和普遍运动量不足的生活方式导致了全球性的肥胖问题,同时,肥胖问题也是很多其他疾病的直接诱因,如2型糖尿病、心脏代谢疾病、非酒精性脂肪肝和代谢综合征等。高热量饮食中通常包含多种脂肪酸,如长链饱和和不饱和脂肪酸、中链脂肪酸、短链脂肪酸、脂肪酸衍生物等,这些脂肪酸的代谢都会对FGF21的表达和信号转导产生影响。

小鼠模型研究发现,用高脂鼠粮喂养小鼠16周后,和低脂喂养相比,高脂喂养组小鼠体内FGF21的表达并没有显著变化^[26],但是在哺乳期幼鼠中却发现肝脏FGF21的表达量显著升高,与高脂喂养母鼠引起的乳汁中脂肪酸含量升高密切相关^[27]。在人类中,连续5 d的脂质输注或高脂饮食过量摄入会使FGF21血清循环水平显著增加^[27]。数据关联分析发现,肥胖和2型糖尿病患者中游离脂肪酸水平的升高与FGF21高表达密切相关^[28]。此外,丁酸和 α -硫辛酸也可以调节肝脏中的FGF21表达水平。丁酸主要由肠道菌群发酵产生,是组蛋白脱乙酰酶抑制剂,通过影响组蛋白修饰调控基因表达^[29],而 α -硫辛酸可以通过响应元件结合蛋白H机制诱导肝脏FGF21的表达和分泌^[30]。

3 FGF21对机体生理功能的调节

3.1 FGF21与代谢稳态

FGF21对脂质和碳水化合物的代谢具有调控作用,FGF21已经成为治疗肥胖和相关代谢紊乱的一个重要靶点^[9]。研究发现,FGF21类似物或激活分子具有潜在的抗肥胖和抗糖尿病作用,而且可以提高胰岛素的敏感性,改善肝纤维化,达到减肥效果^[9]。FGF21还是一种潜在的应激激素,除了以内分泌形式发挥作用外,还能以旁分泌或自分泌的方式发挥调控作用,例如白色脂肪主要以自分泌的方式产生FGF21,FGF21又通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR γ),调节细胞自身的脂肪代谢^[31]。动物机体正常生理情况下,FGF21对营养物质代谢调节作用不显著,但当机体出现代谢紊乱、氧化应激、营养失衡、激素紊乱或逆境情况时,FGF21调控作用显著增加,表明FGF21在恢复代谢稳态中发挥关键作用。有研究发现,FGF21可在慢性治疗中诱导白色脂肪组织内脂肪酸氧化,抑制肝脏内脂肪生成,减少甘油三酯的积累;而在禁食情况下,FGF21可以诱导脂肪酸氧化,促进糖异生,从而维持血液葡萄糖稳态^[32]。综上,FGF21是沟通和协调代谢反应的关键因子,可以逆转不同的营养压力,恢复代谢稳态。此外,在应激或致病条件下,血清中FGF21的水平也会显著上升,如肝损伤、病毒感染、化学损伤、

肝纤维化、脂肪肝、非酒精性脂肪肝、肝硬化和肝癌等^[33]。FGF21可直接通过与靶组织细胞上的受体结合发挥调控作用,例如脂肪组织中FGF21高表达时,脂肪组织对胰岛素敏感性增加,从而实现快速脂肪动员。FGF21还可以通过中枢神经系统介导发挥调控作用,例如能量消耗、体重减轻等效应^[34]。

FGF21在调节葡萄糖稳态过程中发挥着重要作用。对*FGF21*敲除的小鼠进行研究发现,FGF21可以降低葡萄糖-6-磷酸酶mRNA的表达水平,但不影响磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的活性,表明FGF21调节机体葡萄糖稳态不是通过糖异生途径,而是通过糖原分解途径^[35]。此外,FGF21还可以增强白色脂肪和棕色脂肪对胰岛素依赖的葡萄糖摄取^[35]。有研究表明,FGF21可以促进动物体胰岛素的表达和分泌,保护胰岛细胞免受糖脂毒性和细胞因子诱导的凋亡^[36]。蛋白激酶B(PKB或Akt)在细胞存活和凋亡中起重要作用。胰岛素等因子可以激活Akt信号途径,通过对肝脏、骨骼肌和脂肪组织中Akt磷酸化水平研究发现,FGF21可通过增强该信号转导途径改善小鼠的胰岛素敏感性,维持患2型糖尿病的模式动物体重保持不变^[37]。此外,FGF21还能增强胰岛素诱导下骨骼肌对葡萄糖的摄取^[38]。

胰高血糖素及其激动剂可以刺激肝脏中FGF21 mRNA的表达,促进血清FGF21水平增加^[39]。在正常动物、胰岛素减少型糖尿病动物和人体中,都可以观察到胰高血糖素能促进FGF21的表达。在胰高血糖素受体缺陷的动物模型中,FGF21表达水平也显著升高,表明胰高血糖素可能是FGF21发挥调控作用的中间桥梁。FGF21还能改善机体对胰岛素的敏感性,肝脏*FGF21*缺失会增加小鼠的胰岛素耐受。但是,过表达*FGF21*基因会导致骨量降低,全身给予FGF21后,虽然可以保护动物免于患肥胖和糖尿病,但会导致严重的骨丢失,即FGF21参与了骨骼和能量稳态的交互调节^[40,41],这可能与FGF21激活骨分解代谢途径有关。但也有研究显示,FGF21能够促进骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)的表达,而BMP2对成骨活性有促进作用^[42]。因此,FGF21对骨代谢的调控机制还有待进一步研究。这

也一定程度上限制了FGF21作为肥胖治疗药物的应用前景。

3.2 FGF21与免疫调节

FGF21参与肠道发育成熟,促进早期肠道免疫反应的建立。对于新生儿来说,无论是解剖结构,还是新陈代谢和免疫方面,肠道都是不成熟的^[43],且容易出现黏膜免疫损伤,如肠道免疫球蛋白A含量低,肠黏膜B淋巴细胞、T细胞减少^[44]等。肠道发育是生命早期的一个关键过程,对食物的有效消化和营养吸收具有重要作用^[45]。肠道还可以容纳肠道微生物群,并建立针对病原体的适应性宿主免疫。近几年研究发现,在啮齿动物和人的乳汁中均含有FGF21蛋白^[46]。人乳中FGF21蛋白参与新生儿肠道的发育成熟与局部活动。FGF21可以调节消化酶的表达和活性,调节多种肠道激素的合成和释放等^[46]。此外,母乳中FGF21调节早期肠道免疫反应,增强对肠道黏膜炎症反应的保护作用^[43]。幼鼠模型研究表明,哺乳期间每日补充FGF21,评估其对肠道淋巴组织的影响,结果发现,与对照小鼠相比,FGF21降低了各种炎症细胞因子的表达,如IL-17、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和MMP-3等,但是促进了IL-10的表达和分泌^[47],表明母乳中的FGF21在小鼠早期肠道免疫调节中发挥重要作用^[46]。也预示着FGF21不仅可以调节代谢,还可以参与多种生理过程的保护,如氧化、炎症、动脉粥样硬化、衰老等过程^[48]。

3.3 与FGF21改变相关的代谢性疾病

动物体内FGF21表达的变化与许多代谢性疾病密切相关。研究表明,*FGF21*的mRNA水平与肝脏脂肪变性程度相关,FGF21的蛋白质水平与肝内循环甘油三酯水平相关,在1级肝脏脂肪变性患者中都显著升高^[49]。同样,血清FGF21水平在几种心血管病中均升高,如冠心病、动脉粥样硬化、心肌缺血、心肌肥厚等,因此,血清FGF21水平可以被认为是心血管病和代谢性疾病潜在的生物标志分子。事实上,心血管疾病主要是由脂肪毒性或脂质代谢紊乱引起的,而FGF21可以改善脂质代谢紊乱和胰岛素耐受^[50],因此,其治疗策略与FGF21的作用机制正好吻合。动脉粥样硬化是一种进行性疾病,特征是脂质和白细胞在动脉壁积聚,患者典型特征是血清低密度脂蛋白胆固醇水平显著

升高,而血清高密度脂蛋白胆固醇水平降低。研究表明,外源性FGF21给药可以显著改善血脂状况,降低血清低密度脂蛋白胆固醇水平、提高血清高密度脂蛋白胆固醇水平^[51]。同时,FGF21水平与冠心病和冠心病患者的不良脂质也有关^[52]。研究发现,血清FGF21水平升高与颈动脉内膜-中膜厚度增加相关^[53],而且FGF21对于妊娠后期心脏重塑和生理性心肌肥厚是必需的^[54],以上研究表明,FGF21在不同生理条件下的作用有所不同。分子机制研究表明,FGF21通过激活ERK-MAPK-AMPK途径来保护心脏组织免受脂质或糖尿病诱导的凋亡,并通过在炎症或肥厚条件下抑制氧化应激途径来保护心脏免受氧化应激损伤^[55]。目前还没有证据表明FGF21会对心脏造成损害。

FGF21水平还与CKD有关。临床研究表明,血浆FGF21水平随着CKD早期至晚期的发展而不断升高,且与肾功能丧失相关^[56]。研究发现,CKD左室肥厚患者的血浆FGF21水平明显高于无左室肥厚患者^[56]。高FGF21水平可能与并发症引起的严重FGF21抵抗作用有关。尽早发现糖尿病、肾病高危人群对预防这些疾病有重要作用,而血清FGF21水平可能是检测糖尿病患者早期肾病有用的生物标志物^[56]。

此外,血清FGF21水平升高也作为多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)^[57]、线粒体疾病、妊娠期子痫前期^[58]和库欣综合征(Cushing syndrome, CS)^[59]的潜在生物标志物而受到人们的广泛关注。相比之下,FGF21水平的显著下降主要出现在神经性厌食症患者中,这类病人往往伴随体重的显著下降^[60]。由于FGF21检测方法简单、无创伤,是一种具有广阔前景的检测方法,可用于上述疾病的基础筛查,或识别潜在的高危人群。

3.4 FGF21与运动和寿命

对于人类来说,运动过程中肝脏分泌的FGF21受胰高血糖素与胰岛素比值的调节。因此,对于2型糖尿病患者来说,运动无法诱导分泌足量的FGF21^[61]。此外,在健康个体中,运动可以诱导血浆FGF21水平升高,但受胰高血糖素与胰岛素比值的反馈抑制,表明这些胰腺激素是FGF21基因的上游调控因子^[61]。同时,血浆游离脂肪酸也可以

调控肝脏FGF21基因的表达。剧烈运动主要通过激活核受体过氧化物酶体增殖激活受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)途径,诱导肝脏FGF21基因表达升高,还激活了ATF4途径^[62]。总之,在运动过程中,胰高血糖素和游离脂肪酸协同调节肝脏FGF21的表达。一项针对老年男性的研究显示,经过5周的耐力锻炼后,肝脏脂肪含量降低,而且血清FGF21水平降低^[63]。无论肥胖与否,耐力运动都可以调节肝脏脂肪含量和血清FGF21水平^[63]。小鼠模型研究表明,运动可以通过PPAR γ 介导的转录机制激活脂肪组织中FGF21受体的表达,包括FGFR1和 β -klotho,因此,运动可以增加脂肪组织对FGF21的敏感性,并促进机体葡萄糖代谢的稳态^[64]。

随着文明时代的到来,人类寿命不断延长,然而,衰老仍然是代谢下降和相关疾病发生的重要因素,如2型糖尿病和心血管疾病是比较高发的衰老疾病,胰岛素抵抗和肥胖在老年人群中也比较普遍,而FGF21已被证明对于肥胖或2型糖尿病患者具有有效治疗作用,包括减轻体重和提高胰岛素敏感性等^[65]。

除了上述的功能以外,FGF21还具有延长寿命的作用。动物胸腺产生初始T淋巴细胞,并建立初始外周T细胞池,因而胸腺调控免疫系统稳态。随着衰老的发生,胸腺功能降低,产生T细胞的能力下降,从而使感染和癌症风险增加,因此,保持胸腺细胞活性有助于动物延长寿命。研究表明,FGF21、 β -klotho和FGFR1主要在胸腺基质细胞中表达^[66],胸腺FGF21随着年龄的增长而下降,而 β -klotho和FGFR1的表达随年龄的增长而增加^[66]。转基因小鼠研究表明,FGF21能增加胸腺周围棕色脂肪组织,保护小鼠免受冷应激伤害,并促进胸腺成纤维细胞的生长,而FGF21缺失则会加速胸腺退化和初始T细胞的丢失^[67]。因此,FGF21是幼年小鼠胸腺内重要的细胞因子之一,对 β -klotho依赖的胸腺细胞发育不可或缺。

此外,还有研究表明,长期营养不良时,FGF21可以抑制骨骼生长,并降低生长激素的不敏感性^[68],动物模型研究显示,先天性生长激素缺乏的动物寿命会大大延长,患糖尿病和癌症等疾病的几率也会降低,因此,抑制生长激素的作用

也可以延缓衰老。机体中生长激素诱导的合成代谢主要由胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)介导,生长激素与细胞表面受体结合后,通过一系列复杂的级联反应激活IGF-1转录,生长激素水平随年龄的增长而下降,IGF-1的表达也随之下降。有研究表明,抑制胰岛素/IGF-1信号途径可以延长啮齿动物和人类的寿命^[69],在FGF21转基因小鼠中,禁食后的IGF-1水平显著低于对照小鼠。因此,FGF21可能通过调控生长激素/IGF-1信号途径影响动物寿命。

4 总结与展望

尽管科学家对FGF21的研究和认识在不断提高,但FGF21的很多生物学功能目前仍然不够清楚,有待更多的研究去揭示。不过,目前公认的是FGF21信号传导并不局限于单一组织或生理过程,它在不同的生理条件下发挥不同的作用。值得关注的是,FGF21还是一种重要的肌生长因子,具有多种调控作用,但其在生理或病理条件下有益还是有害目前仍不清楚。FGF21在代谢过程中发挥着多重调节的作用,成为许多疾病的潜在分子标志,以及作为治疗2型糖尿病、肥胖和相关代谢综合征的潜在药物,这些都引起研究人员的广泛关注。以后还需要更多的研究来阐明FGF21在不同组织和不同环境胁迫条件下的作用。此外,我们FGF21的协同分子、激活物和拮抗剂分子仍然知之甚少,还需要更多研究去揭示其他靶组织中FGF21潜在的效应分子(如细胞因子、代谢物等),以及更详细的揭示下游信号通路,以便更明确FGF21的生物学作用。总之,FGF21是一个很有研究前景的细胞因子和潜在药物,将为许多疾病治疗的研究带来曙光。

参考文献

- [1] Li S, Wang W, Zhou L, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and postpartum. *Endocrine*, 2015, 48(2): 519-527
- [2] Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 456-463
- [3] Solon-Biet SM, Cogger VC, Pulpitel T, et al. Defining the nutritional and metabolic context of FGF21 using the geometric framework. *Cell Metab*, 2016, 24(4): 555-565
- [4] Christodoulides C, Dyson P, Sprecher D, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3594-3601
- [5] Lundsgaard AM, Fritzen AM, Sjøberg KA, et al. Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. *Mol Metab*, 2017, 6(1): 22-29
- [6] Dushay JR, Toschi E, Mitten EK, et al. Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol Metab*, 2015, 4(1): 51-57
- [7] von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, et al. FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 335-343
- [8] Xie T, Leung PS. Fibroblast growth factor 21: a regulator of metabolic disease and health span. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(3): E292-E302
- [9] Talukdar S, Zhou Y, Li D, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 427-440
- [10] Bookout AL, de Groot MHM, Owen BM, et al. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1147-1152
- [11] Ligumsky H, Rubinek T, Merenbakh-Lamin K, et al. Tumor suppressor activity of klotho in breast cancer is revealed by structure-function analysis. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(10): 1398-1407
- [12] 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. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 27(3): 286-297
- [13] Woolsey SJ, Beaton MD, Mansell SE, et al. A fibroblast growth factor 21-pregnane X receptor pathway down-regulates hepatic CYP3A4 in nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(4): 437-446
- [14] Agrawal A, Parlee S, Perez-Tilve D, et al. Molecular elements in FGF19 and FGF21 defining KLB/FGFR activity and specificity. *Mol Metab*, 2018, 13: 45-55
- [15] Ying L, Li N, He Z, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates diabetes-induced endothelial dysfunction in mouse aorta via activation of the CaMKK2/AMPK α signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 1134-1146
- [16] Talukdar S, Owen BM, Song P, et al. FGF21 regulates sweet and alcohol preference. *Cell Metab*, 2015, 23(2):

- 344-349
- [17] Haro D, Marrero PF, Relat J. Nutritional regulation of gene expression: carbohydrate-, fat- and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1386-1407
- [18] Hill CM, Berthoud HR, Münzberg H, et al. Homeostatic sensing of dietary protein restriction: a case for FGF21. *Front NeuroEndocrinol*, 2018, 51: 125-131
- [19] 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
- [20] Müller TD, Tschöp MH. Play down protein to play up metabolism? *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 3691-3693
- [21] William J, Nicholas M, Emily M, et al. The role of activating transcription factor 4 (ATF4) in the physiological response to dietary sulfur amino acid restriction (OR27-01-19). *Curr Dev Nutr*, 2019, 3(S1): nzz046
- [22] Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 3913-3922
- [23] Hill CM, Laeger T, Dehner M, et al. FGF21 signals protein status to the brain and adaptively regulates food choice and metabolism. *Cell Rep*, 2019, 27(10): 2934-2947.e3
- [24] Pereira MP, Ferreira LAA, da Silva FHS, et al. A low-protein, high-carbohydrate diet increases browning in perirenal adipose tissue but not in inguinal adipose tissue. *Nutrition*, 2017, 42: 37-45
- [25] Li Z, Rasmussen ML, Li J, et al. Periodized low protein-high carbohydrate diet confers potent, but transient, metabolic improvements. *Mol Metab*, 2018, 17: 112-121
- [26] Hao L, Huang KH, Ito K, et al. Fibroblast growth factor 21 (Fgf21) gene expression is elevated in the liver of mice fed a high-carbohydrate liquid diet and attenuated by a lipid emulsion but is not upregulated in the liver of mice fed a high-fat obesogenic diet. *J Nutr*, 2016, 146(2): 184-190
- [27] Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, et al. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPAR α in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 206-212
- [28] Yu J, Yu B, Jiang H, et al. Conjugated linoleic acid induces hepatic expression of fibroblast growth factor 21 through PPAR- α . *Br J Nutr*, 2012, 107(4): 461-465
- [29] Kang SG, Lee SE, Choi MJ, et al. Th2 cytokines increase the expression of fibroblast growth factor 21 in the liver. *Cells*, 2021, 10(6): 1298
- [30] Liu YP, Yang XN, Jazag A, et al. HBsAg inhibits the translocation of JTB into mitochondria in HepG2 cells and potentially plays a role in HCC progression. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36914
- [31] Bae KH, Kim JG, Park KG. Transcriptional regulation of fibroblast growth factor 21 expression. *Endocrinol Metab*, 2014, 29(2): 105-111
- [32] Markan KR, Naber MC, Ameka MK, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4057-4063
- [33] Yang C, Lu W, Lin T, et al. Activation of liver FGF21 in hepatocarcinogenesis and during hepatic stress. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 67
- [34] BonDurant LD, Ameka M, Naber MC, et al. FGF21 regulates metabolism through adipose-dependent and -independent mechanisms. *Cell Metab*, 2017, 25(4): 935-944.e4
- [35] Liang Q, Zhong L, Zhang J, et al. FGF21 maintains glucose homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4064-4075
- [36] 李海霞, 刘淑娟. MiR-149靶向抑制胰岛 β 细胞中FGF21表达对胰岛素分泌的影响及机制研究. 武警后勤学院学报(医学版), 2017, 26(11): 929-933
- [37] Pereira RO, Tadinada SM, Zasadny FM, et al. OPA 1 deficiency promotes secretion of FGF 21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance. *EMBO J*, 2017, 36(14): 2126-2145
- [38] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*, 2013, 19(1): 83-92
- [39] Habegger KM, Stemmer K, Cheng C, et al. Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions. *Diabetes*, 2013, 62(5): 1453-1463
- [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 . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3143-3148
- [41] Ye D, Wang Y, Li H, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by potentiating peroxisome proliferator-activated receptor coactivator protein-1 α -mediated antioxidant capacity in mice. *Hepatology*, 2014, 60(3): 977-989
- [42] Ishida K, Haudenschild DR. Interactions between FGF21 and BMP-2 in osteogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(4): 677-682
- [43] Turfkruyer M, Verhasselt V. Breast milk and its impact on maturation of the neonatal immune system. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28(3): 199-206
- [44] Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(9): 1171-1184

- [45] Buddington RK, Sangild PT. COMPANION ANIMALS SYMPOSIUM: Development of the mammalian gastrointestinal tract, the resident microbiota, and the role of diet in early life1. *J Anim Sci*, 2011, 89(5): 1506-1519
- [46] Gavalda-Navarro A, Hondares E, Giralt M, et al. Fibroblast growth factor 21 in breast milk controls neonatal intestine function. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 13717
- [47] Li SM, Yu YH, Li L, et al. Treatment of CIA mice with FGF21 down-regulates TH17-IL-17 Axis. *Inflammation*, 2016, 39(1): 309-319
- [48] Yan J, Wang J, Huang H, et al. Fibroblast growth factor 21 delayed endothelial replicative senescence and protected cells from H₂O₂-induced premature senescence through SIRT1. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10): 4492-4501
- [49] Li H, Fang Q, Gao F, et al. Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *J Hepatol*, 2010, 53(5): 934-940
- [50] Gimeno RE, Moller DE. FGF21-based pharmacotherapy-potential utility for metabolic disorders. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(6): 303-311
- [51] Kharitonov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 774-781
- [52] Shen Y, Ma X, Zhou J, et al. Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 124
- [53] Chow WS, Xu A, Woo YC, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2454-2459
- [54] 邓超, 祝孝勇, 姜醒华. 成纤维细胞生长因子21在心血管疾病中的保护作用. *医学研究生学报*, 2017, 30(6): 661-664
- [55] Zhang C, Huang Z, Gu J, et al. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia*, 2015, 58(8): 1937-1948
- [56] Lee CH, Hui EYL, Woo YC, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1368-1375
- [57] Gorar S, Culha C, Alphan Uc Z, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(11): 819-826
- [58] Stepan H, Kley K, Hindricks J, et al. Serum levels of the adipokine fibroblast growth factor-21 are increased in preeclampsia. *Cytokine*, 2013, 62(2): 322-326
- [59] Durovcová V, Marek J, Hána V, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 21 and 19 in patients with Cushing's syndrome. *Physiol Res*, 2010, 59(3): 415-422
- [60] Marchelek-Myliwiec M, Dziedziczko V, Nowosiad-Magda M, et al. Chronic kidney disease is associated with increased plasma levels of fibroblast growth factors 19 and 21. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44(5): 1207-1218
- [61] Hansen JS, Pedersen BK, Xu G, et al. Exercise-induced secretion of FGF21 and follistatin are blocked by pancreatic clamp and impaired in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2816-2825
- [62] 丁萍萍, 张陆勇. 过氧化物酶体增殖物激活受体 α 在脂质代谢中的作用研究进展. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(4): 177-179
- [63] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, et al. Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 191-198
- [64] Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*, 2019, 26(10): 2738-2752.e4
- [65] Camporez JPG, Jornayvaz FR, Petersen MC, et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology*, 2013, 154(9): 3099-3109
- [66] Youm YH, Horvath TL, Mangelsdorf DJ, et al. Prolongevity hormone FGF21 protects against immune senescence by delaying age-related thymic involution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(4): 1026-1031
- [67] Nakayama Y, Masuda Y, Ohta H, et al. Fgf21 regulates T-cell development in the neonatal and juvenile thymus. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 330
- [68] 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(5): 2287-2295
- [69] 林宇沛, 周满红. 胰岛素/胰岛素样生长因子1信号通路在线虫寿命和发育中的研究进展. *医学综述*, 2017, 23(3): 432-436