

35-37.

[11] Hu CJ, Zhang FC, Li YZ, et al. Primary biliary cirrhosis: What do autoantibodies tell us[J]. World J Gastroenteml, 2010, 16(16): 3616-3629.

[12] 刘超, 杨昱, 陈立立. 甲状腺自身抗体的基础和临床进展[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(2): 139-146.

[13] Emad Y, Shehata M, Ragab Y, et al. Prevalence and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies for future development of rheumatoid anhritis in early undifferentiated arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2010, 20(3): 358-365.

[14] Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, et al. Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmunity, 2005, 38(1): 39-45.

[15] Carlos GM, Isabella L, Mittermayer BS, et al. Anti-Clq antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(1): 19-23.

[16] Tapanes FJ, Vasquez M, Ramirez R, et al. Cluster analysis of anti-nuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective[J]. Lupus, 2000, 9(3): 437-444.

[17] 李唏, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱研究新进展[J].

中国实验诊断学, 2011, 15(7): 945-948.

[18] 仲人前, 杨再兴. 自身抗体检测进入定量检测时代[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 561-563.

[19] Xu M, Roberts BB, Busby BA, et al. Evaluation of multiplex anti-nuclear antibody assay in pediatric patients[J]. Lab Med, 2001, 38(4): 671-675.

[20] 宋世平. 免疫芯片研究的现状及未来[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 515-517.

[21] Kinlcch A, Tatzer V, Wait R, et al. Identification of citmllinated Alpha-enolase as candidate antoantigen in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(11): 1421-1429.

[22] 胡朝军, 李永哲. 重视自身抗体检测质量管理和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 673-676.

[23] 李丽君, 张蜀澜, 李永哲. 2009 年我国 102 家医院实验室自身抗体检测室间质量评价分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 265-270.

[24] 李秋霞, 魏秋静, 李齐光, 等. 常用自身抗体检查注意事项及分析 [J]. 临床内科杂志, 2010, 27(5): 663-665.

(收稿日期: 2015-01-11)

• 综 述 •

人成纤维细胞生长因子 21 研究进展

陈 程 综述, 李双庆 审校
(华西医院全科医学科, 四川成都 610041)

关键词: FGF21; FGF 受体; β Klotho; 代谢性疾病; 代谢调节
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 10. 048

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2015)10-1428-03

人成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是参与代谢调节的一种蛋白质,因为能纠正多种代谢异常,被认为是一种潜在的治疗代谢性疾病的新药。近来关于其作用机制的研究取得了显著进展。然而, FGF21 调节代谢异常的确切机制仍不明确。本文就 FGF21 的作用、药理机制、分子学特征等研究进展综述如下。

1 FGF21 的表达及作用

1.1 FGF21 的表达 FGF21 前体由 209 个氨基酸组成,成熟的 FGF21 由 181 个氨基酸组成, N-末端有特殊的信号肽^[1-3]。2000 年, 人类首次在小鼠体内检测到 FGF21 基因转录产物, 随后成功克隆获得 FGF21 编码基因^[2-5]。虽然已在肝脏和脂肪组织中检测到 FGF21 mRNA, 但 FGF21 基因表达的动态调节表明其可能有更广泛的组织特异性分布^[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)通过严密、直接和组织特异性的调控来调节 FGF21 基因转录。PPAR α 能诱导肝脏表达 FGF21, PPAR γ 能提高脂肪组织中 FGF21 mRNA 的水平, 且 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂会影响循环中的 FGF21 水平。使用 PPAR α 激动剂非诺贝特的患者体内 FGF21 水平增加, 而在 PPAR α 缺陷动物体内, 此作用显著减弱^[2]。FGF21 的活性极度依赖于 N-末端和 C-末端的完整性。与野生型相比, N-末端或 C-末端缺失的 FGF21 突变体活性降低了近 100 倍; 删除 N-末端 10 个氨基酸或 C-末端 15 个氨基酸, FGF21 则失活。C-末端缺失的

FGF21 突变体活性降低, 且结合 β Klotho 的能力下降, 所以 C-末端除了活化纤维生长因子受体(FGFR), 可能还介导 FGF21 与 β Klotho 的相互作用。与此相反, N-末端缺失只降低 FGF21 突变体的活性而不影响其和 β Klotho 的结合, 表明 N-末端只参与 FGFR 的活化^[6-8]。

1.2 FGF21 的作用 FGF21 能诱导脂肪组织、胰腺和肝脏起源细胞的多种信号通路和功能活动。在脂肪细胞中, FGF21 能激活非胰岛素依赖的葡萄糖吸收, 促进脂肪形成^[9-10]; 在胰岛细胞和 INS-1E 细胞中, FGF21 能抑制葡萄糖介导的胰高血糖素释放, 刺激胰岛素的产生, 并防止胰岛细胞凋亡^[11-12]。此外, FGF21 还能激活外分泌胰腺细胞和肝细胞的信号通路, 抑制肝糖原输出^[13]。大多数人成纤维细胞生长因子(FGF)有很强的促生长作用, 一些初级永生化细胞对经典的 FGF 很敏感, 但 FGF21 并不引起这些细胞增殖^[12]。且缺乏证据证明 FGF21 转基因动物, 以及暴露于 FGF21 的动物细胞增殖能力增加。用 FGF21 直接刺激脂肪细胞, 可引起小鼠和人脂解代谢衰减^[14-16]。

1.2.1 对血糖及胰岛细胞的作用 在给予糖尿病模型小鼠 FGF21 治疗前, 平均空腹血糖水平高出正常血糖水平 2 倍, 分别以 30、100、300 μ g/kg FGF21 静脉治疗 6 周后, 各组小鼠空腹血糖水平分别下降 12. 6%、31. 1%、41. 2%。db/db 小鼠接受 FGF21(11 μ g/kg \cdot h)皮下注射 8 周后, 与对照组相比, 血糖

水平下降 42%, 胰岛素水平升高 132%。胰岛素染色显示胰岛内胰岛素增加, 故 FGF21 组小鼠血清胰岛素水平更高。行胰腺组织切片检查, 与对照组相比, FGF21 组小鼠胰腺 β 细胞增加 280%^[17]。

1.2.2 脂代谢的作用 以高脂饮食喂养小鼠 6 周, 同时给予治疗组小鼠 10 mg/kg FGF21 静脉或皮下注射。组织学检查发现, 对照组小鼠肝细胞内存在大量脂滴, 而 FGF21 治疗组小鼠肝细胞内未发现明显的脂滴。另分别以 0.1、1、10 mg/kg FGF21 治疗高脂饮食小鼠 6 周后, 发现肝内三酰甘油比对照组分别减少 33.1%、69.5%、85.1%, 肝内胆固醇分别减少 35.9%、75.0%、73.4%, 血清天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平分别减少 50.2%、60.5%、66.3%, 血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平分别减少 66.9%、82.3%、87.9%, 血清碱性磷酸酶 (ALP) 水平分别减少 36.6%、53.5%、57.7%^[18]。FGF21 能降低低密度脂蛋白水平, 提高高密度脂蛋白水平。Smith 等^[17] 分别给予猴子 30、100、300 μ g/kg FGF21 静脉注射 6 周后, 与对照组相比, FGF21 组猴体内低密度脂蛋白分别降低 10%、21%、28%, 高密度脂蛋白分别升高 29%、60%、79%。FGF21 能降低心血管风险。以 300 μ g/kg FGF21 静脉治疗猴子 64 d 后, 与对照组相比, FGF21 组小鼠 C 反应蛋白降低 87.0%, RANTES 降低 25.1%, 白细胞介素-18 降低 70.7%, $\text{V}\beta$ 因子降低 35.9%。

1.2.3 对体质量的作用 Smith 等^[17] 分别给予猴子 30、100、300 μ g/kg FGF21 静脉注射 6 周后, 与对照组相比, 体质量分别降低 1%、2.5%、4%。

1.2.4 对骨代谢的作用 FGF21 转基因小鼠体内 FGF21 水平比野生型小鼠高 5 倍, 而胫骨组织学检查显示 FGF21 转基因小鼠的骨小梁比野生型小鼠明显减少; 与野生型相比, FGF21 转基因小鼠骨容量/组织容量下降 51%, 骨表面下降 55%, 骨小梁数下降 27%, 骨小梁厚度下降 36%, 骨表面/骨容量增加 60%, 骨小梁间距增加 63%, 组织矿物质密度下降 79.3%, 骨矿物质密度下降 3.9%, 而骨髓脂肪细胞量增加 75%。胫骨 mRNA 表达分析显示, 成骨特定基因减少, 其中成骨相关转录因子抗体减少 48%, 骨钙素减少 37.5%; 但成脂特定基因增多, 其中 PPAR- γ 2 升高 243%, 脂联素升高 97%; 破骨细胞分化因子 mRNA/破骨细胞抑制因子 mRNA 升高 136%, 说明骨再吸收增加可能是由破骨细胞分化因子效力增加引起的。这些结果表明, 骨形成减少和骨再吸收增加共同导致了 FGF21 转基因小鼠骨量减少^[13]。

2 FGF21 的作用机制

2.1 分子作用机制 与典型的 FGF 类似, FGF21 通过激活 FGFR 启动下游信号通路, 而 FGFR 的激活则依赖 I 型跨膜蛋白 β Kloth, 故 FGF21 通过 β Kloth 与 FGFR 结合形成的 FGF21 受体复合物起作用。因为 FGFR 和 β Klotho 在受体活化过程中具有不同的作用, 故其单独存在时受体无功能, 当两者同时存在时受体才具有功能。而且, 由于 FGF21 只在 β Klotho 表达时才能激活 FGFR, β Klotho 有效地成为“总开关”, 决定 FGF21 靶细胞和靶器官的分布。 β Klotho 分部在肝脏、胰腺和脂肪组织中, 通过不同的途径参与代谢调节, 使 FGF21 在靶细胞和靶组织中成为一种多效因子^[14]。具体来说, β Klotho 是直接结合 FGF21 的适配器样分子, 而 FGFR 是 FGF21 受体复合物的活性亚单位。将 β Klotho 引入对 FGF21 不敏感的细胞中, β Klotho 的表达能恢复细胞对 FGF21 的反应性; 用 PPAR γ 激动剂诱导 β Klotho 表达, 能增加 3T3-L1 脂肪细胞对 FGF21

的敏感性; 而 siRNA 介导的 β Klotho 功能的破坏会阻断 FGF21 的活性^[16]。

2.2 药理作用机制 FGF21 作为胰岛素敏感剂发挥其降血糖作用。FGF21 能直接调节胰岛素分泌, 有效降低体内胰岛素水平, 提高胰岛素敏感性并逆转糖尿病动物的胰岛素抵抗^[4]。胰岛素还可反馈性影响 FGF21 信号通路, 使成肌细胞、脂肪细胞及过表达 AKT1 的小鼠肌肉内 FGF21 水平升高^[9]。

肝脏和脂肪组织中的 FGF21 效应构成降血脂和抗肥胖作用的基础, 能明显降低三酰甘油水平^[2]。在肝脏中, 给予 FGF21 能导致基因表达的变化, 从而增加游离脂肪酸氧化, 抑制脂肪从头合成, 增加解偶联蛋白和 PGC1 α 水平^[3]。实验表明, 给予 FGF21 的小鼠比对照组能量消耗率更高^[5]。给敲除 FGF21 基因的小鼠饲喂生酮饮食, 结果与对照组相比, 出现明显的脂肪肝和体质量增加^[7]。

FGF21 引起的贪食提示其能通过中枢调节摄食行为, 可能与 FGF21 使促进食欲的神经肽 AGRP 和 NPY 释放增多有关, 结合 FGF21 能穿透下丘脑血-脑屏障及下丘脑中存在 β Klotho、FGFR, 提示 FGF21 能直接靶向作用于大脑的某些区域^[13]。

当 2 型糖尿病患者和健康者行口服糖耐量试验 (OGTT) 时, 体内 FGF21 短时间内不会升高, 而 2 型糖尿病组比对照组 FGF21 水平升高慢, 其在 180 min 时升高, 对照组在 120 min 时即开始升高, 说明 FGF21 对血糖的快速调节无明显作用。给予二甲双胍治疗 1 周后, 2 型糖尿病患者及对照组体内 FGF21 水平均显著下降。FGF21 能提高脂肪细胞的 AMPK 磷酸化水平和 GLUT1 mRNA 水平, 二甲双胍即作用于 AMPK 通路及转运 GLUT1 来增强 FGF21 的功能, 减轻 FGF21 抵抗, 提高糖耐量及胰岛素敏感性, 降低 FGF21 水平。再将 2 型糖尿病患者分为男、女两组, 经过 1 周的二甲双胍治疗后, 女性组 OGTT 各个时间点 FGF21 水平均下降, 而以上情况在男性组未观察到, 此原因尚不明确, 还需要行进一步研究^[8]。

3 FGF21 的应用

3.1 生理状态下的 FGF21 FGF21 在机体适应饥饿的生理过程中起关键的调节作用。当禁食或给予高脂、低碳水化合物的生酮饮食时, 动物体内 FGF-21 水平大幅升高^[4]。而缺乏 FGF21 导致体内酮体减少, 并促进脂肪肝、高三酰甘油血症和胰岛素抵抗的发展。鉴于生酮作用是禁食时的生理反应, 所以提出 FGF21 能充当“饥饿”或“生酮”激素^[10]。当缺乏胰高血糖素受体时, 体内 FGF21 水平及机体糖耐量急剧升高^[11]。因 H2 能间接调控 FGF21 基因的转录, 故饮用含有 H2 的水能提高 FGF21 的表达^[4]。

3.2 FGF21 与代谢性疾病的关系 动物和人类在健康和疾病状态下血清 FGF21 水平不同, 表明 FGF21 的功能异常可能与代谢性疾病相关。糖尿病、肥胖、高三酰甘油血症及非酒精性脂肪肝患者血清 FGF21 水平比对照组平均高 1.5~2 倍; 肾功能不全的患者体内出现 FGF21 蓄积; 而神经性厌食症所致长期营养不良的患者体内 FGF-21 水平降低^[2-3,5]。血清 FGF-21 水平与 2 型糖尿病患者体内空腹血糖、胰岛素水平、胰岛素敏感指数相关, 还与肥胖、腰围、体质量指数、三酰甘油、高密度脂蛋白及肌酐水平相关。以上情况在健康个体中未观察到^[9]。同时过表达人和鼠 FGF21 的小鼠表现出高度相似的代谢表型, 如降低血糖、血清胆固醇和三酰甘油水平, 提高胰岛素敏感性和葡萄糖吸收率; 过表达人 FGF21 的小鼠体质量及体脂均

减少;而过表达鼠 FGF21 的小鼠,尽管代谢正常但出现肥胖和反应迟钝的状态^[6]。在动物模型中,给予 FGF21 能有效地治疗各种代谢异常,这似乎与此类患者体内 FGF21 水平升高相矛盾,但类似疾病引起的高胰岛素血症和高瘦素血症提示,代谢受损时,FGF21 水平上升可能是其代偿机制被激活或产生了“FGF21 抵抗”^[15]。

3.3 FGF21 与肿瘤的关系 研究表明,过表达 FGF21 的小鼠生育能力和出生率均正常,并且这些小鼠从出生到死亡都没有肿瘤形成或出现其他任何明显的异常^[10]。此外,用二乙基亚硝胺诱导过表达 FGF21 小鼠和对照组小鼠致癌的研究表明,FGF21 在肝脏的特异性表达能延迟肝脏肿瘤的发生^[12]。以上研究表明,长期暴露于 FGF21 不仅不会致癌,并且在某些情况下,如癌症的早期阶段可能还可以抑制肿瘤形成。

4 FGF21 未来研究方向

近年来,在 FGF21 研究领域取得了长足进步,但关于其生物学及治疗作用方面仍存在问题,例如特定 FGFR 变异是否能传递 FGF21 信号。研究 FGFR 的激活机制,能促进 FGF21 的药物研发,并对 FGF21 治疗提供更好的策略。但 FGFR 家族结构复杂,表达方式类似,以及实验仪器区分 FGFR 的实用性较差,都给研究造成了相当大的阻力^[17]。

基于 FGF21 丰富的免疫化学性,故认为其具有“激素”功能,但要成为真正的激素而被全身利用,需要有生物活性,而此观点尚未得到证实^[1]。此外,目前在技术上很难证实 FGF21 具有跨组织通信的能力,所以认为其主要在分泌的组织中表达,如肝脏、胰腺和脂肪组织^[7]。FGF21 可能以自分泌/旁分泌的方式起作用^[17]。

尽管决定 FGF21 活性的几种因素已经明确,但目前尚不清楚他们到底在多大程度上影响 FGF21 的药理机制^[11]。因为 FGF21 的一些药理属性与 PPAR 激动剂在很大程度上相类似,所以研究 FGF21 和 PPAR 通路之间的共同点有很重要的意义^[15]。

阐明 FGF21 和代谢性疾病病理生理的关系,以及 FGF21 抵抗的机制也能为探索 FGF21 的治疗潜力提供有用信息。目前正在进行的 FGF21 相关临床试验将为确定 FGF21 的疗效提供有力的临床证据^[11]。

5 小 结

人成纤维细胞生长因子 21(FGF21)作为人成纤维细胞生长因子(FGF)家族中特殊的一员,具有许多内分泌功能,其有利于代谢调节,是治疗心血管疾病、肥胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病的潜在新药。FGF21 在肝脏、胸腺、胰腺、肌肉和脂肪组织等广泛分部,受 PPARs 调节,并通过 βKloth 与 FGFR 结合形成的 FGF21 受体复合物起作用。禁食或给予高脂、低碳水化合物,及糖尿病、肥胖、高三酰甘油血症等代谢性疾病患者体内 FGF21 均升高。FGF21 能降低体质量、血糖、血清胆固醇和三酰甘油水平,提高血清胰岛素水平、胰岛素敏感性和葡萄糖吸收率。但 FGF21 的临床治疗潜力有待进一步研究。

参考文献

[1] Kharitonov A,Shanafelt AB. FGF21:a novel prospect for the treatment of metabolic diseases[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009,10(4):359-364.
[2] Eto K,Tumenbayar B,Nagashima S,et al. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in pa-

tients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract,2010,89(1):52-57.
[3] Flier JS. Hormone resistance in diabetes and obesity:insulin,Lep-tin,and FGF21[J]. Yale J Biol Med,2012,85(3):405-406.
[4] Kamimura N,Nishimaki K,Ohsawa I,et al. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice[J]. Obesity,2011,19(7):1396-1403.
[5] Li X,Fan X,Ren F,et al. Serum FGF21 levels are increased in newly diagnosed type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease and associated with hsCRP levels independently[J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,93(1):10-16.
[6] Gaich G,Chien JY,Fu H,et al. The effects of LY2405319,an FGF21 analog,in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. Cell Metabolism,2013,18(3):333-340.
[7] Veniant MM,Komorowski R,Chen P,et al. Long-acting FGF21 has enhanced efficacy in diet-induced obese mice and in obese rhe-sus monkeys[J]. Endocrinology,2012,153(9):4192-4203.
[8] Zhang M,Liu Y,Xiong Z,et al. Changes of plasma fibroblast growth factor-21 (FGF-21) in oral glucose tolerance test and effects of metformin on FGF-21 levels in type 2 diabetes mellitus [J]. Endokrynologia Polska,2013,64(3):220-224.
[9] Matuszek B,Lenart-Lipinska M,Duma D,et al. Evaluation of con-centrations of FGF-21-a new adipocytokine in type 2 diabetes[J]. Endokrynologia Polska,2010,61(1):50-54.
[10] Mraz M,Bartlova M,Lacinova Z,et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor - 21 in patients with type 2 diabetes and obesity[J]. Clin Endocrinol,2009,71(3):369-375.
[11] Omar BA,Andersen B,Hald J,et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) and glucagon-like peptide 1 contribute to diabetes re-sistance in glucagon receptor-deficient mice[J]. Diabetes,2014,63(1):101-110.
[12] Holland W L,Adams A C,Brozinick JT,et al. An FGF21-adi-ponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin ac-tion in mice[J]. Cell Metabolism,2013,17(5):790-797.
[13] Wei W,Dutchak PA,Wang X,et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome pro-liferator-activated receptor γ[J]. Pro Nat Aca Sci,2012,109(8):3143-3148.
[14] Price BA,Sandoval IM,Chan F,et al. FGF21 Requires βklotho to Act In Vivo[J]. PLoS ONE,2012,7(11):1205-1209.
[15] Hale C,Chen MM,Stanislaus S,et al. Lack of overt FGF21 resist-ance in two mouse models of obesity and insulin resistance[J]. Endocrinology,2011,153(1):69-80.
[16] Klier SA,Mangelsdorf DJ. Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology[J]. Am J Clin Nutri,2010,91(1):254-257.
[17] Smith R,Duguay A,Weiszmann J,et al. A novel approach to im-prove the function of FGF21 [J]. Bio Drugs,2013,27(2):159-166.
[18] Xu J,Lloyd DJ,Hale C,et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis,increases energy expenditure,and improves in-sulin sensitivity in diet-induced obese mice[J]. Diabetes,2009,58(1):250-259.