

成纤维细胞生长因子 21 的研究进展*

王秀然¹ 王会岩^{1,2} 李校堃^{1,2**}

(1 吉林农业大学生命科学学院 长春 130118 2 吉林农业大学生物反应器与药物开发教育部工程研究中心 长春 130118)

摘要 成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种主要的脂肪代谢调节因子, 主要在肝脏中表达; FGF21 有助于肝脏的脂肪代谢以及生酮反应, 可以促进脂肪细胞摄取葡萄糖, 促进胰岛素分泌, 延缓肿瘤的发展等功能。近年来研究过程中发现, FGF21 可以用于糖尿病和降血脂等其他代谢疾病治疗。主要对 FGF21 的特点, 作用机理及其分子机制进行了概括, 并对 FGF21 在糖尿病治疗和降血脂方面的研究进行了综述。

关键词 FGF21 代谢调节因子 糖尿病 脂肪酸

中图分类号 Q591.5

2000 年, 日本的 Nishimura^[1] 最先从鼠胚胎中分离到编码 FGF21(共有 210 个氨基酸)的 cDNA; 同时也分离到人的编码 FGF21 的 cDNA, 其基因序列与鼠 FGF21 高度同源, 在氨基酸水平上有 75% 的同源性。在人 FGF 家族中, FGF21 与 FGF19 最相近, 约 35% 的氨基酸同源性; 氨基末端为约 30 个疏水氨基酸, 是典型的信号序列, 表明该蛋白为分泌蛋白。近年来, 由于其在脂肪代谢过程中的重要性, FGF21 越来越受到人们的关注。

1 FGF21 的特点

Nishimura 在成鼠组织中通过 Northern blot 可以检测到 FGF21 的 mRNA, 并证明其主要在肝脏中表达, 在胸腺中也有低剂量表达。研究发现 FGF21 单向穿过血脑屏障, 且未发现饱和状态^[2]; FGF21 的血清水平与肾功能相关^[3]。

Izumiya^[4] 研究发现 FGF21 蛋白的表达在骨骼肌和肝脏中相似。FGF21 的转录和蛋白表达在 *Akt1* 转基因小鼠的腓肠肌中表达上升。FGF21 的血清浓度可以被 *Akt1* 基因激活而升高。在培育的骨骼肌细胞中, FGF21 的表达和分泌可以通过胰岛素、*Akt* 表达产物及 LY294002 调节。这些数据说明骨骼肌也是 FGF21 的

来源, 它的表达可以通过 *Akt1* 信号调节。

2 FGF21 作用机制

2.1 FGF21 的产生及其作用

Takeshi 等^[5] 研究发现, FGF21 在饥饿状态下调节以脂肪为基础的能量代谢。FGF21 是过氧化物酶体增殖子激活受体 α (PPAR α) 多效性的调节因子, FGF 在肝脏中的作用既类似于内分泌激素又类似旁分泌。在饥饿条件下, 大脑检测到禁食信号后引起脂解, 引起麻木等症状。脂肪酸从脂肪组织释放, 被肝吸收, 要么被氧化或转化为酮。肝释放酮, 在大脑中利用。FGF21 在这一过程中产生并发挥作用(图 1)。

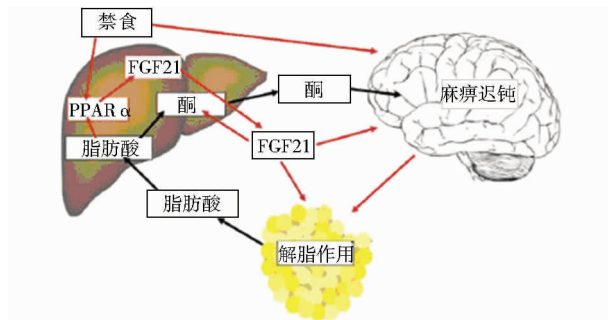


图 1 FGF21 作用机制

Fig. 1 The mechanism of FGF21 action

在饥饿的情况下, PPAR α 可能是通过脂肪酸激活, 进而促进 FGF21 基因的转录翻译, 产生的 FGF21 反过来刺激脂类代谢。Hong 等^[6] 通过 Swiss 细胞系发现

收稿日期: 2009-01-05 修回日期: 2009-05-23

* 吉林省科技厅(20080712)、长春市净月开发区(2008B003)、生物反应器与药物开发教育部工程研究中心(215-00043)资助项目

** 通讯作者, 电子信箱: xiaokunli@163.com

FGF21 基因是 $\text{PPAR}\gamma$ 的直接靶位。Muise^[7] 通过实验证明通过 $\text{PPAR}\gamma$ 拮抗剂处理的脂肪组织可以使 *FGF21* 蛋白水平增强,此外 *FGF21* 的水平可以通过 $\text{PPAR}\gamma$ 拮抗剂处理或在生酮状态下提高。*FGF21* 引起肝内生酮反应,脂肪酸降解,*FGF21* 还减少物理运动和促使大脑反应迟钝,通过短期休眠状态来保存能量。

2.2 FGF21 作用的分子基础

FGF21 的作用依赖 β -Klotho,一种单向跨膜蛋白,其表达由来前脂肪细胞向自不同脂肪细胞分化的过程中^[8]。 β -Klotho 是活性 *FGF21*- β Klotho-*FGFR* 复合物的的重要组成部分,是 *FGF21* 受体的关键部分^[9]。细胞缺乏 β -Klotho就不会对 *FGF21* 有响应; β Klotho 赋予细胞针对 *FGF21* 的效应。 β -Klotho 与 *FGF* 受体 1c 和 3c 相互作用,使得 *FGF* 受体可以与 *FGF21* 结合,激活 MAP 激酶的激联反应^[10]。*FGF21* 可以通过结合 β -Klotho 的 *FGFR1-3* 发出信号(图2),并通过高 *FGFR1* 提高脂肪细胞对葡萄糖的摄取^[6,11,12]。另外,*FGF21* 与 β -Klotho-*FGFR4* 的复合物结合,但不能激活 *FGF* 信号。

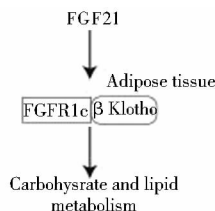


图2 FGF21 信号传递

Fig. 2 The pathway of *FGF21* signal

2.3 FGF21 促进脂类代谢的特点

Oishi 等^[13] 通过小鼠实验研究发现,在夜间给小鼠注射苯扎贝特(一种 $\text{PPAR}\alpha$ 的配体)可以有效诱导 *FGF21* 的表达,但白天注射没有效果。苯扎贝特介导的 *FGF21* 生理周期性表达可以通过 $\text{PPAR}\alpha$ 基因的敲除而消除。这些结果表明 *FGF21* 生理周期性表达是由肝脏中 $\text{PPAR}\alpha$ 系统的周期性变化引起的。

3 FGF21 的生物学功能

3.1 脂肪代谢调节因子

FGF21 与人的肥胖代谢有关。在肥胖个体中 *FGF21* 的血清水平上升,可能是由于 *FGF21* 的补偿效应或抵消效应^[14]。肝 *FGF21* 作为生酮反应激素调节因子^[15],*FGF21* 敲除后在生酮膳食喂养的小鼠会引起脂肪肝、高血脂、酮血症。因此 *FGF21* 是肝脏中正常脂肪氧化、甘油三酯清除及由膳食引起的生酮反应激活所必需的。

Arner 等^[16] 通过实验证明 *FGF21* 不影响与脂类降解有关的基因的表达,但降低脂滴包被蛋白的表达。*FGF21* 可能是通过减少脂肪酸的释放,提高人对胰岛素的敏感性。

3.2 可以促进脂肪细胞摄取葡萄糖

FGF21 是一种肝源性的内分泌因子,可以刺激脂肪细胞摄取葡萄糖。Yasushi 等^[8] 研究发现,通过 siRNA 敲除脂肪细胞中的 β -Klotho 降低了葡萄糖的摄取。Moyers 等^[17] 研究了采用 *FGF21* 处理 3T3-L1 脂肪细胞的早期信号,揭示了 *FGF21* 与 $\text{PPAR}\gamma$ 直接的相互作用可以明显刺激葡萄糖的转移。*FGF21* 处理 3T3-L1 脂肪细胞的早期信号包括细胞内 Ca^{2+} 离子的快速积累,Akt,GSK-3,p70S6K,SHP-2,MEK1/2 的磷酸化,继续处理 72h 引起 $\text{PPAR}\gamma$ 蛋白表达量提高。

3.3 其他功能

抑制生长:Inagaki 等^[18] 通过试验发现,*FGF21* 通过禁食诱导的激素可以引起生长素的抑制。在肝细胞中,*FGF21* 降低信号传感和转录激活因子 5(STAT5)的活性形式(主要的生长素激活调节因子)的浓度,引起胰岛素样生长因子(IGF-1)等目的基因表达量降低。*FGF21* 还可以诱导肝脏 IGF-1 结合蛋白 1 及减弱生长素信号的细胞因子的表达。*FGF21* 的缓慢接触会明显抑制老鼠的生长。这说明 *FGF21* 是通过饥饿抑制生长很重要的因素。

促进胰岛素分泌:Wolf 等^[19] 发现 *FGF21* 通过细胞外信号调节激酶 1/2 和 Akt 信号途径提高胰腺 β 细胞功能和生存时间。在糖尿病的啮齿动物胰岛,*FGF21* 可以提高胰岛素的含量和糖诱导的胰岛素分泌。

延缓肿瘤的发展:Huang 等^[20] 通过小鼠试验证明,*FGF21* 在肝细胞中过量表达对肝细胞没有影响,但可以降低 DEN 诱导肝肿瘤细胞出现的几率。在早期肝癌主要通过激活 *FGFR4* 受体延缓腺癌的发展,在恶性肿瘤中通过与 *FGFR1* 相互作用延缓肿瘤细胞的分裂。

促进造血:Hajime 等^[21] 在斑马鱼胚胎中分离到了 *FGF21*,*FGF21* 敲除的斑马鱼缺少红细胞和粒细胞,但血管和淋巴细胞不影响。*FGF21* 是一种新的细胞因子对骨髓红系祖细胞在体内的出现起决定作用。

此外,Dostálová^[22] 证明 *FGF21* 的血浆浓度与体重、脂联素及瘦蛋白的血清浓度密切相关。

4 FGF21 的应用前景

4.1 治疗糖尿病

目前,*FGF21* 的应用主要体现在糖尿病的治疗中。

FGF21 在糖尿病和肥胖模型中显示具有抗糖尿病的特点,可以使饮食引起肥胖的小鼠的代谢恢复正常,对于脂肪肝、肥胖和 II 型糖尿病具有强治疗剂的潜力^[23~25]。重庆医科大学研究发现^[26],在 II 型糖尿病中 FGF21 的含量与血糖含量成负相关,提出该生长因子对于胰岛素副反应的病人和 II 型糖尿病患者可能具有应用的潜力。

4.2 降血脂

Coskun^[27] 研究发现,通过 2 周 FGF21 治疗的小鼠的体重降低 20%。在不控制饮食、不外加物理运动的情况下 FGF21 治疗的动物表现出能量消耗增加,脂肪燃烧,脂类排泄,血糖改善。转录水平和血液细胞因子研究发现,FGF21 改善胰岛素和瘦蛋白的抗性的能力与加速脂肪氧化抑制肝脏中脂肪生产同时触发脂肪的无效循环是一致的。研究数据表明,FGF21 对于肥胖和脂肪肝来讲具有治疗作用,为代谢类疾病治疗药物的开发提供了新的研究方向。

在糖尿病的啮齿动物中,FGF21 降低血糖和甘油三酯到正常水平^[28],而且这些效应是持久的,不会引起体重增加、低血糖等。当对糖尿病的猕猴使用 6 周后,FGF21 会使血糖、果糖胺、甘油三酯、胰岛素和胰高血糖素下降明显,在此过程中没有表现出低血糖。FGF21 引起脂蛋白的提高,引起低密度脂蛋白胆固醇的降低,提高高密度脂蛋白胆固醇,利于改善血液循环中的心血管危险因素,用量很小但能明显降低体重。

5 结 语

近几年关于 FGF21 的研究说明,FGF21 作为主要的脂肪代谢调节因子有助于脂肪的代谢,是饥饿时抑制生长的重要因子,可以促进脂肪细胞摄取葡萄糖,促进胰岛素分泌,降低肝肿瘤的几率等功能。在研究过程中发现 FGF21 可以用于糖尿病和其他代谢疾病治疗,在治疗糖尿病和降血脂方面已有了突破性进展,相信在不久的将来有更广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492 (1): 203 ~ 206
- [2] Hung H, Weihong P, Abba J, et al. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood. *Peptides*, 2007, 28 (12): 2382 ~ 2386

- [3] Stein S, Bachmann A, Lössner U, et al. Serum levels of the adipokine FGF21 depend on renal function. *Diabetes Care*, 2009, 32 (1): 126 ~ 128
- [4] Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt - regulated myokine. *FEBS Lett*, 2008, 582 (27): 3805 ~ 3810
- [5] Takeshi I, Paul D, Guixiang Z, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha - mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metabolism*, 2007, 5 (6): 415 ~ 425
- [6] Hong W, Qiang L, Stephen R F. 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. *Molecular and Cellular Biology*, 2008, 28 (1), 188 ~ 200
- [7] Muise E S, Azzolina B, Kuo D W, et al. Adipose fibroblast growth factor 21 is up - regulated by peroxisome proliferator - activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol*, 2008, 74 (2): 403 ~ 412
- [8] Yasushi O, Hiroshi K, Masaya Y, et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21. *PNAS*, 2007, 104 (18): 7432 ~ 7437
- [9] Kharitononkov A, Dunbar J D, Bina H A, et al. FGF21/FGF21 receptor interaction and activation is determined by betaKlotho. *J Cell Physiol*, 2008, 215 (1): 1 ~ 7
- [10] Yie J, Hecht R, Patel J, et al. FGF21 N - and C - termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett*, 2009, 583 (1): 19 ~ 24
- [11] Hiroshi K, Mihwa C, Yasushi O, et al. Tissue - specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21. *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282 (37): 26687 ~ 26695
- [12] Suzuki M, Uehara Y, Motomura - Matsuzaka K, et al. BetaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c. *Mol Endocrinol*, 2008, 22 (4): 1006 ~ 1014
- [13] Oishi K, Uchida D, Ishida N. Circadian expression of FGF21 is induced by PPARalpha activation in the mouse liver. *FEBS Lett*, 2008, 582 (25 - 26): 3639 ~ 3642
- [14] Zhang X, Yeung D C, Karpisek M, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*, 2008, 57 (5): 1246 ~ 1253
- [15] Michael K, Pavlos P, Adam R, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metabolism*,

- 2007, 5(6):426~437
- [16] Arner P, Pettersson A, Mitchell P J, et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes – a possible link to improved insulin sensitivity. *FEBS Lett*,2008, 582(12):1725~1730
- [17] Moyers J S, Shiyanova T L, Mehrbod F, et al. Molecular determinants of FGF21 activity – synergy and cross – talk with PPARgamma signaling. *Journal of Cellular Physiology*, 2007, 210(1): 1~6
- [18] Inagaki T, Lin V Y, Goetz R, et al. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting – induced hormone FGF21. *Cell Metab*,2008, 8(1):77~83
- [19] Wolf W, Alexander M E, Martin B, et al. Fibroblast growth factor21 improves pancreatic beta – cell function and survival by activation of extracellular signal – regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*,2006, 155(9):2470~2478
- [20] Xinqiang H, Chungong Y, Chengliu J, et al. Forced expression of hepatocyte – specific fibroblast growth factor 21 delays initiation of chemically induced hepatocarcinogenesis. *Mol Carcinog*,2006, 45(12):934~942
- [21] Hajime Y, Yuhei H, Morichika K, et al. FGF21 is essential for haematopoiesis in zebrafish. *EMBO Reports*,2006, 7(6): 649~654
- [22] Dostálová I, Kaválková P, Haluzíková D, et al. Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*,2008, 93(9): 3627~3632
- [23] Kharitononkov A, Shiyanova T L, Koester A, et al. FGF21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of Clinical Investigation*,2005, 115(6):1627~1636
- [24] Moyers J S, Shiyanova T L, Mehrbod F, et al. Molecular determinants of FGF21 activity – synergy and cross – talk with PPARgamma signaling. *Journal of Cellular Physiology*. 2007, 210(1): 1~6
- [25] Xu J, Lloyd D J, 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(1):250~259
- [26] Chen W W, Li L, Yang G Y, et al. Circulating FGF21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with Type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2008, 116(1):65~68
- [27] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*,2008, 149(12):6018~6027
- [28] Kharitononkov A, Wroblewski V J, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor 21. *Endocrinology*,2007, 148(2):774~781

The Development of the Study on Fibroblast Growth Factor 21

WANG Xiu-ran¹ WANG Hui-yan^{1,2} LI Xiao-kun^{1,2}

(1 The School of Life Science, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

(2 Bioreactor with the Drug Development Project of the Ministry of Education Research Center, Changchun 130118, China)

Abstract Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a novel fatty metabolic regulator. *FGF21* mRNA is most abundantly expressed in liver. FGF21 contribute to fat metabolism, as well as ketogenic responses in liver, and it can promote the uptake of glucose, promote insulin secretion, delaying the development of tumors and other function. In recent years, FGF21 was used for diabetes and other metabolic diseases. The characteristics of FGF21, its molecular mechanism and the research of hypolipidemic and diabetes treatment are reviewed.

Key words Fibroblast growth factor 21 Metabolic regulator Diabetes Fatty acid