



FGF21 的多途径调节功能及与 NAFLD 的相关性

瞿子春 李 青 曹卫娟 周国艳 (湖南师范大学附属湘东医院内分泌科 湖南醴陵 412200)

摘要: 成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factors, FGF21) 是一种多种环境信号的介质, 主要从肝脏分泌并在多种组织中起作用。FGF21 能在饥饿条件下改变机体新陈代谢, 保护身体免受能量消耗, 并延长寿命。FGF21 可改善糖脂代谢, 与非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 及其危险因素有关。本篇综述总结了 FGF21 的多途径调节功能和 FGF21 与 NAFLD 的关系。

关键词: FGF21 NAFLD ER 应激 氧化应激 慢性炎症

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 17-325-03

1 FGF21 的表达和分泌调节

FGF21 主要在肝脏中表达, 亦可于脂肪和肌肉中表达。研究表明, 作为内分泌因子, 循环中大部分 FGF21 来自肝脏^[1]。Markan 等^[1]研究发现在肝脏特异性 FGF21 敲除小鼠中, 血浆 FGF21 水平完全消失, 而脂肪特异性 FGF21 敲除小鼠显示正常水平的血浆 FGF21。因肝脏中的 FGF21 基因转录受过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated Receptor, PPAR) α 的调节, 其在禁食反应中起关键作用^[2]。在空腹状态下, PPAR α 诱导小鼠肝脏 FGF21 mRNA 高表达 (~20 倍)。在骨骼肌中, FGF21 的表达在线粒体功能障碍和 PI3K-AKT 信号通路的条件下由激活转录因子 4 调节^[3]。在棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 中, FGF21 受激活转录因子 2 (Activate transcription factor 2, ATF2) 调节, 而在白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中, 受 PPAR γ 调节^[4]。

2 FGF21 对能量稳态的调节或作用

在饥饿过程中, 我们身体的能量源从葡萄糖和糖原逐渐转变为脂肪, 蛋白质和醋酸盐。葡萄糖是人的重要能量来源, 特别是对于不能进行脂肪酸 β -氧化的大脑。在禁食的第一阶段 (几小时) 期间, 通过糖原分解提供葡萄糖。随后, 通过各种途径的糖异生来维持血糖。在长时间禁食下, 甘油三酯通过 β -氧化代谢成甘油和游离脂肪酸, 而游离脂肪酸进一步代谢为酮体。由于长链脂肪酸不能透过血脑屏障, 因此酮体在严重饥饿下被用作大脑能量来源。FGF21 是一种重要的能量变阻器, 在能量消耗状态下, 可以减少糖原分解并诱导脂肪酸的 β -氧化, 生酮作用和糖异生, 以便机体在能量消耗状态下存活^[5]。

在长期饥饿期间, 身体通过保留关键生存系统 (如心跳和大脑活动) 来适应, 同时减少其他能量消耗, 包括生长、繁殖和骨骼增长等的维持。FGF21 通过抑制 Jak-STAT 通路抑制 GH 信号传导^[6], 导致肝脏类胰岛素样生长因子-1 基因和其他 GH 靶基因的抑制。研究表明, FGF21 通过抑制下丘脑超分裂核 (Superchiasmatic Nucleus, SCN) 中的 VP- Kisspeptin 信号级联来抑制雌性生育力, 从而抑制黄体生成素在发情前期激增^[7]。FGF21 还可诱导交感神经系统的刺激, 造成骨丢失, 从而影响骨骼增长^[6]。有研究发现, FGF21 可作用于后脑的 SCN 和背侧迷走神经复合体, 以调节昼夜节律, 这对于适应性饥饿反应很重要^[8]。另外, 小鼠中 FGF21 的转基因过表达延长了它们的寿命^[9]。这些都表明 FGF21 通过维持能量稳态在生存和延长寿命中起重要作用。

3 FGF21 和 NAFLD 之间的联系

NAFLD 近 20 年来在亚洲国家发病人数增长迅速, 但其发病机制目前具体不明, 考虑与脂毒性、氧化应激、内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激、慢性炎症状态和线粒体功能障碍等多种因素有关。它的主要危险因素为肥胖, 循环中脂类代谢异常及胰岛素抵抗, 而有研究已显示 FGF21 可改善这些因素^[10]。

3.1 FGF21 与脂毒性

甾醇调节元件结合蛋白 1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) 是脂肪生成的主要调节因子, 其调节脂肪合成中乙酰辅酶 A 羧化酶, 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 的转录。研究发现^[11], 通过实时 PCR 技术在过表达 FGF21 的人肝脏来源的 HepG2 细胞中测量参与 SREBP1c 的加工和核转位的关键基因 (SCAP, S1P 和 S2P) 的转录水平。结果显示, FGF21 显著下调 SCAP 和 S2P 的 mRNA 水平, 抑制 SREBP1c 的转录, 并降低成熟 SREBP1c 的蛋白量, 从而抑制脂肪生成。同样, 在人肝脏来源的 HepG2 细胞中, 用游离脂肪酸 (棕榈酸和油酸的混合物) 处理, 发现其显著上调内源性 FAS 和 SREBP1c mRNA 水平, 但给予 FGF21 时可改善这种状态, 而通过油红 O 染色观察细胞 FGF21 干预的细胞, 发现显著抑制了细胞中甘油三酯的积累, 从而预防肝脏脂毒性。此外, FGF21 已被确定为 WAT 中脂联素分泌的关键调节剂, 可以抵消 TNF- α 对脂联素分泌的负面影响^[12]。而脂联素可通过促进脂肪酸 β -氧化, 减少脂肪生成和抑制促炎细胞因子的表达来减轻脂肪变性, 抑制核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路并改善胰岛素敏感性^[13]。此外, 脂联素还刺激神经酰胺的脱乙酰化并降低脂毒性^[12]。

3.2 FGF21 与氧化应激

活性氧在细胞中大量集聚引起细胞损伤, 导致多种疾病的发生, 例如非酒精性脂肪肝、癌症等。而这种毒性损伤通常需要通过 II 期解毒酶和抗氧化蛋白来解毒。因此, 转录调节编码解毒酶和抗氧化蛋白的基因的顺式作用调节元件 “抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE)” 在细胞防御系统中起重要作用。核因子红细胞 2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2) 是一种转录因子, 它是细胞发生氧化应激时解毒的关键调节因子。Venugopal 和 Jaiswal 等^[14]研究发现 Nrf2 与许多解毒和抗氧化基因的启动子区域中的 ARE 位点结合后, 导致下游靶标的协调上调, 从而促进细胞解毒过程和提高抗氧化潜力。在多种人和小鼠细胞培养物的体外研究亦显示出相似的结果^[15]。而有趣的是, Chartoumpekis 等^[16]研究表明, 在小鼠体内过表达 Nrf2 时导致 FGF21 基因启动子遭受抑制, 从而导致 FGF21 蛋白合成减少。Nrf2 敲除小鼠模型 (Nrf2-KO) 中, 引起细胞氧化应激, 而肝脏和血清中 FGF21 处于高表达水平, 考虑可能与特异性 FGF21 基因启动子有关, 其具有在氧化应激后被激活的特定转录因子反应元件。因此, 假设在没有 Nrf2 的情况下, FGF21 的抑制也被消除, 以增加 FGF21 合成并防止氧化应激, Nrf2-FGF21 环可能参与氧化应激相关的人类代谢疾病的关键调节。此外, FGF21 与氧化应激相关的血清蛋白标志物异前列腺, 活性氧, 丙二醛和氧化低密度脂蛋白等有关^[17]。

3.3 FGF21 与 ER 应激

ER 应激是由 ER 腔中未折叠和 / 或错误折叠的蛋白质的积累所诱导的, 并引起细胞的未折叠蛋白反应。ER 应激在代谢稳态中起关键作用, 如在 NAFLD, 肥胖和 2 型糖尿病等疾病中。最近的



研究表明,甘油三酯和衣霉素诱导的 ER 应激均刺激肝细胞和血清中 FGF21 的表达^[18]。据报道,在未折叠蛋白反应的三个分别为 PERK, IRE1 和 ATF6 的主要传感器中, FGF21 受 PERK 和 IRE1 调节^[19]。PERK 的激活通过 Ser51 的磷酸化使翻译起始因子 eIF2 α 失活。这种失活反常诱导 ATF4 的翻译,其通过 FGF21 启动子区中的两个结合位点直接调节 FGF21 表达。除了受 ATF4 转录调节外, FGF21 还受促凋亡蛋白 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白和 XBP1 的直接调节。IRE1 的激活通过诱导位点特异性的剪接产生活性形式的转录因子 XBP1,并进而诱导 FGF21 表达^[18]。而研究表明,在饮食诱导的肥胖患者和啮齿动物中 ER 应激的增加,导致 FGF21 的辅助受体 β -Klotho 编码基因 (klb) 的转录的激活, ATF4 信号传导途径对于诱导 klb 的基因表达是必需的^[20]。此外,最近的一项研究表明, FGF21 可以作为内分泌因子具有改善 ApoE^{-/-} 小鼠内质网应激介导的细胞凋亡的能力。这些发现表明 FGF21 可能参与内质网应激,与 NAFLD 之间的存在相应联系。然而,其具体机制需要进一步研究及探索。

3.4 FGF21 与慢性炎症

NAFLD 的发病机制归因于慢性炎症。肝脏中脂肪酸的过载及暴露通过脂质中间体(如神经酰胺和甘油二酯)造成肝脏的脂毒性。而神经酰胺可激活蛋白激酶 C (Protein kinase C, PKC), 抑制蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB) 并增加蛋白磷酸酶 2A 水平,蛋白磷酸酶 2A 水平的增加导致 ER 应激和线粒体功能障碍^[21]。肝脏脂质积聚和 ER 应激、线粒体功能障碍激活促炎因子如 IL-6, TNF- α 等的合成及释放。而 IL-6、TNF- α 激活 c-Jun N 末端激酶, PKC 和 NF- κ B 抑制剂等,诱发系列炎症通路。另一方面,脂毒性的发生导致 ROS 的增多及氧化应激的产生亦触发 ROS-PKC-NF- κ B 途径并进一步激活炎症细胞浸润的炎症信号传导途径^[22],造成炎症因子的释放。循环中升高的促炎因子和降低的抑炎因子导致肝脏的慢性炎症,造成炎症细胞的浸润,肝细胞的炎症反应及肝细胞凋亡。这些变化使得单纯性脂肪肝发展为非酒精脂肪性肝炎,到肝硬化,甚至肝细胞癌。研究表明, FGF21 可使 PKB 磷酸化并改善外周组织中的胰岛素抵抗^[23],而升高的胰岛素敏感性通过促进肝脏和骨骼肌中的葡萄糖利用和抑制肝脏糖异生来降低碳水化合物反应原件结合蛋白介导的脂肪生成,改善脂毒性,减轻肝脏慢性炎症的发生^[21]。此外,降低的胰岛素抗性还降低了脂质及其中间体的积累,并降低了肝脏和骨骼肌中 PKC 的活化,抑制前面所述的系列炎症信号通路和细胞凋亡^[24]。总的来说, FGF21 与 NAFLD 的慢性炎症的发生有关。

3.5 FGF21 与线粒体功能障碍

Atg7 是细胞自噬相关基因,它的缺陷可以诱导细胞线粒体功能障碍。Kook 等为了解自噬在细胞线粒体功能障碍的情况下的机制,先制备了骨骼肌特异性缺失 Atg7 的小鼠模型。出乎意料的是, Atg7 自噬基因缺陷诱导的线粒体功能障碍可以通过诱导 ATF4 增加 FGF21 的表达,而 FGF21 促进脂肪酸的氧化及 WAT 褐变的增加,从而使小鼠体内的脂肪量减少,并且免受饮食所诱导的肥胖及胰岛素抵抗。同样还观察到在小鼠肝脏 Atg7 缺失时,以 ATF4 依赖性的方式诱导 FGF21 表达,改善小鼠胰岛素抵抗,对线粒体功能障碍有重要的保护作用。因此,我们称 FGF21 为“线粒体因子”^[25]。

4 FGF21 的类似物前景及风险

FGF21 是机体代谢的重要调节剂,可以作为代谢失衡和其他稳态障碍的预测指标和/或诊断标志物。虽然 FGF21 在肥胖啮齿动物模型中显着改善了糖脂代谢,但有物种差异,因此对于 FGF21 治疗人类疾病(如肥胖,高脂血症和 2 型糖尿病)是否适宜仍有质疑^[2]。Gaich 等^[26]用 FGF21 类似物 LY2405319 (LY) 对肥胖的 2 型糖尿病患者进行 28 天治疗,结果表明改善了这些患者血浆中血脂和空腹胰岛素的水平。Galman 等^[27]通过检测 76 名健康人的空腹 FGF21 的水平,发现在早晨的时候其范围从 21pg/ml 变化到 5300pg/ml (-250 倍)。Gaich 等^[26]报道, LY 平均浓度以

剂量依赖性方式增加,并且比上述报道中观察到的浓度高 10 倍至 100 倍以上。由于血清 FGF21 浓度显示出广泛的个体差异,因此有必要为其治疗使用建立适当的浓度范围^[2]。尽管 FGF21 具有多种作用,但是 FGF21 的使用或诱导或 FGF 受体的活化是否在药理学上有益仍有争议,其体内功能所需的大剂量 FGF21 可能导致其副作用。截至目前已发现其可能阻断体细胞生长、促进骨质流失、抑制女性生育能力等^[6, 10]。

综上所述, FGF21 可多途径发挥调节功能,并且与 NAFLD 有相关性。FGF21 类似物的前景及其副作用亦值得我们加以关注。因此,需要进一步详细对 FGF21 的生理学和药理学作用进行相关研究,以便为 FGF21 作为治疗代谢紊乱的药物提供重要的依据。

参考文献

- [1]Markan KR, Naber MC, Ameika MK, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeed[J]. Diabetes, 2014, 63 (12): 4057-4063
- [2]Patel R, Bookout AL, Magomedova L, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop[J]. Molecular Endocrinology, 2015, 29 (2): 213-23
- [3]Alonge KM, Meares GP, Hillgartner FB, et al. Glucagon and Insulin Cooperatively Stimulate Fibroblast Growth Factor 21 Gene Transcription by Increasing the Expression of Activating Transcription Factor 4[J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292 (13): 5239
- [4]Dutchak PA, Kataguchi T, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones[J]. Cell, 2012, 148 (3): 556-567
- [5]Pothof MJ, Inagaki T, Satapati S, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 (26): 10853-10858
- [6]Wei W, Dutchak PA, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. Proceedings of the National Academy of Science of USA, 2012, 109 (8): 3143-3148.
- [7]Bornstein S, Brown SA, Le PT, et al. FGF-21 and skeletal remodeling during and after lactation in C57BL/6J mice[J]. Endocrinology, 2014, 155 (9): 3516
- [8]Bookout AL, de Groot MH, Owen BM, et al. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system[J]. Nature Medicine, 2013, 19 (9): 1147-1152
- [9]Zhang Y, Xie Y, Berglund E D, et al. The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice[J]. eLife, 1, (2012-09-04), 2012, 1 (1): e00065
- [10]Liu J, Xu Y, Hu Y, et al. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy[J]. Metabolism-clinical & Experimental, 2015, 64 (3): 380-390
- [11]Zhang Y, Lei T, Huang JF, et al. The link between fibroblast growth factor 21 and sterol regulatory element binding protein 1c during lipogenesis in hepatocytes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 342: 41-47.
- [12]Hondares E, Gallego-Escuredo JM, Flachs P, et al. Fibroblast growth factor-21 is expressed in neonatal and pheochromocytoma-induced adult human brown adipose tissue[J]. Metabolism, 2014, 63: 312-7.

(下转第 328 页)



行治疗,使用人参养荣汤结合天麻钩藤饮对气血不足型进行治疗,使用血府逐瘀汤结合天麻钩藤饮对气滞血瘀型治疗,具有良好效果^[19]。还有研究人员表示,刺五加能够有效改善患者的临床症状。利用葛根素注射液进行治疗具有较高的治疗有效率,而且还能够降低不良反应的发生机率。在相关文献中表示,中医药能够能够调节患者的机体情况,而且药性温和,在长期使用过程中也能够避免出现毒副作用,在帕金森病治疗中具有独特优势^[20]。

6 结束语

帕金森病的病因及致病机制较为复杂,遗传因素有可能为此病的发病基础,环境毒素为主要的诱导因素。上述两者的共同作用启动或者出发氧化应激、蛋白水解应激、线粒体功能障碍等,最终利用多种级联反应,从而导致多巴胺能神经细胞凋亡。虽然目前对各个因素具体环节及因素之间错综复杂作用并没有深入的了解,但是在研究学者对上述分子水平致病机制深入研究过程中,能够为帕金森药物的治疗提供全新的途径及速录。

参考文献

- [1] 史亚楠,刘岑.帕金森病中医治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2015(11):105-108.
- [2] 林清,罗永杰.帕金森病药物治疗研究进展[J].现代临床医学,2016,42(2):86-89.
- [3] 祖文,贾纳,赛那,等.帕金森病发病机制及治疗药物的研究进展[J].北方药学,2015(7):101-103.
- [4] 罗丕舵,贾刘云,王倩,等.中医药治疗帕金森病的研究进展[J].中医临床研究,2017,9(1):138-140.
- [5] 王丽云,刘丽星,吕海军,等.抗帕金森病药物的研究进展[J].中国药房,2017,28(8):1143-1149.
- [6] 陈贵勤,聂淑科,马凯,等.防治帕金森病运动并发症的多巴胺能药物的研究进展[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2015,5(5):36-39.
- [7] 刘佳,段春礼,杨慧.帕金森病发病机制与治疗研究进展[J].生理科学进展,2015,46(3):163-169.
- [8] 陈畅,赵杨.中医药治疗帕金森病非运动症状的临床研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(8):993-995.
- [9] 钟德芳.帕金森病痴呆的临床特征及诊治研究进展[J].中外医学研究,2016,14(7):163-164.
- [10] 李彪,汪瀚,杨文明.中医药治疗帕金森病临床研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2017(7):130-133.
- [11] 王思,刘菲,李秀华.胶质细胞源性神经营养因子治疗帕金森病研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(1):89-92.
- [12] 王薇.帕金森病的治疗研究进展[J].系统医学,2016,1(10):163-165.
- [13] 范德山.帕金森病的药物治疗进展[J].临床心身疾病杂志,2016,22(s1).
- [14] 邵子杰,韩咏竹.中医药治疗帕金森病临床研究进展[J].中国民族民间医药,2016,25(4):57-58.
- [15] 姚方,陈昊.他汀类药物防治帕金森病的研究进展[J].继续医学教育,2017,31(2):146-148.
- [16] 曾昌琴,钟代曲.帕金森病分期护理的研究进展[C]//2016全国慢性病诊疗论坛.2016:238-239.
- [17] 安子薇,李建民,吴庆文,等.帕金森病治疗研究新进展[J].中国老年学杂志,2015(7).
- [18] 李柄佑,杨从敏,金荣疆.不同频率经颅磁刺激治疗帕金森病的研究进展[J].现代医药卫生,2015(20):3091-3093.
- [19] 黄宇.药物治疗帕金森病的进展[J].黑龙江医学,2015,39(2):116-118.
- [20] 叶龙,宋磊,杨飞,等.抗帕金森病小分子药物的研究进展[J].医药导报,2015,34(8):1055-1059.
- [13] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome [J]. J Clin Invest, 2006, 116: 1784-92.
- [14] Venugopal R, and Jaiswal AK. Nrf1 and Nrf2 positively and c-Fos and Fra1 negatively regulate the human antioxidant response element-mediated expression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase1 gene[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1996, 93(25), 14960-14965.
- [15] Lee JM, Li J, Johnson DA, et al. Nrf2, a multi-organ protector? [J]. The FASEB Journal, 2005, 19: 1061-1066.
- [16] Chartoumpekis DV, Ziros PG, Psyrriannis AI, et al. Nrf2 represses FGF21 during long-term high-fat diet-induced obesity in mice [J]. Diabetes, 2011, 60: 2465-2473.
- [17] Ho E, Karimi Galougahi K, Liu CC, et al. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice [J]. Redox Biol, 2013, 1: 483-491.
- [18] Shimizu M, Morimoto H, Maruyama R, et al. Selective regulation of FGF19 and FGF21 expression by cellular and nutritional stress [J]. Journal of Nutritional Science & Vitaminology, 2015, 61 (2): 154.
- [19] Schaap F G, Kremer A E, Lamers W H, et al. Fibroblast growth factor 21 is induced by endoplasmic reticulum stress [J]. Biochimie, 2013, 95: 692-699.
- [20] Dong K, Li H, Zhang M, et al. Endoplasmic reticulum stress induces up-regulation of hepatic beta-Klotho expression through ATF4 signaling pathway [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 459 (2): 300-305.
- [21] Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside [J]. Diabetes Metab, 2013, 39: 16-26.
- [22] Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14: 20704-28.
- [23] Mu J, Pinkstaff J, Li Z, et al. FGF21 analogs of sustained action enabled by orthogonal biosynthesis demonstrate enhanced antidiabetic pharmacology in rodents [J]. Diabetes, 2012, 61: 505-12.
- [24] Greene MW, Burrington CM, Ruhoff M, et al. PKC(delta) is activated in a dietary model of steatohepatitis and regulates endoplasmic reticulum stress and cell death [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 42115-29.
- [25] Kook HK, Yeon TJ, Hyunhee O, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a 'mitokine' [J]. Nature Medicine, 2013, 19(1): 83-92.
- [26] 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.
- [27] Galman C, Lundasen T, Kharitonov A, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man [J]. Cell Metabolism, 2008, 8 (2): 169-174.