

成纤维细胞生长因子 21 在糖尿病中的转化应用研究进展

王文飞, 李德山*

(东北农业大学生命科学学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

[摘要] 糖尿病及其并发症是目前导致人类死亡的主要原因之一。成纤维细胞生长因子 21 依托其优异的代谢调节能力和广泛的生物学活性, 有望成为糖尿病治疗的理想药物。目前, 国内已有多个成纤维细胞生长因子 21 类似物申请进入临床试验阶段, 有望实现科研成果从实验室转化为科技生产力, 从而真正为我国经济发展和社会进步服务。综述当前成纤维细胞生长因子 21 应用转化研究方面的进展。

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21; 糖尿病; 转化

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 01-0029-05

Research Advances in the Application of FGF-21 in Diabetes

WANG Wenfei, LI Deshan

(College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

[Abstract] Diabetes and its complications are the main causes for human death. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21), with excellent ability for metabolic regulation and a wide range of biological functions, is identified as a potential lead for the development of anti-diabetic drug. Several FGF-21 analogs developed by domestic research teams have entered clinical trials and are expected to realize the conversion of scientific research achievements in laboratory to scientific and technological productivity, thus truly serving China's economic development and social progress. In this paper, the research progress of the application and transformation of FGF-21 was reviewed.

[Key words] fibroblast growth factor 21; diabetes; transformation

2 型糖尿病是一种由多种原因导致的, 以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病, 目前临床上尚无治愈的方法, 患者需要终身服药以维持血糖平稳。糖尿病如果不能得到有效控制, 可引起体内多系统损害, 导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织的慢性进行性病变, 引起功能缺陷乃至衰竭。糖尿病因其并发症多、致残率高的特点已成为现阶段全世界需要着力应对的公共卫生问题。国际糖尿病联盟最新的统计数据显示, 目前全球糖尿病患者共有 4.25 亿, 比 10 年前增加近 1 倍, 此外尚有 3.52 亿人处于糖耐量受损状态, 这类人群具有极高的发病风险。我国的糖尿病发病人数位列全球第一, 目前我国成年人 (20~79 岁) 中有 1.14 亿人为糖尿病患者, 用于糖尿病治疗方面的费用超过千亿元^[1]。

尽管目前已有多种药物用于糖尿病的临床治疗, 但是这些药物普遍存在低血糖、胃肠道反应、肝肾功能损害、过敏反应、加重心脏负担等方面不良反应。因此, 开发理想的糖尿病治疗药物一直是医药研发领域的热点。理想的糖尿病治疗药物需符合以下几个要求: 1) 具有新颖的作用机制。目前传统的降糖药物多依赖于

胰岛素途径, 当糖尿病患者处于严重的胰岛素抵抗状态时, 多数药物无法有效发挥作用, 加量用药则会大大提高副作用的发生率, 所以开发不依赖胰岛素通路、针对新靶点的降糖药物势在必行。2) 与现有降糖药物无拮抗。多数糖尿病患者需同时服用几种药物以控制病情, 延缓并发症的发生, 因此, 研发人员必须考虑新型药物与传统药物的关联性, 最好是两者有协同降糖效果。3) 全面改善机体内环境。随着对糖尿病发病机制的研究, 研究人员发现机体内的脂代谢、氧化应激、炎症因子水平等都是糖尿病发生发展的危险因素。单纯控制血糖而不解决上述因素, 可能导致糖尿病病程后期对药物的敏感性下降而影响治疗效果。

基于以上认识, 研究人员在研发时着重筛选符合上述要求的分子, 目前已开发多个具备上述条件的分子, 正在进行和准备进行临床试验。其中, 东北农业大学李德山教授团队和温州医科大学李校堃教授团队分别研发的成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21) 类似物就是其中的佼佼者。

1 成纤维细胞生长因子 21 功能概述

FGF-21 是 2000 年发现的 FGF 家族的成员^[2], 与该家族的其他成员不同, 该因子不具备刺激细胞增殖的活性, 但在调节机体物质代谢方面表现出非比寻常的

接受日期: 2018-12-20

***通讯作者:** 李德山, 教授;

研究方向: 基因工程药物研发;

Tel: 0451-55190645; **E-mail:** deshanli@163.com

功能。2005年, Kharitononkov 等^[3]提出, FGF-21可独立诱导鼠 3T3-L1 脂肪细胞和人脂肪细胞糖吸收, 效果显著且持久。这一发现随即引起了科研人员的广泛关注。随着研究的深入, 越来越多的结果证实该细胞因子符合研究人员对理想糖尿病治疗药物的要求。

1.1 信号传导途径

与 FGF 家族的大部分成员一样, FGF-21 同样通过成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 传递信号。但是, 与传统的 FGF 成员不同的是, FGF-21 结合 FGFRs 不依赖于肝素, 而是需要另一个膜蛋白 β -Klotho 的辅助^[4-5]。FGF-21 分子的 C 端结合 β -Klotho 分子的胞外区后, 在其帮助下继续结合 FGFR1c 形成三聚体, 诱导 FGFR1c 的磷酸化, 启动信号向细胞内传导^[6]。已有研究证实, 成纤维细胞生长因子受体底物 2 α (FGFR substrate 2 α , FRS2 α)、细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 等因子参与了 FGF-21 信号传递^[7-8], 但是截至目前, 研究人员对 FGF-21 信号在细胞内的传递通路仍然不太清楚, 未来仍然需要对 FGF-21 特有的信号传导途径进行进一步研究。

1.2 长效降糖活性

FGF-21 降糖的长效性是其引起研究人员关注的重要原因, 尤其是长时间应用 FGF-21 刺激后, 即使降低 FGF-21 作用剂量也能维持糖尿病模型鼠血糖水平平稳^[9-10]。最初研究人员试图将 FGF-21 降糖的长效性归功于 FGF-21 能够显著改善胰岛素敏感性。但是最近的研究证明 FGF-21 对中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的调节是造成该因子长效控制血糖平稳的主要因素。肝脏或脂肪中 *beta-klotho* 基因被敲除的小鼠仍然能对 FGF-21 长时间的作用作出反应^[11-12], 而 CNS 上的 *beta-klotho* 基因被敲除后, FGF-21 丧失了对机体血糖的调控能力^[13-14]。以上研究结果证明: FGF-21 调控机体代谢机制不仅仅局限在刺激肝脏、脂肪等传统糖尿病治疗药物作用靶器官, 还可以通过 CNS 调控交感神经系统调节机体血糖平稳。

1.3 与现有糖尿病治疗药物的协同作用

虽然 FGF-21 可不依赖现有降糖药物独立发挥作用, 但该因子与胰岛素等降糖药物有显著的协同效果。对胰岛素途径而言, FGF-21 干预不仅能够保护胰岛细胞, 改善机体内源性胰岛素的分泌, 还能够有效增强机

体对胰岛素的敏感性, 缓解胰岛素抵抗状态, 同时这 2 种蛋白叠加使用能够显现显著的协同作用^[3]。除胰岛素外, 也有报道指出利拉鲁肽、二甲双胍等常用糖尿病治疗药物也能与 FGF-21 产生协同作用或者直接通过促进 FGF-21 分泌来发挥自身的降糖活性^[15-16]。

1.4 对糖尿病发病因素的缓解作用

糖尿病的治疗不应局限于糖代谢, 而是需全方面调理机体的内环境。例如改善脂代谢、纠正慢性低度炎症反应以及改善氧化应激水平等方面, FGF-21 表现得尤为出色。啮齿类和灵长类动物实验中, FGF-21 都显示了卓越的血脂调节能力^[17-18]。此外, FGF-21 对机体炎症水平也有重要的调节作用: 一方面, FGF-21 通过改善脂肪代谢, 减少机体脂肪细胞堆积来降低脂肪源炎症因子表达^[18]; 另一方面, FGF-21 还可以直接抑制不同细胞内核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路的过度活化^[19], 缓解机体炎症反应^[20]。FGF-21 在改善机体氧化应激上也有突出的表现, 笔者课题组发现 FGF-21 可通过 NrF2 通路直接上调抗氧化酶系的表达, 显著降低机体内活性氧 (reactive oxy gen species, ROS) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量^[21-22]。

1.5 安全性

糖尿病患者需终身服药, 因此 FGF-21 的安全性评价对其能否成为糖尿病治疗药物至关重要。促进细胞增殖是大部分 FGF 家族成员主要的活性特征, 而该活性意味着潜在的致癌作用, 因此, 研究人员非常关注 FGF-21 是否具有类似的功能。庆幸的是, 截至目前, 尚未见提示 FGF-21 有类似功能的报道。当然, 在上千篇报道中, 研究人员在啮齿类动物实验中发现 FGF-21 也会诱发一些不良反应, 例如降低骨密度和抑制生殖能力等^[23-24], 但这些结果与灵长类动物研究以及临床调查结果并不一致^[25-26]。而且也有研究证明, FGF-21 对啮齿类动物骨骼生长和生殖能力的影响并非直接的生物学作用, 而是由于 FGF-21 引起的大量能量消耗, 从而导致的营养不足^[27]。此外, 有报道称 FGF-21 高表达可显著延长啮齿类动物的寿命^[28]。美国 FDA 也批准了多个 FGF-21 类似物进入临床研究。因此, 至今尚没有证据证实 FGF-21 对人体产生严重的副作用。

2 临床试验进展

鉴于 FGF-21 调节机体代谢尤其是糖代谢的优异作用, 众多医药公司将其视为治疗糖尿病等代谢性疾病的

潜在药物, 而投入大量的人力、物力进行研究。礼来是世界上首个尝试利用 FGF-21 类似物治疗糖尿病的公司, 在给肥胖和糖尿病患者应用 FGF-21 类似物 28 d 后, 患者的血脂异常得到显著缓解, 胰岛素水平降低, 但意外的是血糖水平只是显示了轻微的剂量依赖性下降倾向, 效果并不显著^[29]。辉瑞公司其后也进行了相应的为期 29 d 的临床试验, 其结果与礼来公司的数据相似, 辉瑞公司的 FGF-21 类似物 PF-05231023 能够改善患者体质量和血脂, 但是对血糖的调控并不明显^[14]。近期发表的文献显示, 在为期 12 周和 16 周的临床试验中, 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 修饰的 FGF-21 类似物对脂肪肝治疗表现出优异的治疗效果, 并降低了肥胖及糖尿病患者的胰岛素抵抗水平, 但是对糖化血红蛋白水平没有显著的影响^[30-31]。虽然与啮齿类动物相比, 人体的棕色脂肪含量较低, 脂肪介导的能量消耗占总体能量消耗不如啮齿类动物, 从而间接导致 FGF-21 在人体上展现的生物学活性弱于啮齿类动物, 但是, 以上结果也提示 FGF-21 的生物学活性可能存在种属特异性^[32]。

3 国内成纤维细胞生长因子21的转化研究进展

3.1 应用研究

与科学研究不同, 应用研究在探讨产品功能的同时, 也着重于解决影响产品上市的实际问题, 例如是否有专利权、生产工艺等。由于 FGF-21 野生型分子序列已被国外申请专利, 所以获得拥有自主知识产权的分子是 FGF-21 应用研究的首个问题, 此外, 野生型 FGF-21 也具有制约其成为新型糖尿病治疗药物的瓶颈问题——半衰期短。因此, 研究人员必须通过大量实验来寻找最优的蛋白改造方法, 一方面是通过改造蛋白来获得具有自主知识产权的候选分子, 另一方面也是希望通过改造基因以解决野生型 FGF-21 半衰期短的问题。笔者所在团队在对鼠源 FGF-21 多个氨基酸进行人源化修饰后, 结合蛋白 C 端修饰, 最终所得的人源化 FGF-21 重组蛋白——“脂糖素”的降糖活性不仅优于野生型蛋白, 还显著优于商品化的长效降糖药物利拉鲁肽和甘精胰岛素。这些研究结果为最后获得拥有自主知识产权的产品打下了坚实的基础^[33-34]。除了获得蛋白的专利权外, 建立高效稳定的蛋白生产工艺, 也是推动 FGF-21 走向转化应用的重要环节。野生型 FGF-21 蛋白热稳定性差, 体外生产时产量较低, 且该因子在体外不与任何物质发生可逆性亲和, 增加了纯化难度。为达到利用原核表

达平台高效生产 FGF-21 重组蛋白的目的, 研究人员利用 SUMO 融合表达技术^[35]建立了大肠杆菌可溶性表达体系, 利用蛋白修饰和亲和色谱相结合的方法获得了纯度达到 99.5% 的 FGF-21 重组蛋白, 并利用 PEG 修饰延长 FGF-21 在体内的半衰期^[8,9,36]。

3.2 基础研究推动成纤维细胞生长因子21顺利转化

科技成果转化是推动我国高质量发展的重要技术支撑, 推动 FGF-21 走向应用是笔者所在团队在研究初期就设立的目标。目前, “脂糖素”已转让天津天士力制药集团有限公司, 双方正积极推进其进入临床试验。此外, 温州医科大学李校堃团队研发的 FGF-21 类似物也已经完成了临床前所有的准备工作, 目前正在申请临床试验, 预计 2019 年可拿到临床试验许可。这 2 个团队之所以能够稳步推进 FGF-21 转化, 主要原因就是两者能够很好地平衡基础研究与应用研究之间的关系。在进行应用研究的同时, 2 个团队一直未放松在 FGF-21 作用机制等方面的基础研究, 并取得多项重要的研究成果。例如李校堃团队报道 FGF-21/adiponectin 轴在 FGF-21 生物学活性中的作用^[37], 为深入了解该因子的功能提供了重要的理论依据。理论研究不仅坚定了笔者所在团队开发 FGF-21 的信心, 也有助于对 FGF-21 药用价值进行深入开发。结合基础研究数据, 笔者所在团队和李校堃团队陆续发现了 FGF-21 对肝癌^[38]、类风湿性关节炎^[39]、肝纤维化^[40-41]、动脉粥样硬化等疾病的治疗效果^[42], 引起了国内外同行的广泛关注, 从而加快了转化进程。由此可见, 坚实的基础研究是科研成果最终能成功转化的基石。

4 展望

大量研究结果证明, 脂代谢异常、炎症和氧化应激是胰岛素抵抗, 进而发展成为 2 型糖尿病的病理基础, 持续高血糖又进一步恶化了体内炎症和氧化应激环境, 从而引起大血管、微血管、视网膜、肾损伤等并发症, 甚至导致死亡。笔者所在团队和国内外同行的研究结果都证明, FGF-21 不仅可以同步调节血糖/血脂, 还可以有效缓解 2 型糖尿病的炎症和氧化应激状态, 并降低由持续高血糖引起的晚期糖基化终末产物的水平, 从而减少和防止糖尿病并发症的发生和发展。迄今为止, 国内外还没有任何降糖药物像 FGF-21 那样, 全面、系统地改善 2 型糖尿病的病理状态。上述研究结果使 FGF-21 脱颖而出, 有望成为治疗糖尿病的理想药物。

我国不论在 FGF-21 的应用研究还是基础研究方面都处于国际领先的地位, 在我国当前科技成果转化效率低的大环境下, 治疗糖尿病的 FGF-21 类似物率先将基础

研究转化为应用研究, 将应用研究成果向产业化推进, 有望在世界率先推向临床, 成为我国自主创新的新型 2 型糖尿病治疗药物。

【参考文献】

- [1] International Diabetes Federation (IDF) IDF diabetes Atlas-8th edition[EB/OL]. [2018-12-20]. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
- [2] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, et al. Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(1): 203-206.
- [3] Kharitononkov A, Shiyonova T L, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627-1635.
- [4] Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, et al. β Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7432-7437.
- [5] Suzuki M, Uehara Y, Motomura-Matsuzaka K, et al. β Klotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(4): 1006-1014.
- [6] Yie J, Wang W, Deng L, et al. Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/ β -Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2012, 79(4): 398-410.
- [7] Wente W, Efanov A M, Brenner M, 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 [J]. *Diabetes*, 2006, 55 (9) : 2470-2478.
- [8] Dan Y, Ye X, Qiang W, et al. Insulin sensitizes FGF-21 in glucose and lipid metabolisms via activating common AKT pathway [J]. *Endocrine*, 2015, 52(3): 527-540.
- [9] Ye X, Qi J, Qiang W, et al. Long-lasting hypoglycemic effect of modified FGF-21 analog with polyethylene glycol in type 1 diabetic mice and its systematic toxicity [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 781: 198-208[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168165616302334?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.025.
- [10] Zhao L, Wang H, Xie J, et al. Potent long-acting rhFGF-21 analog for treatment of diabetic nephropathy in *db/db* and *DIO* mice [J/OL]. *BMC Biotechnol*, 2017, 17(1): 58[2018-12-10]. <https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12896-017-0368-z>.
- [11] Chen M Z, Chang J C, Zavala-Solorio J, et al. FGF21 mimetic antibody stimulates UCP1-independent brown fat thermogenesis via FGFR1/ β Klotho complex in non-adipocytes [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(11): 1454-1467.
- [12] Lan T, Morgan D A, Rahmouni K, et al. FGF19, FGF21, and an FGFR1/ β -Klotho-activating antibody act on the nervous system to regulate body weight and glycemia [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(5): 709-718.
- [13] Owen B, Ding X, Morgan D, et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 670-677.
- [14] 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 [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3): 427-440.
- [15] Coskun T, Glaesner W. Co-administration of FGF-21 and GLP-1 to treat diabetes and lower blood glucose: US8557769 [P/OL]. 2013-10-15[2018-12-10]. <http://www.freepatentsonline.com/8557769.html>.
- [16] Kim E K, Lee S H, Lee S Y, et al. Metformin ameliorates experimental-obesity-associated autoimmune arthritis by inducing FGF-21 expression and brown adipocyte differentiation [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(1): e432[2018-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799802/>. Doi: 10.1038/emm.2017.245.
- [17] Kharitononkov A, Wroblewski V J, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21 [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 774-781.
- [18] Wang W F, Li S M, Ren G P, et al. Recombinant murine fibroblast growth factor 21 ameliorates obesity-related inflammation in monosodium glutamate-induced obesity rats [J]. *Endocrine*, 2015, 49(1): 119-129.
- [19] Yu Y, Li S, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 74-82.
- [20] Wang N, Xu T Y, Zhang X, et al. Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 301-309[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576918300481?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.048.
- [21] Yu Y, Bai F, Wang W, et al. Fibroblast growth factor 21 protects mouse brain against D-galactose induced aging via suppression of oxidative stress response and advanced glycation end products formation [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 133(1): 122-131.
- [22] Yu Y, Bai F, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor (FGF-21) protects mouse liver against D-galactose-induced oxidative stress and apoptosis

- via activating Nrf2 and PI3K/Akt pathways [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 403(1/2): 287-299.
- [23] Owen B M, Bookout A L, Ding X, *et al.* FGF-21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1153-1156.
- [24] Wei W, Dutchak P A, Wang X, *et al.* Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(8): 3143-3148.
- [25] Andersen B, Straarup E M, Heppner K M, *et al.* FGF-21 decreases body weight without reducing food intake or bone mineral density in high-fat fed obese rhesus macaque monkeys [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(6): 1151-1160.
- [26] Sutton E F, Morrison C D, Stephens J M, *et al.* Fibroblast growth factor 21, adiposity, and macronutrient balance in a healthy, pregnant population with overweight and obesity [J]. *Endocr Res*, 2018(1): 1-9.
- [27] Garima S, Nicholas D, Fish A J, *et al.* Fibroblast growth factor 21 has no direct role in regulating fertility in female mice [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(8): 690-698.
- [28] Zhang Y, Xie Y, Berglund E D, *et al.* The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice [J/OL]. *Elife*, 2012, 1(1): e00065[2018-12-10]. <https://elifesciences.org/articles/00065>. Doi: 10.7554/eLife.00065.
- [29] Gaich G, Chien J Y, Fu H, *et al.* The Effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 333-340.
- [30] Sanyal A, Charles E D, Neuschwander-Tetri B A, *et al.* Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10165): 2705-2717.
- [31] Charles E D, Neuschwander-Tetri B A, Pablo Frias J, *et al.* Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study [J]. *Obesity*, 2019, 27(1): 41-49.
- [32] Potthoff M J. FGF21 and metabolic disease in 2016: a new frontier in FGF21 biology [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(2): 74-76.
- [33] Ye X, Qi J, Wu Y, *et al.* Comparison of PEGylated FGF-21 with insulin glargine for long-lasting hypoglycaemic effect in *db/db* mice[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(1): 82-90.
- [34] Ye X, Qi J, Ren G, *et al.* Long-lasting anti-diabetic efficacy of PEGylated FGF-21 and liraglutide in treatment of type 2 diabetic mice [J]. *Endocrine*, 2015, 49(3): 683-692.
- [35] Huang Y, Qin Y, Wan X, *et al.* High-level expression and purification of soluble recombinant FGF 21 protein by SUMO fusion in *Escherichia coli* [J/OL]. *BMC Biotechnol*, 2010, 10(1): 14[2018-12-10]. <https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6750-10-14>.
- [36] Ye X, Qi J, Yu D, *et al.* Pilot-scale production and characterization of PEGylated human FGF-21 analog [J/OL]. *J Biotechnol*, 2016, 228: 8-17[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168165616302334?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.jbiotec.2016.04.038.
- [37] Lin Z, Tian H, Lam K S L, *et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF-21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 779-789.
- [38] Xu P, Zhang Y, Wang W, *et al.* Long-term administration of fibroblast growth factor 21 prevents chemically-induced hepatocarcinogenesis in mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(10): 3032-3043.
- [39] Yu D, Ye X, Che R, *et al.* FGF-21 exerts comparable pharmacological efficacy with adalimumab in ameliorating collagen-induced rheumatoid arthritis by regulating systematic inflammatory response [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 751-760[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217301415?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.059.
- [40] Zhang S, Yu D, Wang M, *et al.* FGF-21 attenuates pulmonary fibrogenesis through ameliorating oxidative stress *in vivo* and *in vitro* [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1516-1525[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217371615?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.100.
- [41] 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 [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 695-704[2018-12-10]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217319066?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.100.
- [42] Lin Z, Pan X, Wu F, *et al.* Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice[J]. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-1871.



【专家介绍】李德山: 龙江学者讲座教授, 教授, 博士生导师, 研究方向: 基因工程药物。李德山教授自 2006 年回国以来, 潜心进行基因药物研发工作, 目前为止共发表文章 170 余篇, 授权专利 20 余项, 自主研发的新型抗糖尿病药物和治疗鸡传染性法氏囊病的鸡源重组抗体已被国内知名企业购买产权, 另有多项抗体、溶瘤病毒产品正与多家企业洽谈中。