

# 成纤维细胞生长因子及其在代谢性疾病中的作用与临床应用研究进展

刘珊珊<sup>1</sup>, 林玮<sup>2</sup>, 周剑辉<sup>3</sup>, 廖志勇<sup>1\*</sup>, 李校堃<sup>2</sup>, 黄志锋<sup>2</sup>

(1. 温州大学生命与环境科学学院, 浙江 温州 325035; 2. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035; 3. 台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院, 浙江 台州 318050)

**[摘要]** 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)是一类广泛存在于生物体内,与细胞生长、增殖和分化密切相关,以旁分泌或内分泌方式调节多种生理病理过程的生长因子。最初发现 FGFs 在生物体胚胎发育和血管形成方面发挥着重要作用,而随着对其家族成员的不断深入和广泛研究,近来发现其中的内分泌生长因子 FGF19、FGF21、FGF23 和旁分泌生长因子 FGF1 对于调控脂代谢紊乱引起的代谢性疾病发挥着重要作用,这为多种代谢性疾病的诊治提供了新的思路和方法。综述 FGF 家族成员在代谢性疾病方面的最新研究进展和临床应用。

**[关键词]** 成纤维细胞生长因子; 脂代谢; 代谢性疾病

**[中图分类号]** R589

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2019) 01-0019-10

## Research Advances in the Action of Fibroblast Growth Factors in Metabolic Diseases and Its Clinical Application

LIU Shanshan<sup>1</sup>, LIN Wei<sup>2</sup>, ZHOU Jianhui<sup>3</sup>, LIAO Zhiyong<sup>1</sup>, LI Xiaokun<sup>2</sup>, HUANG Zhifeng<sup>2</sup>

(1. College of Life and Environmental Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China; 2. School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 3. Taizhou Enze Hospital of Enze Medical Center (Group), Taizhou 318050, China)

**[Abstract]** Fibroblast growth factors (FGFs), a class of growth factors extensively found in organisms, are closely related to cell growth, proliferation and differentiation, and regulate various physiological and pathological processes by paracrine or endocrine effects. FGFs were initially found to play important roles in embryonic development and angiogenesis. With increasingly intensive and extensive studies on the FGF family members, it has been recently found that the endocrine growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 and the paracrine growth factor FGF1 in this family play important roles in regulating metabolic diseases caused by glycolipid metabolic disorders, providing new approaches for the diagnosis and treatment of various metabolic diseases. This paper focuses on the latest advances and clinical applications of FGF family members in metabolic diseases.

**[Key words]** fibroblast growth factor; glucolipid metabolism; metabolic disease

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)是1940年在脑和垂体的粗提物中发现的可以促进成纤维细胞生长的活性物质,在1974年被首次分离纯化得到<sup>[1]</sup>。FGFs在机体的许多组织和器官中均有表达,主要通过结合或激活细胞表面的酪氨酸激酶受体/成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)而调节细胞内多种反应<sup>[2]</sup>, FGF家族成员与多种生物学功能密切相关,包括细胞生长和分化、血管生成、胚胎发育、伤口愈合和修复等。近年来大量科学研究表明其在肥胖<sup>[3]</sup>、2型糖尿病<sup>[4]</sup>、心血管疾病、慢性肾病和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病

调控方面也发挥着非常重要的作用<sup>[5]</sup>。随着对 FGF 家族成员生物学功能的深入和广泛研究, FGFs 的临床应用范围进一步扩大,为代谢紊乱相关疾病的治疗提供新的思路。

### 1 成纤维细胞生长因子分类及其特点

目前相继发现 FGF 超家族有 23 个成员,主要分为内分泌型和旁分泌型,内分泌型包括 FGF15/FGF19、FGF21 和 FGF23,旁分泌型包括 FGF1~FGF14、FGF16~FGF18、FGF20 和 FGF22。尽管所有的家族成员在结构上都有相关性,但是基于它们的生化功能、序列相似性和进化关系可以进一步分为: FGF1、4、7、8、9、11 和 15/19 亚家族等(见图 1)。

FGF1 亚家族由 FGF1 和 FGF2 组成,是最早发现的 FGF 家族成员,其氨基酸同源性高达 55%。FGF1 和

**接受日期:** 2018-12-04

**\*通讯作者:** 廖志勇, 教授;

**研究方向:** 药用动植物活性化合物的分离、改造与活性研究;

**Tel:** 0577-86599737; **E-mail:** zyliao@wzu.edu.cn

FGF2 缺少经典的分泌信号肽, 需要结合及活化细胞表面酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 的家族成员 FGFRs 而介导下游的信号通路, 对神经细胞再

生、组织器官形成和血管生成等具有重要作用。近年来有研究发现 FGF1 也具有内分泌功能, 对机体血糖平衡发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。

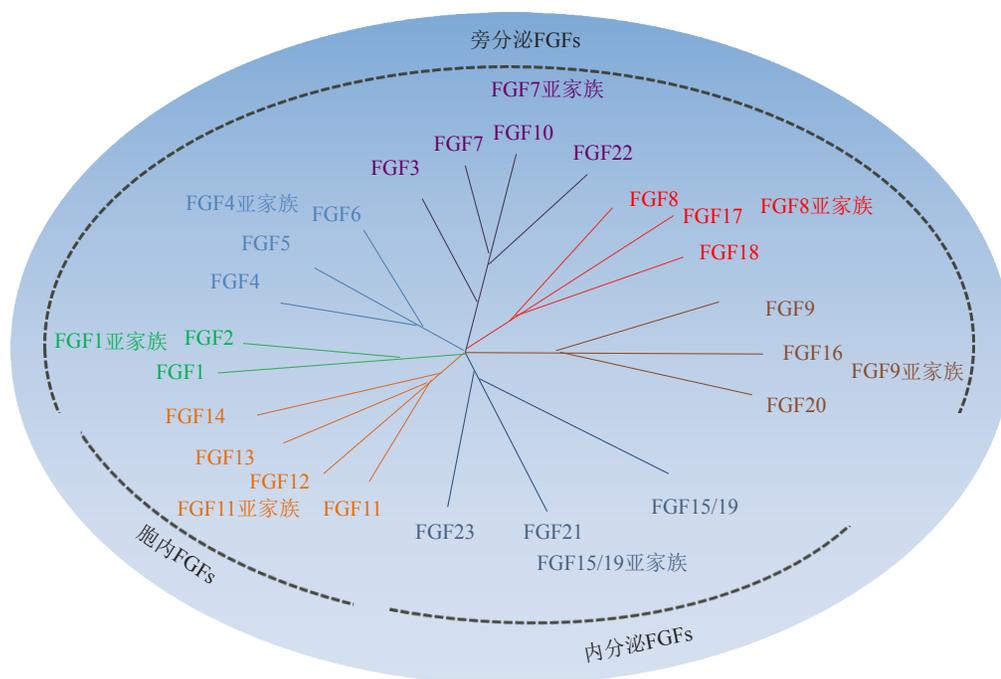


图1 成纤维细胞生长因子家族成员及其分类

Figure 1 Members of the fibroblast growth factor family and their classification

FGF4 亚家族主要由 FGF4、FGF5 和 FGF6 组成, 与 FGF1 亚家族成员不同, 它们都有可裂解的 N 端信号肽。其中 FGF4 主要调节胚胎干细胞和组织干细胞的增殖和分化; FGF5 与毛囊生长周期有关; FGF6 主要与 FGFR1 和 FGFR4 结合发挥其生物学活性, 在肌肉修复和心肌保护中起着重要的作用<sup>[7]</sup>。

FGF7 亚家族由 FGF3、FGF7、FGF10 和 FGF22 组成。在甲状腺组织中, FGF3 过表达可作为甲状腺癌诊断的指标<sup>[8]</sup>; FGF7 可诱导大鼠骨髓基质细胞的迁移, 从而促进骨形成<sup>[9]</sup>; FGF10 与肿瘤发生和器官发育不全有关, 能促进创伤修复和干细胞的增殖与分化<sup>[10]</sup>; FGF22 由脊髓中枢神经元产生, 是脊髓损伤后重塑过程中突出形成和成熟的关键调节因子<sup>[11]</sup>。

FGF8 亚家族的主要成员有 FGF8、FGF17 和 FGF18, 它们可激活的受体有 FGFR1、FGFR2、FGFR 3 和 FGFR4c。FGF8 在许多组织和器官的形成中发挥着重要作用, 但在某些癌细胞或炎症部位却大量表达, 所以 FGF8 抗体为癌症的治疗提供了新思路<sup>[12]</sup>; FGF17 在胚胎发育中具有重要的功能, 不仅参与脑部发育和神经形成, 还参与动脉、骨骼发育和肿瘤形成等多种

生理病理过程; FGF18 也对骨骼的发育起着非常重要的作用<sup>[13]</sup>。

FGF9 亚家族包括 FGF9、FGF16 和 FGF20, 可激活的受体有 FGFR1c、FGFR2c、FGFR3c、FGFR3b 和 FGFR4。FGF9 广泛存在于许多组织和器官中, 能够抑制白色脂肪细胞的褐变并与人类肥胖相关<sup>[14]</sup>; FGF16 可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路促进卵巢癌细胞的转移, 此外还有研究表明 FGF16 具有在糖尿病心肌梗死中抑制心脏不良重塑的潜在作用, 可以减轻心肌炎症并且改善心脏功能<sup>[15]</sup>; FGF20 对帕金森病有很好的治疗效果<sup>[16]</sup>。

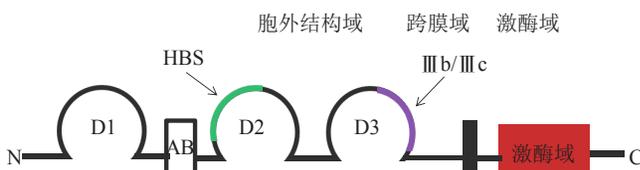
FGF11 亚家族的主要成员有 FGF11、FGF12、FGF13 和 FGF14, 它们是胞内蛋白, 不分泌到胞外, 不能与 FGFRs 相互作用。FGF11 在破骨细胞中大量表达, 是溶骨性疾病中病理性骨吸收的因子, 这为骨相关疾病的治疗提供了新思路<sup>[17]</sup>; FGF12 被鉴定为大骨节病的新候选基因<sup>[18]</sup>; FGF13 在啮齿动物心脏中大量表达, 可直接结合心脏钠通道 Nav1.5 的 C 末端, 调控心室传导通路<sup>[19]</sup>; FGF14 是一种控制神经元兴奋性和

突触可塑性的脑疾病相关因子<sup>[20]</sup>。

FGF15/19 亚家族包括 FGF15/19、FGF21 和 FGF23, 此亚科的成员与肝素具有较低的亲和力, 有助于其从细胞外基质释放并起内分泌的作用, 主要以 Klotho 依赖性的方式调节生物学效应, 具有调控机体胆汁酸平衡、维持全身稳态、调节葡萄糖和脂质代谢等作用, 目前 FGF19 亚家族成员已被用作糖尿病、肥胖和肿瘤导致的代谢紊乱等相关疾病临床诊断的生物标志物<sup>[21]</sup>。

## 2 成纤维细胞生长因子-成纤维细胞生长因子受体信号通路

FGFRs 是一种跨膜蛋白质, 属于受体 RTKs 家族中的一员。目前已知的 FGFRs 有 4 种, 即 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。FGFRs 具有共同的结构特性, 即由膜外的配体结合域 (包括 D1~D3 结构域)、单一跨膜结构域以及保守的酪氨酸激酶结构域所组成 (见图 2)。



AB: acid box (酸盒); HBS: heparna binding site (肝素结合位点)

图 2 成纤维细胞生长因子受体结构示意图

Figure 2 Schematic diagram of fibroblast growth factor receptors structure

FGFR 膜外的 D1-D2 连接显著长于 D2-D3 连接, 并包含一段谷氨酸、天冬氨酸、丝氨酸富集酸盒 (acid box, AB) 结构。FGFs 与 FGFRs 结合的特异性由 D2、D2-D3 连接及 D3 区域调控; 其中, 硫酸肝素结合位点 (heparna binding site, HBS) 位于 D2 区 (见图 2 绿色区域)。D1、D1-D2 连接则主要起到受体自抑制作用。FGFR1、FGFR2、FGFR3 分别在 D1/D1-D2 连接以及 D3 区域有 2 种主要的选择性剪切, 从而形成不同的 FGFRs 异构体。D3 区的选择性剪切 (见图 2 紫色区域) 是调控 FGFs-FGFRs 结合特异性的主要机制。

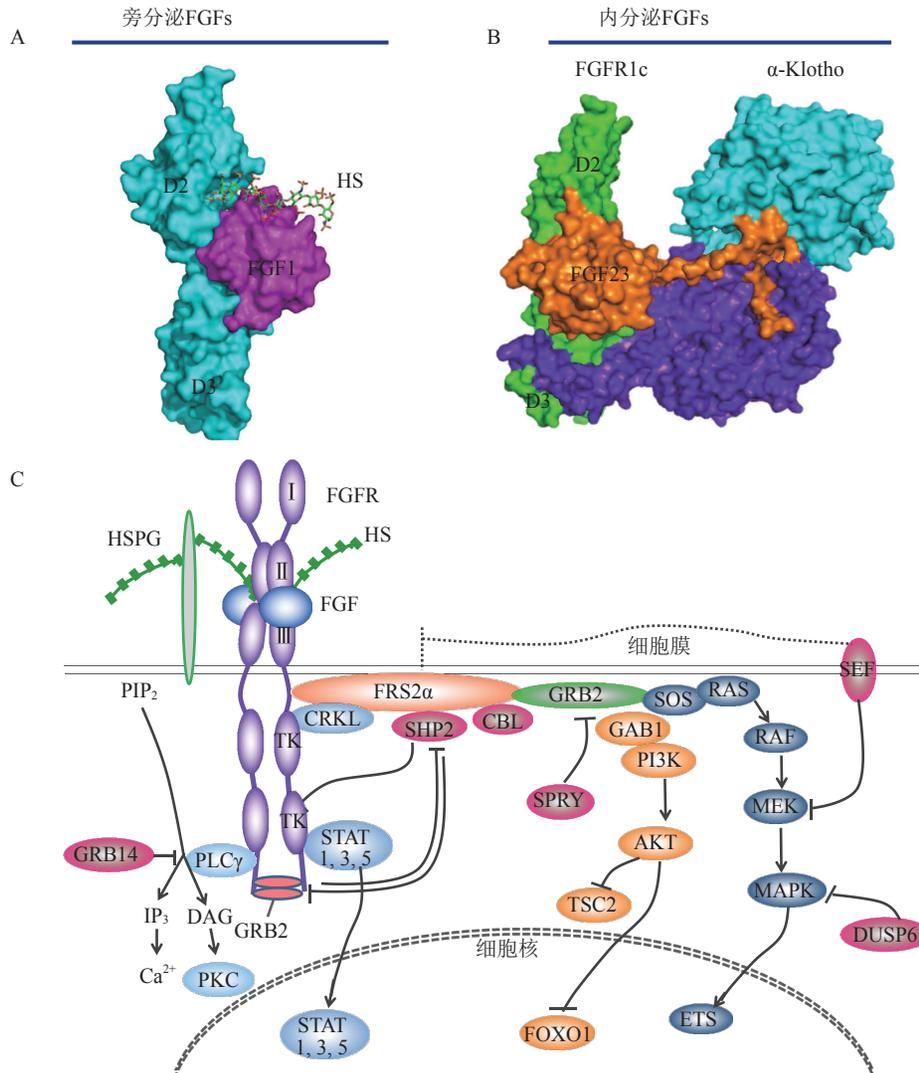
旁分泌的 FGFs 与 FGFRs 胞外域结合后促使 FGFRs 二聚化, FGFRs 胞内酪氨酸激酶以自互磷酸化 (auto-trans-phosphorylation) 方式激活。活化的 FGFRs 继续磷酸化衔接蛋白从而调节胞内信号通路, 包括大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS) -MAPK、磷脂酰肌

醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) -蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 即 AKT)、磷脂酶 C  $\gamma$  (phospholipase C $\gamma$ , PLC $\gamma$ ) 和信号传导和转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 途径。1) RAS-MAPK 途径: FGFR 底物 2 $\alpha$  (fibroblast growth factor receptor substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ ) 与结合于 pY463 的衔接蛋白——Crk 样蛋白 (Crk-like protein, CRKL) 相互作用并被 FGFRs 激酶磷酸化。磷酸化的 FRS2 $\alpha$  募集生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2), 随后募集鸟嘌呤核苷酸交换因子 SOS, 招募的 SOS 激活 RAS GTP 酶, 然后激活 MAPK 途径<sup>[22]</sup>。2) PI3K-AKT 途径: 募集的 GRB2 继续募集接头蛋白——GRB2 关联合蛋白 1 (GRB2-associated binding protein 1, GAB1), 然后激活 PI3K, 使 AKT 磷酸化。AKT 具有多种活性, 可通过抑制细胞质结节性硬化症复合物 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin 1, mTOR1) 和叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 转录因子的磷酸化。3) PLC $\gamma$  途径: 活化的 FGFRs 激酶募集并激活酶 PLC $\gamma$ , 使磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸酯水解, 产生肌醇三磷酸 (inositol triphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (diacyl glycerol, DAG), IP3 诱导细胞内储存的钙离子释放和下游信号传导途径的激活, DAG 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 及其下游信号传导途径<sup>[23]</sup>。4) STAT 途径: FGFRs 激酶还激活 STAT1、STAT3 和 STAT5, 这些激活的信号传导途径主要调节细胞核中的基因的转录<sup>[22]</sup>, 最终刺激细胞生长、分化和增殖<sup>[24]</sup>。

与旁分泌型 FGFs 的作用机制略有不同, 内分泌型 FGFs 需依赖于 Klotho 才能与受体发挥作用, 三者形成三元复合物, 促使单体 FGFR 二聚化, 进而使得底物 FRS2 $\alpha$  上酪氨酸残基磷酸化, 磷酸化的 FRS2 $\alpha$  与 GRB2/SOS 形成复合物, 从而激活细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 和 AKT 信号传导途径<sup>[25-26]</sup>, 继而调节下游信号, 发挥对胰岛素抵抗和脂代谢紊乱等病理生理过程的调节作用<sup>[27]</sup>。最近 *Nature* 杂志报道有研究人员解析了天然的胞外  $\alpha$ -Klotho、FGFR1c 和 FGF23 的三元复合物的晶体结构<sup>[28]</sup> (见图 3)。共受体 Klotho 作为分子桥梁能诱导抓牢 FGFRs 的 D3 区域和内源性 FGFs 的 C-末端结构,

进而增加三元复合物的稳定性。Klotho 蛋白家族成员主要分布在脂肪组织、肝脏、胰腺和中枢神经系统等与代谢相关的组织。其中 FGF15/19 和 FGF21 与  $\beta$ -Klotho 结合, FGF23 则与  $\alpha$ -Klotho 结合。在  $\beta$ -Klotho 存在的情况下, FGF15/19 主要通过激活 FGFR4, 从而调节胆汁酸稳态<sup>[29]</sup>; 当 FGF21 与  $\beta$ -Klotho 结合后, 单体 FGFR 蛋白二

聚化, 从而调节糖脂代谢作用。脂肪细胞  $\beta$ -Klotho 的特异性敲除会减弱 FGF21 信号传导作用, 而  $\beta$ -Klotho 全身组织敲除会影响 FGF21 对生长和代谢的调控作用<sup>[30-31]</sup>。而 FGF23 主要通过 FGF23- $\alpha$ -Klotho-FGFR 信号传导调节体内磷酸盐和钙的平衡, 缺乏 FGF23 或  $\alpha$ -Klotho 的小鼠在 2 周龄时发生高钙血症<sup>[27]</sup>。



A: 旁分泌型FGFs与FGFR1c单受体的作用模式, 它们没有内分泌型FGFs的C-末端结构, 不与Klotho结合; B: 内分泌型FGFs与FGFR1c单受体的作用模式, 其C末端区域与Klotho紧密结合, 紧接着受体二聚化从而发挥对下游信号的激活作用; C: FGF-FGFR-HS (2:2:2) 胞外对称二聚体的晶体结构及FGFRs胞内酪氨酸激酶与下游信号蛋白作用通路

HS: heparna (肝素); HSPG: heparin sulfate proteoglycan (硫酸肝素蛋白聚糖); ETS: E-twenty six (ETS转录因子家族); GRB14: growth factor receptor-bound protein 14 (生长因子受体结合蛋白14); DUSP6: dual specificity phosphatase 6 (双特异性磷酸酶6); PIP2: 4, 5-diphosphophosphatidylinositol (4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇); TK: tyrosine kinases (酪氨酸激酶); SHP2: SH2 domain-containing tyrosine phosphatase 2 (含SH2结构域的酪氨酸磷酸酶2); SPRY: Sprouty (受体酪氨酸激酶的胞内负调节器); RAF: MAPKK kinase (MAPKK激酶, 即Raf蛋白); SEF: similar expression fibroblast (类似表达成纤维细胞生长因子); CBL: calcineurin B-like protein (类钙调磷酸酶B蛋白)

图3 FGF蛋白与FGFR1c相互作用的晶体解析图

Figure 3 Crystal structure of FGF in complex with FGFR1c

### 3 成纤维生长因子与代谢性疾病的关系以及临床应用

近年来关于内分泌型 FGFs 与代谢性疾病的研究日

益增多, 大量研究表明内分泌型 FGFs 在 2 型糖尿病、胆汁酸代谢、心血管疾病、高磷血症、肥胖等代谢性疾病调控方面发挥着非常重要的作用, 近年来研究发

现旁分泌型 FGF1 也具有一定的糖脂代谢调控作用, 下面简要概述几种 FGFs 在代谢性疾病中的研究进展。

### 3.1 成纤维生长因子19在代谢调控中的作用

FGF19 最初在回肠中被发现, FGF19 分泌后, 与 FGFRs、 $\beta$ -Klotho 相结合, 激活下游胞外信号调节激酶和 c-Jun 氨基酸激酶信号通路, 减少葡萄糖、胆汁酸和三酰甘油的生成, 维持机体能量平衡<sup>[32]</sup>。因此具有调节葡萄糖、控制体质量和胆汁酸代谢的功能。研究发现 *Fgf15* 基因敲除小鼠不能维持正常血糖浓度, 而补充 FGF19 后血糖水平恢复正常, FGF19 控制体内葡萄糖平衡的能力依赖于通过抑制环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)-过氧化物酶体增殖活化受体  $\gamma$  辅助活化因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferators activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 信号级联途径而抑制糖异生。相反, 给予或过表达 FGF19 的小鼠体质量减轻, 分析原因发现是由于脂肪酸氧化增加而减少了饮食诱导的肥胖<sup>[33]</sup>。此外, Marcelin 等<sup>[34]</sup>发现脑在 FGF19 介导的葡萄糖稳态调节中也发挥着重要作用, 在小鼠胰岛素抵抗模型中, 脑室注射 FGF19 改善了血糖水平并且增强了外周胰岛素信号, 这些研究突出了中枢 FGF19 作用的新机制, 为开发新的糖尿病治疗药物提供了依据。研究还发现, FGF19 给药能改善高脂饲养的 *Fgfr4* 基因敲除小鼠的葡萄糖稳态, 表明 FGF19 调节血糖可能不是通过 FGFR4 受体而发挥作用<sup>[35]</sup>。

当 FGF19 被胆汁酸或法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 激动剂诱导时, 会抑制人肝细胞中的胆汁酸合成酶 7 $\alpha$ -羟化酶 (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, CYP7A1) 的活性。FGF19 的第 2 个内含子上含有法尼醇 X 受体应答原件 (farnesoid X receptor responsive element, FXRE), 可作为胆汁酸的结合位点<sup>[36]</sup>。而在 *Fgf15* 和肠特异性 FXR 敲除的动物中未观察到 FXR 抑制 CYP7A1 活性的机制, 因此证实 FGF19 可通过其启动子区 FXRE 被胆汁酸转录激活<sup>[29]</sup>。另有研究提示 FGF19 还受到食物来源的维生素和胆固醇的复杂调节<sup>[37]</sup>。在肝脏中, FGF19 主要与 FGFR4c- $\beta$ -Klotho 受体复合物结合而激活下游信号, 并抑制 CYP7A1, 从而调节胆汁酸稳态<sup>[38]</sup>。在 *Fgf15*、*Fgfr4* 和  $\beta$ -Klotho 基因敲除动物中发现胆汁酸代谢失调, 而外源性 FGF19 不能抑制 *Fgfr4* 和  $\beta$ -Klotho 敲除动物中的 CYP7A1, 相反 FGFR4 的过度表达可下调 CYP7A1, 并缩小胆汁酸池<sup>[39]</sup>。

进一步研究表明 FGF15/19 介导的 CYP7A1 抑制中还涉及其他核受体, 包括肝受体同源物 1 (liver receptor homologue 1, LRH1) 和肝细胞核因子 4 $\alpha$  (hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ ), 胆汁酸合成代谢通过 FXR-FGF19 的信号通路发挥作用, 且 FXR 的分布具有组织特异性<sup>[29]</sup>。

综上, FGF19 在糖脂代谢、能量调节和胆汁酸代谢方面发挥着重要作用, 并且 FGF19 水平的改变与多种疾病相关。例如, 在肝外胆汁淤积症和慢性血液透析患者中发现 FGF19 水平升高, 而在炎症性肠病、原发性胆汁酸吸收不良和非酒精性脂肪肝患者中发现其浓度降低, 表明 FGF19 及其介导的信号通路可能在多种代谢性疾病中发挥潜在治疗作用。但由于 FGF19 的促有丝分裂和在肝中的促肿瘤生成潜能<sup>[40]</sup>, 使其临床应用受到限制。在小鼠中, FGF19 异位表达会导致肝细胞增殖、肝细胞异形增生和肿瘤形成, 而在肝癌中, FGF19 表达上调与肿瘤进展和预后不良有关, 这种促肿瘤生成活性归因于 FGFR4<sup>[41]</sup>。因此, 研究人员设计了与 FGFR4 结合能力显著降低的 FGF19 类似物 M70。M70 完全保留胆汁酸调节活性, 且不具有促肿瘤生成活性。与野生型 FGF19 相比, M70 仅激活 FGFR4 下游的一部分信号通路, 可作为选择性调节剂。此外, M70 还可减少小鼠肝外或肝内胆汁淤积所致的肝损伤<sup>[42]</sup>。目前 M70 已进入临床试验, 然而长期服用 FGF19 可能引起的安全问题还有待研究。尽管面临许多挑战, 但基于 FGF19 的治疗前景看好。

### 3.2 成纤维生长因子21在代谢调控中的作用

FGF21 作为肝素、脂肪因子和肌动素, 可改善胰岛素抵抗和肥胖相关的代谢紊乱疾病<sup>[25-26]</sup>。研究表明: 空腹、生酮、高碳水化合物饮食、游离脂肪酸和核受体是 FGF21 的主要转录诱导因子。在 *Ppar- $\alpha$*  基因敲除动物肝脏中发现不能诱导 FGF21 的转录<sup>[43]</sup>, 所以过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ , PPAR- $\alpha$ ) 可能诱导 FGF21 的转录。而近年来有研究表明 PPAR- $\alpha$  与糖皮质激素受体共同诱导 FGF21 的转录<sup>[44]</sup>, 其他核受体也参与肝脏 FGF21 的转录调节, 如甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, THR)、类视黄醇 X 受体- $\beta$  (retinoid X receptor- $\beta$ , RXR- $\beta$ )、FXR 和 PPAR- $\gamma$  等。此外, FGF21 的转录还由内质网应激、激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和自噬等诱导<sup>[45]</sup>。

与FGF19一样, FGF21发挥生物学作用也需要 $\beta$ -Klotho, 且可能通过FGFR1c起作用。在*Fgfr1*基因敲除小鼠中发现FGF21的作用减弱, 表明FGFR1c对于FGF21发挥作用至关重要<sup>[46]</sup>, 但是FGF21的功能是否都是通过FGFR1c实现的尚不清楚。

FGF21调节体内葡萄糖稳态已被广泛研究, 在2005年时发现其可促进3T3-L1脂肪细胞摄取葡萄糖的能力<sup>[47]</sup>, 随后证明FGF21可显著降低饮食诱导的肥胖(diet-induced obese, DIO)小鼠、*ob/ob*和*db/db*小鼠的血糖水平, 且并未观察到低血糖的风险<sup>[48]</sup>。在长时间禁食后, FGF21被PPAR- $\alpha$ 诱导并上调肝脏中的PGC-1 $\alpha$ , 从而刺激脂肪酸氧化和糖异生<sup>[49]</sup>。*Fgf21*基因敲除小鼠表现出高血糖, *Ppar- $\alpha$* 基因敲除动物表现出严重的空腹低血糖<sup>[50]</sup>。研究发现FGF21在喂食早期通过减轻外周胰岛素抵抗发挥降糖作用, 而在过度喂食期间作为胰岛素敏化剂以克服饮食诱导的胰岛素抗性<sup>[51]</sup>。进一步研究表明, FGF21的降糖作用与肝脏葡萄糖输出减少密切相关, 而与肌肉或白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的葡萄糖摄取无关。Liang等<sup>[52]</sup>发现FGF21还可通过微调肝脏与大脑之间的器官间串扰来调节葡萄糖生成, FGF21通过刺激下丘脑垂体细胞干轴将肝脏PPAR- $\alpha$ 激活并与皮质酮偶联, 从而增强肝脏糖异生作用。FGF21对体内葡萄糖稳态的调节还可能与提高胰腺细胞的功能和存活能力有关<sup>[53]</sup>。研究人员提出FGF21介导的 $\beta$ 细胞的存活有2种机制: 1) FGF21通过降低血清葡萄糖和三酰甘油水平而降低糖脂毒性, 从而降低 $\beta$ 细胞的凋亡率; 2) FGF21可通过激活AKT信号通路降低 $\beta$ 细胞的凋亡率<sup>[53]</sup>。

FGF21对能量代谢的调节也至关重要。Coskun等<sup>[54]</sup>发现, 过表达FGF21的小鼠表现出肝脏酮生成和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)分解增加, 体温下降10 $^{\circ}\text{C}$ , 并且在长时间禁食期间对饥饿引起的麻痹敏感。在WAT中产生的FGF21可以在WAT和BAT中起到脂肪因子的作用, 通过内分泌方式调节产热和脂联素, 表达高水平的 $\beta$ -Klotho和FGFR1c。脂联素敲除小鼠的WAT、肝脏和骨骼肌表现为FGF21信号受损, 表明脂联素是FGF21的下游效应物。FGF21还通过增强PGC-1 $\alpha$ 的活性刺激WAT中线粒体棕色脂肪解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP-1)的表达而参与WAT褐变。由于FGF21在WAT中是UCP1强有力的诱导剂, 所以WAT褐变和BAT产热被认为是

FGF21介导的减肥和改善葡萄糖稳态的基础<sup>[55]</sup>。WAT是FGF21调节能量代谢的靶组织。此外Sarruf等<sup>[56]</sup>对高脂诱导的肥胖大鼠侧脑室给予FGF21, 发现FGF21还可能通过作用于脑室系统而间接增加能量消耗和胰岛素敏感性, 表明中枢神经系统可能也是FGF21介导治疗糖尿病和肥胖的潜在重要靶组织。

FGF21在心脏功能方面也具有某些作用。Planavila等<sup>[57]</sup>发现心肌细胞中的FGF21可减少活性氧的产生而发挥氧化作用, *Fgf21*基因敲除小鼠比野生型小鼠表现出更严重的心脏功能障碍、氧化应激和心脏脂质堆积, 表明FGF21对心肌缺血、心肌肥厚和心力衰竭等具有保护作用。

此外, 在非酒精性脂肪肝、肥胖、2型糖尿病和冠心病等疾病患者中均发现FGF21水平升高, 而在神经性厌食症患者中发现血清FGF21水平降低。由于FGF21能够调节葡萄糖、脂质和能量平衡, 因此其可作为治疗肥胖症、糖尿病和脂代谢异常的潜在治疗药物<sup>[58]</sup>。但由于FGF21半衰期短, 生物利用度低, 导致FGF21向临床的转化遇到了挑战。基于此, 研究人员将FGF21与人免疫球蛋白G1(immunoglobulin G1, IgG1)的Fc片段融合, 得到Fc-FGF21分子, 与野生型相比, 该分子的半衰期延长<sup>[59]</sup>, 生物利用度提高。此外, 通过CovX-偶联技术合成的FGF21的新型长效类似物PF05231023, 也具有改善药动学和靶特异性等优点<sup>[60]</sup>。

### 3.3 成纤维细胞生长因子23在代谢调控中的作用

FGF23在2000年被鉴定为一种磷酸激素, 由骨细胞和成骨细胞合成, 可作用于多种组织和器官, 如肾、肠和骨等, 能够调控肾磷酸盐的重吸收, 参与机体磷酸代谢<sup>[61]</sup>。已有实验证明1, 25-二羟基维生素D可通过激活维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)迅速诱导FGF23表达, 而FGF23低表达的小鼠中1, 25-二羟基维生素D含量增加, 因此FGF23是1, 25-二羟基维生素D的有效抑制剂, 同时1, 25-二羟基维生素D是FGF23最显著的诱导因子<sup>[62]</sup>。孤儿核受体1(orphan nuclear receptor 1, NURR1)也参与了FGF23的转录调节。NURR1可介导甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)调节FGF23, PTH和FGF23存在一个负反馈调节作用。PTH作用于骨细胞上的甲状旁腺激素受体1(parathyroid hormone receptor1, PTH1R)以诱导FGF23的表达, PTH信号转导激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA), 增加FGF23的表达和分泌。

反过来, FGF23 通过 MAPK 途径作用于甲状旁腺以抑制 PTH 的分泌<sup>[63]</sup>。

FGF23 可与不同的 FGFRs 结合, 包括 FGFR1c、FGFR3c 和 FGFR4, 并且辅因子  $\alpha$ -Klotho 可以增强其对靶器官肾脏和甲状旁腺中 FGFR 的亲和力<sup>[64-65]</sup>。FGF23 可通过抑制 CYP27B1 (25-hydroxy vitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase) 和刺激 CYP24A1 (vitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase) 的表达来控制血磷浓度, FGF23 介导的 CYP27B1 下调导致血清 1, 25-二羟基维生素 D 水平降低, 而 1, 25-二羟基维生素 D 的减少会抑制肾磷酸盐吸收从而有助于降低磷酸盐水平。由于 1, 25-二羟基维生素 D 诱导产生 FGF23, 然后通过 CYP27B1 下调抑制 1, 25-二羟基维生素 D 合成, 因此 FGF23 间接地抑制 1, 25-二羟基维生素 D 介导的肠吸收并平衡肾脏对磷酸盐的再吸收; FGF23 还可通过消除 PTH 对 CYP27B1 的激活来抑制 1, 25-二羟基维生素 D 的生物活性, 即 FGF23 可通过调控血液中的磷酸盐和 1, 25-二羟基维生素 D 水平而预防高磷血症和高维生素血症<sup>[65]</sup>。

血清中 FGF23 水平与心血管风险增加之间存在关联<sup>[66]</sup>。对大鼠心肌细胞和野生型小鼠的研究发现, FGF23 通过钙调神经磷酸酶信号传导的  $\alpha$ -Klotho 非依赖性信号通路而诱导心肌病理性肥大。此外, 有报道称慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者 FGF23 表达过高与左心室肥厚有关<sup>[67]</sup>。最初人们认为 FGF23 水平升高是促进肾脏磷酸盐排泄和抵消磷酸盐滞留的补偿机制, 后来发现 FGF23 水平升高是 CKD 的早期适应性反应, 而在 CKD 晚期和终末期, FGF23 的升高可能是由于 PTH 水平升高所导致<sup>[68]</sup>, 因此 FGF23 可作为 CKD 早期治疗干预的生物标志物。此外, 有研究表明  $\alpha$ -Klotho 对血管钙化有良好的保护作用, 但需要进一步研究来阐述 FGF23 和  $\alpha$ -Klotho 在血管钙化中的潜在作用。FGF23 水平升高还与低磷血症和甲状旁腺功能亢进症有关<sup>[69]</sup>。

### 3.4 旁分泌型成纤维生长因子1在代谢调控中的作用

早期研究发现旁分泌的 FGFs 在胚胎发育、伤口愈合、神经发生和血管生成等方面发挥着重要的作用。而在 2012 和 2014 年, *Nature* 杂志相继报道 FGF1 这一经典的旁分泌蛋白可以调控血糖并具有胰岛素增敏的效应, 让人们重新认识和审视旁分泌 FGFs 的作用范围和功效, 也使得旁分泌 FGFs 蛋白家族在代谢调控领域成为新的研究热点。

研究发现, 高脂饲养的 *Fgfl* 基因敲除小鼠出现明显的高血糖和胰岛素抵抗, 而补充给予重组 FGF1 后, 这些小鼠血糖恢复至正常水平<sup>[70]</sup>。在其他 2 型糖尿病动物模型如 *ob/ob* 和 *db/db* 小鼠中, 注射重组 FGF1 也可以使其血清中葡萄糖水平正常化, 并且在 FGF1 治疗 3 周后观察到胰岛素敏感性增加, 提示 FGF1 可能是一种胰岛素增敏剂<sup>[6]</sup>。该研究不仅丰富了人们对 FGFs 的认识, 而且还为 2 型糖尿病的治疗提供了一种新靶点和新潜在药物分子。有报道, 在 *ob/ob*、*db/db* 和 DIO 小鼠模型中, 单次脑室内注射重组 FGF1 可诱导持续的降血糖作用, 7 d 后小鼠的血糖水平恢复正常, 可维持正常血糖水平 18 周, 并且未发现低血糖和体质量减轻的现象<sup>[6]</sup>。对 *ob/ob*、*db/db* 和 DIO 小鼠进一步研究表明单次脑室内注射 FGF1 增加了肝糖原和肌糖原的合成。FGF1 通过中枢作用缓解糖尿病可能需要借助激活完整的胰岛素信号转导通路来实现<sup>[71]</sup>, 脑部 FGFRs 可能是实现该目标的潜在药理学靶标, 但具体的作用机制尚需进一步深入研究。

另外, 与肥胖和 2 型糖尿病密切相关的非酒精性脂肪肝是目前最常见的慢性肝病, 至今尚无批准用于该疾病治疗的药物, 而 PPAR- $\gamma$  激动剂 [如噻唑烷二酮类 (thiazolidinediones, TZDs)] 已被证实可以改善胰岛素抵抗, 从而减少脂肪变性和脂肪性肝炎而改善肝功能, 但是有体质量增加、体液滞留和骨质疏松症等不良反应, 使其临床应用受到限制<sup>[72]</sup>。最近, 研究发现 FGF1 能有效改善高糖和胆碱缺乏 2 种病因造成的不同程度的小鼠肝脏损伤和炎症, 且在 *ob/ob* 小鼠中有效缓解了肝脏脂肪变性, 表明 FGF1 对非酒精性脂肪肝同样具有很好的干预和改善效果<sup>[73]</sup>。因为 FGF1 位于 PPAR- $\gamma$  的下游, FGF1 的靶向治疗可能消除了通过 PPAR- $\gamma$  直接激活介导的 TZDs 相关的一些副作用, 而且这些模型中也未观察到纤维化或增殖等潜在的副作用。

有关旁分泌型 FGFs 能够发挥代谢调控功能的机制尚不清楚。Huang 等<sup>[74]</sup>对 FGF1-FGFR1 蛋白晶体结构进行解析, 提出了受体二聚化理论, 即旁分泌型 FGF1 在不需要  $\beta$ -Klotho 的情况下可激活 FGFRs, 且与 FGFRs 结合力比较强, 表现出细胞增殖和代谢调控的双重作用; 而内分泌型 FGFs 需要 Klotho 参与才能与受体结合, 结合力较弱, 这种弱激活只能激活代谢调控的信号通路, 而想要激活与增殖有关的下游信号通路, 则需要较强的结合力。为了验证该设想, Huang 等<sup>[74]</sup>

设计了与 FGFRs 结合力减弱的非促分裂 FGF1 突变体, 发现该突变体具有非常好的降糖活性, 并且不具有促进细胞增殖的能力, 这为开发安全高效的 FGFs 旁分泌型糖脂代谢候选新药提供了新的研究策略。

#### 4 展望

FGF 家族成员近年来被发现在肥胖、糖尿病、心脏病、慢性肾病和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病中具

有潜在的治疗效果而备受关注。该家族许多成员和类似物已成为治疗代谢性疾病的候选药物, FGF21 的多种改构体已相继进入临床试验阶段。但由于 FGF 家族有些成员发挥作用的机制尚未阐明, 且治疗的有效性和安全性需进一步确认, 所以需要 FGF 家族成员的生物学功能和作用机制进行深入和广泛研究, 以发现 FGFs 参与糖脂代谢调控的深层次机制, 并为更安全和有效的代谢调控药物开发提供理论指导。

#### [ 参考文献 ]

- [1] Gospodarowicz D. Localisation of a fibroblast growth factor and its effect alone and with hydrocortisone on 3T3 cell growth[J]. *Nature*, 1974, 249(5453): 123-127.
- [2] Itoh N, Ornitz D M. Functional evolutionary history of the mouse *Fgf* gene family[J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(1): 18-27.
- [3] Deng T, Lyon C J, Bergin S, et al. Obesity, inflammation, and cancer[J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11: 421-449[2018-12-04]. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>.
- [4] Gasser E, Moutos C P, Downes M, et al. FGF1—a new weapon to control type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinology*, 2017, 13(10): 599-609.
- [5] Zhou M, Luo J, Chen M, et al. Mouse species-specific control of hepatocarcinogenesis and metabolism by FGF19/FGF15[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(6): 1182-1192.
- [6] Suh J M, Jonker J W, Ahmadian M, et al. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer[J]. *Nature*, 2014, 513(7518): 436-439.
- [7] Kosaka N, Sakamoto H, Terada M, et al. Pleiotropic function of FGF-4: its role in development and stem cells[J]. *Dev Dyn*, 2009, 238(2): 265-276.
- [8] Sun Y W, Chen K M, Imamura K Y, et al. Hypomethylated *Fgf3* is a potential biomarker for early detection of oral cancer in mice treated with the tobacco carcinogen dibenzo[*def,p*]chrysene[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186873[2018-12-04]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186873>.
- [9] Poudel S B, Bhattarai G, Kim J H, et al. Local delivery of recombinant human FGF7 enhances bone formation in rat mandible defects[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(5): 485-496.
- [10] Prochazkova M, Prochazka J, Marangoni P, et al. Bones, glands, ears and more: the multiple roles of FGF10 in craniofacial development[J/OL]. *Front Genet*, 2018, 9:542[2018-12-04]. [https://www.researchgate.net/publication/328991065\\_Bones\\_Glands\\_Ears\\_and\\_More\\_The\\_Multiple\\_Roles\\_of\\_FGF10\\_in\\_Craniofacial\\_Development](https://www.researchgate.net/publication/328991065_Bones_Glands_Ears_and_More_The_Multiple_Roles_of_FGF10_in_Craniofacial_Development). Doi: 10.3389/fgene.2018.00542.
- [11] Jacobi A, Loy K, Schmalz A M, et al. FGF22 signaling regulates synapse formation during post-injury remodeling of the spinal cord[J]. *EMBO J*, 2015, 34(9): 1231-1243.
- [12] Atsuta Y, Takahashi Y. FGF8 coordinates tissue elongation and cell epithelialization during early kidney tubulogenesis[J]. *Development*, 2015, 142(13): 2329-2337.
- [13] Maruoka Y, Ohbayashi N, Hoshikawa M, et al. Comparison of the expression of three highly related genes, *Fgf8*, *Fgf17* and *Fgf18*, in the mouse embryo[J]. *Mech Dev*, 1998, 74(1): 175-177.
- [14] Sun Y, Wang R, Zhao S, et al. FGF9 inhibits browning program of white adipocytes and associates with human obesity[J/OL]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 62: 79-90[2019-01-20]. <http://www.doc88.com/p-9099135520812.html>. Doi: 10.1530/JME-18-0151.
- [15] Rulifson I C, Collins P, Miao L, et al. *In vitro* and *in vivo* analyses reveal profound effects of fibroblast growth factor 16 as a metabolic regulator[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(5): 1951-1969.
- [16] Hu Y, Li L, Shen L, et al. FGF-16 protects against adverse cardiac remodeling in the infarct diabetic heart[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(4): 1630-1640.
- [17] Knowles H J. Hypoxia-induced fibroblast growth factor 11 stimulates osteoclast-mediated resorption of bone[J]. *Calcified Tissue Int*, 2017, 100(4): 382-391.
- [18] Zhang F, Dai L, Lin W, et al. Exome sequencing identified FGF12 as a novel candidate gene for Kashin-Beck disease[J]. *Funct Integr Genomics*, 2016, 16(1): 13-17.
- [19] Yang J, Wang Z, Sinden D S, et al. FGF13 modulates the gating properties of the cardiac sodium channel Na<sub>v</sub>1.5 in an isoform-specific manner[J]. *Channels*, 2016, 10(5): 410-420.
- [20] Alshammari M A, Alshammari T K, Nenov M N, et al. Fibroblast growth factor 14 modulates the neurogenesis of granule neurons in the adult dentate gyrus[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 7254-7270.
- [21] Owen B M, Mangelsdorf D J, Kliewer S A. Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(1): 22-29.
- [22] Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(3): 166-180.
- [23] Cross M J, Lu L, Magnusson P, et al. The Shb adaptor protein binds

- to tyrosine 766 in the FGFR-1 and regulates the Ras/MEK/MAPK pathway via FRS2 phosphorylation in endothelial cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(8): 2881-2893.
- [24] Tsang M, Dawid I B. Promotion and attenuation of FGF signaling through the Ras-MAPK pathway[J/OL]. *Sci Stoke*, 2004, 2004(228): pe17[2018-12-04]. <http://stke.sciencemag.org/content/2004/228/pe17.abstract>. Doi: 10.1126/stke.2282004pe17
- [25] Kharitononkov A, Dunbar J D, Bina H A, et al. FGF-21/FGF-21 receptor interaction and activation is determined by  $\beta$ -Klotho[J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1): 1-7.
- [26] Kouhara H, Hadari Y R, Spivak-Kroizman T, et al. A lipid-anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway[J]. *Cell*, 1997, 89(5): 693-702.
- [27] Kurosu H, Kuro-o M. The Klotho gene family as a regulator of endocrine fibroblast growth factors[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(1): 72-78.
- [28] Chen G Z, Liu Y, Goetz R, et al.  $\alpha$ -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 461-466.
- [29] Kim I, Inagaki T, Choi M, et al. Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(12): 2664-2672.
- [30] Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, et al.  $\beta$ Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7432-7437.
- [31] Ding X, Boney-Montoya J, Owen B M, et al.  $\beta$ -Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(3): 387-393.
- [32] Potthoff M J, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 $\alpha$  pathway[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 729-738.
- [33] Tomlinson E, Fu L, John L, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(5): 1741-1747.
- [34] Marcelin G, Jo Y H, Li X, et al. Central action of FGF19 reduces hypothalamic AGRP/NPY neuron activity and improves glucose metabolism[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(1): 19-28.
- [35] Ge H, Zhang J, Gong Y, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) deficiency improves insulin resistance and glucose metabolism under diet-induced obesity conditions[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(44): 30470-30480.
- [36] Holt J A, Luo G, Billin A N, et al. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis[J]. *Gene Dev*, 2003, 17(13): 1581-1591.
- [37] Schmidt D R, Holmstrom S R, Tacer K F, et al. Regulation of bile acid synthesis by fat-soluble vitamins A and D[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14486-14494.
- [38] Wang C, Yang C, Chang J Y, et al. Hepatocyte FRS2 $\alpha$  is essential for the endocrine fibroblast growth factor to limit the amplitude of bile acid production induced by prandial activity[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(6): 703-711.
- [39] Kong B, Wang L, Chiang J Y, et al. Independent repression of bile acid synthesis and activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by activated hepatocyte fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) and bile acids[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1034-1043.
- [40] Nicholes K, Guillet S, Tomlinson E, et al. A mouse model of hepatocellular carcinoma: ectopic expression of fibroblast growth factor 19 in skeletal muscle of transgenic mice[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(6): 2295-2307.
- [41] Pai R, Dunlap D, Qing J, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 19 reduces tumor growth by modulating  $\beta$ -catenin signaling[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5086-5095.
- [42] Luo J, Ko B, Elliott M, et al. A nontumorigenic variant of FGF19 treats cholestatic liver diseases[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(247): 247-259.
- [43] Régnier M, Polizzi A, Lippi Y, et al. Insights into the role of hepatocyte PPAR $\alpha$  activity in response to fasting[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 471(15): 75-88.
- [44] Patel R, Bookout A L, Magomedova L, et al. Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(2): 213-223.
- [45] Luo Y, McKeehan W L. Stressed liver and muscle call on adipocytes with FGF21[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2013, 4: 194[2018-12-04]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2013.00194/full>.
- [46] Foltz I N, Hu S, King C, et al. Treating diabetes and obesity with an FGF21-mimetic antibody activating the  $\beta$ Klotho/FGFR1c receptor complex[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(162): 153-162.
- [47] Shiyanova T L, Koester A, Ford A M, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627-1635.
- [48] Molina-Carrion M, Abdul-Ghani M A, Folli F, et al. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(8): 1542-1546.
- [49] Potthoff M J, Inagaki T, Satapati S, et al. FGF21 induces PGC-1 $\alpha$  and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(26): 10853-10858.
- [50] Zhao Z, Xu D, Wang Z, et al. Hepatic PPAR $\alpha$  function is controlled by polyubiquitination and proteasome-mediated degradation through the coordinated actions of PAQR3 and HUWE1[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 289-303.
- [51] Berglund E D, Li C Y, Bina H A, et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(9): 4084-4093.
- [52] Liang Q, Zhong L, Zhang J, et al. FGF21 maintains glucose

- homeostasis by mediating the cross talk between liver and brain during prolonged fasting[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4064-4075.
- [53] Wente W, Efanov A M, Brenner M, *et al.* Fibroblast growth factor-21 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.
- [54] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, *et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 6018-6027.
- [55] Fisher F M, Kleiner S, Douris N, *et al.* FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. *Gene Dev*, 2012, 26(3): 271-281.
- [56] Sarruf D A, Thaler J P, Morton G J, *et al.* Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats[J]. *Diabetes*, 2010, 59(7): 1817-1824.
- [57] Planavila A, Redondo-Angulo I, Ribas F, *et al.* Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(1): 19-31.
- [58] Kharitonov A, Adams A C. Inventing new medicines: the FGF21 story[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(3): 221-229.
- [59] Hecht R, Li Y S, Sun J, *et al.* Rationale-based engineering of a potent long-acting FGF21 analog for the treatment of type 2 diabetes[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49345[2018-12-04]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049345>.
- [60] Weng Y, Chabot J R, Bernardo B, *et al.* Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and integrated PK/PD modeling of a novel long acting FGF21 clinical candidate PF-05231023 in diet-induced obese and leptin-deficient obese mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119104[2018-12-04]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119104>.
- [61] White K E, Evans W E, O'Riordan J L, *et al.* Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(3): 345-349.
- [62] Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, *et al.* FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2): 409-414.
- [63] Lanske B, Razaque M S. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(6): 1072-1074.
- [64] Ben-Dov I Z, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 4003-4008.
- [65] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, *et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429-435.
- [66] Pi M, Ye R, Han X, *et al.* Cardiovascular interactions between fibroblast growth factor-23 and angiotensin II[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8: 12398[2018-12-04]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-30098-1>. Doi: 10.1038/s41598-018-30098-1.
- [67] Mitsnefes M M, Betoko A, Schneider M F, *et al.* FGF23 and left ventricular hypertrophy in children with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 45-52.
- [68] Olauson H, Lindberg K, Amin R, *et al.* Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10): 1641-1651.
- [69] Bai X, Miao D, Li J, *et al.* Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(11): 5269-5279.
- [70] Jonker J W, Suh J M, Atkins A R, *et al.* A PPAR $\gamma$ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis[J]. *Nature*, 2012, 485(7398): 391-405.
- [71] Scarlett J M, Rojas J M, Matsen M E, *et al.* Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents[J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 800-822.
- [72] Morán-Salvador E, Titos E, Rius B, *et al.* Cell-specific PPAR $\gamma$  deficiency establishes anti-inflammatory and anti-fibrogenic properties for this nuclear receptor in non-parenchymal liver cells[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1045-1053.
- [73] Liu W, Struik D N, Vera J M, *et al.* Effective treatment of steatosis and steatohepatitis by fibroblast growth factor 1 in mouse models of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(8): 2288-2293.
- [74] Huang Z, Tan Y, Gu J, *et al.* Uncoupling the mitogenic and metabolic functions of FGF1 by tuning FGF1-FGF receptor dimer stability[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1717-1728.



**【专家介绍】**廖志勇: 温州大学生命与环境科学学院院长, 教授。浙江省“151”人才, 浙江省高校优秀青年教师。研究方向是利用化学生物学、分子细胞生物学和免疫学等手段, 一方面围绕抗糖尿病及其并发症、抗肿瘤等药物活性成分挖掘及作用机制展开研究; 另一方面探讨适应性免疫的分子机制, 同时开展生物诊断试剂的研发和生物技术海洋渔业方面的开发应用。承担国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项课题、国家自然科学基金项目、科技部973项目子课题、国家星火计划重点项目等多项课题。发表SCI论文16篇, 获得中国发明专利1项, 研究成果获得浙江省科学技术进步二等奖。