

## 成纤维细胞生长因子 21 与胰岛素抵抗

冯静 魏亚聪 宋光耀

**【摘要】** 研究表明,成纤维细胞生长因子 21(FGF21)可以改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性。其通过保护胰岛  $\beta$  细胞、与胰岛素协同、增强线粒体氧化、促进脂联素分泌等发挥作用。脑室内给予 FGF21 也可改善胰岛素敏感性。FGF21 为治疗 2 型糖尿病、肥胖等疾病带来了新方向。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子 21;胰岛素抵抗;胰岛素敏感性;线粒体氧化

**Fibroblast growth factor 21 and insulin resistance** Feng Jing\*, Wei Yacong, Song Guangyao. \*Graduate Institute of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Song Guangyao, Email: sguangyao2@163.com

**【Abstract】** Studies show that fibroblast growth factor 21 (FGF21) plays an important role in improving insulin resistance and increasing insulin sensitivity. FGF21 can protect islet  $\beta$  cells, synergize with insulin, enhance mitochondrial oxidation and promote the secretion of adiponectin. Intracerebroventricular infusion of FGF21 can also improve insulin sensitivity. FGF21 provides a new way for the treatment of type 2 diabetes, obesity and so on.

**【Key words】** Fibroblast growth factor 21; Insulin resistance; Insulin sensitivity; Mitochondrial oxidation (Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 268-270)

随着经济的发展,2 型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化等疾病的发病率逐年上升。其中,糖尿病已经成为危害全球人类健康的第三类非传染性疾病。而胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的中心环节。近期研究发现,成纤维细胞生长因子(FGF)21 在改善胰岛素抵抗中占有重要地位。很多实验表明,FGF21 一方面可以调节机体糖、脂代谢,另一方面可以有效改善机体胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性等。

### 1 FGF21 的生物学作用

FGF21 是 FGF 亚家族中的一员,以内分泌的形式对代谢进行调控。FGF21 需要  $\beta$ -klotho 蛋白参与,才能激活相应的成纤维细胞生长因子受体<sup>[1]</sup>。 $\beta$ -Klotho 蛋白是 FGF21 受体复合物的的重要组成部分,决定了 FGF21 作用的组织特异性。FGF21 主要作用于肝脏、脂肪组织、胰腺、脑等部位。

FGF21 在糖尿病小鼠模型中能抵抗食物诱导的肥胖、改善胰岛素敏感性,而且能增强脂肪的脂解作用、降低甘油三酯水平。因此,FGF21 可能作为

治疗肥胖、2 型糖尿病等代谢病的候选药物<sup>[2]</sup>。

### 2 FGF21 改善胰岛素抵抗的机制

**2.1 FGF21 保护胰岛  $\beta$  细胞** 很多动物实验显示,胰腺腺泡细胞能够分泌 FGF21,以自分泌的形式保护胰腺腺泡细胞的数量和功能<sup>[3]</sup>。提取出 db/db 小鼠完整的胰岛组织,置于葡萄糖(27 mmol/L)和棕榈酸(0.4 mmol/L)的混合培养基中 48 h,葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力显著下降。在上述实验条件下,再加入 FGF21(50 nmol/L),能够部分恢复胰岛的分泌功能,提高胰岛素浓度<sup>[4]</sup>。表明 FGF21 能够部分抵抗糖、脂毒性引起的  $\beta$  细胞功能受损。还有研究表明,在过度表达 FGF21 的转基因小鼠体内,胰高血糖素水平降低<sup>[5]</sup>。FGF21 促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌,降低血浆葡萄糖和甘油三酯水平,减轻  $\beta$  细胞的糖、脂毒性,从而延缓了  $\beta$  细胞凋亡速率。

与正常对照组相比,1 型糖尿病与迟发型成人隐匿性糖尿病患者血清 FGF21 水平降低,且 1 型糖尿病患者体内 FGF21 水平更低<sup>[6]</sup>。FGF21 与空腹 C 肽水平呈正相关,与  $\beta$  细胞自身免疫性抗体呈负相关。FGF21 水平降低表明胰岛细胞功能受损。综上所述,FGF21 对胰腺细胞有保护作用,1 型糖尿病时体内胰岛细胞产生 FGF21 减少,从而使  $\beta$  细胞的功能进一步恶化。

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2015.04.015

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生院(冯静,魏亚聪),内科学教研室(宋光耀);050051 石家庄,河北省人民医院内分泌科(宋光耀)

通信作者:宋光耀,Email:sguangyao2@163.com

**2.2 FGF21 与胰岛素的相互作用** 2 型糖尿病患者血清 FGF21 水平升高, 机体糖耐量受损, 脂质合成增加。表明在糖尿病状态下, FGF21 对糖、脂代谢的调节作用受损。研究发现, FGF21 可以作为预测糖尿病发生、发展的一个重要因子, 其预测价值仅次于空腹血糖、餐后 2 h 血糖这些经典预测因素。提示在糖代谢失衡早期, 循环中 FGF21 水平就已经升高, 并且出现在糖尿病发生之前。这一现象与糖尿病患者高胰岛素血症、胰岛素抵抗相类似, 提示 FGF21 抵抗可能也与糖尿病发生、发展有关, 但仍需要更多研究来支持糖尿病早期存在 FGF21 抵抗的观点<sup>[7]</sup>。

胰岛素对 FGF21 表达水平的影响结果不一。有研究表明, 在高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验中, 高水平的胰岛素可以促进 FGF21 分泌, 但是也有实验观察到低胰岛素状态下亦可以刺激 FGF21 分泌<sup>[8-10]</sup>。另有研究发现, FGF21 与胰岛素具有协同作用<sup>[11]</sup>。与单独给予胰岛素相比, 同时给予 2 型糖尿病动物模型 db/db 小鼠 FGF21 和胰岛素, 葡萄糖转运蛋白 (GLUT)4 的转录水平提高了 1 倍。该研究还发现, GLUT 的表达与胰岛素作用无关, 而是由 FGF21 特异性调控的, 且呈剂量依赖性。同时给予 FGF21 和胰岛素, 较单独给予 FGF21, GLUT1 转录水平可以提高 2.6 倍。由此可见, FGF21 与胰岛素相互作用, 促进葡萄糖吸收、改善胰岛素抵抗, 进而产生持久的降糖效应。

研究显示, FGF21 可能是通过作用于胰岛素信号通路发挥作用的。FGF21 可引起蛋白激酶 B 第 473 位丝氨酸残基磷酸化, 使 GLUT4 表达增加, 细胞内的 GLUT4 转位至细胞膜上, 增加葡萄糖的转运, 进而增强胰岛素的降糖效应<sup>[12-13]</sup>。而胰岛素与受体结合后, 可以激活蛋白激酶 C, 进而激活细胞外信号调节激酶 1/2 途径, 增强 FGF21 上调 GLUT1 的能力<sup>[4]</sup>。

肝脏特异性胰岛素受体基因敲除小鼠给予高脂饮食, 在 FGF21 的作用下, 血糖可以恢复至正常水平, 胆固醇、甘油三酯水平没有明显改变。FGF21 降血糖的作用是由于棕色脂肪组织摄取葡萄糖增加, 白色脂肪棕色化, 能量输出增加。由此可见, FGF21 发挥降糖作用不是胰岛素依赖性的。但是 FGF21 不能有效降低循环中胆固醇、甘油三酯水平, 脂代谢关键酶基因的表达也受到损伤, 提示肝脏完整的胰岛素信号通路是 FGF21 发挥降脂作用所必需的。该研究表明, 在调节糖、脂代谢方面, FGF21 和胰岛素相关信号通路之间存在交叉, 涉及胰岛素依赖机制和胰岛素非依赖机制<sup>[2]</sup>。

**2.3 FGF21 增强线粒体氧化** 研究证实, 线粒体功能紊乱与胰岛素抵抗的发生和发展密切相关, 肥胖者和 2 型糖尿病患者体内参与线粒体正常生理功能的关键酶活性显著降低, 如细胞色素 C 氧化酶、枸橼酸合成酶等, 这些酶的活性受抑制使线粒体氧化能力受抑制, 继而引起线粒体功能紊乱<sup>[15-16]</sup>。而 FGF21 可以增强线粒体氧化能力, 导致氧耗量、柠檬酸合酶活性以及代谢相关基因表达增加。

动物实验表明, 给予 2 型糖尿病动物模型 ob/ob 小鼠 FGF21, 持续皮下微量渗透泵输注, 促进了 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化。AMPK 活化后, 细胞内 NAD<sup>+</sup> 水平增加, 激活 NAD<sup>+</sup> 依赖性去乙酰化酶沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1), 导致其下游信号分子过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 和组蛋白 3 去乙酰化, 从而使脂肪细胞线粒体氧化能力增强<sup>[17]</sup>。PGC-1 $\alpha$  是线粒体生物合成的中枢调节因子, 可促进线粒体的生物合成, 增强不同组织细胞的有氧呼吸功能。表明 FGF21 在脂肪细胞内可能通过激活 AMPK 和 SIRT1 调节能量平衡, 进而增强线粒体的氧化功能。SIRT1 过度表达的转基因小鼠体重减轻、空腹胰岛素和葡萄糖水平下降、糖耐量增强<sup>[18]</sup>。而抑制 AMPK、SIRT1、PGC-1 $\alpha$  活性, 线粒体功能也会受抑制。

综上所述, FGF21 增强脂肪细胞线粒体氧化能力主要是通过 AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  途径发挥作用的, 通过这一机制可以减轻氧化应激与细胞凋亡。

**2.4 FGF21 通过脂联素、瘦素发挥作用** FGF21 改善胰岛素抵抗的作用, 也可能是通过脂肪细胞因子如脂联素、瘦素等发挥的。研究报道, FGF21 不仅影响这些脂肪细胞因子的分泌, 还能调节机体对它们的反应性<sup>[19]</sup>。脂联素和瘦素可能是 FGF21 的下游信号分子。研究表明, FGF21 可以调节脂联素的分泌及其受体表达水平, 从而发挥降糖和胰岛素增敏效应<sup>[20]</sup>。脂联素和脂联素受体 1 也是通过活化 AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  途径促进线粒体生成、增强线粒体功能, 进而改善胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>。由此推测, FGF21 与脂联素发挥作用的信号通路可能存在交叉。

饮食诱导的肥胖小鼠给予 FGF21 治疗, 通过微渗透泵持续输注, 按照每天每公斤体重 1 mg 的剂量治疗 14 d, 结果显示循环瘦素水平降低, 肝脏瘦素受体表达增加<sup>[22]</sup>。另外, FGF21 需要在瘦素的参与下才能发挥降低肥胖小鼠体重的作用, 这是因为 db/db 小鼠、ob/ob 小鼠在 FGF21 的作用下, 并不会出现体重下降的现象<sup>[12]</sup>。所以, FGF21 和瘦素之间存

在相互作用,但尚有待进一步研究。

**2.5 FGF21 的中枢调节作用** 研究表明,与仅给予 0.1%Tris-牛血清白蛋白缓冲液的高脂饮食大鼠相比,持续向高脂饮食大鼠侧脑室内注射 FGF21,既可增加食物摄取,又能促进脂质氧化、增加活动量<sup>[23]</sup>。然而体重及体脂成分没有太大差别。另外,脑室内注射 FGF21,可改善胰岛素敏感性,增强胰岛素对肝糖输出和糖异生基因的抑制作用,而对葡萄糖的利用没有影响。

实验证实,下丘脑弓状核内富含 FGF 受体,FGF21 通过作用于此受体可发挥上述作用。同时胰岛素、瘦素等也可以作用于下丘脑,所以推测 FGF21 可能与这些因子之间存在着某种神经环路<sup>[24]</sup>。综上所述,FGF21 有望通过中枢神经系统来治疗糖尿病,但是仍需要进一步研究。

总之,FGF21 能够激活细胞外信号调节激酶 1/2 和蛋白激酶 B,保护胰岛  $\beta$  细胞、促进胰岛素分泌、延缓细胞凋亡,显著改善外周胰岛素抵抗。FGF21 也与脂联素、瘦素等多种因子之间存在相互作用,甚至通过作用于中枢,发挥改善胰岛素抵抗的作用。但是伴随 FGF21 出现的骨质流失等不良反应仍需进一步解决。FGF21 有望通过改善胰岛素抵抗,成为预防、治疗 2 型糖尿病的新型药物靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Yie J, Wang W, Deng L, et al. Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/beta-Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling[J]. Chem Biol Drug Des, 2012, 79(4): 398-410.
- [2] Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, et al. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 515-527.
- [3] Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, et al. Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(10): 2050-2064.
- [4] Wente W, Efanov AM, 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.
- [5] Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models--association with liver and adipose tissue effects[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 297(5): E1105-E1114.
- [6] Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): E54-E58.
- [7] Chen C, Cheung BM, Tso AW, et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects[J]. Diabetes Care, 2011, 34(9): 2113-2115.
- [8] Mai K, Andres J, Biedasek K, et al. Free fatty acids link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21[J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1532-1538.
- [9] Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia[J]. Diabetes, 2009, 58(12): 2797-2801.
- [10] Mai K, Schwarz F, Bobbert T, et al. Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction[J]. Metabolism, 2011, 60(2): 306-311.
- [11] 于丹, 孙翠羽, 孙国鹏, 等. FGF-21 与胰岛素在调节糖代谢过程中的协同作用及其机制[J]. 药理学学报, 2014, 49(7): 977-984.
- [12] Lee DV, Li D, Yan Q, et al. Fibroblast growth factor 21 improves insulin sensitivity and synergizes with insulin in human adipose stem cell-derived (hASC) adipocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111767.
- [13] Kong LJ, Feng W, Wright M, et al. FGF21 suppresses hepatic glucose production through the activation of atypical protein kinase C $\alpha$ [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 702(1-3): 302-308.
- [14] Woo YC, Xu A, Wang Y, et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(4): 489-496.
- [15] Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, et al. Impaired *in vivo* mitochondrial function but similar intramyocellular lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus and BMI-matched control subjects [J]. Diabetologia, 2007, 50(1): 113-120.
- [16] Yuzefovych LV, Musiyenko SI, Wilson GL, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54059.
- [17] Chau MD, Gao J, Yang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  pathway [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(28): 12553-12558.
- [18] Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver [J]. FASEB J, 2011, 25(5): 1664-1679.
- [19] Antonellis PJ, Kharitonov A, Adams AC. Physiology and Endocrinology Symposium: FGF21: insights into mechanism of action from preclinical studies [J]. J Anim Sci, 2014, 92(2): 407-413.
- [20] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 779-789.
- [21] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 $\alpha$  and mitochondria by Ca<sup>2+</sup> and AMPK/SIRT1 [J]. Nature, 2010, 464(7293): 1313-1319.
- [22] Adams AC, Cheng CC, Coskun T, et al. FGF21 requires betaklotho to act *in vivo* [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49977.
- [23] Sarruf DA, Thaler JP, Morton GJ, 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.
- [24] Schwartz MW, Baskin DG. Leptin and the brain: then and now [J]. J Clin Invest, 2013, 123(6): 2344-2345.

(收稿日期: 2015-03-08)