

## · 综述 ·

## 成纤维细胞生长因子 21 治疗肥胖症及其相关代谢性 疾病的研究进展

胡雯婧 朱惠娟 龚凤英

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌  
重点实验室 协和转化医学中心, 北京 100730

通信作者: 龚凤英, Email: fygong@sina.com

**【摘要】** 成纤维细胞生长因子(FGF)21 是一类新近发现的代谢调节因子, 主要由肝脏分泌, 与靶组织的 FGF 受体(FGFR) 及其受体  $\beta$ -klotho 形成的受体复合物结合, 发挥减重、降血糖、改善脂代谢以及减少组织炎症性反应等作用。实验证实, 外源性给予 FGF21 能够通过诱导能量消耗、促进脂肪分解、减少脂质合成、促进白色脂肪组织棕色化、增加脂联素水平和改善瘦素抵抗等发挥减重、改善糖脂代谢、保护胰岛和心肌细胞的作用。目前, 基于 FGF21 的药物研发成为当前的研究热点, 主要包括人 FGF21 类似物和 FGF21 受体激动剂两种, 已在动物和人体试验中应用于改善肥胖症及非酒精性脂肪性肝炎、糖尿病等代谢异常相关疾病, 有望成为治疗这些疾病的新药。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子 21; 肥胖症; 糖脂代谢; 人成纤维细胞生长因子 21 类似物; 成纤维细胞生长因子 21 受体激动剂

**基金项目:** 国家自然科学基金(822709136); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2022-I2M-2-002); 北京市自然科学基金(7222137); 国家临床重点专科能力提升项目(U110000)

DOI: 10. 3760/cma.j.cn121383-20220125-01048

**Research progress of fibroblast growth factor 21 in the treatment of obesity and its associated metabolic diseases** Hu Wenjing, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, the Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

**【Abstract】** Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a newly discovered metabolic regulator. It is mainly secreted by the liver and cooperates with the receptor complex composed by FGF receptor (FGFR) and  $\beta$ -Klotho co-receptor in target tissue. It can reduce weight, decrease blood sugar, improve lipid metabolism and lessen tissue inflammation. Exogenous administration of FGF21 plays the role of reducing weight, improving glucolipid metabolism and protecting pancreatic islet and myocardial cells by enhancing energy consumption, promoting lipolysis, inhibiting lipogenesis, increasing browning of white adipose tissue, raising adiponectin and improving leptin resistance. At present, the research of drugs based on FGF21 has become a current hot spot, which mainly include human FGF21 analogues and FGF21 receptor agonists. They have been applied in animals and human's trials to improve obesity and related metabolic abnormalities such as nonalcoholic steatohepatitis and diabetes. They are expected to become new drugs for the treatment of these diseases.

**【Keywords】** Fibroblast growth factor 21; Obesity; Glucolipid metabolism; Human fibroblast growth factor 21 analogue; Fibroblast growth factor 21 receptor agonist

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(82270913); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2022-I2M-2-002); Beijing Natural Science Foundation (7222137); National Key Clinical Specialty Capacity Improvement Project(U110000)

DOI: 10. 3760/cma.j.cn121383-20220125-01048

目前,全球肥胖及其相关代谢性疾病的发生率正在逐年上升,肥胖发病机制以及减肥药物的研发受到越来越多的关注。2005 年,Kharitonov 等<sup>[1]</sup>首次研究发现,成纤维细胞生长因子(FGF)21 干预 *ob/ob* 和 *db/db* 小鼠,能促进脂肪细胞摄取葡萄糖,显著降低小鼠血糖和血脂水平,而转基因过表达 FGF21 能防止肥胖的发生发展。之后多项研究也证实了 FGF21 在减肥和改善糖脂代谢方面的有益作用<sup>[1-3]</sup>。因此,FGF21 成为目前减肥药物研发的靶点。由于天然 FGF21 半衰期较短,所以基于 FGF21 的药物主要延长 FGF21 的半衰期,增强与受体的结合能力,包括人 FGF21 (hFGF21) 类似物和 FGF21 受体激动剂(FGF21RA)<sup>[4]</sup>。另外,研究发现,FGF21 联合胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的双激动剂药物具有更显著的改善糖脂代谢作用<sup>[5]</sup>。本文主要就 FGF21 减重和改善糖脂代谢作用机制及 FGF21 类药物研发现状进行综述。

## 1 FGF21 概述

2000 年,研究者发现了 FGF 家族的新成员 FGF21<sup>[6]</sup>。2005 年,研究首先发现 FGF21 主要参与代谢调节<sup>[1]</sup>。现在认为,肝脏、脂肪组织、胰腺及心脏均可以合成和分泌 FGF21。FGF21 与成纤维细胞因子受体(FGFR)及单程跨膜蛋白  $\beta$ -Klotho (KLB) 组成的受体复合物结合发挥作用。FGFR 在体内广泛存在,而 KLB 主要分布在肝脏、脂肪组织、胰腺、心脏和大脑,因此 FGF21 可以通过自分泌、旁分泌及内分泌的形式发挥调节糖脂代谢的作用<sup>[7]</sup>。研究发现,运动可以增加 FGF21 的循环水平,提高脂肪组织对 FGF21 的敏感性<sup>[8]</sup>;禁食、氧化应激可以增强过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) 与 FGF21 反应元件的结合,促进 FGF21 合成<sup>[9]</sup>;蛋白

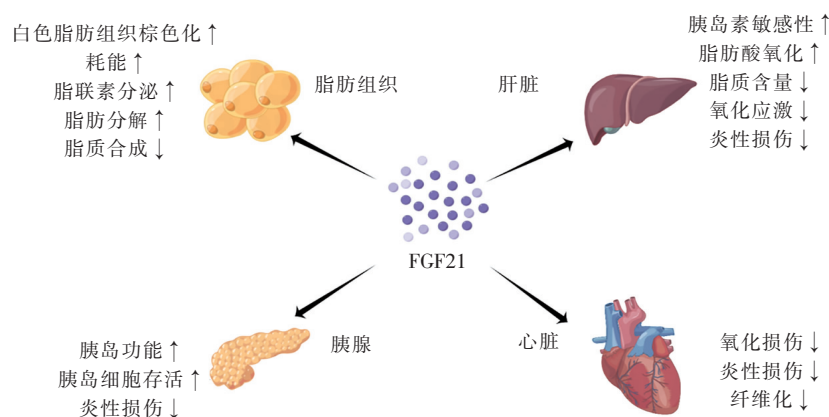
质摄入与循环 FGF21 水平呈负相关,而果糖摄入与其呈正相关<sup>[10]</sup>。

## 2 FGF21 减重和改善糖脂代谢的作用及其机制

诸多研究证实,外源性给予 FGF21 可以减轻体重,降低血糖,改善胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)<sup>[9]</sup>,具体作用机制如图 1。

**2.1 FGF21 激活棕色脂肪组织(BAT)和白色脂肪组织(WAT)棕色化,促进能量消耗** FGF21 通过作用于交感神经激活 BAT 和 WAT 棕色化<sup>[11]</sup>。Douris 等<sup>[11]</sup>研究发现,将 FGF21 经雄鼠侧脑室注入其中枢神经系统后,在小鼠腹股沟 WAT 中,解耦联蛋白(UCP)1 和脱碘酶 2 表达明显增加;WAT 中出现大量多房脂肪细胞,UCP1 染色阳性,提示 WAT 棕色化<sup>[11]</sup>。FGF21 增加 BAT 和腹股沟 WAT 交感神经末梢中去甲肾上腺素的释放,促进 WAT 棕色化、激活 BAT,小鼠代谢率(耗氧量)升高 17%,提示产热耗能增加<sup>[11]</sup>。

**2.2 FGF21 能够调节糖脂代谢、抑制炎症和氧化应激状态** 研究发现,FGF21 可以促进脂肪分解、减少脂质合成。Keinicke 等<sup>[2]</sup>研究表明,接受 FGF21 注射的雄性饮食诱导肥胖(DIO)小鼠体重明显降低,其肝脏中促进脂肪分解的肝三酰甘油脂肪酶和甘油三酯(TG)脂肪酶表达上调。给 DIO 小鼠注射 FGF21 后,FGF21 通过促进 WAT 和 BAT 中富含 TG 的脂蛋白分解,降低 TG 含量<sup>[12]</sup>。FGF21 可以抑制肝脏中脂肪合成相关基因固醇调节元件结合蛋白 1c 的表达<sup>[4]</sup>,降低血浆非酯化脂肪酸的水平,减少肝脏极低密度脂蛋白-胆固醇的脂质合成与沉积<sup>[12]</sup>。另外,给予 DIO 小鼠 FGF21 干预,其体内促进脂肪酸氧化的 PPAR- $\alpha$  和过 PPAR- $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  表达均明显上调,提示 FGF21 可以促进脂肪



注:FGF21:成纤维细胞生长因子 21

图 1 FGF21 对多器官的多重代谢作用

酸氧化<sup>[2]</sup>。FGF21 也可以减轻肝细胞的内质网应激和氧化应激,限制内毒素诱导的肝脏炎症损伤<sup>[4]</sup>。DIO 小鼠在接受 FGF21 注射后体重减轻,其肝脏中促炎因子白细胞介素 18 和炎症标志物脂质运载蛋白 2 的表达减少,肥胖状态下氧化应激的 UCP2 和炎症反应的  $\kappa$ B 激酶抑制剂  $\epsilon$  基因表达的增加被抑制<sup>[2]</sup>。FGF21 可以保护胰岛细胞免受糖脂毒性诱导的凋亡,促进  $\beta$  细胞存活,在维持胰岛功能和胰岛素敏感性方面发挥重要作用,从而有助于维持葡萄糖稳态<sup>[13]</sup>。FGF21 缺乏使胰腺更易发生炎症,而 FGF21 的长期补充可以显著改善胰腺炎症,抑制炎症细胞因子、趋化因子,促进胰腺中抗炎因子的表达<sup>[13]</sup>。FGF21 可以保护心肌细胞免受缺血性细胞死亡和炎症引起的氧化损伤,并且保护心脏免受高脂肪饮食诱导的心脏脂肪变性引起的炎症和纤维化<sup>[14]</sup>。

**2.3 FGF21 增加脂联素水平,改善瘦素抵抗** 众所周知,脂联素具有减肥、降血糖、增加胰岛素敏感性等改善糖脂代谢的有益作用<sup>[15]</sup>。研究发现,FGF21 可促进脂肪细胞中脂联素的合成和分泌,升高小鼠血清脂联素水平,从而促进肝脏或骨骼肌等组织的能量代谢,增加胰岛素敏感性<sup>[15]</sup>。另外,实验证实,FGF21 还可以降低血清瘦素水平,改善肥胖状态下的瘦素抵抗<sup>[2]</sup>。连续 18 d 给 DIO 小鼠皮下注射 FGF21,小鼠血浆瘦素水平降低,肝脏瘦素受体基因表达增加<sup>[2]</sup>。

### 3 FGF21 类药物治疗肥胖症及其相关代谢性疾病

FGF21 减重和改善糖脂代谢的有益作用使其成为目前药物研发的靶点,但天然 FGF21 在体内的半衰期仅为 0.5~1.5 h,易被成纤维细胞激活蛋白分解失活<sup>[10]</sup>,因此基于 FGF21 的药物研究重在改进其生物物理性质和代谢动力学特征。

目前 FGF21 类药物包括 hFGF21 类似物和 FGF21RA。hFGF21 类似物主要延长药物半衰期,如 LY2405319 的生物活性与天然 FGF21 类似,其半衰期为 1.5~3.0 h;BMS-986036 是将 FGF21 与聚乙二醇残基共轭链接形成更稳定的化合物,半衰期为 22 h<sup>[4]</sup>。FGF21RA 的设计靶点主要为 FGFR1 和 KLB,如 R1MAb1 是一种仅与 FGFR1 结合的单克隆抗体,而 C3201 是一种双受体特异性多肽,与 FGFR1 和 KLB 都具有高亲和力<sup>[4]</sup>。目前,已有多项研究探索 FGF21 类药物治疗肥胖及其相关疾病的疗效。

**3.1 FGF21 类药物治疗肥胖症** R1MAb1 是一种仅与 FGFR1 结合的单克隆抗体,接受该药物注射的

*db/db* 小鼠在注射后第 7 天体重明显降低<sup>[4]</sup>;mimAb1 是一种仅与 KLB 高亲和力结合的单克隆抗体,能够诱导 FGFR1c-KLB 二聚化,特异性激活 FGFR1c-KLB 信号通路<sup>[4]</sup>。实验表明,在第 1、3 周给肥胖的猴子皮下注射两次 mimAb1,在第 5 周可以观察到猴子体重下降约 10%并持续至实验结束,其血浆 TG 水平在第 2 周可下降约 45%并持续至第 7 周<sup>[16]</sup>。PF-05231023 是一种 FGF21 长效类似物,其半衰期达 28~37 h<sup>[4]</sup>。在一项安慰剂对照、多剂量递增的临床试验中,连续 4 周给肥胖或超重的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者每周静脉注射两次 PF-05231023,结果显示体重最多可降低 6%,并且可以改善循环脂质的分布、提高血浆脂联素水平<sup>[3]</sup>。

**3.2 FGF21 类药物治疗 NASH** Charles 等<sup>[17]</sup>的试验表明,BMS-986036 可以改善肥胖 T2DM 患者的脂代谢指标,血浆 III 型胶原前肽 (PRO-C3) 水平下降约 20% (PRO-C3 是 NASH 严重程度和肝纤维化的标志物)。在一项随机、双盲、安慰剂对照的 II a 期临床试验中,研究人员招募了超重或肥胖的 NASH 受试者,分别接受 10 mg/d ( $n=25$ ) 和 20 mg/d ( $n=24$ ) 的 BMS-986036,共持续 16 周<sup>[18]</sup>。结果显示,与安慰剂对照组 ( $n=26$ ) 相比,两个试验组受试者的平均肝脏脂肪指数显著降低,分别下降 6.8% 和 5.2%;血清 PRO-C3 水平明显下降,分别为 30% 和 19%。此外,谷丙转氨酶、谷草转氨酶、低密度脂蛋白-胆固醇及 TG 浓度下降,脂联素水平升高<sup>[18]</sup>。Harrison 等<sup>[19]</sup>的试验也表明长效 Fc-FGF21 融合蛋白可有效降低 NASH 患者的肝脏脂肪指数。

**3.3 FGF21 类药物治疗糖尿病** 有实验表明,给予 *db/db* 小鼠 FGF21 类似物干预,其与注射磷酸缓冲盐溶液的小鼠相比,血糖下降约 10 mmol/L<sup>[20]</sup>。Zhu 等<sup>[21]</sup>研发出一种更稳定的 FGF21 变体 FGF21SS,能够逆转在炎症脂肪细胞中由炎症因子引起的细胞胰岛素抵抗,恢复对胰岛素的敏感性,显著降低 *ob/ob* 小鼠的血糖。NGM313 是一种特异性激活 FGFR1c-KLB 受体复合物的双受体多肽。新近临床试验证实,胰岛素抵抗的肥胖患者应用 NGM313 治疗 5 周后,受试者的空腹血糖水平显著降低,血糖钳夹实验表明,葡萄糖利用率可增加  $(2.0 \pm 0.4) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ,提示胰岛素抵抗得到明显缓解<sup>[22]</sup>。提示 FGF21 类药物在治疗糖尿病方面有较大潜力。

**3.4 FGF21 类药物与其他方式的联合应用** 研究发现,肥胖和 T2DM 患者对 FGF21 有明显的耐药性,因此 FGF21 类似物联合其他降糖药或者运动干



预能更好地发挥减肥、降糖作用<sup>[23]</sup>。给 *ob/ob* 小鼠皮下注射“FGF21-GLP-1”双激动剂 4 周,能更显著地减重,降低血清谷丙转氨酶和 TG 浓度,改善肝脏的脂肪变性和炎性状态,降血糖效果也更加显著<sup>[20]</sup>。此外,FGF21 和胰岛素的联合应用可以更好地改善小鼠代谢<sup>[24]</sup>。

**3.5 FGF21 类药物的不良反应** FGF21 类药物在减重以及缓解糖脂异常方面效果显著,部分药物已经进入临床试验阶段,并取得了良好的结果,但是 FGF21 类药物也存在一定的不良反应,如高 TG 血症的肥胖患者给予 PF-05231023 治疗,观察到收缩压和舒张压分别升高 15.1 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 9.0 mmHg,心率增加 5.4 次/min<sup>[25]</sup>;并且骨吸收标志物 I 型胶原交联 C-末端肽增加,骨形成标志物骨钙素降低<sup>[3]</sup>。肥胖的 T2DM 患者接受 LY2405319 的皮下注射,超过 50% 的受试者体内可以检测到抗 FGF21 抗体<sup>[4]</sup>。

#### 4 总结与展望

FGF21 具有减重、降血糖、增加胰岛素敏感性等改善糖脂代谢的作用。hFGF21 类似物和 FGF21RA 均有较好的减肥、改善 NASH 和糖尿病的作用,联合其他降糖药物和运动干预,效果更明显。但是存在升高血压、加快心率等不良反应。尚需更多的研究进一步探索这类药物的代谢动力学特征、药物效用以及安全性和耐受性问题,也需研发基于 FGF21 的更安全有效的新药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. J Clin Invest, 2005, 115(6): 1627-1635. DOI: 10. 1172/JCI23606.
- [2] Keinicke H, Sun G, Mentzel CMJ, et al. FGF21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation[J]. Endocr Connect, 2020, 9(8): 755-768. DOI: 10. 1530/EC-20-0152.
- [3] 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. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2016. 02. 001.
- [4] Geng L, Lam KSL, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(11): 654-667. DOI: 10. 1038/s41574-020-0386-0.
- [5] Gilroy CA, Capozzi ME, Varanko AK, et al. Sustained release of a GLP-1 and FGF21 dual agonist from an injectable depot protects mice from obesity and hyperglycemia[J]. Sci Adv, 2020, 6(35): eaaz9890. DOI: 10. 1126/sciadv. aaz9890.
- [6] 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. DOI: 10. 1016/S0167-4781(00)00067-1.
- [7] Lee S, Choi J, Mohanty J, et al. Structures of  $\beta$ -klotho reveal a zip code-like mechanism for endocrine FGF signalling[J]. Nature, 2018, 553(7689): 501-505. DOI: 10. 1038/nature25010.
- [8] Geng L, Liao B, Jin L, et al. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues[J]. Cell Rep, 2019, 26(10): 2738-2752. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2019. 02. 014.
- [9] Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21[J]. Horm Mol Biol Clin Invest, 2016, 30(1): /j/hmbci. 2017. 30. issue-1/hmbci-2016-0023/hmbci-2016-0023. xml. DOI: 10. 1515/hmbci-2016-0023.
- [10] Keuper M, Häring HU, Staiger H. Circulating FGF21 levels in human health and metabolic disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(11): 752-770. DOI: 10. 1055/a-0879-2968.
- [11] Douris N, Stevanovic DM, Fisher FM, et al. Central fibroblast growth factor 21 browns white fat via sympathetic action in male mice[J]. Endocrinology, 2015, 156(7): 2470-2481. DOI: 10. 1210/en. 2014-2001.
- [12] Schlein C, Talukdar S, Heine M, et al. FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues[J]. Cell Metab, 2016, 23(3): 441-453. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2016. 01. 006.
- [13] Lu W, Li X, Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: new insights[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 5-13. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2020. 11. 026.
- [14] Tillman EJ, Rolph T. FGF21: an emerging therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis and related metabolic diseases[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 601290. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 601290.
- [15] Epperlein S, Gebhardt C, Rohde K, et al. The effect of FGF21 and its genetic variants on food and drug cravings, adipokines and metabolic traits[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 345. DOI: 10. 3390/biomedicines9040345.
- [16] Yan J, Nie Y, Cao J, et al. The roles and pharmacological effects of FGF21 in preventing aging-associated metabolic diseases[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 655575. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021. 655575.
- [17] Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Pablo FJ, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study[J]. Obesity (Silver Spring), 2019, 27(1): 41-49. DOI: 10. 1002/oby. 22344.
- [18] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, 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, 2019, 392(10165): 2705-2717. DOI: 10. 1016/S0140-6736(18)31785-9.
- [19] Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, et al. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Nat Med, 2021, 27(7): 1262-1271. DOI: 10. 1038/s41591-021-01425-3.
- [20] Pan Q, Lin S, Li Y, et al. A novel GLP-1 and FGF21 dual agonist has therapeutic potential for diabetes and non-alcoholic steatohepatitis[J]. EBioMedicine, 2021, 63: 103202. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2020. 103202.
- [21] Zhu L, Zhao H, Liu J, et al. Dynamic folding modulation generates FGF21 variant against diabetes[J]. EMBO Rep, 2021, 22(1): e51352. DOI: 10. 15252/embr. 202051352.
- [22] Depauli A, Phung V, Bashir MR, et al. 140-LB; NGM313, a novel activator of b-klotho/FGFR1c, improves insulin resistance and reduces hepatic fat in obese, nondiabetic subjects[J]. Diabetes, 2019, 68: 140. DOI: 10. 2337/db19-140-LB.
- [23] Guo C, Zhao L, Li Y, et al. Relationship between FGF21 and drug or nondrug therapy of type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(1): 55-67. DOI: 10. 1002/jcp. 29879.
- [24] Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 66-88. DOI: 10. 7150/ijbs. 73936.
- [25] Kim AM, Somayaji VR, Dong JQ, et al. Once-weekly administration of a long-acting fibroblast growth factor 21 analogue modulates lipids, bone turnover markers, blood pressure and body weight differently in obese people with hypertriglyceridaemia and in non-human primates[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(12): 1762-1772. DOI: 10. 1111/dom. 13023.

(收稿日期: 2022-01-25)