

# 成纤维细胞生长因子 21 在动脉粥样硬化中的研究进展



谢勇<sup>1</sup>, 李东泽<sup>1</sup>, 李芳卉<sup>2</sup>, 逯光文<sup>3</sup>, 曹钰<sup>1</sup>

1. 四川大学华西医院 急诊科 (成都 610041)
2. 四川大学华西临床医学院 (成都 610041)
3. 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室 (成都 610041)

**【摘要】** 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种多效应的内分泌因子, 主要在肝脏和脂肪组织中分泌, 具有降脂、抗炎、抗氧化和抗动脉粥样硬化作用。近年来发现, FGF21 在心血管疾病中能够诱导保护作用, 心血管疾病患者血浆中 FGF21 水平升高, 可作为亚临床动脉粥样硬化的生物标志物, 可作为动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗靶点。故本文将对 FGF21 抗动脉粥样硬化作用的最新进展进行综述。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子 21; 动脉粥样硬化; 生物标志物

## The research advance of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis

XIE Yong<sup>1</sup>, LI Dongze<sup>1</sup>, LI Fanghui<sup>2</sup>, LU Guangwen<sup>3</sup>, CAO Yu<sup>1</sup>

1. Department of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
  2. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
  3. State Key Laboratory of Biological Treatment of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
- Corresponding author: CAO Yu, Email: yuyuer@126.com

**【Abstract】** Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a multi-effect endocrine factor, mainly secreted in liver and adipose tissue, with the properties of lipid-lowering, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-atherosclerosis. Recent studies found that FGF21 can induce protective effect in cardiovascular disease, plasma FGF21 levels in patients with disease cardiovascular are elevated. These studies have suggested the use of FGF21 as a biomarker for subclinical atherosclerosis and its potential role in the treatment of established atherosclerotic cardiovascular disease. This article will review the recent advances in the anti-atherosclerosis effect of FGF21.

**【Key words】** Fibroblast growth factor 21; atherosclerosis; biomarker

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 虽然在诊断和治疗尚取得巨大进展, 但仍然是一个全球性的健康问题<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管疾病的病理基础, 也是代谢综合征导致的靶器官损害之一, 但通常在心血管事件 (如心肌梗塞或卒中) 发生后才发现, 这使得重要器官长期隐匿性地受到损伤。因此, 先于临床症状的早期发现病理生理变化对于预防动脉粥样硬化的心血管疾病具有重要价值, 故寻找亚临床动脉粥样硬化生物标志物, 研发降低心血管危险因素的药物是

目前研究的热点。

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factors, FGFs) 家族成员在调节发育和代谢方面具有多种功能<sup>[2]</sup>。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 作为新发现的 FGFs 超家族成员, 是一种多效应的内分泌因子, 可调节机体的糖脂代谢, 尤其在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。近年研究发现, FGF21 也具有抗动脉粥样硬化作用, 可作为亚临床动脉粥样硬化的生物标志物, 并且在动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗中具有潜在作用。本文将对 FGF21 的表达和分泌的调节因素, 抗动脉粥样硬化作用, 亚临床动脉粥样硬化生物标志物作用及其临床应用潜能进行综述。

DOI: 10.7507/1007-4848.201801013

基金项目: 国家自然科学基金 (81772037); 成都市科技惠民应用示范项目 (2016-HM02-00099-SF); 四川省卫计委课题资助项目 (16PJ305)

通信作者: 曹钰, Email: yuyuer@126.com

## 1 FGF21 概述

FGF21 基因最初由日本学者从小鼠胚胎组织中分离克隆得到。人源 FGF21 基因位于第 19 号染色体, 与小鼠 FGF21 基因有 75% 的同源性, 主要由肝脏、脂肪细胞、胰腺和肌肉组织分泌<sup>[2]</sup>。FGF21 在辅因子  $\beta$ -Klotho 蛋白的协助下与细胞表面成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 结合, 形成 FGF21- $\beta$ -Klotho-FGFR 复合体, 发挥生物学活性。

FGF21 主要由肝脏分泌, 在肝脏受过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 调节<sup>[4]</sup>。PPAR $\alpha$  的选择性激动剂 GW7647 可增加小鼠和人类肝细胞中 FGF21 的表达。有实验表明, 经三碘甲腺原氨酸 (T3) 治疗的小鼠其 FGF21 的表达呈剂量依赖性增加<sup>[5]</sup>, 而对于 PPAR $\alpha$  基因敲除小鼠, FGF21 的表达无明显变化, 提示 T3 的作用通过 PPAR $\alpha$  依赖机制介导。另一实验证明 PPAR $\alpha$  依赖性 FGF21 的表达在生酮饮食的代谢反应中起关键作用<sup>[6]</sup>。小鼠在禁食 12h 和生酮饮食中, FGF21 肝脏表达和血浆中的水平升高, 这种升高作用在重新进食后很快被抑制。在鼠脂肪细胞和人脂肪细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 诱导 FGF21 的表达和分泌。FGF21 也可通过 PPAR 独立机制调节<sup>[7-8]</sup>。FGF21 启动子含有一个功能性维甲酸相关孤核受体反应元件 (retinoic acid receptor-related orphan receptor response element, RORE)<sup>[7]</sup>。维甲酸相关孤核受体  $\alpha$  (retinoic acid receptor-related orphan receptor- $\alpha$ , ROR $\alpha$ ) 是一种生理节律调节物, 可以诱导 FGF21 的表达, 在其基础表达中起调控作用。生物信息学分析表明, 糖尿病中 miR-577 显著升高, 直接作用于 FGF21<sup>[9]</sup>。miR-577 转染 INS-1 胰岛细胞瘤显示 FGF21 表达明显降低, 而用抗 miR-577 进行治疗后 FGF21 表达上调。这些研究结果表明, miR-577 抑制 FGF21 的表达和分泌。另有几个因素与 FGF21 调节相关。碳水化合物反应元件结合蛋白 (Carbohydrate response element-binding protein, ChREBP) 在高血糖条件下上调 FGF21 的表达。芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 基因敲除小鼠显示 FGF21 的表达水平增加<sup>[10]</sup>。暴露在 AHR 受体激动剂 2, 3, 7, 8-四氯二苯并二恶英 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 中的小鼠, 其肝细胞中 FGF21 的表达水平降低<sup>[10]</sup>。将 TCDD 作用

于人类肝细胞, FGF21 表达也有所下调, 表明 AHR 降低 FGF21 表达水平的效应并非小鼠特异性。这项研究表明, AHR 通过抑制 ChREBP 和 PPAR $\alpha$  降低 FGF21 的表达, 是调节内源性 FGF21 水平的另一潜在靶点。

## 2 FGF21 的抗动脉粥样硬化特性

### 2.1 FGF21 改善血脂和预防体内动脉粥样硬化作用

最近研究表明, FGF21 具有抗动脉粥样硬化的作用。Lin 等<sup>[11]</sup>报道了载脂蛋白 E/FGF21 双基因敲除小鼠 (ApoE/FGF21 double knockout, DKO) 与载脂蛋白 E 单基因敲除小鼠 (ApoE knockout, KO) 相比, 动脉粥样硬化斑块面积显著增加和小鼠死亡率上升。DKO 组应用重组 FGF21 治疗比应用重组脂联素治疗更显著地减少动脉粥样硬化斑块形成。

FGF21 促进脂联素表达抑制平滑肌细胞的增殖迁移并且减少巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取。循环 FGF21 活化 FGFR1/ $\beta$ klotho 受体复合物, 激活 PPAR $\gamma$ , 上调脂联素转录表达, 增加 FGF21 在脂肪组织中的分泌<sup>[12]</sup>。这种正反馈循环使脂联素表达呈指数增加<sup>[13]</sup>。脂联素可作为 FGF21 抗动脉粥样硬化作用的下游介质。然而, FGFR1/ $\beta$ klotho 受体复合物激活 PPAR $\gamma$  的信号通路需进一步研究。FGF21 也可以通过脂联素独立方式调节血脂。由 FGFR2- $\beta$ klotho 受体复合物介导抑制胆固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element-binding protein-2, SREBP2), 降低 KO 组小鼠血浆总胆固醇水平<sup>[11]</sup>。高脂饮食大鼠经 FGF21 治疗后, 血脂有显著改善 (总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇降低, 高密度脂蛋白胆固醇增高)<sup>[14]</sup>。因此, FGF21 可以通过脂联素依赖和独立机制预防动脉粥样硬化, 减轻心血管危险因素。

### 2.2 FGF21 预防氧化应激

氧化应激内皮损伤被认为是动脉粥样硬化发病过程中的重要机制。最近研究表明, FGF21 有抗氧化应激的作用。实验表明, FGF21 可降低过氧化氢对人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的细胞毒性和细胞凋亡作用<sup>[14]</sup>。其机制为 FGF21 抑制半胱天冬酶 3, 阻止 p38 激活及凋亡活性介导<sup>[14]</sup>。另一实验表明, FGF21 显著降低经酒精处理后 HepG2 细胞的活性氧水平<sup>[15]</sup>。在大鼠实验中, FGF21 通过降低低循环超氧化物歧化酶, 谷胱甘肽, 丙二醛水平逆转高脂饮食诱导的氧化应激<sup>[14]</sup>。

### 2.3 FGF21 在体内外的抗炎作用

研究报道, FGF21 具有抗炎特性<sup>[15, 16-18]</sup>。在人工培养的由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活的大鼠巨噬细胞中, FGF21 增加了核转录因子 E2 相关因子 (nuclear transcription factor E2-related factor, ERF2) 的抗氧化活性, 通过降解 I-kb 和抑制 p65 核移位阻止 LPS 诱导的转录因子 NF-kB 的激活<sup>[18]</sup>。FGF21 增加了具有酒精性脂肪肝和经酒精处理 HepG2 细胞的小鼠 AMP 依赖蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 和去乙酰化酶 1 (Sirtuin type 1, Sirt1) 的表达活性<sup>[15]</sup>。谷氨酸钠 (Monosodium glutamate, MSG) 可诱导啮齿类动物产生肥胖、慢性炎症、2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎<sup>[19]</sup>。实验将 MSG 作用于大鼠, 表现出全身炎症反应, 白细胞计数和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平增加<sup>[17]</sup>。用 FGF21 进行治疗后, 白细胞计数和 CRP 水平降低至正常对照组水平, 脂肪组织中组织坏死因子- $\alpha$  (tissue necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-6 也有所减少。Lin 等<sup>[11]</sup>的 DKO 和 KO 小鼠模型中, DKO 小鼠主动脉中有更多的炎症标志物表达, 且

细胞间粘附分子-1、血管细胞黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1 和 TNF- $\alpha$  的循环水平也有所增加。这表明 FGF21 的缺乏可引起局部和全身的炎症反应, 加速动脉粥样硬化的发展。

虽然有足够的证据表明 FGF21 可减少动脉粥样硬化的危险因素且抑制某些参与动脉粥样硬化发病的关键机制<sup>[11-12, 14-15, 18, 20]</sup>, 很少有关于其对内皮细胞的直接作用的报道, 而内皮细胞在动脉粥样硬化的发展中起着关键作用<sup>[21]</sup>。据研究, FGF21 通过对抗氧化应激作用于内皮细胞<sup>[14, 20]</sup>, 但没有证据表明 FGF21 抑制血管内皮炎症反应。循环炎症介质在 FGF21 治疗后下调, 停止 FGF21 治疗后又反弹<sup>[11, 15, 16, 18, 20]</sup>, 但是这种情况的发生机制却仍然未知。

### 3 FGF21 作为动脉粥样硬化性心血管疾病的生物标志物

循环 FGF21 水平在心血管代谢疾病如肥胖、血脂异常和 2 型糖尿病患者体内多有升高<sup>[2, 22]</sup>, 被认为是心血管代谢疾病早期诊断的潜在生物标志物<sup>[2]</sup>。越来越多的证据表明 FGF21 可以用来作为亚临床动脉粥样硬化生物标志物。表 1 总结了 FGF21 作

表 1 FGF21 水平与心血管疾病

研究	疾病	样本量	结果	参考文献
赵江波等, 2016	腹型肥胖者	IMT 增厚组 (A 组): n=48; IMT 正常组 (B 组): n=42; 健康对照组 (C 组): n=90	A 组颈动脉 IMT、ln (HOMA-IR)、FGF21 高于 B、C 组 (p<0.05); FGF21、SBP、ln (HOMA-IR) 为 AS 的独立危险因素 (p<0.05)	24
Kim 等, 2015	CAD, T2DM	T2DM (-) CAD (-): n=30; T2DM (-), CAD (+): n=30; T2DM (+), CAD (-): n=30; T2DM (+), CAD (+): n=30	T2DM 患者血清 FGF21 水平更高 (p=0.014); 血清 FGF21 水平与 CAD 相关 (Gensini 得分: r=0.358, 范围计分: r=0.324)	26
刘洋等, 2015	T2DM, AS	Con 组: n=20; DM 组: n=24; AS 组: n=13	AS 组 IMT 明显高于 Con 组和 DM 组 (P<0.01); AS 组和 DM 组空腹血糖、CRP、FGF21 均高于 Con 组, AS 组甘油三酯、低密度脂蛋白均高于 Con 组和 DM 组, 高密度脂蛋白低于 Con 组和 DM 组, (P<0.05)[2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者 (AS 组)、单纯 2 型糖尿病患者 (DM 组)、正常对照组 (Con 组)]	28
陈海峰等, 2016	CAD	CAD (+): n=232; CAD (-): n=143	冠心病患者血清 FGF21、脂联素水平低于非冠心病患者 (均 p<0.05); FGF21 与冠状动脉病变支数 (r=-0.104, p<0.05) 和 Gensini 评分 (r=-0.128, p<0.05) 呈负相关; Spearman 相关分析显示, 血清 FGF21 与脂联素呈正相关 (rs=0.200, p<0.05)	30
郭功亮等, 2015	CAD	CAD (+): n=262; CAD (-): n=218	血清 FGF21 水平冠心病组 [(1.57±0.31) ng/ml] 明显高于非冠心病组 [(1.05±0.11) ng/ml]; 病变血管数目为 0 组血清 FGF21 水平与病变血管数分别为 1, 2, ≥3 组比较差异显著 (P=0.035, 0.004, 0.002)	31
颜云宙等, 2016	T2DM, CAD	T2DM (-), CAD (-): n=50; T2DM (+), CAD (-): n=66; T2DM (+), CAD (+): n=60	合并症组、单纯糖尿病组、对照组的 FGF-21 水平依次由高到低 (318.4±21.5, 288.6±17.9, 233.7±20.9)	32

CAD, 冠心病; AS, 动脉粥样硬化; SBP, 收缩压; FGF21, 成纤维细胞生长因子 21; IMT, 内膜中层厚度; T2DM, 2 型糖尿病; CRP, C 反应蛋白

为动脉粥样硬化性心血管疾病的生物标志物的主要研究结果。

Yang 等<sup>[23]</sup>检测 212 名新诊断 2 型糖尿病患者的股动脉、髂动脉内膜中层厚度 (intimamedia thickness, IMT), 结果显示血清 FGF21 水平与髂动脉内膜厚度呈正相关; 多元 Logistic 回归分析发现血清 FGF21 水平是亚临床动脉粥样硬化的独立影响因素。赵江波等<sup>[24]</sup>研究发现颈动脉 IMT 增厚组比 IMT 正常组具有更高水平的 FGF21, FGF21 水平同 BMI、腰臀比 (WHR)、甘油三酯 (TG)、ln(HOMA-IR)、空腹胰岛素水平呈正相关。在胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 状态下, FGF21 水平升高, 而 IR 致早期 AS 早已得到证实。而在 2 型糖尿病患者中经过胰岛素强化治疗可使 FGF21 水平下降, 且下降程度同 IR 改善程度有关。另一研究<sup>[25]</sup>, 比较 213 例糖耐量正常的 2 型糖尿病患者, 确定了血清 FGF21 水平与 2 型糖尿病之间的正相关关系。在这项研究中, 同时有颈动脉斑块的患者有更高的 FGF21 水平。其他一些研究<sup>[26-27]</sup>也表明 FGF21 水平与 2 型糖尿病之间存在关系, 对于同时为亚临床动脉粥样硬化者具有更强的相关性。刘洋等<sup>[28]</sup>研究 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者 (AS 组)、单纯 2 型糖尿病患者 (DM 组) 与正常对照组 (Con 组) 血清 FGF21 水平, 发现 AS 组患者血清 FGF21 明显高于 Con 组。FGF21 与颈动脉粥样硬化相关, 是心血管疾病的独立危险因素。Chow 等<sup>[29]</sup>对 670 例受试者的研究发现血清 FGF21 水平与颈动脉粥样硬化病变程度呈正相关, 是动脉粥样硬化的独立影响因素。

陈海峰等<sup>[30]</sup>研究 FGF21、脂联素与冠状动脉性心脏病 (冠心病) (coronary artery disease, CAD) 的相关性。偏相关分析显示, FGF21 与冠状动脉病变支数和 Gensini 评分呈负相关; Spearman 相关分析显示, FGF21 与脂联素呈正相关, 多因素 logistic 回归分析结果显示 FGF21 是冠心病的保护因素。郭功亮等<sup>[31]</sup>对随机选取的 480 例患者行冠脉造影检查, 发现血清 FGF21 浓度 CAD 组明显高于非 CAD 组, 且随着病变血管数目的增加, 其浓度明显升高。血清 FGF21 水平与冠心病风险呈正相关, 其水平升高可作为冠心病独立预测因素。颜云宙等<sup>[32]</sup>对老年 2 型糖尿病合并冠心病患者的研究中发现合并症组血清 FGF21 水平明显高于单纯糖尿病组和正常对照组, 脂联素水平明显低于另两组。推测 FGF-21、脂联素对老年 2 型糖尿病并发冠心病有重要的预测价值。Shen 等<sup>[33]</sup>对 253 例行冠状动脉造影

的患者分析后发现, 冠心病患者的血清 FGF21 水平升高, 多因素 Logistic 回归分析后显示 FGF21 与冠心病严重程度独立相关。这些研究表明, FGF21 可作为亚临床动脉粥样硬化的生物标志物, 尤其是对于同时伴有其他危险因素如糖尿病等的患者。然而, 这些研究都是基于大量人群, 由于存在个体差异, 对于个案较难预测心血管风险, 需要进一步研究来评估这些模型的临床应用价值。

#### 4 FGF21 的临床应用潜力

随着 FGF21 作用的进一步明确, 制药公司开始研发基于 FGF21 的药物, 以特异性高亲和力抗体结合 FGF21 受体来模仿 FGF21 的作用。Lily 公司研发的 FGF21 类似物 LY2405319 (LY) 对 2 型糖尿病肥胖患者的血脂有显著的改善作用<sup>[34]</sup>。Gaich 等<sup>[34]</sup>研究表明, LY 治疗开始后两天, 总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平下降, 高密度脂蛋白胆固醇水平升高, 7 至 21 天达到高峰, 同时, 脂联素水平增加, 表明 LY 对 2 型糖尿病患者具有多重治疗作用。近期, Pfizer 公司研制出一种长效 FGF21 模拟物 PF-05231023 (PF)<sup>[35]</sup>, 由 2 个 FGF21 分子共价结合人 IgG1k 形成。Talukdar 等<sup>[36]</sup>对肥胖猕猴连续静脉注射给予 PF, 显著降低猕猴进食量和体质量。Dong 等<sup>[37]</sup>的临床研究结果显示, 肥胖/超重 2 型糖尿病患者单次静脉注射 PF, 剂量范围为 0.5-200 mg, 对空腹血糖和胰岛素作用不显著, 但可显著降低三酰甘油、总胆固醇和低密度脂蛋白水平, 并增加高密度脂蛋白和脂联素水平。这些临床试验证明 FGF21 可改善易患心血管疾病的糖尿病和肥胖病人的血脂状况, 增加脂联素水平, 且证实 FGF21 类似物对于治疗动脉粥样硬化有潜在的作用。

#### 5 总结与展望

过去十年, 在代谢性疾病如肥胖和糖尿病中对 FGF21 进行了广泛研究。FGF21 的降脂、抗炎和抗氧化性能提示 FGF21 可能在动脉粥样硬化和心血管疾病中具有潜在作用<sup>[11-13, 16, 20, 38]</sup>。FGF21 通过直接和间接机制抑制动脉粥样硬化发病机制中的关键过程, 减少心血管危险因素。它作用于内皮细胞局部预防抗动脉粥样硬化, 改善血脂, 降低全身炎症反应。然而, 许多这些研究是在小鼠模型中进行, 需要进一步的研究来探讨 FGF21 在人类疾病治疗中的潜在作用。

心血管疾病患者中循环 FGF21 水平的升高提

示 FGF21 作为亚临床动脉粥样硬化生物标志物的潜在用途<sup>[23, 25-27, 29, 33, 39]</sup>。然而,人口学研究结果需要在其他独立队列研究中证实后,FGF21 才可以作为临床上心血管疾病的生物标志物使用。最近的两项临床试验报道 FGF21 类似物可以改善肥胖/超重的 2 型糖尿病患者的肝脏代谢<sup>[34, 36]</sup>。这些研究表明 FGF21 有作为动脉粥样硬化和心血管疾病治疗靶点的潜力。

综上所述,FGF21 在动脉粥样硬化性心血管疾病的发病机制中发挥重要作用,随着临床研究证据的增加,FGF 类似物药物可能会成为保护动脉粥样硬化形成,冠心病二级预防的有效药物。

### 参考文献

- 1 G. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015, 372(14): 1333-1341.
- 2 Woo YC, Xu A, Wang Y, *et al.* Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(4): 489-496.
- 3 Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast growth factor 21 protects against atherosclerosis via fine-tuning the multiorgan crosstalk. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(2): 22-31.
- 4 Erickson A, Moreau R. The regulation of FGF21 gene expression by metabolic factors and nutrients. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016, 30(1): pii: /j/hmbci.2017.30.issue-1/hmbci-2016-0016/hmbci-2016-0016.xml. doi: 10.1515/hmbci-2016-0016.
- 5 Adams AC, Astapova I, Fisher FM, *et al.* Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPARalpha-dependent manner. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14078-14082.
- 6 Domouzoglou EM, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator that plays a role in the adaptation to ketosis. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4): 901S-905S.
- 7 Wang Y, Solt LA, Burris TP. Regulation of FGF21 expression and secretion by retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha. *J Biol Chem*, 2010, 285(21): 15668-15673.
- 8 Cyphert H, Alonge K, Ippagunta S, *et al.* Glucagon stimulates hepatic FGF21 secretion through a PKA- and EPAC-dependent posttranscriptional mechanism. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94996.
- 9 Girer NG, Murray IA, Omiecinski CJ, *et al.* Hepatic aryl hydrocarbon receptor attenuates fibroblast growth factor 21 expression. *J Biol Chem*, 2016, 291(29): 15378-15387.
- 10 Chen X, Li G, Dong Q, *et al.* miR-577 inhibits pancreatic beta-cell function and survival by targeting fibroblast growth factor 21(FGF-21) in pediatric. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15462-15470.
- 11 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. *Circulation*, 2015, 131(21): 1861-1871.
- 12 Lin Z, Tian H, Lam KS, *et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, 17(5): 779-789.
- 13 Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, *et al.* Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*, 2012, 148(3): 556-567.
- 14 Zhu W, Wang C, Liu L, *et al.* Effects of fibroblast growth factor 21 on cell damage in vitro and atherosclerosis in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(11): 927-935.
- 15 Zhu S, Ma L, Wu Y, *et al.* FGF21 treatment ameliorates alcoholic fatty liver through activation of AMPK-SIRT1 pathway. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(12): 1041-1048.
- 16 Singhal G, Fisher FM, Chee MJ, *et al.* Fibroblast growth factor 21(FGF21) protects against high fat diet induced inflammation and islet hyperplasia in pancreas. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148252.
- 17 Wang WF, Li SM, Ren GP, *et al.* Recombinant murine fibroblast growth factor 21 ameliorates obesity-related inflammation in monosodium glutamate-induced obesity rats. *Endocrine*, 2015, 49(1): 119-129.
- 18 Yu Y, He J, Li S, *et al.* Fibroblast growth factor 21(FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF-kappaB signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 144-152.
- 19 Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, *et al.* Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun*, 2008, 30(1-2): 42-50.
- 20 Wang XM, Song SS, Xiao H, *et al.* Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 658-671.
- 21 Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- 22 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. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2113-2115.
- 23 Xiao Y, Liu L, Xu A, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are related to subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 72.
- 24 赵江波, 陈霞, 杨玲, 等. 成纤维细胞因子 21 同腹型肥胖者颈动脉内膜中层厚度及胰岛素抵抗关系的研究. *检验医学与临床*, 2016, 13(14): 1929-1930.
- 25 An SY, Lee MS, Yi SA, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 was elevated in subjects with type 2 diabetes mellitus and was associated with the presence of carotid artery plaques. *Diabetes Res. Clin Pract*, 2012, 96(2): 196-203.
- 26 Kim WJ, Kim SS, Lee HC, *et al.* Association between serum fibroblast growth factor 21 and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med. Sci*, 2015, 30(5): 586-590.
- 27 Lenart-Lipinska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(2): 194-200.
- 28 刘洋, 俞静. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血清 FGF-21 的变化及意义. *中国医学工程*, 2015, 23(7): 81-82.
- 29 Chow WS, Xu A, Woo YC, *et al.* Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2454-2459.

- 30 陈海峰, 吴峰, 卢楠, 等. 血清成纤维细胞生长因子 21、脂联素与冠状动脉性心脏病的相关性. 中华高血压杂志, 2016, 24(8): 758-762.
- 31 郭功亮, 吴金义, 张蕾, 等. 中国成年人血清 FGF21 水平与冠心病风险. 中国老年学杂志, 2015, 3(35): 1233-1235.
- 32 颜云宙, 黄伟萍, 陈捷, 等. 老年糖尿病并冠心病患者血清成纤维细胞生长因子 21 与脂联素的检测意义. 中国乡村医药, 2016, 23(5): 64-65.
- 33 Shen Y, Ma X, Zhou J, *et al.* Additive relationship between serum fibroblast growth factor 21 level and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 124.
- 34 Gaich G, Chien JY, Fu H, *et al.* The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2013, 18(3): 333.
- 35 Huang J, Ishino T, Chen G, *et al.* Development of a novel long-acting antidiabetic FGF21 mimetic by targeted conjugation to a scaffold antibody. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(2): 270-280.
- 36 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. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 427-440.
- 37 Dong JQ, Rossulek M, Somayaji VR, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05231023, a novel long-acting FGF21 mimetic, in a first-in-human study. *Rr J Clin Pharmacol*, 2015, 80(5): 1051.
- 38 Videla LA, Fernandez V, Vargas R, *et al.* Upregulation of rat liver PPARalpha/FGF21 signaling by a docosahexaenoic acid and thyroid hormone combined protocol. *BioFactors*, 2016, 42(6): s638-646.
- 39 Lee Y, Lim S, Hong ES, *et al.* Serum FGF21 concentration is associated with hypertriglyceridaemia, hyperinsulinaemia and pericardial fat accumulation, independently of obesity, but not with current coronary artery status. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2014, 80(1): 57-64.

收稿日期: 2018-01-05 修回日期: 2018-01-26

本文编辑: 刘雪梅