

人成纤维细胞生长因子 19 的代谢调节功能

徐俊楠 印 慨 章卫平

成纤维细胞生长因子家族(fibroblast growth factors, FGFs)作为一类最早发现其具有促进成纤维细胞生长的活性物质,迄今在人或鼠的体内共鉴定出 23 个家族成员。研究发现,FGFs 作为一种重要的细胞间信号分子在胚胎发育、细胞生长、器官形成、组织修复、炎症反应和血管形成等生理过程中均可发挥重要作用^[1]。其中人类的 FGF19(在啮齿动物中为 FGF15),作为新近的研究热点,发现其具有重要的代谢调节作用,本文就 FGF19 研究的相关进展做一综述。

一、FGF19 的概述

1. FGF19 的发现与简介:FGF19 的基因最早是在人类的大脑中分离出来的,该基因位于染色体 11q13.1 位点,这一位点与一种称为“骨质疏松-假神经胶质瘤综合征(osteoporosis-pseudoglioma syndrome)”的疾病相关,其患者伴有骨骼与视网膜缺陷,提示 FGF19 对于软骨与视网膜的发育有着重要调节作用^[2]。在胎儿的软骨、皮肤、视网膜,以及成年人的胆囊和结肠起源的细胞中均可检测到 FGF19 的表达,而以肠道中的表达水平为最高^[3]。小鼠 FGF15 被认为是人 FGF19 的直系同源基因(orthologue),两者在氨基酸水平上有 53% 的同源性^[2]。

在过去的 10 年中,随着研究的深入,人们将 FGF19 与 FGF21、FGF23 共同划分成一个被称为“激素样(hormone-like)FGFs”的相对独立的亚群,因为人们发现这一亚群中的以 FGF19 为代表的 3 个成员对于脂质、葡萄糖、胆汁酸、磷酸盐和维生素 D 等物质具有重要的调节功能^[4]。

2. FGF19 与 FGFR(FGF 受体):机体通过调控不同的 FGFs 与 FGF 受体(FGFR)这两方面的表达来决定 FGF 家族成员的生物学特异性。目前已有 4 种高度相关的受体型酪氨酸激酶被证实可与 FGF 家族成员相结合。

FGF19 在人体内主要激活以 FGFR4 为代表的

FGFRs(也有学者认为 FGF19 能且只能特异性的结合 FGFR4),FGF19 是一种高亲和力的、肝素依赖性的 FGFR4 的配体,并且是 FGF 家族中的第一个被证实可特异性结合 FGFR4 的成员^[2, 5, 6]。FGF19 与 FGFR4 的结合需要细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)的参与,细胞外间质的 HSPG 可以把大量生物分子吸引至细胞表面,拉近 FGF 与 FGFR 的距离,使二者更易结合而完成信号传递,因此 FGF19 被称为肝素依赖性的 FGFR4 的配体^[7]。FGF19 与 FGFR4 结合发挥生物学效应一般来讲还需要一种被称为 β Klotho(一种跨膜蛋白)的共受体的参与,也就是说 FGFR4 与 β Klotho 共同形成“FGFR4- β Klotho 受体复合物”后再与 FGF19 结合,从而发挥一系列生物学效应^[6]。

FGF19 的受体激活的机制要比其他的“激素样”的 FGFs(如前所述的 FGF21、FGF23)更为复杂:在 FGF21 与 FGF23 相对应的 Klotho 共受体缺乏的条件下,FGF21 与 FGF23 是不能与 FGFRs 相结合的,也就是说它们的生物学作用是分别受到其相对应的 Klotho 共受体(β Klotho 和 Klotho)特异性调控的。而 FGF19 则可同时利用 β Klotho 和 Klotho 作为自己的共受体,甚至可以在 Klotho 蛋白缺乏的情况下直接的特异性的结合 FGFR4^[2, 5, 6, 8, 9]。

近些年,FGF19 特异性激活 β Klotho 与 FGFRs 的相关特异性位点已经被确定:FGF19 的 C 末端被认为是决定其与 Klotho 与 β Klotho 的特异性结合的位点,而 N 末端则被认为是决定 FGF19 结合 FGFRs 的关键性位点,与此同时,Klotho 与 β Klotho 上的 β -葡萄糖苷酶样结构域对于 FGF19 的生物学活性具有非常重要的作用^[5]。

二、FGF19 生物学作用的研究与进展

最初人们对于 FGF19 功能的认识仅仅停留在它对于鸡内耳发育的影响^[10];而随着 FGF19 转基因小鼠的研制成功,人们通过对这种转基因小鼠的表型观察发现 FGF19 对于代谢过程有着非常重要的调控作用。这些转基因小鼠体型普遍偏瘦,并且可以通过增加能量消耗、更为有效的脂质利用以及增加棕色脂肪

基金项目:国家杰出青年科学基金资助项目(31025013)

作者单位:200433 上海,第二军医大学病理生理教研室(徐俊楠、章卫平);第二军医大学附属长海医院普外科(印慨)

通讯作者:章卫平,教授,博士生导师,电子信箱:wzhang@smmu.edu.cn

比例等方式来更好的耐受高脂饮食所诱导的肥胖^[11];而血糖、血脂、总胆固醇以及肝脏脂肪含量在 FGF19 转基因小鼠中都显著降低;除此之外,诸如胰岛素、胰高血糖素、瘦素以及 IGF-1 等代谢相关激素水平(不包括生长激素)也是降低的。在分子水平上,肝脏转录产物如乙酰辅酶 A 羧化酶 2(ACC2)、SCD1 和 CYP7A1 这些涉及脂肪酸氧化、胆固醇/胆汁酸合成过程的酶也都下调,而瘦素受体的 mRNA 的水平却是显著升高的。用重组 FGF19 处理动物幼崽也可以观察到类似的表型^[12]。

值得注意的是,FGF21 同样具有上述 FGF19 的代谢调节作用,这也许是因为 FGF19 与 FGF21 都是通过一种 β Klotho 依赖性的机制在机体内发挥作用^[11, 12]。然而,FGF19 与 FGF21 最大的区别之处在于:FGF21 是一种“非促有丝分裂性”的因子,FGF21 甚至可以延迟肿瘤的发生;而 FGF19 转基因小鼠则有发生肝细胞癌的倾向。此外,在转基因小鼠中观察到 FGF19 并不具备调控磷酸盐代谢的能力,这也是通过 Klotho 的发挥信号转导作用的一个重要特性;而在体外实验中观察到的 FGF19 与 Klotho 这两种物质之间相互识别的特异性以及生理学相关性仍然需要去进一步阐明^[13]。

在 FGF19 所参与的诸多生理学过程中,研究得最透彻的是 FGF19 在胆汁酸负反馈通路中对于胆汁酸的合成调控作用。而 FGF19 对于肝糖原以及肝脏蛋白合成的调控作用也日益受到人们的关注。

1. FGF19 对于胆汁酸稳态的调控作用:机体主要通过两条途径生成胆汁酸:①由胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)介导的经典途径;②由胆固醇 27 α -羟化酶(CYP27)介导的替代途径;其中经典途径在胆汁酸生成过程中占主导地位。胆固醇在肝脏中氧化生成的胆汁酸,大部分胆汁酸又通过“肠肝循环”于小肠下段重吸收入肝,另外剩余的小部分胆酸经肠道细菌作用后排出体外。肠肝系统主要通过胆汁酸水平的反馈抑制作用对胆汁酸合成进行严密调控。

现已证实,胆汁酸在这一负反馈过程中主要是通过下调 CYP7A1 的表达来发挥作用的。胆汁酸作为法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)的配体,可与 FXR 结合并激活 FXR,而激活后的 FXR 可诱导核受体 SHP 的表达,SHP 与 LRH-1 之间可通过相互作用来抑制 LRH-1 对 CYP7A1 的激活作用^[12, 14]。与此同时,SHP 与 LRH-1 所形成的 SHP/LRH-1 复

合物又可抑制 SHP 的表达,从而抑制这一反馈抑制作用。

有研究发现,FXR 的激活剂如 GW4064 以及鹅脱氧胆酸均可诱导 FGF19 在体外原代肝细胞中的表达,说明 FGF19 的表达受 FXR 的直接调控^[15]。虽然 FGFR4 在肝脏中表达,但在人与小鼠的肝脏中却无法检测到 FGF19 与 FGF15 的 mRNA,仅在小肠上皮细胞中检测到它们的存在^[15, 16]。在给予小鼠 FGF15 重组蛋白或表达 FGF15 的重组腺病毒处理后,野生小鼠肝脏内 CYP7A1 表达受到明显抑制,FGFR4 敲除小鼠肝脏内 CYP7A1 的表达不被抑制,类似的结果同样出现在 SHP 基因敲除小鼠的研究中。这说明小鼠体内的 FGF15 通过结合 FGFR4 从而激活下游信号通路,并在小异源二聚体伴侣受体(small heterodimer partner, SHP)协同下抑制 CYP7A1 的表达从而进一步抑制胆汁酸的合成。与 FGFR4 敲除小鼠相类似,FGF15 敲除小鼠肝脏的 CYP7A1 mRNA 和蛋白水平均上调,并且胆汁酸排泄量也有显著提高;GW4064 处理不能抑制 FGF15 敲除小鼠肝脏中 CYP7A1 的表达,这也从另一个角度证明了 FGF15 参与了 FXR 介导的胆汁酸对 CYP7A1 的反馈抑制^[16]。此外,有研究表明在 SHP 基因沉默的肝细胞中,FGF19 仍可以抑制 CYP7A1 的表达,说明有可能还存在一条不依赖于 SHP 的 FGFR4 介导的信号通路^[16]。

综上所述,胆汁酸与 FXR 结合,在肝脏内诱导 SHP 的表达的同时在小肠内诱导 FGF19(FGF15)的表达。FGF19(FGF15)则以内分泌的形式在肝脏激活 FGFR4 并联合 SHP,抑制 CYP7A1 的表达,从而抑制胆汁酸的合成。FGF19(FGF15)与 FGFR4 作为肠肝信号通路的重要组分,与 SHP 共同作用,维持胆汁酸的生理平衡^[16]。此外有研究表明,FGF19 除了对胆汁酸的合成代谢具有调控功能外,对胆囊的充盈同样具有重要的调节作用。FGF15 基因敲除小鼠注射人 FGF19 重组蛋白后 15min 内其胆囊体积可增加 10 倍以上,并且 FGF19 可不依赖 FGFR4 来完成这种作用,但 FGF19 对于胆囊充盈调控的具体分子机制仍待进一步阐明。

2. FGF19 对于肝脏糖原以及蛋白质合成的影响:最近,Kir 在研究中发现,FGF19 对于代谢的影响不仅仅局限于对于胆汁酸稳态的调控。他的研究结果显示:FGF19 可作为一种餐后的、胰岛素非依赖性的激活物促进肝脏蛋白与糖原的合成。这一结论实际上包含了两层含义:①FGF19 可以促进肝脏蛋白与糖原

的合成,并且不会促进脂质的生成;②这样的生物学功能是与胰岛素的作用方式相独立的。

Kir 实验组使用重组人 FGF19 对小鼠进行诱导(不使用小鼠自身的 FGF15 是因为重组小鼠 FGF15 不够稳定而且生物学活性比较多变),实验结果显示与对照组相比,FGF19 处理后的小鼠总蛋白合成量的增加 18%、白蛋白合成量增加了 40% 而血浆白蛋白水平则增加了 10%。证实 FGF19 确实对肝脏蛋白的合成具有正向调控作用。

FGF19 处理后的小鼠其肝脏内磷酸化的 ERK(P-ERK)以及 ERK 下游一系列的相关分子如 P-Mnk1、P-eIF4E、P-p90RSK、P-rpS6/eIF4B 均不同程度的增加,其中 eIF4E、eIF4B、rpS6 都是与蛋白质合成直接相关的因子。由于研究已证实胰岛素主要依靠 PI_3K -Akt-p70S6K 信号通路来调控蛋白质合成,而经过 FGF19 诱导后这条通路中的相关信号分子如 P-Akt、P-p70S6K 等却没有增加。所以 FGF19 是通过 Ras-ERK-Mnk1 以及 Ras-ERK-p90RSK 信号通路调控肝脏蛋白合成,并且这条通路是与胰岛素的信号通路独立开来的。

FGF19 对于蛋白质的这种正向调控作用提示人们 FGF19 对于糖原合成也可能具有相同的影响,而最近的研究也恰恰证实了这一点。研究结果显示,FGF19 可以通过诱导糖原合成激酶 GSK3 α (Ser²¹)和 GSK3 β (Ser⁹)的磷酸化来抑制其活性,而糖原合成的限速酶糖原合酶(GS)又恰恰可被 GSK3 α /3 β 磷酸化而失活,因此 FGF19 最终所起的作用便是通过抑制 GSK3 α /3 β 的活性从而达到增强 GS 活性的效果。实验结果表明,FGF19 处理后小鼠肝糖原合成量可显著增加 30%,并且不伴有肝脏重量的增加。同时,FGF19 并不会影响肝脏三酰甘油、胆固醇的含量以及血浆中胰岛素、胰高血糖素的水平,这说明 FGF19 是直接作用于肝脏的。

人们通过使用 p90RSK 的抑制剂 BI-D1870 以及 PI_3K 的抑制剂研究发现 FGF19 同样是通过胰岛素非依赖性的 Ras-ERK-p90RSK 通路来调控肝糖原合成的。

以上的研究结果总结起来,我们可以发现 FGF19(FGF15)与胰岛素之间有联系也有区别。与胰岛素相同的是,FGF19 可以诱导肝脏糖原与蛋白的合成,而缺少 FGF15 生理分泌功能的 FGF15 敲除小鼠则存在着葡萄糖耐量受损以及肝糖原合成减少等表型。但是胰岛素一般是在人餐后 1h 达到峰值,而对于

FGF19 来说则是 3h,所以说 FGF19 与胰岛素在不同时间点上相互协作来发挥其各自作用的。FGF19 与胰岛素所激活的不同的信号通路使它们在生理学效应有重合的同时也有着非常明显的差别,比如,FGF19 并不像胰岛素那样会增加肝脏甘油三酯的合成以及 SREBP-1c 依赖性脂质合成基因的表达,因为这个过程需要 PI_3K -Akt-mTOR 信号通路的参与。也就是说 FGF19 对于糖原合成的调控是与脂质合成独立开的。正常喂食的小鼠需要 FGF15(或 FGF19)来维持其糖原合成能力,并且这一过程是通过 Ras-ERK-p90RSK 这样一条通路来完成的。这些发现也许可以解释为何 IRS1-IRS2 失效的小鼠(其肝脏中的胰岛素信号通路是被完全阻断的)在喂食以后其糖原储存能力并未完全丧失这一有趣的现象。这些结果同样可以用来解释 FGF19 应用于糖尿病小鼠后所产生的降血糖和降胰岛素的效果^[12]。

三、展 望

虽然在 Kir 等人的研究中并未检测 FGF19 是否会影响肝脏中葡萄糖的生产量,但从目前来看糖尿病患者肝脏葡萄糖产出量的不正常升高是能够被 FGF19 所抑制的,因为 FGF19 可以通过调控糖原的分解以及葡萄糖的从头合成等过程来减少肝脏向血液释放过量的葡萄糖。同时,由于 FGF19 利用的是与胰岛素相独立的信号通路来发挥其生物学效应,在促进糖原合成的同时并不会增加脂质的生成,因此 FGF19 有助于解决胰岛素治疗中降血糖的同时会导致脂质合成增加的问题,这在今后也许会成为糖尿病治疗的一个新的突破口,甚至成为一条替代途径。另外,由于 FGF19 在胆汁酸稳态调控中作用,使其有助于人们去进一步揭示如脂肪肝、胆石症、动脉粥样硬化等相关疾病的发生机制,并可能成为这些疾病治疗的新的靶点。

参考文献

- 1 Popovici C, *et al.* An evolutionary history of the FGF superfamily[J]. *Bioessays*, 2005,27(8):849-857
- 2 Xie MH, *et al.* FGF-19, a novel fibroblast growth factor with unique specificity for FGFR4[J]. *Cytokine*, 1999,11(10):729-735
- 3 Nishimura T, *et al.* Structure and expression of a novel human FGF, FGF-19, expressed in the fetal brain[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999,1444(1):148-151
- 4 Kharitonov A. FGFs and metabolism[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009,9(6):805-810
- 5 Wu X, *et al.* C-terminal tail of FGF19 determines its specificity toward Klotho co-receptors[J]. *J Biol Chem*, 2008,283(48):33304-33309

(转第 159 页)

曲,能到达较深的细支气管,损伤小。对炎性肺不张、反复感染均经纤维支气管镜检查并充分吸引分泌物并进行灌洗治疗,总确诊及治愈率达 92.65%^[1]。炎症、异物、支气管扩张是儿童肺不张的三大主因^[2]。而在新生儿炎症及吸入性肺炎是引起肺不张的主要原因,这可能与新生儿气道狭小,咳嗽反射弱,咳嗽无力有关,气道内的黏稠分泌物及黏液栓子是造成肺不张的病因,本组 18 例感染性及吸入性肺炎合并肺不张病变部位有 13 例在右上叶,其原因可能与新生儿长期处与平卧位且右上肺含气量较少,通气状况差,易引起炎症阻塞有关。8 例首次检查是镜下表现为右上叶开口处壅塞黏液,冲洗清理黏液后见右上叶开口狭窄变形,仅见一个开口,经 1~3 次治疗后右上叶开口全恢复正常,可见到正常分布的尖前后 3 个分支。虽然纤支镜检查不能全部观察到肺不张的病因,但可以通过支气管肺泡灌洗稀释并吸出黏稠分泌物及黏液栓子,从而解除气道梗阻及肺不张,而支气管肺泡灌洗液培养可以明确病因学诊断。与气管分泌物比较,支气管肺泡灌洗液培养具有明显的优势,可准确判断致病菌,减少抗生素的滥用,并降低因细菌定植导致的误治,为正确使用抗生素提供依据。本组支气管肺泡灌洗液培养阳性 10 例,肺炎克雷伯菌 4 例,大肠杆菌 4 例,铜绿假单胞菌 1 例,表皮葡萄球菌 1 例,根据药敏试验调整治疗方案后,病情均得到明显改善。复查胸片 12 例恢复正常。通过纤支镜检查和支气管肺泡灌洗治疗,对胎粪吸入性肺炎能直观的作出诊断,最大限度地清除气管支气管及肺泡内的胎粪,阻止其病理改变的发生发展,从而减轻疾病的程度及并发症的发生。

(接第 162 页)

- 6 Wu X, *et al.* Co-receptor requirements for fibroblast growth factor - 19 signaling[J]. J Biol Chem, 2007,282(40):29069-29072
- 7 Ornitz DM. FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development[J]. Bioessays, 2000,22(2):108-112
- 8 Kurosu H, *et al.* Regulation of fibroblast growth factor - 23 signaling by klotho[J]. J Biol Chem, 2006. 281(10):6120-6123
- 9 Kharitonov A, *et al.* FGF - 21/FGF - 21 receptor interaction and activation is determined by betaKlotho[J]. J Cell Physiol, 2008,215(1):1-7
- 10 Ladher R K, *et al.* Identification of synergistic signals initiating inner ear development. Science, 2000,290(5498):1965-1967
- 11 Tomlinson E, *et al.* Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor - 19 display increased metabolic rate and decreased adiposity[J]. Endocrinology, 2002,143(5):1741-1747

OLYPUSEBFXP40 型纤支镜外径小且有可供术中吸氧和治疗的管道,还可引导新生儿使用的气管导管行气管插管,提高了新生儿纤支镜检查治疗的安全性,纤支镜可弯曲及转换方向,能插入深部支气管,照明采光好视野范围大清晰,能直接检查到局部微小病变,还能精确注入药物与插管后吸引相比具有直视性和人为损伤少的优势,疗效比气管插管后吸引注药好^[3]。本组的并发症主要为一过性低氧血症 5 例,暂停操作后可迅速恢复,出现支气管肺泡灌洗后发热 3 例,主要发生在检查后 6~8h,可能由于支气管肺泡灌洗诱发的肺泡上皮细胞释放细胞因子引起,物理降温后 24h 基本恢复正常^[4]。2 例次术后出现声音嘶哑,经局部用药后 48h 声音嘶哑均消失。本组病例未发现气胸、病情加重等并发症,所有病例均顺利完成检查。由此可见,纤支镜检查术对新生儿、早产儿是一项安全而重要的检查技术。随着纤支镜技术和操作技术的进步其在新生儿呼吸系统疾病中的诊治作用越来越广泛,可以弥补胸部影像学检查中的不足,安全性好,有广泛的推广价值。

参考文献

- 1 邓继,郑跃杰,袁雄伟. 支气管镜检查术在小儿呼吸系统疾病诊治中的应用研究[J]. 小儿急救小医学,2005,12(3):188-190
- 2 杨泽玉,刘文君,魏文. 纤维支气管镜在儿童肺不张病因诊断和治疗中的应用[J]. 中国小儿急救医学,2007,14(1):21-23
- 3 何少茹,孙云霞,余宇晖,等. 纤维支气管镜在新生儿重症监护室中的应用[J]. 临床儿科杂志,2009,27(1):18-21
- 4 李超雄,刘东,钟杏花. 纤维支气管镜应用于新生儿肺出血的诊治[J]. 实用医学杂志,2007,23(13):2028

(收稿:2011-06-10)

(修回:2011-06-20)

- 12 Fu L, *et al.* Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes[J]. Endocrinology, 2004,145(6):2594-2603
- 13 Long YC. Kharitonov, Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation[J]. Biochim Biophys Acta 1812(7):791-795
- 14 Lu TT, *et al.* Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors[J]. Mol Cell, 2000,6(3):507-515
- 15 Holt JA, *et al.* Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis[J]. Genes Dev, 2003,17(13):1581-1591
- 16 Goetz R, *et al.* Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members[J]. Mol Cell Biol, 2007. 27(9):3417-3428

(收稿:2011-08-23)

(修回:2011-09-05)