

成纤维细胞生长因子 21 在糖尿病视网膜病变中的研究进展

刘畅, 谭薇

引用:刘畅,谭薇.成纤维细胞生长因子 21 在糖尿病视网膜病变中的研究进展.国际眼科杂志 2021;21(1):71-74

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81660162)

作者单位:(563000)中国贵州省遵义市,遵义医科大学第三附属医院眼科 遵义市眼科临床医学中心

作者简介:刘畅,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:谭薇,毕业于中国人民解放军第三军医大学,博士,主任医师,主任,硕士研究生导师,研究方向:青光眼、糖尿病视网膜病变. tanwei950118@sina.com

收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-11-26

摘要

成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 作为新近发现的内分泌性调节因子,是研究的热点,其在糖尿病视网膜病变中起着重要的作用,因此近年来 FGF21 逐渐受到人们关注。本文对 FGF21 的分子结构、生物学功能及其与炎症反应的关系、在糖尿病视网膜病变病理进程中的作用等方面内容进行探讨。

关键词:成纤维细胞生长因子 21;眼部新生血管;糖尿病视网膜病变;脂联素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.14

Research progress of fibroblast growth factor 21 in diabetic retinopathy

Chang Liu, Wei Tan

Foundation item: National Nature Science Foundation of China (No.81660162)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Correspondence to: Wei Tan. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University; Zunyi City Eye Clinic Medical Center, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. tanwei950118@sina.com

Received:2020-02-02 Accepted:2020-11-26

Abstract

• As a newly discovered endogenous regulator, fibroblast growth factor 21 (FGF21) becomes hot topic in recent professional research. It plays an important role in

diabetic retinopathy recently. Moreover, FGF21 has attracted more and more attention in recent years. This paper discussed the molecular structure of FGF 21, biological function, relationship between FGF21 and inflammatory response and role in the pathological process of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** fibroblast growth factor 21; ocular neovascularization; diabetic retinopathy; adiponectin

Citation: Liu C, Tan W. Research progress of fibroblast growth factor 21 in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):71-74

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是全世界视力障碍的主要原因。糖尿病患者的人数每年都在增加,因此在许多国家,预防 DR 的发生已成为越来越重要的问题。目前,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物已用于糖尿病性黄斑水肿及增生性视网膜病变的治疗。然而,抗 VEGF 疗法仍面临一些困难,如患者的经济负担能力、视力改善效果不显著以及长时间治疗后可能发生视野缩小等,因此开发替代治疗方法是必要的。近年研究发现,成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)与 DR 亦有密不可分的关系,其可能是 DR 患者病理性血管生长的治疗靶标^[1]。本文就 FGF21 在 DR 病理进程中的作用的研究进展进行综述。

1 FGF21 概述

1.1 FGF21 的分子结构 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)是一类与细胞增殖分化、血管形成、神经发育以及代谢稳态等一系列生理及病理过程密切相关的细胞因子^[2]。目前共发现 22 个成员,其中人类 FGF19 与小鼠 FGF15 同源。人类成纤维细胞生长因子家族根据作用机制的不同可分为胞分泌型、旁分泌型及内分泌型三大类,其中胞分泌型、旁分泌型 FGFs 与硫酸肝素糖胺聚糖有较高的亲和力,以其作为辅助受体结合并激活细胞表面的成纤维细胞生长因子受体(FGFRs),进而发挥生物学作用^[3]。而 FGF19 亚族,亦称为内分泌型 FGFs,包括 FGF19、FGF21、FGF23,它们因缺乏肝素结合位点,需要跨膜糖蛋白 α -Klotho 或 β -Klotho 作为辅因子与 FGFRs 结合,并分泌入血液循环参与代谢调节^[4]。

1.2 FGF21 的生物学功能 FGF21 的代谢活性最初是在基于细胞的筛选中发现的,其可刺激脂肪细胞摄取葡萄

糖,随后的体内研究表明,FGF21改善了糖尿病啮齿动物的胰岛素敏感性并降低了甘油三酯水平^[5]。长期 FGF21 治疗可以改善新陈代谢,同时通过增加能量消耗而不影响食物摄入量来降低体重^[6]。FGF21 的药理作用机制复杂,特别是 β -Klotho/FGFR1 异聚体在大脑和脂肪组织中的复杂机制^[7]。除了复杂的药理作用外,FGF21 的生理作用也同样复杂。尽管 FGF21 主要在肝脏中表达,但它也可以在其他组织中表达,包括白色和棕色脂肪组织、胰腺、肌肉^[8]。通过饮食会影响 FGF21 表达,会出现组织特异性表达的现象,如生酮饮食会抑制 FGF21 的信号传导,并导致肝脏和白色脂肪组织中不同的炎症反应,但会促进肝脏中 FGF21 表达^[9]。

1.3 FGF21 与炎症反应 近年研究发现,FGF21 与诸多炎症反应性疾病的发展密切相关,如胰腺炎、类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎,其都能在病程中起到减轻炎症反应的作用。Singhal 等^[10]研究发现高脂肪饮食导致肥胖的小鼠,缺乏 FGF21 会出现明显的胰岛增生和导管周围淋巴细胞炎症。炎症水平升高与诸如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) 等细胞因子的表达升高有关。FGF21 可以限制胰岛增生,也可以预防胰腺炎症。FGF21 通过抑制核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/核因子- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B α) 信号通路显示出与阿达木单抗等效的作用^[11]。FGF21 的长效类似物可以增强肝脏中的脂肪酸活化和线粒体氧化。巨噬细胞是 FGF21 抗炎作用的靶标,FGF21 主要通过增强核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 介导的抗氧化能力和抑制 NF- κ B 信号传导途径发挥抗炎作用^[12]。使用 FGF21 长效类似物后,小鼠肝脏炎症明显减轻,这与辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) IL-17A 表达的抑制有关。此外,这种 FGF21 的长效类似物依赖于脂联素 (adiponectin, APN) 来发挥其对 Th17 细胞分化和 IL-17A 表达的抑制作用^[13]。

2 FGF21 在 DR 中的研究进展

DR 目前困扰着全世界约 9300 万人,其中 2800 万人患有威胁视力的增生性视网膜病变^[14]。研究表明,1 型糖尿病患者血清中 FGF21 水平低于健康对照组^[15-16]。在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 1 型糖尿病小鼠中,FGF21 类似物可降低血糖水平,并改善棕色脂肪组织中的葡萄糖摄取^[17]。FGF21 可防止 1 型糖尿病小鼠的肾脂质蓄积并减轻其肾功能障碍^[18]。在 2 型糖尿病患者中,视网膜病变患者的血清 FGF21 水平高于没有视网膜病变的患者^[19-20]。在患有 2 型糖尿病的猴子和肥胖啮齿类动物中,FGF21 的治疗可减轻体重并改善血脂状况 (降低甘油三酯,增加高密度脂蛋白胆固醇水平)^[21-23]。FGF21 血清浓度的升高与 DR 的严重程度有关,提示 FGF21 可能在 DR 的发病过程及程度中产生影响^[19]。有研究显示,较低和较高的血清 FGF21 水平与 DR 之间呈 U 型关系,表明血清 FGF21 水平过低本身可能与 DR 有关,血清 FGF21 水平相对升高也可能是代偿性增加^[24]。

2.1 FGF21 是视网膜脂质和葡萄糖代谢关键的调节剂

FGF21 通过分解代谢脂肪组织中的脂蛋白以降低血浆甘油三酯并维持脂肪细胞磷脂稳态,FGF21 还可增加对氨基酸饥饿的脂质利用。FGF21 通过调节过氧化物酶体增殖剂激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1) 的活性发挥功能。FGF21 对于 PPAR α 激动剂改善肥胖小鼠的代谢紊乱至关重要^[25]。X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein1, XBP1s) 的活性剪接变体在脂肪形成过程中会增强 PPAR γ 表达,XBP1s 增强了 FGF21 的表达,进而提高了 PPAR γ 活性,葡萄糖转运蛋白向细胞表面及脂肪细胞转运以提高葡萄糖摄取率^[26]。在饥饿期间,FGF21 还诱导 PGC-1 调节葡萄糖和脂肪酸代谢,PGC-1 是 PPAR γ 的转录共激活因子^[27]。

2.2 FGF21 通过 APN 抑制病理性视网膜新生血管的生长

FGF21 可促进血液循环中 APN 的表达,且呈剂量依赖性^[21,28]。Fu 等^[29]发现 APN 可抑制小鼠视网膜和脉络膜新生血管形成。而使用长效 FGF21 类似物可增加小鼠视网膜 APN 浓度,表明 FGF21 是对代谢功能有重要影响的介体^[30-31]。为了确定 APN 是否介导了 FGF21 对视网膜新生血管形成的保护作用,对 APN 基因敲除小鼠进行氧诱导性视网膜病变的情况下,对比使用和不使用长效 FGF21 类似物小鼠的视网膜脉管系统,发现 APN 缺乏会加剧视网膜新生血管形成,且完全消除了长效 FGF21 类似物减少缺氧性视网膜新生血管形成的有益作用。此外,APN 可通过降低 TNF- α 的水平抑制视网膜新生血管形成^[32]。总之,FGF21 是通过靶向调节 APN 进而降低 TNF- α 来抑制病理性视网膜新生血管的生长,这是缺氧引起的视网膜病变的关键危险因素^[33]。

2.3 FGF21 通过保护感光细胞功能预防早期 DR

高血糖会诱发氧化应激,这是导致 DR 的关键因素^[34]。感光细胞是人体中代谢最活跃的细胞,非常容易发生代谢紊乱和氧化应激^[35]。Fu 等^[36]研究发现,在胰岛素缺乏型糖尿病小鼠中使用 FGF21 可以逆转糖尿病引起的视网膜神经元缺陷,改善感光器功能和形态,并减少由感光细胞引起的炎症。另有研究发现,FGF21 通过上调 DR 视网膜中 Nrf2 蛋白的表达水平并减少 IL-1 β 的产生,进而保护感光细胞免受氧化应激的影响,Nrf2 有调节氧化应激和炎症反应的作用^[37],IL-1 β 是引起视网膜神经血管损伤的致炎因子^[38]。研究表明,感光细胞可以释放刺激周围细胞的炎性产物^[39],并且引发糖尿病模型小鼠视网膜血管通透性的改变^[40],同时长效 FGF21 在体内和体外模型中抑制视网膜血管渗漏的作用也已经得到验证^[41]。视网膜组织对代谢非常敏感,感光细胞又是人体细胞中线粒体数量最多的细胞,视网膜上所有细胞中,感光细胞对糖尿病所引起的视网膜氧化应激和炎症的反应最大。在患有增生性视网膜病变并随后发展为色素性视网膜炎的糖尿病患者中,视网膜新生血管形成缓慢。因此,增强感光细胞中抗氧化剂的使用可以预防 DR 中神经血管的损伤,但这在某种程度上与 APN-TNF- α 途径无关^[36]。

3 展望

FGF21 不仅在 DR 中起重要作用,在糖尿病其他并发症中也具有意义,如 FGF21 治疗糖尿病足溃疡也已应用于临床^[42]。FGF21 作为组织中精细调节生长因子已经得到了进一步的发展和检测,将其在体内调节至正常水平可能成为一种预防和治疗 DR 的方法。

参考文献

- 1 Tomita Y, Ozawa N, Miwa Y, *et al.* Pemafibrate Prevents Retinal Pathological Neovascularization by Increasing FGF21 Level in a Murine Oxygen-Induced Retinopathy Model. *Int J Mol Sci* 2019; 20(23): 5878
- 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 Degirolamo C, Sabbù C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(1): 51-69
- 4 Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(3): 166-180
- 5 Kharitonov A, Shyanova TL, Koester A, *et al.* FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005; 115(6): 1627-1635
- 6 Muise ES, Souza S, Chi A, *et al.* Downstream signaling pathways in mouse adipose tissues following acute *in vivo* administration of fibroblast growth factor 21. *PLoS One* 2013; 8(9): e730111
- 7 Lan T, Morgan DA, Rahmouni K, *et al.* FGF19, FGF21, and an FGFRI/β-Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia. *Cell Metab* 2017; 26(5): 709-718.e3
- 8 Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the Physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 223-241
- 9 Asrih M, Altirriba J, Rohner-Jeanrenaud F, *et al.* Ketogenic Diet Impairs FGF21 Signaling and Promotes Differential Inflammatory Responses in the Liver and White Adipose Tissue. *PLoS One* 2015; 10(5): e0126364
- 10 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
- 11 Yu D, Ye X, Che R, *et al.* FGF21 exerts comparable pharmacological efficacy with Adalimumab in ameliorating collagen-induced rheumatoid arthritis by regulating systematic inflammatory response. *Biomed Pharmacother* 2017; 89: 751-760
- 12 Yu Y, He J, Li S, *et al.* Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF-κB signaling pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 38: 144-152
- 13 Bao L, Yin J, Gao W, *et al.* A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3379-3393
- 14 Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic retinopathy: loss of neuroretinal adaptation to the diabetic metabolic environment. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1311: 174-190
- 15 Zibar K, Blaslov K, Bulum T, *et al.* Basal and postprandial change in serum fibroblast growth factor-21 concentration in type 1 diabetic mellitus and in healthy controls. *Endocrine* 2015; 48(3): 848-855
- 16 Xiao Y, Xu A, Law LS, *et al.* Distinct changes in serum fibroblast

- growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): E54-58
- 17 Kim JH, Bae KH, Choi YK, *et al.* Fibroblast growth factor 21 analogue LY2405319 lowers blood glucose in streptozotocin-induced insulin-deficient diabetic mice by restoring brown adipose tissue function. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(2): 161-169
- 18 Zhang C, Shao M, Yang H, *et al.* Attenuation of hyperlipidemia- and diabetes-induced early-stage apoptosis and late-stage renal dysfunction via administration of fibroblast growth factor-21 is associated with suppression of renal inflammation. *PLoS One* 2013; 8(12): e82275
- 19 Lin Y, Xiao YC, Zhu H, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 929756
- 20 Esteghamati A, Momeni A, Abdollahi A, *et al.* Serum fibroblast growth factor 21 concentrations in type 2 diabetic retinopathy patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77(5): 586-592
- 21 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): 333-340
- 22 Bernardo B, Lu M, Bandyopadhyay G, *et al.* FGF21 does not require interscapular brown adipose tissue and improves liver metabolic profile in animal models of obesity and insulin-resistance. *Sci Rep* 2015; 5: 11382
- 23 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(3): 427-440
- 24 Jung CH, Jung SH, Kim BY, *et al.* The U-shaped relationship between fibroblast growth factor 21 and microvascular complication in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2017; 31(1): 134-140
- 25 Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 124
- 26 Mi CY, Hee KD, Hye LK, *et al.* The IRE1α-XBP1s pathway promotes insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes by increasing PPARγ activity. *Exp Mol Med* 2018; 50(8): 102
- 27 Martínez-Garza Ú, Torres-Oteros D, Yarritu-Gallego A, *et al.* Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges. *Int J Mol Sci* 2019; 20(19): 4692
- 28 Struik D, Dommerholt MB, Jonker JW. Fibroblast growth factors in control of lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30(3): 235-243
- 29 Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, *et al.* Dietary ω-3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic reticulum stress reduction to increase adiponectin. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(4): 879-888
- 30 Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, *et al.* An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice. *Cell Metab* 2013; 17(5): 790-797
- 31 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
- 32 Higuchi A, Ohashi K, Kihara S, *et al.* Adiponectin suppresses pathological microvessel formation in retina through modulation of tumor necrosis factor-α expression. *Circ Res* 2009; 104(9): 1058-1065
- 33 Kociok N, Radetzky S, Krohne TU, *et al.* Pathological but not

physiological retinal neovascularization is altered in TNF-Rp55-receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(11): 5057-5065

34 Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(4): 315-327

35 Kern TS, Berkowitz BA. Photoreceptors in diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2015; 6(4): 371-380

36 Fu Z, Wang Z, Liu CH, *et al.* Fibroblast Growth Factor 21 Protects Photoreceptor Function in Type 1 Diabetic Mice. *Diabetes* 2018; 67(5): 974-985

37 Wang MX, Zhao J, Zhang H, *et al.* Potential Protective and Therapeutic Roles of the Nrf2 Pathway in Ocular Diseases: An Update. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 9410952

38 Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, *et al.* IL-1 Family Members

Mediate Cell Death, Inflammation and Angiogenesis in Retinal Degenerative Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 1618

39 Tonade D, Liu H, Palczewski K, *et al.* Photoreceptor cells produce inflammatory products that contribute to retinal vascular permeability in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 2017; 60(10): 2111-2120

40 Honasoge A, Nudleman E, Smith M, *et al.* Emerging Insights and Interventions for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019; 19(10): 100

41 Tomita Y, Fu Z, Wang Z, *et al.* Long-Acting FGF21 Inhibits Retinal Vascular Leakage in In Vivo and In Vitro Models. *Int J Mol Sci* 2020; 21(4): 1188

42 Shi GJ, Shi GR, Zhou JY, *et al.* Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review. *Biomed Pharmacother* 2018; 101: 510-527