

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.10.03

## FGF1:一种治疗糖尿病的新型潜在药物

王晓庆<sup>1)</sup>, 尹良鸿<sup>1)\*</sup>, 钱永常<sup>1),2)\*</sup>

(<sup>1)</sup>浙江农林大学林业与生物技术学院中药学科,杭州 311300;

<sup>2)</sup>美国德州农工大学兽医与生物医学科学学院综合生物科学系,美国德州大学城 77843)

**摘要** 糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病。糖尿病及其并发症的治疗是现代医学仍未解决的难题。常见的药物治疗有诸多不良反应,如胰岛素长期使用产生的胰岛素耐受。近年研究发现,酸性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 1, FGF1 或 aFGF)及其衍生物能够使2型糖尿病小鼠的血糖快速恢复至正常水平,且具有胰岛素增敏效果,规避了胰岛素治疗产生的耐受性问题。因此,人们对 FGF1 及其衍生物在开发新型 T2DM 疗法方面给予诸多期待。该综述系统介绍了 FGF1 的结构与功能、降糖功效的机制及新发现,对 FGF1 的2种注射方式和 FGF 家族在降糖作用方面进行了比较,并对 FGF1 在治疗糖尿病方面的研究进程进行展望,为调节血糖、解决胰岛素耐受性问题提供一种新的思路和方法。

**关键词** 糖尿病;酸性成纤维细胞生长因子(FGF1 或 aFGF);降血糖;胰岛素敏感;胰岛素抵抗  
**中图分类号** R977.1<sup>+</sup>5

## FGF1: a Potential Drug for Diabetes Mellitus

WANG Xiao-Qing<sup>1)</sup>, YIN Liang-Hong<sup>1)\*</sup>, QIAN Yong-Chang<sup>1),2)\*</sup>

(<sup>1)</sup> Traditional Chinese Medicine, School of Forestry and Biotechnology, Zhejiang A&F University, Hangzhou 311300, China;

<sup>2)</sup> Department of Integrative Biosciences, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Texas A&M University, College Station, Texas 77843, USA)

**Abstract** Diabetes mellitus is a common endocrine and metabolic disease. A clinical cure of diabetes and its complications remains to be resolved in modern medicine. Conventional drug therapy has many side effects, for instance the generation of insulin resistance from long-term usage. In recent years, studies have found that acidic fibroblast growth factor (FGF1 or aFGF) and its derivative can rapidly restore normal blood glucose levels in type 2 diabetic mice and have insulin sensitization effects. Therefore, FGF1 and its derivatives have better perspectives in clinical practice for type 2 diabetes mellitus. This review comprehensively summarizes the structure and function of FGF1, the mechanism of hypoglycemic effects and the advance in diabetes. Two injection methods of FGF1 and the hypoglycemic effect of FGF1 with other FGF family members are compared, respectively. We also cover the research progress of FGF1 in clinical practice of diabetes. These efforts are to provide an alternative idea to control blood glucose levels and clinically cure insulin resistance.

**Key words** diabetes mellitus; acidic fibroblast growth factor(FGF1 or aFGF); lowering blood glucose; insulin sensitivity; insulin resistance

收稿日期: 2018-03-20; 修回日期: 2018-05-18; 接受日期: 2018-05-27

国家自然科学基金(No. 31600070);浙江省林业厅省院合作林业科技项目(No. 2015SY04);浙江农林大学科研发展基金人才启动项目(No. 2015FR015)资助

\* 通讯作者 Tel: 86 -15988453541; E-mail: qian3906@zafu.edu.cn; E-mail: ylh4@163.com

Received: March 20, 2018; Revised: May 18, 2018; Accepted: May 27, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31600070); Forestry Sci-Tech Project of Forestry Department of Zhejiang Province of China (No. 2015SY04); Personnel Startup Project of the Scientific Research and Development Foundation of Zhejiang A&F University(No. 2015FR015)

\* Corresponding author Tel: +86-15988453541; E-mail: qian3906@zafu.edu.cn; E-mail: ylh4@163.com

糖尿病是一种受遗传、环境和生活习惯综合影响导致的慢性代谢疾病,其临床表现为人体自身不能产生胰岛素或者不能利用胰岛素,导致血糖高于正常血糖范围,从而引起一些并发症疾病。糖尿病主要分为 3 种,分别为胰岛素依赖型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、非胰岛素依赖型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和妊娠期糖尿病。

当今,全球超过 4 亿成人患有糖尿病,估计未来 10 年会增加到 6 亿人以上<sup>[1,2]</sup>。糖尿病及其并发症降低了患者的预期寿命和生活质量,而且每年糖尿病的死亡率、发病率和相关的卫生保健支出都在逐步上升<sup>[3]</sup>。常规糖尿病治疗药物大多存在疗效不持久、副作用较多及易出现胰岛素耐受等弊端<sup>[4,5]</sup>。因此,迫切需要研发更有效与更安全的糖尿病治疗药物。

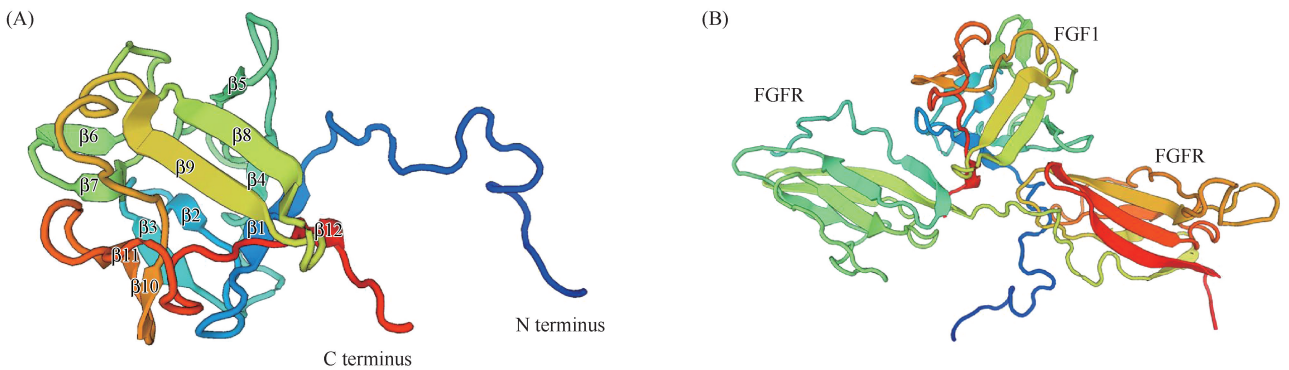
2014 年,发现新型的调节血糖因子<sup>[6]</sup>——酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF 或 FGF1),同时具备胰岛素增敏效果,为治疗胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的 T2DM 带来了新的希望。本文对 FGF1 的结构与特点、降糖效果及其作用机制研究进行了综述,并与其他 FGFs 降糖作用进行比较,指出 FGF1 的降糖作用优势及未来临床开发应用的前景。

### 1 FGF1 的结构与功能

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)是一类高度同源的多肽蛋白质家族,具有刺激来源于中胚层和神经外胚层细胞的生长分化、促进胚胎发育、细胞分裂、血管生成、干细胞增殖分化、

肿瘤发生和组织修复等广泛的生物学活性。FGF1 因其等电点偏酸性,所以也被称为酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)。FGF1 作为最早发现的 FGF 家族成员,来源于 3 个胚层的细胞都能够表达。最初从脑和垂体中分离,作为培养成纤维细胞的促细胞分裂剂<sup>[7]</sup>,普遍存在于中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肾、心、肝和肺组织<sup>[8]</sup>。FGF1 是一个由 155 个氨基酸组成的非糖基化多肽,由 12 条反向平行  $\beta$  链以及氨基和羧基两个末端组成(Fig. 1 A, Fig. 1 是将 NCBI 里面找到 FGF1 的序列基因,然后输入到 SWISSMODLE 网站而获得),由细胞内分泌到细胞外发挥作用。自由延伸的 N 端没有典型的分泌信号序列,并且与本身的生物活性紧密相关。因此,可以在 N 端进行替换或剪接修饰,设计出不同活性的 FGF1 突变体或衍生物。

一方面,FGF1 本身是生长因子,在细胞增殖中发挥重要作用<sup>[9]</sup>,可以促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的增殖,从而促进血管的生成、降低心肌缺血和改善心肌功能<sup>[10]</sup>。另一方面,FGF1 参与调控糖脂代谢,可以调控多种内分泌功能<sup>[6,11]</sup>,为治疗肥胖、非酒精性脂肪肝及 T2DM 等代谢疾病提供了新的方法<sup>[6,12,13]</sup>。FGF1 是 FGF 家族成员中唯一与 4 种主要的成纤维细胞因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)同时具有高亲和力的生长因子<sup>[14]</sup>,而 FGF 家族的其他成员则表现出受体特异性,即表明 FGF1 更容易激活靶细胞,特点是对硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)有较高亲和力。FGF1 与 FGFR 结合后,形成 FGF1-FGFR 二聚体。二聚体中的每 1 个 FGF1 结合 2 个 FGFR<sup>[15]</sup>(Fig. 1B),从而



**Fig. 1 Crystal structure of FGF1** (A) shown is the FGF1 subunit structure. (B) shown is the structure of the FGF1-FGFR dimer. Note that the amino acid sequence is downloaded from NCBI and the protein structures are acquired from the SWISSMODLE website (<https://www.swissmodel.expasy.org/>)

激活下游信号通路,向胞内传递信号,发挥生物学效应。

## 2 FGF1 降低血糖功效的机制

### 2.1 FGF1 通过增加胰岛素敏感性降低血糖

在被诊断为糖尿病的患者中,90% 以上病例属于 T2DM,典型特征之一就是细胞对胰岛素的敏感性降低,胰岛素作用效能下降,使其不能发挥正常生理功能,导致血糖水平居高不下。高血糖又继续刺激胰岛素分泌,形成高胰岛素症,长期的高胰岛素又会加剧胰岛素抵抗,形成恶性循环。因此,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,一直是 T2DM 及其并发症治疗的一个重要环节<sup>[16]</sup>。

研究者给遗传和饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗小鼠糖尿病模型外周注射重组 FGF1 (recombinant murineFGF1, rFGF1),发现 rFGF1 有效降低血糖,同时具有胰岛素增敏和抗脂肪变性的功效<sup>[6]</sup>。给 *ob/ob* 小鼠单次腹腔静脉注射 0.5 mg/kg rFGF1,能显著降低血糖并维持 48 h 以上。连续注射 35 d,也未产生明显耐药性,血糖平稳地保持在正常范围,体重没有明显变化。给予 T2DM 病理特点相似的 *db/db* 和 DIO 小鼠模型<sup>[6]</sup>注射 rFGF1,也观察到相同效果。大分子量脂连素水平没有变化,不会促进体重减轻或者血脂降低<sup>[17]</sup>,也未见骨质流失等降糖药常见的副作用。

研究进一步证实, rFGF1 通过增加胰岛素敏感性,达到降糖效果。用生长激素抑制素抑制胰岛素分泌后,再用 rFGF1 处理,发现降血糖效果不明显; rFGF1 对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 T1D 小鼠模型无降糖作用。但是,如果给予 FGF1 之前补充外源胰岛素时,降糖效果增强<sup>[6]</sup>。说明 FGF1 起效依赖于胰岛素。无论体外或体内,外源性 FGF1 都不会刺激胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素;对 DIO 小鼠进行长期治疗,不仅发现血糖持续恢复正常水平,葡萄糖耐量试验和胰岛素耐受试验,测出胰岛素敏感性增加<sup>[6]</sup>。这些证据表明,FGF1 是通过增加胰岛素敏感性来发挥疗效的,因此,不会影响健康小鼠的血糖和胰岛素水平。

FGF1 的降糖作用具有剂量依赖性。高剂量(2 mg/kg)也不会导致低血糖。但长期治疗能恢复小鼠自身自然调节胰岛素和血糖水平的能力,维持血糖量在一个安全范围内。单独注射 rFGF1,对胰岛  $\beta$  细胞遭破坏的 STZ 小鼠无效;对 T2DM 能够有效降低血糖而不引起低血糖反应<sup>[6]</sup>。 *Fgf1* 基因缺陷

型小鼠在高脂饮食条件下表现出 IR<sup>[18]</sup>,表明 FGF1 在调节体内代谢平衡中不可或缺。但是,目前 FGF1 调控血糖水平和改善胰岛素抵抗的分子机制仍然不清楚。由于胰岛素抵抗或营养过剩会引起胰岛素需求量增加,从而引起  $\beta$  细胞的代偿性增加。而 FGF1 作为一种由营养过剩诱导的  $\beta$  细胞分化信号因子<sup>[19]</sup>,因此推测,FGF1 的降糖功能可能部分通过增加  $\beta$  细胞分化起作用。

噻唑烷二酮类 (thiazolidinedione, TZD) 作为高效治疗 T2DM 口服药物,不刺激胰岛素的分泌,通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 来控制脂肪生成、脂质代谢和胰岛素增敏<sup>[20]</sup>,所以又称为“胰岛素增敏剂”。然而, TZD 可能会引起如水肿、体重增加和充血性心力衰竭等副作用。相对于 TZD 而言,在 T2DM 动物模型中, rFGF1 在增加胰岛素敏感性的同时,不会产生此类不良反应,安全性更高。但对于 rFGF1 在临床应用方面,仍需长期研究其作为降糖药的安全性,未来作为一类治疗胰岛素抵抗和 T2DM 的潜在新药物,仍有很多工作需要完成。

### 2.2 FGF1 调控血糖的信号传导途径

FGF1 行使调控血糖功能依赖典型的 4 类 FGFR。FGFR 作为 FGF 家族同源性酪氨酸激酶受体,存在于细胞表面。FGFR 在胞外区的 N-端由 3 个 Ig 样结构域组成(D1-D3)<sup>[33]</sup>。FGF1 从不同来源的中胚层和神经细胞中分泌和释放出来,在胞外, FGF1 在辅助因子 HS/HSPG 协助下,与 FGFR 的 D3 域相互识别作用,导致 FGFR 在胞内区的 C-端通过衔接蛋白 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2),形成二聚体。二聚体的形成诱导了 FGFR 胞内特定的酪氨酸残基磷酸化,进而激活了 FGFR 的酪氨酸激酶活性。随后,2 个主要的信号传导蛋白(phospholipase C, PLC $\gamma$ )和 FGFR 激酶底物(FGF receptor substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ )被磷酸化,这 2 个信号传导蛋白质的磷酸化进一步激活了胞内 4 种信号传导通路 (RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC $\gamma$  和 STAT 途径)<sup>[21]</sup> (Fig. 2)。

磷酸化的 FRS2 $\alpha$  通过 RAS-MAPK 或 PI3K-AKT 信号通路激活下游信号,调控细胞的生存、增殖、分化和迁移<sup>[22,23]</sup>。GRB2 作为将 FRS2 $\alpha$  与 RAS-MAPK 和 PI3K-AKT 途径相偶联的接头蛋白,吸引鸟嘌呤核苷酸交换因子 (quinine nucleotide exchange factor, SOS) 与其作用并激活 RAS-MAPK 途径,促使转录因子 (erythroblast transformation specific, ETS)

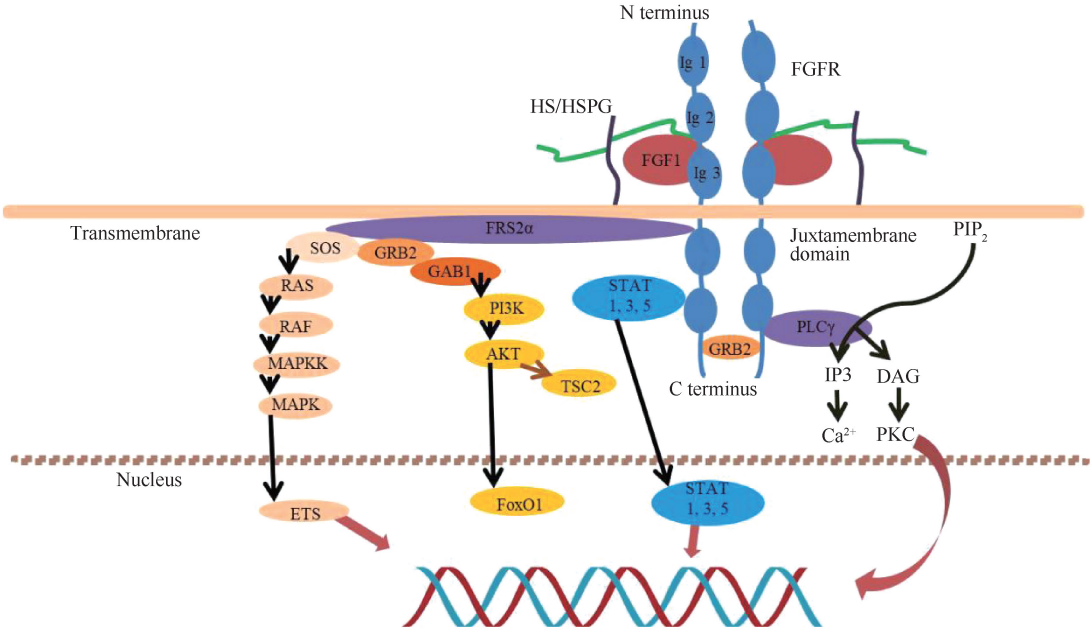


与 DNA 相互作用并调节不同靶基因表达。接头蛋白 (GRB2-associated-binding protein 1, GAB1) 受 GRB2 的吸引,使其激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K),并使 AKT 磷酸化,AKT 抑制靶分子 TSC2 并最终刺激细胞生长增殖。FoxO1 (forkhead box O1) 作为一种促凋亡效应因子,通过 AKT 磷酸化作用失活,使其脱离细胞核并促使细胞存活。值得注意的是,经 FGF1 作用后,激酶 AKT 使肝和骨骼肌中具有胰岛素刺激的信号传导相关指标增加<sup>[24]</sup>。FoxO1 作为调节肝中甘油三酯水平和糖异生的关键因子,影响下游信号糖代谢平衡<sup>[25-26]</sup>。

PLC $\gamma$  途径对于细胞因子受体参与介导其生物学功能来说是必不可少的<sup>[8]</sup>。活化的 PLC $\gamma$  催化水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PIP<sub>2</sub>),产生二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 和 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol

triphosphate, IP<sub>3</sub>)。DAG 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。PKC 进入细胞核活化靶基因,也可使信号转导的有关蛋白质磷酸化。IP<sub>3</sub> 促使胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放,刺激细胞运动所需蛋白质表达<sup>[27]</sup>。另外,FGFR 二聚体化后,其激酶活性的激活也促进 STAT1,3 和 5 的活化,被激活的 STAT (signal transducers and activators of transcription) 信号通路主要调节细胞核中的基因表达<sup>[22]</sup>。

综上所述,FGF1-FGFR 相互识别和相互作用,诱导细胞内 FGFR 酪氨酸激酶结构域的二聚体化而活化,然后激活细胞内信号通路。目前,已确定由 4 种基因 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 和 FGFR4) 编码的成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 与 FGF1 的许多生物学过程,如器官发育、细胞增殖和迁移密切相关<sup>[28]</sup>。但在 FGFR 与 FGF1 结合后,胞内信号通路如何传导,从而实现调控血糖方面仍鲜有报道。



**Fig. 2 Schematic representation of signaling pathways of the FGF1 protein** FGF1 and FGFR combined to form a FGF1-FGFR dimer, and cofactor HS (or HSPG) interacts with FGF1 to induce phosphorylation of intracellular specific tyrosine residues, thereby activate four intracellular signaling pathways including the RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC $\gamma$ , and STAT pathways. FGFR, fibroblast growth factor receptor; HS, heparan sulfate; HSPG, heparan sulfate proteoglycan; GRB2, growth factor receptor bound protein 2; PLC $\gamma$ , Phospholipase C gamma; FRS2 $\alpha$ , FGF receptor substrate 2 $\alpha$ ; SOS, guanine nucleotide exchange factor; RAS, Small G protein; RAF, protein kinase; MAPKK, MAP kinase kinases; MAPK, mitogenactivated protein kinase; ETS, erythroblast transformation specific; GAB1, GRB2-associated-binding protein 1; PI3K, phosphatidylinositol-3-kinase; AKT, protein kinase B; TSC2, Tuberous sclerosis complex 2; FoxO1, Forkhead box protein O1; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylinositol (4,5) -bisphosphate; DAG, diacylglycerol; IP<sub>3</sub>, Inositol triphosphate 3; PKC, Protein kinase C

由于 FGF1 本身是生长因子,过量可能会促进某些恶性细胞增殖。这是作为糖尿病药物开发的巨大隐患。合成的 FGF1 分子有 1 个延伸的自由 N

端,N 端的 1 个寡聚碱基区对于 FGF1 的增殖活性是必需的<sup>[29]</sup>。Suh 等<sup>[6]</sup>和 Huang 等<sup>[30]</sup>设计出不同的 FGF1 衍生物,在保留原型 FGF1 的全部代谢功

能基础上,减弱其增殖功能,证明 FGF1 刺激细胞生长的能力与其影响葡萄糖的功能无关。

然而,FGF1 的降糖能力与 FGFR1 紧密相关<sup>[6,31,32]</sup>。FGF1 及其衍生物都不能降低 *Fgfr1* 敲除小鼠的血糖;另外一种激活 FGFR 信号的能力,严重削弱的 FGF1 类似物<sup>[6]</sup>同样没有降低血糖的作用。这进一步证明,FGF1 的降糖作用依赖 FGFR 信号通路。而且,FGF1 和 FGFR 受体的组织特异性表达是调节 FGF 受体信号传导途径活化的关键因素<sup>[33]</sup>。另外,Gasser 等<sup>[34]</sup>提出,外周和侧脑室(i. c. v.)注射重组鼠源 FGF1 (mouse FGF1, mFGF1) 同样能够降血糖,却不会引起低血糖。但不同的是,外周注射 FGF1 通过脂肪中的 FGFR1 信号级联起作用。而脑内中枢注射 FGF1 通过星形胶质细胞-神经胶质-神经元回路起作用。但二种具体完整信号传导机制仍有待进一步研究。

## 2.3 FGF1 参与代谢调节

**2.3.1 FGF1 对糖代谢的调控作用** 长期经 rFGF1 治疗的 *ob/ob* 小鼠空腹血糖下降 50% 以上,葡萄糖耐量试验中胰岛素水平也下降。胰岛素耐受试验显示,胰岛素敏感性有显著提升<sup>[6]</sup>。肝糖原合成和分解在调节血糖水平方面发挥重要作用<sup>[35]</sup>。经 FGF1 长期治疗的小鼠肝糖原水平提高。进一步表明,FGF1 是通过提高肝糖原合成和储存达到降低血糖效果,从而实现增加胰岛素敏感性<sup>[30]</sup>。利用 rFGF1 进行长期处理发现,骨骼肌胰岛素依赖的葡萄糖吸收增加,抑制肝糖生成,并且小鼠血清中炎症细胞因子水平下降。这种变化与肝和外周胰岛素敏感性增加有关。但是与炎症相关作用机制,在很大程度上尚不明确<sup>[36]</sup>。

Perry 等<sup>[18]</sup>对 STZ 小鼠(T1D)模型侧脑室注射 FGF1,发现通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA),诱导 FGF1 能够抑制促肾上腺皮质激素和皮质酮生成。导致全身脂质、肝乙酰 CoA 和丙酮酸羧化酶活性的减少,从而抑制肝糖的生成。但通过抑制 HPA 轴就足以降血糖<sup>[37]</sup>的说法仍存在争议。在最近一项研究中,T2DM 患者的 FGF1 血液循环浓度显著高于对照组,并且与餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白呈正相关关系。推测 FGF1 升高可能是由于机体防御反应以适应高血糖浓度<sup>[38]</sup>。因此,仍需深入研究 FGF1 在人体内对体重及代谢调控的作用。

**2.3.2 FGF1 对脂质代谢的影响** 脂肪组织已被确定为内分泌的(endocrinized) rFGF1 的主要靶点,

FGF1 作为一种关键的 PPAR $\gamma$  信号传感器,介导营养物质的耦合效应,进而适应脂肪组织的重构<sup>[12]</sup>。长期 FGF1 治疗对血清中的游离脂肪酸、胆固醇并没有明显影响,但可以显著降低肝中的甘油三酯水平<sup>[6,30]</sup>。也有研究结果证明,血清 FGF1 浓度和总胆固醇呈正相关<sup>[38]</sup>。但确定的是,肝组织中脂质积聚减少意味着脂质合成和储存减少,即表示能够达到降低肝脂肪变性的效果。

Jonker 等<sup>[12]</sup>表示,脂肪细胞特异 PPAR $\gamma$  基因敲除小鼠表现出明显的高血糖和胰岛素抵抗,导致代谢失调。检查经长期 FGF1 治疗小鼠的脂肪组织未发现异常,血清肌酸激酶水平未见变化。表明对肌肉组织没有损伤,在活动能力、氧气消耗、呼吸频率等方面均表现正常,未发现 FGF1 的多效性可能引起严重副作用。正常情况下,全身 *Fgfr1* 基因敲除小鼠并未显示出缺陷异常<sup>[39]</sup>。在高脂饮食(High-fat diet, HFD)条件下,*Fgfr1* 缺失会导致小鼠全身代谢功能异常和胰岛素抵抗,揭示了 FGF1 在代谢平衡中扮演着必不可少的角色<sup>[40]</sup>。另外,*Fgfr1* 基因敲除小鼠不能很好扩展和收缩脂肪组织来应对饮食变化<sup>[12]</sup>,表明了 FGF1 对于脂肪组织重构的动态平衡要求。

目前,研究主要关注 FGF1 调控血糖水平所依赖的 FGFR 信号通路、受体蛋白质、作用靶标及 FGF1 代谢功能的指标变化,以及对 FGF1 在分子水平修饰和改造,并最终进行临床实验验证。如果 FGF1 及其衍生物最终被证明用于人体是安全的,这可能是一个重要的治疗 T2DM 及其相关疾病的治疗选择<sup>[15]</sup>。

## 3 FGF1 的 2 种注射方式降糖效果的比较

给糖尿病小鼠单次外周注射 rFGF1,在数小时内会引起快速血糖降低。连续注射 3 周,会促进胰岛素敏化<sup>[6]</sup>。单次 i. c. v. 注射 mFGF1 一周,血糖恢复正常水平,并且其效果保持 16 周,无低血糖反应,不会使胰岛增敏<sup>[41]</sup>。对于如何增加葡萄糖清除率,以及涉及到下丘脑神经元区域的调控机制需要进一步研究。可以确定的是,脑 FGF 受体作为一种治疗 T2DM 有效的靶器官,为 FGF1 在治疗 T2DM 方面探索出一种全新的未知机制。总之,外周注射(chronic peripheral injection)和脑内中枢注射(single central injection) rFGF1 都能达到相似降糖效果,而不会引起低血糖<sup>[6,41]</sup>。这 2 种注射方式都表明,FGF1 对食物摄取有短暂抑制作用,但降糖作用并不是通过影

**Table 1 Comparison of peripheral and central injections of FGF1 in diabetic animal models**

Result	Chronic peripheral injection	Single central injection
Difference <sup>[6,30,34,41]</sup>		
The effect onset time	Hours	Weeks
Glucose-lowering duration	3-7 days	Months
Insulin sensitizer	Yes	No
Circulating levels of insulin	Decreased	Unchanged
Signal transduction pathways	FGF1-FGFR1 signaling cascade	Astrocyte-glial-neuronal circuit
The primary target sites	Adipose tissue	Brain FGF receptors
Similarities <sup>[6,30,34,41]</sup>		
Hepatic synthesis of glycogen	Increased	Increased
Feeding suppression	Transient	Transient
Dose-dependent	Yes	Yes
Hypoglycaemic events	None	None
Glucose uptake (skeletal muscles)	Increased	Increased

FGF1, fibroblast growth factor 1; FGFR1, FGF receptor 1

响食物摄取实现的,空腹状态下也能降低血糖。在此,总结出目前已确定的糖尿病动物实验中,外周和脑中中枢注射 FGF1 方式在调控血糖方面的主要异同点 (Table 1)。

#### 4 FGF1 与 FGF 家族其他成员降血糖效果的比较

除了代谢病症以外,FGF 家族的其他成员正在被开发用于治疗机体局部缺血及心、脑血管疾病<sup>[32]</sup>。Morton 等<sup>[42]</sup>对瘦素缺乏的 *ob/ob* 小鼠进行侧脑室注射 FGF9,发现能够快速降低血糖,但是未见胰岛素增敏作用。无论 i. c. v 还是外周注射,FGF15 和 FGF19 可以实现血糖降低,却达不到与注射 FGF1 相当的持续时间,而且 FGF19 的过度表达会促进肝癌细胞的增殖。尽管目前已经开发出非促有丝分裂的 FGF19 变体<sup>[43]</sup>,但目前不清楚是否因为 i. c. v 注射导致这些不良反应。脂肪组织中 FGF21 与 FGFR 和  $\beta$ -Klotho 结合形成 FGFR-FGF21- $\beta$ -Klotho 复合物,能显著降低血糖、改善胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[44]</sup>。但是会引起水肿、骨密度流失和低血压等不良反应,目前仍未探索出使用安全的 FGF21 衍生物。对比发现,FGF1 和 FGF21 都呈剂量依赖型,但 FGF1 在代谢中似乎更受限制,推测是在脂肪组织与亲和力较高的 HS 结合而阻碍其循环流通<sup>[45]</sup>。对比引起的降糖持续时间,FGF1 比 FGF21 持续时间更长<sup>[46]</sup> (高达 42 h)<sup>[6]</sup>。FGF23 在代谢过程中(有关胰岛素抵抗或能量平衡)的作用最近已被提出<sup>[47,48]</sup>。T2DM 个体中,FGF23 循环水平上升<sup>[49,50]</sup>。但 Wojcik 等<sup>[51]</sup>发现,肥胖青少年中,FGF23 与 HOMA-IR (homeostasis model assessment-

insulin resistance) 之间存在显著负相关。因此,FGF23 与 T2DM 的关系仍有待研究。从现有的研究结果可知,FGF1 比其家族成员在降血糖及胰岛素敏感性上具有更好的功效。因此,人们给予 FGF1 作为新型的糖尿病生物药物有更多的期待。

#### 5 问题与展望

近年来,FGF1 作为胰岛素增敏剂的发现,在显著降低血糖、改善胰岛素抵抗、减少副作用方面已被证实。并且,结构优化后的重组 FGF1 蛋白促有丝分裂的能力更低。因此,比野生型 FGF1 在实验动物体内代谢作用更为有效。和临床降糖药相比,作用持续时间更长、安全性更高;在治疗 T2DM 方面,FGF1 与 FGF 家族的其他成员相比,有着特异性降糖作用。但其药理学、细胞和分子作用机制的研究仍在早期阶段<sup>[6,41]</sup>,有关 FGF1 调节血糖及能量平衡的相关数据和假说仍需进一步实验证明。目前,关于非促有丝分裂 FGF1 变体能够治疗 T2DM,及其并发症的数据大多从动物实验中获得,并不能完全反映人类的多因素疾病病因。在正式进入临床前,仍需考虑并验证物种间部位和功能的差异<sup>[52,53]</sup>。有关糖尿病及其并发症的治疗,促使生物类新型药物研发,开拓出更多抗体及靶向疗法和细胞因子疗法,如胎盘间充质干细胞,通过分泌各种细胞因子来促进伤口愈合,成为治疗特定糖尿病并发症的新策略<sup>[54]</sup>。相信随着 FGF1 蛋白质研究的不断深入,很有可能出现新一代的更安全、更有效的糖尿病治疗药物,从而为糖尿病及其并发症的治疗提供新的思路,带来新的希望。

**致谢** 感谢高飞博士和卢继东博士在论文写作过程



中提出的诸多宝贵意见,感谢王哲硕士一直以来的鼓励和帮助。

## 参考文献 (References)

- [ 1 ] Bloomgarden Z. Questioning glucose measurements used in the International Diabetes Federation (IDF) Atlas [J]. *J Diabetes*, 2016, **8**(6): 746-747
- [ 2 ] Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, *et al.* Type 2 diabetes: A 21st century epidemic [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, **30**(3): 331-343
- [ 3 ] NCD Risk Factor Collaboration (NCD RiskC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [J]. *Lancet*, 2016, **387** (10027): 1513-1530
- [ 4 ] Nathan DM. Diabetes: Advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2015, **314**(10): 1052-1062
- [ 5 ] Cuddihy RM, Philis-Tsimikas A, Nazeri A. Type 2 diabetes care and insulin intensification: is a more multidisciplinary approach needed? Results from the MODIFY survey [J]. *Diabetes Educ*, 2011, **37**(1): 111-123
- [ 6 ] Suh JM, Jonker JW, Ahmadian M, *et al.* Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer [J]. *Nature*, 2014, **513**(7518): 436-439
- [ 7 ] Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease [J]. *J Biochem*, 2011, **149**(2): 121-130
- [ 8 ] 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
- [ 9 ] Zhang C, Zhang L, Chen S, *et al.* The prevention of diabetic cardiomyopathy by non-mitogenic acidic fibroblast growth factor is probably mediated by the suppression of oxidative stress and damage [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e82287
- [ 10 ] Zhang M, Yu WZ, Shen XT, *et al.* Advanced interfere treatment of diabetic cardiomyopathy rats by aFGF-loaded heparin-modified microbubbles and UTMD technique [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, **30** (3): 247-261
- [ 11 ] Zhu J, Wang Y, Zhu K, *et al.* Serum fibroblast growth factor 1 is associated with the decreased risk of obesity in human [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, **125**(5): 322-326
- [ 12 ] Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, *et al.* A PPAR $\gamma$ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis [J]. *Nature*, 2012, **485**(7398): 391-394
- [ 13 ] Liu W, Struik D, Nies VJ, *et al.* Effective treatment of steatosis and steatohepatitis by fibroblast growth factor 1 in mouse models of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, **113**(8): 2288-2293
- [ 14 ] Zhang X, Ibrahim OA, Olsen SK, *et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family [J]. *J Biol Chem*, 2006, **281**(23): 15694-15700
- [ 15 ] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, **8**(3): 235-253
- [ 16 ] 蒋波,丁选胜. 非胰岛素类糖尿病治疗新药研究进展 [J]. *药理学进展* (Jiang B, Ding XS. Research progress in novel non-insulin anti-diabetics [J]. *Prog Pharm Sci*), 2016, **40** (5): 331-336
- [ 17 ] Kharitonov A, DiMarchi R. Break on through to the other 1 [J]. *Cell Metab*, 2014, **20**(4): 554-555
- [ 18 ] Perry RJ, Lee S, Ma L, *et al.* FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Nat Commun*, 2015, **6**: 6980
- [ 19 ] Li M, Page-McCaw P, Chen W. FGF1 mediates overnutrition-induced compensatory  $\beta$ -cell differentiation [J]. *Diabetes*, 2016, **65**(1): 96-109
- [ 20 ] Lehrke M, Lazar MA. The many faces of PPAR $\gamma$  [J]. *Cell*, 2005, **123**(6): 993-999
- [ 21 ] Kingwell K. Obesity and diabetes: FGF1 goes long to tackle diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **13** (9): 652-653
- [ 22 ] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, **4**(3): 215-266
- [ 23 ] Kouhara H, Hadari YR, Spivak-Kroizman T, *et al.* A lipid-anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway [J]. *Cell*, 1997, **89**(5): 693-702
- [ 24 ] Gough NR. Treating diabetes with FGF1 [J]. *Sci Signal*, 2014, **7**(344): ec258
- [ 25 ] Wan M, Leavens KF, Hunter RW, *et al.* A noncanonical, GSK3-independent pathway controls postprandial hepatic glycogen deposition [J]. *Cell Metab*, 2013, **18**(1): 99-105
- [ 26 ] Puigserver P, Rhee J, Donovan J, *et al.* Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 $\alpha$  interaction [J]. *Nature*, 2003, **423**(6939): 550-555
- [ 27 ] Nies VJ, Sancar G, Liu W, *et al.* Fibroblast growth factor signaling in metabolic regulation [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, **6**: 193
- [ 28 ] Feng S, Zhou L, Nice EC, *et al.* Fibroblast growth factor receptors: multifactorial-contributors to tumor initiation and progression [J]. *Histol Histopathol*, 2015, **30**(1): 13-31
- [ 29 ] 刘华伟,赵勇,李贵生,等. FGF-1 及其突变体的研究进展 [J]. *中国生物工程杂志* (Liu HW, Zhao Y, Li GS, *et al.* Advance on wild and modified acid fibroblast growth factor [J]. *J Chin Biotechnol*), 2005, **25**(8): 1-5
- [ 30 ] Huang Z, Tan Y, Gu J, *et al.* Uncoupling the mitogenic and metabolic functions of FGF1 by tuning FGF1-FGF receptor dimer stability [J]. *Cell Rep*, 2017, **20**(7): 1717-1728
- [ 31 ] Wu AL, Kolumam G, Stawicki S, *et al.* Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1 [J]. *Sci Transl Med*, 2011, **3** (113): 113ra126
- [ 32 ] Degirolamo C, Sabbà C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, **15**(1): 51-69
- [ 33 ] Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, *et al.* Receptor specificity of the fibroblast growth factor family [J]. *J Biol Chem*, 1996, **271** (25): 15292-15297
- [ 34 ] Gasser E, Moutos CP, Downes M, *et al.* FGF1 - a new weapon to control type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, **13**(10): 599-609
- [ 35 ] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J]. *Nature*, 2001, **414**(6865): 799-806
- [ 36 ] Liu W, Struik D, Nies VJ, *et al.* Effective treatment of steatosis and steatohepatitis by fibroblast growth factor 1 in mouse models of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, **113**(8): 2288-2293
- [ 37 ] Morton GJ, Meek TH, Matsen ME, *et al.* Evidence against hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in the antidiabetic action of leptin [J]. *J Clin Invest*, 2015, **125** (12): 4587-4591
- [ 38 ] Wang S, Yang Q, Yu S, *et al.* Fibroblast growth factor 1 levels are elevated in newly diagnosed type 2 diabetes compared to normal glucose tolerance controls [J]. *Endocr J*, 2016, **63**(4): 359-365
- [ 39 ] Itoh N, Nakayama Y, Konishi M. Roles of FGFs as paracrine or endocrine signals in liver development, health, and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, **4**: 30
- [ 40 ] Izaguirre M, Gil MJ, Monreal I, *et al.* The role and potential therapeutic implications of the fibroblast growth factors in energy balance and type 2 diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2017, **17** (6): 43
- [ 41 ] Scarlett JM, Rojas JM, Matsen ME, *et al.* Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents [J]. *Nat Med*, 2016, **22** (7): 800-806

[42] Morton GJ, Matsen ME, Bracy DP, *et al.* FGF19 action in the brain induces insulin-independent glucose lowering [J]. *J Clin Invest*, 2013, **123**(11): 4799-4808

[43] Wu X, Ge H, Lemon B, *et al.* Separating mitogenic and metabolic activities of fibroblast growth factor 19 (FGF19) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, **107**(32): 14158-14163

[44] 于聪, 周长林, 曹小丹, 等. 糖尿病候选药物 FGF-21 的研究进展 [J]. 中国当代医药 (Yu C, Zhou CL, Cao XD, *et al.* Research progress of the diabetes drug FGF-21 [J]. *China Mod Med*), 2015, **22**(15): 25-27

[45] Flaumenhaft R, Moscatelli D, Rifkin DB. Heparin and heparan sulfate increase the radius of diffusion and action of basic fibroblast growth factor [J]. *J Cell Biol*, 1990, **111**(4): 1651-1659

[46] 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

[47] Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, *et al.* Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(3): e0122885

[48] Grethen E, Hill KM, Jones R, *et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, **97**(5): 1655-1662

[49] Wahl P, Xie H, Scialla J, *et al.* Earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease [J]. *Diabetes Care*, 2012, **35**(5): 994-1001

[50] Vervloet MG, Van Zuilen AD, Heijboer AC, *et al.* Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: An analysis of the MASTERPLAN cohort [J]. *BMC Nephrol*, 2012, **13**:20

[51] Wojcik M, Dolezal-Oltarzewska K, Janus D, *et al.* FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents - preliminary results [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, **77**(4): 537-540

[52] Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2014, **10**(2): 131-145

[53] Chandrasekera PC, Pippin J J. Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research [J]. *ALTEX*, 2014, **31**(2): 157-176

[54] Zeng X, Tang Y, Hu K, *et al.* Three-week topical treatment with placenta-derived mesenchymal stem cells hydrogel in a patient with diabetic foot ulcer: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, **96**(51): e9212

陈诗书先生九十华诞学术交流会会议报道

2018 年教师节迎来了上海交通大学医学院(原上海第二医科大学)老教授陈诗书先生的九十华诞。在陈先生的学生糜军研究员等弟子的精心组织下,在上海交通大学医学院图书馆举办了一场别开生面的学术庆祝活动——陈诗书先生九十华诞学术交流会。陈诗书先生昔日的朋友、同事和学生共 170 多人从世界各地赶来参加了这次活动,这是一个师生重逢的激动时刻、也是新老同事团聚的幸福瞬间。

这次活动由糜军研究员主持,参加这次活动的嘉宾有德高望重的王振义院士、王一飞教授、周光炎教授和汤雪明教授等。顾健人院士虽因身体原因不能到场,送来了一份贺卡,并附上有一首饱含真情的藏头藏尾诗。另外,参加这次活动的还有上海交通大学医学院新、老领导,上海交通大学基础医学院的新、老领导,生物化学与分子生物学理事会代表等。《中国生物化学与分子生物学报》、《生命的化学》、《生物化学与生物物理学报(ABBS)》、《中国肿瘤生物治疗杂志》和科学技术出版社的主编或副主编参加了这次盛会。江帆教授、程金科教授和雷群英教授分别代表交大医学院、基础医学院和生物化学与分子生物学会发言。另外,王振义院士、钱关祥教授、卢健教授、朱乃硕教授和王捷教授分别作为陈先生的好朋友、原工作单位的老师、学生以及家属代表发言。学术交流包括“肿瘤分子免疫治疗”、“微环境代谢对肿瘤免疫的调控”、“肿瘤分子标志物检测的临床意义”和“从翻译到转化医学”四个主题,分别由陈先生的弟子复旦大学朱乃硕教授、上海交通大学医学院糜军研究员、复旦大学附属肿瘤医院王建华教授和康奈尔大学 Jamie Jamison 教授钱书兵作精彩阐述。报告主题紧扣当前的肿瘤研究热点以及今后的发展方向,引起了在座学术同仁的强烈反响。

陈诗书先生是卓越的生物化学与分子生物学家和教育家,也是优秀的学科带头人和前沿学科发展的倡导者。在这次活动中,王振义院士、钱关祥教授以及陈先生本人都深情地回顾了陈先生一生在上海交通大学医学院分子生物学学科发展中的重要贡献。