

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.027>

FGF19 与糖尿病炎症反应和氧化应激的相关研究

焦延延 综述 姜巍 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

[摘要] “炎症学说”是有关糖尿病病理生理机制的崭新观点,该学说认为糖尿病是细胞因子介导的炎症反应,可引起血管内皮功能障碍导致血管病变的发生发展。其中氧化应激是共同机制,炎症是导致疾病持续发展的关键因素。成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor 19, FGF19)是一种新的代谢调节因子,也是餐后在远端小肠合成、分泌并释放入血的肠促激素。FGF19除调控胆汁酸的肠肝循环外,也可调节糖脂代谢,且近年发现其还具有抗炎作用。FGF19与糖尿病炎症反应或氧化应激的相关性使其成为糖尿病及其并发症防治的新靶点。

[关键词] 成纤维细胞生长因子19; 糖尿病; 血管病变; 氧化应激; 炎症

Research on the association of fibroblast growth factor 19 with oxidative stress and inflammation of diabetes mellitus

JIAO Yanyan, JIANG Wei

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract “Inflammation hypothesis” is a new viewpoint on the physiopathologic mechanism of diabetes mellitus, which suggests that diabetes mellitus is inflammatory response by cytokine mediated and cause endothelial dysfunction, furthermore, and lead to the occurrence and development of vascular lesions. Oxidative stress is common mechanism and inflammation is the key factor in the sustainable development of disease. FGF19 is new metabolic molecule, which can be produced in the distal small intestine and secreted into the circulation as gut-derived hormone after feeding. In addition to controlling the enterohepatic circulation of bile acids, FGF19 also regulates systemic lipid and glucose metabolism. In recent years, some studies showed that FGF19 played an important role in resisting inflammatory response. FGF19 has become potentially important target in the prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications.

Keywords fibroblast growth factor 19; diabetes mellitus; vascular lesions; oxidative stress; inflammation

收稿日期 (Date of reception): 2018-01-04

通信作者 (Corresponding author): 姜巍, Email: jiangwei4888@yahoo.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年项目 (81200585)。This work was supported by the Youth Project of National Natural Science Foundation, China (81200585).

糖尿病是一种代谢性疾病,其特征性表现是高血糖。“炎症学说”是近几年关于糖尿病病理生理机制的崭新观点,该学说认为糖尿病是一种自身免疫性和慢性炎症性疾病^[1]。目前糖尿病已成为心血管疾病和肿瘤行列的第三大慢性疾病,严重威胁人类健康^[2]。长期处于高血糖条件下会导致各种并发症,如动脉粥样硬化和心脑血管病等^[3]。血管病变是糖尿病的主要并发症之一,也是其重要的死亡原因^[4]。高血糖可引起各种病理生理变化,如氧化应激、炎症、多元醇代谢通路激活及线粒体生物合成减少等,均与血管内皮功能障碍有关^[5]。因此,防治血管损伤和内皮细胞功能障碍对减缓糖尿病并发症的发展及提高糖尿病患者的生活质量至关重要。关于糖尿病的炎症反应与氧化应激的研究已成为糖尿病血管病变治疗的新靶点。

近年关于成纤维细胞生长因子家族(fibroblast growth factors, FGFs)的研究越来越多,其中FGF21被广泛研究,其具有调节糖脂代谢、减轻炎症反应及氧化应激等生物学作用。FGF19与FGF21同为具有激素样作用的代谢调节因子。有关研究^[6]报道:FGF19可调控胆汁酸的肠肝循环,同时在调节糖脂代谢及能量代谢方面也发挥重要作用。近年发现FGF19具有改善炎症反应的作用。

1 FGF19 及 FGFR

FGFs根据种系及序列可分为7个亚科,至少包含22个组分,具有多种生物学活性,如促进细胞有丝分裂,刺激新生血管的形成,促进胚胎组织的发育和分化,参与组织再生和创伤的愈合等^[7]。其中内分泌亚家族包括FGF15/19, FGF21及FGF23,具有类似内分泌激素的作用。其中人类FGF19与啮齿类动物FGF15具有50%的同源性,故FGF19也可作用于啮齿类动物^[6]。重组FGF19明确具有药理学意义,作为一种稳定的蛋白形式被用于动物实验研究。FGFs发挥生物学作用,需要结合酪氨酸激酶受体,其中成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)由3个细胞外免疫球蛋白样结构域和1个单跨膜结构域组成。目前已发现的FGFRs包括FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3及FGFR-4, FGF19, 主要结合FGFR-4发挥作用。然而FGF15/19, FGF21和FGF23结合酪氨酸激酶受体前,需要先和跨膜糖蛋白克洛索基因家族(Klotho)结合, Klotho家族分为 α -klotho和 β -klotho两种, FGF19通过 β -klotho结合FGFR参与机体代谢

活动^[8-9]。FGFR-4及 β -klotho在肝中均高度表达,因此肝成为FGF19发挥生物学作用的主要场所。

FGF19是一种新的代谢调节因子,由胆汁酸辅助完成小肠的消化吸收,刺激相应核受体即法尼醇受体(farnesoid X receptor, FXR)后,在回肠末端由肠上皮细胞合成、分泌并释放入血,这也被认为是由进餐到空腹状态的转换。研究^[10]显示:FGF19随胆汁酸的肠肝循环到达肝发挥作用,通过降低CYP7A1(胆固醇向胆汁酸转换的限速酶)的表达和活性影响胆汁酸的生物合成。FGF19对糖脂代谢的影响已被广泛研究,而对炎症反应及氧化应激的影响仍需进一步研究。

2 糖尿病及血管病变与炎症反应及氧化应激的相关性

2.1 高血糖与炎症反应及氧化应激

研究^[11]显示:高葡萄糖浓度可促使胰腺细胞中氧自由基增加,当细胞中葡萄糖浓度超过糖酵解能力时,多余的葡萄糖可被分流到烯醇化作用途径,从而产生超氧化物。胰腺细胞中抗氧化酶表达极少,因而对氧化应激极其敏感。有关实验^[12]发现:慢性高血糖可通过增强氧化应激影响糖尿病视网膜病变和黄斑水肿。高血糖诱导产生的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)可导致血管内皮功能障碍,血管内皮细胞等无法调节葡萄糖运输的细胞更易受高血糖毒性的影响。抗氧化剂可保护细胞免受高血糖诱导的毒性效应^[13]。一项动物及临床试验^[14]已证实:维生素E、维生素C及谷胱甘肽抗氧化剂可改善胰岛素敏感性。Ceriello^[14]曾提出“共同土壤”学说,即氧化应激是胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病的共同发病基础。Brownlee^[15]研究证实:糖尿病并发症的经典机制是由高血糖诱导的氧化应激所导致。

2.2 糖尿病血管病变与炎症反应及氧化应激

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是常见的糖尿病微血管病变,也是糖尿病患者失明的主要原因之一。

2.2.1 氧化应激对DR的影响

长期高血糖状态可导致线粒体电子传递链功能紊乱,最终致使ROS生成。由于线粒体是ROS产生的主要来源,因此氧化应激诱导的线粒体损伤也会导致DR的发展。在糖尿病视网膜病变中可观察到ROS水平升高。在动物实验^[16-17]中发现:抗氧化剂的应用或超氧化物歧化酶的高表达可保护视

网膜毛细血管免受高血糖诱导的变性改变, ROS被认为是DR发展的主要因素。氧化应激可激活多种信号通路如NF- κ B, 其可参与炎症反应, 调节多种趋化因子、细胞黏附蛋白等。高水平的ROS可激活NF- κ B, 从而导致一氧化氮受体上调及促炎性细胞因子生成, 而一氧化氮合成酶的解偶联可提高超氧化物的产生, 这些超氧化物和一氧化氮反应后形成过氧亚硝基阴离子, 最终造成细胞损伤和氧化应激^[18]。

2.2.2 炎症反应对DR的影响

炎症是宿主免疫系统对抗原或免疫微生物产生的防御过程。急性炎症通常产生有益的结果, 包括组织防御和修复, 而慢性炎症往往导致组织损伤和细胞死亡^[19]。糖尿病本身就是一种慢性低度炎症, 长期高血糖状态下会引起血管内皮细胞的损伤。有关研究^[20]显示: 在动物模型中抑制或敲除促炎性细胞因子可抑制DR相关的血管改变, 表明促炎性细胞因子可促进DR的病理改变。促炎性细胞因子如IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8, ICAM-1, 单核细胞趋化蛋白-1等在DR的发病机制中占重要作用^[20]。早期有关糖皮质激素对糖尿病黄斑水肿患者的有益作用的研究^[21]也表明炎症在DR发病机制中起主要作用。

因此, 预防糖尿病血管病变除控制高血糖这个硬指标外, 还需要控制炎症反应和氧化应激等导致疾病发展的各种途径。其中IL-6, TNF- α , IL-1 β 及NF- κ B的激活均在疾病发生发展方面具有重要作用。调节上述几种因素将在糖尿病及其并发症方面起重要作用。

3 FGF19 与氧化应激及炎症反应

3.1 FGF19 调控炎症因子及氧化应激的机制

研究^[22]发现: T细胞的氧化应激也可被高血糖诱导产生, 核相关因子-2(nuclear related factor 2, Nrf-2)的表达可调控高血糖造成的影响, 并可抑制NF- κ B激活及IL-6, IL-17A, TNF- α 等的表达。Nrf-2是一种抗氧化、抗炎和保护线粒体的关键介质。正常条件下, Nrf-2的活性对于维持氧化还原平衡状态起重要作用。Nrf-2还是一种基本的拉链蛋白, 其主要功能是通过结合基因组的抗氧化反应元件来增加各种内源性抗氧化剂的转录, 从而抵御细胞内氧化应激, 且Nrf-2在治疗糖尿病创口愈合方面发挥作用^[23]。糖尿病患者的手术创口难以愈合, 这给全球带来严重的医疗资源负担。有关研究^[24]报道: 4-乙基双酚与4-乙烯基双酚通过增

强Nrf-2介导的抗氧化应激反应可促进糖尿病的创口愈合。最近研究^[25]发现: FGF19在肝癌细胞中高表达, 可促进肝癌细胞适应内质网应激反应并提高其存活能力, 并可增强其抵抗细胞凋亡的能力。相反, FGF19的消耗降低了肝癌细胞存活能力, 促使细胞凋亡。FGF19还可通过激活Nrf-2在抵抗内质网应激中发挥重要作用, 这在依赖FGF19的细胞对抗氧化应激压力方面起核心作用。实验中还发现糖原合酶3 β 在FGF19激活Nrf-2的过程中发挥重要作用, 可通过在抗氧化反应元素内的选择性转录结合, 激活一组编码抗氧化和解毒酶的基因。研究^[25]结果显示: FGF19通过激活FGFR4-GSK3 β -Nrf-2一系列级联反应来抵抗内质网应激, 并通过调控Nrf-2来调节一系列基因的表达及相关物质的活性。由此可知FGF19在改善氧化应激及炎症反应方面的作用, 并因此发现FGF19将成为一种新的治疗肝癌的分子靶点。

有关研究^[26]发现: IL-8可导致原发性硬化性胆管炎的发生, 并可诱导FGF19的表达。FGF19的表达是否为了抑制IL-8的产生, 需要进一步验证。You等^[27]发现脂联素-FGF15\FGF19轴在酒精诱导的炎症及酒精性肝损害中的作用, 进一步证实FGF19的抗炎作用。在动物实验^[28]中发现: FGF19可降低肝损伤中炎症细胞浸润及IL-6, TNF- α 的激活, 在此模型中也观察到肝纤维化和硬化性胆管炎得到有效改善。有关研究^[29]也发现: 促炎性因子IL-1 β 通过激活NF- κ B影响肝中 β -klotho及FGFR-4的表达, 进一步影响FGF19发挥生物学作用。

综上所述, FGF19可改善炎症及氧化应激反应, 同时也可受到炎症反应及氧化应激的制约, 相互影响。

3.2 FGF19 调节糖代谢的机制

长期的高血糖会引起炎症反应和氧化应激, 因此控制高血糖在改善糖尿病及其并发症上面起重要作用。其中某些非胰岛素依赖性的葡萄糖处理是维持葡萄糖自身代谢效能的关键。Morton等^[30]研究显示: 糖尿病小鼠脑室内注射低剂量的FGF19可明显改善其糖耐量受损的情况。同时多次静脉采血、建立葡萄糖和胰岛素的数据模型分析显示: 脑室内注射FGF19的降糖作用仅仅是由于增加了葡萄糖自身代谢效能, 既没有促进胰岛素分泌也没有改善胰岛素的敏感性。Marcelin等^[31]发现: FGF19可通过抑制下丘脑AGRP/NPY通路提高糖代谢。另有研究^[32]发现: FGF19可通过抑制肝中CREB-PGC-1 α 通路调节肝葡萄糖新陈代谢。

FGF19与复合受体 β -Klotho及FGFR4紧密结合发挥生物学作用,这两种受体在肝中高表达。肝是体内糖原合成的重要场所。糖原合酶是糖原合成的限速酶,有a与b两种形式,在肝内受糖原合酶激酶(glycogen synthase kinase, GSK)的负反馈调节,使糖原合酶-a磷酸化为失活形式的糖原合酶-b,影响糖原的合成。Kir等^[33]研究显示:在夜间禁食的动物体内发现FGF19可通过诱导GSK3 α 与GSK3 β 的磷酸化,导致两者失去生物学活性,进而使糖原合酶发挥作用,促进肝糖原合成。由此可知FGF19还可通过促进肝合成糖原来降低血糖。实验^[33]中也用链脲佐菌素处理建立糖尿病小鼠模型,体内几乎监测不到胰岛素,结果显示:经过FGF19干预后检测小鼠的肝糖原都恢复到原来数量,且葡萄糖浓度有降低趋势。由此可证明FGF19可无需胰岛素存在即促进糖原合成,并能降低葡萄糖水平。

3.3 FGF19 调节脂代谢的机制

糖尿病常合并血脂异常。高脂毒性会导致胰岛素抵抗,从而影响葡萄糖代谢。其中高三酰甘油血症可诱发急性胰腺炎,高胆固醇血症可诱发动脉粥样硬化导致严重血管病变。因此调节脂代谢在防治糖尿病血管病变方面也具有重要作用。胆汁酸在肝中主要由胆固醇合成,这也是胆固醇代谢的主要途径。有关研究^[34]发现:FGF19可通过激活MAPK/ERK1/2途径使ERK1/2发生磷酸化,从而抑制CYP7A1表达,影响胆汁酸合成,最终影响脂质的消化和吸收,引起体重及血脂下降。Hu等^[35]研究发现:血清FGF19水平与内脏脂肪有关,并与脂肪酸呈负相关,不受胰岛素抵抗和胰岛素分泌情况的影响。Fu等^[36]在啮齿动物的研究模型中发现:静脉给予FGF19后可提高患者代谢率及降低体重,还可影响脂肪组织的分布和功能。

4 结语

FGF19作为新发现的一种代谢调节因子,可通过各种分子机制调控高血糖、高血脂毒性引起的氧化应激及炎症反应,以达到改善糖尿病视网膜病变、糖尿肾病及心脑血管病变等微血管及大血管并发症的作用。目前,FGF19除调节糖脂代谢等始动因素外,已明确具有改善炎症及氧化应激的作用。但在糖尿病患者及动物模型中,FGF19调控各炎症指标及氧化应激产物的作用尚未明确,需要通过相关实验进一步证实。因此进一步研究FGF19对炎症反应、氧化应激、内质网应激及自噬

的影响将对防治糖尿病血管病变起到推动作用,并可为寻找新的有效防治措施提供依据与指导。

参考文献

- Shelton MD, Kern TS, Miesel JJ. Glutaredoxin regulates nuclear factor kappa-B and intercellular adhesion molecule in Muller cells: model of diabetic retinopathy[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17): 12467-12474.
- Dedov II, Shestakova MV. Cerebral vascular lesions in diabetes mellitus: solved and unresolved questions[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2015, 115(8): 79-82.
- Omar MS, Khudada K, Safarini S, et al. DiabCare survey of diabetes management and complications in the Gulf countries[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(2): 219-227.
- Lin YC, Chen LH, Varadharajan T, et al. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(7): 1389-1401.
- He Y, Luan Z, Fu X, et al. Overexpression of uncoupling protein 2 inhibits the high glucose-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3): 631-638.
- Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, et al. Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(1): 9-15.
- Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the FGF and FGFR gene families[J]. *Trends Genet*, 2004, 20(11): 563-569.
- Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members[J]. *Endocr J*, 2008, 55(1): 23-31.
- Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(6): 1627-1635.
- Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2005, 2(4): 217-225.
- Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4: 37.
- Farnoodian M, Halbach C, Slinger C, et al. High glucose promotes the migration of retinal pigment epithelial cells through increased oxidative stress and PEDF expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(3): C418-C436.
- Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 27-71.
- Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation[J]. *Metabolism*, 2000, 49(2): 27-29.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying

- mechanism[J]. *Diabetes*, 2005, 54(6): 1615-1625.
16. Kanwar M, Chan PS, Kern TS, et al. Oxidative damage in the retinal mitochondria of diabetic mice: possible protection by superoxide dismutase[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(8): 3805-3811.
 17. Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy[J]. *Diabetes*, 2001, 50(8): 1938-1942.
 18. Narayanan SP, Rojas M, Suwanpradid J, et al. Arginase in retinopathy[J]. *Prog Retin Eye Res* 2013, 36: 260-280.
 19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
 20. Roy S, Kern TS, Song B, et al. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(1): 9-19.
 21. Silva PS, Sun JK, Aiello LP. Role of steroids in the management of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy[J]. *Semin Ophthalmol*, 2009, 24(2): 93-99.
 22. Kumar P, Natarajan K, Shanmugam N. High glucose driven expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in lymphocytes: molecular mechanisms of IL-17 family gene expression[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3): 528-539.
 23. Jindam A, Yerra VG, Kumar A. Nrf2: a promising trove for diabetic wound healing[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(23): 469.
 24. Senger DR, Cao S. Diabetic wound healing and activation of Nrf2 by herbal medicine[J]. *J Nat Sci*, 2016, 2(11): e247.
 25. Teng Y, Zhao H, Gao L, et al. FGF19 protects hepatocellular carcinoma cells against endoplasmic reticulum stress via activation of FGFR4-GSK3 β -Nrf2 signaling[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6215-6225.
 26. Zweers SJ, Shiryayev A, Komuta M, et al. Elevated interleukin-8 in bile of patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Liver Int*, 2016, 36(9): 1370-1377.
 27. You M, Zhou Z, Daniels M, et al. Endocrine Adiponectin-FGF15/19 axis in ethanol-induced inflammation and alcoholic liver injury[J]. *Gene Expr*, 2017, Epub ahead of print.
 28. Zhou M, Marc Learned R, Rossi SJ, et al. Engineered fibroblast growth factor 19 reduces liver injury and resolves sclerosing cholangitis in Mdr2-deficient mice[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 914-929.
 29. Zhao Y, Meng C, Wang Y, et al. IL-1 β inhibits-Klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(4): E289-E300.
 30. 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.
 31. Marcelin G, Jo YH, Li X, et al. Central action of FGF19 reduces hypothalamic AGRP/NPY neuron activity and improves glucose metabolism[J]. *Mol Metab*, 2013, 3(1): 19-28.
 32. Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PGC-1 α pathway[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 729-738.
 33. Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1621-1624.
 34. Song KH, Li T, Owsley E, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression[J]. *Hepatology*, 2009, 49(1): 297-305.
 35. Hu X, Xiong Q, Xu Y, et al. Association of serum fibroblast growth factor 19 levels with visceral fat accumulation is independent of glucose tolerance status[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(2): 119-125.
 36. Fu L, John LM, Adams SH, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2594-2603.

本文引用: 焦延延, 姜威. FGF19与糖尿病炎症反应和氧化应激的相关研究[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 623-627. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.027

Cite this article as: JIAO Yanyan, JIANG Wei. Research on the association of fibroblast growth factor 19 with oxidative stress and inflammation of diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 623-627. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.027