

FGF23与脂质代谢和胰岛素抵抗的关系

张梓航¹, 李雪萍^{2*}, 宋梅³, 郭剑⁴, 闫娜娜⁴, 周韵³, 马建梅³, 李科²

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西安市常见老龄疾病防治重点实验室、慢病防治研究与转化中心、基础与转化医学研究所, 陕西 西安

³西安医学院临床医学院, 陕西 西安

⁴陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月9日; 发布日期: 2023年6月19日

摘要

成纤维细胞生长因子23是一个具有内分泌功能的细胞因子, 在钙磷代谢调节中发挥着不容忽视的作用; 它来自于多种组织和器官, 在糖尿病及其并发症中被发现表达明显升高, 有助于糖尿病及其并发症发生、发展的进一步评估。近年来不少研究发现FGF23还与脂质代谢和胰岛素抵抗存在密切联系; 被认为可以帮助我们为代谢性相关疾病提供新的治疗思路, 以期降低疾病发生率。但FGF23的作用机制并未完全阐明, 未来还需更多研究证明FGF23与脂质代谢及胰岛素抵抗的相关性。

关键词

成纤维细胞生长因子23, 脂质代谢, 胰岛素抵抗, 抵抗素

The Relationship between FGF23 and Lipid Metabolism and Insulin Resistance

Zihang Zhang¹, Xueping Li^{2*}, Mei Song³, Jian Guo⁴, Nana Yan⁴, Yun Zhou³, Jianmei Ma³, Ke Li²

¹Graduate School of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Key Laboratory for Prevention and Treatment of Common Aging Diseases, Research and Transformation Center for Chronic Disease Prevention and Treatment, Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Shaanxi

³Clinical Medicine School of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

⁴Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 9th, 2023; published: Jun. 19th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 张梓航, 李雪萍, 宋梅, 郭剑, 闫娜娜, 周韵, 马建梅, 李科. FGF23与脂质代谢和胰岛素抵抗的关系[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9605-9610. DOI: 10.12677/acm.2023.1361344

Abstract

Fibroblast growth factor 23 is an endocrine cytokine that plays an important role in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. It comes from a variety of tissues and organs, and its expression has been significantly increased in diabetes and its complications, which is conducive to the further evaluation of the occurrence and development of diabetes and its complications. In recent years, many studies have found that FGF23 is also closely related to lipid metabolism and insulin resistance; it is believed to help us provide new treatment ideas for metabolic-related diseases with a view to reducing the incidence of diseases. However, the mechanism of action of FGF23 has not been fully clarified, and more research is needed in the future to prove the correlation between FGF23 with lipid metabolism and insulin resistance.

Keywords

Fibroblast Growth Factor 23, Lipid Metabolism, Insulin Resistance, Resistin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人类成纤维细胞生长因子(FGFs)是一个蛋白质大家庭,一共包含22个家族成员。基于目前研究现状,我们不难得知它与代谢调节、创伤修复、血管增生密切相关,同时,它参与了胚胎的生长发育过程,在调节细胞分化功能方面也扮演着重要的角色。FGFs家族成员的作用机制和结构既有相似点却又不完全相同,根据这一点,又可以进一步将FGFs划分为7个亚家族。在这当中,通过激活特殊受体,从而在体内发挥一种与激素样代谢调节作用十分类似的便是被称作内分泌FGFs的成纤维细胞生长因子19亚家族(这一家族由FGF19、FGF21和FGF23构成)[1]。

作为FGF19亚家族中的重要成员——成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23),它的产生主要来源于体内骨细胞和成骨细胞的合成,因此,它在本质上是一种骨源性激素[2]。FGF23在体内发挥着调节Vitamin D(维生素D)代谢、维持脂质代谢平衡的作用,这主要是由于它可以与FGFR(成纤维细胞生长因子受体 fibroblast growth factor receptor)及 α -Klotho蛋白形成受体复合物[3]。同时,在促进PTH(parathyroid hormone, 甲状旁腺激素)分泌、维持体内血清磷酸盐平衡等多种生物过程中成纤维细胞生长因子23也起着至关重要的作用[4]。近期涌现的大量研究指出成纤维细胞生长因子23很有可能打开代谢性疾病预防及治疗的新大门;不少学者发现FGF23与脂质代谢及胰岛素抵抗存在密切关系,可能在脂肪含量和分布的调节过程中发挥作用[5]。现针对成纤维细胞生长因子23与脂质代谢及胰岛素抵抗的相关性做简要综述,以明晰当前研究发现中所指出的FGF23在代谢相关性疾病中贡献的力量。

2. FGF23 概述及其作用机制

2.1. FGF23 的分子生物学特征

两个内含子和三个独立外显子构成了成纤维细胞生长因子23。它是一种可以编码32 kDa糖蛋白的基因,位列人类染色体12p13上[6][7];FGF23与成纤维细胞生长因子家族其他成员在N端上具有高度同

源性,即:N端包含了成纤维生长因子受体(FGFR)的结合域[8];而在 FGF23 的 C 端上则是一种辅助受体——a-Klotho 蛋白与之相结合[9]。FGF23 由 251 个氨基酸组成,其中,后 227 个氨基酸可以组成成熟全段 FGF23(in-tact FGF23, iFGF23),而前 24 个氨基酸残基则为一种信号肽[10]。

2.2. FGF23 的生理作用

成纤维细胞生长因子 23 来自于人体多种组织和器官,机体内的成骨细胞和骨细胞共同合成了这种关键激素。通常来讲,FGF23 的主要作用靶点是肾脏和甲状旁腺;除此之外,在骨、肠、肌肉中均可见其表达,同时,在胸腺、脾脏和心脏等组织中它也发挥着一定作用;FGF23 对维生素 D 的代谢调节和血磷平衡的维持意义重大,被认为是预防高维生素 D 血症和高磷血症的一种关键因子。为了维持人体钙和磷酸盐的稳定状态、降低血清磷酸盐水平,FGF23 主要通过减少肠道对磷酸盐的吸收来实现这一目的。它可以抑制 1α 羟化酶的合成及活性,从而使 24 羟化酶更好表达,以起到降低血清 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平的作用,这一过程也使得维生素 D 的生物活化受到抑制;与此同时,为反馈性抑制血清 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平提供了帮助。甲状旁腺激素(PTH)是钙磷代谢中最重要的调节因子,甲状旁腺作为成纤维细胞生长因子 23 的另一作用靶点,则有助于它在此通过 MAPK 通路抑制甲状旁腺激素基因的转录、合成和分泌[11][12]。血磷升高时,FGF23 生成增加,从而抑制 PTH 及 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生成,而当 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 升高时,则反而促进 FGF23 及 klotho 蛋白产生,间接抑制 PTH 的生成,由此,形成了骨-肾-甲状旁腺之间的正负反馈通路[10]。

3. FGF23 与代谢性疾病相关性

3.1. FGF23 与脂质代谢

作为体内复杂且关键的生化反应——脂质代谢,发挥着保障人体生理机能正常运作的重要作用。近期不断有专家指出,成纤维细胞生长因子 23 常以一种与激素样因子类似的角色,直接或间接参与脂类物质代谢调节和体内葡萄糖代谢过程,这一点同样表现在 FGF19 亚家族中的其他成员上[13]。

作为脂质代谢过程中的核心器官,肝脏组织和脂肪组织是这一调节过程中的中枢力量。肝脏的突出贡献主要体现在调节脂类物质的生成和消除上;而体内重要的内分泌组织——脂肪组织,则不仅分泌了多种内分泌因子、有助于血管功能的调控,还在炎症反应和能量代谢等方面发挥着不容忽视的作用。白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子 α 主要由脂肪组织分泌,可以直接作用于骨细胞,以促进机体分泌成纤维细胞生长因子 23;而另一条有助于产生 FGF23 的途径则是维生素 D 的介导过程[14]。脂肪组织的炎症发生主要由体内巨噬细胞和脂肪细胞共同参与,且 FGF23 同样参与了这一过程。

研究[15]表明:较高的血清 FGF23 水平会使血脂水平异常(即胆固醇、载脂蛋白 A1 和高密度脂蛋白水平较低,甘油三酯水平较高)的发生风险加剧,且 FGF23 升高同样增加了人体的肥胖概率及罹患代谢综合征的发生率。FGF23 与身高、体重等身体测量指标间虽尚未发现有明确相关性,但已有研究提出[16],人体成纤维细胞生长因子 23 水平与腰围、脂肪质量、身体质量指数、血脂、腰围臀围比值呈现一定正相关。作为一种在肝脏中表达水平较高,主要由内脏脂肪细胞分泌的新型脂肪分泌型蛋白——内脂素(Visfatin),在能量代谢调节、促淋巴细胞成熟、调控机体免疫等各项生物活动中发挥了重要效能;研究发现:内脂素可使成纤维细胞生长因子 23 在肝脏中的表达明显降低,对于预测代谢综合征、肥胖、2 型糖尿病等疾病的发生展现出不容小觑的突出作用[17]。另一种主要由脂肪细胞分泌,在机体内表达同样十分广泛的脂肪细胞因子——脂联素,则主要参与机体氧化应激、胰岛素抵抗等过程,并与炎症反应、纤维化及脂类物质代谢有着紧密联系[18]。Rutkowski 及其研究组成员(2017)提出[19],脂联素可能直接参与成纤维细胞生长因子 23 的生成调节,脂联素水平升高会导致血清 FGF23 水平降低;原因是它不仅影响

FGF23 在骨骼的释放, 也影响 α -klotho 蛋白在肾脏的表达。

由此不难看出, 成纤维细胞生长因子 23 在能量调节及脂类物质代谢过程中发挥着极其重要的作用。

3.2. FGF23 与胰岛素抵抗

机体对葡萄糖的利用及摄取效率在胰岛素促进作用下降的过程被称作胰岛素抵抗。这一过程常由各种因素导致, 常见的原因如妊娠、肥胖、长期高血糖、体内胰岛素拮抗激素分泌过多等; 同时, 某些药物如糖皮质激素、体内大量生成的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及炎症反应等也加剧了机体胰岛素抵抗过程的发生。胰岛素抵抗已被发现是增加机体罹患 2 型糖尿病和代谢综合征风险的重要原因。为了维持稳定的血糖水平, 机体会代偿性分泌过量胰岛素, 这是已知机体发生高胰岛素血症的原因之一。目前已有一些相关研究指出血清成纤维细胞生长因子 23 水平与机体胰岛素抵抗的发生呈现正相关。

在一项遗传性成纤维细胞生长因子 23 缺陷的小鼠(主要表现为胰岛素传导信号抑制)模型中开展的研究[5]提出: 维生素 D 信号通路可介导机体发生胰岛素抵抗; 因此, 糖尿病患者血清 FGF23 水平升高、血清磷酸盐水平正常化的原因可能是磷酸盐的内流受到了机体胰岛素抵抗作用的抑制。研究[20]发现: 患者产生胰岛素抵抗的原因是主要机体胰岛素敏感性下降, 而这一过程的发生可能是由于: 异常的血清 FGF23 水平导致了磷代谢调节异常, 从而引发蛋白质磷酸化水平紊乱, 继而抑制了机体结合葡萄糖的功能, 并破坏了胰岛素的催化活性。N. Izaguirre 等人发现: 2 型糖尿病患者和肥胖人群 FGF23 水平升高的原因可能是高胰岛素血症和胰岛素抵抗[2]。那么, 身体质量指数的升高可能也与血清 FGF23 分泌增多存在相关性[21]。以上研究不难证明胰岛素抵抗与血清 FGF23 水平有着十分紧密的联系。

血清抵抗素样分子是一种富含半胱氨酸的家族, 主要在人类巨噬细胞和单核细胞中表达, 是一种作用于肝脏的炎症因子。抵抗素这一命名是因为它影响胰岛素作用的能力。在最近人们关注的脂肪因子中, 抵抗素被认为是肥胖和胰岛素抵抗之间的促炎症联系[22]。作为与高血糖、肥胖和胰岛素抵抗均密切相关的关键肽, 抵抗素水平的升高会导致机体血脂水平和血糖水平异常, 从而产生胰岛素抵抗, 继而进展成为 2 型糖尿病[23] [24] [25]。一项在 2 型糖尿病患者中展开的横断面研究[26] (在校正了身体质量指数、年龄、维生素 D 水平影响后)得出结论: 血清抵抗素水平和血清 FGF23 水平存在正反馈回路(即血清抵抗素水平与 FGF23 水平呈正相关); 患者身体质量指数升高或维生素 D 水平降低时, 胰岛素抵抗的发生可能更大; 而 α -klotho 蛋白、炎症、营养状态欠佳等则会促进胰岛素抵抗的其他机制, 可能使得抵抗素与成纤维细胞生长因子 23 的关联性呈下降趋势。

一些临床研究[27] [28]也证明, 当 2 型糖尿病患者处于胰岛素抵抗状态时, 其血清抵抗素水平较正常人显著升高, 且研究对象本人的血清抵抗素水平与身体质量指数呈现正相关; 以上研究提示: 机体发生胰岛素抵抗时, 可能同样显示出较高的血清 FGF23 水平; 且抵抗素同时参与了这一过程。

4. 总结与展望

近年来, 越来越多的研究关注到了成纤维细胞生长因子 23, 并肯定了其为预测慢性肾脏病患者疾病不同阶段及不良结局所做出的突出贡献。在传导器官间信号、调节甲状旁腺激素分泌、维持糖脂代谢平衡等方面 FGF23 已具有一席之地; 此外, 其在体内磷酸钙及维生素 D 代谢调控过程中发挥的重要作用也显而易见。不断有研究指出 FGF23 将作为一个全新突破点, 有助于糖尿病及其并发症发生、发展的进一步评估。

Yamazaki 及其研究组成员利用 FC1 和 FN1 (两种单克隆抗体)中和成纤维细胞生长因子 23 的作用[29], 发现 FC1 可以切断 FGF23 与成纤维生长因子受体的联系, 而 FN1 则终止了 FGF23 与 α -klotho 蛋白的结合; 单次注射 FN1 或 FC1 仅在升高维生素 D 水平和血清磷酸盐水平方面得以展现; 继而得出推论: 中

和抗体可以作为一种新的治疗手段用于我们对抗各种与 FGF23 相关的代谢性疾病如：肾脏疾病、矿物质代谢疾病、糖尿病等。

至此，FGF23 的生物学功能、信号传导通路尚未明晰，我们仍然需要继续钻研其作用机制，进一步探索它在不同组织中发挥的不同调控作用，以期帮助我们为代谢性相关疾病提供早期预防，使疾病发生率得以降低；同时协助我们更好的做到早发现、早诊断、早治疗，为改善临床长期不良后果提供新的诊疗思路，为指导临床工作发挥重要作用。

基金项目

陕西省重点研发计划项目(2021ZDLSF02-09)。

参考文献

- [1] 曾越茜, 游利. 成纤维细胞生长因子 19 亚家族在骨骼肌中的作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(4): 362-366.
- [2] Izaguirre, M., Gil, M.J., Monreal, I., *et al.* (2017) The Role and Potential Therapeutic Implications of the Fibroblast Growth Factors in Energy Balance and Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **17**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0866-3>
- [3] Faul, C., Amaral, A.P., Oskouei, B., *et al.* (2011) FGF23 Induces Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 4393-4408. <https://doi.org/10.1172/JCI46122>
- [4] 闫奇奇, 郝丽, 张森. 慢性肾脏病患者血清 FGF23 水平与钙磷代谢及临床相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 776-780.
- [5] Streicher, C., Zeitz, U., Andrukhova, O., *et al.* (2012) Long-Term *Fgf23* Deficiency Does Not Influence Aging, Glucose Homeostasis, or Fat Metabolism in Mice with a Nonfunctioning Vitamin D Receptor. *Endocrinology*, **153**, 1795-1805. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1878>
- [6] Berndt, T.J., Craig, T.A., McCormick, D.J., Lanske, B., Sitara, D., Razzaque, M.S., Pragnell, M., Bowe, A.E., O'Brien, S.P., Schiavi, S.C., *et al.* (2007) Biological Activity of FGF-23 Fragments. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **454**, 615-623. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0231-5>
- [7] Johnson, K., Levine, K., Sergi, J., Chamoun, J., Roach, R., Vekich, J., Favis, M., Horn, M., Cao, X., Miller, B., *et al.* (2017) Therapeutic Effects of FGF23 c-Tail Fc in a Murine Preclinical Model of X-Linked Hypophosphatemia via the Selective Modulation of Phosphate Reabsorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, **32**, 2062-2073. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3197>
- [8] Yamashita, T., Yoshioka, M. and Itoh, N. (2000) Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **277**, 494-498. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- [9] Ho, B.B. and Bergwitz, C. (2021) FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of Molecular Endocrinology*, **66**, 23-32. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>
- [10] Hu, M.C., Shiizaki, K., Kuro-o, M. and Moe, O.W. (2013) Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annual Review of Physiology*, **75**, 503-533. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183727>
- [11] Lanske, B. and Razzaque, M.S. (2014) Molecular Interactions of FGF23 and PTH in Phosphate Regulation. *Kidney International*, **86**, 1072-1074. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.316>
- [12] Krajisnik, T., Bjorklund, P., Marsell, R., *et al.* (2007) Fibroblast Growth Factor-23 Regulates Parathyroid Hormone and 1 α -Hydroxylase Expression in Cultured Bovine Parathyroid Cells. *Journal of Endocrinology*, **195**, 125-131. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0267>
- [13] He, X., Hu, X., Ma, X., *et al.* (2017) Elevated Serum Fibroblast Growth Factor 23 Levels as an Indicator of Lower Extremity Atherosclerotic Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **16**, 395-467. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0559-x>
- [14] Wagner, C.A., Imenez Silva, P.H. and Rubio-Aliaga, I. (2017) And the Fat Lady Sings about Phosphate and Calcium. *Kidney International*, **91**, 270-272. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.009>
- [15] Mirza, M.A., Alsiö, J., Hammarstedt, A., Erben, R.G., Michaëlsson, K., Tivesten, A., Marsell, R., Orwoll, E., Karlsson, M.G., Ljunggren, O., *et al.* (2011) Circulating Fibroblast Growth factor-23 Is Associated with Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**,

- 219-227. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.214619>
- [16] Hu, X., Ma, X., Luo, Y., *et al.* (2018) Associations of Serum Fibroblast Growth Factor 23 Levels with Obesity and Visceral Fat Accumulation. *Clinical Nutrition*, **37**, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.010>
- [17] 李璟. 内脏脂肪素对 KKAy 小鼠肝脏 FGF23 和 BMP-9 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [18] 王翠华, 岳妍. 瘦素、脂联素与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1351-1354.
- [19] Rutkowski, J.M., Pastor, J., Sun, K., *et al.* (2017) Adiponectin Alters Renal Calcium and Phosphate Excretion through Regulation of Klotho Expression. *Kidney International*, **91**, 324-337. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.016>
- [20] 林碧娟, 林青兰, 康亚波, 等. 妊娠期糖代谢异常孕妇葡萄糖耐量试验时胰岛素的变化和临床意义[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(3): 333-334.
- [21] Fernández-Real, J.M., Puig, J., Serrano, M., *et al.* (2013) Iron and Obesity Status-Associated Insulin Resistance Influence Circulating Fibroblast-Growth Factor-23 Concentrations. *PLOS ONE*, **8**, e58961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058961>
- [22] Miller-Kasprzak, E., Musialik, K., Kręgielska-Narozna, M., Szulińska, M. and Bogdański, P. (2022) The Relation between Resistin (-420C/G) Single Nucleotide Variant, Resistin Serum Concentration, Carbohydrate, and Lipid Parameters and Fried Food Taste Preference in Patients with Hypertriglyceridemia. *Nutrients*, **14**, 5092.
- [23] Curat, C.A., Wegner, V., Sengenès, C., *et al.* (2006) Macrophages in Human Visceral Adipose Tissue: Increased Accumulation in Obesity and a Source of Resistin and Visfatin. *Diabetologia*, **49**, 744-747. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0173-z>
- [24] Steppan, C., Bailey, S., Bhat, S., *et al.* (2001) The Hormone Resistin Links Obesity to Diabetes. *Nature*, **409**, 307-312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
- [25] Kim, K.-H., Lee, K., Moon, Y.S. and Sul, H.S. (2001) A Cysteine-Rich Adipose Tissue-Specific Secretory Factor Inhibits Adipocyte Differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 11252-11256. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100028200>
- [26] Hanks, L.J., Casazza, K., Judd, S.E., Jenny, N.S. and Gutiérrez, O.M. (2015) Associations of Fibroblast Growth Factor-23 with Markers of Inflammation, Insulin Resistance and Obesity in Adults. *PLOS ONE*, **10**, 122-128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122885>
- [27] 郝小林. 血清抵抗素与糖尿病的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(8): 997-998.
- [28] 张艳红, 王立, 杨伟. 老年 2 型糖尿病患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(5): 342-344.
- [29] Yamazaki, Y., Tamada, T., Kasai, N., *et al.* (2008) Anti-FGF23 Neutralizing Antibodies Show the Physiological Role and Structural Features of FGF23. *Journal of Bone and Mineral Research*, **23**, 1509-1518. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080417>