

FGF21会成为下一个“胰岛素”吗？

撰文·供图
李校堃 马吉胜



绘图 / 赵春秀

近年来，糖尿病发病率逐年升高已成为无争议的事实，甚至本是中老年人才高发的疾病，正悄悄地盯上了许多年轻的上班族。单从发病率来说，糖尿病可以说是“当之无愧”的疾病之王。世界糖尿病联盟对2025年全球糖尿病发病率的估算，美欧发达国家将逼近10%左右的发病率水平，少数国家甚至达到20%左右的超高发病率。按照最近的数据，中国18岁以上成年人的糖尿病发病率已经高达11.6%，绝对患者数已经突破1亿人。糖尿病已经成为危害人类健康的第一大慢性疾病，而糖尿病引起的并发症是影响糖尿病患者生活质量并导致患者最终死亡的主要原因。最近的研究发现，FGF家族在糖尿病的发生、发展过程中扮演了非常重要的角色。

糖尿病溃疡作为糖尿病常见并发症之一，是一种难愈性的皮肤损伤，目前认为其发病机理主要为高血糖所致的微血管和周围神经病变。糖尿病溃疡临床表现为局部糜烂、溃疡、坏死。如何促进糖尿病性皮肤溃疡的早期愈合、缩短病程和降低致残率，目前尚缺乏有效的防治

方法。促进溃疡面的修复已经成为一大难题，因此越来越受到医务工作者及研究人员的重视。

FGF药物在糖尿病足溃疡治疗方面已经取得了很好的效果。FGF还可以促进肉芽组织中胶原纤维的合成和分泌，胶原构成重要的细胞外微环境，为细胞的生长和伤口的愈合提供了良好的条件。此外，FGF也促进创伤修复过程中毛细血管网的修复，还可以直接刺激表皮细胞的增殖，加速创面的覆盖过程。

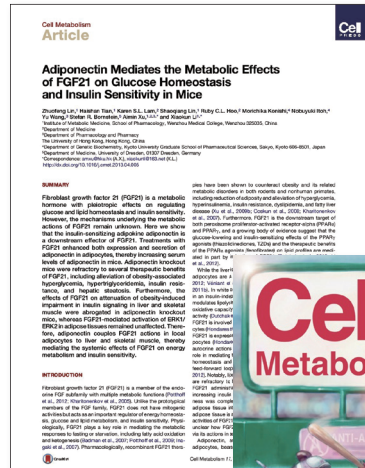
在开展FGF对糖尿病足等慢性创面的治疗的同时，对该类患者的血样进行了分析，发现糖尿病与FGF也存在重要的生理关联，FGF21蛋白水平会明显上调。这说明，FGF不仅对组织再生有重要作用，也与代谢调控存在着紧密的联系。

李校堃团队以2型糖尿病为模型，开展了对FGF21参与糖代谢调控的研究，结果发现FGF21有很好的降糖效果。进一步研究了它的调控信号机制，阐明了FGF21以脂肪为靶标，激活PLC γ -PPAR γ 通路，促使脂联素分泌，进而发挥胰岛素增敏作用。成果发表在2013年代谢专业权威学术期刊《细胞-代谢》(Cell

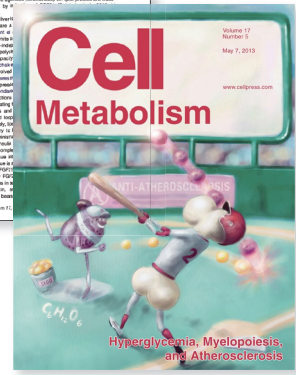
Metabolism) 上。

该研究首次揭示了FGF21的胰岛素增敏作用的机制。FGF21具有降低机体血糖血脂、改善胰岛素抵抗、保护胰岛β细胞等多种糖脂代谢调控的功能，在2型糖尿病、动脉粥样硬化等多种代谢综合征的临床应用方面极具潜力。该项研究不仅明确了FGF21对糖脂代谢的调控机制，而且对于开发肥胖、糖尿病的药物有重要的意义(《细胞-代谢》，2017)。FGF21通过调控脂联素的表达分泌来发挥其降血糖、调节脂质代谢、增加胰岛素敏感性等生物功能的理论也被《细胞-代谢》杂志评选为十年代谢领域十大新发现之一。《自然-综述》(Nature Review)杂志也对此进行了专题评论，认为有关FGF21代谢调控网络的阐明为开发新型糖尿病药物提供了重要的理论依据。

上述原创性研究工作系统地阐明了细胞生长因子FGF具有共性特征的信号传导特征以及内分泌型FGF21发挥代谢调控的独特的精确机制，为生长因子体系新靶点的发现、新机制的阐明以及新功能药物的开发提供了充分的理论依据，牵引FGF创新药物体系取得新的发展。这些基础研究工作也极大地推动了FGF家族蛋白作为代谢性疾病治疗新药的开发。李校堃团队目前已完成了治疗糖尿病新药FGF21的全部临床前研究，通过国家药监局的现场考察并获得临床试验受理通知书。



FGF21通过调控脂联素的表达分泌来发挥其降血糖、调节脂质代谢、增加胰岛素敏感性等生物功能的理论发表在《细胞-代谢》杂志上，也被《细胞-代谢》杂志评选为十年代谢领域十大新发现之一



相信在不久的将来，FGF21很有可能成为继胰岛素之后的又一个糖尿病治疗药物！

作者简介

李校堃，博士，温州医科大学教授，长江学者，主要从事成纤维细胞生长因子(FGF)的结构、功能、作用机制以及产业转化和临床应用研究。

马吉胜，博士，温州医科大学副研究员，主要从事成纤维细胞生长因子(FGF)的分析方法和临床药理学研究。

(责编 桑新华)

图为糖尿病足治疗案例，从左到右，分别为用药前、用药后1个月、用药后2个月。从图片可以看出，FGF可明显加速糖尿病足溃疡的愈合 供图 / 上海长海医院

