



## 运动调控 FGF21 在改善肥胖相关 代谢性疾病中的作用\*

杨嘉培 杨桂荣 秦 莲 王心壮 朱光明 李良鸣\*\* 杨文琦\*\*

(广州体育学院, 广州 510500)

**摘要** 肥胖是糖尿病、脂肪肝、心血管疾病等慢性代谢性疾病发生发展的重要风险因素。运动可以改善肥胖, 对相关代谢性疾病的预防与康复具有积极作用。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种对机体能量稳态、糖脂代谢有积极调控作用的内分泌因子, 是代谢性疾病预防和治疗的有效靶点之一。FGF21 抵抗是机体对 FGF21 反应性减弱的现象, 表现为靶组织生物学效应降低, 机体 FGF21 代偿性合成增加。这可能是由 FGF21 受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 和  $\beta$ -klotho 蛋白 ( $\beta$ -klotho, KLB) 表达减少或敏感性降低所致。肥胖患者常出现 FGF21 抵抗, 改善 FGF21 抵抗是治疗肥胖及相关代谢性疾病的新思路。运动不仅可以增加部分组织 FGF21 表达量, 还可以刺激 FGFRs 与 KLB 的表达来敏化 FGF21 的作用, 改善 FGF21 抵抗。

**关键词** 运动, FGF21, 肥胖, 代谢性疾病

**中图分类号** G804, R87

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0333

过去 50 年里, 肥胖在全球范围内的发生率有所上升, 现已有超过 19 亿人肥胖或超重。肥胖严重危害健康, 其诱导炎症以及胰岛素抵抗, 使机体代谢紊乱, 大大增加了患糖尿病、脂肪肝、心血管疾病等慢性代谢性疾病的风险, 从而导致生活质量的下降和寿命的缩短<sup>[1-3]</sup>。

众所周知, 良好的运动习惯对健康有诸多益处<sup>[4]</sup>。作为一种安全、经济的非药物手段, 运动对肥胖及相关代谢性疾病的预防与康复具有积极作用<sup>[5]</sup>。目前已有研究表明, 运动可以调控机体成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)、鸢尾素、瘦素等内分泌因子的表达进而改善肥胖及相关代谢性疾病<sup>[6-7]</sup>。

FGF21 是一种调节机体能量稳态及糖脂代谢的内分泌因子, 主要在肝脏、脂肪组织和骨骼肌中表达<sup>[8]</sup>。Fisher 等<sup>[9]</sup>在 2010 年提出, FGF21 抵抗是 FGF21 生物学效应降低致使 FGF21 代偿性合成增加的现象, 这可能是由 FGF21 受体复合体表达减少或敏感性降低所致。人群研究表明肥胖及相关慢性代谢性疾病患者循环 FGF21 水平显著增加, 但

FGF21 相关生物学效应存在受损现象, 提示 FGF21 抵抗的存在<sup>[10-14]</sup>。已有多篇研究报道运动可以刺激 FGF21 的表达与分泌<sup>[15-18]</sup>。此外, Xu Ai-Min 研究组<sup>[19]</sup>、Zhang Bing 研究组<sup>[18]</sup>与本课题组<sup>[20]</sup>等多个研究团队发现了运动可以刺激成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 与跨膜糖蛋白  $\beta$ -klotho (KLB) 的表达进而改善 FGF21 抵抗。本文主要通过介绍 FGF21 基本结构及功能来阐明 FGF21 在能量稳态与糖脂代谢中的作用, 并对运动调控 FGF21 及受体复合体表达在改善机体肥胖及相关代谢性疾病中的作用进行综述。

\* 广东省教育厅, 广东省普通高校重点领域专项 (生物医药与健康) (2021ZDZX2054) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

李良鸣 Tel: 020-38024413, E-mail: liangming12j@126.com

杨文琦 Tel: 13434262096, E-mail: shuixianyuhuai@126.com

收稿日期: 2022-07-19, 接受日期: 2022-11-19

## 1 运动改善肥胖及相关代谢性疾病概况

运动可以减轻肥胖<sup>[15]</sup>, 且对2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)<sup>[21]</sup>、非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)<sup>[22]</sup>、心血管疾病<sup>[23]</sup>等慢性代谢性疾病的预防与康复具有积极作用。研究提示, 运动改善肥胖及相关代谢性疾病的效应可能与运动类型关系不大, 而与运动时间和运动强度的关系更为密切。有氧运动和抗阻运动均有利于调控糖脂代谢, 研究证实, 有氧运动和抗阻运动可以改善机体糖耐量受损<sup>[24-25]</sup>, 降低肝脏脂质水平<sup>[26-27]</sup>。高强度运动改善胰岛素敏感性的效果可能比中等强度运动更好<sup>[28-29]</sup>。鉴于高强度运动后脂质氧化水平增加, 高强度运动可能会比中等强度运动减掉更多脂肪<sup>[30]</sup>。而有研究指出高强度运动会增加冠心病患者运动时发生急性心脏病的风险<sup>[31]</sup>, 提示高强度运动前需注意对运动者进行健康风险评估。长期运动改善肥胖及相关代谢性疾病的效应比短期运动好。研究发现, 规律运动至少持续8~12周才会使内脏脂肪和空腹血糖显著改善<sup>[4, 29]</sup>。

运动改善肥胖及相关代谢性疾病与其调控糖脂代谢的作用密不可分。一方面, 运动可通过增加机体对葡萄糖的摄取和利用, 改善胰岛素敏感性来调节糖代谢<sup>[32-34]</sup>。有研究表明, 运动会增加骨骼肌细胞中葡萄糖转运蛋白 (glucose transports protein, GLUT) 4的表达并促进其向细胞膜移位, 从而增强骨骼肌对葡萄糖摄取和转运的能力。运动可以提高骨骼肌细胞线粒体氧化酶的活性以改善线粒体的功能, 促进葡萄糖氧化<sup>[32, 35]</sup>。运动还可以改善胰腺 $\beta$ 细胞功能进而调节机体糖代谢, 对糖耐量受损和T2DM受试者进行12~16周的有氧运动干预后, 其胰腺 $\beta$ 细胞分泌胰岛素的功能有所提高<sup>[36-37]</sup>。另一方面, 运动可能通过提高脂质水解速率、减缓机体炎症反应来调节脂代谢<sup>[38]</sup>。有研究表明, 运动是通过降低肝脏内脂肪含量, 从而降低NAFLD诱导的氧化应激水平、炎症和细胞凋亡水平进而改善NAFLD<sup>[39]</sup>。越来越多的研究证实, 上述的运动改善糖脂代谢的功能与内分泌因子密切相关。

FGF21是一种对糖脂代谢具有积极调控作用的内分泌因子<sup>[8]</sup>, 近年来关于运动是否作用于FGF21进而改善肥胖及相关代谢性疾病逐渐成为研究热点。包括本课题组在内的多个研究团队已证实FGF21是介导运动健康效应的重要靶分子。

## 2 FGF21概述

### 2.1 FGF家族

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 是一类调节细胞生长的信号蛋白, 由22个信号分子组成, 分子质量范围在17~34 ku之间。目前, 研究发现共有23种不同的FGF。FGF家族的组织分布和功能各异, 对胚胎发育、机体生长 (肝、肾、脑和骨骼) 发育、血管生成和机体新陈代谢等众多生物学过程都起着至关重要的作用<sup>[40-42]</sup>。FGF家族成员可分为促有丝分裂的FGFs和代谢性FGFs。促有丝分裂的FGFs (FGF5、8、9、10等) 通过与细胞外基质硫酸乙酰肝素结合, 促进细胞增殖与生长, 参与调节机体组织器官发育、修复与重塑等过程, 是研制医疗相关再生剂、修复剂以及癌症治疗有关抑制剂的主要靶点<sup>[43-46]</sup>。代谢性FGFs包括FGF19、FGF21和FGF23, 在调节机体胆汁酸、糖类、脂类、矿物质及能量代谢的动态平衡中发挥重要作用。FGF19主要参与抑制机体餐后胆汁酸过量合成, 防止潜在的胆汁酸毒性对组织及器官的损害。动物研究证实了药理FGF19还可促进脂肪组织能量消耗, 提高骨骼肌肌肉量, 提升胰岛素敏感性, 预防高血糖和高血脂症<sup>[43]</sup>。FGF23主要通过调控机体磷酸盐、维生素D和钙代谢的动态平衡, 以促进骨骼健康水平, 平衡机体矿物质水平。FGF23可抑制肾近端小管对磷酸盐的再吸收, 减少肾近端小管中活性骨化三醇的产生, 增加肾远端小管对钙和钠的再吸收, 还可通过抑制甲状旁腺激素的分泌来降低血清中的钙水平<sup>[43]</sup>。FGF21的主要功能是调节能量稳态和糖脂代谢, 尽管这与FGF19有相似之处, 但FGF19还具备促有丝分裂的功能。FGF21无促进细胞生长及分化的功能, 降低了将FGF21作为临床用药的风险<sup>[47]</sup>。近年来, FGF21与运动改善肥胖及相关代谢性疾病的关系已成为研究热点。

### 2.2 FGF21生物学特征及其功能

FGF21是成纤维细胞生长因子家族中的成员<sup>[48-49]</sup>, 它是一种调节机体代谢的分泌型蛋白。Nishimura等<sup>[50]</sup>于2000年首次发现FGF21蛋白, 它在小鼠肝脏中的表达最为丰富, 在胸腺中表达较低, 人类与啮齿类动物的FGF21有近80%的同源性, FGF21位于小鼠的7号染色体上, 位于人类19号染色体上。FGF21也存在于其他脊椎动物中, 包括鱼类和爬行动物<sup>[42, 50]</sup>。FGF21通过结合FGFRs

以内分泌、旁分泌和自分泌的方式发挥作用。FGFRs是酪氨酸激酶FGF受体家族, 共有4种不同的亚型, 依次是FGFR1~4, 每种亚型在配体特异性和组织分布上都不同。FGF21与FGFRs结合程度很低, 需要结合跨膜糖蛋白KLB形成复合体才能发挥作用<sup>[49]</sup>。在高脂饮食条件下, 与野生型(wild type, WT)小鼠相比, FGF21调节糖脂代谢的作用在KLB基因敲除鼠中有所消失<sup>[51]</sup>。

FGF21可靶向肝脏、脂肪组织、骨骼肌、心脏、胰腺、肾脏、肠、骨骼以及中枢神经等多种组织器官发挥作用(表1)。

Table 1 The target tissues and metabolic functions of FGF21

| 表1 FGF21作用的靶器官及其代谢调节作用 |                       |         |
|------------------------|-----------------------|---------|
| 靶器官(组织)                | 代谢调节作用                | 参考文献    |
| 肝脏                     | 减少葡萄糖输出               | [52]    |
|                        | 刺激脂肪酸 $\beta$ 氧化      | [53]    |
|                        | 减轻肝脏脂肪变性, 减轻非酒精性脂肪肝炎  | [53]    |
| 脂肪组织                   | 提高葡萄糖摄取               | [54]    |
|                        | 增强胰岛素敏感性              | [19]    |
|                        | 诱导脂类分解                | [55]    |
|                        | 增强白色脂肪组织棕色化           | [56]    |
| 骨骼肌                    | 提高葡萄糖摄取, 预防胰岛素抵抗      | [57-58] |
| 心脏                     | 减轻心肌梗大, 改善心肌缺血伴随的心肌损伤 | [59-60] |
| 胰腺                     | 提高 $\beta$ 细胞存活率      | [61]    |
|                        | 减轻胰腺损伤                | [62]    |
| 肾脏                     | 减少肾脏损伤                | [63-64] |
| 肠                      | 促进新生儿肠道功能             | [65]    |
| 骨骼                     | 诱发骨丢失                 | [66]    |
| 中枢神经系统                 | 增加交感神经活性来增加能量消耗       | [67-68] |

FGF21的主要功能是调节能量稳态和糖脂代谢。对肥胖小鼠进行FGF21干预可以减轻体重, 增加能量代谢<sup>[69]</sup>, 显著降低空腹血糖和胰岛素水平, 诱导非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFAs)急性降低。FGF21基因过表达的肥胖小鼠胰岛素敏感性增强, 肝脏脂肪变性得以改善, 棕色脂肪组织也有所增加<sup>[9, 54]</sup>。反之, FGF21基因敲除加重了高脂饮食诱导的胰岛素抵抗<sup>[70]</sup>以及血清甘油三酯(triglyceride, TG)水平升高的程度, 此外肝丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平也显著增加<sup>[71]</sup>。FGF21调节糖脂代谢

的机制尚在研究中, FGF21可以通过增加GLUT-1的表达来增强脂肪细胞对葡萄糖的摄取能力, 可能通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)从而治疗胰岛素抵抗和T2DM<sup>[72]</sup>。此外, 已有研究证实FGF21改善糖脂代谢的部分作用依赖于脂肪因子脂联素。FGF21可促进脂联素表达和分泌, 研究表明FGF21改善肥胖相关高糖血症、胰岛素抵抗、高甘油三酯血症和肝脏脂肪变性的作用在脂联素基因敲除小鼠中显著减弱<sup>[73]</sup>。鉴于其在调控能量稳态和改善糖脂代谢中所发挥的积极作用, FGF21已成为治疗肥胖及相关代谢性疾病的重要靶点。

2.3 FGF21抵抗

FGF21具有调控糖脂代谢、减轻肥胖的积极作用, 但较正常人群而言, 肥胖患者循环FGF21水平却显著增加, 此现象引起了研究人员的关注。Fisher等<sup>[9]</sup>首次提出“FGF21抵抗”的概念, 他们证实了肥胖小鼠循环中FGF21水平升高, 但FGF21降低循环TG、NEFAs和改善糖耐量的生物学效应减弱。此外, 他们还发现肥胖降低了肝脏和白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)对FGF21的反应性, 表现为FGF21介导细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)磷酸化水平的降低, 因此认为肥胖是一种FGF21抵抗状态。如前所述, FGF21是通过与其受体FGFRs和KLB结合成复合体进而发挥作用的。肥胖会诱导肝脏FGFR1表达显著降低, 还会降低WAT中FGFR1、FGFR2、FGFR3和KLB的表达。研究发现, 肥胖小鼠WAT中FGFR1表达水平较对照组相比约下降50%, KLB约下降44%<sup>[9, 20]</sup>。FGF21受体和辅助因子表达的降低是肥胖诱导FGF21抵抗的重要机制, 已有研究指出脂肪组织特异性KLB过表达可增加肥胖小鼠FGF21的敏感性<sup>[74]</sup>。

慢性炎症与FGF21抵抗有关, 可能是影响KLB和FGFRs表达降低的因素之一。白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和介导炎症反应的微小核糖核酸34a(microRNA-34a, MiR-34a)会抑制KLB的表达, 减弱FGF21信号传导。IL-1 $\beta$ 会抑制小鼠肝脏中KLB的表达, 核转录因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和c-Jun氨基末端蛋白激酶1(c-Jun N-terminal protein kinase 1, JNK1)是其阻



碍 FGF21 信号传导的关键信号分子<sup>[75]</sup>。Diaz-Delfin 等<sup>[76]</sup>研究证实, TNF- $\alpha$  会抑制 3T3-L1 脂肪细胞中 KLB 的表达。他们还发现 JNK1 基因敲除会提高 WAT 中 KLB 和 FGFR1 的表达, 鉴于 TNF- $\alpha$  可诱导 JNK1 活性增强, 提示 TNF- $\alpha$ -JNK1 轴可能会阻碍 FGF21 信号传导。抑制 MiR-34a 的表达会增加脂肪组织中 FGFR1 和 KLB 受体数量, 从而降低肥胖大鼠的 FGF21 抵抗<sup>[77]</sup>。此外, 罗格列酮可以改善炎症所诱导的 KLB 表达下调, 并使血清 FGF21 浓度恢复到对照水平, 这可能与其激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators activate receptors- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) 信号通路从而加强 FGF21 在脂肪组织中的作用有关<sup>[76]</sup>。虽然目前已知炎症与 FGF21 抵抗有关, 但其具体诱导机制仍需进一步研究。

## 2.4 FGF21抵抗与代谢性疾病

肥胖及相关代谢性疾病常伴随着 FGF21 抵抗。研究人员先在肥胖状态下脂肪组织和肝脏中发现存在 FGF21 抵抗的现象。研究显示肥胖人群循环 FGF21 水平显著升高<sup>[78-79]</sup>, 且在动物实验中证实, 循环 FGF21 水平与肝脏脂质含量呈正相关, 而与肝脏中 KLB、FGFR2 和 FGFR4 的表达呈负相关<sup>[13]</sup>。Fisher 等<sup>[9]</sup>也已证实, 肥胖小鼠肝脏和脂肪组织对 FGF21 刺激反应性显著降低, KLB 与 FGFRs 表达也明显减少。随后的研究发现, 除了肝脏、脂肪组织外, 肥胖机体心脏和骨骼肌中也存在 FGF21 抵抗。Patel 等<sup>[14]</sup>发现肥胖时心脏中 KLB 表达有所减少, 推测是肥胖降低了心肌 FGF21 的敏感性。FGF21 对心肌具有明显的保护作用, 对肥胖大鼠进行 FGF21 干预后, 其心肌保护程度明显低于非肥胖对照组。该研究还指出, 肥胖会显著降低心肌中 FGF21 诱导的 ERK1/2、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的磷酸化水平。Jeon 等<sup>[80]</sup>发现肥胖小鼠骨骼肌中存在 FGF21 抵抗。与非肥胖对照组相比, 肥胖组小鼠比目鱼肌 FGF21 水平较高, KLB 表达较低。在 FGF21 干预 20 min 后, 肥胖组小鼠比目鱼肌中 FGFR、成纤维生长因子受体底物 2 $\alpha$  (fibroblast growth factor receptor substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ ) 和 ERK1/2 磷酸化水平较非肥胖对照组相比有所降低, 提示肥胖组小鼠比目鱼肌 FGF21 信号转导功能受损。此外, 肥胖相关代谢性疾病 T2DM 和 NAFLD 机体中也存在 FGF21 抵抗。研究者们发现, T2DM

患者骨骼肌 FGF21 水平显著高于正常组, 而 FGFR、ERK 磷酸化水平均低于正常组, 表明 T2DM 患者骨骼肌中存在 FGF21 抵抗<sup>[80]</sup>。Zhang 等<sup>[81]</sup>在动物和细胞实验中发现 NAFLD 伴随 FGF21 抵抗。较正常组小鼠相比, NAFLD 造模的肥胖小鼠血浆和肝脏 FGF21 水平显著升高, FGFR2、3 表达显著降低。游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 诱导的肝细胞中 FGF21 水平显著高于对照组, FGFR2、3 表达显著低于对照组。

FGF21 抵抗可能会增加患代谢性疾病的风险, 而改善 FGF21 抵抗有望成为防治肥胖及相关代谢疾病的新靶点。Yang 等<sup>[82]</sup>推测长期饮酒所引发的 FGF21 抵抗会增加患 T2DM 的风险。与生理盐水干预的对照组相比, 乙醇干预 2 周后的小鼠出现 FGF21 抵抗, 表现为血清和胰岛 FGF21 水平升高, 胰岛 FGFRs 和 KLB 水平降低。此外, 小鼠糖耐量降低, 胰岛素分泌能力减弱, 胰岛功能相关基因如胰岛素促进因子 1 (pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1)、GLUT-2 和 葡萄糖激酶 (glucokinase, GLK) 表达降低。随着乙醇干预时长的增加, 小鼠胰岛 FGF21 抵抗愈加显著, 胰岛功能愈加减弱, 提示胰岛中的 FGF21 抵抗减弱了 FGF21 调节糖脂代谢的功能, 加重了胰岛功能障碍, 增加了 T2DM 的发病风险。Samms 等<sup>[74]</sup>通过脂肪组织特异性 KLB 过表达发现 FGF21 敏感性的改善可以提高脂质代谢水平。他们的研究表明, 与 WT 肥胖小鼠相比, 脂肪组织 KLB 过表达的肥胖小鼠体重和脂质增加的程度明显降低, FFA 水平显著降低。罗格列酮可显著降低 T2DM 患者循环 FGF21 水平, 改善肥胖伴随的 FGF21 抵抗。这是罗格列酮降低糖化血红蛋白、空腹血糖值、空腹胰岛素水平, 改善糖耐量受损, 以及减少机体 FFA 水平, 减轻 T2DM 的重要机制<sup>[76, 83]</sup>。Zhang 等<sup>[81]</sup>研究发现, 绿茶提取物表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 可缓解 NAFLD 伴随的 FGF21 抵抗, 恢复 FGF21-AMPK 通路作用, 促进核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化作用, 减轻 NAFLD。

“FGF21 抵抗”强调在肥胖等病理条件下, 机体对 FGF21 反应性减弱, FGF21 调控糖脂代谢、维持机体稳态作用被削弱的现象, 其中涉及 FGF21 受体和辅助因子表达及相互间作用异常、FGF21 信号通路受阻、其他内分泌因子如胰岛素与 FGF21 的相互作用、炎症反应等一系列尚未阐明的复杂机

制。上述研究在探讨 FGF21 抵抗时往往存在以下问题。a. 诸多研究仅以机体 FGF21 水平增高, FGF21 受体和辅助因子表达降低来定义 FGF21 抵抗, 欠缺 FGF21 刺激后机体对 FGF21 反应性减弱的依据。b. 检测机体对 FGF21 反应性所采用的外源性 FGF21 刺激剂量多是药理剂量, 缺乏生理剂量 FGF21 作用的研究。c. FGF21 对机体的作用具有长期性, 但与之相关的研究大多是观察刺激即刻信号通路的活化状态, 缺乏对 FGF21 长期效应的观察。d. 多数研究仅检测 FGF21 受体和辅助因子的表达, 对 FGF21 与受体及辅助因子间的相互作用并未见深入探讨。

### 3 运动与FGF21的关系

如前所述, 运动可以通过调节机体糖脂代谢进而改善肥胖及相关代谢性疾病。FGF21 作为一种调节机体代谢的分泌型蛋白, 主要功能是参与调节能量稳态和糖脂代谢。因此, 探讨运动与 FGF21 的潜在关系对于研究运动改善肥胖及相关代谢性疾病具有重要意义。

#### 3.1 运动对机体FGF21水平的影响

研究普遍认为, 急性耐力运动会诱导机体 FGF21 水平增加<sup>[84-85]</sup>。急性耐力运动后小鼠血清、骨骼肌和肝脏 FGF21 水平均显著增加<sup>[86-87]</sup>。研究提示, 急性耐力运动所诱导的人体循环 FGF21 水平上调幅度可能与运动强度存在密切关系。相对于中等强度运动 (55%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ), 高强度运动 (75%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) 诱导 FGF21 升高的幅度更大<sup>[88]</sup>。此外, Campderros 等<sup>[89]</sup>对急性运动后 FGF21 水平的恢复时间做了更深入的研究。他们发现, 马拉松跑步者赛后血清 FGF21 水平的增高会在 48 h 恢复到基础水平。关于急性抗阻运动对 FGF21 影响的研究较为鲜见。据 Morville 等<sup>[84]</sup>的研究报道, 急性抗阻运动对循环 FGF21 水平并无显著影响。

目前关于长期运动对循环 FGF21 水平的影响各研究团队所报道的结果并不一致。Cuevas-Ramos 等<sup>[90]</sup>在人群研究中发现, 2 周有氧运动会增加久坐不动女性血清 FGF21 水平, Keihanian 等<sup>[91]</sup>的研究也表明 8 周耐力和抗阻运动均会使 T2DM 男性患者循环 FGF21 水平升高。但 Taniguchi 等<sup>[92]</sup>研究发现, 5 周耐力运动后老年男性血清 FGF21 水平显著降低, Shabkhiz 等<sup>[93]</sup>报道 12 周抗阻运动会使老年男性循环 FGF21 水平减少, Yang 等<sup>[94]</sup>研究也表明 12 周耐力与抗阻相结合的

运动模式会降低患有代谢综合征女性循环 FGF21 水平。动物研究中, Geng 等<sup>[19]</sup>发现 4 周运动干预后高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 小鼠循环 FGF21 水平显著降低, Gao 等<sup>[95]</sup>发现 8 周有氧运动可显著增加 HFD 大鼠血清 FGF21 水平, 本课题组研究则发现, HFD 小鼠在 12 周运动干预后循环中的 FGF21 水平无显著增加<sup>[20]</sup>。造成上述研究结果不一致的可能原因如下: 各研究所使用的人群和动物模型并不完全相同, 所选用的运动方式、运动干预时间并不一样, 运动后检测 FGF21 水平的时间也存在差异。针对上述分歧, 在新近发表的一篇系统性综述中, Porflitt-Rodríguez 等<sup>[96]</sup>分析了 2009 年至 2021 年运动对超重及肥胖人群 FGF21 影响的 43 篇人群和动物研究, 结果表明, 急性运动可提高循环 FGF21 水平, 而长期运动则会降低或不影响循环 FGF21 水平。

肝脏、骨骼肌、心肌和脂肪组织是 FGF21 重要的表达组织<sup>[97-100]</sup>。关于长期运动对肝脏 FGF21 表达影响的研究结果尚未定论。Geng 等<sup>[19]</sup>研究发现 4 周耐力运动后 HFD 小鼠肝脏 FGF21 mRNA 水平显著降低, Xiong 等<sup>[18]</sup>则报道 8 周中等强度耐力运动显著上调了 HFD 小鼠肝脏中 FGF21 的表达, 而 Gao 等<sup>[95]</sup>发现 8 周有氧运动对 HFD 大鼠肝脏 FGF21 表达无显著影响。现研究普遍认为长期运动可上调骨骼肌、心脏和脂肪组织 FGF21 表达。4 周大强度耐力运动显著提高正常饮食小鼠骨骼肌 FGF21 表达<sup>[101]</sup>, 8 周中等强度耐力运动可显著增加 HFD 大鼠和小鼠骨骼肌 FGF21 水平<sup>[18, 95]</sup>。Bo 等<sup>[16]</sup>和 Ma 等<sup>[17]</sup>研究显示, 5~6 周运动干预可以增加心肌梗死小鼠心脏 FGF21 表达。Xiong 等<sup>[18]</sup>研究表明, 8 周中等强度耐力运动显著上调了 HFD 小鼠棕色脂肪 (brown adipose tissue, BAT) 中 FGF21 的表达。本课题组研究也发现, HFD 小鼠在 12 周运动干预后 WAT 中 FGF21 的表达有所提高<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 运动上调FGFRs及KLB的表达改善FGF21抵抗

脂肪组织、肝脏、骨骼肌和心肌也是 FGF21 作用的主要靶组织。研究人员已在脂肪组织中证实了运动能够改善 FGF21 抵抗。运动可能通过上调 FGFRs 及 KLB 的表达来改善 FGF21 抵抗。Geng 等<sup>[19]</sup>发现, 4 周运动干预后的肥胖小鼠循环和肝脏中的 FGF21 水平显著降低, WAT 和 BAT 中 FGFR1 和 KLB 表达水平有所上升。他们还通过外



源性一次性 FGF21 刺激证实了运动可显著提高 FGF21 活化下游通路的能力,同时改善 FGF21 调控糖脂代谢的功能,表现为与非运动组肥胖小鼠相比,运动组肥胖小鼠脂肪组织中 Erk1/2 磷酸化水平和早期生长反应蛋白 1 (early growth response protein 1, Egr1) 的表达增加,空腹血糖、胰岛素、TG、FFAs 水平显著降低。为进一步研究运动改善肥胖状态下 FGF21 抵抗是否依赖其减重作用,研究人员对肥胖小鼠做了 3 d 的运动干预。3 d 运动干预后,与非运动组肥胖小鼠相比,运动组肥胖小鼠体重和脂肪含量无显著变化,WAT 和 BAT 中 FGFR1 和 KLB 的表达显著上调。给予小鼠 FGF21 注射,相较于非运动组肥胖小鼠,运动组肥胖小鼠血糖、胰岛素、TG、FFAs 水平显著降低。这证实了运动对肥胖小鼠 FGF21 敏感性的改善独立于体重的减轻。本课题组发现运动可改善高脂饮食诱导的 FGF21-脂联素轴受损。我们的研究表明,与 HFD 组小鼠相比,HFD 运动组小鼠循环中的 FGF21 水平无显著增加,但 WAT 中 KLB 和 FGFRs 的表达有所提高,循环和脂肪组织脂联素水平显著上升,血糖和胰岛素水平则显著降低,糖耐量受损和胰岛素抵抗得到了改善,这提示运动可能是通过增加脂肪组织 FGF21 敏感性,提高 FGF21 刺激脂联素分泌的能力,进而改善高脂饮食诱导的糖代谢紊乱。在进一步的研究中,我们通过外源性一次性 FGF21 刺激证实了运动可显著提高 FGF21 诱导脂联素分泌的能力。此外,我们在此研究中发现运动能减轻脂肪组织炎症反应,这可能是运动改善脂肪组织 FGF21 抵抗的重要原因<sup>[20]</sup>。

关于运动对肝脏和心脏 FGF21 抵抗影响的研究仍不多见。已发现与正常对照组相比,NAFLD 患者循环 FGF21 水平升高,但肝脏中 KLB 的表达有所减少<sup>[102]</sup>。8 周中等强度有氧运动显著降低循环中 FGF21 水平,增加 HFD 小鼠肝脏 KLB 表达,同时显著降低血脂含量,减轻肝脏脂肪变性炎症反应<sup>[18]</sup>,运动可能通过上调肝脏 KLB 表达,减轻肝脏 FGF21 抵抗,发挥改善肝脏脂质代谢与炎症反应的作用。最新研究表明,高脂喂养条件下,运动可显著降低 WT 小鼠循环 FGF21 水平,提高心脏 KLB 的表达,增强外源性一次性 FGF21 刺激诱导其下游经典基因如 *Egr1*、*c-fos* 基因、*GLUT-1* 表达的能力,减轻糖尿病所致的心功能障碍,减轻心肌线粒体损伤,提高线粒体酶活性<sup>[103]</sup>。

运动是否通过上调骨骼肌 FGFRs 及 KLB 的表

达进而改善 FGF21 抵抗目前尚不明确。有研究表明,尚未在骨骼肌中检测出 KLB 的表达<sup>[104-105]</sup>,运动可能只是通过诱导骨骼肌中 FGF21 的分泌,后经循环作用于靶器官进而发挥 FGF21 改善脂代谢的能力<sup>[95]</sup>。另有研究指出,HFD 小鼠在 8 周中等强度有氧运动后循环中的 FGF21 表达显著下降,骨骼肌中 FGF21 和 KLB 的表达显著增加,体重明显下降,脂肪细胞明显缩小<sup>[18]</sup>,提示可能是运动上调骨骼肌 KLB 的表达改善了 FGF21 抵抗。

在上述关于运动对 FGF21 抵抗作用的研究中,多使用外源性一次性 FGF21 刺激实验以证实运动具有增强机体对 FGF21 反应性的能力。内分泌因子 FGF21 对机体的作用具有长期性与持久性,然而,迄今为止运动对 FGF21 长期作用的影响尚不明确。此外,上述实验多使用药理剂量的 FGF21 (0.2~0.5 mg/kg) 进行刺激实验,而运动对生理剂量 FGF21 作用的影响亦不明确。在运动改善 FGF21 抵抗的机制探讨中,除提高辅助因子 KLB 与 FGF21 受体水平外,是否有其他机制参与运动减轻 FGF21 抵抗的作用也需进一步探讨。

### 3.3 FGF21 在运动减轻肥胖及相关代谢疾病中的作用

肥胖及相关慢性代谢性疾病普遍伴随糖脂代谢紊乱,FGF21 是运动的有效靶点,已有研究利用 FGF21 全身性敲除动物证实了 FGF21 在运动减轻肥胖、改善糖脂代谢紊乱中发挥的重要作用。在高脂饮食喂养的条件下,与 WT 小鼠相比,运动改善 FGF21 全身性敲除小鼠糖脂代谢的程度明显降低,表现为运动减轻糖耐量异常、改善胰岛素抵抗、降低循环 FFA、减少肝脏和骨骼肌异位脂质聚集、诱导脂肪组织分泌脂联素的能力均减弱<sup>[19, 106]</sup>。KLB 条件性敲除动物也为研究具体组织中 FGF21 信号通路在运动改善肥胖及相关慢性代谢性疾病中的作用提供了帮助。Geng 等<sup>[19]</sup>研究证实,较 WT 小鼠,运动减轻糖耐量异常、改善胰岛素抵抗、降低循环 FFA、减少肝脏和骨骼肌异位脂质聚集和诱导脂肪组织分泌脂联素的能力在脂肪组织 KLB 条件性敲除小鼠均明显减弱,证实了脂肪组织是运动通过 FGF21 改善糖脂代谢的重要靶点。此外,上述研究还证实了 FGF21 在运动减少脂肪组织 TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、IL-1 $\beta$  等炎症因子的分泌和降低循环炎症因子的含量中起重要作用<sup>[19]</sup>。

最近的研究表明,FGF21 在运动减轻糖尿病心

肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 方面也起着关键作用。Jin 等<sup>[103]</sup> 利用基因敲除鼠证实了运动可以激活 FGF21- 去乙酰化酶 3 (sirtuin3, SIRT3) 轴, 以加强肝脏和心肌间的“交流”, 进而保护线粒体完整性实现 DCM 的防治。研究显示, 高脂喂养条件下, 运动可显著降低 WT 小鼠循环 FGF21 水平, 提高心肌 KLB 的表达, 减轻糖尿病所致的心功能障碍, 减轻心肌线粒体损伤, 提高线粒体酶活性。然而运动对心肌的这些健康效应在 FGF21 基因敲除小鼠、肝细胞 FGF21 条件性敲除或心肌细胞 KLB 条件性敲除小鼠中却没有显著体现。随后的研究发现, FGF21 通过 AMPK/叉头框转录因子 (forkhead box, FOX) O3 信号轴诱导线粒体 SIRT3 的表达是运动防治 DCM 的关键介质。此外, 还有研究显示 FGF21 在运动防治心肌梗死中起重要作用。Ma 等<sup>[17]</sup>、Bo 等<sup>[16]</sup> 均发现运动可以增加心肌梗死小鼠心肌 FGF21 表达, 抑制转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor  $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) -Smad 蛋白 2/3-基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinases, MMP) 2/9 信号通路、激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /AKT 通路或抑制心磷脂转移酶 1

(lysocardiolipin acyltransferase-1, ALCAT1) 的高表达, 进而减轻心肌纤维化、氧化应激和细胞凋亡水平, 改善心肌梗死小鼠的心功能。

除脂肪组织和心肌外, 骨骼肌、肝脏、胰腺等器官组织也是 FGF21 作用的重要靶点 (表 1), 上述器官组织中 FGF21 信号通路在运动促进健康中扮演何种角色仍需进一步探讨。

4 结论与展望

综上所述, 肥胖是糖尿病、脂肪肝、心血管疾病等慢性代谢性疾病发生发展的重要风险因素。运动改善肥胖及相关代谢性疾病与其调控糖脂代谢的作用密不可分, 但其具体机制尚不完善。FGF21 作为一种分泌型蛋白, 在调控糖脂代谢和能量稳态方面发挥着重要的作用。已有研究证实, 肥胖时机体呈现一种 FGF21 抵抗状态, 表现为靶组织 FGF21 生理学效应减弱, 机体 FGF21 代偿性合成增加。长期运动不但可以增加骨骼肌、心肌和脂肪组织 FGF21 表达, 还可以增加靶组织 FGFRs 和 KLB 表达改善 FGF21 抵抗 (图 1)。对 FGF21 表达和作用的调控是运动改善肥胖及相关代谢性疾病的重要机制。

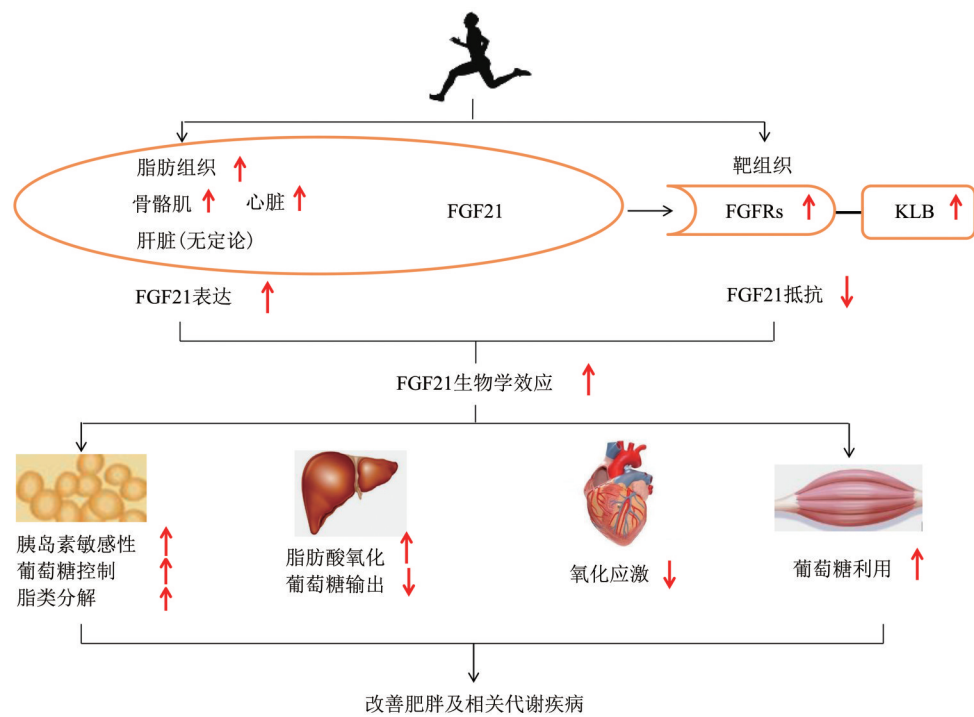


Fig. 1 Exercise regulates the expression of FGF21, FGFRs and KLB to improve metabolic diseases related to obesity  
图1 运动调控FGF21、FGFRs及KLB表达改善肥胖相关代谢性疾病

尽管已有大量关于运动与FGF21潜在关系的研究成果,但仍有诸多方面尚未得到充分阐明。首先,肝脏作为FGF21分泌的主要器官,长期运动对肝脏FGF21表达的影响却尚未定论。骨骼肌是介导运动健康效应的关键部位,也是FGF21作用的主要靶组织。运动是否通过上调骨骼肌FGF21受体及辅助因子的表达进而改善FGF21抵抗尚不明确,探讨运动、骨骼肌与FGF21抵抗三者的关系将是下一阶段的研究热点。此外,在运动对FGF21抵抗作用的研究中,实验大多观察药理剂量的FGF21在机体中的效应,缺乏运动对生理剂量FGF21作用的影响。除了观察FGF21对机体的急性作用外,还应探讨运动对FGF21长期作用的影响。值得关注的是,除了FGF21抵抗,肥胖及相关代谢性疾病患者还存在着胰岛素、瘦素等多种激素抵抗的现象。这些激素之间关系复杂,那么运动改善这些抵抗现象之间是否存在关联,是否存在共同的分子机制,值得进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*, 2014, **220**(2): T47-T59
- [2] Saltiel A R, Olefsky J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*, 2017, **127**(1): 1-4
- [3] Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, **15**(5): 288-298
- [4] Pedersen B K, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 2015, **25**(S3): 1-72
- [5] Gabriel B M, Zierath J R. The limits of exercise physiology: from performance to health. *Cell Metab*, 2017, **25**(5): 1000-1011
- [6] Sousa R a L, Improtia-Caria A C, Souza B S F. Exercise-linked irisin: consequences on mental and cardiovascular health in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(4): 2199
- [7] Peng J, Yin L, Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm Behav*, 2021, **133**: 105006
- [8] Lewis J E, Ebling F J P, Samms R J, *et al.* Going back to the biology of FGF21: new insights. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, **30**(8): 491-504
- [9] Fisher F M, Chui P C, Antonellis P J, *et al.* Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*, 2010, **59**(11): 2781-2789
- [10] Li G, Feng D, Qu X, *et al.* Role of adipokines FGF21, leptin and adiponectin in self-concept of youths with obesity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, **28**(8): 892-902
- [11] Kravchychyn A C P, Campos R, Ferreira Y a M, *et al.* Higher increase degree of FGF21 post long-term interdisciplinary weight loss therapy preserves the free fat mass and rest metabolic rate in adolescents with obesity. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, **64**(4): 479-482
- [12] Gomez-Ambrosi J, Gallego-Escuredo J M, Catalan V, *et al.* FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet- or surgically-induced weight loss. *Clin Nutr*, 2017, **36**(3): 861-868
- [13] Rusli F, Deelen J, Andriyani E, *et al.* Fibroblast growth factor 21 reflects liver fat accumulation and dysregulation of signalling pathways in the liver of C57BL/6J mice. *Sci Rep*, 2016, **6**: 30484
- [14] Patel V, Adya R, Chen J, *et al.* Novel insights into the cardio-protective effects of FGF21 in lean and obese rat hearts. *PLoS One*, 2014, **9**(2): e87102
- [15] Donnelly J E, Blair S N, Jakicic J M, *et al.* American college of sports medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2009, **41**(2): 459-471
- [16] Bo W, Ma Y, Xi Y, *et al.* The roles of FGF21 and ALCAT1 in aerobic exercise-induced cardioprotection of postmyocardial infarction mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 8996482
- [17] Ma Y, Kuang Y, Bo W, *et al.* Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF-beta1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(22): 12341
- [18] Xiong Y, Chen Y, Liu Y, *et al.* Moderate-intensity continuous training improves FGF21 and KLB expression in obese mice. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, **85**(8): 938-946
- [19] Geng L, Liao B, Jin L, *et al.* Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues. *Cell Rep*, 2019, **26**(10): 2738-2752.e2734
- [20] Yang W, Liu L, Wei Y, *et al.* Exercise ameliorates the FGF21-adiponectin axis impairment in diet-induced obese mice. *Endocr Connect*, 2019, **8**(5): 596-604
- [21] Magkos F, Hjorth M F, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, **16**(10): 545-555
- [22] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, *et al.* Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *J Hepatol*, 2017, **66**(1): 142-152
- [23] Pinckard K, Baskin K K, Stanford K I. Effects of exercise to improve cardiovascular health. *Front Cardiovasc Med*, 2019, **6**: 69
- [24] Fretts A M, Howard B V, Mcknight B, *et al.* Modest levels of physical activity are associated with a lower incidence of diabetes in a population with a high rate of obesity: the strong heart family study. *Diabetes Care*, 2012, **35**(8): 1743-1745
- [25] Laaksonen D E, Lindström J, Lakka T A, *et al.* Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes*, 2005, **54**(1): 158-165
- [26] Thyfault J P, Rector R S. Exercise combats hepatic steatosis: potential mechanisms and clinical implications. *Diabetes*, 2020, **69**(4): 517-524
- [27] Jakovljevic D G, Hallsworth K, Zalewski P, *et al.* Resistance



- exercise improves autonomic regulation at rest and haemodynamic response to exercise in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*, 2013, **125**(3): 143-149
- [28] Liu Y, Ye W, Chen Q, *et al.* Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, **16**(1): 140
- [29] Kessler H S, Sisson S B, Short K R. The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Med*, 2012, **42**(6): 489-509
- [30] De Feo P. Is high-intensity exercise better than moderate-intensity exercise for weight loss?. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, **23**(11): 1037-1042
- [31] Quindry J C, Franklin B A, Chapman M, *et al.* Benefits and risks of high-intensity interval training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2019, **123**(8): 1370-1377
- [32] Cartee G D. Mechanisms for greater insulin-stimulated glucose uptake in normal and insulin-resistant skeletal muscle after acute exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, **309**(12): E949-E959
- [33] Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, *et al.* Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, **14**(2): 256-270
- [34] Ryan B J, Schleh M W, Ahn C, *et al.* Moderate-intensity exercise and high-intensity interval training affect insulin sensitivity similarly in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, **105**(8): e2941-e2959
- [35] Gordon J W, Dolinsky V W, Mughal W, *et al.* Targeting skeletal muscle mitochondria to prevent type 2 diabetes in youth. *Biochem Cell Biol*, 2015, **93**(5): 452-465
- [36] Curran M, Drayson M T, Andrews R C, *et al.* The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic beta-cell: a review of the evidence. *Exp Physiol*, 2020, **105**(4): 579-589
- [37] Solomon T P, Malin S K, Karstoft K, *et al.* Pancreatic beta-cell function is a stronger predictor of changes in glycemic control after an aerobic exercise intervention than insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, **98**(10): 4176-4186
- [38] Yang D, Yang Y, Li Y, *et al.* Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus: from mechanism to orientation. *Ann Nutr Metab*, 2019, **74**(4): 313-321
- [39] Farzanegi P, Dana A, Ebrahimpour Z, *et al.* Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci*, 2019, **19**(7): 994-1003
- [40] Itoh N, Ohta H, Nakayama Y, *et al.* Roles of FGF signals in heart development, health, and disease. *Front Cell Dev Biol*, 2016, **4**: 110
- [41] Giacomini A, Grillo E, Rezzola S, *et al.* The FGF/FGFR system in the physiopathology of the prostate gland. *Physiol Rev*, 2021, **101**(2): 569-610
- [42] Fisher F M, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21. *Annu Rev Physiol*, 2016, **78**: 223-241
- [43] Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med*, 2019, **13**(5): 511-530
- [44] Akita S, Akino K, Imaizumi T, *et al.* Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing. *Wound Repair Regen*, 2008, **16**(5): 635-641
- [45] Katoh M. Therapeutics Targeting FGF signaling network in human diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, **37**(12): 1081-1096
- [46] Maddaluno L, Urwyler C, Werner S. Fibroblast growth factors: key players in regeneration and tissue repair. *Development*, 2017, **144**(22): 4047-4060
- [47] Wu X, Ge H, Lemon B, *et al.* Separating mitogenic and metabolic activities of fibroblast growth factor 19 (FGF19). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(32): 14158-14163
- [48] Tucker B, Li H, Long X, *et al.* Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2019, **101**: 153994
- [49] Geng L, Lam K S L, Xu A. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, **16**(11): 654-667
- [50] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, *et al.* Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1492**(1): 203-206
- [51] Adams A C, Cheng C C, Coskun T, *et al.* FGF21 requires  $\beta$ klotho to act *in vivo*. *PLoS One*, 2012, **7**(11): e49977
- [52] Berglund E D, Li C Y, Bina H A, *et al.* Fibroblast growth factor 21 controls glycemia *via* regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity. *Endocrinology*, 2009, **150**(9): 4084-4093
- [53] Fisher F M, Chui P C, Nasser I A, *et al.* Fibroblast growth factor 21 limits lipotoxicity by promoting hepatic fatty acid activation in mice on methionine and choline-deficient diets. *Gastroenterology*, 2014, **147**(5): 1073-1083.e1076
- [54] Kharitonov A, Shiyanova T L, Koester A, *et al.* FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*, 2005, **115**(6): 1627-1635
- [55] Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, *et al.* Endocrine regulation of the fasting response by PPAR $\alpha$ -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*, 2007, **5**(6): 415-425
- [56] Fisher F M, Kleiner S, Douris N, *et al.* FGF21 regulates PGC-1 $\alpha$  and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*, 2012, **26**(3): 271-281
- [57] Lee M S, Choi S E, Ha E S, *et al.* Fibroblast growth factor-21 protects human skeletal muscle myotubes from palmitate-induced insulin resistance by inhibiting stress kinase and NF- $\kappa$ B. *Metabolism*, 2012, **61**(8): 1142-1151
- [58] Mashili F L, Austin R L, Deshmukh A S, *et al.* Direct effects of FGF21 on glucose uptake in human skeletal muscle: implications for type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, **27**(3): 286-297
- [59] Planavila A, Redondo I, Hondares E, *et al.* Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*, 2013, **4**: 2019
- [60] Liu S Q, Roberts D, Kharitonov A, *et al.* Endocrine protection of ischemic myocardium by FGF21 from the liver and adipose tissue. *Sci Rep*, 2013, **3**: 2767
- [61] Wente W, Efanov A M, Brenner M, *et al.* Fibroblast growth factor-

- 21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways. *Diabetes*, 2006, **55**(9): 2470-2478
- [62] Johnson C L, Mehmood R, Laing S W, *et al.* Silencing of the Fibroblast growth factor 21 gene is an underlying cause of acinar cell injury in mice lacking MIST1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, **306**(8): E916-E928
- [63] Kim H W, Lee J E, Cha J J, *et al.* Fibroblast growth factor 21 improves insulin resistance and ameliorates renal injury in db/db mice. *Endocrinology*, 2013, **154**(9): 3366-3376
- [64] Chen Q, Ma J, Yang X, *et al.* SIRT1 mediates effects of FGF21 to ameliorate Cisplatin-induced acute kidney injury. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 241
- [65] Gavalda-Navarro A, Hondares E, Giralt M, *et al.* Fibroblast growth factor 21 in breast milk controls neonatal intestine function. *Sci Rep*, 2015, **5**: 13717
- [66] Wei W, Dutchak P A, Wang X, *et al.* Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, **109**(8): 3143-3148
- [67] Owen B M, Ding X, Morgan D A, *et al.* FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab*, 2014, **20**(4): 670-677
- [68] Douris N, Stevanovic D M, Fisher F M, *et al.* Central fibroblast growth factor 21 browns white fat *via* sympathetic action in male mice. *Endocrinology*, 2015, **156**(7): 2470-2481
- [69] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, *et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice. *Endocrinology*, 2008, **149**(12): 6018-6027
- [70] Li H, Wu G, Fang Q, *et al.* Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 272
- [71] Zheng Q, Martin R C, Shi X, *et al.* Lack of FGF21 promotes NASH-HCC transition *via* hepatocyte-TLR4-IL-17A signaling. *Theranostics*, 2020, **10**(22): 9923-9936
- [72] Gong Q, Hu Z, Zhang F, *et al.* Fibroblast growth factor 21 improves hepatic insulin sensitivity by inhibiting mammalian target of rapamycin complex 1 in mice. *Hepatology*, 2016, **64**(2): 425-438
- [73] Lin Z, Tian H, Lam K S, *et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice. *Cell Metab*, 2013, **17**(5): 779-789
- [74] Samms R J, Cheng C C, Kharitonov A, *et al.* Overexpression of beta-klotho in adipose tissue sensitizes male mice to endogenous FGF21 and provides protection from diet-induced obesity. *Endocrinology*, 2016, **157**(4): 1467-1480
- [75] Zhao Y, Meng C, Wang Y, *et al.* IL-1beta inhibits beta-klotho expression and FGF19 signaling in hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, **310**(4): E289-E300
- [76] Diaz-Delfin J, Hondares E, Iglesias R, *et al.* TNF-alpha represses beta-klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: involvement of JNK1 in the FGF21 pathway. *Endocrinology*, 2012, **153**(9): 4238-4245
- [77] Kartinah N T, Komara N, Novianti N D, *et al.* Potential of Hibiscus sabdariffa Linn in managing FGF21 resistance in diet-induced-obesity rats *via* miR-34a regulation. *Vet Med Sci*, 2022, **8**(1): 309-317
- [78] Yan H, Xia M, Chang X, *et al.* Circulating fibroblast growth factor 21 levels are closely associated with hepatic fat content: a cross-sectional study. *PLoS One*, 2011, **6**(9): e24895
- [79] Guo C, Zhao L, Li Y, *et al.* Relationship between FGF21 and drug or nondrug therapy of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(1): 55-67
- [80] Jeon J Y, Choi S E, Ha E S, *et al.* Association between insulin resistance and impairment of FGF21 signal transduction in skeletal muscles. *Endocrine*, 2016, **53**(1): 97-106
- [81] Zhang Y, Yin R, Lang J, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate ameliorates hepatic damages by relieve FGF21 resistance and promotion of FGF21-AMPK pathway in mice fed a high fat diet. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, **14**(1): 53
- [82] Yang B C, Wu S Y, Leung P S. Alcohol ingestion induces pancreatic islet dysfunction and apoptosis *via* mediation of FGF21 resistance. *Ann Transl Med*, 2020, **8**(6): 310
- [83] Li K, Li L, Yang M, *et al.* Effects of rosiglitazone on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 2009, **161**(3): 391-395
- [84] Morville T, Sahl R E, Trammell S A, *et al.* Divergent effects of resistance and endurance exercise on plasma bile acids, FGF19, and FGF21 in humans. *JCI Insight*, 2018, **3**(15): e122737
- [85] Domin R, Dadej D, Pytko M, *et al.* Effect of various exercise regimens on selected exercise-induced cytokines in healthy people. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**(3): 1261
- [86] Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, *et al.* Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. *Physiol Rep*, 2016, **4**(12): e12828
- [87] Kim K H, Kim S H, Min Y K, *et al.* Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e63517
- [88] Willis S A, Sargeant J A, Thackray A E, *et al.* Effect of exercise intensity on circulating hepatokine concentrations in healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, **44**(10): 1065-1072
- [89] Campderros L, Sanchez-Infantes D, Villarroya J, *et al.* Altered GDF15 and FGF21 levels in response to strenuous exercise: a study in marathon runners. *Front Physiol*, 2020, **11**: 550102
- [90] Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdes P, Meza-Arana C E, *et al.* Exercise increases serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels. *PLoS One*, 2012, **7**(5): e38022
- [91] Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. Effects of aerobic versus resistance training on serum fetuin-A, fetuin-B, and fibroblast growth factor-21 levels in male diabetic patients. *Physiol Int*, 2019, **106**(1): 70-80
- [92] Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, *et al.* Endurance exercise reduces hepatic fat content and serum fibroblast growth factor 21 levels in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, **101**(1): 191-198

- [93] Shabkhiz F, Khalafi M, Rosenkranz S, *et al.* Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled clinical trial. *Eur J Sport Sci*, 2021, **21**(4): 636-645
- [94] Yang S J, Hong H C, Choi H Y, *et al.* Effects of a three-month combined exercise programme on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, **75**(4): 464-469
- [95] Gao Y, Zhang W, Zeng L Q, *et al.* Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol*, 2020, **36**: 101635
- [96] Porfili-Rodríguez M, Guzmán-Arriagada V, Sandoval-Valderrama R, *et al.* Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity. A systematic review. *Metabolism*, 2022, **129**: 155137
- [97] Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, *et al.* Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1492**(1): 203-206
- [98] Izumiya Y, Bina H A, Ouchi N, *et al.* FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett*, 2008, **582**(27): 3805-3810
- [99] Planavila A, Redondo-Angulo I, Villarroya F. FGF21 and cardiac pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, **6**: 133
- [100] Muise E S, Azzolina B, Kuo D W, *et al.* Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. *Mol Pharmacol*, 2008, **74**(2): 403-412
- [101] Tanimura R, Kobayashi L, Shirai T, *et al.* Effects of exercise intensity on white adipose tissue browning and its regulatory signals in mice. *Physiol Rep*, 2022, **10**(5): e15205
- [102] Dongiovanni P, Crudele A, Panera N, *et al.* Beta-klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD. *J Hepatol*, 2020, **72**(3): 411-419
- [103] Jin L, Geng L, Ying L, *et al.* FGF21-Sirtuin 3 axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity. *Circulation*, 2022, **146**(20): 1537-1557
- [104] Kruse R, Vienberg S G, Vind B F, *et al.* Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2017, **60**(10): 2042-2051
- [105] Ost M, Coleman V, Kasch J, *et al.* Regulation of myokine expression: role of exercise and cellular stress. *Free Radic Biol Med*, 2016, **98**: 78-89
- [106] Loyd C, Magrisso I J, Haas M, *et al.* Fibroblast growth factor 21 is required for beneficial effects of exercise during chronic high-fat feeding. *J Appl Physiol* (1985), 2016, **121**(3): 687-698

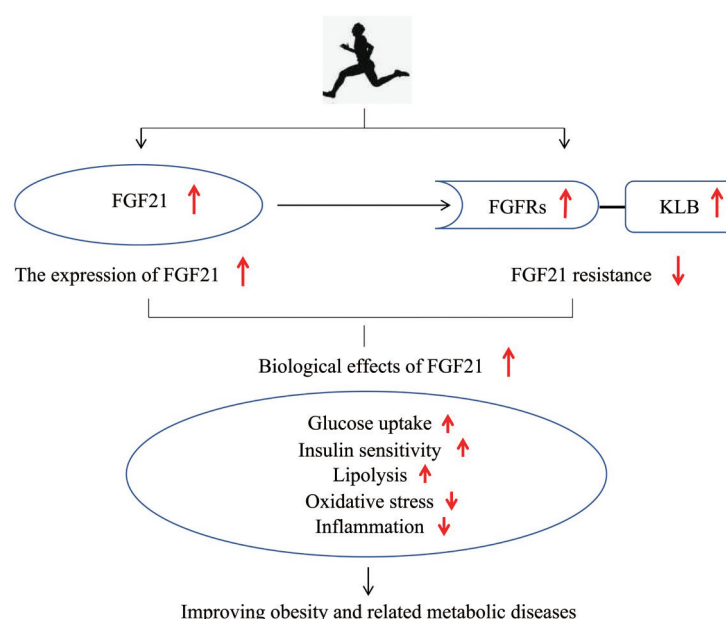


## The Role of Exercise-regulated FGF21 in Improving Obesity-related Metabolic Diseases\*

YANG Jia-Pei, YANG Gui-Rong, QIN Lian, WANG Xin-Zhuang, ZHU Guang-Ming,  
LI Liang-Ming\*\*, YANG Wen-Qi\*\*

(Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Obesity is an important risk factor for the development and progression of chronic metabolic diseases such as diabetes, fatty liver and cardiovascular diseases. Endocrine factor fibroblast growth factor 21 (FGF21), which has multiple beneficial effects on energy homeostasis and glucose and lipid metabolism, serves as a promising therapeutic target for obesity and related metabolic diseases. FGF21 relies on high-affinity interaction with  $\beta$ -klotho (KLB) for recruitment and localization to the cell surface, where it engages FGF receptors (FGFRs). Obesity has been demonstrated as a FGF21 resistant state, in which circulating FGF21 levels are elevated while its downstream signaling and action are impaired. This may be caused by the decreased expression of KLB and FGFRs. Improving FGF21 resistance emerges as a new therapeutic strategy for obesity and its associated diseases. Exercise has long been considered as a cornerstone for the prevention and treatment of obesity and its related

\* This work was supported by a grant from the Education Department of Guangdong Province, the Key Areas of Special Projects (Biomedical and Health) of Colleges and Universities in Guangdong Province (2021ZDZX2054).

\*\* Corresponding author.

LI Liang-Ming. Tel: 86-20-38024413, E-mail: liangming12j@126.com

YANG Wen-Qi. Tel: 86-13434262096, E-mail: shuixianyuhuai@126.com

Received: July 19, 2022 Accepted: November 19, 2022

metabolic diseases. Evidence is mounting that FGF21 plays an important role in exercise-mediated health promotion. Exercise not only increases the expression of FGF21 in adipose tissue, skeletal muscle and heart, but also stimulates the expression of FGFRs and KLB to sensitize the effect of FGF21 and improve FGF21 resistance in target tissues such as adipose tissue. Knockout experiments confirmed FGF21 as a key mediator of exercise-induced improvements in obesity and related metabolic diseases. There are many issues that need further study. Circulating FGF21 is mainly derived from the liver. However, uncertainty about the long-term effects of exercise on liver FGF21 expression still remains. In most research, a single pharmacological dose of FGF21 was used to determine FGF21 sensitivity. Whether exercise improves the physiological effects and the long-term effects of FGF21 also needs further investigation. Clariying these issues has important implications for our understanding of how exercise ameliorates obesity and its related metabolic diseases through FGF21 signaling.

**Key words** exercise, FGF21, obesity, metabolic diseases

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0333