DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20251217.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1089.R.20251217.1102.002

FGF21通过多靶点调控改善MASLD的机制与进展

谭传菲[1,2],李晨曦[1,3],张其敏[1,2],覃柳广[1,3],曹春雨[1,3]✉,黄晓飞[1,2,4]✉
(1.三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室,湖北 宜昌,443002;2.三峡大学健康医学院,湖北 宜昌,443002;3.三峡大学基础医学院,湖北 宜昌,443002;4.三峡大学附属仁和医院,湖北 宜昌,443001;)

[摘要]代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease,MASLD)全球患病率持续增加,亟需针对其代谢失调核心病理机制的有效疗法。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21,FGF21)作为一种重要的代谢调节激素,通过成纤维细胞生长因子受体1c(fibroblast growth factor receptor 1c,FGFR1c)-β-klotho复合物介导跨器官代谢稳态。尽管FGF21多靶点干预机制为MASLD治疗提供了新策略,但其临床应用仍面临半衰期短、非经典核因子-κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)通路机制不明以及个体化治疗方案缺失等挑战。本文系统综述了FGF21治疗MASLD的分子网络,涵盖其调控肝脏脂质代谢的核心作用、抗炎抗纤维化效应、改善全身胰岛素敏感性及能量代谢的功能,并深入探讨其中枢调控机制,旨在全面揭示其多靶点治疗潜力。本文为克服当前药代动力学缺陷与机制认知不足等临床转化瓶颈指明了方向,为未来研究提供了理论基础,并将推动肝靶向递药系统及与胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)激动剂等联合疗法的发展。

[关键词]代谢功能障碍相关脂肪性肝病;成纤维细胞生长因子21;代谢稳态;信号传导;胰岛素抵抗;肝纤维化
[中图分类号]R575.5 [文献标志码]A [文章编号]2097-5953(2026)20-1591-10

Mechanisms of FGF21 action and its impact on MASLD progression through multi-target modulation

TAN Chuanfei[1,2], LI Chenxi[1,3], ZHANG Qimin[1,2], QIN Liuguang[1,3], CAO Chunyu[1,3]✉, HUANG Xiaofei[1,2,4]✉
(1. *The Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Hubei Province, China Three Gorges University, Yichang* 443002, *China*; 2. *College of Medical and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang* 443002, *China*; 3. *College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang* 443002, *China*; 4. *Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang* 443001, *China*)

[*Foundation Project*]: *The Guiding Funds of Central Government for Supporting the Development of the Local Science and Technology* (2024*BSB*012)

[*Author*]: *TAN Chuanfei, E-mail*: 2763548300@*qq.com*; *LI Chenxi, E-mail*: 841862453@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *HUANG Xiaofei, Ph.D., Professor, E-mail*: *hxiaofei@ctgu.edu.cn*; *CAO Chunyu, Ph.D., Professor, E-mail*: *caocy@ctgu.edu.cn*.

Received: 2025-08-28 *Revised*: 2025-12-03 *JHMU*, 2026;32(20):1591-1600

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] The global prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) continues to rise, underscoring an urgent need for effective therapeutic interventions that target its core pathological mechanism— systemic metabolic dysregulation. Fibroblast growth factor 21 (FGF21), a key metabolic hormone, plays an essential role in mediating multi-organ metabolic homeostasis through its action on the FGFR1c-β-klotho coreceptor complex. Although the multi-target intervention mechanism of FGF21 offers a promising new strategy for MASLD treatment, its clinical application faces several challenges, including a short half-life, insufficient understanding of non-canonical nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathways, and the

[基金项目]中央引导地方科技发展专项(2024BSB012)
[作者简介]谭传菲,E-mail:2763548300@qq.com;李晨曦,E-mail:841862453@qq.com
[通讯作者]黄晓飞,博士,教授,E-mail:hxiaofei@ctgu.edu.cn;曹春雨,博士,教授,E-mail:caocy@ctgu.edu.cn
[收稿日期]2025-08-28 [修回日期]2025-12-03 网络出版时间:2025-12-17 17:54:07

absence of individualized treatment regimens. This review systematically summarizes the molecular network through which FGF21 exerts therapeutic effects in MASLD. It covers its central role in regulating hepatic lipid metabolism, its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects, and its ability to improve systemic insulin sensitivity and energy metabolism. Furthermore, the article provides an in-depth exploration of FGF21's central regulatory mechanisms, aiming to fully elucidate its multi-target therapeutic potential. In addition, this work outlines pathways to overcome current bottlenecks in clinical translation such as pharmacokinetic limitations and gaps in mechanistic understanding and establishes a theoretical foundation for future research. It also highlights the importance of advancing liver-targeted drug delivery systems and combination therapies with other agents, such as glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists.

[Key words] Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; Fibroblast growth factor 21; Metabolic homeostasis; Signal transduction; Insulin resistance; Liver fibrosis

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)已取代非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD),其核心转变是诊断模式的革新:从基于排除其他肝病的“排除性”模式,转为基于确认心血管代谢风险因素的“纳入性”模式,从而突显了代谢失调的核心地位[1,2]。伴随全球肥胖流行,MASLD患病率高达38%,且持续攀升,其向代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的进展构成了严峻的公共卫生挑战,然而,直接靶向其代谢病理核心且获批用于MASLD的特效药物仍然有限[3,4]。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)作为一种主要由肝脏分泌的激素,通过成纤维细胞生长因子受体1c(fibroblast growth factor receptor 1c, FGFR1c)-β-klotho复合物介导,在调节糖脂代谢、改善胰岛素敏感性及抑制炎症方面展现出治疗MASLD的巨大潜力[5,6]。

然而,FGF21的临床转化仍面临双重挑战。在机制上,其多靶点作用网络缺乏系统整合,且对非经典核因子-κB(nuclear factor kappa B ,NF-κB)等关键通路的作用机制尚未阐明;在应用上,则受限于药代动力学缺陷,例如半衰期短与个体化治疗策略的缺失。

相较于近期发表的系统性罗列FGF21在代谢、炎症、纤维化等方面作用的综述[7],本综述的创新性在于首次构建了一个整合“肝-脑轴”中枢调控的多器官互作框架,并在此基础上批判性剖析其临床转化面临的关键障碍,并为未来研究方向长效制剂开发以及联合疗法提供理论依据。本文为FGF21靶向策略的深化研究与临床应用奠定坚实基础。

1 FGF21调控脂质代谢的机制

1.1 抑制肝脏脂质合成

FGF21经由FGFR1c-β-klotho复合物介导的信号通路,通过以下多重途径直接抑制肝脏脂质合成(图1):(1)通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),磷酸化并抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-coA carboxylase, ACC)的活性,促进脂肪酸氧化;(2)下调核心转录因子固醇调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)的转录活性与核转位,进而减少ACC、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)等脂质合成关键酶的表达;(3)激活过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARα),通过促进脂肪酸β氧化间接减少可用于合成的脂质底物。

AMPK是细胞能量稳态的核心调节因子,可被其重要上游激酶肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)通过磷酸化Thr172位点激活,激活后的AMPK磷酸化并抑制脂肪酸合成的关键酶ACC。同时,AMPK通过下调SREBP-1c的活性,减少ACC和FASN的基因表达,形成对脂肪酸从头合成的多重调控[8,9]。研究显示,FGF21作为能量代谢的重要调控因子,通过FGFR1/β-klotho受体复合物激活LKB1-AMPK信号轴,从而干预脂质代谢紊乱[10]。在游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)诱导的人肝癌细胞(human hepatocellular carcinoma cell line, HepG2)模型中,FFA显著抑制AMPK磷酸化水平,而外源性FGF21可逆转这一抑制作用,从而缓解脂质堆积;当使用AMPK抑制剂时,FGF21的降脂效应被完全阻断,因此AMPK在FGF21改善脂质堆积的过程中起重要作用[11]。综上所述,FGF21通过激活LKB1依赖的AMPK信号通路,靶向抑制SREBP-1c、ACC及FASN等关键分子,从基因表达和酶活性等方面抑制脂质合成,并促进脂肪酸氧化等分解过程,从而有效改善肝脏脂肪变性及脂毒性损伤。

从头脂肪生成(de novo Lipogenesis, DNL)是指肝脏中脂质合成的这一过程,其活性异常升高会

直接导致脂肪酸过度积累，加剧脂肪肝等代谢性疾病的发生[12]。转录因子碳水化合物反应元件结合蛋白（carbohydrate response element-binding protein，ChREBP）能够调控DNL进程。ChREBP通过上调参与脂肪生成的基因表达完成对DNL的调控，还与SREBP-1c协同作用共同促进脂质合成。因此，靶向抑制ChREBP/SREBP-1c轴减少脂肪酸的合成，从而阻断病理性脂质蓄积[13]。值得注意的是，在生理状态下，ChREBP能够通过诱导FGF21表达参与代谢稳态的维持。例如，在ChREBP缺陷小鼠中恢复其表达后，肝脏FGF21基因水平显著升高，提示ChREBP对FGF21的正向调控作用[14]。然而在病理条件下，ChREBP的过度激活会打破代谢平衡，过表达FGF21能够抑制ChREBP对脂质合成关键酶基因表达的调节，从而改善糖脂代谢[15]。因此，增强FGF21对ChREBP的抑制作用，有望在抑制病理性脂质蓄积的同时，保留其生理性代谢功能。

SREBP-1c是调控肝脏脂肪酸合成的核心转录因子，通过激活ACC、FASN等基因的表达，驱动三酰甘油（triglyceride，TG）和磷脂的合成，在脂质代谢稳态中起关键作用[16, 17]。研究发现，FGF21可通过多途径抑制SREBP-1c的活性。在HepG2细胞中，过表达FGF21不仅降低SREBP-1c的蛋白表达水平，还阻断其前体蛋白的加工及核转位，从而抑制脂质合成相关基因的转录激活[18]。实验显示，过表达SREBP-1c显著上调ACC及FASN蛋白水平，导致TG过度蓄积，进一步验证其作为脂质合成关键调控节点的地位[19]。上调小鼠肝脏中FGF21水平，可以选择性抑制SREBP-1c介导的脂质生成，改善肝脂毒性[20]。综上，FGF21通过直接抑制SREBP-1c的表达与功能，或间接激活AMPK等信号通路，靶向抑制脂质合成关键酶的转录，从而减少肝脏脂质沉积并缓解代谢应激。

1.2 促进脂质清除：激活脂肪酸氧化与脂解

PPARα是调控脂代谢的关键转录因子[22]。作为肝脏代谢的核心调控者，PPARα通过促进线粒体和过氧化物酶体中脂肪酸β氧化关键酶[如肉碱棕榈酰转移酶1（carnitine palmitoyltransferase 1，CPT1），肉碱棕榈酰转移酶2（carnitine palmitoyltransferase 2，CPT2）和酰基辅酶A氧化酶1（acyl-CoA oxidase 1，ACOX1）]的表达，加强脂肪酸分解，同时抑制脂质合成并促进脂质转运[23]。例如，禁食时胰高血糖素依赖PPARα激活脂肪酸氧化并促进TG代谢，而缺乏PPARα的模型中这一功能完全消失[24]。值得注意的是，FGF21是一种受PPARα调控的肝激素，其降血脂作用严格依赖PPARα通路。研究表明，在响应禁食、饥饿或生酮饮食时，FGF21分泌增加，能显著减少野生型小鼠的肝脏脂质蓄积，并刺激脂肪分解、促进肝脏脂肪酸氧化和生酮；然而，这些效应在PPARα缺陷小鼠中完全消失[25, 26]。相反，若PPARα活性受到抑制，则脂肪酸氧化能力下降且脂质合成增加，最终导致肝脏脂肪堆积[27]。

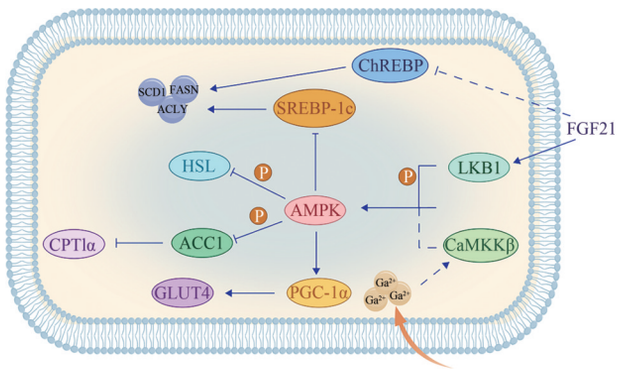

图1 FGF21通过LKB1和CaMKKβ（Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase Beta）致AMPK磷酸化模型。该模型创建自BioGDP.com[21]

Fig 1 FGF21-induced AMPK phosphorylation via LKB1 and CaMKKβ (Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase Beta) signaling pathway. This model was created by BioGDP.com[21]

此外，FGF21作为PPARα的下游效应因子，也介导了其对外周脂质利用的调控，具体机制之一是通过诱导脂蛋白脂肪酶（lipoprotein Lipase，LPL）的表达来实现的。LPL是血管内皮表面的一种细胞外酶，通过水解乳糜微粒（chylomicron，CM）和极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，VLDL）中的TG，将其转化为游离脂肪酸和甘油，供外周组织氧化供能或储存[28, 29]。FGF21能够通过诱导LPL表达，提升TG的水解速率，从而促进外周组织对脂肪酸的摄取和利用[30]。由此可见，FGF21通过PPARα依赖性方式调控LPL，这一通路的重要性使其成为缓解由LPL功能障碍所致脂代谢紊乱的潜在治疗靶点。

1.3 调控脂质转运与分泌

FGF21对肝脏脂质代谢的调控涉及多条关键通路。一方面，FGF21通过上调微粒体TG转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTTP）和载脂蛋白B（apolipoprotein B，ApoB）的肝脏表达，显著促进VLDL的合成与分泌。值得注意的

是，该作用主要体现在提升VLDL颗粒的生成速率，而非增加单个颗粒的脂质含量[31]。另一方面，FGF21通过抑制真核翻译起始因子2α（eukaryotic translation initiation factor 2α，eIF2α）-激活转录因子4（activating transcription factor 4，ATF4）信号通路，下调肝脏极低密度脂蛋白受体（very low density lipoprotein receptor，VLDLR）的表达，从而减少肝脏对循环脂质的摄取，阻断由此介导的肝脂肪变性[32]。另外，血浆FGF21水平与餐后大颗粒VLDL及其残余物浓度呈正相关，提示富含TG的脂蛋白（triglyceride-rich lipoproteins，TRL）代谢产物可能反馈调节FGF21分泌[33]。综上所述，FGF21通过促进VLDL合成与分泌、经由VLDLR抑制肝脏脂质摄取以及增强外周脂质清除等多重途径，共同调控肝脏脂质稳态。这些作用机制揭示了FGF21在调控肝脏脂质稳态中的关键作用，奠定了其作为MASLD治疗靶点的潜力。当然，其完整的调控网络仍有待进一步阐明以优化靶向策略。

2 FGF21抗炎与抗氧化应激机制

2.1 抑制NF-κB介导的炎症反应

FGF21能够通过靶向经典NF-κB通路发挥抗炎作用，抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的RELA（编码p65蛋白）基因转录及其蛋白产物的磷酸化，从而降低肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-6等促炎因子的转录表达与蛋白分泌[34]。FGF21在脂肪细胞中可抑制胰岛素抵抗状态下NF-κB核转位，改善糖尿病相关炎症[35]；在骨骼肌中则通过抑制棕榈酸酯-Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）介导的NF-κB活化缓解胰岛素抵抗[36]。更深入的研究表明，FGF21与NF-κB双向调控，LPS等炎症刺激通过NF-κB下游效应因子TNF-α抑制FGF21转录，而FGF21过表达又能反馈性抑制NF-κB磷酸化，形成负反馈调节回路[34]。此外，研究还发现，白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）可通过协同激活NF-κB与c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）/c-Jun-激活蛋白1（activator protein 1，AP-1）复合物来增强FGF21的启动子活性，而由此诱导产生的FGF21，又能反馈性地拮抗IL-1β等炎症因子对肝细胞造成的增殖阻滞作用[37]。上述发现主要揭示了FGF21作为NF-κB经典通路网络关键调节者的多重角色。未来研究的一个重要方向是阐明FGF21是否以及如何调控NF-κB非经典通路（如RelB/p52二聚体的活化），这将更全面地揭示其抗炎机制。

2.2 激活Nrf2抗氧化通路

FGF21通过激活核因子红细胞2相关因子2（nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2，Nrf2）通路调控肝脏抗氧化与脂代谢稳态。Nrf2作为关键转录因子，通过结合抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）/亲电反应元件（electrophile response element，EpRE）序列调控抗氧化基因表达，从而应对氧化应激和炎症损伤[38]。研究表明，Nrf2缺乏一方面导致SREBP-1c激活增强，促进脂肪生成；另一方面通过削弱溶酶体相关膜蛋白1（lysosomal - associated membrane protein 1，LAMP1）的表达进而损害自噬流，共同加剧脂质沉积，揭示Nrf2在脂代谢中的重要作用[39]。FGF21通过多种途径激活该通路，例如对乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）诱导的肝毒性中，FGF21通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator - activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）/Nrf2轴提升抗氧化能力[40]；而在肥胖模型中，白脂素（asprosin，ASP）经环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）-FGF21-Nrf2途径抑制脂肪生成，且有氧运动可通过恢复该通路减轻肝脏脂堆积[41]。诸多证据表明，Nrf2的激活是FGF21发挥代谢保护作用的核心环节。例如在嘌呤霉素敏感性氨肽酶（puromycin sensitive aminopeptidase，PSA）模型中，Nrf2的敲除会完全消除FGF21对关键抗氧化基因[如血红素加氧酶-1，（Heme Oxygenase 1，HO-1）]的诱导作用，同时也消除了对脂肪酸β氧化核心调控因子（如PGC-1α）的上调。同时，Nrf2缺失也逆转了FGF21对活性氧（reactive oxygen species，ROS）清除的促进作用、对线粒体功能的增强以及脂滴积累的抑制作用[42]。这些发现系统阐释了FGF21-Nrf2轴通过整合抗氧化应答与脂代谢重编程维持肝脏稳态的分子基础。

3 FGF21抗肝纤维化机制

3.1 抑制TGF-β/Smad信号通路

FGF21能够通过调控转化生长因子-β（transforming growth factor-beta，TGF-β）/Smad（mothers against decapentaplegic homolog）通路改善纤维化。TGF-β作为多功能细胞因子，包含TGF-β1、TGF-β2和TGF-β3三种亚型，其中TGF-β1是纤维化研究的关键靶点[43]；TGF-β1通常以潜伏形式储存于细胞外基质，需经激活后才能与受体结合，通过诱导上皮-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）等机制，在多器官纤维化进程中发

挥核心驱动作用[44, 45]。实验表明，在肾脏纤维化模型中，FGF21不仅能抑制TGF-β诱导的Smad3磷酸化，还可显著降低纤维化标志物的表达，表明其通过阻断TGF-β/Smad3通路发挥治疗作用[46]。此外，在糖尿病肾病模型中，FGF21通过激活蛋白激酶B（protein kinase B，AKT），抑制p53活性并减少TGF-β诱导的Smad2/3核转位，从而减轻上皮-间充质转化及肾纤维化[47]。在肝纤维化模型中，FGF21可通过抑制TGF-β表达、Smad2/3磷酸化及NF-κB核转位，抑制肝星状细胞活化并减轻肝纤维化[48]。

3.2 抑制肝星状细胞活化

FGF21还可以通过抑制肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）活化来改善肝纤维化。HSC的活化是肝纤维化进程的核心环节。活化的HSC转化为肌成纤维细胞，通过分泌大量细胞因子，并与肝细胞、炎症细胞等相互作用，共同构成一个复杂的病理调控网络，驱动细胞外基质（extracellular matrix，ECM）过度沉积，破坏正常肝组织结构，最终导致肝硬化。研究表明，FGF21能直接抑制HSC活化。具体而言，它一方面通过阻断TGF-β1信号传导，有效减少胶原等ECM成分的合成；另一方面，直接抑制ECM的病理性沉积。同时，FGF21通过下调肝内及全身水平的IL-6、IL-1β、TNF-α等促炎因子，减轻炎症反应，从而间接抑制HSC的活化与增殖[49, 50]。

4 FGF21改善系统性胰岛素敏感性的机制

4.1 增强肝脏胰岛素信号

FGF21通过减轻脂毒性和炎症等机制，改善肝脏胰岛素敏感性，表现为胰岛素介导的磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/AKT通路激活增强并改善糖代谢稳态（图2）。具体而言，FGF21通过上调胰岛素受体底物1（insulin receptor substrate 1，IRS-1）/PI3K/AKT信号通路显著提高胰岛素敏感性，促进肝细胞对葡萄糖的摄取及糖原合成[51]。值得注意的是，PI3K/AKT通路的完整性对胰岛素功能至关重要。FGF21表达抑制可损害该通路活性，进而引发糖代谢紊乱，表现为肝糖摄取减少和糖原生成下降[51]。而在选择性胰岛素抵抗模型中，PI3K/AKT部分功能障碍虽保留脂肪生成能力，却丧失抑制糖异生的功能[52]。这些发现系统揭示了FGF21/PI3K/AKT轴通过多靶点协调，如抑制糖异生、促进糖原合成与糖酵解实现血糖调控的分子基础，为代谢性疾病治疗提供新策略。

FGF21通过保护IRS-1完整性及功能来恢复胰岛素信号转导。IRS-1作为胰岛素信号的核心衔接蛋白，其酪氨酸磷酸化水平直接决定PI3K/AKT通路的激活效率。例如，在肥胖模型中，JNK的激活可以直接抑制IRS-1及胰岛素受体底物2（insulin receptor substrate 2，IRS-2）的磷酸化，从而导致胰岛素抵抗[53]。实验证实，FGF21干预显著上调肥胖小鼠肝脏IRS-1酪氨酸及Akt丝氨酸磷酸化的水平，重建受损的胰岛素信号通路，从而改善肝脏胰岛素敏感性[54]。从机制上看，FGF21不仅能通过上调IRS-1表达来增强脂肪细胞[如通过葡萄糖转运蛋白1（glucose transporter type 1，GLUT-1）介导]的葡萄糖转运能力，同时降低胞内TG[55]，并拮抗JNK等应激激酶对IRS-1的负向调控。IRS-1的生理重要性在基因敲除模型中得以凸显，IRS-1缺失虽触发IRS-2代偿性激活，但仍不足以维持PI3K下游信号传导，最终导致胰岛素抵抗，证实IRS-1是胰岛素促代谢效应的关键分子[56]。这些发现共同阐明FGF21通过抑制JNK等磷酸化抑制因子、上调IRS-1蛋白水平、强化信号传导等作用维持IRS-1功能，并凸显其在修复胰岛素信号网络中的核心作用。

4.2 调节脂肪组织功能

FGF21通过自分泌机制促进脂联素分泌以协同调控代谢稳态。脂联素是脂肪细胞分泌的一种关键代谢调控因子，因此，其与FGF21在改善胰岛素敏感性和糖脂代谢方面展现出显著的功能协同效应。FGF21可直接作用于脂肪细胞，通过自分泌途径诱导脂联素表达与分泌增加[57]。这种调控至关重要，因为分泌至循环系统的脂联素通过经典的内分泌方式作用于肝脏和骨骼肌，从而调节全身葡萄糖和脂质稳态[58]。实验证实，在脂联素基因敲除的肥胖小鼠中，FGF21虽仍能降低血糖、胰岛素和TG水平，但其疗效较野生型显著减弱，揭示脂联素介导了FGF21部分急性代谢改善作用[57]。机制研究进一步显示，脂联素水平升高可增强小鼠前脂肪细胞系3T3-L1（3T3-L1 mouse preadipocyte cell line）的脂肪酸氧化能力，这为阐释其潜在的抗肥胖机制提供了细胞层面的证据[59]。这些发现系统阐释了FGF21与脂联素协调作用的分子途径，从而揭示了其实现代谢调控的机制。

4.3 改善能量代谢平衡

FGF21通过激活AMPK，进而上调其关键下游效应分子PGC-1α，从而重塑肝细胞线粒体代谢程序。AMPK作为细胞能量代谢的关键调控因子，其激活可诱导PGC-1α的表达并促进其核转位。进入细胞核后，PGC-1α作为转录共激活因子，与核呼吸

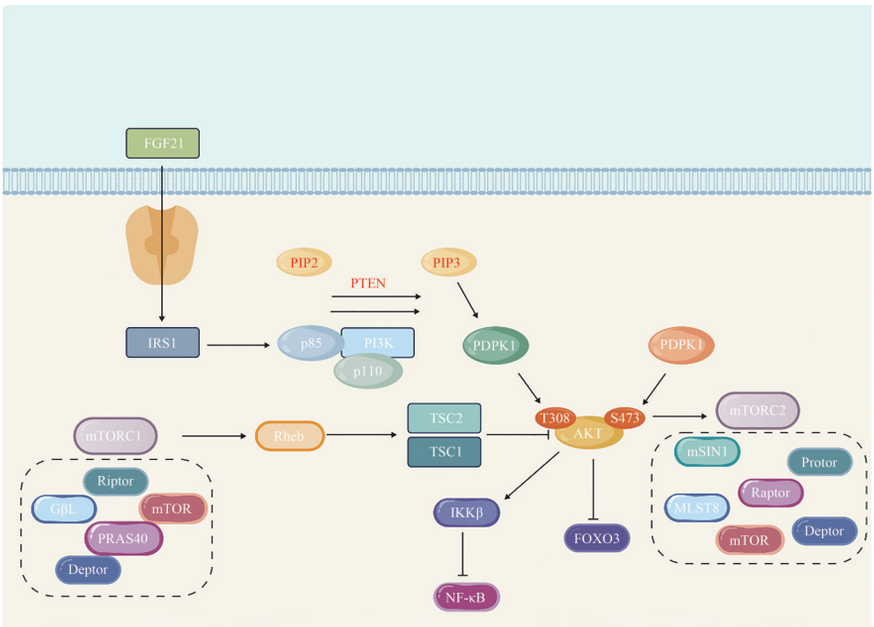

图2 FGF21/PI3K/AKT信号通路图。该信号通路图创建自BioGDP.com[21]

Fig 2 Schematic of the FGF21/PI3K/AKT signaling pathway. This signaling pathway diagram was created by BioGDP.com[21]

因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)、雌激素相关受体α(estrogen-related receptor alpha, ERRα)等相互作用形成复合体,从而增强线粒体生物合成相关基因的转录[60,61]。进而,PGC-1α通过调控这一系列基因的表达,有效调节线粒体氧化磷酸化与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)的通量平衡。机制研究揭示,FGF21-AMPK-PGC-1α信号轴的激活,能够拮抗病理状态下PGC-1α下调所引发的线粒体功能障碍和ROS过量产生,此机制在能量代谢调控中具有进化保守性[62,63]。综上所述,激活FGF21-AMPK-PGC-1α信号通路,通过增强线粒体功能,是改善肝细胞能量代谢稳态的核心机制之一。

5 FGF21的中枢调控机制

传统上,FGF21被视为主要作用于外周代谢器官的激素。然而,近年研究表明,FGF21能够穿越血脑屏障,直接作用于中枢神经系统(central nervous system, CNS),在全局层面协调能量稳态和行为适应,为理解其治疗MASLD的多效性提供了新视角[64]。FGF21能够跨越血脑屏障进入脑实质[65]。循环FGF21还可被伸长细胞主动摄取并转运至下丘脑,这可能是其入脑的关键途径[66]。FGF21的中枢效应依赖于下丘脑的FGFR1c-β-klotho受体复合物,β-klotho的表达对其功能至关重要[67,68,69]。中枢给药实验证实,FGF21直接作用于下丘脑谷氨酸能神经元(vesicular glutamate transporter 2 positive, Vglut2$^+$),激活交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)输出[66,67,68]。SNS激活驱动白色脂肪组织脂解和褐变,系统提升能量消耗[26,67]。此外,FGF21能特异性地抑制糖和酒精偏好,这对于改善MASLD患者的营养摄入具有重要意义,这一效应可能是通过刺激下丘脑催产素神经元实现的[69,70]。从MASLD病理角度看,FGF21通过“肝-脑-脂肪轴”降低循环FFA,减轻肝脏脂质输入负担;通过抑制糖欲创造能量负平衡环境,共同对抗肝脂肪变性和炎症。FGF21还能通过其受体信号激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)-Nrf2通路,从而增强血脑屏障完整性[71],减轻神经炎症和氧化应激[72,73],可能为MASLD患者提供额外神经保护。需要注意的是,肥胖和糖尿病状态常伴中枢FGF21抵抗[70],这可能加剧代谢恶性循环。克服中枢抵抗、开发有效激活中枢FGF21信号的策略是未来研究的关键。综上,FGF21通过“肝-脑-脂肪轴”调控能量平衡、摄食偏好及神经保护,从多维度系统性地对抗MASLD的发病机制。未来应深入研究其在肝纤维化进程中的作用和恢复中枢敏感性的方法,为开发MASLD中枢神经调节疗法奠定基础。

6 总结与展望

MASLD诊断标准在全球范围内的统一,使这种与肥胖、糖尿病密切关联的肝病凸显为重大公共卫生问题。本文系统阐释了FGF21蛋白作为代谢

平衡关键调节因子，通过跨器官协同作用干预MASLD的病理机制。在肝脏中激活AMPK-LKB1通路抑制SREBP-1c/ChREBP调控的脂质生成，依赖PPARα提升脂肪酸β氧化效率并协同LPL促进外周脂肪分解；在全身层面抑制NF-κB介导的炎症反应与TGF-β/Smad驱动的纤维化进程，激活Nrf2抗氧化系统；同时修复IRS-1/PI3K/AKT胰岛素信号通路并促进脂联素分泌，从而改善糖脂代谢紊乱。这种多靶向调控特性凸显了FGF21在逆转肝脂肪变性和阻断纤维化进展中的巨大潜力。

为应对2040年全球成人MASLD患病率预计突破55%的严峻形势[4]，后续研究需重点突破：深化ChREBP-FGF21双向调节在代谢编程中的作用机制，探究肝-脂组织交互对治疗反应的影响；开发聚乙二醇化FGF21衍生物或肝靶向纳米递药系统以改善药代动力学特性；构建整合血浆FGF21浓度、遗传风险位点和影像学特征的多维预测体系，并利用其心血管保护效应建立心肝共病综合管理策略。尤其需要在糖尿病前期人群中开展FGF21与GLP-1受体激动剂的联合干预研究，从代谢源头阻断MASLD向MASH的病理转化。

作者贡献度说明：

谭传菲，李晨曦：论文构思、撰写与修改；张其敏，覃柳广：论文修改；曹春雨，黄晓飞：论文指导与审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 刘嘉玲，孙劲晖. 非酒精性脂肪性肝病更名：从代谢功能障碍相关脂肪肝异质性到“同病异治”[J]. 中国中西医结合消化杂志，2024，32(5)：450-454.
Liu J L，Sun J H. Renaming of non-alcoholic fatty liver disease：From heterogeneity of metabolic dysfunction-associated fatty liver to "treating different diseases differently"[J]. Chin J Integr Trad West Med Dig，2024，32(5)：450-454.

2 Rinella ME，Lazarus JV，Ratziu V，et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol，2023，79(6)：1542-1556.

3 Lazarus JV，Mark HE，Allen AM，et al. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease[J]. J Hepatol，2023，79(3)：618-634.

4 Younossi ZM，Kalligeros M，Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol，2025，31(Suppl)：S32-S50.

5 Song P. The metabolic effects of FGF21：From physiology to pharmacology[J]. J Life Sci (Westlake Village)，2020，30(7)：640-650.

6 Nishimura T，Nakatake Y，Konishi M，et al. Identification of a novel FGF，FGF-21，preferentially expressed in the liver[J]. Biochim Biophys Acta，2000，1492(1)：203-206.

7 Cui X，Sun Q，Wang H. Targeting fibroblast growth factor (FGF)-21：a promising strategy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease treatment[J]. Front Pharmacol，2025，16：1510322.

8 Kahn BB，Alquier T，Carling D，et al. AMP-activated protein kinase：ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism[J]. Cell Metab，2005，1(1)：15-25.

9 Omidkhoda N，Mahdiani S，Hayes AW，et al. Natural compounds against nonalcoholic fatty liver disease：A review on the involvement of the LKB1/AMPK signaling pathway[J]. Phytother Res，2023，37(12)：5769-5786.

10 Salminen A，Kauppinen A，Kaarniranta K. FGF21 activates AMPK signaling：impact on metabolic regulation and the aging process[J]. J Mol Med (Berl)，2017，95(2)：123-131.

11 Gao Y，Zhang W，Zeng LQ，et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy[J]. Redox Biol，2020，36：101635.

12 Crewe C，Zhu Y，Paschoal VA，et al. SREBP-regulated adipocyte lipogenesis is dependent on substrate availability and redox modulation of mTORC1[J]. JCI Insight，2019，5(15)：e129397.

13 Iizuka K，Takao K，Yabe D. ChREBP-mediated regulation of lipid metabolism：Involvement of the gut microbiota，liver，and adipose tissue[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2020，11：587189.

14 Iroz A，Montagner A，Benhamed F，et al. A specific ChREBP and PPARα cross-talk is required for the glucose-mediated FGF21 response[J]. Cell Rep，2017，21(2)：403-416.

15 Iizuka K，Takeda J，Horikawa Y. Glucose induces FGF21 mRNA expression through ChREBP activation in rat hepatocytes[J]. FEBS Lett，2009，583(17)：2882-2886.

16 Eberlé D，Hegarty B，Bossard P，et al. SREBP transcription factors：master regulators of lipid homeostasis[J]. Biochimie，2004，86(11)：839-848.

17 Ferré P，Phan F，Foufelle F. SREBP-1c and lipogenesis in the liver：an update1[J]. Biochem J，2021，478(20)：3723-3739.

18 Zhang Y, Lei T, Huang JF, et al. The link between fibroblast growth factor 21 and sterol regulatory element binding protein 1c during lipogenesis in hepatocytes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 342(1/2): 41-47.

19 Jiang L, Yi R, Chen H, et al. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation[J]. Anim Biotechnol, 2025, 36(1): 2442351.

20 Zhang H, Zhang W, Yun D, et al. Alternate-day fasting alleviates diabetes-induced glycolipid metabolism disorders: roles of FGF21 and bile acids[J]. J Nutr Biochem, 2020, 83: 108403.

21 Jiang S, Li H, Zhang L, et al. Generic diagramming platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1670-D1676.

22 Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J C, et al. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. J Clin Invest, 2006, 116(3): 571-580.

23 朱丽, 徐玉善. 代谢相关脂肪性肝病的分子代谢机制与治疗进展[J]. 生理科学进展, 2025, 56(5): 1-20.
Zhu L, Xu YS. Molecular metabolic mechanisms and therapeutic progress of metabolic associated fatty liver disease[J]. Prog Physiol Sci,2025, 56(5): 1-20.

24 Longuet C, Sinclair E M, Maida A, et al. The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting[J]. Cell Metab, 2008, 8(5): 359-371.

25 Montagner A, Polizzi A, Fouché E, et al. Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD[J]. Gut, 2016, 65(7): 1202-1214.

26 Lu W, Li X, Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: New insights[J]. Cancer Lett, 2021, 499: 5-13.

27 胡诗瑶, 袁钦, 郑远翠, 等. 贵州红酸汤对高脂饮食大鼠脂质代谢的影响[J]. 中国酿造, 2025, 44(3): 100-106.
Hu SY, Yuan Q, Zheng YC, et al. Effect of Guizhou red sour soup on lipid metabolism in rats fed with high-fat diet[J]. China Brew, 2025, 44(3): 100-106.

28 Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(7): 919-933.

29 De Carvalho JF, Skare TL. Anti-lipoprotein lipase antibodies: A review[J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(1): 103695.

30 Schlein C, Talukdar S, Heine M, et al. FGF21 lowers plasma triglycerides by accelerating lipoprotein catabolism in white and brown adipose tissues[J]. Cell Metab, 2016, 23(3): 441-453.

31 Liu C, Schönke M, Zhou E, et al. Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(2): 489-502.

32 Zarei M, Barroso E, Palomer X, et al. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPARβ/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease[J]. Mol Metab, 2018, 8: 117-131.

33 Matikainen N, Taskinen MR, Stennabb S, et al. Decrease in circulating fibroblast growth factor 21 after an oral fat load is related to postprandial triglyceride-rich lipoproteins and liver fat[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(3): 487-492.

34 Zhou L, Li Q, Chen A, et al. KLF15-activating Twist2 ameliorated hepatic steatosis by inhibiting inflammation and improving mitochondrial dysfunction via NF-κB-FGF21 or SREBP1c-FGF21 pathway[J]. FASEB J, 2019, 33(12): 14254-14269.

35 Miao X, Alidadipour A, Saed V, et al. Hepatokines: unveiling the molecular and cellular mechanisms connecting hepatic tissue to insulin resistance and inflammation [J]. Acta Diabetol, 2024, 61(11): 1339-1361.

36 Lee MS, Choi SE, Ha ES, et al. Fibroblast growth factor-21 protects human skeletal muscle myotubes from palmitate-induced insulin resistance by inhibiting stress kinase and NF-κB[J]. Metabolism, 2012, 61(8): 1142-1151.

37 Lee KJ, Jang YO, Cha SK, et al. Expression of fibroblast growth factor 21 and β-Klotho regulates hepatic fibrosis through the nuclear factor-κB and c-Jun N-terminal kinase pathways[J]. Gut Liver, 2018, 12(4): 449-456.

38 Hayes JD, Dayalan Naidu S, Dinkova-Kostova AT. Regulating Nrf2 activity: ubiquitin ligases and signaling molecules in redox homeostasis [J]. Trends Biochem Sci, 2025, 50(3): 179-205.

39 Qiu S, Liang Z, Wu Q, et al. Hepatic lipid accumulation induced by a high-fat diet is regulated by Nrf2 through multiple pathways[J]. FASEB J, 2022, 36(5): e22280.

40 Ye D, Wang Y, Li H, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity by potentiating peroxisome proliferator-activated receptor coactivator protein-1α-mediated antioxidant capacity in mice[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 977-989.

41 赵泽宇, 刘淼, 韩祎, 等. 白脂素通过NRF2参与肥胖和运动减肥过程中小鼠肝脂合成的调控[J]. 中国病理生理杂志, 2025, 41(4): 732-742.
Zhao Z Y, Liu M, Han Y, et al. Asprosin regulates hepatic lipid synthesis *via* NRF2 in mice during obesity

and exercise-induced weight loss [J]. Chin J Pathophysiol, 2025, 41(4): 732-742.

42 Huang B, Xiong X, Zhang L, et al. PSA controls hepatic lipid metabolism by regulating the NRF2 signaling pathway[J]. J Mol Cell Biol, 2021, 13(7): 527-539.

43 Dewidar B, Meyer C, Dooley S, et al. TGF-β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-updated 2019[J]. Cells, 2019, 8(11): 1419.

44 Peng D, Fu M, Wang M, et al. Targeting TGF-β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 104.

45 Lee J H, Massagué J. TGF-β in developmental and fibrogenic EMTs[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 136-145.

46 Byun J K, Jung G S. Gemigliptin mitigates TGF-β-induced renal fibrosis through FGF21-mediated inhibition of the TGF-β/Smad3 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 733: 150425.

47 Lin S, Yu L, Ni Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates diabetes-induced renal fibrosis by negatively regulating TGF-β-p53-Smad2/3-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via activation of AKT[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(1): 158-172.

48 Xu P, Zhang Y, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates hepatic fibrogenesis through TGF-β/smad2/3 and NF-κB signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 290: 43-53.

49 刘冬梅. FGF21在大鼠酒精性肝纤维化形成与消退中的作用[D]. 广州: 暨南大学, 2020.
Liu DM. The role of FGF21 in the formation and regression of alcoholic liver fibrosis in rats [D]. Guangzhou: Jinan University, 2020.

50 王大秀, 韩继武. 成纤维细胞生长因子21对小鼠肝纤维化的作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1215-1219.
Wang D X, Han J W. Effect and mechanism of fibroblast growth factor 21 on liver fibrosis in mice[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2018, 34(6): 1215-1219.

51 杨静蕾. FGF21介导活性维生素D缺乏所致的肝脏胰岛素抵抗的作用及机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2020.
Yang J L. Role and mechanism of FGF21 in hepatic insulin resistance induced by active vitamin D deficiency [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2020.

52 Zhang Z, Cui M, Wang H, et al. Co-exposure to F-53B and nanoplastics induced hepatic glucolipid metabolism disorders by the PI3K-AKT signaling pathway[J]. Environ Pollut, 2025, 368: 125771.

53 Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response [J]. Mol Metab, 2017, 6(2): 174-184.

54 周博, 郭秦乐, 李会霞, 等. 成纤维细胞生长因子21通过抑制肥胖小鼠肝脏氧化应激改善胰岛素抵抗[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2017, 38(2): 161-165, 187.
Zhou B, Guo QL, Li HX, et al. Fibroblast growth factor 21 ameliorates insulin resistance by inhibiting hepatic oxidative stress in obese mice [J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 161-165, 187.

55 管旭, 赵景宏. Klotho与FGF信号通路关系的研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(10): 109-113.
Guan X, Zhao J H. Research progress on the relationship between Klotho and FGF signaling pathway [J]. Med Pharm J Chin People's Liber Army, 2014, 26(10): 109-113.

56 Toyoshima Y, Nakamura K, Taguchi Y, et al. Deletion of IRS-1 leads to growth failure and insulin resistance with downregulation of liver and muscle insulin signaling in rats[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 649.

57 Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 779-789.

58 Ohta H, Itoh N. Roles of FGFs as adipokines in adipose tissue development, remodeling, and metabolism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 18.

59 Chen YM, Lian CF, Sun QW, et al. Ramulus mori (Sangzhi) alkaloids alleviate high-fat diet-induced obesity and nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5): 905.

60 Potthoff MJ, Inagaki T, Satapati S, et al. FGF21 induces PGC-1alpha and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(26): 10853-10858.

61 Kobayashi M, Deguchi Y, Nozaki Y, et al. Contribution of PGC-1α to obesity- and caloric restriction-related physiological changes in white adipose tissue[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6025.

62 Qin X, Jiang M, Zhao Y, et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1α-regulated mitochondrial energy homeostasis [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(16): 3646-3661.

63 Ye K, Zhao Y, Huang W, et al. Sodium butyrate improves renal injury in diabetic nephropathy through AMPK/SIRT1/PGC-1α signaling pathway [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 17867.

64 张子宣. FGF21抑制阿尔茨海默病中小胶质细胞神经炎症的机制研究[D]. 广州：南方医科大学，2025.
Zhang ZX. Mechanism of FGF21 inhibiting neuroinflammation of microglia in Alzheimer's disease [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2025.

65 Hsuchou H, Pan W, Kastin AJ. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood[J]. Peptides, 2007, 28(12): 2382-2386.

66 Pena-Leon V, Folgueira C, Barja-Fernández S, et al. Prolonged breastfeeding protects from obesity by hypothalamic action of hepatic FGF21[J]. Nat Metab, 2022, 4(7): 901-917.

67 Claflin K E, Sullivan A I, Naber M C, et al. Pharmacological FGF21 signals to glutamatergic neurons to enhance leptin action and lower body weight during obesity [J]. Mol Metab, 2022, 64: 101564.

68 Rose J P, Morgan D A, Sullivan A I, et al. FGF21 reverses MASH through coordinated actions on the CNS and liver[J]. Cell Metab, 2025, 37(7): 1515-1529.e6.

69 Choi M, Schneeberger M, Fan W, et al. FGF21 counteracts alcohol intoxication by activating the noradrenergic nervous system[J]. Cell Metab, 2023, 35(3): 429-437.e5.

70 Matsui S, Sasaki T, Kohno D, et al. Neuronal SIRT1 regulates macronutrient-based diet selection through FGF21 and oxytocin signalling in mice [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4604.

71 Yu Z, Lin L, Jiang Y, et al. Recombinant FGF21 protects against blood-brain barrier leakage through Nrf2 upregulation in type 2 diabetes mice [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(4): 2314-2327.

72 Zhang Y, Wang Y, Li Y, et al. Methionine restriction alleviates diabetes-associated cognitive impairment via activation of FGF21[J]. Redox Biol, 2024, 77: 103390.

73 Mamtilahun M, Jiang L, Song Y, et al. Plasma from healthy donors protects blood-brain barrier integrity via FGF21 and improves the recovery in a mouse model of cerebral ischaemia [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(4): 561-571.

［本文编辑］ 刘斯静