
新型FGF21类似物治疗非人灵长类动物非酒精性脂肪性肝炎研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9505.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

4月30日，国际学术期刊Diabetes

在线发表了中国科学院上海营养与健康研究所与天士力生物医药股份有限公司（以下简称“天士力生物”）合作完成的最新研究成果“ The effects of B1344, a novel fibroblast growth factor 21 analog, on nonalcoholic steatohepatitis in nonhuman primates

”，B1344是经过基因嵌合改造及PEG化修饰的人源FGF21重组蛋白，该研究发现B1344在治疗非人灵长类动物非酒精性脂肪性肝炎（NASH）中的安全性与有效性，为临床对NASH的治疗和用药提供了极具潜力的药物靶标。

成纤维细胞生长因子21（FGF21）是一种主要由肝细胞分泌的蛋白，在小鼠、猴子及临床肥胖病人中具有降体重与血脂的效果，然而天然的FGF21蛋白在体内的半衰期非常短，因此成药性差。而目前，临床上还没有针对非酒精性脂肪性肝病的有效治疗药物。基于此，研究人员对天然FGF21蛋白进行了重组改造与修饰，利用大肠杆菌表达出具有更高稳定性、较长半衰期及药物活性的FGF21类似物B1344。

李于课题组近期发现FGF21调控肝脏胰岛素抵抗、代谢组织间对话和肝纤维化的机制（Li Y, et al, Gastroenterology, 2014; Gong Q, et al, Hepatology, 2016; Sun Y, et al, Br J Pharmacol, 2018）。为了进一步推进FGF21在NASH适应症方面的临床应用，李于课题组与天士力生物以及昆明科灵生物科技有限公司通力合作，团队成员崔奥媛、李剑、纪少璋等比较了该药物与天然FGF21对其人源和猴源受体复合物FGFR1c/ Klotho的激活效果，发现与FGF21相比，B1344对下游通路具有更好的激活能力。随后，研究人员选择了高脂饮食喂养的食蟹猴、蛋氨酸胆碱缺乏饮食喂养的小鼠构建NASH模型，来验证B1344对NASH的治疗效果。在高脂饮食喂养的食蟹猴模型中，研究人员将符合入组标准并经过训练的猴子随机分成五组，以皮下注射的方式每周两次给予高、中、低剂量的B1344或每周一次给予高剂量B1344，对照组则注射等量生理盐水。令人兴奋的是，B1344具有良好的减轻肝脏脂质沉积和纤维化的作用。核磁共振结果显示，经每周两次给予2 mg/kg B1344治疗后的猴子，肝脏脂肪含量降低了40%；同时，在治疗11周后，利用肝穿刺的方法获得了猴子的肝脏组织标本，病理切片表明B1344确实能有效缓解脂质沉积和纤维化水平，伴随中性粒细胞及巨噬细胞的浸润程度减少。此外，肥胖猴子在接受B1344治疗后，体重、空腹血糖、血脂谱及胰岛素敏感性也得到了显著的改善，而DEXA测定显示骨密度未见明显改变。同样，在小鼠模型中，B1344干预两周即能有效缓解NASH症状，包括脂质沉积、肝小叶炎症及肝细胞气球样变，并降低了纤维化程度及肝酶水平，减少促炎及促纤维化相关基因表达。这些结果表明，在高等非人灵长类动物与啮齿类动物模型中，B1344均能有效改善NASH症状，缓解单纯脂肪肝向脂肪性肝炎

的发展进程。

非人灵长类动物具有其他实验动物无法替代的重要位置，对人类疾病的精准医学研究及个性化治疗具有重要意义和参考价值。该研究使用食蟹猴模型，结合诊断NASH金标准的肝穿刺方法，验证了B1344的用药安全性以及对治疗NASH的有效性，为推进该药物的临床实验和应用提供了可靠证据。

营养与健康所崔奥媛、天士力生物李剑、昆明科灵生物科技有限公司纪少璋为论文共同第一作者，营养与健康所研究员李于、天士力生物教授马晓慧为论文共同通讯作者。该工作得到天士力生物、国家科技部、国家卫健委、国家自然科学基金委、中科院、上海市科委科研基金的支持。

[论文链接](#)

B1344对高脂饮食喂养的食蟹猴脂肪肝的治疗作用。符合入选标准的肥胖食蟹猴接受B1344治疗或对照处理，第69天通过磁共振成像（MRI）测定肝脏脂肪。（A）经每周两次给予2 mg/kg B1344治疗后的猴子肝脏脂肪含量的MRI测量结果；（B）经每周两次给予2 mg/kg B1344治疗后的猴子肝脏脂肪含量的定量测定结果。

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发