

酒精性脂肪肝合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系研究

徐海波, 陈巧恩, 陈成家

背景资料

蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,病理生理特征为胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗。纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)是新近发现的FGF家族的一员,虽然其具体生理功能还不十分清楚,但就目前所知,其具有调节代谢的特殊生物学活性,在调节糖脂代谢、逆转肝脏脂肪变性、改善胰岛素水平方面有重要作用。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家, 浙江省永康医院消化内科 浙江省永康市 321300

徐海波, 主治医师, 主要从事常见消化道疾病的治疗。

作者贡献分布: 课题由徐海波设计; 临床资料由徐海波、陈巧恩及陈成家收集整理; 数据分析与论文写作由陈巧恩与陈成家完成; 文章修改与审阅由徐海波完成。

通讯作者: 徐海波, 主治医师, 321300, 浙江省永康市东城街道胜利街前花园2号, 浙江省永康医院消化内科。13575699570@163.com

收稿日期: 2017-07-30

修回日期: 2017-08-31

接受日期: 2017-09-04

在线出版日期: 2017-10-18

Relationship between plasma FGF21 level and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver and type 2 diabetes mellitus

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen

Hai-Bo Xu, Qiao-En Chen, Cheng-Jia Chen, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Hai-Bo Xu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Yongkang Hospital, 2 Shenglijieqian Huayuan, Dongcheng Street, Yongkang 321300, Zhejiang Province, China. 13575699570@163.com

Received: 2017-07-30

Revised: 2017-08-31

Accepted: 2017-09-04

Published online: 2017-10-18

Abstract

AIM

To investigate the relationship between plasma

levels of basic fibroblast growth factor 21 (FGF21) and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver (AFL) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

METHODS

Forty-seven patients with simple AFL (group A), 41 with AFL with T2DM (group B), and 40 healthy volunteers (control group) were enrolled in this study. Body mass index (BMI), blood lipid, blood glucose, plasma FGF21 level and insulin resistance parameters were compared among the three groups.

RESULTS

BMI and levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and free fatty acids (FFAs) in groups A and B were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$), although there was no statistical significance between groups A and B ($P > 0.05$). The levels of plasma FGF21, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI) in groups A and B were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$), and there was also a significant difference between groups A and B ($P < 0.05$). Plasma FGF21 was positively correlated with BMI, TG, FFA and HOMA-IR ($r = 0.512, 0.843, 0.511$, and 0.437 , respectively; $P < 0.05$), and was negatively correlated with HDL and ISI ($r = -0.363$ and -0.418 respectively; $P < 0.05$).

CONCLUSION

Plasma FGF21 levels in patients with AFL with

同行评议者

张福奎, 博士, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心; 张秋璇, 硕士, 主任医师, 天津市第四中心医院消化科; 周莹群, 博士, 副主任医师, 上海市第十人民医院消化内科

T2DM are higher than those in patients with AFL alone, and there is a certain relationship between FGF21 levels and insulin resistance, suggesting that FGF21 may be involved in the occurrence and development of T2DM.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Alcoholic fatty liver; Type 2 diabetes mellitus; Basic fibroblast growth factor 21; Insulin resistance

Xu HB, Chen QE, Chen CJ. Relationship between plasma FGF21 level and insulin resistance in patients with alcoholic fatty liver and type 2 diabetes mellitus. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(29): 2650-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2650.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2650>

摘要

目的

探讨酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血浆成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)水平与胰岛素抵抗的关系。

方法

入选47例单纯AFL患者、41例AFL合并T2DM患者及40例健康者, 分别作为A组、B组、对照组。比较三组体质量指数(body mass index, BMI)、血脂、血糖、血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数等。

结果

A、B组BMI、总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、游离脂肪酸(nonesterified fatty acid, FFA)水平与对照组比较均有统计学意义($P<0.05$), A组TG水平与B组比较有统计学意义($P<0.05$)。A、B组血浆FGF21、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)及胰岛素敏感指数(insulin activity index, ISI)与对照组比较均有统计学意义($P<0.05$), A组与B组比较均有统计学意义($P<0.05$)。血浆FGF21水平与BMI、TG、FFA、HOMA-IR呈正相关(r 分别为0.512、0.843、0.511、

0.437, $P<0.05$), 与HDL、ISI呈负相关(r 分别为-363、-418, $P<0.05$)。

结论

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切, 可能参与AFL伴发T2DM的过程。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 酒精性脂肪肝; 2型糖尿病; 成纤维细胞生长因子21; 胰岛素抵抗

核心提要: 酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)患者存在胰岛素抵抗, 且AFL合并2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者胰岛素抵抗更突出, 血脂代谢紊乱与胰岛素抵抗在AFL患者发生T2DM的过程中起到了重要作用。单纯AFL患者即存在血浆高纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)水平, FGF21可能与AFL的发生发展有关, 并且可能参与AFL并发T2DM的过程。

徐海波, 陈巧恩, 陈成家. 酒精性脂肪肝合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系研究. *世界华人消化杂志* 2017; 25(29): 2650-2653 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i29/2650.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i29.2650>

0 引言

酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, AFL)是由于过度嗜酒而导致脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。长期大量摄入乙醇可导致脂肪氧化损害和脂质代谢异常, 可引发酒精性的肝损害、高血脂症、高血压、糖尿病、胰腺炎等多种疾病^[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以高血糖为特征的代谢性疾病, 病理生理特征为胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗。纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor, FGF21)是新近发现的FGF家族的一员, 虽然其具体生理功能还不十分清楚, 但就目前所知, 其具有调节代谢的特殊生物学活性, 在调节糖脂代谢、逆转肝脏脂肪变性、改善胰岛素水平方面有重要作用^[2]。近年研究^[3,4]表明, FGF21可能在脂肪肝、T2DM的发生发展中起了一定的作用。本研究旨在探讨AFL合并T2DM患者血浆FGF21水平与胰岛素抵抗的关系, 为临床治疗提供新的思路。

■研究前沿

脂肪肝患者伴有空腹和餐后高胰岛素血症和胰岛素抵抗; FGF21具有的某一个效应与胰岛素类似, 可能是一个胰岛素增敏的细胞因子, 能够改善胰岛素抵抗, 阻止胰岛β细胞凋亡, 减少高血糖素分泌。

■相关报道

FGF21新发现的脂肪因子, 在肝脏、脂肪组织、骨骼肌等组织与器官均可表达, 与FGF的其他成员不同, FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面, 具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。动物试验发现, FGF21可通过脂肪组织和胰腺减轻肥胖相关的高血糖和高脂血症; 可通过活化p44/42促分裂原激活蛋白激酶, 从而改善胰腺β细胞功能、调节胰岛素分泌。

■创新亮点

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切,可能参与AFL伴发T2DM的过程,为临床治疗AFL合并T2DM患者提供新的思路。

表 1 3组BMI及血脂水平比较

分组	BMI	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FFA(mmol/L)
A组(n = 47)	26.96 ± 0.13 ^a	7.08 ± 1.13 ^a	2.74 ± 0.27 ^{ac}	0.93 ± 0.06 ^a	3.56 ± 0.37 ^a	1.96 ± 0.25 ^a
B组(n = 41)	26.06 ± 0.44 ^a	7.21 ± 1.51 ^a	3.95 ± 0.38 ^a	0.97 ± 0.06 ^a	3.28 ± 0.17 ^a	2.09 ± 0.34 ^a
对照组(n = 40)	21.19 ± 0.72	5.01 ± 0.29	1.34 ± 0.16	1.27 ± 0.19	2.21 ± 0.51	0.79 ± 0.18

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs B组。BMI: 体质指数; TC: 胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; FFA: 游离脂肪酸。

表 2 3组血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数比较

分组	FGF21(ng/mL)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	ISI	HAMO-IR
A组(n = 47)	1.88 ± 0.09 ^{ac}	5.91 ± 0.63 ^{ac}	12.41 ± 1.47 ^{ac}	-4.15 ^{ac}	3.69 ± 0.81 ^{ac}
B组(n = 41)	2.33 ± 0.07 ^a	9.81 ± 1.29 ^a	15.48 ± 1.39 ^a	-5.17 ^a	6.56 ± 0.24 ^a
对照组(n = 40)	1.25 ± 0.08	5.12 ± 0.45	8.93 ± 1.28	-3.55	1.29 ± 0.25

^a*P*<0.05 vs 对照组; ^c*P*<0.05 vs B组。FGF21: 纤维细胞生长因子21; FPG: 空腹血糖; FINS: 空腹胰岛素; ISI: 胰岛素敏感指数; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-03/2016-06 47例单纯AFL患者与41例AFL合并T2DM患者, 分别作为A组、B组。AFL符合《酒精性脂肪性肝病诊断标准》^[5]诊断标准, T2DM符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准^[6], 均为首次确诊未接受任何药物治疗, 排除病毒性肝炎、药物性肝炎、肝硬化、糖尿病酮症及其他内分泌疾病等患者。A组男29例, 女18例, 年龄47.3岁±5.2岁; B组男23例, 女18例, 年龄46.3岁±4.8岁。再选择同期40例健康体检或志愿者为对照组, 排除有长期大量饮酒史、心、肝、肾疾病、内分泌疾病及有糖尿病家族史等患者。男24例, 女16例, 年龄46.7岁±5.3岁。三组年龄、性别比较无统计学意义(*P*>0.05)。本研究获医院伦理委员会批准, 患者知情同意。

1.2 方法 所有研究对象入院后均测定身高、体重、腰围、臀围等, 计算体质指数(body mass index, BMI)。在禁食12 h后抽取清晨空腹静脉血, 使用日立7020全自动生化分析仪检测血脂, 包括总胆固醇(cholesterol total, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholestero, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholestero, HDL-C)水平; 采用酶法检测游离脂肪酸(nonesterified fatty acid, FFA)水平; 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平; 采用化学发光法检

测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平; 采用酶联免疫吸附法检测血浆FGF21水平。胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR) = (FPG × FINS)/22.5; 胰岛素敏感指数(insulin activity index, ISI) = -ln(FPG × FINS)。

统计学处理 采用SPSS18.0统计软件分析处理数据, 计量资料以mean±SD表示, 组间比较采用 χ^2 分析和*Q*检验, 采用直线相关分析, *P*<0.05为有统计学意义。

2 结果

2.1 三组BMI及血脂水平比较 A、B组BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA水平与对照组比较均有统计学意义(*P*<0.05), A组TG水平与B组比较有统计学意义(*P*<0.05, 表1)。

2.2 三组血浆FGF21水平及胰岛素抵抗参数比较 A、B组FGF21、FPG、FINS、ISI、HAMO-IR水平与对照组比较均有统计学意义(*P*<0.05), A组与B组比较有统计学意义(*P*<0.05, 表2)。

2.3 相关性分析 血浆FGF21水平与BMI、TG、FFA、HOMA-IR呈正相关(*r*分别为0.512、0.843、0.511、0.437, *P*<0.05), 与HDL、ISI呈负相关(*r*分别为-363、-418, *P*<0.05)。

3 讨论

3.1 AFL与胰岛素抵抗 AFL患者往往存在脂

■应用要点

FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切,可能参与AFL伴发T2DM的过程,FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面,具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。

肪代谢紊乱, 血脂明显异常。而血脂异常与胰岛素抵抗密切相关, 二者互为因果、相互促进。HOMA-IR与TG呈正相关^[7]。高TG可经脂蛋白脂酶水解成游离脂肪酸, 而要是脂肪过度沉积于胰岛素作用的靶组织, 就可引起胰岛素抵抗, 此时由于糖酵解过程, 血尿酸水平升高, 脂蛋白脂酶活性下降, 导致TG分解减少而在血中的浓度升高, 从而脂代谢紊乱更加严重, 并且会进一步加重胰岛素抵抗, 随着胰岛β细胞功能逐渐减退, 胰岛素分泌减少, 最终引起T2DM^[8]。国外文献报道, 脂肪肝患者伴有空腹和餐后高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[9]。从本研究看, AFL患者的血脂水平、FINS、ISI、HOMO-IR明显较健康人群异常, 且AFL合并T2DM患者TG水平、FINS、HOMO-IR明显高于单纯AFL患者, ISI明显低于单纯AFL患者。说明AFL患者存在胰岛素抵抗, 且AFL合并T2DM患者胰岛素抵抗更突出, 血脂代谢紊乱与胰岛素抵抗在AFL患者发生T2DM的过程中起到了重要作用。

3.2 FGF21与胰岛素抵抗 FGF21新发现的脂肪因子, 在肝脏、脂肪组织、骨骼肌等组织与器官均可表达, 与FGF的其他成员不同, FGF21的生理功能主要体现在调节代谢方面, 具有降糖、降脂、改善胰岛素敏感性等作用。动物试验发现, FGF21可通过脂肪组织和胰腺减轻肥胖相关的高血糖和高脂血症^[10]; 可通过活化p44/42促分裂原激活蛋白激酶, 从而改善胰腺β细胞功能、调节胰岛素分泌^[11]。因此备受关注。

国外研究^[12]显示, FGF21具有的某一个效应与胰岛素类似, 可能是一个胰岛素增敏的细胞因子, 能够改善胰岛素抵抗, 阻止胰岛β细胞凋亡, 减少高血糖素分泌。国内临床研究^[13]显示, T2DM患者异常升高的血浆FGF21水平在经预混门冬胰岛素治疗后下降, 提示FGF21与胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱有一定关系。从本研究看, AFL患者血浆FGF21水平明显高于健康人群, 且合并T2DM患者更高; 相关性分析显示, 血浆FGF21水平与TG、FFA、HOMA-IR呈正相关, 与HDL、ISI呈负相关。提示FGF21与血脂、胰岛素抵抗有密切关系, 单纯AFL患者即存在血浆高FGF21水平, FGF21可能与

AFL的发生发展有关, 并且可能参与AFL并发T2DM的过程。

总之, FGF21与脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系密切, 可能参与AFL伴发T2DM的过程。

4 参考文献

- 王海霞, 贾柳萍, 陈其奎, 谢春生, 古雨平, 黄鹤. 酒精性脂肪肝患者血脂水平与肝组织病理改变相关性的实验研究. 国际消化病杂志 2006; 3: 211-213
- 邓琼, 刘剑萍, 郭皖北, 胡久叶, 卢平, 匡晓琴, 刘韵. 2型糖尿病合并大血管病患者血浆纤维组织母细胞生长因子-21的水平及临床意义. 中国老年学杂志 2012; 20: 4376-4377
- Tanajak P, Sa-Nguanmoo P, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) therapy attenuates left ventricular dysfunction and metabolic disturbance by improving FGF21 sensitivity, cardiac mitochondrial redox homeostasis and structural changes in pre-diabetic rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2016; 217: 287-299 [PMID: 27119620 DOI: 10.1111/apha.12698]
- 刘建雷, 李伶, 杨刚毅. 成纤维细胞生长因子-21的研究进展. 检验医学与临床 2011; 4: 642-643
- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病的诊断标准. 中华肝病杂志 2006; 14: 164-166
- 佟之复, 张见麟. 糖尿病诊断标准. 疾病监测 1999; 35: 27-30
- 王淑琴, 王建勇, 陈永谦, 满洁. 2型糖尿病并脂肪肝患者血浆FGF21水平测定及临床意义探讨. 齐齐哈尔医学学报 2013; 34: 2036-2037
- 李跃松, 王静, 潘凌峰, 陈永伟, 朱亚妮. 胰岛素抵抗与血尿酸、空腹血糖和血脂代谢关系的分析. 现代预防医学 2012; 22: 5951-5953, 5959
- Dong JQ, Rossulek M, Somayaji VR, Baltrukonis D, Liang Y, Hudson K, Hernandez-Illas M, Calle RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-05231023, a novel long-acting FGF21 mimetic, in a first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1051-1063 [PMID: 25940675 DOI: 10.1111/bcp.12676]
- Lee YH, Kim SH, Kim SN, Kwon HJ, Kim JD, Oh JY, Jung YS. Sex-specific metabolic interactions between liver and adipose tissue in MCD diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget* 2016; 7: 46959-46971 [PMID: 27409675 DOI: 10.18632/oncotarget.10506]
- Liu X, Wang Y, Hou L, Xiong Y, Zhao S. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Promotes Formation of Aerobic Myofibers via the FGF21-SIRT1-AMPK-PGC1α Pathway. *J Cell Physiol* 2017; 232: 1893-1906 [PMID: 27966786 DOI: 10.1002/jcp.25735]
- Chen X, Ward SC, Cederbaum AI, Xiong H, Lu Y. Alcoholic fatty liver is enhanced in CYP2A5 knockout mice: The role of the PPARα-FGF21 axis. *Toxicology* 2017; 379: 12-21 [PMID: 28131861 DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.016]
- 董靖, 杨刚毅, 李伶, 刘东方, 李珂. 初诊2型糖尿病患者短期胰岛素泵强化治疗对血浆FGF-21水平及胰岛素敏感性的影响. 中国老年学杂志 2011; 8: 1296-1298

■名词解释

酒精性脂肪肝 (AFL): 由于过度嗜酒而导致脂质在肝细胞内蓄积超过肝湿重5%的一类肝病。

■同行评价

选题贴近临床, 方法得当, 论述逻辑清楚, 对临床有一定指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

