

不同生长激素-胰岛素样生长因子1轴功能状态下患者体内成纤维生长因子21的变化及其与糖脂代谢的关系

赵亚群,方红娟,钟历勇

(首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科,北京 100050)

摘要:**目的** 探讨不同生长激素-胰岛素样生长因子1(GH-IGF1)轴功能状态下血清成纤维生长因子21(FGF21)水平及其与糖脂代谢的关系。**方法** 纳入2015年1月至2016年5月在北京天坛医院内分泌科住院治疗的肢端肥大症患者35例作为GH-IGF1轴功能亢进组,鞍区疾病(如颅咽管瘤、垂体无功能大腺瘤术后,炎症,外伤等)GH-IGF1功能减低患者32例作为GH-IGF1轴功能低下组,同期来院行健康体检的健康者30例作为对照组,采用双抗夹心酶联免疫吸附(ELISA)法检测所有受试者血清FGF21的表达,比较三组之间身高、体质量、体质量指数(BMI)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平;并分析血清FGF21水平与糖代谢及脂代谢的相关性。**结果** FGF21:GH-IGF1功能亢进组($606.898 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)低于GH-IGF1功能低下组($25.0, 64.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),差异有统计学意义($P < 0.05$),而与对照组($158.75, 233.25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。TG:GH-IGF1功能亢进组($1.14, 2.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)及GH-IGF1功能低下组($1.22, 3.13 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)均高于对照组($0.74, 1.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。HDL:GH-IGF1功能亢进组($1.19 \pm 0.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)及GH-IGF1功能低下组($1.14 \pm 0.44 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)均低于对照组($1.63 \pm 0.64 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。TC:GH-IGF1功能低下组($4.85 \pm 1.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)高于对照组($4.30 \pm 0.53 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);GH-IGF1功能亢进组FPG、HbA1c高于其他两组;均差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示,FGF21与GH、IGF-1呈负相关,而与TG、TC呈正相关。**结论** FGF21在GH-IGF1轴功能低下组表达水平大于GH-IGF1轴功能亢进组,可能与其他因素共同介导了GH-IGF1轴的生长发育与物质代谢的过程,为临床探索GH-IGF1轴功能异常所致疾病的机制及治疗提供了新的思路。

关键词:生长激素;胰岛素样生长因子1;成纤维生长因子21;糖脂代谢;相关关系

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.030

Variations of serum fibroblast growth factor 21 in patients with GH-IGF1 axis dysfunctions and its relations with glucolipid metabolism

ZHAO Yaqun, FANG Hongjuan, ZHONG Liyong

(Department of Endocrinology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract:**Objective** Abstract: Objective To investigate the concentration of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21) in patients with GH-IGF1 axis dysfunction and its relationship with glucolipid metabolism. **Methods** 35 inpatient cases of acromegaly treated at the Department of Endocrinology of Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University from January 2015 to May 2016 were enrolled into the GH-IGF1 axis hyperfunction group, 32 inpatient cases of saddle area disease (such as craniopharyngioma, large pituitary non-functional adenomas, postoperative inflammation, and trauma) into the GH-IGF1 axis hypofunction group and 30 cases of healthy subjects who came to our hospital for health examination during the above-mentioned period were enrolled as the control group. The serum FGF21 expression of all the subjects were tested using the double antibody sandwich ELISA method. The three groups were compared in terms of their height, weight and body mass index (BMI), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose (FPG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c). Also the correlation between the serum FGF21 concentrations and the glucose-lipid metabolism was analyzed. **Results** The concentration of serum FGF 21 of the hyperfunction group ($606.898 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) was lower than that of the hypofunction group ($25.0, 64.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), with the difference being statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group ($158.75, 233.25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), there was no statistically significant ($P > 0.05$). The TG of both GH-IGF1 hyperfunction group ($1.14, 2.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) and GH-IGF1 hypofunction group ($1.22, 3.13 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) was higher than the control group ($0.74, 1.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), while the HDL lower than the control group, which were statistically significant ($P < 0.05$). The TC of the GH-IGF1 hypofunction group ($4.85 \pm 1.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) was higher than the control group ($4.30 \pm 0.53 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$). The FPG and HbA1c of the GH-IGF1 hyperfunction group were

higher than the other two groups; their differences were both statistically significant ($P < 0.05$). A correlation analysis found that FGF21 was negatively correlated to GH and IGF-1, and positively correlated to TG and TC. **Conclusion** The expression of FGF21 in GH-IGF1 axis hypofunction group was higher than GH-IGF1 hyperfunction group, which may mediate the growth and metabolism of GH-IGF1 axis together with other factors. And providing a new way for exploring the mechanism and treatment of GH-IGF1 axis dysfunction.

Key words: Growth hormone; Insulin like growth factor1; Fibroblast growth factor 21; Ggucolipid metabolism

垂体生长激素-胰岛素样生长因子1 (GH-IGF1)轴参与机体生长发育与代谢, GH-IGF1轴功能的异常可引起身体组分的改变及全身多系统代谢紊乱,如糖尿病、高血压、脂代谢紊乱、心脑血管疾病、呼吸系统疾病、骨关节病变以及睡眠呼吸暂停综合征等^[1]。垂体分泌的生长激素(GH)主要与肝细胞表面的GH受体(GHR)结合,经过JAK2-STAT途径激活下游信号传导和靶基因转录,产生胰岛素样生长因子1(IGF1)^[2]。IGF1广泛分布于机体各组织中,是GH发挥生物效应的主要介导者,IGF1与其受体(IGF1R)结合后通过多种信号通路而发挥促进生长和调节代谢的作用。

成纤维生长因子21(FGF21)作为FGFs超家族成员之一,是一种肝脏-脂肪源细胞因子,是日本学者Nishimura等2000年在小鼠胚胎中发现,人FGF21与鼠FGF21在编码的DNA氨基酸序列上有75%的同源性^[3]。FGF21主要在肝脏中表达,脂肪细胞、胰腺 β 细胞、胸腺、骨骼肌等组织器官中也可表达。动物实验表明,FGF21具有降低肝脏生长激素敏感性和循环IGF1水平的作用,从而抑制生长^[4]。新近研究发现FGF21是能够降低体质量、调节血脂,改善胰岛素抵抗、降低血糖,减轻炎症因子刺激等,有望成为治疗肥胖、糖尿病等代谢性疾病的新药^[5]。

GH-IGF功能异常患者体内存在GH、IGF1水平改变、身体组分的改变,且常伴随糖、脂等能量代谢异常,有研究表明FGF21是IGF1的负调节因子,FGF21通过抑制生长激素诱导的JAK2-STAT5信号通路,从而减少IGF1的表达^[6]。血清FGF21水平的变化是否与GH-IGF功能状态改变有关,疾病状态时的脂代谢紊乱是否与FGF21的调节有关目前都尚无研究报道。本研究旨在观察不同GH-IGF1轴功能状态下患者血清FGF21水平的变化及其与脂代谢指标间的相关性,探讨不同GH-IGF1轴功能状态对血清FGF21水平的变化的影响,以及血清FGF21水平的变化与GH-IGF1轴功能异常时体内各种代谢紊乱的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象为2015年1月至2016

年5月期间在首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科住院治疗的肢端肥大症患者35例,男14例,女21例;年龄(41.37 ± 10.13)岁,鞍区疾病患者(如颅咽管瘤、垂体无功能大腺瘤术后,炎症,外伤等)32例,男17例,女15例;年龄(44.34 ± 15.69)岁,同期健康体检人群30例作为对照组,男9例,女21例;年龄(42.30 ± 10.04)岁。年龄均在25~60岁之间,各组间患者性别、年龄相匹配。本研究得到了本院伦理委员会批准。

1.2 入排标准

1.2.1 GH-IGF1轴功能低下的患者 (1)磁共振(MRI)确定鞍区占位病变包括颅咽管瘤、垂体大腺瘤、脑膜瘤、炎症、颅脑外伤以及针对这些疾病的手术、放疗等操作所致下丘脑、垂体的损坏;(2)经GH兴奋试验(包括ITT试验或GHRH+精氨酸联合兴奋试验)证实有GH-IGF1轴功能缺陷的患者;所有受试者住院期间规范治疗后,其他各靶腺轴替代良好;(3)所有受试者入院前未使用生长激素及其类似物替代治疗;(4)患者均知情同意。排除有恶性肿瘤病史、糖尿病、严重肝肾功能受损、严重心脑血管疾病、精神病或癫痫病病史、颅内高压病史及妊娠期、哺乳期患者。

1.2.2 肢端肥大症患者 符合我国肢端肥大症诊断标准:(1)MRI和(或)CT检查提示垂体肿瘤;(2)内分泌学检查空腹血清GH $>10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或葡萄糖抑制试验中GH $>1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;血清IGF1大于年龄性别匹配的正常范围;(3)具有典型的临床表现;标准(3)不是必须的。排除有恶性肿瘤病史、严重肝肾功能受损、严重心脑血管疾病、精神病或癫痫病病史、颅内高压病史及妊娠期、哺乳期患者。

1.2.3 健康对照组 无糖尿病、高血压、感染、肿瘤、心肝肾及内分泌疾病史。

1.3 检测方法 所有受试者于清晨空腹12h后抽取静脉血5mL,血液静置20min后以 $3000 \text{ s} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15min后,分离血清并置 -70°C 冰箱保存,采用FGF21 ELISA试剂盒(R&DSYSTEMS, USA)进行双抗体两步夹心酶联免疫吸附法,检测人血清FGF21水平。其余实验室指标均于首都医科大学附属北京天坛医院检验科完成检测。比较三组

表 1 一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	身高/ (cm, $\bar{x}\pm s$)	体质量/ (kg, $\bar{x}\pm s$)	BMI/ (kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$)	GH/ [μg·L ⁻¹ ,(P_{25},P_{75})]	IGF1/ [μg·L ⁻¹ ,(P_{25},P_{75})]
健康对照组	30	42.30±10.04	164.25±9.01	66.21±18.44	24.49±4.81	(0.82,2.64)	(158.75,233.25)
GH-IGF1 轴功能亢进组	35	41.37±10.13	166.26±7.40	73.11±14.18	26.11±3.52	(3.57,40.00)	(606,898)
GH-IGF1 轴功能低下组	32	44.34±15.69	167.87±8.72	68.72±13.75	24.27±3.88	(0.05,0.15)	(25.0,64.5)
<i>F</i> (<i>Uc</i>)值		3.641	0.661	1.622	4.098	(49.223)	(78.923)
<i>P</i> 值		0.300	0.419	0.207	0.047	0.000	0.000

组别	例数	TG/[mmol·L ⁻¹ , P_{25},P_{75}]	TC/ (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	HDL/ (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	LDL/ (mmol·L ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	FBP/[mmol·L ⁻¹ , (P_{25},P_{75})]	HbA1c/[mmol·L ⁻¹ , (P_{25},P_{75})]	FGF21/[μg·L ⁻¹ , (P_{25},P_{75})]
健康对照组	30	(0.74,1.20)	4.30±0.53	1.63±0.64	2.58±0.69	(5.57,5.03)	(5.20,5.70)	(108.22,236.48)
GH-IGF1 轴功能亢进组	35	(1.14,2.20)	4.50±0.94	1.19±0.26	2.87±0.83	(4.71,7.45)	(5.60,6.70)	(78.70,204.90)
GH-IGF1 轴功能低下组	32	(1.22,3.13)	4.85±1.25	1.14±0.44	2.99±1.11	(4.16,5.10)	(5.08,6.20)	(138.07,353.39)
<i>F</i> (<i>Uc</i>)值		(26.813)	2.639	10.546	1.754	(16.103)	(18.798)	(0.813)
<i>P</i> 值		0.000	0.070	0.000	0.179	0.000	0.000	0.020

之间一般资料及实验室指标结果,并分析血清 FGF21 水平与糖代谢及脂代谢的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。对数据先做正态性及方差齐性检验,对符合正态分布的数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间均数的比较应用方差分析,并以 SNK 法做多组间的两两比较;对于不符合正态分布的数据资料则采用中位数及上下四分位数表示,多组间比较应用非参数检验(秩和检验)。两指标间的线性趋势描述采用 Spearman 相关分析,多个变量间的相关关系描述采用多元逐步回归分析;以上均采取双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间一般临床资料比较 如表 1 所示, GH-IGF1 功能亢进组、GH-IGF1 功能低下组及对照组间年龄、身高、体质量比较均差异无统计学意义($P>0.05$);GH-IGF1 功能亢进组 FGF21 低于 GH-IGF1 功能低下组,差异有统计学意义($P<0.05$);而与对照组比较,均差异无统计学意义($P>0.05$)。糖脂代谢指标方面比较, GH-IGF1 功能亢进组及 GH-IGF1 功能低下组 TG 均高于对照组,而 HDL 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$); GH-IGF1 功能低下组 TC 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);GH-IGF1 功能亢进组 FPG、HbA1c 高于其他两组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 FGF21 与各生化指标之间的相关性分析 经 Spearman 相关分析,三组 FGF21 与 TG($R=0.289$, $P=0.004$), TC($R=0.22$, $P=0.031$), GH($R=-0.265$, $P=0.032$), IGF1($R=-0.282$, $P=0.005$)均有相关性,而与 BMI、HDL、LDL、FPG、HbA1c 无相关性,见表 2。

2.3 多元逐步回归分析 以 FGF21 做为因变量,

以 BMI、TG、TC、HDL、LDL、FPG、HbA1c、GH、IGF1 做为自变量进行逐步回归分析。以 r^2/P 极大为优选模型,得出较优回归子集为: $Y=-96.984+73.263X_{TC}$,回归结果提示:FGF21 的浓度受 TC 的影响较大,其标准回归系数(强制过零回归)和 P 值分别为(0.374 和 0.002),见表 3。

表 2 FGF21 与生化指标之间的相关性分析

变量	<i>R</i> 值	<i>P</i> 值
BMI	-0.050	0.687
GH	-0.265	0.032 ^a
IGF1	-0.282	0.005 ^a
TG	0.289	0.004 ^a
TC	0.220	0.031 ^a
HDL	-0.058	0.575
LDL	0.139	0.177
FPG	-0.002	0.983
HbA1c	0.083	0.423

注:^a $P<0.05$

表 3 多元回归结果(较优子集)

因素	回归系数		强制过零 回归系数	回归检验	
	<i>B</i> 值	标准误		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
常量	-96.984	109.340	—	-0.887	0.378
TC	73.263	22.894	0.374	3.200	0.002

注: $R^2=0.14$, $F=10.24$

3 讨论

FGF21 是一个新近发现的代谢调控因子,是 FGF 超家族的一个独特成员,属于 FGF19 亚家族^[7]。FGF21 通过与成纤维细胞生长因子受体和 β -Klotho 蛋白形成复合物并激活下游信号通路的方式发挥生理功能^[8-9]。目前研究表明,FGF21 在调控能量代谢方面发挥着重要的作用,FGF21 能够改善肥胖、糖尿病等病理状态下的糖脂代谢;增加高脂饮食诱导的肥胖小鼠和 ob/ob 小鼠的能量消耗,降低

其体质量^[10];促进肝脏脂肪酸氧化、酮体生成^[11];增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取,降低血糖,增强胰岛素敏感性^[12]。在禁食、运动、冷刺激等生理状态下,FGF21 的表达及分泌明显增加,FGF21 能够通过下丘脑-垂体-肾上腺轴,促进肝脏糖异生,避免血糖过低^[13]。

GH-IGF1 轴是一个重要的人体内分泌轴,对生长发育的调控贯穿人类的一生,尤其从胎儿期到青春期的发育中起重要的调控作用。任何对 GH-IGF1 轴产生影响的因素均可影响人体的生长发育及营养代谢平衡。GH-IGF1 轴功能低下时,在青春期前主要表现为体格发育的异常,例如身材矮小、低体质量、肥胖等,成年后常表现为腹型肥胖、脂代谢紊乱、糖耐量异常、骨质疏松、高血压、认知功能下降等^[14];GH-IGF1 轴功能亢进时,青春期以前发生表现为巨人症,在青春期以后发生则表现为肢端肥大症,GH、IGF1 分泌过多可引起全身多系统代谢紊乱,如糖尿病、高血压、心脑血管疾病、呼吸系统疾病、骨关节病变以及睡眠呼吸暂停综合征等^[1]。

动物研究表明^[15] FGF21 是 IGF1 的负性调节因子,FGF21 通过降低 STAT5 活性,导致 IGF1 表达减少。此外,FGF21 诱导肝脏 IGFBP1 和 SOCS2 的表达,抑制 GH 信号通路表达,从而显著抑制生长。临床研究表明,皮下注射生长激素可激活肝脏 STAT5 信号通路,从而使 FGF21 生成增多,而 FGF21 反过来又可抑制 JAK2-STAT5 信号通路,这表明在肝脏 FGF21 与 GH 之间存在负反馈调节通路^[16]。但目前国内外研究很少提及 GH-IGF1 功能异常状态与 FGF21 的关系。Takeshi Inagaki 等^[6] 的研究显示,在 FGF21 转基因小鼠中,血浆 FGF21 浓度是野生型小鼠的 5 倍,而循环中的 IGF1 浓度大约减少 50%。STAT5 是一个在 GH 应答中主要的 IGF1 转录调节子,在 FGF21 转基因鼠的表达比野生型少 40% ~ 50%。这些数据表明 FGF21 抑制生长激素诱导的 STAT5 信号,从减少 IGF1 的表达。但 FGF21 敲除小鼠与同窝野生小鼠比较,表现为更大胫骨和体质量。每天注射合成的人 FGF21 可以抑制这种表型。本研究选取不同 GH-IGF1 轴功能状态的患者作为研究对象,即包括肢端肥大症患者、其他各靶腺轴替代良好的成人生长激素缺乏患者及体检健康人群。与健康对照组比较,GH-IGF1 轴功能亢进及减退组中 FGF21 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 GH-IGF1 轴功能减退组与 GH-IGF1 轴功能亢进组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。表达趋势为 GH-IGF1 轴功能减退组 > 对照组 > GH-IGF1 轴功能亢进组这个发现说明 FGF21 水平可以作为一个反

映机体 GH-IGF1 轴功能状态的指标,这为临床寻找 GH-IGF1 轴功能异常所致疾病的机制及治疗提供了新的思路。

Boparai 等^[5] 的研究表明,GH 转基因小鼠抵消了 FGF21 介导的代谢调控方面所有有益的改变,即正常的 GH 信号通路对 FGF21 在能量调控代谢方面必不可少。本研究中糖脂代谢指标比较:GH-IGF1 功能亢进组及 GH-IGF1 功能减退组 TG 均高于对照组,而 HDL 均低于对照组。GH-IGF1 功能亢进组 FPG、HbA1c 高于其他两组,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$);但这种差异是仅由 GH、IGF1 水平异常引起还是由 GH、IGF1 水平异常所引发的 FGF21 的变化导致的,还有待进一步探讨。本研究进一步分析了 FGF21 与各生化指标之间的相关性分析,结果表明 FGF21 与 GH、IGF1 呈负相关,与 TC、TG 呈正相关,而与 BMI、HDL、LDL、FPG、HbA1c 无相关性。进一步的多元回归分析显示出在诸多因素中仅有 TC 是发挥显著作用的影响因素。

尽管 FGF21 在 GH-IGF1 轴功能异常组和正常对照组之间差异无统计学意义,但却显示出负向的趋势,如增加研究例数可能会有新的发现。不同 GH-IGF1 轴功能状态可能对血清 FGF21 水平有影响,但 GH、IGF1 与 FGF21 之间的相互作用机制目前并不清楚,需要进一步研究。GH-IGF1 功能异常时表现出的糖脂代谢紊乱的原因是仅由 GH、IGF1 水平异常引起还是由 GH、IGF1 水平异常所引发的 FGF21 的变化导致的,还有待进一步探讨。

参考文献

- [1] DAL J, LIST EO, JØRGENSEN J OL, et al. Glucose and fat metabolism in acromegaly: from mice models to patient care [J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(1):96-105.
- [2] DARVIN P, JOUNG YH, YANG YM. JAK2- STAT5B pathway and osteoblast differentiation [J]. JAKSTAT, 2013, 2(4): e24931. DOI:10.4161/jkst.24931.
- [3] SO WY, LEUNG PS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging therapeutic target for type 2 diabetes mellitus [J]. Medicinal Research Reviews, 2016, 36(4):672-704.
- [4] LONG YC & KHARITONENKOV A. Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2011, 1812:791-795.
- [5] BOPARAI RK, ARUM O, MIQUET JG, et al. Resistance to the beneficial metabolic effects and hepatic antioxidant defense actions of fibroblast growth factor 21 treatment in growth hormone-overexpressing transgenic mice [J]. International Journal of Endocrinology, 2015, 2015:282375.
- [6] INAGAKI T, LIN VY, GOETZ R, et al. Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21 [J]. Cell Metab, 2008, 8(1):77-83.