

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.15.017

男性高尿酸血症患者不同糖耐量状态下成纤维细胞因子 21 与血尿酸的关系

赵江波,王 蓓,杨 玲,尹 卫,李 林,丁 伟

(江苏大学附属医院内分泌科,江苏镇江 212001)

摘 要:目的 分析男性高尿酸血症(HUA)患者不同糖耐量状态下血清成纤维细胞因子 21(FGF21)水平的变化及与血尿酸(SUA)的关系。**方法** 98 例 HUA 男性患者纳入 HUA 组,并根据血糖情况分为 HUA-NGT 亚组(正常糖耐量,30 例)、HUA-IGR 亚组(糖调节受损,32 例)及 HUA-T2DM 亚组(2 型糖尿病,36 例)。90 例体检健康男性纳入对照组。检测所有研究对象 FGF21、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、血压、血脂、胰岛素抵抗指数自然对数[ln(HOMA-IR)]、腰臀比(WHR)、空腹胰岛素(FINS)等指标。**结果** HUA 组、对照组 FGF21 水平分别为(1.99±0.97)、(1.73±0.45)ng/mL, HUA 组明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HUA-T2DM 亚组、HUA-IGR 亚组、HUA-NGT 亚组 FGF21 水平分别为(2.61±0.45)、(1.89±0.71)、(1.01±0.69)ng/mL, HUA-T2DM 亚组、HUA-IGR 亚组均明显高于 HUA-NGT 亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。FGF21 水平与 FPG、2 hPG、HbA1c、WHR、三酰甘油、ln(HOMA-IR)、FINS、SUA 呈正相关($r=0.558, 0.478, 0.387, 0.401, 0.334, 0.256, 0.220, 0.221, P<0.05$)。FPG、2 hPG、WHR、SUA、ln(HOMA-IR)、三酰甘油是 FGF21 的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 男性 HUA 患者 FGF21 水平升高, FGF21 可能参与了男性 HUA 患者糖代谢调节。

关键词:糖代谢; 高尿酸血症; 男性; 成纤维细胞因子 21; 血尿酸

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)15-2247-04

Relationship of serum fibroblast growth factor-21 and uric acid in male hyperuricemia patients with different glucose metabolism status

ZHAO Jiangbo, WANG Bei, YANG Ling, YIN Wei, LI Lin, DING Wei

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital to Jiangsu

University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of serum fibroblast growth factor-21 (FGF21) and serum uric acid (SUA) in male hyperuricemia patients with different glucose metabolism status. **Methods** A total of 98 HUA patients were recruited into HUA group, and divided into HUA-NGT subgroup (normal glucose tolerance, $n=30$), HUA-IGR subgroup (impaired glucose tolerance, $n=32$) and T2DM subgroup (newly diagnosed T2DM, $n=36$) according to the 75 g OGTT results, 90 healthy male were recruited into control group. All objects were measured FGF21, hemoglobin A1c (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), 2 h blood glucose after meal (2 hPG), blood pressure, blood lipid and ln(HOMA-IR), waist-to-hip ratio (WHR), fasting insulin (FINS). **Results** Serum FGF21 level in HUA group was significantly higher than that in control group [(1.99±0.97) vs. (1.73±0.45) ng/mL, $P<0.05$]. Serum FGF21 level in HUA-T2DM subgroup and HUA-IGR subgroup were also significant higher than that in HUA-NGT subgroup [(2.61±0.45) vs. (1.89±0.71) vs. (1.01±0.69) ng/mL, $P<0.05$]. The FGF21 level positively correlated with FPG, 2 hPG, HbA1c, WHR, triacylglycerol, ln(HOMA-IR), FINS and SUA ($r=0.558, 0.478, 0.387, 0.401, 0.334, 0.256, 0.220, 0.221, P<0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed FPG, 2 hPG, WHR, SUA, ln(HOMA-IR) and triacylglycerol were independent factors of the FGF21 ($P<0.05$). **Conclusion** FGF21 might contribute to glucose metabolism regulation since it increases in male HUA patients.

Key words: glucose metabolism; hyperuricemia; male; fibroblast growth factor-21; serum uric acid

近年来,高尿酸血症(HUA)伴糖尿病的发病率不断升高。国内外学者研究发现, HUA 可能因为脂肪细胞因子代谢障碍导致炎症反应和胰岛素抵抗

(IR), 从而发生糖尿病^[1-3]。成纤维细胞因子 21 (FGF21) 是最近发现的和糖脂代谢有关的脂肪因子, 主要在肝脏和脂肪细胞中表达, 是 FGFs 超家族成

员,参与机体糖脂代谢和炎性反应。我国学者报道,在肥胖及糖尿病人群中 FGF21 水平升高^[4]。流行病学调查显示我国男性 HUA 发病率高于女性^[5],但目前有关 FGF21 在不同糖耐量阶段的男性 HUA 患者中的研究较少,故本研究旨在观察不同糖代谢状态下男性 HUA 患者中 FGF21 水平的变化,进一步探讨 FGF21 在男性 HUA 患者中与血尿酸(SUA)的关系,从而为男性 HUA 的防治提供初步的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 1 月于本院体检的男性无症状 HUA 患者 98 例纳入 HUA 组,年龄 48~61 岁,平均(54.3±6.52)岁。根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准行糖耐量试验(OGTT 试验),将 HUA 组分为 HUA-NGT 亚组(正常糖耐量,30 例)、HUA-IGR 亚组(糖调节受损,32 例)及 HUA-T2DM 亚组(2 型糖尿病,36 例)。HUA 组纳入标准:依据《2013 年高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》,男性 SUA≥420 μmol/L 定义为 HUA。HUA 组排除标准:女性;正在应用阿司匹林、利尿剂及降压药物者;有急慢性肾功能、心功能不全者;合并甲状腺疾病、高血压、肿瘤、急慢性感染、急性心肌梗死、心绞痛、冠脉综合征、脑血管意外患者;有急性痛风关节炎发作者。同时选择体检健康男性 90 例纳入对照组,年龄 49~62 岁,平均(55.2±5.89)岁。本研究经本院伦理委员会批准后进行,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象均禁食 12 h 后,检测血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、SUA、空腹胰岛素(FINS)、FGF21。清晨行 OGTT 试验,取静脉血检测空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(2 hPG),采用己糖激酶法检测血糖,血脂采用日立 7070 全自动生化分析仪(氧化酶法)检测,SUA 采用日立 7070 全自动生化分析仪(脲酸酶比色法)检测,HbA1c 采用日立 TOSOH 公司 HLC-723G7 全自动 HbA1c 分析仪(高效液相色谱法)检测,FINS 采用安徽科技大学中佳公司 GC-1200 全自动化学 γ-发光免疫分析仪检测。另取血液标本,分离血清,于-70℃保存,采用放射免疫法检测 FGF21,试剂盒购自美国凤凰公司,FGF21 线

性范围为 0.5~8.5 ng/mL,批内、批间变异系数(CV)分别为<5%、<14%。采用稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)来评价 IR,即 HOMA-IR=FPG×FINS/22.5,并取其自然对数[ln(HOMA-IR)]。所有生化项目标准品均为试剂配套的标准品,室内质控及室间质评均在控。并由同一体检工作人员测量所有研究对象身高、体质量、腰围、臀围、收缩压(SBP)及舒张压(DBP),计算体质量指数(BMI)及腰臀比(WHR)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组比较采用 LSD-*q* 检验。相关性分析采用 Pearson 分析,多因素分析采用多元线性回归分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料及实验室指标的比较 与对照组比较,HUA 组 FGF21、HbA1c、2 hPG、SUA、BMI、WHR、三酰甘油(TG)、DBP、FINS、ln(HOMA-IR)明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 HUA 组各亚组临床资料及实验室指标的比较 与 HUA-NGT 亚组比较,HUA-IGR 亚组及 HUA-T2DM 亚组 FGF21、HbA1c、2 hPG、FPG 均升高,HUA-T2DM 亚组 TG、ln(HOMA-IR)升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。与 HUA-IGR 亚组比较,HUA-T2DM 亚组 FGF21、HbA1c、2 hPG、FPG、FINS、ln(HOMA-IR)均明显升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 FGF21 与各指标的 Pearson 相关分析 FGF21 与 FPG、2 hPG、HbA1c、WHR、TG、ln(HOMA-IR)、FINS、SUA 呈正相关(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 多元线性回归分析 FGF21 的影响因素 以 FGF21 为因变量,以年龄、BMI、WHR、FPG、2 hPG、TG、TC、SBP、DBP、FINS、HDL-C、LDL-C、ln(HOMA-IR)、SUA 为自变量进行多元线性回归分析,FPG、2 hPG、WHR、SUA、ln(HOMA-IR)、TG 是 FGF21 的独立影响因素。见表 4。

表 1 2 组临床资料及实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	病史(年)	年龄(岁)	FGF21(ng/mL)	HbA1c(%)	2 hPG(mmol/L)	SUA(μmol/L)	BMI (kg/m ²)	WHR
对照组	90	5.15±7.55	55.2±5.89	1.73±0.45	4.90±0.71	5.60±0.57	358.34±44.13	22.00±1.50	0.80±0.05
HUA 组	98	5.22±7.49	54.3±6.52	1.99±0.97*	6.80±1.52*	9.77±1.45*	474.83±8.17*	26.60±1.70*	0.92±0.09*

组别	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	FINS (mU/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ln(HOMA-IR)
对照组	90	5.30±0.61	1.56±0.44	4.63±0.90	122.00±10.10	70.00±3.20	9.84±2.17	1.28±0.31	3.09±0.24	1.26±0.22
HUA 组	98	5.40±0.52	2.33±1.35 *	4.72±0.53	123±8.6	83.00±4.80*	15.69±5.69*	1.56±0.57	3.20±0.55	3.17±0.55*

注:与对照组比较,**P*>0.05;TC 为总胆固醇;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

表 2 HUA 各亚组临床资料及实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	病史(年)	年龄(岁)	FGF21(ng/mL)	HbA1c(%)	2 hPG(mmol/L)
HUA-NGT 亚组	30	5.19±6.77	49.20±5.25	1.01±0.69	5.70±1.13	6.34±0.79
HUA-IGR 亚组	32	5.20±7.04	57.00±3.22	1.89±0.71*	6.10±0.27*	8.91±0.81*
HUA-T2DM 亚组	36	5.23±8.01	55.80±7.110	2.61±0.45*#	8.10±0.53*#	13.03±2.15*#

亚组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	WHR	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
HUA-NGT 亚组	30	25.91±2.39	0.89±0.07	4.47±0.29	2.27±1.54	4.62±0.89
HUA-IGR 亚组	32	26.14±3.00	0.91±0.08	4.99±0.86*	2.34±1.23	4.72±0.68
HUA-T2DM 亚组	36	26.51±3.43	0.92±0.84	6.56±0.93*#	2.37±1.38*	4.80±1.07

亚组别	<i>n</i>	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	FINS(mU/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	ln(HOMA-IR)
HUA-NGT 亚组	30	121.00±4.37	81.00±5.30	11.63±5.10	1.49±0.30	3.02±0.65	1.73±1.15
HUA-IGR 亚组	32	122.00±2.68	81.00±9.00	16.23±12.11	1.54±0.44	3.25±0.60	2.99±3.14
HUA-T2DM 亚组	36	129.00±5.14	83.00±6.70	20.14±10.88#	1.51±0.58	3.37±0.91	4.74±3.77*#

注:与 HUA-NGT 亚组比较,**P*<0.05;与 HUA-IGR 亚组比较,#*P*<0.05

表 3 FGF21 与各指标的 Pearson 相关分析

变量	FPG	2 hPG	HbA1c	WHR	TG	ln(HOMA-IR)	FINS	SUA
<i>r</i>	0.558	0.478	0.387	0.401	0.334	0.256	0.220	0.221
<i>P</i>	0.007	0.009	0.035	0.037	0.039	0.031	0.033	0.038

表 4 多元线性回归分析 FGF21 的影响因素

变量	β	<i>S.E</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
常数	5.815	0.553	—	8.072	0.000	3.927~7.810
FPG	1.895	0.498	0.486	7.365	0.044	2.735~5.110
2 hPG	1.779	0.442	0.355	7.020	0.037	1.988~4.810
WHR	1.510	0.420	0.386	6.153	0.028	1.281~4.715
SUA	1.211	0.352	0.321	6.102	0.033	1.201~3.221
ln(HOMA-IR)	0.838	0.294	0.310	5.412	0.039	1.018~3.010
TG	0.705	0.198	0.264	3.243	0.042	1.110~2.010

注:— 为无数据

3 讨 论

FGF21 同糖代谢密切相关,研究发现 FGF21 在糖尿病,甚至在糖耐量异常阶段中升高,还发现它与 FPG、2 hPG,以及肝脏和肌肉的胰岛素敏感性呈正相关^[6-7]。而在一项对高加索人约 5.3 年的随访研究中,发现 FGF21 可独立地预测代谢综合征(MS)和 2 型糖尿病^[8]。而我国学者发现 FGF21 可作为糖代谢异常的一项标志物^[9]。一项对香港成人 9 年的随访研究发现,与其他脂肪因子相比,FGF21 更能预测糖尿病的发生,而且还发现 FGF21 水平与 FPG、2 hPG 密切相关^[10]。以上研究说明 FGF21 参与了糖代谢异常的发生。本研究结果显示,FGF21 在 HUA-NGT 亚组,HUA-IGR 亚组及 HUA-T2DM 亚组中逐渐升高,且差异有统计学意义(*P*<0.05)。多元线性回归分析发现,FGF21 水平与 FPG、2 hPG、HbA1c、WHR、TG、ln(HOMA-IR)、FINS、SUA 呈正相关,FPG、2 hPG、WHR、SUA、ln(HOMA-IR)、TG 是

FGF21 的独立影响因素。说明 FGF21 可能在男性 HUA 患者中不仅参与了 IR 和血糖异常的发生,还可能预测男性 HUA 患者中糖尿病及糖耐量异常的发生,这同以前的研究结果部分一致^[11-12]。笔者推测,肥胖及高胰岛素血症可上调 FGF21 的表达,而此前一项对日本人群的研究发现,FGF21 水平不仅与脂质代谢有关,还可作为 MS 的生物标志物^[13]。笔者进一步推测 FGF21 水平不仅同脂质代谢有关,还可能在 MS 的发生、发展中起重要作用。

CUEVAS-RAMOS 等^[14]在对 MS 人群的研究中不仅发现 MS 患者 FGF21 水平升高,其水平与 SUA 呈正相关,推测 HUA 往往伴随 MS,继而引起的血管内皮功能紊乱,一氧化碳水平的减少引起 FGF21 代偿性水平升高,SUA 水平大于或等于 5.5 mg/dL 时可预测高 FGF21 水平。本研究发现,与对照组比较,在男性 HUA 患者中 FGF21 水平升高,其水平与 SUA 呈正相关,这同此前的研究结果部分一致。最近的研究发现,游离脂肪酸(FFA)不仅同 FGF21 水平呈正相关,还可通过过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR)-α 促进 FGF21 水平的升高^[15-16]。而此前早已发现,HUA 时 FFA 升高,二者呈正相关。由此笔者推测,HUA 时 FFA 代偿性激活 PPAR-α 继而引起 FGF21 表达增加。

综上所述,FGF21 水平在男性 HUA 患者中升高,而且和糖代谢、IR 密切相关,推测其可能参与了男性 HUA 患者的病理、生理过程。本研究的局限性在于纳入的样本数量偏小,而且也未监测尿酸。故以后的研究应扩大样本量,监测 24 h 尿酸水平,并在分子水平上对 FGF21 在男性 HUA 患者中表达水平的具体信号转导机制进行深入研究。

参考文献

[1] SUN X,ZHANG R,JIANG F,et al. Common variants re-

- lated to serum uric acid concentrations are associated with glucose metabolism and insulin secretion in a Chinese population[J]. PLoS One, 2015, 9(9):e0116714.
- [2] TERUKI M, TERU K, SHINYA F, et al. Hyperuricemia is a risk factor for the onset of impaired fasting glucose in men with a high plasma glucose level: a Community-Based study[J]. PLoS One, 2014; e107882.
 - [3] KANBAY M, JENSEN T, SOLAK Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player[J]. Eur J Intern Med, 2016, 29(4): 3-8.
 - [4] CHEN W W, LI L, YANG G Y, et al. Circulating FGF-21 levels in normal subjects and in newly diagnose patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008, 116(1): 65-68.
 - [5] QU Y L, YU L, LI Z M, et al. Epidemiological status and risk factors of hyperuricemia in rural area of the Three Gorges[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2013, 41(5): 427-431.
 - [6] SEMBA R D, SUN KAI, EGAN J M, et al. Relationship of serum fibroblast growth factor 21 with abnormal glucose metabolism and insulin resistance: the baltimore longitudinal study of aging[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1375-1382.
 - [7] CHAVEZ A O, MOLINA-CARRION M, ABDUL-GHANI M A, et al. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2009, 32(8): 1542-1546.
 - [8] BOBBERT T, SCHWARZ F, FISCHER-ROSINSKY A, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 145-149.
 - [9] 杨琨, 魏蕊, 洪天配. 成纤维细胞因子-21: 一个新的糖代
 - 谢异常分子标志物[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 231-234.
 - [10] WOO Y C, LEE C H, FONG C H, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is a superior biomarker to other adipokines in predicting incident diabetes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(1): 37-43.
 - [11] CHENG X B, ZHU B, JIANG F S, et al. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients[J]. Endocr Res, 2011, 36(4): 142-148.
 - [12] CHEN C, CHEUNG B M, TSO A W, et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an Independent predictor of type 2 diabetes: a 5. 4-year population-based prospective study in Chinese subjects[J]. Diabetes Care, 2011, 34(9): 2113-2115
 - [13] JIN Q R, BANDO Y, MIYAWAKI K, et al. Correlation of fibroblast growth factor 21 serum levels with metabolic parameters in Japanese subjects[J]. J Med Invest, 2014, 61(1/2): 28-34.
 - [14] CUEVAS-RAMOS D, ALMEDA-VALDES P, GÓMEZ-PÉREZ F J, et al. Daily physical activity, fasting glucose, uric acid, and body mass index are independent factors associated with serum fibroblast growth factor 21 levels[J]. Europ J Endocrinol, 2010, 163(3): 469-477.
 - [15] LU J, YU H, MO Y. Patterns of circulating? fibroblast growth factor 21 in subjects with and without type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142207.
 - [16] MAI K, ANDRES J, BIEDASEK K, et al. Free fatty acids Link metabolism and regulation of the insulin-sensitizing fibroblast growth factor-21[J]. Diabetes, 2009, 58(7): 1532-1538.

(收稿日期: 2018-02-16 修回日期: 2018-04-25)

(上接第 2246 页)

胞计数、网织红细胞、血红蛋白及胆红素水平明显高于 A 组和 B 组患者, 表明洗涤红细胞和去白洗涤红细胞对于自身免疫性溶血性贫血患者的血液相关指标改善效果优于悬浮红细胞和去白悬浮红细胞, 具有一定的临床意义, 值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 固王霞, 李又璨, 孙涛, 等. A-2B 日亚型输血相容性检测及输血方案选择[J]. 当代医学, 2015, 21(13): 53-54.
- [2] 余东娟. 不同采血方法在血常规检验中的应用比较[J]. 当代医学, 2014, 12(15): 149-150.
- [3] 蒋亮, 钟凤朝. 长期输血患者铁代谢与 Hcpidin 水平的相关性研究[J]. 中国当代医药, 2014, 21(19): 16-21.
- [4] 孙小纯, 欧兴义, 陈晖, 等. 不同输血方法在自身免疫性溶血性贫血患者中的效果分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(4): 64-65.
- [5] 周岳敏. 不同输血方法在自身免疫性溶血性贫血患者中的应用[J]. 当代护士(学术版), 2014, 36(5): 35-37.
- [6] 余海燕. 不同输血方法在自身免疫性溶血性贫血患者中的应用分析[J]. 临床医学, 2015, 35(5): 44-45.
- [7] 魏中菲, 许亚茹, 架明瀚, 等. 不同输血方法治疗自身免疫性溶血性贫血疗效的 Meta 分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 30(8): 715.
- [8] 王明慧, 杨涛, 方春燕, 等. 不同输血方法在自身免疫性溶血性贫血患者中的效果分析[J]. 现代医学, 2014, 16(21): 125-126.
- [9] 王妓杰, 李建斌, 单泓. 两种红细胞制品治疗自身免疫性溶血性贫血的效果比较[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(5): 555-556.
- [10] 董祥翠, 高元元. 洗涤红细胞与去白红细胞治疗自身免疫性溶血性贫血的随机对照研究[J]. 临床输血与检验, 2015, 17(5): 437-441.

(收稿日期: 2018-02-20 修回日期: 2018-04-29)