

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0167

肥胖合并黑棘皮病患者胰岛素分泌特征与血清成纤维细胞生长因子 21 的相关性

黄玥晔, 王兴纯, 陈佳奇, 李妍, 曲伸*

同济大学附属上海市第十人民医院内分泌与代谢科, 上海 200072

[摘要] **目的** 探讨肥胖合并黑棘皮病患者中成纤维细胞生长因子 21(FGF21)的表达及其与胰岛素分泌特征的关系。**方法** 选取肥胖合并黑棘皮病患者 38 例和单纯性肥胖患者 35 例,以及年龄匹配的正常对照组 20 例。分别检测各组炎症指标(游离脂肪酸、尿酸、C-反应蛋白)、糖脂代谢指标和胰岛素水平,并采用 ELISA 法测定血清 FGF21 水平。**结果** 肥胖合并黑棘皮病患者组表现为高胰岛素血症和胰岛素抵抗,血清 FGF21、空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高于其他两组($P<0.05$, $P<0.01$),胰岛素作用指数(IAI)低于其他两组($P<0.01$)。相关性分析显示肥胖患者血清 FGF21 水平与空腹胰岛素及 HOMA-IR 正相关($r=0.410$, $P=0.009$; $r=0.350$, $P=0.027$),与 IAI 和体脂率呈负相关($r=-0.615$, $P<0.001$; $r=-0.554$, $P<0.001$)。Logistic 回归分析显示尿酸水平升高和 FGF21 升高是肥胖患者合并黑棘皮病的独立危险因素($P=0.008$, $P=0.020$)。**结论** 肥胖合并黑棘皮病患者在临床上表现为高胰岛素血症和高 FGF21 水平。FGF21 升高与胰岛素抵抗明显相关,而黑棘皮病患者的糖耐量受损较无黑棘皮病的肥胖症患者低,提示 FGF21 的升高可能对糖代谢有一定保护作用。尿酸和 FGF21 升高是肥胖症患者合并黑棘皮病的独立危险因素。

[关键词] 成纤维细胞生长因子 21;黑棘皮病;肥胖症;尿酸;胰岛素抵抗

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)02-0167-06

Relationship between serum fibroblast growth factor 21 and insulin secretion in obese patients with acanthosis nigricans

HUANG Yue-ye, WANG Xing-chun, CHEN Jia-qi, LI Yan, QU Shen*

Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

[Abstract] **Objective** To investigate the serum level of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and its relation with insulin secretion in simple obesity patients with acanthosis nigricans. **Methods** A total of 35 obese patients (OB group) and 38 obese patients with acanthosis nigricans (AN group) visiting our department were included in this study, and 20 age-matched healthy volunteers were taken as controls. The lipid profile, free fatty acid (FFA), uric acid (UA) and C-reactive protein (CRP) were measured in each group, and the glucose tolerance and insulin secretion were also observed in all participants. Serum FGF21 level was measured by ELISA. **Results** Acanthosis nigricans was associated with more severe hyperinsulinemia and insulin resistance in obese patients. The levels of FGF21, fasting insulin and homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in AN group were significantly higher than those in the OB and control groups ($P<0.05$, $P<0.01$), while the insulin activity index (IAI) of AN was significantly lower than those in the OB and control groups ($P<0.01$). Correlation analysis showed that serum FGF21 level was positively correlated with fasting insulin and HOMA-IR ($r=0.410$, $P=0.009$; $r=0.350$, $P=0.027$), while negatively correlated with IAI and body fat percentage ($r=-0.615$, $P<0.001$; $r=-0.554$, $P<0.001$). Logistic analysis showed that higher level of FGF21 and UA were the independent risk factors for AN in obese patients ($P=0.008$, $P=0.020$). **Conclusion** Obese patients with AN have high serum FGF21 level and hyperinsulinemia, and increased FGF21 level is associated with insulin resistance. Obese patients with AN have a slighter impaired glucose tolerance than simple obese patients, suggesting that increased FGF21 may benefit glycometabolism. Higher FGF21 and uric acid are the independent risk factors for AN in obese patients.

[收稿日期] 2015-07-09 **[接受日期]** 2015-11-07

[基金项目] 上海申康慢性病防治项目(SHDC12012303)。Supported by Shanghai Shenkang Program for Preventing Chronic Diseases (SHDC12012303)。

[作者简介] 黄玥晔, 博士生。E-mail: huangyueye19890603@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-66301004, E-mail: qushencn@hotmail.com

[Key words] fibroblast growth factor 21; acanthosis nigricans; obesity; uric acid; insulin resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 167-172]

黑棘皮病(acanthosis nigricans, AN)主要表现为颈后、腋窝、腹股沟等部位的皮肤色素沉着,且呈天鹅绒样突起^[1-2],严重者可延及全身。我们先前研究发现,AN患者的胰岛素水平和胰岛素抵抗指数明显升高,且胰岛素抵抗及瘦素抵抗严重,但其糖代谢异常与肥胖患者相比却相对较轻^[3],推测AN患者可能存在着一定程度的自我保护机制。

成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是肝脏和脂肪组织分泌的具有调节糖脂代谢能力的细胞因子,研究发现其对白色和棕色脂肪细胞、骨骼肌等靶组织具有内分泌调节功能^[4],可以促进脂肪和葡萄糖的氧化分解^[5]。在糖尿病小鼠及猴模型中,给予FGF21类似物治疗能显著增强胰岛素敏感性、降低血浆葡萄糖和三酰甘油(triglyceride, TG)水平、减轻体质量^[6-9]。在人体,FGF21具有调节肝脏和脂肪组织的脂质代谢、糖代谢等效果^[10]。肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症患者人群中,血清FGF21水平显著升高^[11-13]。上述研究表明FGF21在糖脂代谢和胰岛素抵抗等病理生理过程中具有重要作用。本研究拟探讨肥胖合并AN患者中FGF21的表达及其与胰岛素分泌特征的关系,尝试发现FGF21在AN和肥胖发生中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象 入组标准:(1)2013年12月至2014年12月初次来我院门诊就诊的患者;(2)年龄20~45岁;(3)符合中国人群肥胖诊断标准,体质量指数(body mass index, BMI) $>28\text{ kg/m}^2$;(4)AN患者评分以颈部为标准,均在2分以上^[14];(5)自愿签署知情同意书者。正常对照组选取就读于我院的医学研究生,年龄为24~30岁,无任何疾病史,身心健康,BMI为20~24 kg/m^2 。

排除标准:(1)年龄 >45 岁或 <20 岁;(2)AN患者评分 ≤ 2 分;(3)心肺肾等重要脏器基础疾病;(4)既往已有明确的高血压及糖尿病、高胰岛素血症、糖耐量及空腹血糖受损等病史;(5)长期使用精神活性药物;(6)无法配合完成检查及不愿签署知情同意书者。

1.2 研究方法 本研究通过中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR-OCS-12002381)。对照组(BMI $<25\text{ kg/m}^2$)共20例;73例肥胖患者(BMI $>28\text{ kg/m}^2$)分为单纯性肥胖组(OB组, $n=35$)和肥胖合并AN组(AN组, $n=38$)。测量受试对象体质量(kg)、身高(cm)、BMI。采用简易体脂测量仪(HBF-358,日本欧姆龙公司)测定体脂率、内脏脂肪指数、基础代谢率和身体年龄。采集晨空腹静脉血检测血生化指标,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、游离脂肪酸(free fat acid, FFA)、尿酸(uric acid, UA)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。进行75 g葡萄糖口服试验,测定胰岛素、血糖。血清FGF21采用ELISA试剂盒测定(Biovendor),批内差异 $<4.1\%$,批间差异 $<3.9\%$ 。胰岛素抵抗评估指标包括:(1)空腹胰岛素水平(mU/L);(2)稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance, HOMA-IR),计算公式:HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mU/L)/22.5;(3)胰岛素作用指数(insulin activity index, IAI),计算公式:IAI=1/[空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mU/L)]^[15]。

1.3 统计学处理 应用SPSS 18.0软件包进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用 $n(\%)$ 表示。采用独立样本 t 检验比较计量资料差异,采用 χ^2 检验比较计数资料差异。采用Spearman相关性分析研究与FGF21相关的因素。采用单因素分析研究肥胖患者合并AN的危险因素,将 $P\leq 0.1$ 的因素进一步纳入多因素logistic回归分析研究肥胖患者合并AN的危险因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 各组一般资料及脂代谢指标的比较 由表1可见,3组在性别、年龄、身高方面差异无统计学意义;AN组和OB组患者颈围、腰围、臀围、腰臀比、体脂率、内脏脂肪指数、基础代谢、BMI、身体年龄高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),但AN与OB两组间差异无统计学意义;AN组和OB组CRP、UA、TC、TG水平高于对照组($P<0.05$),AN组FFA水平高于OB组及对照组($P<0.05$)。

表1 3组患者一般资料及脂代谢指标的比较

Tab 1 General data and lipid metabolism data of patients in the 3 groups

Item	OB N=35	AN N=38	Control N=20
Gender (male/female) <i>n/n</i>	15/20	20/18	3/17
Age (year), $\bar{x}\pm s$	32.6 \pm 11.5	30.3 \pm 9.3	24.4 \pm 7.6
Height <i>l/cm</i> , $\bar{x}\pm s$	164.5 \pm 7.0	166.7 \pm 8.8	162.1 \pm 5.3
Neck circumference <i>l/cm</i> , $\bar{x}\pm s$	38.2 \pm 3.3**	38.6 \pm 6.2**	31.1 \pm 2.6
Waist circumference <i>l/cm</i> , $\bar{x}\pm s$	101.2 \pm 9.5**	104.9 \pm 17.8**	71.2 \pm 6.0
Hip circumference <i>l/cm</i> , $\bar{x}\pm s$	105.0 \pm 8.1**	111.7 \pm 13.5**	92.1 \pm 3.0
Waist/hip ratio $\bar{x}\pm s$	0.964 \pm 0.062**	0.937 \pm 0.076**	0.772 \pm 0.048
Percentage of body fat (%), $\bar{x}\pm s$	37.3 \pm 4.0**	35.5 \pm 4.4**	25.1 \pm 4.5
Visceral fat fraction $\bar{x}\pm s$	16.2 \pm 5.8**	16.5 \pm 7.6**	3.6 \pm 3.6
Basal metabolic rate <i>Q/kJ</i> , $\bar{x}\pm s$	7 286.0 \pm 1 002.1**	7 383.1 \pm 1 350.2**	5 225.8 \pm 670.3
Body age (year), $\bar{x}\pm s$	55.7 \pm 10.8**	55.5 \pm 10.5**	25.0 \pm 5.1
Body mass index ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), $\bar{x}\pm s$	33.6 \pm 4.2**	33.8 \pm 6.5**	21.1 \pm 2.0
FFA $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	0.58 \pm 0.17	0.73 \pm 0.23 Δ	0.54 \pm 0.21
CRP $\rho_B/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	4.95 \pm 3.71**	4.35 \pm 2.94**	0.39 \pm 0.35
UA $c_B/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	405.61 \pm 97.86**	442.99 \pm 118.99**	268.85 \pm 67.70
TC $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	4.85 \pm 1.25**	5.46 \pm 1.64**	4.19 \pm 0.80
TG $c_B/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1})$, $\bar{x}\pm s$	1.94 \pm 1.29**	2.26 \pm 1.70**	0.90 \pm 0.80

OB: Simple obese group; AN: Obese group with acanthosis nigricans; FFA: Free fat acid; CRP: C-reactive protein; UA: Uric acid; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control; $\Delta P<0.05$ vs OB

2.2 各组糖代谢指标及胰岛素抵抗的比较 由葡萄糖-时间曲线(图1A)可见,AN组与OB组葡萄糖水平明显高于对照组,同时伴有葡萄糖高峰延迟;而OB组血糖水平高于AN组。由胰岛素-时间曲线(图1B)可见,葡萄糖负荷后,与对照组相比,AN组各点胰岛素水平均升高($P<0.05$, $P<0.01$),OB组在0、120、180 min胰岛素水平升高($P<0.05$);与OB组相比,AN组0、30、60、120 min胰岛素升高($P<0.01$)。AN组及OB组胰岛素水平高于对照组,AN组表现为高胰岛素血症,OB组表现为胰岛素分泌高峰延迟。此外,AN组HOMA-IR(8.22 ± 4.11)高于OB组(5.82 ± 3.59)和对照组(2.03 ± 0.74),差异有统计学意义($P=0.002$, $P<0.001$); AN组IAI(0.0068 ± 0.0032)低于OB组(0.0108 ± 0.0071)和对照组(0.0253 ± 0.0109),差异有统计学意义($P<0.001$)。

2.3 各组FGF21表达及相关因素分析 AN组FGF21水平[(303.46 ± 247.99)pg/mL]高于OB组[(147.41 ± 104.59)pg/mL]及对照组[(62.20 ± 63.15)pg/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。

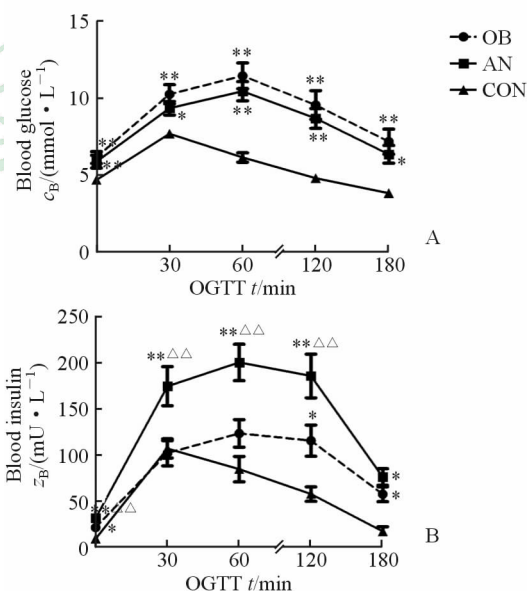


图1 各组血糖(A)和胰岛素(B)水平变化
Fig 1 Change of blood glucose (A) and insulin (B) among 3 groups

OB: Simple obese group ($n=35$); AN: Obese group with acanthosis nigricans ($n=38$); CON: Control group ($n=20$). OGTT: Oral glucose tolerance test. * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs CON; $\Delta P<0.01$ vs OB. $\bar{x}\pm s$

相关分析发现,在纳入了对照组后,FGF21与

BMI、TC、血糖(0、30、60、120 min)、胰岛素(0、60、120、180 min)、HOMA-IR 等多种因素相关($P < 0.05$,表2);在排除了对照组之后,FGF21与空腹胰岛素($P=0.009$)、HOMA-IR($P=0.027$)正相关,与IAI和体脂率呈负相关($P < 0.001$,表2)。

表2 全体受试者及肥胖患者 FGF21 与其他指标的相关性分析

Tab 2 Correlation analysis of FGF21 with other variables in all participants and obesity patients

Variable	All participants <i>n</i> =93		Obesity patients <i>n</i> =73	
	<i>r</i>	<i>P</i> value	<i>r</i>	<i>P</i> value
BMI	0.301	0.019	-	-
CRP	-	-	0.032	0.844
UA	0.208	0.124	-0.098	0.548
FFA	-0.33	0.811		
TC	0.304	0.023	-0.066	0.687
TG	0.139	0.313	0.149	0.360
Blood glucose				
OGTT: 0 min	0.067	0.009	0.015	0.925
OGTT: 30 min	0.324	0.011	0.083	0.611
OGTT: 60 min	0.503	0.000	0.167	0.302
OGTT: 120 min	0.372	0.003	0.014	0.931
OGTT: 180 min	0.207	0.113	-0.009	0.955
Blood insulin				
OGTT: 0 min	0.627	0.000	0.410	0.009
OGTT: 30 min	0.158	0.227	0.072	0.660
OGTT: 60 min	0.433	0.001	0.123	0.450
OGTT: 120 min	0.390	0.002	0.178	0.271
OGTT: 180 min	0.406	0.001	0.056	0.733
HOMA-IR	0.615	0.000	0.350	0.027
IAI	-	-	-0.615	<0.001
Percentage of body fat	0.482	0.000	-0.554	<0.001
Body age	0.425	0.001	-0.200	0.216
Basal metabolic rate	0.531	0.000	0.081	0.618

FGF21: Fibroblast growth factor 21; BMI: Body mass index; CRP: C-reactive protein; UA: Uric acid; FFA: Free fat acid; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; OGTT: Oral glucose tolerance test; HOMA-IR: Homeostasis model of assessment for insulin resistance; IAI: Insulin action index

2.4 肥胖患者并发 AN 的危险因素分析 对 73 例肥胖患者伴发 AN 的危险因素进行单因素分析, FGF21 临界值采用 $\bar{x} \pm 2s$, 其余指标采用我院检验科

标准,结果提示 FGF21 升高、UA 升高、CRP 升高与 AN 发生相关(表3)。对以上 3 种因素进行 logistic 回归分析,结果提示 FGF21 水平升高与 UA 水平升高是肥胖患者发生 AN 的独立危险因素(OR = 13.601, 95% CI: 1.507 ~ 122.763, $P = 0.020$; OR = 4.723, 95% CI: 1.487 ~ 15.002, $P = 0.008$)。

表3 肥胖患者并发 AN 的危险因素(单因素分析)

Tab 3 Univariate analysis of risk factor for acanthosis nigricans (AN) in obesity patients

Variable	<i>n</i>	<i>P</i> value
FGF21 ρ_B /(pg · mL ⁻¹)		0.020
≥356.591 4	11	
<356.591 4	62	
UA c_B /(μmol · L ⁻¹)		0.001
≥428	32	
<428	41	
CRP ρ_B /(mg · L ⁻¹)		<0.001
≥3.4	24	
<3.4	49	
FFA c_B /(mmol · L ⁻¹)		0.520
≥0.6	47	
<0.6	26	
TC c_B /(mmol · L ⁻¹)		0.766
≥1.7	28	
<1.7	45	
TG c_B /(mmol · L ⁻¹)		0.496
≥5.2	33	
<5.2	40	

FGF21: Fibroblast growth factor 21; UA: Uric acid; CRP: C-reactive protein; FFA: Free fat acid; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride

3 讨论

研究表明,FGF21 能激活肝脏糖异生、促进肥胖动物的能量消耗、脂肪细胞分解、增加脂肪利用以及脂质代谢、促使 FFA 转化为酮体,通过减少肥胖动物模型的脂肪含量从而减轻体质量^[16-17]。FGF21 通过抑制 SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1)和其他与 TG 合成有关基因的表达,逆转肥胖动物的肝脂肪变性,显著降低肝脏 TG

水平^[9]。此外, FGF21 还能通过激活 AMPK 和 SIRT1 上调与线粒体合成及脂肪酸氧化相关的基因^[18], 具有促进肝内脂肪酸氧化的作用^[19]。本研究发现, AN 组 FGF21 呈现高水平表达, 与之相应的是该组 FFA 水平显著高于其他两组; 而 TG、TC 水平虽然相较 OB 组差异无统计学意义, 但是均有升高的趋势。此外相关性分析发现, FGF21 水平与 TC 水平呈正相关。由此可推测 AN 患者血清 FGF21 水平的升高是机体内脂质水平升高的一种代偿性保护机制。

AN 的发生与体内胰岛素抵抗密切相关^[20-21], 是严重肥胖及代谢紊乱的皮肤标志。肥胖会加重机体各个脏器负担, 尤其是胰腺组织, 肥胖患者进食较正常人多, 胰腺必须分泌较多的胰岛素才能维持血糖的平衡。全身脂肪组织尤其是腹部脂肪的增加会降低机体各个组织对胰岛素的敏感性, 而机体作为代偿, 必须更大量地分泌胰岛素来维持血糖的平衡, 二者之间恶性循环, 过多的血清胰岛素可通过直接及间接途径促进皮肤内成纤维细胞及角化蛋白细胞的生长与增殖, 从而促进 AN 的发生^[22]。而皮肤局部组织内升高的胰岛素能与角化蛋白细胞上的胰岛素样生长因子 1 (insulin-like factor-1, IGF-1) 受体相互作用, 直接激活细胞内的 IGF-1 信号通路, 促进 AN 的发生^[3]。因此, 在肥胖相关的 AN 发生、发展中, 肥胖是导致继发性胰岛素抵抗的重要始动因素, 胰岛素抵抗是中间起病环节, 使正常水平的血浆胰岛素不能被外周组织充分利用, 继而导致 AN 的发生和发展, 同时可以伴有脂代谢、尿酸代谢等紊乱。本研究采用空腹胰岛素、HOMA-IR 和 IAI 来评价胰岛素抵抗程度, 结果发现, AN 组空腹胰岛素和 HOMA-IR 显著高于 OB 组, 而 IAI 显著低于 OB 组。OB 组胰岛素抵抗表现为节律改变, 而 AN 组表现为高胰岛素血症。AN 组血清胰岛素的效应低于 OB 组。

FGF21 的升高与胰岛素抵抗关系密切^[23-25]。因此, 胰岛素抵抗是血清 FGF21 升高和 AN 的共同点。FGF21 可以被认为是机体对胰岛素敏感性减退的一个代偿机制^[11], FGF21 能够保护胰岛 β 细胞、促进葡萄糖摄取、上调脂肪细胞中葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 的表达, 进而促进葡萄糖摄取^[26]。本研究发现, AN 组的 FGF21 与胰岛素水平最高, 但

平均血糖反而比 OB 组低, 说明 OB 组患者胰岛素抵抗较 AN 组患者轻。推测在这个过程中, FGF21 起到了至关重要的作用。本研究还通过相关性分析发现在肥胖患者中, 血清 FGF21 水平与空腹胰岛素、HOMA-IR 呈正相关, 与 IAI 和体脂率呈负相关。表明 OB 患者更多的脂肪集中在体表, 而 AN 患者则更多集中于内脏。单因素分析显示肥胖患者合并 AN 与 CRP、UA、FGF21 有关, 进一步采用 logistic 回归分析 AN 的危险因素显示 UA 升高和 FGF21 升高是 AN 发生的独立危险因素。

综上所述, 本研究证实 FGF21 水平在肥胖合并 AN 患者中显著升高, 且与 AN 的发生密切相关, 是 AN 的独立危险因素。然而本研究具有一定的局限性, 样本量较小, 仍有待进一步大样本研究证实本试验结论, 并进一步深入研究其中可能涉及的机制。

[参考文献]

- [1] Jones L H, Ficca M. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes? [J]. J Sch Nurs, 2007, 23:247-251.
- [2] Sinha S, Schwartz R A. Juvenile acanthosis nigricans [J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57:502-508.
- [3] 张志佳, 盛春君, 杨 篷, 郑宪玲, 赵邦凤, 蒋小婉, 等. 青少年肥胖合并黑棘皮病患者中胰岛素抵抗及脂肪因子水平的探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29:664-668.
- [4] Adams A C, Kharitononkov A. FGF21: the center of a transcriptional nexus in metabolic regulation[J]. Curr Diabetes Rev, 2012, 8:285-293.
- [5] Dushay J, Chui P C, Gopalakrishnan G S, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher F M, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2010, 139:456-463.
- [6] Gao M, Ma Y, Cui R, Liu D. Hydrodynamic delivery of FGF21 gene alleviates obesity and fatty liver in mice fed a high-fat diet[J]. J Control Release, 2014, 185:1-11.
- [7] Kharitononkov A, Shiyanova T L, Koester A, Ford A M, Micanovic R, Galbreath E J, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator [J]. J Clin Invest, 2005, 115:1627-1635.
- [8] Kharitononkov A, Wroblewski V J, Koester A, Chen Y F, Clutinger C K, Tigno X T, et al. The metabolic

- state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21 [J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 774-781.
- [9] Xu J, Lloyd D J, Hale C, Stanislaus S, Chen M, Sivits G, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58:250-259.
- [10] Chow W S, Xu A, Woo Y C, Tso A W, Cheung S C, Fong C H, et al. Serum fibroblast growth factor-21 levels are associated with carotid atherosclerosis independent of established cardiovascular risk factors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33:2454-2459.
- [11] Chen W W, Li L, Yang G Y, Li K, Qi X Y, Zhu W, 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, 116:65-68.
- [12] Zhang X, Yeung D C, Karpisek M, Stejskal D, Zhou Z G, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans [J]. *Diabetes*, 2008, 57:1246-1253.
- [13] Chavez A O, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani M A, Folli F, DeFronzo R A, Tripathy D. 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, 32:1542-1546.
- [14] Burke J P, Hale D E, Hazuda H P, Stern M P. A quantitative scale of acanthosis nigricans [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22:1655-1659.
- [15] 周 健,贾伟平. 应用口服葡萄糖耐量试验评估胰岛B细胞功能及胰岛素敏感性的研究进展 [J]. *上海医学*, 2008, 31:897-900.
- [16] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, Dunbar J D, Hu C C, Chen Y, et al. Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice [J]. *Endocrinology*, 2008, 149:6018-6027.
- [17] Badman M K, Pissios P, Kennedy A R, Koukos G, Flier J S, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states [J]. *Cell Metab*, 2007, 5:426-437.
- [18] Chau M D, Gao J, Yang Q, Wu Z, Gromada J. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 12553-12558.
- [19] Lundåsen T, Hunt M C, Nilsson L M, Sanyal S, Angelin B, Alexson S E, et al. PPAR α is a key regulator of hepatic FGF21 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360:437-440.
- [20] Zaridoust A, Rabbani A, Sayarifard F, Thiel C T, Rezaei N. Acanthosis nigricans, abnormal facial appearance and dentition in an insulin resistance syndrome [J]. *Iran J Pediatr*, 2013, 23:363-365.
- [21] Kluczynik C E, Mariz L S, Souza L C, Solano G B, Albuquerque F C, Medeiros C C. Acanthosis nigricans and insulin resistance in overweight children and adolescents [J]. *An Bras Dermatol*, 2012, 87:531-537.
- [22] Buzási K, Sági Z, Jermendy G. Acanthosis nigricans as a local cutaneous side effect of repeated human insulin injections [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94:e34-e36.
- [23] Hale C, Chen M M, Stanislaus S, Chinookoswong N, Hager T, Wang M, et al. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2012, 153:69-80.
- [24] Alisi A, Panera N, Nobili V. Commentary: FGF21 holds promises for treating obesity-related insulin resistance and hepatosteatosis [J]. *Endocrinology*, 2014, 155:343-346.
- [25] Lin Z, Tian H, Lam K S, Lin S, Hoo R C, Konishi M, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. *Cell Metab*, 2013, 17:779-789.
- [26] Ogawa Y, Kurosu H, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt K P, Goetz R, et al. BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104:7432-7437.