

## · 综述 ·

## 成纤维细胞生长因子在糖尿病中的作用

叶燕珍 杜建玲

【摘要】 研究显示,成纤维细胞生长因子(FGF)1、FGF19、FGF21及FGF23参与糖代谢调节。FGF1主要通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴、减少肝脏乙酰辅酶A合成、增强胰岛素敏感性以及中枢机制发挥降糖作用。FGF19具有增加糖原和蛋白质合成,减少糖异生的作用。FGF21的降糖机制包括促进胰岛素分泌、增加胰岛素敏感性、提高糖代谢及抑制胰高血糖素的分泌。FGF23与糖代谢有关,但机制尚不明确。其中FGF1降糖效果最显著,FGF家族可能成为糖尿病治疗的新靶点。

【关键词】 成纤维细胞生长因子;糖代谢;糖尿病

**Effects of fibroblast growth factor in diabetes mellitus** Ye Yanzhen, Du Jianling. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116200, China  
Corresponding author: Du Jianling, Email: dujianling63@163.com

【Abstract】 Many studies have shown that fibroblast growth factor (FGF)1, FGF19, FGF21 and FGF23 were involved in glucose metabolism. FGF1 could lower blood glucose by suppression of hypothalamic pituitary adrenal axis, reducing the synthesis of acetyl coenzyme A, enhancing insulin sensitivity, and the central effect. FGF19 had the effect of increasing glycogen and protein synthesis and reducing gluconeogenesis. The antidiabetic mechanisms of FGF21 included promoting the secretion of insulin, increasing the sensitivity of insulin, enhancing glucose metabolism and inhibiting glucagon secretion. FGF23 was related to glucose metabolism, but the mechanism is unclear. Among them, the effects FGF1 are more significant. FGF family may become a new target for the treatment of diabetes mellitus.

【Key words】 Fibroblast growth factor; Glucose metabolism; Diabetes mellitus

成纤维细胞生长因子(FGF)家族广泛分布于体内,参与糖、脂、胆汁酸及能量等多种代谢过程。迄今为止,研究发现哺乳动物有23种FGF(FGF1~FGF23),人类和小鼠FGF基因家族具有高度同源性。人类FGF19基因编码的蛋白与小鼠FGF15基因编码的蛋白相似,约51%的氨基酸相同,FGF15被视为FGF19的同源基因。人类FGF有22个,根据结构序列和系统发育的不同,分为7个亚家族:FGF1、FGF2; FGF4、FGF5、FGF6; FGF3、FGF7、FGF10、FGF22; FGF8、FGF17、FGF18; FGF9、FGF16、FGF20; FGF11、FGF12、FGF13、FGF14; FGF19、FGF21、FGF23;前5个亚家族均属于旁分泌或自分泌产生的,第6个亚家族属于细胞内分泌产生的,第7个亚家族(FGF19、FGF21、FGF23)属于内分泌型因子。

近年来,FGF在降糖方面的研究取得了显著成果,特别是将FGF1注射到糖尿病小鼠脑室内,小鼠的血糖可降至正常水平,该降糖作用可持续18周且不发生低血糖反应。在FGF家族成员中,只有FGF2和FGF21可以通过血-脑屏障<sup>[1]</sup>。FGF家族成员较多,且作用的方式相似,因此给降糖机制的研究增加了复杂性。

### 1 FGF1亚家族与糖尿病

FGF1亚家族由FGF1和FGF2组成。FGF1、FGF2为相对分子质量约17 000~18 000(154个氨基酸残基)的非糖基化蛋白,广泛分布于细胞中。FGF1主要以自分泌或者旁分泌方式与FGF受体(FGFR)以及硫酸乙酰肝素相互作用。FGF1由细胞释放且不依赖内质网和高尔基体途径分泌,是目前唯一可与所有FGFR结合的细胞因子,具有多种生物学功能,包括细胞增殖、组织修复及血管生成等<sup>[2-3]</sup>。FGF1最早在垂体及大脑中发现,主要分布在神经元细胞中,参与细胞的成熟与分化过程。FGF1还被广泛应用于组织烧伤及糖尿病足部溃疡

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.014

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院内分泌科(叶燕珍、杜建玲);116200 大连医科大学附属第三医院内分泌科(叶燕珍)

通信作者:杜建玲,Email: dujianling63@163.com

的治疗<sup>[4]</sup>。尽管 FGF1 不属于经典内分泌型 FGF,但近来有研究发现,FGF1 在调节血糖代谢方面具有重要作用。

Jonker 等<sup>[5]</sup>研究显示,脂肪组织中的核受体过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  亦调控 FGF1 的转录,高脂喂养 FGF1 基因敲除小鼠后,小鼠表现出明显的胰岛素抵抗。基于此研究,Suh 等<sup>[6]</sup>给予严重高血糖的 ob/ob 小鼠以单次剂量 0.5 mg/kg 的重组 FGF1 (rFGF1) 皮下注射,结果血糖降至正常且不导致低血糖。此外,FGF1 具有潜在增强胰岛素敏感性的作用,推测 rFGF1 可能通过与 FGFR1 结合而产生降糖作用<sup>[3]</sup>。此外,FGF1 可以与所有 FGFR 结合。因此,FGF1 的降糖作用机制较为复杂,还需要进一步研究。

Perry 等<sup>[7]</sup>将 rFGF1 注射到清醒 1 型糖尿病 (T1DM) 模型的大鼠脑室内并测量全身脂类分解率、肝乙酰辅酶 A 含量、丙酮酸羧化酶活性和肝葡萄糖产生,结果显示,脑室内注入 rFGF1 后血促肾上腺皮质激素和皮质醇浓度降低,随之肝葡萄糖产生、肝乙酰辅酶 A 的含量和全身脂类分解均下降了 60%。

另外,FGF1 与 2 型糖尿病 (T2DM) 也密切相关。Wang 等<sup>[8]</sup>研究发现,初诊 T2DM 患者血清 FGF1 水平显著高于正常糖耐量者,提示 FGF1 可能参与 T2DM 的发病过程。孟庆杰等<sup>[9]</sup>测定 FGF1 基因两个单核苷酸多态性位点 (rs34011 和 rs17099029) 的多态性,以探讨汉族人群中 FGF1 基因多态性与 T2DM 脂代谢的相关性,结果发现,rs34011 的基因型和等位基因均与 T2DM 易感性相关,该位点位于 FGF1 基因上游启动子区域,提示其可能参与基因转录的调控,从而导致 T2DM 发生、发展。

Scarlett 等<sup>[10]</sup>将 FGF1 单次注射到 T2DM 模型的大鼠及小鼠脑室内,可以诱导血糖持续缓解 18 周且未发生低血糖。这种降糖作用并不是继发于体重减轻,而是外周血糖清除率增加的一种全新降糖机制,目前这种机制不完全清楚,研究人员猜测:(1) 血糖平衡相关的神经环路障碍。(2) 上述环路障碍导致高血糖发生。(3) FGF1 减轻了这种功能障碍,但是对非糖尿病小鼠神经环路不产生影响。由于 FGF1 可以与所有 FGFR 结合而产生相应作用,因此其确切机制还需进一步深入研究,但可见大脑具有降糖潜力,脑内 FGF1 受体可能成为潜在的降糖药物研究靶点。

## 2 FGF19 亚家族与糖尿病

FGF19 亚家族属于人 FGF 家族中不典型因子,包括 FGF19、FGF21 和 FGF23。FGF19 亚家族需要共受

体才能发挥作用。FGF19、FGF21 的共受体是  $\beta$ Klotho 蛋白<sup>[11-12]</sup>,而 FGF23 的受体则是  $\alpha$ Klotho 蛋白<sup>[13]</sup>。FGF19 由小肠产生,调控餐后肝脏代谢和胆囊充盈。FGF19 的降糖机制包括增加糖原和蛋白质合成,减少糖异生的作用<sup>[14-15]</sup>。FGF21 主要在肝脏表达,能对营养和生理应激作出适应性调节;其作用机制包括促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌和抑制胰高血糖素的分泌<sup>[16]</sup>,抑制肝糖原输出<sup>[17]</sup>及增加糖代谢<sup>[18]</sup>。FGF23 在骨组织中生成,在肾脏参与体内磷酸盐及维生素 D 的调节,目前与糖代谢有关,但机制尚不明确<sup>[19]</sup>。

**2.1 FGF21 与糖尿病** FGF21 是由 181 个氨基酸组成的循环蛋白,具有内分泌特性,不易被组织摄取,具有较高的组织穿透性,可作用于多个组织进而参与血糖、血脂和能量平衡等的调节。在胰岛细胞中,FGF21 促进葡萄糖诱导的胰岛素分泌和抑制胰高血糖素的分泌<sup>[16]</sup>。此外,FGF21 通过激活胰腺外分泌细胞及肝细胞的信号通路,从而抑制肝糖原输出<sup>[17]</sup>。Emanuelli 等<sup>[20]</sup>实验证实,将 FGF21 注射于胰岛素受体失活的小鼠体内,小鼠的血糖基本恢复到正常水平,证实 FGF21 的降糖作用独立于胰岛素。FGF21 的急性降糖作用与机体葡萄糖消耗及糖代谢增加有关<sup>[18]</sup>。

**2.1.1 FGF21 与 T2DM** 动物实验证实,FGF21 具有显著降糖及改善胰岛功能的作用。Xu 等<sup>[21]</sup>给 ob/ob 小鼠体内单次注射 10 mg/kg 剂量的 FGF21,注射 1 h 后血糖下降 40%~60%,并持续约 6 h。Smith 等<sup>[22]</sup>给 T2DM 小鼠分别以 30、100、300  $\mu$ g/kg 的剂量静脉注射 FGF21,6 周后 3 组小鼠的空腹血糖分别下降了 12.6%、31.1%、41.2%;给 db/db 小鼠皮下注射 FGF21,8 周后血糖较对照组小鼠下降 42%,胰岛素水平增加 132%。

糖耐量异常者和 T2DM 患者血 FGF21 水平明显升高,且与糖尿病病程无关,提示 FGF21 可能参与 T2DM 的发生、发展<sup>[23-24]</sup>。孙小蒙等<sup>[25]</sup>研究也表明,初诊 T2DM 患者血 FGF21 水平显著升高。Wang 等<sup>[26]</sup>给新诊断 T2DM 患者口服米格列奈片 16 周,结果空腹血清 FGF21 水平较干预前显著降低,提示 FGF21 水平升高可能是机体的一种代偿机制。

另外,FGF21 与胰岛素敏感性密切相关。30 例空腹血糖  $>14$  mmol/L 的新诊断 T2DM 患者,空腹血 FGF21 水平明显高于正常糖耐量组;经过持续皮下胰岛素输注治疗 2 周后,血 FGF21 水平显著下降,葡萄糖摄取率增加,血糖水平明显下降;同时 FGF21 水平的变化与胰岛素抵抗的改善呈正相关<sup>[27]</sup>。

2.1.2 FGF21 与 T1DM 研究表明, T1DM 患者血清 FGF21 水平显著低于健康人<sup>[28]</sup>。Xiao 等<sup>[29]</sup>将研究对象分成 T1DM 组( $n=76$ )、成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)组( $n=68$ )、T2DM 组( $n=77$ )以及年龄、性别相匹配的对照组, 结果显示, 除了 T2DM 组血清 FGF21 显著高于健康对照组外, T1DM 及 LADA 组血清 FGF21 水平显著低于对照组; 在 T1DM、LADA 以及 T2DM 组中, 血清 FGF21 水平呈逐渐上升趋势。

孙国鹏等<sup>[30]</sup>发现, FGF21 以剂量依赖的方式降低 T1DM 血糖水平; 用  $0.125 \text{ mg/kg}$  rFGF-21 单独处理模型动物, 短期内注射无法维持模型小鼠血糖正常水平, 而人重组胰岛素的作用时间仅 2 h 左右。将重组人胰岛素与 FGF21 混合注射后, 作用持续时间和效果都明显优于每种药物单独给药的效果, 在注射 1 h 后血糖即可降至正常水平 ( $6.33 \pm 0.79$ ) mmol/L, 并一直维持正常水平达 6 h。该研究首次在动物模型中发现 FGF21 与胰岛素具有协同作用, 低剂量 FGF21 ( $0.125 \text{ mg/kg}$ ) 与胰岛素的协同作用效果优于相同剂量 FGF21 和胰岛素单独注射的效果。联合应用 FGF21 和胰岛素能显著增加葡萄糖转运蛋白 (GLUT)1 和 GLUT4 的表达, 增加糖原合成, 为 FGF21 用于治疗 T1DM 提供了依据。

2.2 FGF19 与糖尿病 Sonne 等<sup>[31]</sup>研究认为, 胆汁酸通过细胞膜和细胞内蛋白质包括法尼醇 X 受体 (FXR) 来调节脂肪和碳水化合物代谢, 进餐后主要通过激活回肠上皮细胞 FXR, 从而促进 FGF19 的分泌。研究表明, 无论是否伴有脂代谢紊乱, T2DM 患者血 FGF19 水平均显著低于对照组<sup>[31-32]</sup>。为进一步验证 FGF19 胆汁酸通路在胃转流手术 (RYGB) 缓解血糖中是否起了作用这一假说, Gerhard 等<sup>[33]</sup>将研究对象分成非糖尿病行 RYGB 术组、糖尿病行 RYGB 术血糖缓解组、糖尿病行 RYGB 术血糖未缓解组; 手术前, 糖尿病患者 FGF19 水平较低, 胆汁酸水平比非糖尿病患者高。然而, 在 RYGB 手术后, 与其他两组相比, 糖尿病行 RYGB 术血糖缓解组 FGF19 和胆汁酸水平明显升高; 糖尿病患者行 RYGB 组低水平的 FGF19 与肝脏胆固醇  $7\alpha$ -脱氢氧化酶 1 (CYP7A1) 基因表达增加相关。该研究提示 FGF19 及 CYP7A1 胆汁酸通路参与 T2DM 患者 RYGB 术后血糖缓解。

FGF19 刺激糖原合酶的活性, 参与餐后肝糖原合成, 且作用独立于胰岛素。敲除 FGF19 基因的小鼠表现为糖耐量异常和肝脏糖原合成低下, 而给予 FGF19 后缺乏胰岛素的糖尿病小鼠蛋白质和糖原合成的能力恢复正常<sup>[14]</sup>。

最近的研究证实, 在糖尿病模型小鼠的脑室内注射 FGF19, 小鼠血糖下降甚至达正常范围<sup>[7]</sup>。其机制是 FGF19 作用于中枢神经系统所产生的。Morton 等<sup>[34]</sup>在实验中也证实, FGF19 的中枢性降糖机制不依赖胰岛素, 而与葡萄糖自身代谢效能有关。另外, FGF19 抑制了下丘脑-垂体-肾上腺轴, 可降低血促肾上腺皮质激素及皮质醇水平以抑制肝葡萄糖的产生及脂肪分解。

2.3 FGF23 与糖尿病 FGF23 是由骨细胞和成骨细胞分泌的因子, 与磷代谢、维生素 D 代谢以及骨的矿化密切相关, 是维持体内磷酸盐稳态的重要因子。此外, FGF23 可抑制  $1,25$  二羟维生素 D 的活化, 促进尿磷酸盐的排泄以及抑制甲状旁腺激素的合成<sup>[19]</sup>。研究表明, 慢性肾脏疾病时血清 FGF23 水平显著升高<sup>[35]</sup>。

Freedman 等<sup>[36]</sup>研究认为, 非裔美国 T2DM 患者, 血 FGF23 水平与亚临床冠状动脉疾病、白蛋白尿和肾功能独立相关。伴有外周动脉疾病 T2DM 组 FGF23 水平显著高于糖尿病对照组, 且与严重肢体缺血呈显著独立相关, 提示 T2DM 患者 FGF23 水平与外周动脉疾病的发生以及严重程度密切相关<sup>[37]</sup>。He 等<sup>[38]</sup>发现, T2DM 伴有下肢动脉粥样硬化症 (LEAD) 组 FGF23 水平显著高于不伴有 LEAD 的对照组; *logistic* 分析表明 FGF23 是 LEAD 发生的独立危险因素且呈显著正相关性。

FGF23 与糖尿病的关系尚不清楚。Winther 等<sup>[39]</sup>选择了 T2DM 患者、肥胖患者以及健康人作为研究对象, 进行 4 h 正常血糖-高胰岛素血症钳夹试验, 结果 3 组基线血 FGF23 水平并无差异; 输注胰岛素后, 糖尿病组血 FGF23 水平升高; 糖尿病组 FGF23 升高与胰岛素水平升高显著相关; 3 组在输注胰岛素后血磷水平降低, 但无差异。推测 FGF23 和胰岛素之间的相互作用可能是磷代谢与 T2DM 相关的关键。

然而, Reyes-Garcia 等<sup>[40]</sup>研究发现, T2DM 组和正常对照组血 FGF23 水平并无差异。近来, Hu 等<sup>[41]</sup>发现直系亲属有糖尿病家族史的受试者 FGF23 水平高于直系亲属没有糖尿病家族史者。因此, FGF23 与糖尿病的关系尚需进一步研究和探讨。

## 2 小结与展望

FGF 家族一直是近年糖尿病治疗领域的研究热点。FGF1 是目前唯一一个可与所有 FGFR 结合的细胞因子, 可能直接激活了中枢神经系统的某些降糖机制, 揭示大脑具有降糖潜力, 脑内 FGF1 的结合受体可能成为潜在的降糖药物研究靶点。FGF19 作用于中枢神经也可以起到降糖作用, 因此 FGF19 受

体也是潜在降糖药物靶点。然而, FGF1 和 FGF19 降糖的具体分子途径尚不清楚。此外, FGF1 和 FGF19 所激活的 FGFRs 复合物并不相同, 提示其分子机制亦不同。FGF21 可促进胰岛素分泌, 抑制葡萄糖介导的胰高血糖素释放, 并防止胰岛细胞凋亡; 其可激活胰腺外分泌细胞及肝细胞的信号通路, 从而抑制肝糖输出; 也可独立于胰岛素降糖; 此外, FGF21 还可以通过血-脑屏障, 其降糖作用也可能与中枢相关; 但 FGF21 降糖作用的分子机制尚不完全清楚。FGF23 与磷代谢密切相关, 也可能与糖代谢有关。但还需开展大量基础和临床研究加以证实。

### 参 考 文 献

- [1] Hsueh H, Pan W, Kastin AJ. The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood [J]. *Peptides*, 2007, 28 (12): 2382-2386. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.10.007.
- [2] Itoh N, Ornitz DM. Fibroblast growth factors: from molecular evolution to roles in development, metabolism and disease [J]. *J Biochem*, 2011, 149 (2): 121-130. DOI: 10.1093/jb/mvq121.
- [3] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8 (3): 235-253. DOI: 10.1038/nrd2792.
- [4] Ma B, Cheng DS, Xia ZF, et al. Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site [J]. *Wound Repair Regen*, 2007, 15 (6): 795-799. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00307.x.
- [5] Jonker JW, Suh JM, Atkins AR, et al. A PPAR $\gamma$ -FGF1 axis is required for adaptive adipose remodelling and metabolic homeostasis [J]. *Nature*, 2012, 485 (7398): 391-394. DOI: 10.1038/nature10998.
- [6] Suh JM, Jonker JW, Ahmadian M, et al. Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer [J]. *Nature*, 2014, 513 (7518): 436-439. DOI: 10.1038/nature13540.
- [7] Perry RJ, Lee S, Ma L, et al. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6980. DOI: 10.1038/ncomms7980.
- [8] Wang S, Yang Q, Yu S, et al. Fibroblast growth factor 1 levels are elevated in newly diagnosed type 2 diabetes compared to normal glucose tolerance controls [J]. *Endocr J*, 2016, 63 (4): 359-365. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0627.
- [9] 孟庆杰, 黄保荣, 陈贤云, 等. FGF1 基因多态性与 2 型糖尿病脂代谢的相关性 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (18): 2856-2858.
- [10] Scarlett JM, Rojas JM, Matsen ME, et al. Central injection of fibroblast growth factor 1 induces sustained remission of diabetic hyperglycemia in rodents [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (7): 800-806. DOI: 10.1038/nm.4101.
- [11] Kurosu H, Choi M, Ogawa Y, et al. Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (37): 26687-26695. DOI: 10.1074/jbc.M704165200.
- [12] Wu X, Ge H, Gupte J, et al. Co-receptor requirements for fibroblast growth factor-19 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (40): 29069-29072. DOI: 10.1074/jbc.C700130200.
- [13] Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (10): 6120-6123. DOI: 10.1074/jbc.C500457200.
- [14] Kir S, Beddow SA, Samuel VT, et al. FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis [J]. *Science*, 2011, 331 (6024): 1621-1624. DOI: 10.1126/science.1198363.
- [15] Potthoff MJ, Boney-Montoya J, Choi M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB-PCG-1 $\alpha$  pathway [J]. *Cell Metab*, 2011, 13 (6): 729-738. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.019.
- [16] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Delgado NP, et al. Implications of fibroblast growth factor/Klotho system in glucose metabolism and diabetes [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 71-77. DOI: 10.1016/j.cytogr.2015.12.003.
- [17] Wei W, Dutchak PA, Wang X, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (8): 3143-3148. DOI: 10.1073/pnas.1200797109.
- [18] Markan KR, Potthoff MJ. Metabolic fibroblast growth factors (FGFs): mediators of energy homeostasis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 53: 85-93. DOI: 10.1016/j.semdb.2015.09.021.
- [19] Ezumba I, Quarles LD, Kovesdy CP. FGF23 and the heart [J]. *G Ital Nefrol*, 2014, 31 (6): pii: gin/31.6.12.
- [20] Emanuelli B, Vienberg SG, Smyth G, et al. Interplay between FGF21 and insulin action in the liver regulates metabolism [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (2): 515-527. DOI: 10.1172/JCI67353.
- [21] Xu J, Stanislaus S, Chinookoswong N, et al. Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models--association with liver and adipose tissue effects [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297 (5): E1105-1114. DOI: 10.1152/ajpendo.00348.2009.
- [22] Smith R, Duguay A, Weiszmann J, et al. A novel approach to improve the function of FGF21 [J]. *BioDrugs*, 2013, 27 (2): 159-166. DOI: 10.1007/s40259-013-0013-x.
- [23] So WY, Leung PS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging therapeutic target for type 2 diabetes mellitus [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36 (4): 672-704. DOI: 10.1002/med.21390.
- [24] Cheng X, Zhu B, Jiang F, et al. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients [J]. *Endocr Res*, 2011, 36 (4): 142-148. DOI: 10.3109/07435800.2011.558550.
- [25] 孙小蒙, 范慧, 张恒, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血浆成纤维细胞生长因子 21 水平与相关因素 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6 (10): 730-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.10.006.
- [26] Wang B, Yang G, Yang M, et al. Mitiglinide treatment may decrease plasma fibroblast growth factor-21 levels in individuals with new-onset T2DM [J]. *Cytokine*, 2012, 57 (2): 300-303. DOI: 10.1016/j.cyt.2011.11.002.
- [27] Yang M, Dong J, Liu H, et al. Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma fibroblast growth factor-21 levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e26359. DOI: 10.1371/journal.pone.0026359.

- 154-169. DOI:10.1093/ckj/sfw135.
- [19] Maric C, Forsblom C, Thorn L, et al. Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy [J]. *Steroids*, 2010, 75 (11): 772-778. DOI:10.1016/j.steroids.2010.01.011.
- [20] Manigrasso MB, Sawyer RT, Marbury DC, et al. Inhibition of estradiol synthesis attenuates renal injury in male streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301 (3): F634-F640. DOI:10.1152/ajprenal.00718.2010.
- [21] Beck DT, Yarrow JF, Beggs LA, et al. Influence of aromatase inhibition on the bone-protective effects of testosterone [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (11): 2405-2413. DOI: 10.1002/jbmr.2265.
- [22] Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study [J]. *BJU Int*, 2016, 118 (5): 804-813. DOI: 10.1111/bju.13516.
- [23] Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2016, 65 (5): 906-913. DOI:10.1016/j.jhep.2016.06.007.
- [24] Jung HJ, Shin HS. Effect of testosterone replacement therapy on cognitive performance and depression in men with testosterone deficiency syndrome [J]. *World J Mens Health*, 2016, 34 (3): 194-199. DOI:10.5534/wjmh.2016.34.3.194.
- [25] Almhadi Y, Yassin AA, Nettleship JE, et al. Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism [J]. *Arab J Urol*, 2016, 14 (1): 31-36. DOI:10.1016/j.aju.2015.10.002.
- [26] Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels [J]. *JAMA*, 2013, 310 (17): 1829-1836. DOI:10.1001/jama.2013.280386.
- [27] Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.
- [28] Filler G, Ramsaroop A, Stein R, et al. Is testosterone detrimental to renal function [J]. *Kidney Int Rep*, 2016, 1 (4): 306-310. DOI:10.1016/j.ekir.2016.07.004.
- [29] Lopez DS, Canfield S, Wang R. Testosterone replacement therapy and the heart: friend, foe or bystander? [J]. *Transl Androl Urol*, 2016, 5 (6): 898-908. DOI:10.21037/tau.2016.10.02.

(收稿日期:2017-10-02)

(上接第 203 页)

- [28] Zibar K, Blaslov K, Bulum T, et al. Basal and postprandial change in serum fibroblast growth factor-21 concentration in type 1 diabetic mellitus and in healthy controls [J]. *Endocrine*, 2015, 48 (3): 848-855. DOI:10.1007/s12020-014-0413-9.
- [29] Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (1): E54-E58. DOI: 10.1210/jc.2011-1930.
- [30] 孙国鹏, 叶贤龙, 任桂萍, 等. 成纤维细胞生长因子 21 对 1 型糖尿病动物模型的肝糖代谢影响及机制研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38 (10): 953-960.
- [31] Sonne DP, van Nierop FS, Kulik W, et al. Postprandial plasma concentrations of individual bile acids and FGF-19 in patients with type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8): 3002-3009. DOI:10.1210/jc.2016-1607.
- [32] Barutcuoglu B, Basol G, Cakir Y, et al. Fibroblast growth factor-19 levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2011, 41 (4): 390-396.
- [33] Gerhard GS, Styer AM, Wood GC, et al. A role for fibroblast growth factor 19 and bile acids in diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (7): 1859-1864. DOI:10.2337/dc12-2255.
- [34] Morton GJ, Matsen ME, Bracy DP, et al. FGF19 action in the brain induces insulin-independent glucose lowering [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (11): 4799-4808. DOI:10.1172/Jci70710.
- [35] Shimada T, Urakawa I, Isakova T, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (2): 578-585. DOI:10.1210/jc.2009-1603.
- [36] Freedman BI, Divers J, Russell GB, et al. Plasma FGF23 and calcified atherosclerotic plaque in african americans with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42 (6): 391-401. DOI: 10.1159/000443241.
- [37] Biscetti F, Straface G, Pitocco D, et al. Fibroblast growth factor 23 serum level in type 2 diabetic italian subjects with peripheral arterial disease and critical limb ischemia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20 (19): 4048-4054.
- [38] He X, Hu X, Ma X, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1): 77. DOI:10.1186/s12933-017-0559-x.
- [39] Winther K, Nybo M, Vind B, et al. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72 (2): 108-113. DOI:10.3109/00365513.2011.640407.
- [40] Reyes-Garcia R, Garcia-Martín A, García-Fontana B, et al. FGF23 in type 2 diabetic patients; relationship with bone metabolism and vascular disease [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (5): e89-e90. DOI:10.2337/dc13-2235.
- [41] Hu X, Ma X, Luo Y, et al. Elevation in fibroblast growth factor 23 and its value for identifying subclinical atherosclerosis in first-degree relatives of patients with diabetes [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34696. DOI:10.1038/srep34696.

(收稿日期:2017-09-09)