

[18] Trancassini M, Iebba V, Citera N, et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center; genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains[J]. *Front Microbiol*, 2014, 5(2): 138-142.

[19] Sachse S, Bresan S. Comparison of multilocus sequence typing, RAPD, and MALDI-TOF mass spectrometry for typing of β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 16(2): 125-129.

[20] Olive DM, Bean P. Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organisms[J]. *J Clin Microbiol*, 1999, 37(6): 1661-1669.

[21] Percin D, Akyol S, Kalin G. In vitro synergism of colistin with selected antibiotics against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *GMS Hyg Infect Control*, 2014, 9(2): 201-205.

[22] Gulbudak H, Aslan G, Tezcan S, et al. Investigation of the clonal relationship between nosocomial *Acinetobacter baumannii* isolates by Rep-PCR[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2014, 48(2): 316-324.

[23] Ranjbar R, Karami A. Typing methods used in the molecular epidemiology of microbial pathogens: a how-to guide[J]. *New Microbiol*, 2014, 37(1): 1-15.

[24] Wise MG, Healy M. Species identification and strain differentiation of clinical *Candida* isolates using the DiversiLab system of automated repetitive sequence-based PCR[J]. *J Med Microbiol*, 2007, 56(6): 778-787.

[25] Woo YK, Lee SH. Genetic diversity of multi-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolates from animals and humans[J]. *J Microbiol*, 2006, 44(1): 106-112.

[26] Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(6): 3140-3145.

[27] Bilhere E, Lucas PM, Claisse O, et al. Multilocus sequence typing of *Oenococcus oeni*: detection of two subpopulations shaped by intergenic recombination[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75(5): 1291-1300.

[28] Mezzatesta ML, D'Andrea MM, Migliavacca R, et al. Epidemiological characterization and distribution of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(2): 160-166.

[29] Simmonds K, Fathima S, Chui L, et al. Dominance of two genotypes of *Bordetella pertussis* during a period of increased pertussis activity in Alberta, Canada; January to August 2012[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 13(2): 223-225.

[30] Sultan M, Schulz MH, Richard H, et al. A global view of gene activity and alternative splicing by deep sequencing of the human transcriptome[J]. *Science*, 2008, 321(5891): 956-960.

[31] Steuernagel B, Taudien S, Gundlach H, et al. De novo 454 sequencing of barcoded BAC pools for comprehensive gene survey and genome analysis in the complex genome of barley[J]. *BMC Genomics*, 2009, 10(3): 547-551.

[32] Snyder LA, Loman NJ, Faraj LA, et al. Epidemiological investigation of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a six-year-long hospital outbreak using high-throughput whole genome sequencing[J]. *Euro Surveill*, 2013, 18(42): 1320-1325.

[33] Chin FY, Leung HC, Yiu SM. Sequence assembly using next generation sequencing data-challenges and solutions[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 13(2): 135-139.

(收稿日期: 2015-01-02)

• 综 述 •

自身抗体临床应用及实验诊断研究进展

彭 玲 综述, 王开正 审校
(泸州医学院, 四川 泸州 646000)

关键词: 自身抗体; 自身免疫性疾病; 实验诊断
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 10. 047 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2015)10-1425-04

自身免疫性疾病(AID)是一组以机体免疫系统攻击自身一种或多种成分,从而导致器官和组织损伤或功能障碍为特征的疾病。该病是以遗传因素为发病基础,多种环境因素包括吸烟、食品、化妆品、细菌、病毒、紫外线等为诱发因素的复杂疾病^[1]。自身抗体(AAB)是自身免疫应答和 AID 的重要特征,自身抗体对于 AID 的诊断及鉴别诊断、疾病活动度判断、病情评估、疗效观察和指导用药都具有重大价值,多种自身抗体已被纳入到相关 AID 的诊断指南中。随着蛋白纯化技术的发展,新的特异性靶抗原及相应自身抗体不断被发现,越来越多的疾病被归入到 AID 范畴。自身抗体实验诊断技术持续发展,多种商品化试剂已被广泛用于临床,检测方法也从传统的纯手工定性向高通量、自动化、定量检测发展。自身抗体应用及实验诊断水平在最近二十年取得了阶段性进展,同时也存在

一些问题。本文就以上问题综述如下。

1 自身抗体在一般人群中的分布特点及意义

对于自身抗体的产生机制目前尚不十分明确,但普遍认为与机体免疫耐受机制出现异常密切相关,自身反应性淋巴细胞的异常激活,产生针对正常组织具有破坏作用的自身抗体。自身抗体是 AID 重要特征之一,也是临床诊断 AID 的重要依据。但事实上自身抗体在一般人群中的阳性率却远超过了 AID 的发病率。研究发现,约有 25% 的个体存在至少为低滴度(即间接免疫荧光法滴度大于或等于 1 : 40)的自身抗体阳性,约 5% 的健康人存在大于或等于 1 : 160 的 ANA 阳性。用敏感的检测技术,几乎所有甲状腺功能正常者均能检测出正常参考范围低限的抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)^[2]。除此之外,在感染、组织损伤、慢性肝病、肺纤维化、肿瘤等非 AID 患病人群

也可出现某些自身抗体阳性^[3]。对无 AID 症状的自身抗体阳性者的跟踪调查发现,其中绝大多数可能终生都不会出现任何 AID 症状。这表明自身抗体可作为机体正常免疫反应的一部分存在,某些自身抗体甚至具有重要的免疫调节功能。这类生理性抗体,效价一般较低,可在体内长期存在,帮助机体抵御外来抗原、清除衰老的自身成分,而不会引起自身组织器官的破坏^[4]。而仅有少部分阳性者最终发展成为典型的 AID,他们可能正处于某种 AID 的亚临床阶段,自身抗体不断累积并最终导致患者出现典型的 AID 症状。

自身抗体的检出率及临床相关性在不同种族和人群之间也存在差异。如西方人群自身免疫性肝炎(AIH)患者抗可溶性肝抗原抗体(SLA)阳性率高达 50%,而亚洲人群中的日本和中国 SLA 阳性率分别只有 6.7%和 5.4%^[5]。美国硬皮病(SSc)患者约 4%可检出抗 PM-Scl 抗体,而日本 SSc 患者无该抗体表达^[6]。这种差异可能与遗传基因及社会环境等因素有关。

2 自身抗体在 AID 中存在的特点

自身抗体的存在,尤其是高效价且具有特征性的抗体的存在是 AID 诊断的重要依据。目前所发现的各种自身抗体达上千种,包括系统性 AID 相关抗体(如抗核抗体)和器官特异性 AID 相关抗体,后者涉及血液、消化、内分泌、神经、生殖、皮肤等大部分人体系统。自身抗体在不同的 AID 中有交叉和重叠现象,根据临床意义分为特异性自身抗体、疾病相关性自身抗体及非特异性自身抗体等^[7-8]。特异性自身抗体对 AID 的诊断价值最大,主要存在于某种特定的 AID 中,如系统性红斑狼疮(SLE)中的抗 dsDNA,类风湿关节炎(RA)中的抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP),原发性胆汁性肝硬化(PBC)中的抗线粒体抗体 M2 亚型(AMA-M2)等。这类抗体的诊断特异性高达 95%以上,敏感性(相对于其他疾病)也较高,如 AMA-M2 对 PBC 诊断的敏感性和特异性分别为 86.7%和 96%^[5],只在极少数其他自身免疫性肝炎中出现。还有少数自身抗体如抗 Sm、抗核糖体 P 蛋白抗体等只出现在 SLE 中,特异性几乎达 100%,这类特异性抗体可作为某种 AID 的血清标记抗体,但其种类较少,敏感性也低,多在 30%以下。疾病相关性抗体可出现于几种 AID 中,但与某种 AID 关系最密切,如抗 SSA 抗体及抗 SSB 抗体在原发性干燥综合征(PSS)患者中出现频率最高,对其诊断价值较大,同时在其他一些结缔组织病中也常可检测出。非特异性抗体可出现于多种 AID 中,诊断特异性差,以抗核抗体(ANA)为代表,该抗体在各种结缔组织病中的检出率达 90%以上,其高敏感性可作为结缔组织病的筛查试验。但由于低滴度的 ANA 在普通人群中的阳性率较高,因此其作为 AID 筛查试验时应强调其高滴度。各种自身抗体与 AID 不同的相关性在疾病诊断和鉴别诊断中发挥了重要作用,并形成了各自相关的特异性自身抗体谱。随着病情的发展变化,自身抗体的种类和滴度在体内也随之变化,病程中对自身抗体的监测有助于病情评估及疗效观察。

随着生物学技术的进步及免疫基础研究的发展,越来越多新的自身抗体不断被发现,并陆续用于临床诊断。自身抗体检测的推广和普及,改变了临床医生对某些 AID 发病的认识,如过去报道较少且认为发病率低的自身免疫性肝炎,近年来其相关的自身抗体谱检测在临床被广泛开展后,报道的病例猛增,近 5 年的病例占总数的 95%以上^[9]。

3 自身抗体对 AID 的预测价值

医疗水平的发展使 AID 患者的预后有了很大改善,但很多病情早期即出现的器官和组织损害仍难以避免,因此早期诊断和干预可显著提高患者的疗效和生存质量。多项研究显示,自身抗体在很多 AID 出现典型临床症状前数月甚至数年前便已经存在,其对靶器官的损害也早在临床诊断前已开始^[9]。如 ANA、抗 dsDNA、抗 Ro、抗 La 等可相继在 SLE 临床确诊前被检测到,其中 ANA 最早可在诊断前 10 年出现,而抗 Ro 和抗 La 平均在诊断前 3-4 年出现,抗 dsDNA 平均在诊断前 2 年出现,孕期检测抗 Ro 或抗 La 阳性将预示胎儿患先天性房室传导阻滞和新生儿红斑狼疮的风险增加^[10]。抗 AMA-M2 抗体在原发性胆汁性肝硬化(PBC)出现临床症状前 10 年即可检测到^[11]。无症状的 TPOAb 阳性者在 20 年内发生甲减的风险大大增加^[12]。将这类自身抗体作为 AID 早期诊断标记物,提前进行免疫干预及个体化治疗对降低 AID 发病率有重要的现实意义。而在这类抗体中以 AID 特异性及标记性自身抗体的预测价值更大,因为某些非特异性抗体(如 ANA,RF)在一般人群中的阳性率大大超过了疾病(SLE 及 RA)的发病率。

某些自身抗体除可协助 AID 早期诊断外,对已诊断患者还可预测 AID 某些重要并发症的发生、疾病严重程度以及预后的好坏。如抗 CCP 抗体的出现将增加 RA 患者关节侵蚀的风险^[13];抗 dsDNA 抗体阳性不仅与 SLE 的活动度有关,而且与狼疮性肾病的发生及严重程度密切相关^[14],抗 C1q 抗体可在狼疮性肾损害和肾病复发前检测到^[15],而抗 RNP 抗体及抗 Ro 抗体阳性则预示 SLE 患者肾脏受累风险低,预后较好^[16]。在 PBC 患者中抗 gp210 阳性者易出现肝功能衰竭,抗着丝点抗体阳性者易出现门静脉高压症状^[17]。在 AID 的治疗过程中,相应自身抗体的监测将帮助医生更好的认识患者病情发展及严重程度,从而采取有效措施积极预防重要并发症的发生,改善预后。

有学者认为可利用自身抗体对 AID 的预测作用对高危人群,如有遗传家族史、育龄妇女、50 岁以上亚健康人群及吸烟人群进行 AID 筛查,可实现早发现、早诊断、个体化医疗并定期随访,以提高患者预后及生存质量^[9]。

4 自身抗体的实验室检测技术

随着科学技术的发展,许多方法先后被用于自身抗体的检测,从传统的免疫沉淀法(IPA)、免疫扩散法(ID)、免疫斑点法(DB)、对流免疫电泳(CIE)、放射免疫测定法(RIA)、酶联免疫吸附法(ELISA)、间接免疫荧光法(IIF)到后来的免疫印迹法(IBT)、电化学发光法(CLIA)、多通道免疫技术(MIA)、流式细胞术(Flow)、微阵列基因芯片技术以及质谱技术。自身抗体检测技术被不断改进以适应临床应用需求,从纯手工操作向高通量、自动化发展,从简单定性或半定量检测向定量发展,从总抗体检测到特异性抗体检测,从单一抗体检测到多种抗体同时检测。生物学技术及基因重组技术的发展促进了自身抗体靶抗原蛋白纯化技术的进步,重组抗原和合成肽抗原替代了天然抗原,大大提高了检测的特异性和灵敏度。自身抗体实验室检测水平的不断提高对 AID 临床诊断和治疗具有重大意义,如自动化检测可解决手工操作不易标准化的问题,提高准确性和重复性;定量检测比定性检测更加反映与疾病的相关性,在诊断上可通过制定 cut-off 值降低假阳性率和假阴性率,在治疗上可通过监测某些自身抗体浓度的改变反映病情的变化、组织

受损和药物疗效情况^[18]。

目前国内使用较普遍的有 IIF、ELISA、IBT 等。IIF 是 ANA 筛查的经典试验,但该方法不易实现自动化和标准化,结果判读对实验者的要求较高。IBT 及 ELISA 主要用于特异性抗体的鉴定,IBT 所使用的硝酸纤维素膜上可包被多种抗原,根据诊断的需要可开发出不同的组合,但其敏感性不及 ELISA,且只能半定量检测。ELISA 敏感性较高、价格便宜、可定量检测而易于标准化,应用前景较好,但有报道认为该法假阳性率较高,对可疑的阳性标本最好用其他方法进一步确证。CLIA 检测快速,灵敏度高,可自动化操作,是自身抗体定量检测的理想方法,但目前只有少数抗体有商品化试剂用于临床检测。MIA 高效准确、可同时定量检测多种抗体,但价格昂贵,目前国外已有实验室将该法用于临床检测^[19]。流式细胞术和微阵列基因芯片技术均有高度敏感性和特异性,但前者每分析一次只能提供单一结果,后者可同时分析参数多,样本类型广(血清及其他体液),是目前研究的热点^[20],但费用昂贵且因为稳定性不强和重复性不好等问题目前仅用于科研领域。双向电泳/IBT 联合质谱技术主要用于探索和鉴定新的未知抗原/抗体,并进一步评价其致病作用^[21-22]。

自身抗体检测技术的不断发展,提高了检测质量并缩短了结果回报时间,但每种方法各有优缺点,目前国内已经实现高通量、高准确性、可定量、自动化检测项目很少,自身抗体的检测技术仍要不断的探索、改进和更新以适应临床检测和应用需求。

5 自身抗体实验室检测的质量控制问题

自身抗体的临床检测在国外已广泛开展,国外临床的常规检测项目已达百余种,而国内常规项目开展较少,普及性较差,检测质量不尽如人意^[23]。目前国内自身抗体检测质量受方法学局限、器材设备、试剂质量、检测程序、人员经验、报告方式等多因素影响,导致假阳性率及假阴性率较高,结果一致性差。检测质量可直接影响临床诊疗活动,加强质量控制是提高检测质量、保证结果准确性的重要环节。

不同检测方法抗原与抗体的结合状态不同,各试剂厂家采用不同抗原,与抗体的结合能力不同,都可导致同一份标本出现不同的检测结果。操作人员水平不一,检测程序及两种稀释法(传统倍比稀释法和欧蒙稀释法)选择的不统一均可导致报告结果的差异。室内质控很少有定值指控品,多数实验室使用阳性对照和阴性对照,不能监测结果的准确性。参加卫生部自身抗体室间质量评价的实验室少,多数实验室的检测结果没有进行准确性和可比性评价。对以上所存在问题的质量控制可以通过三个方面来进行,一是提高实验室自身质量控制和管理水平,如适当选择实验方法,定期进行人员的培训,手工项目制定标准化操作规程,定期维护仪器设备,认真做好室内质控并积极参加室间质评等。二是有关部门制定标准化操作指南,对自身抗体检测的操作步骤、检测程序、稀释方法和报告方式等进行规范和统一。三是加强与各试剂提供商的沟通和交流,促进试剂质量的改善或提高,并加大对自动化检测体系的研发,以利于标准化和质量管理^[22-24]。

6 自身抗体的结果解读

对自身抗体结果的正确解读直接关系到临床有效的开展诊疗活动,在临床实践中正确解读自身抗体结果要注意以下几点:首先必须充分认识 AID 患者血清自身抗体的复杂性和多

样性,一方面某种 AID 可涉及数种、数十种甚至上百种自身抗体,另一方面某种自身抗体可出现在多种 AID 患者血清中。因此对结果解读时除了考虑自身抗体对 AID 的诊断特异性还要注意其疾病广泛性^[22]。其次要了解各种自身抗体检测方法的局限性,不同方法的检测结果可能存在矛盾。应密切结合临床识别假阳性和假阴性结果,必要时可使用不同原理的多种方法相互佐证。再次要认识自身抗体在人群中的分布特点,自身抗体不仅存在于 AID 患者,也出现于健康人群,不同性别和年龄段的阳性率和滴度水平也有差异,比如低滴度 ANA 的检出在 60 岁以上老人和 40 岁以下女性这两者中的临床意义就可能不同,因此解读报告必须考虑受检者的性别、年龄以及自身抗体的参考范围和滴度水平。最后,要注意自身抗体可早于临床症状出现的特性,某些没有临床相关性,但具有高特异性和高预测价值的自身抗体意外检出时,也需要做必要的解释,如抗 AMA-M2。

7 小 结

随着研究的不断深入,人们对 AID 和自身抗体的认识越来越多。各种自身抗体复杂多样,有不同的疾病相关性和诊断、预测、预后判断等临床应用价值。随着 AID 发病率的上升,临床对自身抗体检测的需求不断增加,促进了自身抗体检测的广泛开展和诊断技术的全面发展,自身抗体在 AID 诊疗过程中的重要作用日益凸显,尤其对 AID 的早期诊断和对高危人群的筛查具有重大意义。但目前国内的检测现状仍存在诸多问题,规范自身抗体的检测要求,提高检测质量,探索敏感性和特异性都较高,易于标准化和自动化,且简单、快速、经济的定量检测方法,以及自身抗体谱检测结果解读的标准化和规范化将是今后要解决的重要问题。

参考文献

- [1] 梁艳,杨再兴,仲人前,等. 自身免疫性疾病发病机制研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 197-201.
- [2] Zophel K, Saller B, Wunderlich G, et al. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals [J]. Clin Lab, 2003, 49(11): 591-600.
- [3] Desai N, Allen J. Autoantibodies to basement membrane proteins BP180 and BP230 are commonly detected in normal subjects by immunoblotting[J]. Australas J Dermatol, 2008, 49(2): 137-141.
- [4] Silverman GJ. Regulatory natural autoantibodies to apoptotic cells: pallbearers and protectors[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(4): 597-602.
- [5] 胡朝军,杨国香,李晞,等. 原发性胆汁性肝硬化患者血清自身免疫性肝病相关自身抗体谱的检测及临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(2): 115-120.
- [6] Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D. Autoantibody diagnostics in clinical practice[J]. Autoimmun Rev, 2011, 11(3): 207-211.
- [7] 李永哲. 风湿免疫性疾病自身抗体检测的临床意义[J]. 辽宁医学杂志, 2004, 18(2): 176-178.
- [8] 李永哲. 自身抗体检测技术临床推广应用和质量保证工作中应重视的问题[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(6): 769-773.
- [9] 曾东良,姜焕好. 自身抗体检测作为体检项目的预警价值[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(6): 1262-1266.
- [10] Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(1):

35-37.

[11] Hu CJ, Zhang FC, Li YZ, et al. Primary biliary cirrhosis: What do autoantibodies tell us[J]. World J Gastroenteml, 2010, 16(16): 3616-3629.

[12] 刘超, 杨昱, 陈立立. 甲状腺自身抗体的基础和临床进展[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(2): 139-146.

[13] Emad Y, Shehata M, Ragab Y, et al. Prevalence and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies for future development of rheumatoid anhritis in early undifferentiated arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2010, 20(3): 358-365.

[14] Riboldi P, Gerosa M, Moroni G, et al. Anti-DNA antibodies: a diagnostic and prognostic tool for systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmunity, 2005, 38(1): 39-45.

[15] Carlos GM, Isabella L, Mittermayer BS, et al. Anti-Clq antibodies: association with nephritis and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(1): 19-23.

[16] Tapanes FJ, Vasquez M, Ramirez R, et al. Cluster analysis of anti-nuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective[J]. Lupus, 2000, 9(3): 437-444.

[17] 李唏, 李永哲. 原发性胆汁性肝硬化自身抗体谱研究新进展[J].

中国实验诊断学, 2011, 15(7): 945-948.

[18] 仲人前, 杨再兴. 自身抗体检测进入定量检测时代[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 561-563.

[19] Xu M, Roberts BB, Busby BA, et al. Evaluation of multiplex anti-nuclear antibody assay in pediatric patients[J]. Lab Med, 2001, 38(4): 671-675.

[20] 宋世平. 免疫芯片研究的现状及未来[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 515-517.

[21] Kinlcch A, Tatzer V, Wait R, et al. Identification of citmlinated Alpha-enolase as candidate antoantigen in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(11): 1421-1429.

[22] 胡朝军, 李永哲. 重视自身抗体检测质量管理和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 673-676.

[23] 李丽君, 张蜀澜, 李永哲. 2009 年我国 102 家医院实验室自身抗体检测室间质量评价分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 265-270.

[24] 李秋霞, 魏秋静, 李齐光, 等. 常用自身抗体检查注意事项及分析 [J]. 临床内科杂志, 2010, 27(5): 663-665.

(收稿日期: 2015-01-11)

• 综 述 •

人成纤维细胞生长因子 21 研究进展

陈 程 综述, 李双庆 审校
(华西医院全科医学科, 四川成都 610041)

关键词: FGF21; FGF 受体; β Klotho; 代谢性疾病; 代谢调节
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 10. 048

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2015)10-1428-03

人成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是参与代谢调节的一种蛋白质,因为能纠正多种代谢异常,被认为是一种潜在的治疗代谢性疾病的新药。近来关于其作用机制的研究取得了显著进展。然而, FGF21 调节代谢异常的确切机制仍不明确。本文就 FGF21 的作用、药理机制、分子学特征等研究进展综述如下。

1 FGF21 的表达及作用

1.1 FGF21 的表达 FGF21 前体由 209 个氨基酸组成,成熟的 FGF21 由 181 个氨基酸组成, N-末端有特殊的信号肽^[1-3]。2000 年, 人类首次在小鼠体内检测到 FGF21 基因转录产物, 随后成功克隆获得 FGF21 编码基因^[2-5]。虽然已在肝脏和脂肪组织中检测到 FGF21 mRNA, 但 FGF21 基因表达的动态调节表明其可能有更广泛的组织特异性分布^[3]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)通过严密、直接和组织特异性的调控来调节 FGF21 基因转录。PPAR α 能诱导肝脏表达 FGF21, PPAR γ 能提高脂肪组织中 FGF21 mRNA 的水平, 且 PPAR α 和 PPAR γ 激动剂会影响循环中的 FGF21 水平。使用 PPAR α 激动剂非诺贝特的患者体内 FGF21 水平增加, 而在 PPAR α 缺陷动物体内, 此作用显著减弱^[2]。FGF21 的活性极度依赖于 N-末端和 C-末端的完整性。与野生型相比, N-末端或 C-末端缺失的 FGF21 突变体活性降低了近 100 倍; 删除 N-末端 10 个氨基酸或 C-末端 15 个氨基酸, FGF21 则失活。C-末端缺失的

FGF21 突变体活性降低, 且结合 β Klotho 的能力下降, 所以 C-末端除了活化纤维生长因子受体(FGFR), 可能还介导 FGF21 与 β Klotho 的相互作用。与此相反, N-末端缺失只降低 FGF21 突变体的活性而不影响其和 β Klotho 的结合, 表明 N-末端只参与 FGFR 的活化^[6-8]。

1.2 FGF21 的作用 FGF21 能诱导脂肪组织、胰腺和肝脏起源细胞的多种信号通路和功能活动。在脂肪细胞中, FGF21 能激活非胰岛素依赖的葡萄糖吸收, 促进脂肪形成^[9-10]; 在胰岛细胞和 INS-1E 细胞中, FGF21 能抑制葡萄糖介导的胰高血糖素释放, 刺激胰岛素的产生, 并防止胰岛细胞凋亡^[11-12]。此外, FGF21 还能激活外分泌胰腺细胞和肝细胞的信号通路, 抑制肝糖原输出^[13]。大多数人成纤维细胞生长因子(FGF)有很强的促生长作用, 一些初级永生化细胞对经典的 FGF 很敏感, 但 FGF21 并不引起这些细胞增殖^[12]。且缺乏证据证明 FGF21 转基因动物, 以及暴露于 FGF21 的动物细胞增殖能力增加。用 FGF21 直接刺激脂肪细胞, 可引起小鼠和人脂解代谢衰减^[14-16]。

1.2.1 对血糖及胰岛细胞的作用 在给予糖尿病模型小鼠 FGF21 治疗前, 平均空腹血糖水平高出正常血糖水平 2 倍, 分别以 30、100、300 μ g/kg FGF21 静脉治疗 6 周后, 各组小鼠空腹血糖水平分别下降 12.6%、31.1%、41.2%。db/db 小鼠接受 FGF21(11 μ g/kg \cdot h)皮下注射 8 周后, 与对照组相比, 血糖