

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.004
文章编号: 1005-8982(2020)08-0020-07

临床研究·论著

基于 FGF21 水平分析绝经女性高尿酸血症 与胰岛素抵抗的相关性*

杨方¹, 刘新宇²

(1. 锦州医科大学 研究生学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 锦州医科大学附属第一医院
内分泌科, 辽宁 锦州 121000)

摘要: 目的 通过测定绝经高尿酸血症患者血清成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的变化, 探讨 FGF21、胰岛素抵抗 (IR) 与血清尿酸 (SUA) 的相关性。**方法** 选取 2017 年 12 月—2019 年 8 月于锦州医科大学附属第一医院就诊的无症状高尿酸血症绝经患者 76 例作为高尿酸血症组, 并根据 BMI 水平分为高 BMI 组和正常 BMI 组。另选取同期在该院体检的健康绝经女性 80 例作为对照组。分别检测高尿酸血症组和对照组的 FGF21、血清肌酐 (Scr)、SUA、HOMA-IR、FPG、空腹胰岛素 (FIns)、血脂、血压等指标。**结果** 高尿酸血症组 BMI、Scr、SUA、TG、FGF21、FIns 及 HOMA-IR 较对照组高 ($P < 0.05$)。高 BMI 组 SUA、FGF21、FIns 及 HOMA-IR 较正常 BMI 组高 ($P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析, FGF21 与 BMI、TG、FPG 及 lnFIns 呈正相关 ($r = 0.803, 0.472, 0.184$ 和 $0.747, P < 0.05$)。ln (HOMA-IR) 与 BMI、TG、FPG 及 lnFIns 呈正相关 ($r = 0.616, 0.452, 0.529$ 和 $0.644, P < 0.05$)。FGF21 与 ln (HOMA-IR) 呈正相关 ($r = 0.752, P < 0.05$), SUA 与 ln (HOMA-IR) 呈正相关 ($r = 0.537, P < 0.05$), SUA 与 FGF21 呈正相关 ($r = 0.573, P < 0.05$)。FGF21 和 ln (HOMA-IR) 预测高尿酸血症的 ROC 曲线下面积分别为 0.850 (95% CI: 0.793, 0.907) 和 0.914 (95% CI: 0.868, 0.960)。**结论** 在绝经高尿酸血症患者中 HOMA-IR 水平明显上升且伴随 FGF21 水平升高。提示 FGF21 水平升高与 IR、高尿酸血症有密切关系, 其可能参与 IR 导致高尿酸血症的病理过程, 并对高尿酸血症的发生有预测作用。

关键词: 高尿酸血症; 成纤维生长因子 21/ 成纤维细胞生长因子; 体重指数

中图分类号: R589.7

文献标识码: A

Correlation between hyperuricemia and insulin resistance in postmenopausal women based on FGF21 level*

Fang Yang¹, Xin-yu Liu²

(1. Department of Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China;

2. Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University,
Jinzhou, Liaoning 121000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of both FGF21 and insulin resistance (IR) with serum uric acid (SUA) by measuring the changes of serum fibroblast growth factor21 (FGF21) and insulin resistance index (HOMA-IR) in postmenopausal women with hyperuricemia (HUA). **Methods** Totally 76 female patients with HUA were included in the HUA group and divided into high BMI group ($n = 35$) and normal BMI group ($n = 41$) according to body mass index (BMI) level. 80 healthy women were included in the control group. FGF21, SUA, HOMA-IR, fasting blood-glucose (FPG), Fasting insulin (FIns), blood lipids, blood pressure and other indicators

收稿日期: 2019-10-26

* 基金项目: 辽宁省重点研发计划指导计划项目 (No: 2018225030)

[通信作者] 刘新宇, E-mail: xxy-005@163.com

were detected in HUA group and control group, respectively. **Results** BMI, Scr, SUA, TG, FGF21, FIns and HOMA-IR in HUA group were higher than those in control group. SUA, FGF21, FIns and HOMA-IR in high BMI group were higher than those in normal BMI group. FGF21 was positively correlated with BMI ($r = 0.803$) and TG ($r = 0.472$), FPG ($r = 0.184$), lnFIns ($r = 0.747$) ($P < 0.05$); there was a positive correlation between ln (HOMA-IR) and BMI ($r = 0.616$), TG ($r = 0.452$), FPG ($r = 0.529$), lnFIns ($r = 0.644$) ($P < 0.05$); there was a positive correlation between FGF21 and ln (HOMA-IR) ($r = 0.752$, $P < 0.05$), SUA and ln (HOMA-IR) ($r = 0.537$, $P < 0.05$), SUA and FGF21 ($r = 0.573$, $P < 0.05$), respectively. The area under the ROC curve of FGF21 and ln (HOMA-IR) were 0.850 and 0.914, respectively, both of which were greater than 0.5, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** In menopausal women with HUA, IR significantly increases and is accompanied by an increase in the level of FGF21, which suggests that the level of FGF21 is associated with IR and HUA closely, and FGF21 may be involved in the pathophysiological process of HUA caused by IR and predicts the occurrence of HUA.

Keywords: hyperuricemia; fibroblast growth factor 21 / fibroblast growth factors; body mass index

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变, 高尿酸血症患病率呈逐年升高趋势。而高尿酸血症越来越被认为是各种慢性疾病的潜在危险因素, 比如慢性肾脏疾病、心血管疾病和代谢综合征, 并与痛风有明确的因果关系^[1-3]。同时有研究发现高尿酸血症发病年龄多为绝经后女性和中老年男性^[4]。而女性绝经后体重指数 (BMI)、空腹血浆葡萄糖 (FPG)、稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR)、血清尿酸 (serum uric acid, SUA) 均高于绝经前^[5]。因此分析绝经后女性发生代谢紊乱的危险因素及其相互关系, 对于预防及治疗高尿酸血症就显得尤为重要。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是近年来新发现的成纤维细胞生长因子家族成员。其主要是由肝脏产生的代谢激素, 在脂肪细胞和胰腺中也有表达, β -Klotho 是 FGF21 作用中的辅酶, 可介导 FGF21 通过肝脏 PPAR- α 、脂肪组织 PPAR- γ 的信号途径发挥生理作用, 参与内分泌代谢调节。在肥胖小鼠及糖尿病猴的实验中, 发现其可以改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 对血糖、血脂及体重均有益处。有研究发现肥胖及相关代谢疾病 (代谢综合征、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝及高尿酸血症) 患者 FGF21 水平升高^[6-7]。这些发现表明, FGF21 在糖脂代谢、IR、高尿酸血症等病理、生理过程中发挥重要作用。本研究着重分析绝经女性人群中 FGF21 的表达, 旨在阐明高尿酸血症发生的病理过程, 以及 FGF21 在高尿酸血症与 IR 关系中的作用, 为该病预防及治疗提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 12 月—2019 年 8 月于锦州医科

大学附属第一医院就诊的无症状高尿酸血症绝经患者 76 例作为高尿酸血症组。患者年龄 45 ~ 67 岁, 平均 (55.90 ± 4.46) 岁。将高尿酸血症患者以是否 $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 为切点分为高 BMI 组和正常 BMI 组, 分别为 35 和 41 例。另选取同期本院体检的健康绝经女性 80 例作为对照组, 年龄 45 ~ 62 岁, 平均 (55.61 ± 4.69) 岁。绝经管理与绝经激素治疗中国指南 (2018)^[8] 指出: 绝经是指月经永久性停止, 属回顾性临床诊断, >40 岁女性、末次月经后 12 个月仍未出现月经, 排除妊娠后则可临床诊断为绝经。中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 (2017)^[9] 指出: 不论男女, SUA 水平 $>420 \mu\text{mol/L}$ (7 mg/dl) 即可定义为高尿酸血症。中国超重 / 肥胖医学营养治疗专家共识 (2016 年版)^[10] 指出: 目前我国成人 BMI 的切点为: $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$ 为正常体重范围, $24 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。排除标准: ①男性; ②未绝经女性; ③有子宫切除和双侧卵巢切除; ④伴有甲状腺疾病、高血压、糖尿病、糖耐量异常、急性冠脉综合征、急慢性心功能不全、急性脑血管疾病、急慢性肾功能不全、急慢性感染、急性痛风、慢性疾病 (HIV 感染、病毒性肝炎、狼疮、类风湿关节炎、癫痫、活跃的癌症及正在接受治疗的癌症) 及严重抑郁; ⑤正在服用激素、避孕药、降压药、降脂药、利尿药及非甾体抗炎药。研究对象均签署知情同意书, 并通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

研究对象禁食 12 h 后抽静脉血, 应用日本日立公司的 7600 型自动生化分析仪检测 FPG、血清肌酐 (Scr)、SUA、甘油三酯 (TG) 及总胆固醇 (TC), 应用日本 TOSOH 公司的 HLC-723G7 型全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用电化

学发光免疫测定法(美国罗氏公司)检测空腹胰岛素(FIns)。同时留取血液样本并离心,取上清液,于-70℃冰箱中保存,应用ELISA法测定血清FGF21,采用美国Abcom公司的检测试剂盒,严格按照试剂盒说明书操作。按照稳态评估法计算HOMA-IR,即HOMA-IR=FPG×FIns/22.5,并对结果进行数据转换。由同一医务人员测量身高、体重、收缩压(SBP)和舒张压(DBP),并计算BMI。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件,计量资料以

均数±标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数和四分位数M(P_{25} , P_{75})表示,比较用 t 检验或秩和检验,相关分析用Pearson法,绘制ROC曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高尿酸血症组与对照组临床资料比较

高尿酸血症组与对照组BMI、Scr、SUA、TG、FGF21、FIns及HOMA-IR比较,经 t 检验或秩和检验,差异有统计学意义($P<0.05$),高尿酸血症组均较对照组高。见表1。

表 1 高尿酸血症组与对照组临床资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI / (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x}\pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x}\pm s$)
高尿酸血症组	76	55.90 ± 4.46	23.65 ± 1.68	123.67 ± 9.46	76.78 ± 8.95	4.86 ± 0.42
对照组	80	55.61 ± 4.69	22.16 ± 1.97	122.63 ± 9.65	75.5 ± 9.12	4.80 ± 0.43
t 值		-0.420	-5.053	-0.675	-0.890	-0.826
P 值		0.675	0.017	0.501	0.375	0.410

组别	n	Scr / ($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	SUA / ($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x}\pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
高尿酸血症组	76	68.33 ± 7.71	501.79 ± 60.03	1.24 ± 0.15	4.33 ± 0.69	1.52 ± 0.29
对照组	80	63.21 ± 7.87	276.44 ± 84.84	1.01 ± 0.18	4.13 ± 0.71	1.47 ± 0.13
t 值		-4.103	-19.060	-8.295	-1.790	-1.564
P 值		0.002	0.000	0.013	0.051	0.123

组别	n	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	FGF21 / (ng/L, $\bar{x}\pm s$)	FPG / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	FIns / [mU/L, M (P_{25} , P_{75})]	HOMA-IR / [M (P_{25} , P_{75})]
高尿酸血症组	76	3.17 ± 0.57	859.07 ± 202.39	5.54 ± 0.25	13.41 (4.04, 26.20)	3.35 (1.00, 6.02)
对照组	80	3.04 ± 0.29	529.96 ± 228.19	5.48 ± 0.23	6.02 (0.51, 20.00)	1.45 (0.12, 4.89)
t/Z 值		-1.918	-9.511	-1.562	-8.478	-8.647
P 值		0.061	0.000	0.121	0.000	0.000

2.2 高 BMI 组与正常 BMI 组临床资料比较

高 BMI 组与正常 BMI 组 SUA、FGF21、FIns 及 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),高 BMI 组均较正常 BMI 组高。见表 2。

2.3 FGF21、ln (HOMA-IR) 与临床资料的相关性

经 Pearson 相关性分析,FGF21 与 BMI、TG、FPG 及 lnFIns 呈正相关($P<0.05$)。ln (HOMA-IR) 与 BMI、TG、FPG 及 lnFIns 呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 FGF21 与 ln (HOMA-IR) 的相关性

FGF21 与 ln (HOMA-IR) 呈正相关($r=0.752$, $P=0.000$)。直线回归方程为 $Y=0.0022X-0.8389$ ($R^2=0.566$, $P=0.000$)。见图 1。

2.5 FGF21、ln (HOMA-IR) 与 SUA 的相关性

SUA 与 ln (HOMA-IR) 呈正相关($r=0.537$, $P=0.000$),直线回归方程 $Y=90.82X+323.94$ ($R^2=0.288$, $P=0.000$)。SUA 与 FGF21 呈正相关($r=0.573$, $P=0.000$),直线回归方程 $Y=0.2847X+189.7$ ($R^2=0.328$, $P=0.000$)。见图 2、3。

表 2 高 BMI 组与正常 BMI 组临床资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	Scr / ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
高 BMI 组	35	56.08 \pm 4.13	125.31 \pm 9.00	78.68 \pm 8.50	4.88 \pm 0.43	69.42 \pm 7.63
正常 BMI 组	41	55.75 \pm 4.76	122.26 \pm 9.72	75.17 \pm 9.10	4.84 \pm 0.42	67.39 \pm 7.74
t 值		-0.319	-1.407	-1.729	-0.396	-1.149
P 值		0.751	0.164	0.088	0.693	0.254

组别	n	SUA / ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
高 BMI 组	35	516.85 \pm 63.10	1.25 \pm 0.16	4.36 \pm 0.70	1.56 \pm 0.26	3.29 \pm 0.70
正常 BMI 组	41	488.93 \pm 54.81	1.22 \pm 0.15	4.31 \pm 0.69	1.49 \pm 0.32	3.07 \pm 0.41
t 值		-2.064	-0.901	-0.293	-1.003	-1.731
P 值		0.043	0.370	0.770	0.319	0.311

组别	n	FGF21 / (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FIns [mU/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	HOMA-IR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]
高 BMI 组	35	1040.42 \pm 70.19	5.60 \pm 0.25	15.94 (7.82, 23.32)	4.12 (2.11, 5.77)
正常 BMI 组	41	704.25 \pm 88.82	5.48 \pm 0.24	12.42 (4.04, 26.20)	3.03 (1.00, 6.02)
t/Z 值		-12.972	-1.994	-2.934	-3.211
P 值		0.000	0.052	0.001	0.002

表 3 FGF21、ln (HOMA-IR) 与临床资料的相关性参数

指标	FGF21		ln (HOMA-IR)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.050	0.538	0.024	0.770
BMI	0.803	0.005	0.616	0.002
SBP	0.035	0.663	0.013	0.875
DBP	0.050	0.538	0.022	0.913
HbA1c	-0.004	0.964	-0.002	0.973
Scr	0.169	0.085	0.212	0.067
TG	0.472	0.003	0.452	0.006
TC	0.151	0.060	0.127	0.113
HDL-C	0.003	0.970	-0.390	0.629
LDL-C	0.054	0.504	0.055	0.492
FPG	0.184	0.021	0.529	0.002
lnFIns	0.747	0.003	0.644	0.003

2.6 FGF21、ln (HOMA-IR) 预测高尿酸血症的 ROC 曲线

以 SUA > 420 $\mu\text{mol/L}$ 为诊断高尿酸血症的标准, FGF21 预测高尿酸血症敏感性为 0.645 (95% CI : 0.537, 0.753), 特异性为 0.863 (95% CI : 0.787, 0.938),

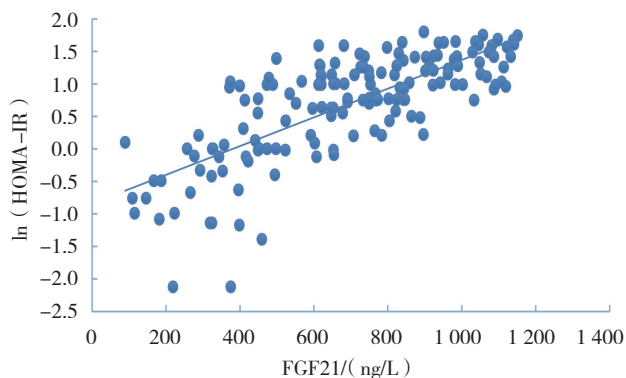


图 1 FGF21 与 ln (HOMA-IR) 的相关性散点图

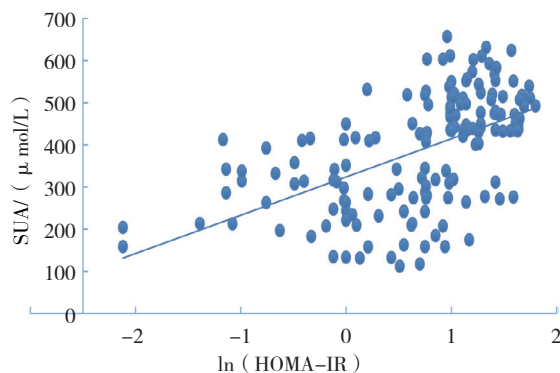


图 2 ln (HOMA-IR) 与 SUA 的相关性散点图

ROC 曲线下面积为 0.850 (95% CI : 0.793, 0.907)。ln (HOMA-IR) 预测高尿酸血症敏感性为 0.855 (95%

CI : 0.775, 0.934), 特异性为 0.887 (95% CI : 0.817, 0.956), ROC 曲线下面积为 0.914 (95% CI : 0.868, 0.960)。见图 4。

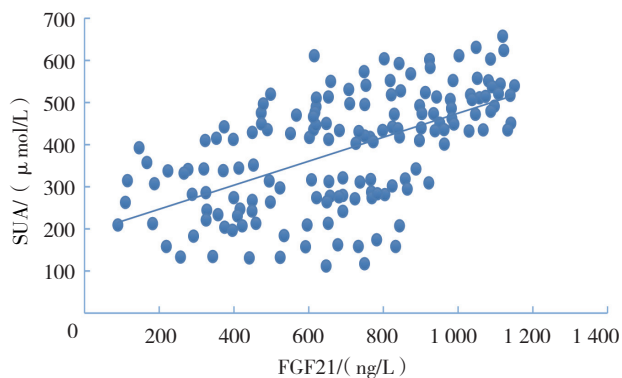


图 3 FGF21 与 SUA 的相关性散点图

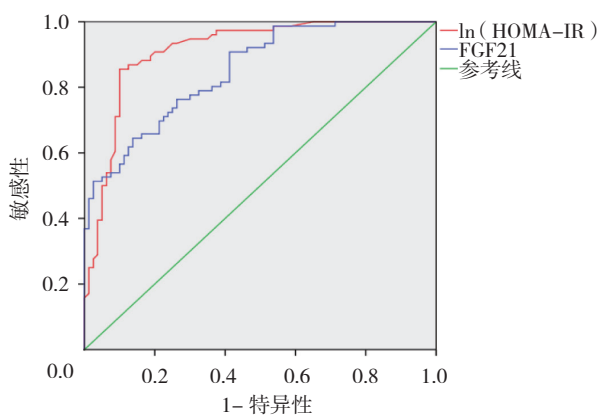


图 4 FGF21、ln (HOMA-IR) 预测高尿酸血症的 ROC 曲线

3 讨论

绝经后女性雌激素和孕激素水平降低会影响 SUA 水平^[11]。STÖCKL 等^[12]发现绝经是高尿酸血症的独立危险因素。雌激素水平下降导致尿酸分泌蛋白表达受抑制而尿酸重吸收蛋白表达增加, 进而使 SUA 水平升高^[13-14]。而雌-孕激素疗法可降低绝经后女性高尿酸血症的发生^[15]。由于雌激素水平的下降, IR 增加, 其可能通过增加胰岛素合成、骨骼肌 GLUT 4 表达, 减少肝糖异生和糖原分解来影响 IR 或胰岛素敏感性, 可能均为绝经导致的变化^[5, 16-18]。此外, 绝经女性肥胖者增多, 而肥胖会导致 IR^[19]。有临床研究发现 SUA 升高在高胰岛素血症患者中普遍存在, 且在糖尿病患者中高尿酸血症发生率增加^[20]。FGF21 作为一种有效的

代谢调节因子, 与血糖、血脂、BMI、IR 及 SUA 关系密切^[21]。

本研究显示, FGF21 在高尿酸血症组中升高, 且 FGF21 水平与 SUA 水平呈正相关。国外有研究发现代谢综合征患者 FGF21、SUA 水平均升高, 且 FGF21 与 SUA 水平呈正相关, 这与本文结果一致, 由于 SUA 的升高引起内皮功能障碍、一氧化氮合成减少、动脉高压的形成, 使 FGF21 代偿性升高^[21]。还有一研究表明 FGF21 水平升高与 EGFR 下降有独立关联, FGF21 可预测肾脏疾病进展^[22]。本研究发现 FGF21 预测高尿酸血症的敏感性为 0.645, 特异性为 0.863, 提示血清 FGF21 可作为标志物, 预测高尿酸血症的发生。

本研究发现 FGF21 与 IR 密切相关。FGF21 水平与 ln (HOMA-IR)、lnFIns、FPG、TG 及 BMI 呈正相关, 且高 BMI 组 FGF21 水平高于正常 BMI 组, 这与其他学者研究结果相同^[23]。而糖脂代谢异常、肥胖均与 IR 有关。同时研究发现黑棘皮病 (acanthosis nigricans, AN) 与 IR 密切相关, 而 AN 患者 FGF21 水平升高, 其与 HOMA-IR 呈正相关, 且无论是否合并 AN, 肥胖者的 FGF21 水平均升高^[24]。FGF21 水平升高与糖代谢异常和 IR 密切相关, 血清 FGF21 与 TG、BMI、HOMA-IR 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关^[25]。可能为在肥胖和 IR 状态下脂肪堆积增加, 激活肝脏中的 PPAR- α 或白色脂肪组织中的 PPAR- γ , 导致 FGF21 mRNA 表达增加, FGF21 水平升高^[26]。

本研究结果显示 IR 与高尿酸血症密切相关, ln (HOMA-IR) 与 SUA 呈正相关, 这与日本的一项前瞻性研究相符^[27]。该研究表明升高的 HOMA-IR 独立预测高尿酸血症的发生、发展, 而且 IR 本身或代偿性高胰岛素血症可能导致高尿酸血症的发生, 其可能的发生机制为: ①胰岛素水平升高激活了尿酸转运蛋白, 增加尿酸的重吸收^[20]; ②胰岛素可降低尿酸的肾清除率^[5]; ③胰岛素水平升高可促进肝脏脂肪的合成, 导致嘌呤代谢异常使 SUA 水平升高^[28]。本研究发现 ln (HOMA-IR) 预测高尿酸血症敏感性为 0.855, 特异性为 0.887, 表明 ln (HOMA-IR) 可预测高尿酸血症的发生。而 FGF21 水平升高是 IR 和高尿酸血症的共同点, 其与 ln (HOMA-IR)、SUA 均呈正相关。有研究发现即使在年轻、无疾病的受试者中, 黄嘌呤氧化还原酶活性与 IR 呈正相关, 代谢综合征和肥胖可能会进一步增加黄嘌呤氧化还原酶活性^[29]。黄嘌呤氧

化还原酶能催化尿酸的形成, 有研究显示 FGF21 水平与 XOR 水平呈正相关, FGF21 可能参与 IR 活化 XOR 的发生, 进而升高 SUA^[30]。因此推测 FGF21 可能参与 IR 致高尿酸血症的病理过程, 且对高尿酸血症有预测作用。

参 考 文 献:

- [1] JOHNSON R J, BAKRIS G L, BORGHI C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 851-865.
- [2] SRIVASTAVA A, KAZE A D, MCMULLAN C J, et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370.
- [3] RUBIO-GUERRA A F, MORALES-LÓPEZ H, GARRO-ALMENDARO A K, et al. Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13(1): 87-90.
- [4] 胡大一, 丁荣晶. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(11): 1145-1149.
- [5] KOGA M, SAITO H, MUKAI M, et al. Factors contributing to increased serum urate in postmenopausal Japanese females[J]. *Climacteric*, 2009, 12(2): 146-152.
- [6] WOO Y C, XU A, WANG Y, et al. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(4): 489-496.
- [7] FURUHASHI M, MATSUMOTO M, MURASE T, et al. Independent links between plasma xanthine oxidoreductase activity and levels of adipokines[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(4): 1059-1067.
- [8] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经管理与绝经激素治疗中国指南 (2018)[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(11): 729-739.
- [9] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248.
- [10] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识 (2016 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525-540.
- [11] DERBY C A, CRAWFORD S L, PASTERNAK R C, et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health across the Nation[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(11): 1352-1361.
- [12] STÖCKL D, DÖRING A, THORAND B, et al. Reproductive factors and serum uric acid levels in females from the general population: the kora f4 study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0032668.
- [13] CHENG X, KLAASSEN C D. Tissue distribution, ontogeny, and hormonal regulation of xenobiotic transporters in mouse kidneys[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(11): 2178-2185.
- [14] TAKIUE Y, HOSOYAMADA M, KIMURA M, et al. The effect of female hormones upon urate transportsystems in the mouse kidney[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(2): 113-119.
- [15] POSADZY-MALACZYNSKA A, RAJPOLD K, WOZNICKA-LESKIEWICZ L, et al. Reversal of an unfavorable effect of hydrochlorothiazide compared to angiotensin converting enzyme inhibitor on serum uric acid and oxypurine levels by estrogen-progestin therapy in hypertensive postmenopausal women[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(10): 1687-1697.
- [16] FAULDS M H, ZHAO C, DAHLMAN-WRIGHT K, et al. The diversity of sex steroid action: regulation of metabolism by estrogen signaling[J]. *J Endocrinol*, 2012, 212(1): 3-12.
- [17] MEYER M R, CLEGG D J, PROSSNITZ E R, et al. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 203(1): 259-269.
- [18] PEREIRA R I, CASEY B A, SWIBAS T A, et al. Timing of estradiol treatment after menopause may determine benefit or harm to insulin action[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4456-4462.
- [19] CHO S, WINKLER C, LEE S J, et al. The prevalence of hyperuricemia sharply increases from the late menopausal transition stage in middle-aged women[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3): 296.
- [20] TOYOKI D, SHIBATA S, KURIBAYASHI-OKUMA E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette sub-family G member 2[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): 826-834.
- [21] CUEVAS-RAMOS D, ALMEDA-VALDES P, GOMEZ-PEREZ 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]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(3): 469-477.
- [22] LEE C, HUI Y, WOO Y, et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1368-1375.
- [23] 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.
- [24] YUEYE H, JIE Y, YAN L, et al. FGF21 is associated with acanthosis nigricans in obese patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: DOI: 10.1155/2016/1658062.
- [25] SEMBA R D, SUN K, 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.

- [26] CLARENCE H, CHEN M M, SHANAKA S, et al. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(1): 69-80.
- [27] NAKAMURA K, SAKURAI M, MIURA K, et al. HOMA-IR and the risk of hyperuricemia: a prospective study in non-diabetic Japanese men[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 154-160.
- [28] ZHANG J X, ZHANG Y P, WU Q N, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 135-142.
- [29] WASHIO K W, KUSUNOKI Y, MURASE T, et al. Xanthine oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans[J]. *Metabolism*, 2017, 70: 51-56.
- [30] NISHINO T, OKAMOTO K. Mechanistic insights into xanthine oxidoreductase from development studies of candidate drugs to treat hyperuricemia and gout[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2015, 20(2): 195-207.

(李科 编辑)

本文引用格式：杨方, 刘新宇. 基于 FGF21 水平分析绝经女性高尿酸血症与胰岛素抵抗的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 20-26.