

本文引用:王文茜,开悦,刘虎,等.高脂饮食对小鼠不同组织中成纤维细胞生长因子21及其受体表达的影响[J].新乡医学院学报,2020,37(4):318-322. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.04.004.

【基础研究】

高脂饮食对小鼠不同组织中成纤维细胞生长因子21及其受体表达的影响

王文茜^{1,2}, 开悦^{1,2}, 刘虎^{1,2}, 王玉冰^{1,2}, 宋向凤^{1,2}

(1.新乡医学院免疫学教研室,河南 新乡 453003;2.新乡市肿瘤疫苗及免疫治疗重点实验室,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 探讨成纤维细胞生长因子21(FGF21)及其受体在高脂饮食诱导的肥胖小鼠体内不同组织中的表达。**方法** 选取6~8周龄C57BL/6雄性小鼠10只,适应性饲养1周后随机分为正常饮食组和高脂饮食组,每组5只。正常饮食组小鼠给予普通饲料;高脂饮食组小鼠给予高脂饲料,自由摄食及饮水,连续饲养10周,建立高脂饮食肥胖模型小鼠。采用酶联免疫吸附试验检测2组小鼠血清FGF21水平,实时荧光定量聚合酶链反应检测2组小鼠附睾脂肪组织、肝脏和骨骼肌组织中FGF21、FGF21受体(FGFR)和辅助受体β-Klotho表达,苏木精-伊红染色观察附睾脂肪组织和肝脏组织病理变化。**结果** 喂养10周后,高脂饮食组小鼠体质量约为正常饮食组小鼠体质量的1.3倍,且体质量增量显著高于正常饮食组($P<0.01$),高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型制备成功。小鼠附睾脂肪组织结构正常,形态规则,细胞轮廓清晰,细胞核呈蓝色贴于细胞膜周边;正常饮食组小鼠附睾脂肪组织中脂肪细胞大小正常;而高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织中脂肪细胞体积明显增大。正常饮食组小鼠肝脏组织结构正常;高脂饮食组小鼠肝组织内部分区域脂肪空泡显著增多,肝脏细胞表现出脂肪变性且周围有炎症细胞浸润。与正常饮食组比较,高脂饮食组小鼠血清FGF21水平显著升高($P<0.05$),附睾脂肪组织中FGF21 mRNA相对表达量显著降低($P<0.05$),肝脏组织和骨骼肌组织中FGF21 mRNA相对表达量升高($P<0.05$);高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织、肝脏组织和骨骼肌组织中FGFR、β-Klotho mRNA相对表达量显著低于正常饮食组($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 高脂饮食诱导的肥胖小鼠体内不同组织中FGF21及其受体FGFR和β-Klotho表达失调。

关键词: 高脂饮食;肥胖;成纤维细胞生长因子21;成纤维细胞生长因子受体

中图分类号: R589.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)04-0318-05

Effect of high fat diet on the expression of fibroblast growth factor 21 and its receptors in different tissues of mice

WANG Wenqian^{1,2}, KAI Yue^{1,2}, LIU Hu^{1,2}, WANG Yubing^{1,2}, SONG Xiangfeng^{1,2}

(1. Department of Immunology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China; 2. Xinxiang City Key Laboratory of Tumor Vaccine and Immunotherapy, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of fibroblast growth factor 21(FGF21) and its receptors in different tissues of obese mice induced by high fat diet. **Methods** Ten male C57BL/6 mice aged 6-8 weeks were randomly divided into normal diet group and high fat diet group after 1 week of adaptive breeding, with 5 mice in each group. The mice in the normal diet group were fed with common feed; the mice in the high fat diet group were fed with high fat diet; all mice freely fed and drank for 10 weeks to establish the high fat diet obese model. The level of FGF21 in the serum of mice in the two groups was detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the expression of FGF21 and its receptors FGFR and assistant receptor of β-Klotho in adipose tissues of epididymis, liver and muscle tissues were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction; the pathological changes of liver tissues and adipose tissues were observed by hematoxylin and eosin staining.

Results After 10 weeks of feeding, the body weight of mice in the high fat diet group reached about 130% of the body weight of mice in the normal diet group and the body weight increment was significantly higher than that in the normal diet group ($P<0.01$),

DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.03.004

收稿日期: 2019-12-12

基金项目: 河南省自然科学基金资金项目(编号:162300410225); 河南省大学生创新重点项目(编号:201810472020)。

作者简介: 王文茜(1998-), 女, 河南伊川人, 新乡医学院临床医学专业本科生, 研究方向: 代谢免疫。

通信作者: 宋向凤(1970-), 女, 河南新乡人, 博士, 教授, 研究方向: 代谢免疫; E-mail: 562707802@qq.com。

which indicated that the high fat diet-induced obese mouse model was successfully prepared. The structure of the adipose tissue of the epididymis of mice was normal,the shape was regular,the cell outlin was clear,and the nucleus was blue and attached to the periphery of the cell membrane;the size of adipocytes in the epididymal adipose tissue of mice in the normal diet group was normal,while the volume of adipocytes in the epididymal adipose tissue of mice in the high fat diet group increased significantly. In the normal diet group,the liver tissue structure was normal;in the high fat diet group,the number of fat vacuoles in some areas of the liver tissue increased significantly,and the liver cells showed steatosis with inflammatory cell infiltration. Compared with the normal diet group,the serum level of FGF21 in the high fat diet group increased significantly ($P < 0.05$),the relative expression of FGF21 mRNA in epididymal adipose tissue decreased significantly ($P < 0.05$),and the relative expression of FGF21 mRNA in liver tissue and skeletal muscle tissue increased significantly ($P < 0.05$). The relative expression levels of FGFR and β -Klotho mRNA in epididymal adipose tissue,liver tissue and skeletal muscle tissue of mice in the high fat diet group were significantly lower than those in the normal diet group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** The expression of FGF21 and its receptors FGFR and β -Klotho are dysregulated in different tissues of obese mice induced by high fat diet.

Key words: high fat diet;obesity;fibroblast growth factor 21;fibroblast growth factor receptor

成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21,FGF21)是一种重要的代谢调控分子,在脂代谢和糖代谢方面发挥着重要的调节作用^[1]。正常生理条件下,肝脏是外周血中 FGF21 的主要来源^[2]。FGF21 通过与其受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)及辅助受体 β -Klotho 结合进行信号转导,从而调节糖脂代谢^[3]。研究显示,FGF21 在肥胖导致的胰岛素抵抗中可以提高机体对胰岛素的敏感性^[4],但其具体作用机制尚未完全阐明。现代人的生活方式和饮食习惯导致肥胖发生率逐步升高,从饮食诱导肥胖的角度去研究肥胖发生机制更符合人类肥胖发生的特点。本研究以高脂饮食诱导的肥胖小鼠为模型,探讨肥胖状态下小鼠不同组织中 FGF21 及其受体的表达情况,旨在为 FGF21 在肥胖个体中对糖脂代谢作用的研究提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物 6~8 周龄 C57BL/6 雄性小鼠 10 只,体质量 20~23 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,于室温 22~26℃、湿度 40%~60% 的无特定病原体动物饲养环境下 12 h 明暗交替周期饲养,自由摄食及饮水,适应性饲养 1 周后随机分为正常饮食组和高脂饮食组,每组 5 只。

1.2 主要试剂与仪器 小鼠高脂饲料购自美国 Research diets 公司,鼠源 FGF21 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA) 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction,PCR) 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司;SpectraMax iD3 酶标仪购自美国美谷分子公司,QuantStudio5 实时荧光定

量 PCR 仪购自美国赛默飞世尔科技公司,倒置显微镜购自日本尼康株式会社。

1.3 基因引物序列 实时荧光定量 PCR 所用引物碱基序列由上海生物工程股份有限公司合成, β -actin 上游引物序列为 5'-GAAATAGTCCGTGACATCAAAG-3',下游引物序列为 5'-TGTAGTTTCATGGATGCCACAG-3';FGF21 上游引物序列为 5'-GGAGCTCTCTATGGATCGCCT-3',下游引物序列为 5'-TGTAACCGTCCTCCAGCAGC-3';FGFR 上游引物序列为 5'-GCCAGACAACCTGCCGTATG-3',下游引物序列为 5'-ATTTCCTTGTCGGTGGTATTAACTC-3'; β -Klotho 上游引物序列为 5'-TGTTTCGCCAACCCCATCCA-3',下游引物序列为 5'-TGGGCCCCGAAGGAAAAGGCA-3'。

1.4 小鼠高脂饮食肥胖模型制备 小鼠适应性饲养 1 周后测量体质量为 22~24 g。正常饮食组小鼠给予充足的普通饲料(热量参数含 10% 脂肪热能,20% 蛋白质热能,70% 碳水化合物热能),高脂饮食组小鼠给予高脂饲料(热量参数含 60% 脂肪热能,20% 蛋白质热能,20% 碳水化合物热能),自由摄食及饮水,连续饲养 10 周,每周六上午 10:00 定时测体质量,详细记录 2 组小鼠的体质量增长情况。高脂饮食组小鼠体质量约为正常饮食组小鼠体质量的 1.3 倍左右即为造模成功。

1.5 ELISA 法检测小鼠血清 FGF21 水平 分组饲养 10 周后,将小鼠禁食 10 h,按 0.01 mL·g⁻¹腹腔注射 40 g·L⁻¹水合氯醛麻醉后,用抗凝采血针眼球后静脉取血至 Ep 管(Eppendorf Micro Test Tubes)中,室温静置 1 h,待血液自然凝固后,1 500 r·min⁻¹离心 10 min,吸取上层淡黄色上清液,保存于 -80℃ 冰箱待测。按购自上海酶联生物科技有限公司的鼠源 FGF21 ELISA 检测试剂盒说

说明书操作方法检测小鼠血清中 FGF21 水平,用酶标仪在波长 450 nm 处测定吸光度值,再根据标准曲线计算出样品中 FGF21 水平。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测 2 组小鼠附睾脂肪组织、肝脏和骨骼肌组织中 FGF21、FGFR 和 β -Klotho mRNA 表达 将分组饲养 10 周后禁食 10 h 的 2 组小鼠麻醉后用颈椎脱臼法处死,取出附睾脂肪组织、肝脏和腿部骨骼肌组织,分别取 0.1 g 于液氮中研磨,用 TRIzol 法提取组织总 RNA,按照 TaKa-Ra 试剂盒方法进行反转录和实时荧光定量 PCR,检测出扩增基因片段的 Ct 值,以 β -actin 作为内参对照,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 FGF21、FGFR 和 β -Klotho mRNA 的相对表达量。

1.7 苏木精-伊红 (hematoxylin eosin, HE) 染色观察 2 组小鼠附睾脂肪组织和肝脏组织病理变化 取小鼠附睾脂肪组织和肝脏组织,在 $40\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 多聚甲醛溶液中固定,梯度乙醇(体积分数 50%、70%、80%、95%、100%)脱水,二甲苯透明,石蜡包埋切片,脱蜡,冲洗,苏木精染色 15 min,置于体积分数 1% 盐酸乙醇液中褪色 10 s,乙醇脱水,伊红染色 3 min,脱水,透明,封片,用倒置显微镜观察脂肪组织中脂肪细胞的变化及肝脏组织的脂肪浸润情况。

1.8 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 Student's *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组小鼠体质量比较 造模前,正常饮食组和高脂饮食组小鼠体质量分别为 (22.4 ± 0.3) 、 (22.3 ± 0.2) g; 喂养 10 周后,正常饮食组和高脂饮食组小鼠体质量分别为 (28.1 ± 0.9) 、 (35.9 ± 1.3) g,正常饮食组和高脂饮食组小鼠体质量分别增加 (5.7 ± 1.2) 、 (13.6 ± 1.5) g。2 组小鼠造模前体质量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 喂养 10 周后,高脂饮食组小鼠体质量约为正常饮食组小鼠体质量的 1.3 倍,高脂饮食组小鼠体质量增量显著高于正常饮食组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 2 组小鼠血清 FGF21 水平比较 饲养 10 周后,正常饮食组、高脂饮食组小鼠血清 FGF21 水平分别为 (177.9 ± 1.4) 、 (224.1 ± 13.7) ng $\cdot\text{L}^{-1}$,高脂饮食组小鼠血清 FGF21 水平显著高于正常饮食组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 2 组小鼠附睾脂肪组织中 FGF21、FGFR、 β -Klotho mRNA 相对表达量比较 结果见表 1。造模成功后,高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织中 FGF21、

FGFR、 β -Klotho mRNA 相对表达量低于正常饮食组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 2 组小鼠附睾脂肪组织中 FGF21、FGFR 及 β -Klotho mRNA 相对表达量比较

Tab.1 Comparison of the relative expression of FGF21, FGFR and β -Klotho mRNA in epididymal adipose tissues of mice between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | FGF21 mRNA | FGFR mRNA | β -Klotho mRNA |
|-------|----------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 正常饮食组 | 5 | 5.950 ± 0.689 | 1.003 ± 0.061 | 1.003 ± 0.078 |
| 高脂饮食组 | 5 | 4.467 ± 0.805^a | 0.423 ± 0.105^b | 0.160 ± 0.056^b |

注:与正常饮食组比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.4 2 组小鼠肝脏组织中 FGF21、FGFR、 β -Klotho mRNA 相对表达量比较 结果见表 2。造模成功后,与正常饮食组比较,高脂饮食组小鼠肝脏组织中 FGF21 mRNA 相对表达量升高,FGFR、 β -Klotho mRNA 相对表达量降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 2 组小鼠肝脏组织中 FGF21、FGFR 及 β -Klotho mRNA 相对表达量比较

Tab.2 Comparison of the relative expression of FGF21, FGFR and β -Klotho mRNA in liver tissues of mice between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | FGF21 mRNA | FGFR mRNA | β -Klotho mRNA |
|-------|----------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 正常饮食组 | 5 | 1.373 ± 0.334 | 0.877 ± 0.085 | 0.513 ± 0.079 |
| 高脂饮食组 | 5 | 5.380 ± 1.012^a | 0.520 ± 0.090^b | 0.230 ± 0.044^a |

注:与正常饮食组比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.5 2 组小鼠骨骼肌组织中 FGF21、FGFR 及 β -Klotho mRNA 相对表达量比较 结果见表 3。造模成功后,与正常饮食组比较,高脂饮食组小鼠骨骼肌组织中 FGF21 mRNA 相对表达量升高,FGFR 和 β -Klotho mRNA 相对表达量降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

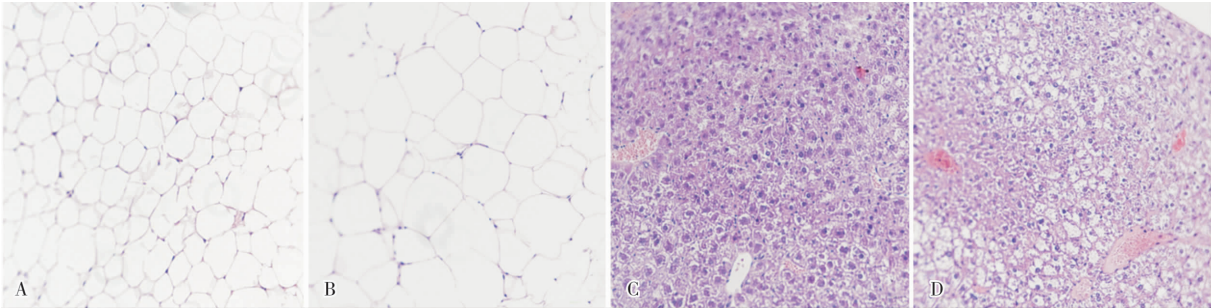
表 3 2 组小鼠骨骼肌组织中 FGF21、FGFR 及 β -Klotho mRNA 相对表达量比较

Tab.3 Comparison of the relative expression of FGF21, FGFR and β -Klotho mRNA in muscle tissues of mice between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | FGF21 mRNA | FGFR mRNA | β -Klotho mRNA |
|-------|----------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 正常饮食组 | 5 | 1.060 ± 0.021 | 1.010 ± 0.021 | 1.680 ± 0.165 |
| 高脂饮食组 | 5 | 7.667 ± 2.183^a | 0.623 ± 0.064^b | 0.917 ± 0.191^a |

注:与正常饮食组比较^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

2.6 2 组小鼠附睾脂肪组织和肝脏组织病理变化 喂养 10 周后,小鼠附睾脂肪组织结构正常,形态规则,细胞轮廓清晰,细胞核呈蓝色贴于细胞膜周边;正常饮食组小鼠附睾脂肪组织中脂肪细胞大小正常(图 1A);而高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织中脂肪细胞体积明显增大(图 1B)。正常饮食组小鼠肝脏组织结构正常(图 1C);高脂饮食组小鼠肝脏组织内部分区域脂肪空泡显著增多,肝脏细胞表现出脂肪变性且周围有炎症细胞浸润(图 1D)。



A: 正常饮食组小鼠附睾脂肪组织;B:高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织;C:正常饮食组小鼠肝脏组织;D:高脂饮食组小鼠肝脏组织。

图 1 2 组小鼠附睾脂肪组织及肝脏组织病理表现 (HE 染色, ×100)

Fig.1 Histopathological manifestations of epididymal adipose tissues and liver tissues of mice in the two groups (HE staining, ×100)

3 讨论

随着人类生活水平的提高和生活方式的改变,全球范围内的肥胖发生率持续上升。研究表明,肥胖个体存在糖类和脂类代谢的紊乱,肥胖已成为胰岛素抵抗和 2 型糖尿病等多种疾病的主要诱因,肥胖及其相关的代谢性疾病严重危害人类健康^[5],但肥胖的具体发生机制还未完全阐明。因此,探讨肥胖及其相关代谢性疾病的发生机制已成为目前的研究热点。FGF21 是 NISHIMURA 等^[6]从小鼠胚胎组织中分离出的一种新型成纤维细胞生长因子,它与 FGF 超家族的其他成员同源性很小,具有独特的调节糖脂代谢的作用^[7]。据报道,增强脂肪组织中 FGF21 的敏感性可以减轻肥胖引起的代谢功能障碍^[8]。有研究指出,血清中 FGF21 水平在肥胖、2 型糖尿病患者体内显著增高,提示 FGF21 可能参与了肥胖、糖尿病、高脂血症、代谢综合征等多种疾病的发生、发展过程^[9-10]。无论是人类还是小鼠,FGF21 主要由肝脏产生,其次在骨骼肌和脂肪组织中也有丰富的表达,其受体则主要表达在骨骼肌和脂肪组织中^[7]。本研究通过给小鼠喂养高脂饲料来建立动物肥胖模型,以探讨高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型血清 FGF21 水平以及 FGF21 与其受体 FGFR、 β -Klotho 在主要靶器官肝脏、骨骼肌和脂肪组织中的表达情况。

本研究结果显示,喂养 10 周后,高脂饮食组小鼠体质量约为正常饮食组小鼠体质量的 1.3 倍,且高脂饮食组小鼠体质量增量显著高于正常饮食组,表明高脂饮食小鼠肥胖模型诱导成功^[11]。本研究结果显示,高脂饮食组小鼠血清中 FGF21 水平显著高于普通饮食组,这与 TANAJAK 等^[12]报道结果一致;实时荧光定量 PCR 结果显示,与正常饮食组比较,高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织中 FGF21 及其受

体 FGFR、 β -Klotho mRNA 相对表达量降低,提示在肥胖过程中 FGF21 原有平衡被打破,随着肥胖的发生,FGF21 对脂肪组织的调节作用减弱。然而在高脂饮食组小鼠的骨骼肌和肝脏组织中 FGF21 的表达显著升高,提示肥胖患者血清中的 FGF21 主要来源于肝脏和骨骼肌;也有研究提出,人体循环血液中的 FGF21 几乎全部来自肝脏^[7];这些结果一定程度上表明,肥胖状态可能使肝脏源性的 FGF21 对脂肪组织的调节作用减弱,改变了器官之间的相互联系和调节。另外,本研究病理组织学观察结果显示,与正常饮食组小鼠比较,高脂饮食组小鼠附睾脂肪组织中脂肪细胞显著增大,且肝脏组织中脂肪空泡显著增多,表明肥胖状态下小鼠体内发生了脂质代谢紊乱。有研究提出,脂滴过度沉积于肝脏即为非酒精性肝病的典型病理特征^[13],这提示肥胖状态下 FGF21 的平衡紊乱可能在非酒精性肝病的病理过程中也起到了一定的作用^[14]。

FGF21 必须通过与其受体 FGFR 和辅助受体 β -Klotho 同时结合才能进行信号转导,从而发挥调节糖脂代谢的功能^[15]。本研究结果显示,肥胖状态下虽然血清中 FGF21 水平升高,但其受体 FGFR 和 β -Klotho 在主要靶器官骨骼肌和脂肪组织中的表达均下降,提示体内出现 FGF21 的抵抗现象^[16],即 FGF21 含量增高但生物学作用减弱,FGF21 不能有效结合细胞表面的受体而调节体内糖脂代谢,从而导致代谢紊乱。但也有研究认为这不属于 FGF21 抵抗,肥胖患者体内 FGF21 受体的大量减少可能才是导致糖脂代谢紊乱的主要原因^[17],而受体减少的机制值得进一步探讨。

综上所述,高脂饮食诱导的肥胖小鼠不同组织中 FGF21 及其受体 FGFR、 β -Klotho 表达失调,可能是 FGF21 与受体 FGFR、 β -Klotho 之间的作用失衡导致肥胖状态下的糖脂代谢紊乱,提示 FGF21 及其

受体有可能成为代谢相关疾病诊断和治疗的一个有潜力的靶标。

参考文献:

[1] BONDURANT L D,POTTHOFF M J. Fibroblast growth factor 21 :a versatile regulator of metabolic homeostasis[J]. *Annu Rev Nutr*, 2018,38:173-196.

[2] LI H,WU G,FANG Q, *et al*. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat [J]. *Nat Commun*,2018,9(1):272.

[3] DEGIROLAMO C,SABBA C,MOSCHETTA A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19,FGF21 and FGF23[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2016,15(1):51-69.

[4] JELENIK T,DILLE M,MÜLLER-LÜHLHOFF S, *et al*. FGF21 regulates insulin sensitivity following long-term chronic stress[J]. *Mol Metab*,2018,16:126-138.

[5] 崔丽梅,吕纳强. 肥胖的疾病特征[J]. 中国比较医学杂志, 2019,29(10):22-25,111.

[6] NISHIMURA T,NAKATAKE Y,KONISHI M, *et al*. Identification of a novel FGF,FGF-21,preferentially expressed in the liver[J]. *Biochim Biophys Acta*,2000,1492(1):203-206.

[7] STAIGER H,KEUPER M,BERTI L, *et al*. Fibroblast growth factor 21-metabolic role in mice and men[J]. *Endocr Rev*,2017,38(5):468-488.

[8] GENG L,LIAO B,JIN L, *et al*. Exercise alleviates obesity-induced metabolic dysfunction via enhancing FGF21 sensitivity in adipose tissues[J]. *Cell Rep*,2019,26(10):2738-2752.

[9] GAO R Y,HSU B G,WU D A, *et al*. Serum fibroblast growth factor

21 levels are positively associated with metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 5163245.

[10] TEZZE C,ROMANELLO V,SANDRI M. FGF21 as modulator of metabolism in health and disease [J]. *Front Physiol*,2019,10:419.

[11] CHA J Y,NEPALI S,LEE H Y, *et al*. Chrysanthemum indicum L. ethanol extract reduces high-fat diet-induced obesity in mice[J]. *Exp Ther Med*,2018,15(6):5070-5076.

[12] TANAJAK P,PONGKAN W,CHATTIPAKORN S C, *et al*. Increased plasma FGF21 level as an early biomarker for insulin resistance and metabolic disturbance in obese insulin-resistant rats [J]. *Diab Vasc Dis Res*,2018,15(3):263-269.

[13] 田思聪. 莱菔硫烷对肝脏脂肪滴形成的影响及 MAM 区的调控机制[D]. 哈尔滨:哈尔滨工业大学,2019.

[14] 杨国灿,刘琪. FGF-21 对酒精性肝病的保护作用及其机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(14):1686-1688,1693.

[15] BONDURANT L D,AMEKA M,NABER M C, *et al*. FGF21 regulates metabolism through adipose-dependent and -independent mechanism[J]. *Cell Metab*,2017,25(4):935-944.

[16] MARKAN K R. Defining " FGF21 resistance" during obesity: controversy, criteria and unresolved questions [J]. *F1000 Res*, 2018,7:289.

[17] HALE C,CHEN M M,STANISLAUS S, *et al*. Lack of overt FGF21 resistance in two mouse models of obesity and insulin resistance[J]. *Endocrinology*,2012,153(1):69-80.

(本文编辑:李胜利)

《新乡医学院学报》2020 年征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于1984年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月5日出版,大16开本,每期100页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、综述等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价10.00元,全年120.00元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com,E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部