

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.033

脓毒症患者血清 FGF-21、MR-proADM、炎症因子与预后的关系分析 *

周欣乐¹ 康 焰^{1Δ} 田春霖² 施 红² 章阿元²

(1 四川大学华西医院重症医学科 四川 成都 610041; 2 四川省妇幼保健院 ICU 四川 成都 610031)

摘要 目的:探讨血清人成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)、炎症因子与脓毒症患者预后的关系。**方法:**选取2015年9月至2018年9月我院收治的脓毒症患者160例(脓毒症组),按病情严重程度分为轻度脓毒症组(A组)56例、严重脓毒症组(B组)53例,脓毒性休克组(C组)51例,另选取同期50例健康体检者作为健康对照组。检测各组血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子[白细胞(WBC),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-10(IL-10)]水平,记录脓毒症患者序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)和急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分及28d预后。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 FGF-21、MR-proADM、炎症因子单独及联合评估脓毒症预后的价值。采用 Spearman 相关分析 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子与 APACHE II 评分、SOFA 评分的相关性。**结果:**脓毒症组血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子 WBC、IL-6、TNF- α 、IL-10 水平均明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$),且随着脓毒症病情的加重,患者血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子水平逐渐升高。脓毒症患者中28d死亡43例(26.88%),其中A组8例(14.29%)、B组12例(22.64%)、C组23例(45.10%)。ROC 曲线分析显示,联合检测评估脓毒症患者病死率的曲线下面积(AUC)、敏感度及特异度均高于单一检测。脓毒症患者血清 FGF-21、MR-proADM、WBC、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分均呈正相关性($P < 0.05$),此外,IL-10 与 SOFA 评分呈正相关性($P < 0.05$),与 APACHE II 评分无相关性($P > 0.05$)。**结论:**脓毒症患者血清 FGF-21、MR-proADM 水平升高,检测 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子有助于评估脓毒症患者的病情及预后。

关键词:脓毒症; FGF-21; MR-proADM; 炎症因子; 诊断; 预后**中图分类号:**R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1146-04

The Relationship between Serum FGF-21, MR-proADM, Inflammatory Factors and Prognosis in Patients with Sepsis*

ZHOU Xin-le¹, KANG Yan^{1Δ}, TIAN Chun-lin², SHI Hong², ZHANG A-yuan²

(1 Department of Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

2 Department of ICU, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu, Sichuan, 610031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum human fibroblast growth factor-21 (FGF-21), adrenomedullin propeptide (MR-proADM), inflammatory factors and prognosis in patients with sepsis. **Methods:** A total of 160 patients with sepsis who were admitted to our hospital from September 2015 to September 2018 were selected as (sepsis group). According to the severity of the disease, they were divided into mild sepsis group (group A) 56 cases. There were 53 cases of severe sepsis group (group B) and 51 cases of septic shock group (group C). Another 50 healthy subjects were selected as healthy control group. Serum FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors [white blood cells (WBC), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10)] were detected in each group. The sequential organ failure score (SOFA) and acute physiology and chronic health status scoring system II (APACHE II) scores and 28-day prognosis in patients with sepsis were recorded. The value of FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors alone and in combination to evaluate the prognosis of sepsis was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). Spearman correlation was used to analyze the correlation between FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors and APACHE II score, SOFA score. **Results:** The levels of serum FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors WBC, IL-6, TNF- α and IL-10 in sepsis group were significantly higher than those in healthy control group (all $P < 0.05$), and with sepsis the severity of the disease increased, and the serum levels of FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors gradually increased. 43 cases (26.88%) died in 28 days mortality in patients with sepsis, including 8 patients in group A(14.29%), 12 patients in group B(22.64%), and 23 patients in group C(45.10%). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC), sensitivity and specificity of combined detection in evaluating mortality of sepsis patients were higher than those of single detection. Serum FGF-21, MR-proADM, WBC, IL-6, TNF- α were positively correlated with APACHE II score and SOFA score in patients with sepsis ($P < 0.05$). In addition, IL-10 was positively correlated with SOFA score ($P < 0.05$), and it was not associated with APACHE II score ($P > 0.05$). **Conclusion:** Serum levels of FGF-21 and MR-proADM are elevated

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(17PJ1047)

作者简介:周欣乐(1989-),女,本科,住院医师,研究方向:脓毒症, E-mail: sacky_zxy2@163.com

Δ 通讯作者:康焰(1965-),男,博士研究生,主任医师,研究方向:脏器功能监测与支持、脓毒症基础与临床, E-mail: sacky_zxy2@163.com

(收稿日期:2019-10-10 接受日期:2019-11-03)

in patients with sepsis. Detection of FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors can be used to evaluate the condition and prognosis of patients with sepsis.

Key words: Sepsis; FGF-21; MR-proADM; Inflammatory factors; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1146-04

前言

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征^[1]。脓毒症患者病情变化多端且死亡风险高,因此,寻找快速、准确和灵敏的脓毒症标志物对高风险脓毒症患者进行早期识别、预后评估和及时干预至关重要^[2]。肾上腺髓质素前体中段肽(MR-proADM)是肾上腺髓质素前体的一个片段,目前研究发现其在烧伤、心力衰竭、神经系统疾病、肺炎以及肾移植失败的患者体内表达水平显著增加^[3]。人成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)是一种主要由肝脏和脂肪组织分泌的成纤维细胞生长因子家族成员,研究发现其表达增高与糖尿病、肥胖、冠心病、脂肪肝、库欣综合征等疾病的不良预后相关,但是关于脓毒症患者血清 FGF-21 水平与脓毒症患者疾病严重程度及预后的研究甚少^[4]。白细胞(WBC)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)等是目前临床上常用的感染检测指标,这些指标与脓毒症的发生发展和预后密切相关^[5]。本研究通过检测脓毒症患者血清中 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子的水平,探讨三者对脓毒症患者预后评估价值,报道如下。

1 资料和方法

1.1 基线资料

选取 2015 年 9 月至 2018 年 9 月我院收治的脓毒症患者 160 例(脓毒症组),按病情严重程度[6]的不同将其分为脓毒症组(A 组)56 例、严重脓毒症组(B 组)53 例、脓毒性休克组(C 组)51 例。其中 A 组男 30 例,女 26 例,年龄 41-68 岁,平均年龄(54.31 ± 13.24)岁,感染类型:肺部感染 21 例,腹部感染 18 例,血行性感染 11 例,泌尿道感染 6 例;B 组男 27 例,女 26 例,年龄 39-69 岁,平均年龄(54.07 ± 12.32)岁,感染类型:肺部感染 19 例,腹部感染 17 例,血行性感染 9 例,泌尿道感染 8 例;C 组男 23 例,女 28 例,年龄 37-70 岁,平均年龄(55.28 ± 13.62)岁,感染类型:肺部感染 17 例,腹部感染 15 例,血行性感染 12 例,泌尿道感染 7 例。选择同期健康体检者 50 例作为健康对照组,男 24 例,女 26 例,年龄 40-71 岁,平均年龄(54.15 ± 12.93)岁;各组在年龄、性别方面比较无差异($P > 0.05$)。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)临床资料完整;(2)诊断标准符合“中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)”^[6];(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)住院时间 24 h 以上;(5)无肝肾功能障碍、无高血压、糖尿病等慢性疾病;(6)受试者及家属知情同意,且签署同意书。排除标准:(1)妊娠者;(2)接受免疫抑制治疗或严重免疫缺陷者;(3)心力衰竭者;(4)近半年期间有心肺复苏手术史;(5)受试者依从性差;(6)检测各指标前已使用抗生素治疗超过 24 h。本研究已获我院医学伦理委员会批准通过。

1.3 检测方法及观察指标

收集患者入住 ICU 24 h 内及健康体检者体检当日的外周静脉血 5mL,以半径为 10cm,转速 3000 r/min 离心 5min,离心

后取上清,置于 -20°C 冰箱备用。(1)采用酶联免疫吸附法检测血清 FGF-21、IL-6、TNF- α 、IL-10 水平,采用时间分辨免疫荧光法检测血清 MR-proADM 水平,采用日本 SYSMEX4000i 全自动血细胞分析仪检测 WBC。操作严格按照试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)说明书进行。(2)记录脓毒症患者序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)^[7]和急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分^[8]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计软件分析数据,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,两组比较行独立样本 t 检验,多组比较行单因素方差分析,以率表示计数资料,行 χ^2 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子评估脓毒症患者的诊断和预后效能;应用 Spearman 相关系数分析各指标的相关性, $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与脓毒症组血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子水平比较

脓毒症组血清 FGF-21、MR-proADM、WBC、IL-6、TNF- α 、IL-10 水平均明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同病情脓毒症患者血清各检测指标、APACHE II 评分、SOFA 评分及死亡情况比较

与 A 组比较,B 组和 C 组患者血清 FGF-21、MR-proADM、炎症因子 WBC、IL-6、TNF- α 、IL-10、APACHE II 评分及 SOFA 评分均明显升高(均 $P < 0.05$),且 C 组高于 B 组(均 $P < 0.05$);160 例脓毒症患者 28d 死亡 43 例(26.88%),其中 A 组 8 例(14.29%)、B 组 12 例(22.64%)、C 组 23 例(45.10%),C 组的病死率最高($P < 0.05$)。如表 2 所示。

2.3 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子对脓毒症患者病死率的评估效能

FGF-21 和 MR-proADM 评估脓毒症患者病死率的 AUC、敏感度及特异度均大于炎症因子,此外联合检测评估脓毒症患者病死率的 AUC、敏感度及特异度均高于单一检测,如表 3 所示。

2.4 FGF-21、MR-proADM、炎症因子与 APACHE II 评分及 SOFA 评分的相关性分析

Spearman 相关分析结果显示:FGF-21、MR-proADM、WBC、IL-6、TNF- α 与 APACHE II 评分呈正相关性($r=0.269, 0.819, 0.235, 0.481, 0.538$; $P=0.032, 0.004, 0.023, 0.041, 0.017$),与 SOFA 评分也呈正相关性($r=0.482, 0.687, 0.221, 0.255, 0.433$; $P=0.021, 0.016, 0.018, 0.019, 0.043$),此外,IL-10 与 SOFA 评分均呈正相关性($r=0.321, P=0.036$),与 APACHE II 评分无关($r=0.191, P=0.072$)。

3 讨论

脓毒症的早期诊断和及时治疗与患者的预后密切相关,在

表 1 健康对照组和脓毒症组血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum levels of GF-21, MR-proADM and inflammatory factors between healthy control group and sepsis group($\bar{x} \pm s$)

Indicators	Healthy control group(n=50)	Sepsis group(n=160)	t	P
FGF-21(pg/mL)	38.20± 19.41	412.33± 98.59	-9.591	0.000
MR-proADM(nmol/L)	0.74± 0.49	3.36± 1.74	-8.798	0.000
WBC(× 10 ⁹ /L)	5.91± 2.94	12.46± 11.24	-6.624	0.000
IL-6(pg/mL)	19.11± 8.89	53.79± 21.33	-2.432	0.016
TNF-α(pg/mL)	14.88± 3.35	29.84± 18.65	-3.278	0.001
IL-10(pg/mL)	8.47± 4.20	36.23± 24.14	-6.423	0.000

表 2 不同脓毒症组血清各检测指标与 APACHE II 评分、SOFA 评分及死亡情况比较

Table 2 Comparison of serum indicators with APACHE II score, SOFA score and mortality in different sepsis groups

Groups	FGF-21 (pg/mL)	MR-proAD M(nmol/L)	WBC (× 10 ⁹ /L)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	APACHE II score(scores)	SOFA score(scores)	28 days mortality/ n(%)
Group A (n=56)	178.17± 86.57	1.77± 1.17	6.81± 3.32	45.30± 8.89	23.34± 49	9.47± 5.03	18.90± 6.70	4.57± 1.14	8(14.29)
Group B (n=53)	332.73± 245.03 [°]	2.55± 1.38 [°]	13.61± 6.24 °	51.94± 12.89	27.53± 5.72	44.05± 10.28 [°]	24.57± 6.78 °	6.28± 2.16 [°]	12(22.64)
Group C (n=51)	752.17± 639.88 ^{°°}	5.95± 5.43 [°] °	17.47± 6.01 °°	65.03± 12.95 ^{°°}	39.38± 11.87 ^{°°}	57.49± 15.21 ^{°°}	31.04± 13.82 ^{°°}	8.07± 2.76 [°] °	23(45.10) ^{°°}
F/x ²	36.802	25.995	22.486	5.723	12.142	31.817	18.775	76.561	13.617
P	0.000	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001

Note: Compared with group A, ° P<0.05; compared with group B, ° P<0.05.

表 3 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子对脓毒症患者病死率的评估效能

Table 3 Efficiency of FGF-21, MR-proADM and inflammatory factors in evaluating mortality in patients with sepsis

Indicators	Critical value	AUC	P	95%CI	Sensitivity(%)	Specificity(%)
FGF-21	48.50(pg/mL)	0.798	0.007	0.651-0.944	75.0	72.5
MR-proADM	0.87(nmol/L)	0.844	0.002	0.719-0.970	86.2	76.5
WBC	14.66(× 10 ⁹ /L)	0.176	0.003	0.000-0.368	12.5	33.3
IL-6	17.38(pg/mL)	0.550	0.025	0.352-0.749	62.5	51.0
TNF-α	21.66(pg/mL)	0.772	0.014	0.596-0.749	71.0	64.3
IL-10	21.74(pg/mL)	0.661	0.047	0.470-0.851	62.5	66.4
Combined detection	--	0.980	0.000	0.950-1.000	87.5	92.1

脓毒症的早期阶段,促炎和抗炎反应被激活,脓毒症的病理生理过程与组织缺氧、氧化应激和炎症因子(如 WBC、IL-6、TNF-α 和 IL-10)反映的炎症相关,但这些炎症因子与 APACHE II 评分和 SOFA 评分在评估脓毒症的预后方面存在一定的局限性,目前尚未充分发现抗炎生物标志物的预后价值^[9-11]。如急性炎症时 WBC 常升高,但是在非感染(如手术时)的情况下 WBC 亦会增多,甚至部分严重感染患者中出现 WBC 降低现象,在诊断感染性疾病方面,WBC 缺乏灵敏度和特异度^[12,13],因此,寻找新型的血清指标辅助评估脓毒症患者的预后尤为重要。

本研究显示,与健康对照组相比,炎症因子 WBC、IL-6、TNF-α 和 IL-10 在脓毒症患者组中水平明显上升,并且其增加幅度与脓毒症患者严重程度及不良预后有关,与 Karon BS 等人^[14]的结论一致。Spearman 相关分析显示,WBC、IL-6、TNF-α 与 APACHE II 评分及 SOFA 评分均呈正相关性,说明 WBC、IL-6 和 TNF-α 具有一定的评估脓毒症严重程度的作用。肾上腺髓质素(ADM)是 Kitamura 等人^[15]在 1993 年从人嗜铬细胞瘤组织中分离出来的一种由 52 个氨基酸组成的肽类激

素。ADM 具有利尿、杀菌和血管扩张等生物学功能,当机体出现脓毒症时检测到 ADM 水平显著上升。MR-proADM 是由 48 个氨基酸组成,是 ADM 前体的一段,具有较低生物活性及较长半衰期,多项研究显示 MR-proADM 可用于临床诊断脓毒症和评估脓毒症的严重程度^[16,17]。本研究结果显示,与健康对照组相比,血清 MR-proADM 在脓毒症组中的表达水平明显上升,且其增加幅度与脓毒症患者严重程度及不良预后有关,可能的机制如下:在感染应激过程中,细菌性内毒素和炎症因子促进 MR-proADM 的合成和表达,并且炎症导致肾脏和肺脏对 MR-proADM 的清除能力降低,造成 MR-proADM 在体内大量蓄积。由于 MR-proADM 主要通过激活补体而增强抗菌能力,因此血清 MR-proADM 水平增加是感染的独立危险因素,与疾病严重程度呈正相关^[18]。ROC 曲线分析表明,MR-proADM 评估脓毒症患者病死率的 AUC、敏感度及特异度优于炎症因子,且 MR-proADM 水平与 APACHE II 评分及 SOFA 评分呈正相关性,说明 MR-proADM 可能是评估脓毒症严重程度较为理想的分子标志物^[19]。

FGF-21 是一种主要由肝脏和脂肪组织分泌的 FGF 家族成员^[20],最近出现被确定为具有调节全身代谢稳态的作用^[21,22]。在几种代谢紊乱性疾病(如肥胖^[23],胰岛素抵抗^[24],2 型糖尿病和由综合应激反应介导的线粒体损伤^[25])中观察到异常循环的 FGF-21 水平。有研究显示,在脓毒症小鼠模型及脓毒症和全身炎症反应综合征患者中发现 FGF-21 水平升高^[26,27]。本研究结果显示,血清 FGF-21 在脓症患者中的表达明显上升,并且其增加幅度与脓症患者严重程度及不良预后有关,可能的原因有以下两个方面^[28-30]:(1)在感染应激过程中大量细胞因子释放从而抑制了 KLB 的表达,造成 FGF-21 在外周蓄积并出现 FGF-21 抵抗,最终导致糖脂代谢紊乱;(2)感染应激导致炎症因子过量释放从而过度活化 NF- κ B 信号转导途径并抑制 AMPK 介导的能量代谢途径,从而使 FGF-21 在外周血异常蓄积。ROC 曲线分析表明,FGF-21 评估脓症患者病死率的 AUC、敏感度及特异度优于炎症因子,且 FGF-21 水平与 APACHE II 评分及 SOFA 评分呈正相关性,说明 FGF-21 可能是评估脓毒症严重程度的较为理想的分子标志物。本研究还显示联合检测评估脓症患者预后的 AUC、敏感度及特异度均较单一检测升高,说明多种生物标记物联合检测在诊断和评估脓症患者预后方面具有一定的临床价值。

综上所述,检测血清 FGF-21、MR-proADM 和炎症因子(WBC、IL-6、TNF- α 和 IL-10)有助于评估脓毒症患者的病情及预后,且联合检测评估脓症患者预后的价值高于单一检测。

参考文献(References)

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810
- [2] 胡婉琴,石泽亚,祝益民,等.生物标志物在脓毒症早期诊断及预后预测中的应用[J].中国现代医学杂志,2018,28(26): 55-59
- [3] Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 79
- [4] 张放.外周血 FGF-21 在脓毒症及感染性休克中的表达[D].北京协和医学院中国医学科学院,2017
- [5] Boran OF, Yazar FM, Boran M, et al. The Preseptic Period and Inflammatory Markers in the Prediction of the Course of Sepsis[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(1643-3750): 3531-3539
- [6] 中华医学会重症医学分会.中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J].中华危重病急救医学,2015,27(6): 401-426
- [7] 张越新,张玲,郭贤庆,等. PCT CRP 血乳酸 APACHE II SOFA 评分在脓症患者疾病严重程度及预后评估中的价值研究[J].中国急救医学,2017,37(12): 1109-1114
- [8] 李晓如,李志军,王东强,等. APACHE II APACHE III 评分及 PSI 评分评估老年重症肺炎预后的对比研究[J].中国急救医学,2015,35(11): 1013-1016
- [9] 梁鹏飞,李曦,肖敏,等.脓症患者血清炎症因子与 SOFA 评分的关系研究[J].现代生物医学进展,2017,17(19): 3719-3721, 3663
- [10] 程璐,鲁俊,王醒.脓症患者血清 IL-6 及 IL-10 浓度变化与预后相关性研究[J].东南大学学报(医学版),2014,33(4): 441-445
- [11] 马冬璞.脓症患者血清 NT-proBNP、IL-6 及 TNF- α 水平与预后的关系[J].广东医学,2015,36(12): 1910-1911
- [12] 贾安奎,刘彦轩,张国林,等.脓症患者外周血血小板-白细胞聚集水平变化的意义[J].中国急救医学,2014,34(4): 289-291
- [13] 姚淑雯,王淑香,叶家骏,等.降钙素原、白细胞、中性粒细胞比率、C 反应蛋白及血小板在早期成人细菌性脓毒症中的应用比较[J].广东医学,2017,38(z1): 133-134,137
- [14] Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al. Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients[J]. Clin Biochem, 2017, 50(16-17): 956-958
- [15] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 192(2): 553-560
- [16] Gille J, Ostermann H, Dragu A, et al. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients [J]. J Burn Care Res, 2017, 38(5): 290-298
- [17] Rey C, Garcia-Hernandez I, Concha A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R240
- [18] 钱晨. MR-proADM、HBP 及 PCT 在脓症患者血清中的表达及意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(23): 2946-2948, 2952
- [19] Akpinar S, Rollas K, Alagoz A, et al. Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(7): 921-929
- [20] Hong T, Ge Z, Zhang B, et al. Erythropoietin suppresses hepatic steatosis and obesity by inhibiting endoplasmic reticulum stress and upregulating fibroblast growth factor 21 [J]. Int J Mol Med, 2019, 44(2): 469-478
- [21] Qin Y, Zhou Y, Chen SH, et al. Fish Oil Supplements Lower Serum Lipids and Glucose in Correlation with a Reduction in Plasma Fibroblast Growth Factor 21 and Prostaglandin E2 in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated with Hyperlipidemia: A Randomized Clinical Trial[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133496
- [22] Huang Z, Xu A, Cheung BM. The Potential Role of Fibroblast Growth Factor 21 in Lipid Metabolism and Hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(4): 28
- [23] Kim SH, Kim KH, Kim HK, et al. Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress [J]. Diabetologia, 2015, 58(4): 809-818
- [24] Hanks LJ, Casazza K, Ashraf AP, et al. Fibroblast growth factor-21, body composition, and insulin resistance in pre-pubertal and early pubertal males and females [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(4): 550-556
- [25] Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 145-149
- [26] Feingold KR, Grunfeld C, Heuer JG, et al. FGF21 is increased by inflammatory stimuli and protects leptin-deficient ob/ob mice from the toxicity of sepsis[J]. Endocrinology, 2012, 153(6): 2689-2700
- [27] Gariani K, Drifte G, Dunn-Siegrist I, et al. Increased FGF21 plasma levels in humans with sepsis and SIRS [J]. Endocr Connect, 2013, 2(3): 146-153
- [28] Siahianidou T, Margeli A, Bourika V, et al. Association of fibroblast growth factor 21 plasma levels with neonatal sepsis: preliminary results[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5): e83-e85
- [29] 郭韵燕.四种炎症指标对细菌性脓毒症的诊断及预后评估价值分析[J].河北医药,2019,41(5): 738-741
- [30] 卢秋维,廖美娟,林雪珍.5种炎症指标对革兰阴性菌和革兰阳性菌所致脓毒症的早期诊断及鉴别诊断价值比较 [J]. 山东医药, 2019, 59(17): 79-82