

The Protection of FGF21 on Chronic-Binge Alcohol-Induced Liver Injury

Yunyu Xu¹, Wei Zuo², Longteng Xie², Guoshi Qiu², Yongsheng Jiang², Weiming Ai¹, Hong Lin¹, Yanlong Liu¹

¹Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

²Ningbo Fourth Hospital, Xiangshan Zhejiang

Email: 892829776@qq.com, benjaminlyl@sina.com

Received: Nov. 3rd, 2016; accepted: Nov. 25th, 2016; published: Nov. 28th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The aim is to investigate the role of FGF21 on chronic-binge alcohol-induced liver injury. Alcohol treatment group was made by chronic-binge alcohol treatment on mice and FGF21 treatment group was made by above alcohol treatment and FGF21 (1 mg/kg) injection daily. Liver triglyceride and plasma ALT, AST, triglyceride, FFA and glycerol were measured 12 days later. Results showed that FGF21 significantly inhibited alcohol-induced fat accumulation and liver injury, which indicated that FGF21 played a protection role on chronic-binge alcohol-induced liver injury.

Keywords

Alcoholic Liver Disease, Fibroblast Growth Factor 21

FGF21对慢性 - 急性酒精性肝损伤的保护作用

许韵宇¹, 左伟², 谢龙腾², 邱国仕², 蒋永生², 艾为明¹, 林虹¹, 刘彦隆¹

¹温州医科大学, 浙江 温州

²宁波市第四医院, 浙江 象山

Email: 892829776@qq.com, benjaminlyl@sina.com

收稿日期: 2016年11月3日; 录用日期: 2016年11月25日; 发布日期: 2016年11月28日

摘要

本文探讨成纤维细胞生长因子21(FGF21)对慢性-急性酒精性肝损伤的保护作用。酒精处理组用慢性-急性酒精处理诱导小鼠肝损伤模型, FGF21保护组在喂酒精饮食的同时每天注射FGF21 (1 mg/kg)。12天后检测各组小鼠肝脏甘油三酯的含量以及外周血中ALT,AST,甘油三酯, 游离脂肪酸和甘油的含量。结果发现FGF21可以显著抑制酒精诱导的肝脏脂肪堆积和肝损伤。表明FGF21对慢-急性酒精诱导的肝脏损伤有保护作用。

关键词

酒精肝, 成纤维细胞生长因子21

1. 引言

酒精性肝病(Alcoholic liver disease, ALD)是因长期、大量饮用各种含酒精的饮料所致的肝脏损害性病变, 主要表现为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝纤维化3种形式[1]。酒精性肝病是西方国家导致肝硬化的最主要病因, 也是十大常见死因之一[2]。我国近年来因酒精所致肝损害逐年上升, 酒精性肝病已成为继病毒性肝炎之后的主要肝脏疾病, 因此对酒精性肝病的研究日益引起广泛的关注。

成纤维细胞生长因子21 (FGF-21)是新发现的调节糖脂代谢的细胞因子[3]。研究表明: FGF-21对非酒精性脂肪肝具有明显的治疗作用[4]。同时, 给酒精性脂肪肝小鼠注射重组人 FGF-21可以显著减轻肝脏的脂肪堆积, 改善酒精对肝脏的损伤[5]。我们将在此基础上, 利用慢性-急性酒精肝损伤模型进一步研究 FGF21对酒精性肝病的保护作用。

2. 材料与方法

2.1. 动物实验

雄性 C57BL/6 小鼠由温州医科大学实验动物中心提供。取 8~10 周龄小鼠饲喂流质饮食, 由 17% 的蛋白质, 40% 玉米油, 7% 碳水化合物, 和 35% 的酒精(酒精饲喂组)或等热量麦芽糖糊精(对照组)。酒精饲喂组用含 5% 酒精饮食饲喂 12 天, 对照组小鼠全程食用等热量麦芽糖糊精。FGF21 处理组给予 5% 酒精饮食同时每天腹腔注射一次重组人 FGF21 (1 mg/kg)。实验最后一天, 各组小鼠急性灌胃 5 g/Kg 酒精, 6 个小时后, 处死各组小鼠, 收集血浆和组织样品。

2.2. 血清学检测

取血清, 利用试剂盒测定血清中 ALT,AST,甘油三酯, 游离脂肪酸和甘油的含量(Thermo Fisher Scientific 公司)。

2.3. 肝脏甘油三酯检测

每只小鼠称取 70~100 mg 肝脏组织置于 1 ml 的 50 mM 氯化钠中, 组织研磨器将组织研磨匀浆混匀。抽取 500 μ l 肝脏组织匀浆加入 4 ml 抽提试剂中(甲醇:氯仿 = 1:2)反复震荡并置于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。样品室温 1800 g 离心 20 分钟, 小心抽取抽提液的氯仿层(下层)并转移至另一个有刻度的玻璃管中, 记录氯仿层的体积用于计算甘油三酯含量。最后, 将装有氯仿层的玻璃管敞口置于通风橱中, 使氯仿完全挥发, 用甘油三酯检测试剂盒检测玻璃管中甘油三酯的含量, 并根据称取的肝组织重量以及抽提的氯仿层体积计

算肝脏组织中甘油三酯的含量。

2.4. 数据统计分析

采用 SPSS13.0 统计软件。数据均以 $X \pm s$ 表示，比较采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 各组小鼠肝脏的变化

如图 1(a)所示，酒精处理组小鼠的肝比重较对照组显著增加，而经 FGF21 处理的小鼠肝比重显著降低。同时，我们也检测了肝脏甘油三酯的含量，发现酒精处理组小鼠肝脏甘油三酯的含量显著增加，经 FGF21 处理后，肝脏甘油三酯的含量显著降低。以上结果表明，慢性 - 急性酒精喂养显著诱导肝脏的脂肪堆积，FGF21 可以保护酒精对肝脏损伤。

3.2. 各组小鼠外周血 ALT 和 AST 的变化

我们同时也检测了外周血中肝损伤的指标：ALT 和 AST。如图 2 所示，酒精处理组外周血中 ALT 和 AST 的含量显著增加，而 FGF21 组处理组外周血中的 ALT 和 AST 水平较单独酒精处理组显著降低，表明 FGF21 可以保护酒精造成的肝损伤。

3.3. 各组小鼠外周血脂的变化

为了进一步阐明 FGF21 对酒精性肝病的保护作用，我们检测了外周血中甘油三酯(TG)，游离脂肪酸(FFA)和甘油(Glycerol)的含量，如图 3 所示，酒精处理组外周血中甘油三酯，游离脂肪酸和甘油的含量较对照组显著增加，FGF21 处理组外周血中甘油三酯，游离脂肪酸和甘油的含量较酒精处理组显著降低，表明 FGF21 对酒精诱导的血脂增加有保护作用。

4. 讨论

FGF-21 的药理学作用主要体现在对糖脂代谢的调节方面。研究表明，FGF-21 对肥胖啮齿类和灵长类动物有明显的代谢调控作用，包括增强胰岛素敏感性、降低甘油三酯含量和减轻体重。给高脂饮食诱导的肥胖小鼠注射 FGF-21 能增加脂肪和能量的消耗、降低血中葡萄糖、胰岛素和脂类含量以及肝脏中甘油三酯含量，逆转肝脏的脂肪变性以及降低近 20%体重[6]。用 FGF-21 重组蛋白处理的糖尿病 ob/ob 和

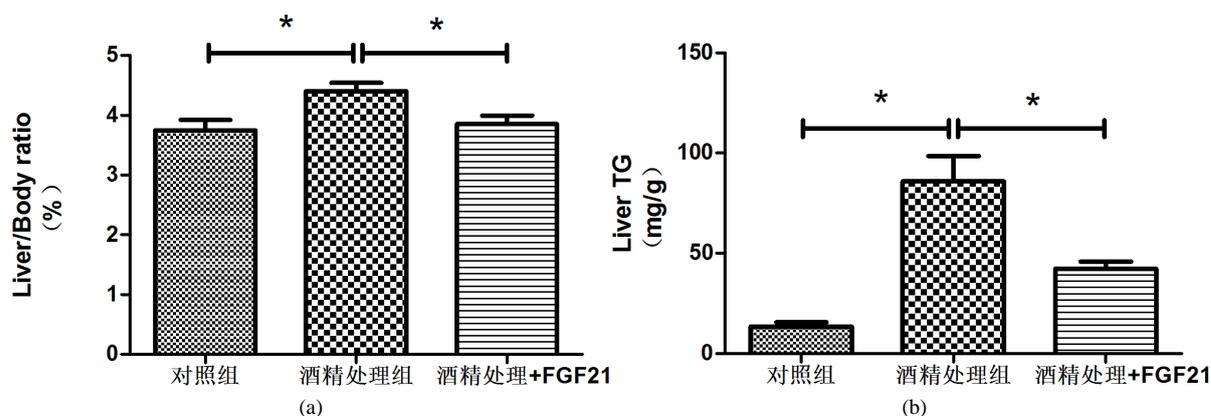


Figure 1. Liver/Body ratio at the end of experiment (a), Liver TG of the mice in difference groups (b) (*P < 0.05)
图 1. (a) 各组小鼠肝脏重量和体重的比值，(b) 各组小鼠肝脏甘油三酯的含量 (*P < 0.05)

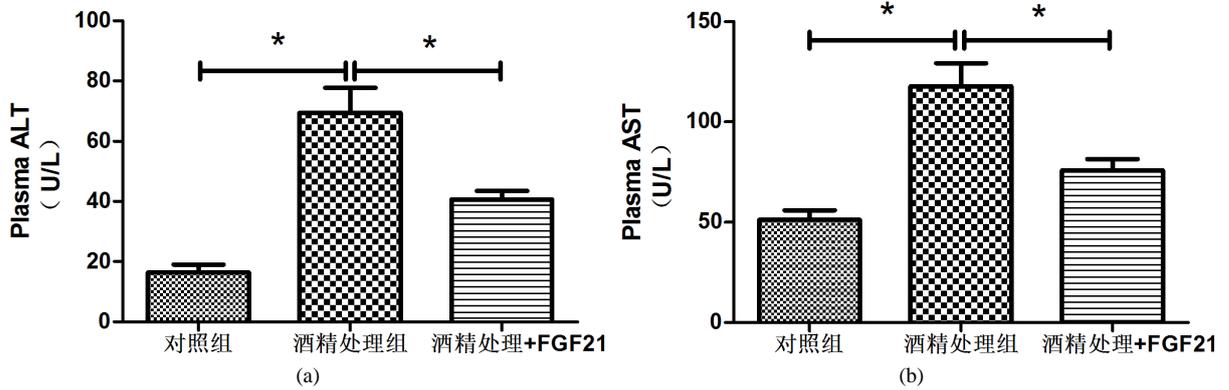


Figure 2. Plasma ALT (a) and AST (b) levels in mice of different groups (* $P < 0.05$)

图 2. 各组小鼠外周血 ALT (a)和 AST (b)的水平。(* $P < 0.05$)

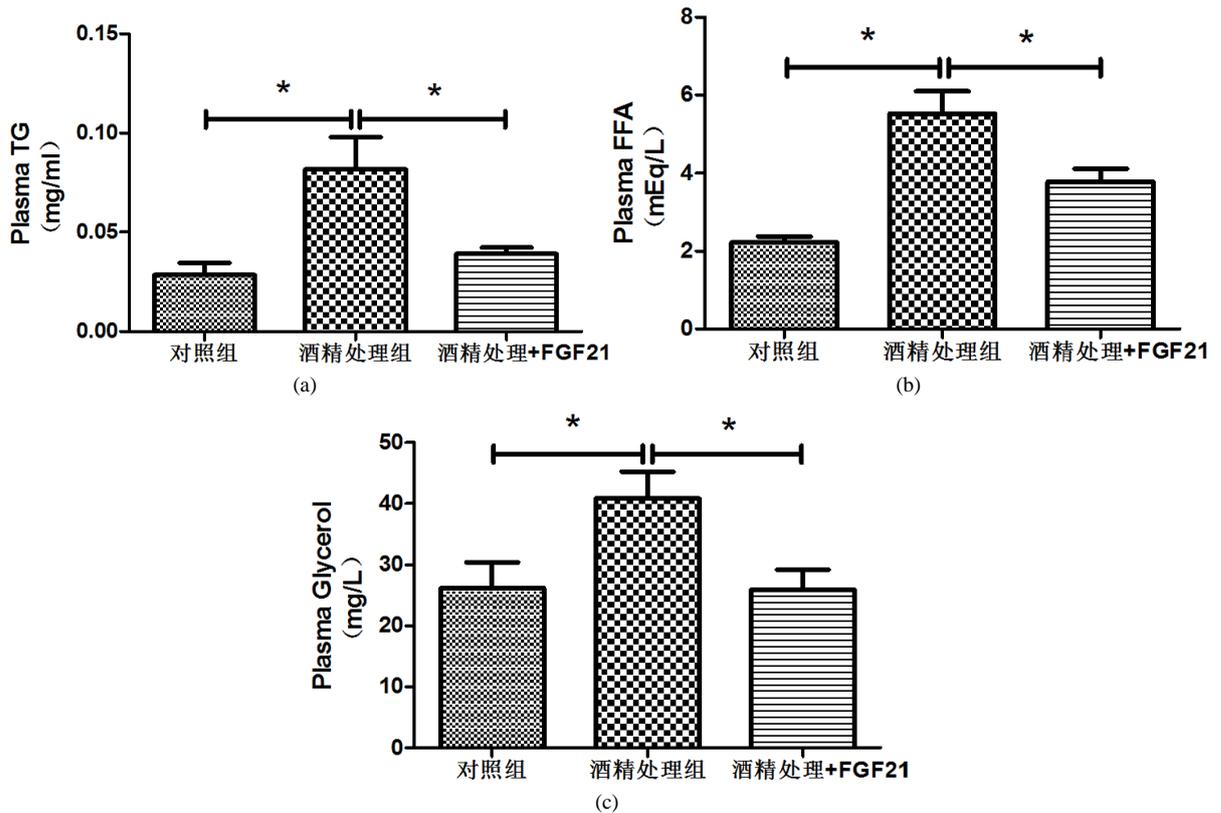


Figure 3. Plasma TG (a), FFA (b) and Glycerol (c) levels in mice of different groups (* $P < 0.05$)

图 3. 各组小鼠外周血甘油三酯(a), 游离脂肪酸(b)和甘油(c)的含量。(* $P < 0.05$)

db/db 小鼠及肥胖 ZDF 大鼠可以产生同样的效果[7]。在恒河猴中完成的药理药效实验，证实了 FGF-21 在灵长类动物中的代谢调控功能。研究发现，连续 6 周每天注射 FGF-21 蛋白，能导致糖尿病恒河猴中血糖、甘油三酯、果糖胺、胰岛素和胰高血糖素迅速下降；同时，还发现 FGF-21 具有调控脂蛋白的功能，可以改善脂蛋白图谱，包括降低低密度脂蛋白胆固醇，增高高密度脂蛋白胆固醇，以及适度的减轻体重[8]。我们的研究表明，FGF21 可以显著抑制慢性-急性酒精诱导的肝脏脂肪堆积，同时减轻肝脏的损伤和降低外周的甘油三酯，游离脂肪酸和甘油的含量。

前期研究表明，酒精饲喂小鼠 4 周建立慢性酒精肝模型，在最后 5 天每天给小鼠注射 4 mg/Kg 体重

的重组人 FGF21, 发现 FGF21 显著逆转慢性酒精饲喂引起的肝脏脂肪堆积, 降低肝脏甘油三酯的含量, 同时显著降低小鼠外周血中甘油三酯的含量[5]。我们的结果也进一步证明了 FGF21 对酒精诱导肝脏脂肪堆积的保护作用。前期研究还发现 FGF21 还可以减轻酒精引起的肝脏炎症, FGF21 治疗后肝脏 TNF α 蛋白水平显著降低, 小鼠外周血中 ALT 和 AST 的水平也显著降低, 这与我们的结果一致。这些结果都表明 FGF21 可以逆转慢性酒精引起肝脏脂肪变性和炎症损伤。FGF21 对酒精性肝病的保护作用可能与脂肪合成和脂肪酸分解代谢紧密相关, FGF21 可以通过调节 Sirt-1-SREBP-1c/PGC-1 α 途径发挥降低肝脏脂肪堆积的作用[5]。因此, 后续的研究应该集中在 FGF21 发挥作用的分子机制上。

5. 结论

FGF21 可以显著抑制慢性 - 急性酒精诱导的肝脏脂肪堆积和肝损伤, FGF21 对慢 - 急性酒精诱导的肝损伤有保护作用。

基金项目

浙江省新苗人才计划项目(2015R413028), 温州市公益性科技计划项目(Y20140739, Y20150094), 浙江省医药卫生科技计划(2016KYA166, 2016KYB275, 2015KYB234)和宁波市自然科学基金(2016A610016)。

参考文献 (References)

- [1] Hall, P.M., *et al.* (1979) Alcoholic Liver Disease. A Review. *Pathology*, **11**, 677-687. <https://doi.org/10.3109/00313027909059048>
- [2] Addolorato, G., *et al.* (2016) Treatment of Alcohol Use Disorders in Patients with Alcoholic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **65**, 618-630. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.029>
- [3] Kharitonov, A. and Adams, A.C. (2014) Inventing New Medicines: The FGF21 Story. *Molecular Metabolism*, **3**, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.12.003>
- [4] Zhao, Y., Dunbar, J.D. and Kharitonov, A. (2012) FGF21 as a Therapeutic Reagent. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **728**, 214-228. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_14
- [5] Liu, Y., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor 21 Deficiency Exacerbates Chronic Alcohol-Induced Hepatic Steatosis and Injury. *Scientific Reports*, **6**, 31026. <https://doi.org/10.1038/srep31026>
- [6] Coskun, T., *et al.* (2008) Fibroblast Growth Factor 21 Corrects Obesity in Mice. *Endocrinology*, **149**, 6018-6027. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0816>
- [7] Cuevas-Ramos, D., *et al.* (2009) The Role of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) on Energy Balance, Glucose and Lipid Metabolism. *Current Diabetes Reviews*, **5**, 216-220. <https://doi.org/10.2174/157339909789804396>
- [8] Kharitonov, A., *et al.* (2005) FGF-21 as a Novel Metabolic Regulator. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1627-1635. <https://doi.org/10.1172/JCI23606>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ojs@hanspub.org