

KLB 基因与肌少症的关联研究

古雪, 李傅冬, 徐乐, 章涛, 翟羽佳, 何凡

浙江省疾病预防控制中心公共卫生监测与业务指导所, 浙江 杭州 310051

摘要: **目的** 探索成纤维细胞生长因子19 (FGF19) 及其专性共受体基因 *KLB*、受体 FGFR4 与肌少症发病的关联, 为研究肌少症发病机制和制定精准化干预措施提供依据。**方法** 采用病例对照研究方法, 基于浙江省老年人健康监测队列纳入 ≥60 岁肌少症病例为肌少症组, ≥60 岁正常居民为对照组。采用问卷调查收集基本情况; 测量身高、体重、四肢骨骼肌质量和握力等; 提取 DNA 采用多重 PCR 靶向捕获技术测序; 采用多因素 logistic 回归模型分析单核苷酸多态性位点 (SNP) 不同遗传模型与肌少症的关联。**结果** 肌少症组纳入 200 例, 其中男性 91 例, 女性 109 例; 对照组纳入 180 人, 其中男性 70 人, 女性 110 人。各候选 SNP 均符合哈迪-温伯格平衡, 最小等位基因频率均 > 0.05, 肌少症组与对照组 SNP 分布差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 老年男性 *KLB* 基因的 rs2687968 位点在超显性模型中与肌少症存在统计学关联, AC 型等位基因携带者患肌少症的风险是 AA/CC 型携带者的 2.332 倍 (95%CI: 1.882 ~ 3.313)。**结论** *KLB* 基因与老年男性肌少症可能存在关联。

关键词: 肌少症; 成纤维细胞生长因子19; *KLB* 基因; 老年人; 关联

中图分类号: R685 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 10-0890-05

Association between *KLB* gene and susceptibility to sarcopenia among the elderly

GU Xue, LI Fudong, XU Le, ZHANG Tao, ZHAI Yujia, HE Fan

Department of Public Health Surveillance and Advisory, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: Objective To examine the associations of fibroblast growth factor 19 (FGF19), its co-receptor *KLB* gene and its receptor FGFR4 with susceptibility to sarcopenia, so as to provide insights into elucidation of sarcopenia pathogenesis and formulation of precision interventions for sarcopenia. **Methods** A case-control study was conducted. Patients with sarcopenia at ages of 60 years and older included in the Zhejiang Provincial Elderly Health Surveillance Cohorts were selected as the sarcopenia group, and normal residents at ages of 60 years and older were served as controls. Subjects' demographics were collected using questionnaire surveys, and the height, body weight, appendicular skeletal muscle mass and grip strength were measured. Genomic DNA was extracted from blood samples for multiplex PCR targeted capture. The associations between the *KLB* gene single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and susceptibility to sarcopenia were evaluated using multivariable logistic regression models. **Results** There were 200 cases in the sarcopenia group, including 91 men and 109 women, and 180 cases in the control group, including 70 men and 110 women. All SNPs satisfied the Hardy-Weinberg equilibrium, and the minor allele frequencies were all > 0.05. There were no significant differences in the distribution of SNPs between the sarcopenia and control groups (all $P > 0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed that the SNP rs2687968 locus in the *KLB* gene was significantly associated with the suscepti-

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.10.013

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目 (2021KY619, 2022KY719);
浙江省基础公益研究计划 (LGF21H260002); 浙江省统计
科学研究项目 (22TJQN04)

作者简介: 古雪, 博士, 主管医师, 主要从事老年健康监测工作

通信作者: 何凡, E-mail: fhe@cdc.zj.cn

bility to sarcopenia among the elderly men (superdominant model), and individuals carrying the AC allele had a 2.332-fold higher risk of sarcopenia than those carrying the AA/CC allele (95%CI: 1.882–3.313). **Conclusion** *KLB* gene may correlate with the susceptibility to sarcopenia among the elderly men.

Keywords: sarcopenia; fibroblast growth factor 19; *KLB*; elderly; association

肌少症是一种老年人常见的全身性、进行性骨骼肌疾病，核心症状表现为骨骼肌的质量下降、力量减弱和功能衰退^[1]。据估计，目前全球肌少症患者率为9.9%~18.6%^[2]，我国为9.8%~13.1%^[3-4]。肌少症可导致老年人平衡、运动、认知等多个领域功能受损，不仅增加跌倒和骨折风险，还累及心血管、呼吸等系统，致残和致死率显著升高^[5]。肌少症的发病机制尚不明确，目前认为肌少症具有明确的遗传效应，符合多基因遗传模式，是多个微效基因与环境因素共同作用的结果^[6-7]。全基因组关联研究、双生子研究和亲子对研究均显示：骨骼肌质量和力量均具有较高的遗传效应，遗传度分别为30%~85%和45%~90%^[8]；骨骼肌质量与遗传因素的关联强度为38%~51%^[9]。有研究发现，成纤维细胞生长因子19 (fibroblast growth factor 19, FGF19) 基因网络可能与肌少症易感性有关，但尚未在人群中予以验证^[10]。通过 PathCards 数据库查询与 FGF19 关联的蛋白基因，发现 FGF19 可与其专性共受体基因 *KLB* 及受体 FGFR4 结合，发挥骨骼肌增长调控作用^[11]。本研究基于浙江省老年人健康监测资料，探索上述基因与肌少症发病的关联，为研究肌少症发病机制和制定精准化干预措施提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

采用病例对照研究。基于浙江省老年人健康监测队列^[12]，于2019—2020年在浙江省嘉兴市海盐县、湖州市南浔区、绍兴市越城区和衢州市常山县招募≥60岁肌少症病例为肌少症组，≥60岁正常居民为对照组。肌少症组纳入标准：(1) 年龄≥60岁；(2) 户籍常住居民（每年居住时间≥6个月）；(3) 符合亚洲肌少症工作组2019版 (AWGS 2019) 推荐的诊断标准，即四肢骨骼肌质量指数 (skeletal muscle mass index, SMI) 男性<7.0 kg/m²、女性<5.7 kg/m²，伴有握力男性<28 kg、女性<18 kg，步速<1.0 m/s；(4) 无帕金森病、肌肉萎缩、语言障碍、听力障碍和认知功能障碍等疾病。对照组纳入标准：(1) 年龄≥60岁；(2) 户籍常住居民（每年居住时间≥6个月）；(3) SMI 男性≥7.0 kg/m²、女性≥5.7 kg/m²，伴有握力男性≥28 kg、女性≥18 kg，步速≥1.0 m/s；(4) 无

帕金森病、肌肉萎缩、语言障碍、听力障碍和认知功能障碍等疾病。研究对象均签署知情同意书并自愿参与研究。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查

采用自行设计的问卷收集性别、出生日期、职业、文化程度、婚姻状况、收入水平、现病史、既往史、家族史和药物服用史等。

1.2.2 体格检查

使用超声波身高体重仪 (HNN-219, OMRON, 日本) 测量身高，精确至0.1 cm。使用人体成分测量仪 (M780, TANITA, 日本) 测量体重和四肢骨骼肌质量 (appendicular skeletal mass, ASM)，包括左上肢 (LAM)、左下肢 (LLM)、右上肢 (RAM)、右下肢 (RLM) 肌肉质量，精确至0.1 kg；并计算 SMI, SMI=ASM/身高²。使用握力计 (香山, 中国) 测量握力，测量3次取最大值，精确至0.1 kg。使用秒表 (李宁, 中国) 测量6 m 步行时间，计算步速。

1.2.3 筛选单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNP)

从 SNPinfo 数据库 (<https://snpinfinfo.niehs.nih.gov>) 下载基因的标签 SNP 和有功能注释的潜在功能 SNP，选择中国汉族北京人群中最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) >0.1 的位点，整合分析 F-SNP 数据库 (<https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/1445>) 的 F 得分 (>0.1 的潜在功能位点)，利用 regulomeDB 数据库 (<https://regulomedb.org/regulome-search>) 筛选，分值越低者越可能位于功能区内，并利用 GWAVA (https://www.sanger.ac.uk/sanger/StatGen_Gwava) 和 HaploReg (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) 功能注释数据库综合评价，最终确定目标 SNP。

1.2.4 提取血样 DNA 与 SNP 捕获测序

抽取研究对象静脉血 6 mL 置于 EDTA 抗凝管中，-80 °C 冰箱保存。采用溶液法提取 DNA，用 Target-seq 技术进行质量控制。采用多重 PCR 靶向捕获技术获取目标区域的序列信息。吸取 1 μL 文库，使用 Qubit dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher, 美国) 进行定量，记录文库浓度 (10~50 ng/μL)，再取 1 μL 样品使用 Agilent 2100 生物分析系统

(Agilent DNA 1000 Kit, 安捷伦, 中国) 测定文库片段长度 (300~450 bp), 最后使用高通量测序平台测序。

1.3 统计分析

采用 SPSS 21.0 软件统计分析。定量资料服从正态分布的采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 组间比较采用 t 检验; 各 SNP 位点的哈迪-温伯格平衡采用拟合优度 χ^2 检验。一对等位基因有野生纯合型 (HW)、突变纯合型 (HV) 和杂合型 (HT) 3 种型别, 遗传模型包括显性模型、隐性模型和超显性模型, 不同遗传模型下 SNP 与肌少症的关联采用多因素 logistic 回归模型分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

肌少症组纳入 200 例, 其中男性 91 例, 女性 109 例, 男女比为 0.83:1; 对照组纳入 180 人, 其中男性 70 人, 女性 110 人, 男女比为 0.64:1。男性中, 肌少症组 ASM、SMI、握力和步速低于对照组 (均 $P<0.05$); 年龄、RLM、LLM、RAM、LAM 与对照组差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。女性中, 肌少症组年龄大于对照组 ($P<0.05$); ASM、SMI、握力、步速、RLM、LLM、RAM 和 LAM 低于对照组 (均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象基本资料比较

Table 1 Comparison of general characteristics between the sarcopenia and control groups

项目	男性 ($\bar{x} \pm s$)				女性 ($\bar{x} \pm s$)			
	肌少症组 (n=91)	对照组 (n=70)	t 值	P 值	肌少症组 (n=109)	对照组 (n=110)	t 值	P 值
年龄/岁	78.53±6.95	76.83±7.28	1.507	0.134	79.31±7.33	76.67±6.56	5.809	0.005
ASM/kg	15.80±1.80	19.36±3.81	7.852	<0.001	11.36±1.12	13.48±2.06	9.449	<0.001
SMI/ (kg/m ²)	6.17±0.48	7.41±1.12	9.495	<0.001	5.07±0.38	6.02±0.83	10.834	<0.001
握力/ kg	21.01±5.98	33.16±5.01	13.697	<0.001	14.52±3.77	21.08±2.12	15.890	<0.001
步速/ (m/s)	0.84±0.30	1.20±0.15	9.190	<0.001	0.77±0.25	1.19±0.13	15.618	<0.001
RLM/kg	6.40±0.67	7.10±1.52	3.928	0.110	4.73±0.39	5.12±0.66	5.317	0.013
LLM/kg	6.20±0.74	6.83±1.41	3.659	0.134	4.58±0.44	4.98±0.67	5.217	0.019
RAM/kg	2.02±0.27	2.20±0.49	2.969	0.215	1.35±0.11	1.54±0.25	7.268	<0.001
LAM/kg	1.98±0.22	2.15±0.44	2.948	0.197	1.27±0.12	1.47±0.25	7.536	<0.001

2.2 候选 SNP 基因型分布情况

表 2 列出了各候选 SNP 基因型分布情况, 所有位点均符合哈迪-温伯格平衡, MAF 均 >0.05 , 肌少症组与对照组基因型分布差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 2 SNP 基因型分布

Table 2 Distribution of SNPs

基因	SNP	参考	突变	MAF	哈迪-温伯格平衡	
					χ^2 值	P 值
FGF19	rs948992	A	G	0.487	0.048	0.840
	rs1307968	G	A	0.058	1.435	0.385
KLB	rs13140731	G	C	0.258	0.534	0.506
	rs4975017	C	A	0.428	0.097	0.754
	rs2687968	A	C	0.375	0.117	0.738
FGFR4	rs2011077	C	T	0.462	0.161	0.678

2.3 肌少症与候选 SNP 的关联分析

以是否患肌少症为因变量 (0=对照组, 1=肌少症组), 以候选 SNP 各遗传模型为自变量, 校正年龄、性别因素, 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 各候选 SNP 与肌少症无统计学关联, 见表 3; 对性别进行分层, 女性中也未发现候选 SNP 与肌少症存在统计学关联, 见表 4; 男性中, KLB 基因的 rs2687968 位点与肌少症存在统计学关联, AC 型等位基因携带者患肌少症的风险是 AA/CC 型携带者的 2.332 倍 (95%CI: 1.882~3.313), 见表 5。

3 讨论

本研究利用浙江省老年人健康监测队列中 200 例肌少症病例和 180 名正常对照的资料, 分析 KLB 基因与肌少症发病的关联。结果显示在浙江省男性老年人群中, KLB 基因的 rs2687968 位点可能与肌少症有关, AC 型携带者的肌少症发病风险是 AA/CC 型

表3 SNP与肌少症关联的多因素 logistic 回归分析结果 [OR (95%CI)]

Table 3 Multivariable logistic regression analysis of the association between SNP and susceptibility to sarcopenia [OR (95%CI)]

基因	SNP	HT	HV	显性模型	隐性模型	超显性模型
FGF19	rs948992	1.252 (0.750 ~ 2.090)	1.209 (0.663 ~ 2.205)	0.906 (0.557 ~ 1.475)	1.408 (0.875 ~ 2.264)	1.367 (0.901 ~ 2.074)
	rs1307968	—	—	—	0.560 (0.294 ~ 1.065)	1.909 (0.992 ~ 3.671)
KLB	rs13140731	0.721 (0.311 ~ 1.668)	0.935 (0.414 ~ 2.114)	0.853 (0.386 ~ 1.883)	1.129 (0.747 ~ 1.705)	0.840 (0.549 ~ 1.285)
	rs4975017	1.083 (0.674 ~ 1.739)	0.710 (0.395 ~ 1.277)	0.955 (0.610 ~ 1.495)	0.674 (0.405 ~ 1.120)	1.247 (0.827 ~ 1.879)
	rs2687968	1.355 (0.721 ~ 2.549)	1.080 (0.572 ~ 2.037)	1.214 (0.672 ~ 2.193)	0.821 (0.542 ~ 1.244)	1.333 (0.882 ~ 2.013)
FGFR4	rs2011077	1.257 (0.751 ~ 2.106)	1.050 (0.583 ~ 1.889)	1.148 (0.709 ~ 1.856)	0.885 (0.557 ~ 1.405)	1.218 (0.807 ~ 1.839)

注: HT、HV、显性模型以HW为参照, 隐性模型以HT+HW为参照, 超显性模型以HW+HV为参照。

表4 老年女性 SNP与肌少症关联的多因素 logistic 回归分析结果 [OR (95%CI)]

Table 4 Multivariable logistic regression analysis of the association between SNP and susceptibility to sarcopenia among elderly females [OR (95%CI)]

基因	SNP	HT	HV	显性模型	隐性模型	超显性模型
FGF19	rs948992	1.142 (0.650 ~ 2.890)	1.318 (0.453 ~ 2.315)	0.866 (0.557 ~ 1.825)	1.269 (0.785 ~ 2.462)	1.276 (0.891 ~ 2.744)
	rs1307968	—	—	—	0.620 (0.354 ~ 1.185)	1.849 (0.792 ~ 3.167)
KLB	rs13140731	0.871 (0.231 ~ 1.868)	0.824 (0.364 ~ 2.794)	0.583 (0.386 ~ 1.883)	1.218 (0.687 ~ 1.355)	0.868 (0.458 ~ 1.347)
	rs4975017	1.163 (0.647 ~ 1.985)	0.768 (0.465 ~ 1.487)	0.969 (0.690 ~ 1.475)	0.484 (0.505 ~ 1.212)	1.274 (0.887 ~ 1.979)
	rs2687968	1.395 (0.738 ~ 2.569)	1.284 (0.682 ~ 2.307)	1.264 (0.761 ~ 2.193)	0.821 (0.492 ~ 1.444)	1.373 (0.782 ~ 2.613)
FGFR4	rs2011077	1.237 (0.831 ~ 2.106)	1.100 (0.383 ~ 1.679)	1.218 (0.689 ~ 1.832)	0.795 (0.627 ~ 1.855)	1.218 (0.457 ~ 1.439)

注: HT、HV、显性模型以HW为参照, 隐性模型以HT+HW为参照, 超显性模型以HW+HV为参照。

表5 老年男性 SNP与肌少症关联的多因素 logistic 回归分析结果 [OR (95%CI)]

Table 5 Multivariable logistic regression analysis of the association between SNP and susceptibility to sarcopenia among elderly to males [OR (95%CI)]

基因	SNP	HT	HV	显性模型	隐性模型	超显性模型
FGF19	rs948992	0.892 (0.650 ~ 2.190)	1.319 (0.493 ~ 2.655)	0.806 (0.647 ~ 1.775)	1.558 (0.675 ~ 3.296)	1.157 (0.871 ~ 2.674)
	rs1307968	—	—	—	0.560 (0.314 ~ 1.775)	1.469 (0.922 ~ 3.167)
KLB	rs13140731	0.881 (0.451 ~ 1.868)	0.975 (0.654 ~ 2.411)	0.583 (0.386 ~ 1.763)	1.092 (0.477 ~ 1.750)	0.804 (0.459 ~ 1.852)
	rs4975017	1.308 (0.764 ~ 1.693)	0.690 (0.465 ~ 1.294)	0.845 (0.580 ~ 1.594)	0.764 (0.524 ~ 1.223)	1.217 (0.884 ~ 1.964)
	rs2687968	1.267 (0.684 ~ 2.384)	2.106 (0.572 ~ 3.002)	1.312 (0.603 ~ 2.009)	0.821 (0.600 ~ 1.654)	2.332 (1.882 ~ 3.313)
FGFR4	rs2011077	1.527 (0.571 ~ 2.168)	1.160 (0.579 ~ 1.987)	1.412 (0.800 ~ 1.712)	0.885 (0.627 ~ 1.435)	1.128 (0.706 ~ 1.845)

注: HT、HV、显性模型以HW为参照, 隐性模型以HT+HW为参照, 超显性模型以HW+HV为参照。

携带者的 2.332 倍 (95%CI: 1.882 ~ 3.313); *KLB* 基因的 rs13140731 和 rs4975017 位点, FGF19 基因的 rs948992 和 rs1307968 位点, 以及 FGFR4 基因的 rs2011077 位点均未发现与肌少症存在关联。

KLB 基因位于 4 号染色体短臂 4p14, rs2687968 位点位于 *KLB* 基因的 3' UTR 端。3' UTR 端可对 mRNA 定位表达、mRNA 翻译和蛋白-蛋白相互作用进行调控。rs2687968 位点主要在骨骼肌组织中表达, 该位点遗传突变与骨骼肌组织直接相关, 可能影响肌少症的易感性。*KLB* 基因作为 FGF19 的辅助受

体, 也可能通过蛋白-蛋白相互作用对肌少症易感性发挥效应。动物研究发现, 经 FGF19 干预的小鼠使用高脂饮食喂养后代谢率增加, 体重降低, 三酰甘油和总胆固醇浓度降低; FGF19 可增加肥胖小鼠肝脏瘦素受体基因的表达, 同时降低乙酰辅酶 A 羧化酶 2 的表达, 使脂肪酸氧化增加、肝脏三酰甘油含量降低^[13-14]。TOMLINSON 等^[15] 实验结果表明, FGF19 和胰岛素均可使小鼠肝脏的真核转译起始因子磷酸化, 发挥类同胰岛素的作用, 刺激肝脏蛋白质和糖原合成, 而不促进脂肪合成。此外, POTTHOFF 等^[16]

研究结果显示, FGF19 还可通过抑制 CREB 和 PGC-1 α 基因表达起到抑制肝脏糖异生的作用。以上研究提示 FGF19 在调节糖脂代谢方面均有降低体重、增强胰岛素敏感性、改善血脂谱及抑制糖异生等作用^[17]。KLB 基因与肌少症的关联无论是直接与骨骼肌表达有关, 还是通过影响糖脂代谢对肌少症易感性发挥效应都需要进一步探索。

本研究存在一定的局限性。研究样本量较少, 对于 MAF 较小的位点 (如 rs1307968), 未能检测到足够的突变个体, 对关联分析的结果可能产生一定影响。研究对象的筛选区域较为局限, 仅限于浙江省老年人健康监测项目中部分地区的老年人, 在结论外推时需经外部人群验证。候选基因与肌少症关联的机制探索尚不够深入, 将进一步尝试全基因组关联研究策略, 并通过功能试验探讨易感基因与肌少症的关联机制。

参考文献

- [1] ANKER S D, MORLEY J E, VON HAEHLING S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7 (5): 512-514.
- [2] MAYHEW A J, AMOG K, PHILLIPS S, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses [J]. *Age Ageing*, 2019, 48 (1): 48-56.
- [3] GAO L L, JIANG J J, MING Y, et al. Prevalence of sarcopenia and associated factors in Chinese community-dwelling elderly: comparison between rural and urban areas [J/OL]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16 (11) [2023-08-07]. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.020>.
- [4] WANG H, HAI S, CAO L, et al. Estimation of prevalence of sarcopenia by using a new bioelectrical impedance analysis in Chinese community-dwelling elderly people [J/OL]. *BMC Geriatr*, 2016, 16 (1) [2023-08-07]. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0386-z>.
- [5] DENNISON E M, SAYER A A, COOPER C. Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13 (6): 340-347.
- [6] YOU J Y, KIM Y J, SHIN W Y, et al. Heritability of muscle mass in Korean parent-offspring pairs in the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V) [J]. *Maturitas*, 2018, 114: 67-72.
- [7] KARASIK D, KIEL D P. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system [J]. *Bone*, 2010, 46 (5): 1226-1237.
- [8] TAN L J, LIU S L, LEI S F, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia [J]. *Hum Genet*, 2012, 131 (1): 1-31.
- [9] LIVSHITS G, GAO F, MALKIN I, et al. Contribution of heritability and epigenetic factors to skeletal muscle mass variation in United Kingdom twins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (6): 2450-2459.
- [10] BENOIT B, MEUGNIER E, CASTELLI M, et al. Fibroblast growth factor 19 regulates skeletal muscle mass and ameliorates muscle wasting in mice [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (8): 990-996.
- [11] TALUKDAR S, KHARITONENKOV A. FGF19 and FGF21: in NASH we trust [J/OL]. *Mol Metab*, 2021, 46 [2023-08-07]. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101152>.
- [12] LIN J F, LI F D, CHEN X G, et al. Association of postlunch napping duration and night-time sleep duration with cognitive impairment in Chinese elderly: a cross-sectional study [J/OL]. *BMJ Open*, 2018, 8 (12) [2023-08-07]. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023188>.
- [13] WU X, GE H, BARIBAULT H, et al. Dual actions of fibroblast growth factor 19 on lipid metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54 (2): 325-332.
- [14] FU L, JOHN L M, ADAMS S H, et al. Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin deficient diabetes [J]. *Endocrinology*, 2004, 145 (6): 2594-2603.
- [15] TOMLINSON E, FU L, JOHN L, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity [J]. *Endocrinology*, 2002, 143 (5): 1741-1747.
- [16] POTTHOFF M J, BONEY M J, CHOI M, et al. FGF15/19 regulates hepatic glucose metabolism by inhibiting the CREB PGC 1 α pathway [J]. *Cell Metab*, 2011, 13 (6): 729-738.
- [17] NICHOLS K, GUILLET S, TOMLINSON E, et al. A mouse model of hepatocellular carcinoma: ectopic expression of fibroblast growth factor 19 in skeletal muscle of transgenic mice [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160 (6): 2295-2307.

收稿日期: 2023-05-06 修回日期: 2023-08-07 本文编辑: 徐文璐