

## 论著·临床研究

## 超重肥胖青少年认知功能的改变及其与血清FGF21水平的关系

韩 瑞<sup>1,2\*</sup>, 吴 倩<sup>1,2\*</sup>, 刘 丹<sup>1,2</sup>, 程 棣<sup>1,2</sup>, 张 盈<sup>1,2</sup>, 倪嘉成<sup>1</sup>, 康 飘<sup>1,2</sup>, 陈安然<sup>1,2</sup>, 于淑洁<sup>1,2</sup>, 方启晨<sup>1</sup>, 李华婷<sup>1,2</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海 200233; 2. 上海交通大学医学院, 上海 200025

**[摘要]** **目的**·评估超重、肥胖青少年认知功能的改变, 并探索认知功能与成纤维细胞生长因子21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 的关联。**方法**·选取上海市某高级中学的175名青少年, 根据体质指数 (body mass index, BMI) 分为正常体型组 ( $n=50$ )、超重组 ( $n=50$ ) 和肥胖组 ( $n=75$ )。收集并比较青少年的一般资料、人体测量学资料及实验室检测指标。采用Flanker任务 (侧抑制任务) 和n-back任务 (倒数n项测试范式) 行为学试验的正确率 (accuracy, ACC) 和反应时评估3组青少年的认知功能, 通过酶联免疫吸附试验检测其血清FGF21水平。通过偏相关分析、多元线性回归模型评估青少年行为学试验表现与人体测量学资料、实验室检测指标的相关性。**结果**·与正常体型组相比, 肥胖组青少年的收缩压、舒张压及空腹血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油水平较高 (均 $P<0.05$ )。在Flanker任务的一致或不一致性刺激条件下, 任意2组青少年的ACC间差异均无统计学意义; 与正常体型组、超重组相比, 肥胖组青少年的反应时均有延长 (均 $P<0.05$ )。在n-back任务中, 任意2组青少年的ACC间差异均无统计学意义, 而肥胖组青少年在1-back和2-back任务中的反应时较正常体型组、超重组更长 (均 $P<0.05$ )。与正常体型组相比, 肥胖组青少年血清FGF21水平较高 ( $P=0.000$ )。偏相关分析的结果显示, Flanker和n-back任务中青少年的反应时与其BMI、体脂肪量、腰围、腰臀比、FGF21水平等相关 (均 $P<0.05$ )。多元线性回归分析进一步证实, BMI与青少年认知相关行为学任务中反应时延长相关 (均 $P<0.05$ ), 且FGF21水平与2-back任务的ACC ( $P=0.000$ )、不一致性刺激的反应时 ( $P=0.048$ ) 相关。**结论**·超重、肥胖青少年存在认知功能障碍, BMI、血清FGF21水平与该类青少年认知功能的改变相关。

**[关键词]** 肥胖青少年; 认知功能; 行为学试验; 成纤维细胞生长因子21

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.01.010 **[中图分类号]** R589 **[文献标志码]** A

## Alteration of cognitive function in overweight and obese adolescents and its relationship with serum FGF21 levels

HAN Rui<sup>1,2\*</sup>, WU Qian<sup>1,2\*</sup>, LIU Dan<sup>1,2</sup>, CHENG Di<sup>1,2</sup>, ZHANG Ying<sup>1,2</sup>, NI Jiacheng<sup>1</sup>, KANG Piao<sup>1,2</sup>, CHEN Anran<sup>1,2</sup>, YU Shujie<sup>1,2</sup>, FANG Qichen<sup>1</sup>, LI Huating<sup>1,2</sup>

1. Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Diabetes Institute, Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**[Abstract]** **Objective**·To evaluate the changes in cognitive function in overweight and obese adolescents, and explore the association between cognitive function and fibroblast growth factor 21 (FGF21). **Methods**·A total of 175 adolescents from a senior high school in Shanghai were divided into normal weight group ( $n=50$ ), overweight group ( $n=50$ ) and obese group ( $n=75$ ) based on their body mass index (BMI). General information, anthropometric data and laboratory testing indicators of the adolescents were collected and compared. The cognitive function of the three groups of adolescents was assessed by using the accuracy (ACC) and

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82022012); 上海交通大学医学院“双百人”项目 (20221830); 上海市高水平地方高校创新团队 (SSMU-ZDCX20212700); 上海市内分泌与代谢疾病研究中心 (2022ZZ01002)。

**[作者简介]** 韩 瑞 (1996—), 男, 硕士生; 电子信箱: Hanrui517@163.com。吴 倩 (1998—), 女, 侗族, 硕士生; 电子信箱: wuqian2021@sjtu.edu.cn。\*为共同第一作者。

**[通信作者]** 李华婷, 电子信箱: huarting99@sjtu.edu.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82022012); "Two-hundred Talents" Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20221830); Innovative Research Team of High-level Local Universities in Shanghai (SSMU-ZDCX20212700); Shanghai Research Center for Endocrine and Metabolic Diseases (2022ZZ01002)。

**[Corresponding Author]** LI Huating, E-mail: huarting99@sjtu.edu.cn.



reaction time of Flanker task and n-back task. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum FGF21 level of the three groups of adolescents. Partial correlation analysis and multiple linear regression model were used to evaluate the correlation between cognitive task performance and anthropometric data and laboratory testing indicators. **Results** Compared with the normal weight group, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and the levels of fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin and triacylglycerol in the obese group were higher (all  $P < 0.05$ ). Under congruent or incongruent stimulus conditions in the Flanker task, there was no significant difference in ACC between any two groups; compared with the normal weight and overweight groups, the reaction time of the adolescents in the obese group was prolonged (all  $P < 0.05$ ). In the n-back task, there were no significant differences in ACC between any two groups, while the obese group had longer reaction time in the 1-back and 2-back tasks compared to the normal weight and overweight groups (all  $P < 0.05$ ). Compared with the normal weight group, serum FGF21 levels of the adolescents in the obese group were higher ( $P = 0.000$ ). Partial correlation analysis showed that the reaction time of the adolescents in Flanker and n-back tasks was correlated with their BMI, body fat mass, waist circumference, waist-to-hip ratio and FGF21 level (all  $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis further confirmed that BMI was associated with prolonged reaction time in cognitive-related behavioral tasks in the adolescents (all  $P < 0.05$ ), and FGF21 level was associated with ACC in the 2-back task ( $P = 0.000$ ) and reaction time in the incongruent stimulus condition ( $P = 0.048$ ). **Conclusion** Overweight and obese adolescents have cognitive impairments, and BMI and serum FGF21 levels are associated with changes in their cognitive function.

**[Key words]** obese adolescent; cognitive function; behavioral experiment; fibroblast growth factor 21 (FGF21)

超重和肥胖是一个日益严重的全球性健康问题。目前,中国是世界上超重和肥胖人数最多的国家,且这一问题在青少年中日趋严重。流行病学调查显示,2015—2019年我国6~17岁儿童青少年的超重肥胖患病率持续上升,超重率达11.1%,肥胖率达7.9%<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>显示,肥胖患者罹患2型糖尿病、心脑血管疾病、高血压等疾病的风险较高,将给家庭和社会带来较大的医疗和经济负担。

认知功能障碍表现为语言、记忆、推理等一个或多个认知领域的认知能力降低<sup>[3]</sup>。既往研究通过中枢神经系统生命体征量表(Central Nervous System Vital Signs, CNSVS)发现,肥胖青少年在记忆、执行功能等方面的得分均显著低于健康青少年<sup>[4]</sup>,提示肥胖青少年的认知功能减退。此外,有研究<sup>[5]</sup>报道,与对照组儿童相比,肥胖儿童的注意转换功能方面也存在缺陷。相比于认知相关量表,行为学试验对认知功能的评估更为敏感<sup>[6]</sup>。Flanker任务也叫侧抑制任务,要求受试者在接受目标刺激时作出反应,同时抑制无关刺激的影响,可反映个体对认知冲突的加工能力<sup>[7]</sup>;其中,一致性刺激用于评估基本认知功能,不一致性刺激用于评估高阶认知功能<sup>[8]</sup>。Flanker任务在执行功能的研究中有着较广泛的应用,是评估认知控制的合适工具,但在青少年的认知控制研究方面应用相对有限<sup>[9]</sup>。n-back任务又叫倒数n项测试范式,可反映个体在短时间内存储和处理信息的能力,其中0-back任务用于评估即时记忆,1-back与2-back任务用于评估延迟记忆<sup>[10]</sup>;同时,该任务也可用于

评估个体的工作记忆,而工作记忆在阅读理解、推理、算术计算、数学问题解决、学习成绩提高中均发挥了重要作用<sup>[11]</sup>。然而,目前针对超重和肥胖青少年采用行为学试验开展的系统性认知评估研究仍较缺乏。

研究表明,认知相关疾病和肥胖之间的联系可能是由内分泌因子的多效性作用介导的,特别是一些由代谢相关组织器官分泌的内分泌因子[如瘦素、脂联素和成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)等],其可透过血脑屏障作用于中枢神经系统,参与认知相关疾病的发生与发展<sup>[12]</sup>。FGF21是一种调节机体糖脂代谢和能量稳态的激素样内分泌因子,主要在肝脏、脂肪等组织中表达;同时,FGF21可由全身多处组织分泌产生并发挥神经保护作用,即可由中枢神经系统内细胞(胶质细胞、神经元等)少量产生以直接发挥保护作用,或由外周组织产生后穿过血脑屏障进入中枢神经系统来间接发挥保护作用<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>发现,FGF21能够通过降低D-半乳糖诱导的衰老小鼠的海马损伤,改善其认知功能。然而,在人群中尤其是肥胖青少年中,血清FGF21水平与认知功能的关系尚不清楚。

本研究采用行为学试验(包括Flanker任务、n-back任务)综合评估青少年的认知功能,分析青少年肥胖相关代谢指标与认知功能的相关性以及青少年超重和肥胖对认知功能的影响因素,并探索血清FGF21与青少年认知功能的联系,以期肥胖引起认知功能改变的机制研究提供新的视角。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象及其分组

本研究人群来自教育部实践共同体项目合作单位——上海市某高级中学2022年9月—2023年7月的在校高一、高二学生。纳入标准：年龄为15~18周岁；近90 d内体质量稳定（自我报告体质量变化 $<5$  kg）。排除标准：有减重药物使用史或接受过肥胖外科治疗；患有非单纯性肥胖，包括内分泌与代谢性疾病（如库欣综合征、甲状腺功能低下、性腺功能减退、多囊卵巢综合征等）、肿瘤及创伤等；有严重精神疾病（如精神分裂症、双相情感障碍、重度抑郁）病史；患有神经性贪食症障碍。

最终，本研究共纳入175名青少年，依据中华人民共和国卫生行业标准——学龄儿童青少年超重与肥胖筛查<sup>[15]</sup>将其分为肥胖组（ $n=75$ ）、超重组（ $n=50$ ）及正常体型组（ $n=50$ ）。其中，3组青少年的性别比、年龄均相匹配。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料的记录及收集

记录受试者的一般资料：①一般人口学资料，包括年龄、性别。②人体测量学资料，包括身高、体质量、腰围、臀围、收缩压（systolic blood pressure, SBP）、舒张压（diastolic blood pressure, DBP）及体成分数据（体脂肪量、体脂率），并计算体质量指数（body mass index, BMI）和腰臀比。同时，收集受试者的实验室检测指标，包括空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）、空腹胰岛素（fasting insulin, FINS）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）、血肌酐（serum creatinine, Scr）、尿酸（uric acid, UA）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST）、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶（ $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triacylglycerol, TAG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-Ch）及低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-Ch）。

1.2.2 行为学试验方法 采用行为学试验评估青少年的认知功能。该试验需在学校的计算机教室完成，保持环境安静，所有受试者间隔落座且中间设有挡板。主试者为经过行为学试验标准化培训的学校老师，负

责指导受试者使用E-Prime 3.0软件参与行为学试验。试验前，由主试者为受试者播放规则讲解视频，并接受受试者对于规则的提问，通过示范例题明确受试者已理解规则后开始正式试验。行为学试验的表现包括正确率（accuracy, ACC）和反应时共2个指标。

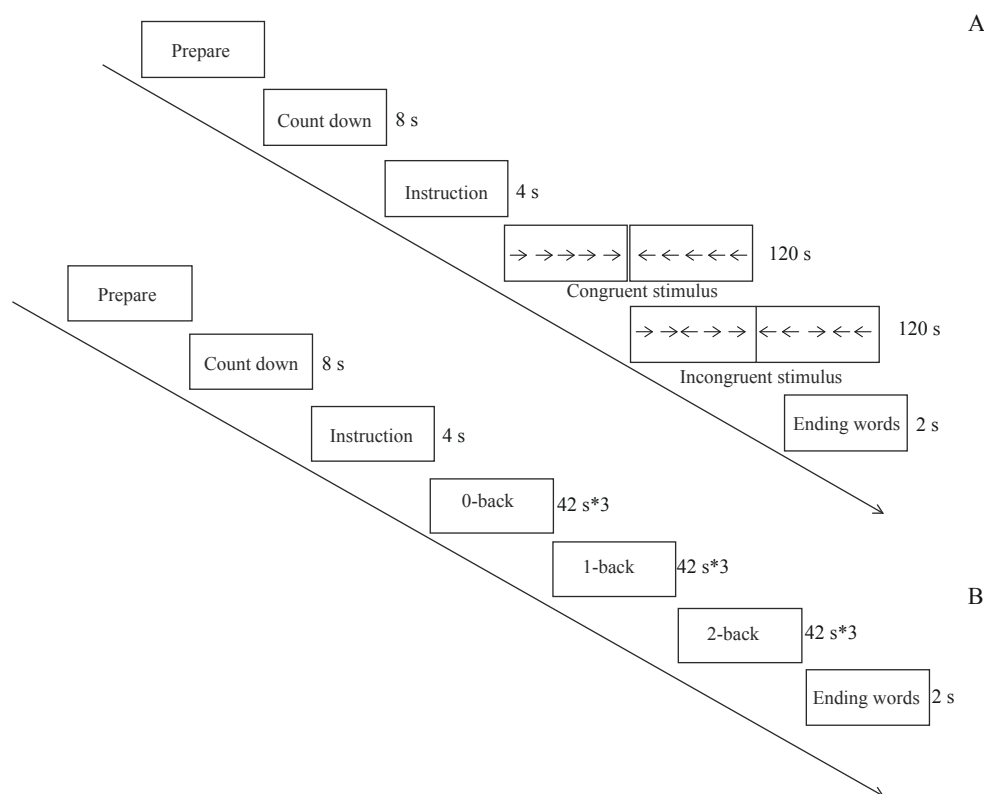
（1）Flanker任务 该任务的试验流程如图1A所示。测试过程中，受试者首先在电脑屏幕上看到“倒计时3、2、1”，接着看到指导语“请判断中间箭头的朝向，朝左请按1，朝右请按2”，随后看到一致性刺激和不一致性刺激图片，两类刺激图片各呈现120 s，最后看到结束语。试验流程共2个组块（block），每个组块有40个刺激，一致性刺激与不一致性刺激比例为1:1，以随机顺序呈现，受试者的观察距离为1 m。正式试验前需对受试者进行训练，使受试者熟悉试验情景，减低练习效应。

（2）n-back任务 该任务的试验流程如图1B所示。测试过程中，受试者首先在电脑屏幕上看到“倒计时，3、2、1”，接着看到指导语“请判断当前字母与字母X（0-back）/上一个（1-back）/上上一个字母（2-back）是否相同，相同请按1，不相同请按2”，随后看到字母，每一组块呈现时间为42 s、各重复3次，最后看到结束语。试验流程共9个组块，每个组块包含12个刺激。受试者的观察距离为1 m。正式试验前需对受试者进行训练，使受试者熟悉试验情景，减低练习效应。

1.2.3 血清FGF21水平检测 使用酶联免疫吸附试验试剂盒（Antibody and Immunoassay Services, 中国香港）<sup>[16]</sup>检测受试者的血清FGF21水平，具体操作按照试剂盒说明书进行。该试剂盒可检测到FGF21的最低浓度为30 pg/mL，批次内和批次间差异分别为5.41%和5.79%。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0版软件进行统计分析。正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，组间比较均采用单因素方差分析，其中非正态分布资料在分析之前需先行对数转换。定性资料以频数表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验，在认知功能评估时先对性别、年龄进行校正，排除其对认知功能的影响。使用偏相关分析评估认知功能与人体测量学资料、实验室检测指标之间的关联。采用多元线性回归模型进一步探讨认知功能与人体测量学资料、实验室检测指标的相关性。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。



**Note:** A. Flanker task. B. n-back task.

图1 行为学试验流程图

Fig 1 Flowchart of behavioral experiment

## 2 结果

### 2.1 3组受试者资料比较

与正常体型组相比,超重组和肥胖组受试者的体脂肪量、体脂率、腰围、臀围、腰臀比、SBP、DBP以及FINS、UA、ALT、GGT水平呈现升高趋势(均 $P=0.000$ );肥胖组受试者的SBP、DBP及FPG、HbA1c、TAG水平高于正常体型组(均 $P<0.05$ ),HDL-Ch水平低于正常体型组( $P=0.045$ )。具体数据见表1。

### 2.2 受试者的认知功能评估

对3组受试者的性别、年龄是否影响其认知功能进行分析,结果发现,任意一组中的高一年级(15.0~16.5岁)与高二年级(16.5~18.0岁)青少年的ACC、反应时差异均无统计学意义;同时,175名青少年中男性与女性的该2个指标间差异亦无统计学意义。继而提示,年龄、性别对于青少年行为学试验的表现无影响。

ACC方面,3组受试者在Flanker任务、n-back任务中的差异均无统计学意义。反应时方面,3组受试者的表现则不同:① Flanker任务。在一致性刺激或

不一致性刺激的条件下,肥胖组受试者的反应时长于正常体型组( $P=0.000$ ,  $P=0.002$ )且亦长于超重组( $P=0.030$ ,  $P=0.001$ );而正常体型组与超重组间差异均无统计学意义。② n-back任务。随着记忆负荷的增加,3组受试者的反应时均逐渐延长。随着肥胖程度的增加,受试者在0-back任务中的反应时延长;在1-back任务中,肥胖组受试者的反应时长于正常体型组( $P=0.000$ );在2-back任务中,肥胖组受试者的反应时不仅长于正常体型组( $P=0.000$ )还长于超重组( $P=0.001$ )。具体数据见表2。

### 2.3 受试者行为学试验表现与其人体测量学资料、实验室检测指标的关系

在校正了性别、年龄后,我们采用偏相关分析对受试者的认知功能与其人体测量学资料、实验室检测指标的相关性进行评估。① ACC方面,3组受试者在Flanker任务、n-back任务中的差异均无统计学意义。② 反应时方面,Flanker任务的结果(表3)显示,一致性刺激条件下受试者的反应时与其BMI、体脂肪量、体脂率、腰臀比、腰围、臀围相关(均 $P<0.05$ ),不一致性刺激条件下其反应时仅与BMI、

表1 3组受试者一般资料和实验室检测指标比较

Tab 1 Comparison of general information and laboratory testing indicators among the three groups of subjects

Item	Normal weight group (n=50)	Overweight group (n=50)	Obese group (n=75)	P value
General information				
Age/year	15.18 ± 0.48	15.52 ± 0.58	15.31 ± 0.52	0.327
Gender (male/female)/n	29/21	30/20	50/25	0.117
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	21.35 ± 2.16	25.26 ± 0.98*	30.37 ± 2.73*#	0.000
Body fat mass/kg	12.73 ± 4.90	20.91 ± 4.69*	29.95 ± 6.62*#	0.000
Body fat percentage/%	20.93 ± 7.73	28.47 ± 7.21*	33.55 ± 5.83*#	0.000
Waist circumference/cm	73.95 ± 7.48	82.87 ± 3.69*	95.53 ± 9.14*#	0.000
Hip circumference/cm	94.70 ± 5.77	103.71 ± 3.80*	110.09 ± 5.38*#	0.000
Waist-to-hip ratio	0.80 ± 0.04	0.84 ± 0.01*	0.89 ± 0.03*#	0.000
SBP/mmHg	115.04 ± 12.27	120.29 ± 11.51	124.39 ± 9.98*	0.000
DBP/mmHg	63.84 ± 7.42	69.09 ± 8.73*	70.44 ± 9.27*	0.000
Laboratory testing indicator				
FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.62 ± 0.35	4.78 ± 0.30	4.79 ± 0.37*	0.014
FINS/(mmol·L <sup>-1</sup> )	15.03 (11.43, 19.28)	21.67 (17.62, 29.76)*	29.94 (18.96, 38.32)*#	0.000
HbA1c/%	5.31 ± 0.21	5.32 ± 0.16	5.42 ± 0.27*	0.008
Scr/(μmol·L <sup>-1</sup> )	65.95 (58.40, 76.85)	66.25 (56.33, 73.83)*	71.90 (63.50, 79.50)*#	0.052
UA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	368.86 ± 85.19	397.66 ± 82.31	451.24 ± 102.53*	0.000
ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	14.00 (11.00, 17.25)	17.50 (15.00, 27.00)*	26.00 (20.00, 48.00)*#	0.000
AST/(U·L <sup>-1</sup> )	21.00 (17.75, 24.00)	21.00 (18.00, 26.25)	26.00 (20.00, 32.00)*	0.000
GGT/(U·L <sup>-1</sup> )	16.50 (14.00, 21.00)	19.50 (14.75, 25.00)	23.00 (17.00, 32.00)*#	0.000
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.36 ± 0.78	4.30 ± 0.76*	4.33 ± 0.74*#	0.880
TAG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	0.74 (0.55, 1.04)	0.87 (0.61, 1.29)	0.92 (0.69, 1.37)	0.012
HDL-Ch/(mmol·L <sup>-1</sup> )	1.44 ± 0.29	1.26 ± 0.26*	1.21 ± 0.25*	0.000
LDL-Ch/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.48 ± 0.70	2.56 ± 0.56	2.69 ± 0.69	0.076

Note: 1 mmHg=0.133 kPa. \* indicates the comparison with the normal weight group, P<0.05; # indicates the comparison with the overweight group, P<0.05.

表2 3组受试者的认知功能评估

Tab 2 Cognitive function assessment of the three groups of subjects

Item	Normal weight group (n=50)	Overweight group (n=50)	Obese group (n=75)	P value
Flanker task				
ACC				
Congruent stimulus	0.97 ± 0.09	0.97 ± 0.04	0.98 ± 0.04	0.442
Incongruent stimulus	0.92 ± 0.09	0.93 ± 0.10	0.92 ± 0.14	0.854
Reaction time/ms				
Congruent stimulus	406.12 ± 108.32	431.35 ± 85.17	475.13 ± 84.31	0.000
Incongruent stimulus	465.41 ± 95.59	463.55 ± 59.92	524.01 ± 103.79	0.000
n-back task				
ACC				
0-back	0.94 ± 0.05	0.93 ± 0.07	0.93 ± 0.08	0.641
1-back	0.84 ± 0.12	0.85 ± 0.08	0.86 ± 0.12	0.404
2-back	0.78 ± 0.13	0.72 ± 0.16	0.78 ± 0.15	0.751
Reaction time/ms				
0-back	522.52 ± 103.11	539.48 ± 104.85	564.34 ± 116.74	0.050
1-back	541.76 ± 149.67	587.90 ± 160.04	656.60 ± 168.99	0.000
2-back	570.49 ± 174.48	625.08 ± 199.08	754.24 ± 201.57	0.000

体脂肪量、腰臀比、腰围及 Scr、UA 水平相关 (均  $P<0.05$ )。n-back 任务的结果 (表 4) 显示, 1-back 任务中, 受试者的反应时与其 BMI、体脂肪量、体

UA 水平相关 (均  $P<0.05$ ); 2-back 任务中, 受试者的反应时与其 BMI、体脂肪量、体脂率、腰臀比、腰围、臀围及 ALT、AST、UA 水平相关 (均  $P<0.05$ )。

表 3 受试者在 Flanker 任务中的表现与其人体测量学资料、实验室检测指标的相关性 [ $r(P)$  值]

Tab 3 Correlation between the performance of subjects in the Flanker task and their anthropometric data and laboratory testing indicators [ $r(P)$  value]

Item	ACC		Reaction time	
	Incongruent stimulus	Congruent stimulus	Incongruent stimulus	Congruent stimulus
BMI	-0.004 (0.958)	0.033 (0.678)	0.259 (0.000)	0.337 (0.000)
Body fat mass	0.004 (0.963)	0.014 (0.857)	0.154 (0.045)	0.242 (0.000)
Body fat percentage	-0.013 (0.874)	-0.024 (0.764)	0.061 (0.431)	0.193 (0.011)
Waist-to-hip ratio	0.008 (0.928)	0.054 (0.495)	0.217 (0.004)	0.280 (0.000)
Waist circumference	0.007 (0.930)	-0.018 (0.820)	0.156 (0.042)	0.269 (0.000)
Hip circumference	-0.016 (0.848)	-0.027 (0.731)	0.107 (0.162)	0.238 (0.002)
SBP	0.051 (0.538)	0.006 (0.940)	0.041 (0.596)	0.109 (0.155)
DBP	-0.029 (0.729)	0.034 (0.674)	-0.042 (0.581)	0.058 (0.452)
FINS	-0.053 (0.523)	0.030 (0.707)	0.088 (0.250)	0.132 (0.084)
HbA1c	-0.114 (0.168)	-0.037 (0.639)	0.023 (0.765)	0.110 (0.153)
FPG	0.072 (0.387)	0.012 (0.877)	-0.074 (0.336)	0.032 (0.680)
ALT	-0.105 (0.204)	0.041 (0.607)	0.100 (0.191)	0.142 (0.062)
AST	-0.099 (0.231)	0.069 (0.384)	0.115 (0.133)	0.099 (0.194)
GGT	-0.095 (0.251)	0.057 (0.473)	0.088 (0.251)	0.123 (0.107)
Scr	0.075 (0.363)	0.077 (0.335)	0.219 (0.004)	0.049 (0.521)
UA	-0.067 (0.420)	0.035 (0.662)	0.171 (0.025)	0.139 (0.069)
TC	0.026 (0.755)	-0.053 (0.508)	-0.015 (0.849)	-0.116 (0.130)
TAG	-0.112 (0.177)	-0.113 (0.154)	0.002 (0.975)	-0.003 (0.973)
HDL-Ch	-0.014 (0.863)	0.063 (0.425)	0.014 (0.855)	-0.045 (0.556)
LDL-Ch	0.042 (0.616)	-0.083 (0.293)	-0.005 (0.950)	-0.098 (0.202)

表 4 受试者在 n-back 任务中的表现与其人体测量学资料、实验室检测指标的相关性 [ $r(P)$  值]

Tab 4 Correlation between the performance of subjects in the n-back task and their anthropometric data and laboratory testing indicators [ $r(P)$  value]

Item	ACC			Reaction time		
	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back
BMI	0.032 (0.701)	0.078 (0.344)	0.087 (0.299)	0.151 (0.069)	0.268 (0.000)	0.351 (0.000)
Body fat mass	0.027 (0.745)	0.057 (0.489)	0.061 (0.465)	0.124 (0.135)	0.217 (0.004)	0.282 (0.000)
Body fat percentage	0.030 (0.722)	0.042 (0.615)	0.062 (0.459)	0.065 (0.438)	0.173 (0.023)	0.240 (0.000)
Waist-to-hip ratio	0.002 (0.983)	-0.022 (0.794)	0.077 (0.357)	0.095 (0.253)	0.257 (0.000)	0.320 (0.000)
Waist circumference	-0.058 (0.491)	0.001 (0.986)	0.008 (0.921)	0.122 (0.143)	0.200 (0.008)	0.248 (0.000)
Hip circumference	-0.040 (0.635)	0.062 (0.454)	0.044 (0.602)	0.082 (0.328)	0.208 (0.006)	0.257 (0.000)
SBP	-0.051 (0.544)	0.012 (0.887)	0.101 (0.227)	-0.004 (0.961)	0.107 (0.164)	0.101 (0.186)
DBP	-0.099 (0.238)	-0.079 (0.344)	-0.056 (0.500)	0.059 (0.482)	0.137 (0.074)	0.059 (0.443)
FINS	-0.042 (0.612)	-0.085 (0.303)	-0.080 (0.339)	0.013 (0.872)	0.116 (0.128)	0.138 (0.070)
HbA1c	-0.028 (0.738)	-0.149 (0.071)	-0.085 (0.308)	0.001 (0.988)	0.103 (0.177)	0.055 (0.473)

Continued Tab

Item	ACC			Reaction time		
	0-back	1-back	2-back	0-back	1-back	2-back
FPG	-0.176 (0.035)	-0.114 (0.169)	-0.036 (0.666)	-0.139 (0.095)	-0.021 (0.790)	0.025 (0.741)
ALT	-0.067 (0.420)	-0.046 (0.580)	-0.067 (0.425)	0.046 (0.579)	0.161 (0.035)	0.207 (0.006)
AST	-0.008 (0.923)	-0.042 (0.614)	-0.060 (0.469)	0.045 (0.591)	0.156 (0.040)	0.199 (0.009)
GGT	0.061 (0.464)	-0.068 (0.413)	-0.148 (0.075)	0.017 (0.835)	0.161 (0.034)	0.139 (0.068)
Scr	-0.050 (0.546)	-0.173 (0.035)	-0.021 (0.798)	0.032 (0.700)	0.085 (0.264)	0.101 (0.188)
UA	0.032 (0.698)	-0.093 (0.260)	-0.140 (0.093)	0.158 (0.057)	0.227 (0.003)	0.310 (0.000)
TC	0.182 (0.028)	-0.016 (0.850)	-0.059 (0.483)	-0.037 (0.656)	0.029 (0.709)	-0.028 (0.719)
TAG	0.051 (0.539)	-0.092 (0.267)	-0.223 (0.007)	0.058 (0.488)	0.027 (0.722)	0.026 (0.732)
HDL-Ch	0.075 (0.366)	0.011 (0.893)	0.098 (0.240)	0.042 (0.619)	-0.024 (0.752)	-0.116 (0.127)
LDL-Ch	0.158 (0.058)	-0.010 (0.907)	-0.076 (0.364)	-0.058 (0.484)	0.068 (0.371)	0.036 (0.638)

**Note:** In the 1-back task, ACC was correlated with Scr level, and in the 0-back task, ACC was correlated with FPG and TC level. However, there was no significant difference in ACC among the three groups in the cognitive function evaluation of the three groups of subjects, so it was not mentioned in the results section.

2.4 受试者反应时的影响因素的多元线性回归分析

随后,本研究采用多元线性回归模型对受试者在行为学任务中的反应时行进一步分析。在 Flanker 任务中,以受试者在一致性刺激条件下的反应时作为因变量,将上述偏相关分析中有统计学意义的指标及具有临床意义的指标作为自变量纳入模型,结果显示 BMI ( $P=0.000$ ) 与反应时延长相关;以受试者在不一致性刺激条件下的反应时作为因变量进行分析,结果显示 BMI ( $P=0.000$ )、臀围 ( $P=0.013$ ) 是反应时延长的影响因素。在 n-back 任务中,以受试者在 1-back 任务中的反应时为因变量,以上述偏相关分析中有统计学意义的指标及具有临床意义的指标为自变量,结果显示 BMI ( $P=0.001$ ) 与 1-back 任务的反应时相关;以受试者在 2-back 任务中的反应时为因变量进行分析,结果显示 BMI ( $P=0.000$ ) 亦是 2-back 任务反应时延长的影响因素。具体数据见表 5。以上结果提示, BMI 是 Flanker、n-back 任务中受试者反应时的影响因素。

2.5 受试者血清 FGF21 水平与其行为学任务中表现的相关性分析

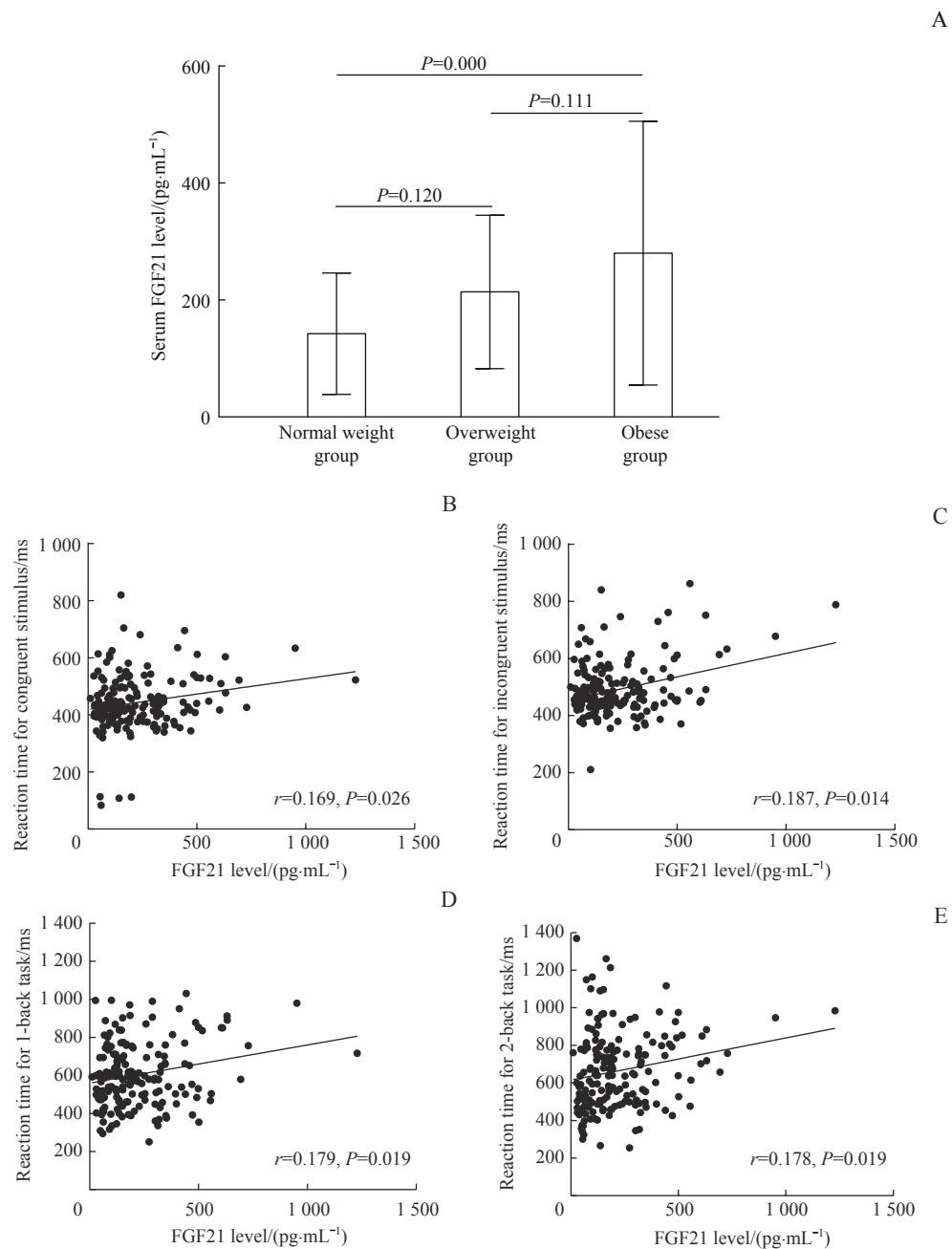
如图 2A 所示,与正常体型组相比,肥胖组青少年的血清 FGF21 水平较高 ( $P=0.000$ )。在校正了性别和年龄后,我们采用偏相关分析对反应时与血清 FGF21 水平的相关性进行评估,结果(图 2B~E)显示,受试者在 Flanker 任务中(一致性或不一致性刺激条件下)、n-back 任务(1-back 或 2-back 任务)中的反应时与其血清 FGF21 水平均呈正相关(均

表 5 受试者反应时的影响因素的多元线性回归分析  
Tab 5 Multiple linear regression analysis of the influencing factors of reaction time of subjects

Variable	$\beta$	STD	$t$ value	$P$ value
Flanker task				
Incongruent stimulus				
BMI	11.064	0.511	4.053	0.000
Hip circumference	-3.664	-0.315	-2.499	0.013
Congruent stimulus				
BMI	6.468	0.295	4.043	0.000
n-back task				
1-back				
BMI	9.505	0.250	3.378	0.001
2-back				
BMI	15.045	0.317	4.368	0.000

**Note:** BMI, body fat mass, body fat percentage, waist-to-hip ratio, waist circumference, hip circumference, FINS, HbA1c, FPG, ALT, AST, GGT, TC and TAG were included in the model of congruent stimulus conditions in the Flanker task; BMI, body fat mass, body fat percentage, waist-to-hip ratio, waist circumference, FINS, HbA1c, FPG, ALT, AST, GGT, Scr, TC and TAG were included in the model of incongruent stimulus conditions in the Flanker task; BMI, body fat mass, body fat percentage, waist-to-hip ratio, waist circumference, hip circumference, FINS, HbA1c, FPG, ALT, AST, GGT, UA, TC and TAG were all included in the model of 1-back task and 2-back task.

$P<0.05$ )。而后,以血清 FGF21 水平作为因变量,将认知功能相关指标作为自变量开展多元线性回归分析,结果(表 6)显示,受试者在 2-back 任务中的 ACC ( $P=0.000$ )、不一致刺激条件下的反应时 ( $P=0.048$ ) 是其血清 FGF21 水平的独立影响因素。



**Note:** A. Comparison of serum FGF21 levels among the three groups of subjects. B/C. Correlation analysis between reaction time and serum FGF21 levels in subjects under congruent (B) or incongruent (C) stimulus conditions. D/E. Correlation analysis between reaction time and serum FGF21 levels in subjects with 1-back task (D) or 2-back task (E).

图2 3组受试者血清 FGF21 水平比较及其与不同条件下反应时的相关性分析

Fig 2 Comparison of serum FGF21 levels among the three groups of subjects and its correlation analysis with reaction time under different conditions

表6 受试者认知功能相关指标与血清 FGF21 水平的多元线性回归分析

Tab 6 Multiple linear regression analysis of cognitive function-related indicators and serum FGF21 levels in subjects

Variable	$\beta$	STD	t value	P value	adjusted $R^2$
2-back ACC	-2.090	-0.334	-3.687	0.000	0.110
Reaction time for incongruent stimulus	0.002	0.182	2.004	0.048	

**Note:** The independent variables included in the model included ACC of congruent stimulus, ACC of incongruent stimulus, reaction time for congruent stimulus, reaction time for incongruent stimulus, ACC of 0-back task, ACC of 1-back task, ACC of 2-back task, reaction time for 0-back task, reaction time for 1-back task and reaction time for 2-back task.

### 3 讨论

本研究的结果显示,肥胖组青少年在基本及高阶认知功能、工作记忆中的反应时均显著长于正常体型组;受试者的 BMI 与其在基本及高阶认知功能、工作记忆中的反应时皆呈正相关,且 BMI 是 Flanker 任务、n-back 任务中反应时延长的影响因素。此外,与其他 2 组相比,肥胖组青少年的血清 FGF21 水平均较高,且与 Flanker 任务、n-back 任务中反应时显著相关。

既往研究<sup>[17]</sup>采用行为学试验与神经电学对青春前期儿童肥胖与认知冲突的加工能力之间的关系进行评估,结果显示在 Flanker 任务的不一致性刺激下,肥胖儿童的反应时显著长于健康体质量儿童,提示儿童肥胖可降低其认知冲突的加工能力。相关神经心理测试研究<sup>[4]</sup>对肥胖组、健康对照组青少年在 CNSVS 测试中的 8 项指标得分进行比较,结果发现肥胖组青少年在所有认知领域的平均得分均显著低于对照组,表明肥胖对青少年认知功能的多个方面均有损伤。本研究结果显示,与正常体型组相比,Flanker 任务中肥胖组青少年在一致或不一致性刺激条件下的反应时均有显著延长,即肥胖青少年在基本与高阶认知功能层面的表现均差于正常体型组,这也可表明肥胖对青少年认知功能造成了较广泛的负面影响。既往针对肥胖青少年工作记忆的研究相对较少,其中一项针对肥胖青少年代谢手术的研究<sup>[18]</sup>发现体质量减轻与前额叶激活的减少相关,表明肥胖青少年的认知功能改变与代谢变化的神经可塑性相关。本研究发现,肥胖青少年在 1-back 和 2-back 任务中的反应时均显著长于正常体型组,表明肥胖青少年的即时记忆与延迟记忆功能均有下降。有研究<sup>[19]</sup>表明肥胖会导致全身脂肪组织堆积及相关细胞因子、炎症因子分泌增加,继而使肥胖患者处于全身炎症状态;其中 TAG 被认为可部分介导肥胖对认知功能的影响,如高水平的 TAG 能够阻碍瘦素、FGF21 等透过血脑屏障,进而对神经系统产生不利影响,最终导致认知失调。也有研究<sup>[20]</sup>认为,神经递质多巴胺可能是导致肥胖个体与正常个体认知功能产生差异的原因。目前,有关肥胖青少年认知功能的改变尚需要进一步的研究,同时还需要更精确的方法(如氢质子磁共振波谱、弥散张量成像、静息态脑功能磁共振成像等新兴磁共振技术)对认知功能加以评估。

临床研究<sup>[21]</sup>表明,肥胖、高脂饮食与学习、记忆和执行功能缺陷以及潜在的脑萎缩相关。近期的一项研究<sup>[22]</sup>从流行病学的角度揭示过度肥胖是认知功能下降的关键代谢风险因素,而减少过量的内脏脂肪、降低腰臀比能够有效改善认知功能,提高思维能力、学习能力和记忆力。肥胖动物模型的研究<sup>[23]</sup>发现,高脂喂养的小鼠由于肝脏脂肪变性、巨噬细胞浸润和胰岛素抵抗等,其海马区域会出现炎症损伤,最终致使小鼠发生记忆缺陷。同时,肥胖导致的全身炎症和中枢炎症可通过多种机制影响突触神经元的功能,最终导致肥胖患者认知功能的变化。此外,肥胖还会引起血脑屏障发生损伤。有研究<sup>[24]</sup>发现高脂喂养的大鼠与非肥胖大鼠相比会出现血脑屏障通透性增加及海马依赖性认知障碍。且动物研究<sup>[25]</sup>发现,血脑屏障损伤后血清源性物质可进入海马间隙以激活小胶质细胞,最终引起认知功能障碍。目前,肥胖相关的认知障碍发病机制尚未被完全阐明,需更加深入的研究探讨。

FGF21 是一种主要表达于肝脏的激素样蛋白,可通过与靶器官中成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和共受体  $\beta$ -klotho 形成复合物来激活下游信号,进而参与机体代谢并维持脂代谢和糖代谢稳态。既往研究<sup>[26]</sup>发现,肥胖患者的血清 FGF21 水平与正常体型人群相比显著升高,在中心性肥胖的非酒精性脂肪肝患者中该指标水平与肝脏脂肪含量呈正相关。这与本研究结果相一致,即肥胖组青少年的血清 FGF21 水平显著高于正常体型组。此外,相关研究<sup>[27]</sup>发现,与非肥胖小鼠相比,纯合的 *Lepob* 突变小鼠(*ob/ob*)、*Leprdb* 突变小鼠(*db/db*)及饮食诱导的肥胖小鼠体内 FGF21 水平均显著升高,并伴随靶组织中 FGFR 和  $\beta$ -Klotho 表达下降,继而提示小鼠存在 FGF21 抵抗状态。目前,FGF21 已被证实可在大脑的新陈代谢、认知方面发挥重要作用。既往研究<sup>[14]</sup>显示,FGF21 通过抑制微管相关蛋白 tau 和  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚合,促进脑源性神经营养因子的表达,维持线粒体蛋白的稳定,并通过 NF- $\kappa$ B(核因子  $\kappa$ B)和 AMPK/Akt(腺苷酸激活蛋白激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶)信号通路调控炎症和氧化应激来减轻神经免疫损伤,从而抑制神经退行性改变。此外,FGF21 还可以通过 FGFR1/ $\beta$ -klotho 上调过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  来保护血脑屏障,降低炎症对认知功能的损伤<sup>[28]</sup>。鉴于中枢神经系统可能

是FGF21治疗肥胖相关代谢异常的重要靶点,因此对FGF21在认知障碍中的作用研究具有较为重要的临床价值,或可为肥胖相关认知障碍的诊治过程提供新的思路。

综上所述,本研究通过行为学试验综合评估了超重、肥胖青少年的认知功能,发现在青少年肥胖阶段已存在认知功能障碍,其中BMI是青少年认知功能改变的影响因素,且认知功能与BMI、FGF21水平显著相关。研究结果为进一步探讨肥胖青少年认知改变的机制研究提供了新的方向。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验均已通过上海交通大学医学院附属第六人民医院科学伦理委员会的审核批准(文件号:2022-104)。所有实验过程均遵照《临床试验标准/守则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval Letter No. 2022-

104), and all experimental protocols were carried out by following the guidelines of clinical trials. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

韩瑞、吴倩、倪嘉成、康飘、陈安然参与了数据采集,韩瑞、刘丹负责数据分析,韩瑞负责论文的写作和修改,张盈、于淑洁、程棣参与了文献检索,方启晨、李华婷负责数据分析指导和论文审阅。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

HAN Rui, WU Qian, NI Jiacheng, KANG Piao and CHEN Anran participated in data collection. HAN Rui and LIU Dan were responsible for data analysis. HAN Rui was responsible for writing and revising the paper. ZHANG Ying, YU Shujie and CHENG Di participated in literature retrieval. FANG Qichen and LI Huating were responsible for data analysis and guidance and paper review. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

#### 临床试验注册/Trial Registration

本研究已在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2300068786)。

This study has been registered at Chinese Clinical Trial Registry (Registration number: ChiCTR2300068786).

- Received: 2023-05-31
- Accepted: 2023-12-21
- Published online: 2024-01-28

### 参 · 考 · 文 · 献

- [1] PAN X F, WANG L M, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392.
- [2] DE MUTSERT R, SUN Q, WILLETT W C, et al. Overweight in early adulthood, adult weight change, and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and certain cancers in men: a cohort study[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(11): 1353-1365.
- [3] GUNSTAD J, PAUL R H, COHEN R A, et al. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults[J]. *Compr Psychiatry*, 2007, 48(1): 57-61.
- [4] BOZKURT H, ÖZER S, YILMAZ R, et al. Assessment of neurocognitive functions in children and adolescents with obesity[J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2017, 6(4): 262-268.
- [5] PAN L Y, LI X X, FENG Y, et al. Psychological assessment of children and adolescents with obesity[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(1): 89-97.
- [6] HODEL A S, BRUMBAUGH J E, HUNT R H, et al. Individual differences in ERP measures of executive function in early childhood: relation to low-risk preterm birth and parent-reported behavior[J]. *Child Neuropsychol*, 2019, 25(7): 914-942.
- [7] PIRES L, LEITÃO J, GUERRINI C, et al. Event-related brain potentials in the study of inhibition: cognitive control, source localization and age-related modulations[J]. *Neuropsychol Rev*, 2014, 24(4): 461-490.
- [8] ETNIER J L, CHANG Y K. The effect of physical activity on executive function: a brief commentary on definitions, measurement issues, and the current state of the literature[J]. *J Sport Exerc Psychol*, 2009, 31(4): 469-483.
- [9] RÉVEILLON M, LAZEYRAS F, VAN CALSTER L, et al. Neural functional correlates of the impact of socio-emotional stimuli on performances on a flanker task in children aged 9-11 years[J]. *Neuropsychologia*, 2020, 145: 106747.
- [10] YAPLE Z, ARSALIDOU M. N-back working memory task: meta-analysis of normative fMRI studies with children[J]. *Child Dev*, 2018, 89(6): 2010-2022.
- [11] PELEGRINA S, LECHUGA M T, GARCÍA-MADRUGA J A, et al. Normative data on the n-back task for children and young adolescents[J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1544.
- [12] MÄKELÄ J, TSELYKH T V, MAIORANA F, et al. Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1 $\alpha$  in human dopaminergic neurons via Sirtuin-1[J]. *SpringerPlus*, 2014, 3: 2.
- [13] KIM K H, LEE M S. FGF21 as a stress hormone: the roles of FGF21 in stress adaptation and the treatment of metabolic diseases[J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(4): 245-251.
- [14] KANG K, XU P F, WANG M X, et al. FGF21 attenuates neurodegeneration through modulating neuroinflammation and oxidant-stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110439.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 学龄儿童青少年超重与肥胖筛查[EB/OL]. (2018-02-23) [2023-05-31]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/pqt/201803/a7962d1ac01647b9837110bfd2d69b26.shtml>. National Health Commission of People's Republic of China. Overweight and obesity screening in school-age children and adolescents[EB/OL]. (2018-02-23) [2023-05-31]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/pqt/201803/a7962d1ac01647b9837110bfd2d69b26.shtml>.
- [16] LI H T, DONG K, FANG Q C, et al. High serum level of fibroblast

- growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China[J]. J Hepatol, 2013, 58(3): 557-563.
- [17] KAMIJO K, PONTIFEX M B, KHAN N A, et al. The negative association of childhood obesity to cognitive control of action monitoring[J]. Cereb Cortex, 2014, 24(3): 654-662.
- [18] REDDY S D, SYSKO R, MACKEY E R. Mental health, loss of control eating, and cognitive functioning in adolescents undergoing bariatric surgery[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(1): 150892.
- [19] CHAN J S Y, YAN J H, PAYNE V G. The impact of obesity and exercise on cognitive aging[J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: 97.
- [20] NIEOULLON A, COQUEREL A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition[J]. Curr Opin Neurol, 2003, 16(Suppl 2): S3-S9.
- [21] SOLAS M, MILAGRO F I, RAMÍREZ M J, et al. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions[J]. Curr Opin Pharmacol, 2017, 37: 87-92.
- [22] MINA T, YEW Y W, NG H K, et al. Adiposity impacts cognitive function in Asian populations: an epidemiological and Mendelian Randomization study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 33: 100710.
- [23] JEON B T, JEONG E A, SHIN H J, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet[J]. Diabetes, 2012, 61(6): 1444-1454.
- [24] DAVIDSON T L, MONNOT A, NEAL A U, et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats[J]. Physiol Behav, 2012, 107(1): 26-33.
- [25] BOCARSLY M E, FASOLINO M, KANE G A, et al. Obesity diminishes synaptic markers, alters microglial morphology, and impairs cognitive function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(51): 15731-15736.
- [26] XIAO F, SHI X, HUANG P, et al. Dose-response relationship between serum fibroblast growth factor 21 and liver fat content in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Diabetes Metab, 2021, 47(6): 101221.
- [27] FISHER F M, CHUI P C, ANTONELLIS P J, et al. Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state[J]. Diabetes, 2010, 59(11): 2781-2789.
- [28] YE L X, WANG X, CAI C C, et al. FGF21 promotes functional recovery after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats by activating the PI3K/Akt signaling pathway via FGFR1/β-klotho[J]. Exp Neurol, 2019, 317: 34-50.

[本文编辑] 邢宇洋

## 学术快讯

### 上海交通大学基础医学院高小玲课题组发表纳米递药系统脑内命运及其调控机制研究的新成果

2023年12月29日,上海交通大学基础医学院药理学与化学生物学系高小玲教授联合上海中医药大学陈红专教授和加拿大多伦多大学郑岗教授,在国际权威杂志《自然·纳米技术》(*Nature Nanotechnology*)正式发表了题为 *Intracerebral fate of organic and inorganic nanoparticles is dependent on microglial extracellular vesicle function* 的研究论文。该杂志同期配发 *Intracerebral fate of engineered nanoparticles* 新闻和评述。该研究通过阐明不同纳米递药系统脑清除差异的原因,揭示小胶质细胞的细胞外囊泡(EVs)对于脑内纳米粒的清除至关重要;发现通过激活ERK1/2通路,可促进小胶质细胞EVs的释放,有效减轻纳米粒特别是具有神经毒性的无机纳米粒的脑内蓄积。以上发现填补了纳米递药系统的脑内命运调控领域研究的空白,同时为纳米递药系统的脑内安全应用提供了重要的理论和实验基础。