

· 论 著 ·

多囊卵巢综合征患者血清分泌型卷曲相关蛋白 4 的表达 及其与胰岛素抵抗的关系*

姚 青,史琳茜,马海燕,潘 懿[△]
宜兴市中医医院妇产科,江苏宜兴 214200

摘 要:**目的** 探讨多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清分泌型卷曲相关蛋白 4(SFRP4)的表达与胰岛素抵抗(IR)的相关性。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月该院收治的 172 例 PCOS 患者作为研究对象,根据 PCOS 患者是否发生 IR 分为 IR 组(104 例)和非 IR 组(68 例),另选择 61 例健康体检女性志愿者为对照组。检测受试者血清 SFRP4 表达,分析血清 SFRP4 与 PCOS 临床指标的相关性及血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的价值。**结果** IR 组、非 IR 组血清 SFRP4 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IR 组血清 SFRP4 高于非 IR 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 SFRP4 水平与体重指数、卵泡数、卵巢体积、睾酮(T)、总胆固醇、空腹血糖、空腹胰岛素(FINS)、稳态模型胰岛素抵抗指数呈正相关($P<0.05$)。FINS、血清 SFRP4 是 PCOS 患者 IR 的危险因素($P<0.05$)。血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的曲线下面积为 0.823(95%CI: 0.757~0.877),灵敏度为 81.73%,特异度为 82.35%。**结论** 发生 IR 的 PCOS 患者血清 SFRP4 水平显著增高,且与 T 水平增高、糖脂代谢紊乱和 IR 有关,可作为 PCOS 患者 IR 的潜在指标。

关键词: 多囊卵巢综合征; 分泌型卷曲相关蛋白 4; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.002 **中图法分类号:**R711.75

文章编号:1673-4130(2023)16-1925-05 **文献标志码:**A

Expression of serum secreted frizzled-associated protein 4 and its relationship with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome*

YAO Qing, SHI Linxi, MA Haiyan, PAN Yi[△]
Department of Obstetrics and Gynecology, Yixing Traditional Chinese Medicine
Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China

Abstract: Objective To investigate serum secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) expression and insulin resistance (IR) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 172 patients with PCOS admitted to a hospital from February 2019 to February 2022 were selected as the study objects, and divided into IR group (104 cases) and non-IR group (68 cases) according to whether PCOS patients developed IR, and 61 healthy female volunteers were selected as control group. Serum SFRP4 expression was detected, and the correlation between serum SFRP4 and clinical indicators of PCOS was analyzed, as well as the value of serum SFRP4 in the diagnosis of IR in patients with PCOS. **Results** Serum SFRP4 in IR group and non-IR group was higher than that in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Serum SFRP4 in IR group was higher than that in non-IR group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum SFRP4 level was positively correlated with body mass index, follicle number, ovarian volume, testosterone (T), total cholesterol, fasting blood glucose, fasting insulin (FINS) and homeostasis model insulin resistance index ($P<0.05$). FINS and serum SFRP4 were risk factors for IR in patients with PCOS ($P<0.05$). The area under the curve of serum SFRP4 in the diagnosis of IR in PCOS patients was 0.823 (95%CI: 0.757—0.877), the sensitivity was 81.73%, and the specificity was 82.35%. **Conclusion** Serum SFRP4 level is significantly increased in PCOS patients with IR, which is related to T level, glucose and lipid metabolism disorder and IR, and can be used as a potential indicator of IR in PCOS patients.

Key words: polycystic ovary syndrome; secreted frizzled-related protein 4; insulin resistance

* 基金项目:江苏省科技厅面上项目(BK20181584)。

作者简介:姚青,女,主治医师,主要从事妇科内分泌研究。 [△] 通信作者, E-mail: xyc20120122@163.com。

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的内分泌和代谢疾病,PCOS 具有复杂的特征和症状的异质性,与无排卵性不孕症、代谢综合征、2 型糖尿病和心血管疾病等多种疾病有关,其主要病因和内分泌异常是雄激素水平升高和胰岛素抵抗(IR)^[1]。研究显示超过 60% 的 PCOS 患者伴有 IR,IR 指外周组织对胰岛素的敏感性降低,从而影响葡萄糖的摄取和产生,由于葡萄糖消耗不足导致血糖水平上调,并刺激胰腺 β 细胞分泌过多的胰岛素以降低血糖,从而导致高胰岛素血症,IR 及其介导的代偿性高胰岛素血症可直接刺激卵巢雄激素的合成和释放及垂体分泌更多的促黄体生成素(LH),加重内分泌紊乱和排卵障碍,促使病情进展^[2]。分泌型卷曲相关蛋白 4(SFRP4)是一种分泌细胞因子,具有调节棕色脂肪细胞分化、胰岛细胞胰岛素分泌等作用,与妊娠期糖代谢紊乱及妊娠期糖尿病有关^[3],被认为是 β 细胞功能障碍和 IR 的新型生物标志物^[4-5]。血清 SFRP4 在 PCOS 的报道尚不多见,其与 PCOS 患者 IR 的关系尚不确定,鉴于此,本研究拟检测 PCOS 患者血清 SFRP4 的表达及分析其与 PCOS 患者 IR 的关系,以期为临床诊治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月本院收治的 172 例 PCOS 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》诊断标准^[6];(2)年龄 18 周岁以上。排除标准:(1)内分泌紊乱性疾病、卵巢癌、卵巢肿瘤、卵巢炎等;(2)近期服用激素类药物; (3)雄激素分泌肿瘤、先天性肾上腺增生、库欣综合征;(4)子宫畸形、宫腔粘连或输卵管积水。另选取同期于本院妇科门诊体检的 61 例健康女性志愿者为对照组,均排除 PCOS 及其他内分泌疾病、糖尿病、高血压、心血管疾病及肝肾功能异常者。本研究已经获得本院伦理委员会批准,受试者均知情同意签署同意书。

1.2 实验室检测 采集空腹静脉血 3 mL 注入干燥试管,取凝固后血标本上层液离心(3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm)收集血清,-20℃保存备

检。SFRP4 检测:FK-SY96S 多功能酶标分析仪(山东方科仪器有限公司)采用酶联免疫吸附试验检测血清 SFRP4 水平,SFRP4 试剂盒购自上海初态生物科技有限公司。iBright 化学发光分析仪(美国赛默飞公司)检测血清 LH、促卵泡激素(FSH)、睾酮(T)。Modular 全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司),检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。稳豪血糖仪(美国强生)检测末梢血空腹血糖(FPG),ACCESS 2 全自动免疫分析(美国贝克曼库尔特)检测血清空腹胰岛素(FINS)。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。将 HOMA-IR≥2.69 定义为 IR^[7],根据 PCOS 患者是否发生 IR 分为 IR 组(104 例)和非 IR 组(68 例)。

1.3 临床资料采集 收集受试者年龄、体重指数、卵泡数、卵巢体积、性激素、糖脂代谢指标及血清 SFRP4。卵泡数、卵巢体积采用超声测量,方法:GE Voluson E 8 彩色多普勒超声诊断仪于月经第 3~5 天(闭经者口服安宫黄体酮,待撤药性出血后)行经阴道超声检查,取卵巢最大切面测量卵巢体积,计数卵泡数。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析,连续性变量符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-*t* 检验)。Pearson 分析血清 SFRP4 与 PCOS 临床特征的相关性,多因素 Logistic 回归分析 PCOS 患者 IR 的相关因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的价值。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组超声和实验室指标比较 IR 组、非 IR 组卵泡数、卵巢体积大于对照组,体重指数、T、LH、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、血清 SFRP4 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);IR 组体重指数、T、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、血清 SFRP4 高于非 IR 组,差异有统计学意义($P<0.05$),其他指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组超声和实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	IR 组($n=104$)	非 IR 组($n=68$)	对照组($n=61$)	<i>F</i>	<i>P</i>
体重指数(kg/m ²)	25.12±2.15 ^{①②}	23.03±1.04 ^①	21.06±1.13	106.031	<0.001
卵泡数(个)	7.45±2.01 ^①	7.32±1.90 ^①	2.63±0.33	177.321	<0.001
卵巢体积(cm ³)	7.41±1.29 ^①	7.16±1.08 ^①	3.65±0.41	268.483	<0.001
T(nmol/L)	8.30±0.69 ^{①②}	5.27±0.37 ^①	2.29±0.43	2 356.615	<0.001
LH(U/L)	16.42±2.41 ^①	15.09±2.21 ^①	9.15±2.50	187.549	<0.001
FSH(IU/L)	7.30±1.59	6.85±1.51	6.96±1.40	2.060	0.130
TC(mmol/L)	6.25±1.61 ^{①②}	5.27±1.54 ^①	3.80±0.71	58.253	<0.001

续表 1 各组超声和实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	IR 组($n=104$)	非 IR 组($n=68$)	对照组($n=61$)	<i>F</i>	<i>P</i>
TG(mmol/L)	1.45±0.23	1.39±0.24	1.36±0.39	2.158	0.118
FPG(mmol/L)	9.41±0.62 ^①	7.26±0.42 ^①	4.73±0.64	1 287.297	<0.001
FINS(U/mL)	10.50±1.59 ^①	8.22±1.17 ^①	5.93±1.35	204.297	<0.001
HOMA-IR	4.39±0.75 ^{①②}	2.65±0.39 ^①	1.25±0.23	637.462	<0.001
SFRP4(ng/mL)	3.25±0.61 ^{①②}	2.11±0.42 ^①	1.01±0.26	419.260	<0.001

注:与对照组比较,^① $P<0.05$,与非 IR 组比较,^② $P<0.05$ 。

2.2 血清 SFRP4 水平与 PCOS 患者临床特征的相关性分析 血清 SFRP4 水平与体重指数、卵泡数、卵巢体积、T、TC、FPG、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$),血清 SFRP4 与其他指标之间无相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 血清 SFRP4 水平与 PCOS 患者临床特征的相关性分析

指标	血清 SFRP4	
	r/r_s	<i>P</i>
体重指数	0.349	0.004
卵泡数	0.435	<0.001
卵巢体积	0.564	<0.001
T	0.607	<0.001
LH	0.105	0.427
FSH	0.142	0.296
TC	0.327	0.009
TG	0.127	0.342
FPG	0.406	<0.001
FINS	0.359	0.002
HOMA-IR	0.682	<0.001

2.3 影响 PCOS 患者 IR 的因素分析 以体重指数、T、TC、FPG、FINS、血清 SFRP4 为自变量,PCOS 患者 IR 为因变量(赋值:0=否,1=是),Enter 法筛选变量,结果发现 FINS、血清 SFRP4 是 PCOS 患者 IR 的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 PCOS 患者 IR 的 Logistic 回归方程

因素	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
常数项	4.125	1.512	7.443	—	<0.001
体重指数	0.089	0.071	1.571	1.093(0.951~1.256)	0.326
T	0.115	0.107	1.155	1.122(0.910~1.384)	0.596
TC	0.036	0.031	1.349	1.037(0.976~1.102)	0.415
FPG	0.251	0.229	1.201	1.285(0.821~2.013)	0.532
FINS	0.623	0.214	8.475	1.865(1.226~2.836)	<0.001
SFRP4	0.592	0.188	9.916	1.808(1.250~2.613)	<0.001

注:—表示无数据。

2.4 血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的价值 血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的最佳临界值为 2.84

ng/mL,曲线下面积为 0.823(95%CI:0.757~0.877),灵敏度为 81.73%,特异度为 82.35%,约登指数为 0.641,见图 1。

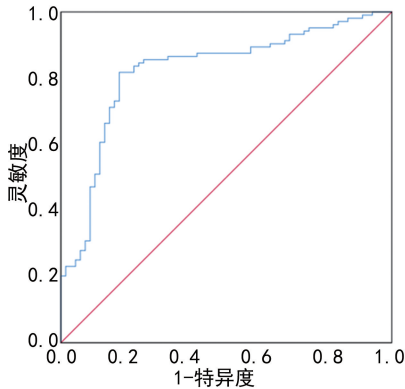


图 1 血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的 ROC 曲线

3 讨论

PCOS 是育龄妇女最常见的与代谢相关的内分泌代谢疾病,其疾病特征为高雄激素血症、超声提示多囊卵巢、月经不调、排卵功能障碍和不孕症,PCOS 通常伴有 IR,IR 可引起慢性炎症、激素变化、卵泡发育不良、子宫内膜容受性变化及流产或不育,被认为是生殖功能障碍的主要病理基础,其增加妊娠期间焦虑、抑郁等心理障碍的风险^[8]。PCOS 患者 IR 的病因和发病机制尚不确定,目前认为涉及遗传、神经内分泌、生活方式、氧化应激、炎症反应、免疫和代谢功能障碍等^[9]。高胰岛素正常血糖葡萄糖钳夹技术是诊断 IR 的金标准,然而这种技术耗时、劳动密集、成本高且在技术上具有挑战性,目前临床多采用 HOMA-IR 作为 IR 评估的替代标志物,由于缺乏标准化的胰岛素检测技术,且受血糖波动影响较大^[10],因此探讨更有效的生物学标志物十分必要。

血清 SFRP4 是分泌的卷曲相关蛋白家族的成员,在 C 端具有富含半胱氨酸的区域,在 N 端具有类似 netrin 的结构域基序,其高度保守并与卷曲或无翼相关整合位点(Wnt)信号通路的卷曲受体具有序列相似性,血清 SFRP4 被认为是 Wnt 信号传导的拮抗剂,主要通过 Wnt 结合并调节 Wnt 信号转导发挥作用,调节细胞增殖、分化和迁移等病理生理学过程^[11]。既往研究显示血清 SFRP4 通过将 Wnt 配体隔离在细胞外空间中,作为 Wnt 信号传导的细胞外

抑制剂发挥作用,在卵巢癌、结肠癌、子宫内膜癌、宫颈癌等各种类型人类癌症中的异常表达,与癌细胞增殖、侵袭行为有关^[12]。血清 SFRP4 与动脉粥样硬化也存在密切关系,研究表明血清 SFRP4 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路减少炎症和氧化应激缓解动脉粥样硬化进程^[13],血清 SFRP4 还参与皮下和内脏脂肪组织分化过程,血清 SFRP4 过表达影响脂肪细胞分化相关基因的表达,导致内脏和皮下脂肪组织中脂联素和葡萄糖转运蛋白 4 表达上调,改变脂肪因子分泌,影响脂肪细胞分化和葡萄糖代谢^[14]。血清 SFRP4 通过调节 β -catenin 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路直接诱导颗粒细胞的终末分化,参与黄体类固醇的生成,与黄体功能退化和排卵后卵巢表面上皮细胞凋亡有关^[15]。

血清 SFRP4 与 2 型糖尿病也存在密切关系,研究显示血清 SFRP4 可刺激脂肪组织中脂肪因子产生,诱导胰腺氧化应激,降低胰腺 β 细胞中抗氧化酶水平,抑制含胰岛素颗粒的胞吐作用,从而导致 2 型糖尿病的发生,血清 SFRP4 还可刺激白细胞介素-1 β 分泌增加,促炎细胞因子通过抑制胰岛素信号转导,在骨骼肌、脂肪组织和肝脏中引起 IR^[16]。临床报道显示妊娠期糖尿病女性血清 SFRP4 水平显著增高,是妊娠期糖尿病预测的标志物^[17],2 型糖尿病和糖耐量异常患者血清 SFRP4 水平显著增加,且与糖代谢紊乱、葡萄糖刺激胰岛素分泌和慢性低度炎症密切相关^[18]。本研究发现,血清 SFRP4 与 PCOS 患者 IR 有关,IR 组血清 SFRP4 水平高于非 IR 组和对照组,血清 SFRP4 与体重指数、卵泡数、卵巢体积、T、TC、FPG、FINS、HOMA-IR 呈正相关,血清 SFRP4 是 PCOS 患者 IR 的危险因素,表明血清 SFRP4 可能参与 PCOS 患者 IR 过程。推测可能的机制:(1)血清 SFRP4 作为一种脂肪因子,在白色脂肪组织中表达增加,通过降低胰岛素受体底物-1 和叉头框蛋白 O1 的表达抑制胰岛素介导的蛋白激酶 B 信号传导,减少肝糖原合成,增加糖异生,促使 IR 发生^[19];(2)Wnt/ β -catenin 信号通路激活可通过调节内质网应激引起肝细胞 IR^[20],血清 SFRP4 可能通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路导致 IR;(3)炎症通路激活降低胰岛素依赖受体的数量和活性,影响人胰腺基因表达和胰岛素的产生,导致 IR 和糖代谢受损,血清 SFRP4 可能通过介导炎症反应最终导致 IR^[21]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 SFRP4 诊断 PCOS 患者 IR 的曲线下面积达 0.823,说明血清 SFRP4 在 PCOS 患者 IR 诊断方面具有较高的价值,对临床 IR 判断具有重要参考意义。回归分析结果显示 FINS 与 PCOS 患者 IR 也有密切关系,这与 IR 引发胰岛素分泌增加有关,现有研究认为 IR 与高胰岛素血症密切相关,IR 可引起胰岛素代偿性分泌增加以弥补胰岛素敏感性降低的不足,当代偿性高胰岛素血症难

以补偿 IR 时,可导致伴高胰岛素血症的严重 IR^[22]。

综上所述,发生 IR 的 PCOS 患者血清 SFRP4 水平显著增高,高水平血清 SFRP4 与血清 T 水平增高、糖脂代谢紊乱和 IR 有关,是 PCOS 患者 IR 的危险因素。血清 SFRP4 在 IR 诊断中具有较高的价值,可作为 PCOS 患者 IR 的潜在标志物。本研究创新之处在于验证了血清 SFRP4 与 PCOS 患者 IR 的关系,为临床 IR 诊断提供了新的标志物,本研究也有不足之处,由于目前缺乏对 IR 的统一标准,以 HOMA-IR 等于 2.69 为临界值进行 IR 分组可能存在一定偏倚,其次尚未对 IR 进行细化分组,血清 SFRP4 与 PCOS 患者 IR 的关系尚待进一步探讨。

参考文献

- [1] POLAK K, CZYZYK A, SIMONCINI T, et al. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(1): 1-8.
- [2] LUO Y, CUI C, HAN X, et al. The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(2): 289-304.
- [3] SCHUITMAKER J H N, BEERNINK R H J, FRANX A, et al. First trimester secreted frizzled-related protein 4 and other adipokine serum concentrations in women developing gestational diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242423.
- [4] ANAND K, VIDYASAGAR S, LASRADO I, et al. Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4): a novel biomarker of β -Cell dysfunction and insulin resistance in individuals with prediabetes and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39(9): 147-148.
- [5] BALDANE S, IPEKCI S H, EKIN A, et al. Evaluation of fractalkine (FKN) and secreted frizzled-related protein 4 (SFRP-4) serum levels in patients with prediabetes and type 2 diabetes[J]. Bratisl Lek Listy, 2018, 119(2): 112-115.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [7] 张天鹏, 刘冰, 王国兴, 等. 急性冠脉综合征患者胰岛素抗性与血管内皮功能的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(10): 795-799.
- [8] GREENWOOD E A, PASCH L A, CEDARS M I, et al. Insulin resistance is associated with depression risk in polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2018, 110(1): 27-34.
- [9] HE F F, LI Y M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 73.
- [10] KHEIROLLAHI A, TEIMOURI M, KARIMI M, et al. Evaluation of lipid ratios and triglyceride-glucose index as risk markers of insulin resistance in Iranian polycystic ovary syndrome women[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 235.

[8] MÓZES F E, LEE J A, SELVARAJ E A, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis[J]. Gut, 2022, 71(5): 1006-1019.

[9] KUMAR S, DUAN Q, WU R, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 176(1): 1-13.

[10] PEISELER M, SCHWABE R, HAMPE J, et al. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease: novel insights into cellular communication circuits[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 1136-1160.

[11] VENKATESH S K, TORBENSON M S. Liver fibrosis quantification[J]. Abdom Radiol (NY), 2022, 47(3): 1032-1052.

[12] GAO H, JIN Z, BANDYOPADHYAY G, et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis[J]. Cell Metab, 2022, 34(8): 1201-1213.

[13] DHAR D, BAGLIERI J, KISSELEVA T, et al. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(2): 96-108.

[14] AN X, LIU J, LI Y, et al. Chemerin/CMKLR1 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by promoting autophagy and alleviating oxidative stress through the JAK2-STAT3 pathway[J]. Peptides, 2021, 135(1): 1-13.

[15] ZHOU Y, CHEN J, YAO Z, et al. Gastrodin ameliorates Concanavalin A-induced acute hepatitis via the IL6/JAK2/STAT3 pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(6): 925-934.

[16] SHEN Y L, JIANG Y P, LI X Q, et al. ErHuang formula improves renal fibrosis in diabetic nephropathy rats by inhibiting CXCL6/JAK/STAT3 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 10(1): 1596.

[17] ZHU J J, ZHOU MY, ZHAO X K, et al. Blueberry, combined with probiotics, alleviates non-alcoholic fatty liver disease via IL-22-mediated JAK1/STAT3/BAX signaling [J]. Food Funct, 2018, 9(12): 6298-6306.

[18] TIAN S, ZHOU X, ZHANG M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 330-346.

(收稿日期: 2023-04-13 修回日期: 2023-08-03)

(上接第 1928 页)

[11] GUAN H, ZHENG H, ZHANG J, et al. Secreted frizzled-related protein 4 promotes brown adipocyte differentiation[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 637.

[12] BERNREUTHER C, DAGHIGH F, MÖLLER K, et al. Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) is an independent prognostic marker in prostate cancers lacking TMPRSS2:ERG fusions[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(4): 2709-2722.

[13] ZHANG J, YANG Z, LIANG Z, et al. Secreted frizzled-related protein 4 exerts anti-atherosclerotic effects by reducing inflammation and oxidative stress[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 923(1): 174901.

[14] ZHANG Y, GUAN H, FU Y, et al. Effects of SFRP4 overexpression on the production of adipokines in transgenic mice[J]. Adipocyte, 2020, 9(1): 374-383.

[15] HOSSEIN G, KHANMOHAMMADI M, FARD P S, et al. Exogenous secreted frizzled-related protein-4 modulates steroidogenesis of rat granulosa cells through Wnt/ β -catenin and PI3K/AKT signaling pathways[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2016, 8(4): 159-168.

[16] BUKHARI S A, YASMIN A, ZAHOOR M A, et al. Secreted frizzled-related protein 4 and its implication in obesity and type-2 diabetes[J]. IUBMB Life, 2019, 71(11): 1701-1710.

[17] YUAN X S, ZHANG M, WANG H Y, et al. Increased se-

creted frizzled-related protein 4 and ficolin-3 levels in gestational diabetes mellitus women[J]. Endocr J, 2018, 65(4): 499-508.

[18] LIU F, QU H, LI Y, et al. Relationship between serum secreted frizzled-related protein 4 levels and the first-phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance[J]. Endocr J, 2015, 62(8): 733-740.

[19] HÖRBEIT T, KNEBEL B, FAHLBUSCH P, et al. The adipokine sFRP4 induces insulin resistance and lipogenesis in the liver[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(10): 2671-2684.

[20] LEI Z, YANG L, YANG Y, et al. Activation of Wnt/ β -catenin pathway causes insulin resistance and increases lipogenesis in HepG2 cells via regulation of endoplasmic reticulum stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 526(3): 764-771.

[21] GARUFI G, SEYHAN A A, PASARICA M. Elevated secreted frizzled-related protein 4 in obesity: a potential role in adipose tissue dysfunction[J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23(1): 24-27.

[22] ABDUL-GHANI M, DEFRONZO R A. Insulin resistance and hyperinsulinemia: the egg and the chicken[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4): 1897-1899.

(收稿日期: 2022-10-07 修回日期: 2023-08-01)