

• 论 著 •

2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 CMKLR1、STAT3 表达与肝纤维化的关系*

陈利灵, 郑宽勇[△], 王 亮, 刘安宁

长江大学附属仙桃市第一人民医院内分泌科, 湖北仙桃 433000

摘 要:目的 探究血清趋化因子样受体 1(CMKLR1)、信号转导激活转录因子 3(STAT3)表达与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者肝纤维化的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 11 月于该院接受治疗的 94 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者为观察组,根据肝纤维化程度分为轻中度组 52 例和重度组 42 例。选取同期在该院收治的 102 例 2 型糖尿病患者为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CMKLR1、STAT3 水平,采用化学发光法测定肝纤维化指标Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、层黏连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平。采用 Pearson 相关性分析检验 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平与肝纤维化指标的相关性。绘制受试者工作特征曲线分析血清 CMKLR1、STAT3 水平对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的预测效能。采用多因素 Logistic 回归分析检验影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的因素。结果 观察组血清 CMKLR1、STAT3 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重度组 CMKLR1、STAT3 及肝纤维化指标 PⅢP、LN、CⅣ高于轻中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平与 PⅢP、LN、CⅣ呈正相关($P < 0.05$)。血清 CMKLR1、STAT3 水平单独及联合预测 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化发展为重度的曲线下面积分别为 0.867、0.818、0.922。CMKLR1、STAT3 是影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化发展为重度的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 升高可能与肝纤维化有关。

关键词:非酒精性脂肪肝; 2 型糖尿病; 趋化因子样受体 1; 信号转导激活转录因子 3; 肝纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.003

中图法分类号:R575.5

文章编号:1673-4130(2023)16-1929-05

文献标志码:A

The relationship between the expression of serum CMKLR1, STAT3 and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease*

CHEN Liling, ZHENG Kuanyong[△], WANG Liang, LIU Anning

Department of Endocrinology, Xiantao First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Xiantao, Hubei 433000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the expression of serum chemokine-like receptor 1 (CMKLR1), signal transducers and activators of transduction-3 (STAT3) and liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Ninety-four patients with type 2 diabetes complicated with NAFLD who were treated in a hospital from March 2020 to November 2022 were regarded as the observation group, according to the degree of liver fibrosis, 52 cases were grouped into mild to moderate group and 42 cases into severe group. A total of 102 patients with type 2 diabetes admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum CMKLR1 and STAT3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of type Ⅲ procollagen peptide (PⅢP), laminin (LN) and type Ⅳ collagen (CⅣ) were measured by chemiluminescence method. Pearson correlation analysis was applied to examine the correlation between serum CMKLR1, STAT3 levels and liver fibrosis indicators in patients with type 2 diabetes and NAFLD. The receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the predictive efficacy of serum CMKLR1 and STAT3 levels on the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD. Multivariate Logistic regression analysis was applied to examine the factors

* 基金项目:2022 年度仙桃市第一人民医院院级科研项目(XYY2022004)。

作者简介:陈利灵,女,主治医师,主要从事内分泌研究。 [△] 通信作者, E-mail:554391630@qq.com。

affecting the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD. **Results** The levels of serum CMKLR1 and STAT3 in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). CMKLR1, STAT3 and PⅢP, LN and CⅣ of liver fibrosis in severe group were higher than those in mild and moderate groups, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum CMKLR1 and STAT3 in patients with type 2 diabetes and NAFLD were positively correlated with PⅢP, LN and CⅣ ($P<0.05$). The area under the curve of serum CMKLR1 and STAT3 levels alone and jointly predicting the severity of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD was 0.867, 0.818 and 0.922, respectively. CMKLR1 and STAT3 were independent risk factors that affect the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes and NAFLD to develop into severe ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum CMKLR1 and STAT3 in patients with type 2 diabetes and NAFLD may be related to liver fibrosis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; type 2 diabetes; chemokine-like receptor 1; signal transducers and activators of transduction-3; liver fibrosis

非酒精性脂肪肝(NAFLD)常与高血压、肥胖、高血脂及 2 型糖尿病等代谢性共病相关^[1-2]。有研究显示,仅有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和重度肝纤维化等少数 NAFLD 患者可能出现慢性肝病并发症,其中重度肝纤维化已被证明是 NAFLD 患者病死率增加的主要驱动因素^[3]。因此,目前 2 型糖尿病合并 NAFLD 疾病中的关键问题是重度肝纤维化的鉴别诊断。既往研究显示,趋化因子样受体 1(CMKLR1)在 NASH 小鼠肝组织中高表达,而黄连素可通过调节 CMKLR1 信号通路减轻 NASH^[4]。有研究表明,四逆散可通过抑制酪氨酸蛋白激酶 2(JAK2)/信号转导激活转录因子 3(STAT3)信号通路改善 NAFLD^[5]。既往研究中 CMKLR1、STAT3 均与 NAFLD 疾病相关,但目前缺乏二者与 2 型糖尿病合并 NAFLD 的相关性研究。基于此,本研究通过检测 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平,分析两指标与 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 11 月于本院接受治疗的 94 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者为观察组,男 65 例,女 29 例,平均年龄为(50.60±9.86)岁,依据病理诊断确定观察组患者肝纤维化分级为 S0~S4 级,其中 S0~S2 级为轻中度纤维化(轻中度组)52 例, S3~S4 级为重度纤维化(重度组)42 例。另选取同期在本院收治的 102 例 2 型糖尿病患者为对照组,男 69 例,女 33 例,平均年龄为(50.65±10.71)岁。患者本人提供知情同意书,研究符合临床伦理标准。纳入标准:(1)NAFLD 诊断符合诊疗指南^[6], 2 型糖尿病符合《糖尿病分型诊断中国专家共识》^[7];(2)首次确诊,一般资料保存完整。排除标准:(1)近 6 个月内有重大外伤史或感染史;(2)有恶性肿瘤或严重心脑血管疾病;(3)近 6 个月内有护肝药、降

脂药等药物服用史;(4)有精神障碍疾病或语言沟通障碍;(5)酒精性脂肪肝或因药物所致的脂肪肝。

1.2 仪器与试剂 CMKLR1 试剂盒购自上海化邦生物科技有限公司(货号:HBP32183R);STAT3 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号:EH0602)。CLARIOstar PLUS 全功能多功能酶标仪购自德国 BMG LABTECH 公司;LUmo 化学发光免疫分析仪购自郑州安图生物工程股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集观察组临床资料,包括年龄、性别、体重指数(BMI)、2 型糖尿病病程、糖尿病家族史、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3.2 血清 CMKLR1、STAT3 水平检测 收集观察组和对照组入组第 2 天清晨空腹静脉血样,3 000 r/min 离心处理 15 min 后分离上层血清,分装于干燥 EP 管中,置于-80℃条件保存,待测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CMKLR1、STAT3 水平,检测仪器为多功能酶标仪。

1.3.3 肝纤维化指标检测 采用化学发光法测定观察组肝纤维化指标Ⅲ型前胶原肽(PⅢP)、层黏连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原(CⅣ)水平,检测仪器为化学发光免疫分析仪。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析,计量资料经正态性检验符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析检验 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平与肝纤维化指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CMKLR1、STAT3 水平对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的预测效能;

采用多因素 Logistic 回归分析检验 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、观察组血清 CMKLR1、STAT3 水平比较 观察组血清 CMKLR1、STAT3 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、观察组血清 CMKLR1、STAT3 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CMKLR1($\mu\text{g/L}$)	STAT3(ng/mL)
对照组	102	40.16 $\pm$ 7.83	0.32 $\pm$ 0.08
观察组	94	60.96 $\pm$ 8.32	1.42 $\pm$ 0.35
<i>t</i>		18.030	30.884
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者不同肝纤维化程度组各指标比较 重度组 CMKLR1、STAT3 及肝纤维化指标 PⅢP、LN、CIV 均高于轻中度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。轻中度组与重度组年龄、性别、BMI、2 型糖尿病病程、糖尿病家族史、HbA1c、FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者不同肝纤维化程度组各指标比较[<i>n</i> (%)/ $\bar{x}\pm s$]				
指标	轻中度组 (<i>n</i> =52)	重度组 (<i>n</i> =42)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	50.42 $\pm$ 9.75	50.83 $\pm$ 10.34	0.197	0.844
男性	36(69.23)	29(69.05)	0.000	0.985
BMI(kg/m^2)	24.07 $\pm$ 2.89	24.12 $\pm$ 3.02	0.082	0.935
2 型糖尿病病程(年)	3.64 $\pm$ 0.42	3.78 $\pm$ 0.51	1.460	0.148
糖尿病家族史	2(3.85)	1(2.38)	0.161	0.688
HbA1c(%)	8.94 $\pm$ 2.62	9.05 $\pm$ 2.49	0.207	0.837
FPG(mmol/L)	9.36 $\pm$ 2.41	9.46 $\pm$ 2.58	0.194	0.847
TG(mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.49	2.07 $\pm$ 0.51	1.449	0.151
TC(mmol/L)	4.88 $\pm$ 1.12	4.95 $\pm$ 1.18	0.294	0.769
HDL-C(mmol/L)	1.09 $\pm$ 0.26	1.05 $\pm$ 0.30	0.692	0.491
LDL-C(mmol/L)	2.97 $\pm$ 0.71	3.02 $\pm$ 0.80	0.321	0.749
PⅢP(ng/L)	37.24 $\pm$ 5.10	75.68 $\pm$ 9.34	25.381	<0.001
LN(ng/L)	156.34 $\pm$ 15.23	368.25 $\pm$ 40.02	35.194	<0.001
CIV(ng/L)	128.76 $\pm$ 12.75	258.42 $\pm$ 36.54	23.877	<0.001
CMKLR1($\mu\text{g/L}$)	53.76 $\pm$ 9.84	69.87 $\pm$ 10.15	7.781	<0.001
STAT3(ng/mL)	1.25 $\pm$ 0.32	1.63 $\pm$ 0.50	4.466	<0.001

2.3 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平与肝纤维化指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清

CMKLR1、STAT3 水平与 PⅢP、LN、CIV 均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血清 CMKLR1、STAT3 水平与肝纤维化指标的相关性				
指标	CMKLR1		STAT3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PⅢP	0.492	<0.001	0.497	<0.001
LN	0.489	<0.001	0.486	<0.001
CIV	0.504	<0.001	0.513	<0.001

2.4 血清 CMKLR1、STAT3 水平对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的预测效能 以血清 CMKLR1、STAT3 水平为检验变量,将 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化是否发展为重度作为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 CMKLR1、STAT3 水平单独及联合预测 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化发展为重度的曲线下面积(AUC)分别为 0.867(95%CI:0.797~0.937)、0.818(95%CI:0.734~0.902)、0.922(95%CI:0.870~0.974),其中联合预测 AUC 显著高于 CMKLR1、STAT3 单独预测 AUC($Z=1.945、3.677, P<0.05$),特异度分别为 78.8%、80.8%、80.8%,灵敏度分别为 78.6%、71.4%、88.1%,CMKLR1、STAT3 的截断值分别为 60.42 $\mu\text{g/L}$ 、1.50 ng/mL 。见图 1。

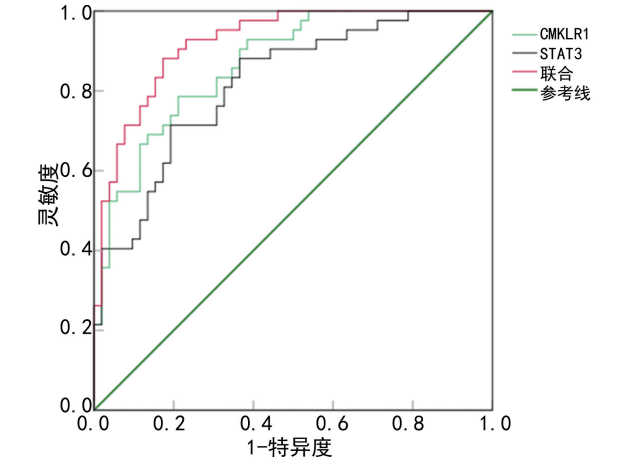


图 1 血清 CMKLR1、STAT3 水平预测 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度加重风险的 ROC 曲线

2.5 影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的多因素 Logistic 回归分析 将 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度是否发展为重度作为因变量,以单因素分析中差异有统计学意义的 CMKLR1、STAT3、PⅢP、LN、CIV 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 CMKLR1、STAT3 是影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化发展为重度的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度的多因素 Logistic 回归分析						
影响因素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
PIIIP	0.127	0.229	0.306	1.135	0.725~1.778	0.580
LN	0.103	0.101	1.049	1.109	0.910~1.352	0.306
CIV	0.122	0.114	1.149	1.130	0.904~1.413	0.294
CMKLR1	0.990	0.304	10.603	2.691	1.483~4.883	0.001
STAT3	1.028	0.331	9.642	2.795	1.461~5.347	0.002

3 讨 论

NAFLD 是一种多因素疾病,包括单纯性脂肪变性、NASH、肝纤维化/肝硬化等病理状况^[8]。单纯性脂肪变性向 NASH 和肝纤维化的进展与一系列肝脏损伤密切相关,这些损伤由脂肪毒性、氧化应激、氧化还原失衡、内质网应激、炎症和凋亡等引起,可增强胶原和细胞外基质(ECM)沉积^[9-10]。肝活检是鉴定肝纤维化的金标准,但其存在侵入性、可接受性差、采样可变性及成本高等局限性^[11]。因此,探究 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化的相关生物学指标对于临床治疗具有重要意义。

肝星状细胞(HSC)激活被认为是肝纤维化的关键环节,肝脏受损后 HSC 被激活并转化为肌成纤维细胞,同时分泌大量 ECM 成分,导致 ECM 过度沉积,肝纤维化加重^[12]。此外,HSC 同时分泌多种趋化因子,引导表达 CMKLR1 的细胞向受损肝脏趋化和募集^[13-14]。本研究结果中,2 型糖尿病合并 NAFLD 重度纤维化患者血清 CMKLR1 水平较高,且 CMKLR1 升高是肝纤维化发展为重度的影响因素。分析认为 2 型糖尿病合并 NAFLD 早期患者肝脏受损,HSC 细胞被激活后分泌大量 ECM 及多种趋化因子,趋化因子进一步诱导细胞在受损的肝脏组织附近产生 CMKLR1,加重肝脏炎症,同时趋化因子及其受体 CMKLR1 等进一步激活 HSC 细胞,导致肝纤维化加重。

STAT3 是一种细胞质信号转录因子,可参与 JAK-STAT 途径,调节细胞增殖和凋亡,同时可调控肝损伤过程^[15]。研究表明,许多纤维化组织中 STAT3 被激活,STAT3 的持续激活可促进肝纤维化发生发展^[16]。本研究结果表明,血清 STAT3 表达水平随 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度加重而升高,STAT3 是影响 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化加重的独立危险因素。推测 STAT3 高表达参与 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化进展的可能机制:(1)STAT3 高表达介导肝细胞凋亡,促进肝纤维化发生,促使 NAFLD 疾病进展,ZHU

等^[17]研究显示,蓝莓和益生菌组合可通过减少 IL-22 介导的 JAK1/STAT3/BAX 信号通路抑制肝细胞凋亡,从而减轻 NAFLD,抑制肝纤维化的发生;(2)STAT3 高表达促进肝内促炎巨噬细胞功能并抑制抗炎巨噬细胞功能,加重肝脏炎症微环境和肝脏损伤及肝纤维化程度。TIAN 等^[18]研究发现,间充质干细胞衍生的外泌体可通过 miR-148a 靶向 Kruppel 样因子 6,通过抑制 STAT3 途径抑制促炎巨噬细胞并促进抗炎巨噬细胞,有效改善肝纤维化。进一步采用 ROC 曲线分析 CMKLR1、STAT3 的预测价值发现,二者均可有效预测肝纤维化发展至重度,且联合预测的 AUC 可达 0.922,可为临床评估提供一定参考。

综上所述,血清 CMKLR1、STAT3 表达升高可能与 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者肝纤维化程度加重有关,对重度肝纤维化有一定预测价值,并且血清指标检测方法便捷、无创,弥补了肝活检的不足,可为临床提供重要参考。但本研究实验设计上未考虑肝纤维化不合并 2 型糖尿病的情况,未能明确 CMKLR1、STAT3 在不合并 2 型糖尿病的 NAFLD 患者中是否升高。今后将进一步开展大样本研究对此研究结果进行进一步验证。

参考文献

[1] LEE C H, LUI D T, LAM K S. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: an update[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(6): 930-940.

[2] STEFAN N, CUSI K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(4): 284-296.

[3] LIGUORI A, ZONCAPÉ M, TSOCHATZIS E A. Non-invasive liver fibrosis tests in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2022, 114(4): 191-194.

[4] LU Z, LU F, WU L, et al. Berberine attenuates non-alcoholic steatohepatitis by regulating chemerin/CMKLR1 signalling pathway and Treg/Th17 ratio [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(2): 383-390.

[5] WEI X, HOU W, LIANG J, et al. Network pharmacology-based analysis on the potential biological mechanisms of Sinisan against non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(1): 1-12.

[6] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学分会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议(2019 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(10): 748-753.

[7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 糖尿病分型诊断中国专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 120-139.

[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 secreted 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)