

## 分泌卷曲相关蛋白 4 结构特征及其对脂质代谢的作用

关 华<sup>1,2</sup>, 郑慧媛<sup>3</sup>, 王 兰<sup>3</sup>, 余 琦<sup>1</sup>, 徐礼鲜<sup>2</sup>, 徐仓宝<sup>1</sup>

(1. 西安医学院基础与转化医学研究所 陕西省缺血性心血管疾病重点实验室, 陕西省西安市 710021;  
2. 空军军医大学口腔医院麻醉科, 陕西省西安市 710032; 3. 西安医学院组织学与胚胎学教研室, 陕西省西安市 710021)

[关键词] 分泌卷曲相关蛋白 4; 脂质形成; 脂肪细胞分化; 糖尿病; 肥胖

[摘要] 分泌卷曲相关蛋白 4(SFRP4)是 Wnt 信号通路的抑制因子,在人类个体发育过程中发挥重要作用。同时,SFRP4 基因表达和蛋白分泌异常导致机体发生病理变化。本文介绍了 SFRP4 基因和蛋白的结构特征、组织分布以及胚胎发育过程中的表达变化。临床研究发现,糖尿病患者血清中 SFRP4 蛋白水平显著升高,其与胰岛素分泌呈负相关。作为 Wnt 信号通路的抑制因子,SFRP4 在调控脂肪形成、糖代谢以及胰岛素抵抗等生理和病理生理过程中扮演着重要角色。近年来,SFRP4 在肥胖、脂质代谢紊乱以及糖尿病发生中的病理作用引起了广泛关注,并取得了重要进展。对其进一步系统深入的研究,不仅可以揭示肥胖、脂质代谢紊乱和糖尿病发生的新机制,也有望发现临床药物治疗新靶点。

[中图分类号] R5;R3

[文献标识码] A

### The structural characteristics of secreted frizzled related protein 4 and its effect on lipid metabolism

GUAN Hua<sup>1,2</sup>, ZHENG Huiyuan<sup>3</sup>, WANG Lan<sup>3</sup>, YU Qi<sup>1</sup>, XU Lixian<sup>2</sup>, XU Cangbao<sup>1</sup>

(1. Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease, Institute of Basic and Translational Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. Department of Anesthesiology, Air Force Medical University Stomatological Hospital, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 3. Department of Histology and Embryology, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[KEY WORDS] secreted frizzled related protein 4; lipid formation; adipocyte differentiation; diabetes; obesity

[ABSTRACT] Secreted frizzled related protein 4 (SFRP4) is an antagonistic inhibitor of Wnt signaling and plays an important role in human development. Abnormal gene expression and protein secretion of SFRP4 result in the pathological changes. This review introduced the structural characteristics, tissue distribution and expression pattern of SFRP4 during embryonic development. As an inhibitor of Wnts signaling, SFRP4 plays a key role in regulating adipogenesis. In clinic, the level of SFRP4 protein in the serum of diabetic patients was abnormally increased, which was negatively correlated with insulin secretion, indicating that SFRP4 plays an important role in the process of glucose metabolism and insulin resistance. In recent years, SFRP4 has attracted extensive attention in the research of obesity and lipid metabolism. Systematic research on SFRP4 can not only provide information related to diseases, but also serve as a novel drug and treatment target.

1997 年,Rattner 等<sup>[1]</sup>鉴定并描述了一个新的哺乳动物基因家族,编码与跨膜受体 Frizzled(Fz)富含半胱氨酸(cysteine rich domain,CRD)结合区同源的

分泌蛋白,命名为分泌卷曲相关蛋白(secreted frizzled related protein,SFRP)。SFRP 家族蛋白约为 30 kDa,每个蛋白都包含一段信号肽序列、卷曲样

[收稿日期] 2020-06-02

[修回日期] 2021-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81900399、81400328、81773795);陕西省教育厅重点科研计划项目(19JS060);陕西省中医药局科技计划项目(2019-ZZ-JC034);西安医学院博士科研启动经费(2018DOC12)。

[作者简介] 关华,博士,讲师,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及脂质代谢,E-mail 为 guanhua@stu.xjtu.edu.cn。通信作者徐仓宝,博士,二级教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病的分子病理机制及防治。E-mail 为 cangbaoxu@yahoo.com。

CRD 结构域和一段保守的亲水性羧基末端结构域<sup>[2]</sup>。基于 SFRP 蛋白结构特征,其不仅与 Wnt 蛋白相结合以拮抗 Wnt 蛋白的活性,也可以与 Fz 受体结合,影响细胞内信号传导<sup>[3]</sup>。本文综述了 SFRP 蛋白家族成员之一 SFRP4 的结构特征以及在脂代谢、糖代谢和胰岛素抵抗过程中的重要作用。

## 1 SFRP4 结构特征以及组织表达

SFRP4 也被命名为 FRP-4 (frizzled related protein 4) 或 FRPHE (frizzled-related protein human Homo sapiens)<sup>[4]</sup>。人和小鼠 SFRP4 基因由 6 个外显子和 5 个内含子构成,N 端有一个约 110 个碱基的 netrin 相关基序,C 端的 CRD 区约 128 个碱基高

度相似<sup>[5]</sup>。人 SFRP4 基因组全长 10.9 kb,定位在 7 号染色体,编码 346 个氨基酸多肽<sup>[6]</sup>,而小鼠 SFRP4 为 9.56 kb,定位在 13 号染色体,编码 351 个氨基酸<sup>[1]</sup>。作为 Wnt 信号通路拮抗性抑制子,C 端的 CRD 序列与细胞膜上的跨膜蛋白 Fzds 受体以及膜外分泌蛋白 Wnt 高度相似,SFRP 与膜蛋白或 Wnt 结合阻断下游信号通路<sup>[6]</sup>。

成年小鼠 SFRP4 广泛表达于脂肪组织、脾、肌肉、肾脏、肺、胃、子宫、主动脉,在子宫、股骨、附睾脂肪组织以及骨髓中表达量较高<sup>[7]</sup>。SFRP4 在小鼠胚胎发育的囊胚期表达水平最高,随后表达下调,小鼠出生后 2 周,SFRP4 基因表达水平迅速升高但随着小鼠年龄的增加,表达水平维持较低水平不再发生重大变化(图 1,由 Genevestigator 数据库提供)。

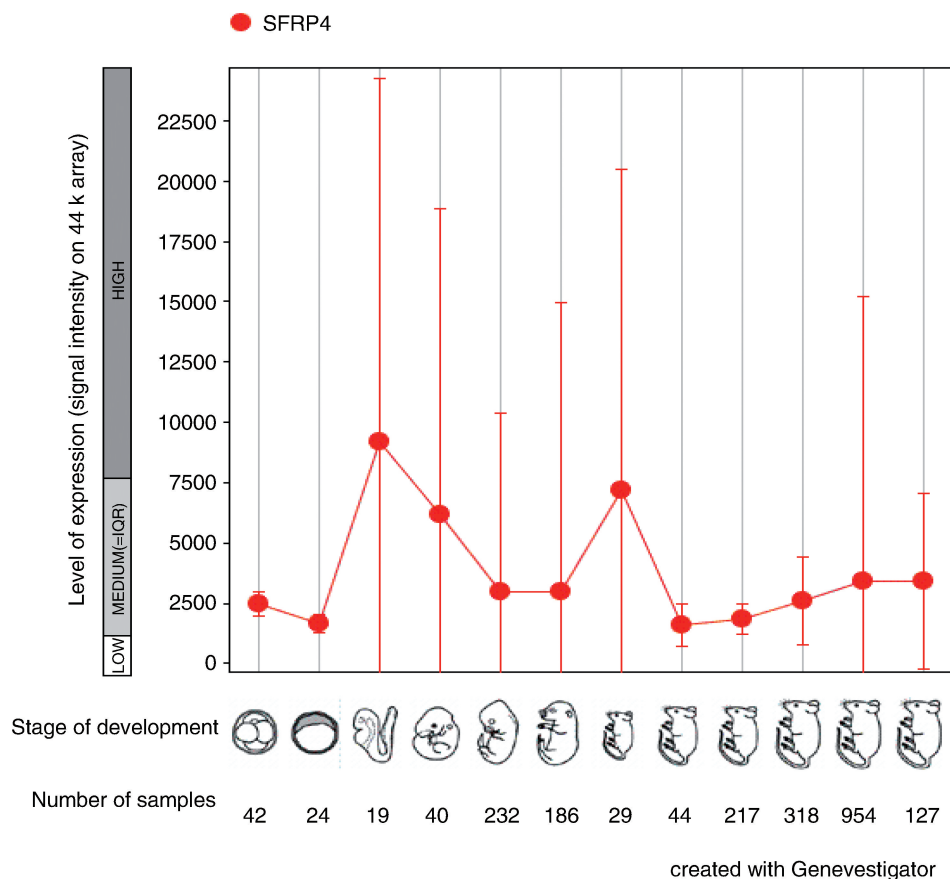


图 1. 小鼠胚胎发育过程中 SFRP4 基因表达水平

Figure 1. The expression pattern of SFRP4 during mouse embryonic development

## 2 SFRP4 对脂质代谢的调控作用

已有研究表明经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作为脂肪形成的负调控通路,激活后抑制前体脂肪细胞分化<sup>[8]</sup>。沉默人脂肪组织来源的间充质干细胞

系 (human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell, hADSC) 中 SFRP4 基因,hADSC 的脂质累积以及脂肪细胞分化相关基因的表达降低<sup>[9]</sup>。此外,用 LiCl (经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活剂) 预处理 hADSC 细胞并用 SFRP4 活性蛋白共同孵育,SFRP4

能逆转 Wnt 信号通路的活化,证明 SFRP4 通过抑制 Wnt 信号通路调控 hADSC 中的脂质形成<sup>[10]</sup>。

分析正常人和肥胖患者内脏和皮下脂肪组织 SFRP4 基因表达,肥胖患者内脏脂肪组织 SFRP4 基因表达水平显著高于正常对照,而皮下脂肪组织没有差异<sup>[11]</sup>。为了进一步在细胞水平验证以上结果,分离人皮下前体脂肪细胞,随着前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化,SFRP4 基因表达逐渐下降<sup>[11]</sup>,沉默前体脂肪细胞中 SFRP4 能上调 C/EBP $\alpha$  表达,这一结果与 hADSC 细胞系的研究结论相反<sup>[9-10]</sup>,推测 SFRP4 在不同脂肪库可能发挥不同的生物学功能<sup>[12]</sup>。小鼠作为经典的实验动物模型,研究人员分别分离小鼠内脏和皮下脂肪组织前体脂肪细胞,沉默前体脂肪细胞中 SFRP4 基因的表达,诱导前体脂肪细胞分化成熟,内脏和皮下脂肪组织来源的前体脂肪细胞分化水平各异,这一研究结果表明 SFRP4 在脂肪组织中的表达模式非常复杂,调控脂肪累积的过程是动态变化的<sup>[13]</sup>。为了探索过表达 SFRP4 对小鼠肥胖和胰岛素抵抗的作用,构建肝脏 SFRP4 过表达转基因小鼠,研究发现 SFRP4 过表达能够改变脂肪细胞大小和脂肪细胞因子的分泌和表达,可能对脂肪细胞分化、肥胖以及葡萄糖代谢具有潜在作用<sup>[14]</sup>。

研究显示,SFRP4 与胰岛  $\beta$  细胞的功能失调以及胰岛素分泌异常有关<sup>[15]</sup>。血清中 SFRP4 蛋白水平在糖尿病以及糖耐量损伤患者中显著高于正常对照组,胰岛素反应性随之降低<sup>[16]</sup>。2 型糖尿病患者胰岛细胞炎症或者胰岛素分泌缺陷,糖化血红蛋白升高,血清中 SFRP4 蛋白水平显著高于正常对照组<sup>[17]</sup>。与此同时,患者在确诊为糖尿病之后的几年中,血清 SFRP4 蛋白水平与患病之前相比显著升高<sup>[18]</sup>。肥胖个体血清 SFRP4 蛋白水平显著高于瘦型个体,SFRP4 与肥胖个体胰岛素敏感性呈负相关<sup>[19]</sup>。临床研究显示全身性 SFRP4 表达水平升高与胰岛素抵抗以及胰岛  $\beta$  细胞功能失调密切相关,体外实验也进一步证实以上结论。研究人员发现白细胞介素  $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 上调 SFRP4 蛋白表达,降低葡萄糖耐受性,减少胰岛  $\beta$  细胞中  $Ca^{2+}$  离子通道蛋白的表达,从而抑制胰岛素的胞吐作用<sup>[15]</sup>,提示全身性 SFRP4 表达上调,可能与 2 型糖尿病相关<sup>[20]</sup>。妊娠期由于雌激素、孕激素等激素水平的迅速改变,导致 2 型糖尿病高发,流行病学分析报告指出,妊娠期糖尿病患者血液中 SFRP4 蛋白表达水平显著高于正常对照组,推测 SFRP4 升高可

能是妊娠期糖尿病和并发症的重要危险因素<sup>[21]</sup>。多囊卵巢综合征是一种常见的生殖和代谢障碍性疾病,与胰岛素抵抗、卵母细胞成熟受损以及卵母细胞发育过程中的功能性凋亡有关<sup>[22]</sup>。研究表明,多囊卵巢综合征患者血清 SFRP4 水平显著高于对照组,与胰岛素抵抗水平呈正相关,与 SFRP4 水平最低的受试者相比,SFRP4 水平最高的受试者患多囊卵巢综合征的风险增加<sup>[23]</sup>。因此,血浆 SFRP4 升高不仅与多囊卵巢综合征发生的概率增加有关,还与胰岛素抵抗、雄性激素血症、卵巢卵泡数和卵巢体积大小有关。

microRNA (miRNA) 是一种内源性、小的非编码 RNA,高丰度表达于许多细胞类型和组织中,在广泛的生理和代谢过程中起着重要作用,包括肥胖、代谢功能障碍和糖尿病等<sup>[24]</sup>。与脂肪细胞因子一样,miRNA 也可以从脂肪细胞分泌到血液循环中,以内分泌方式在组织间或器官间发挥作用,部分 miRNA 也可以作为脂肪组织功能失调的标记物<sup>[25]</sup>。Nunez 等<sup>[26]</sup>发现 miR-24、miR-30d 和 miR-146a 在肥胖和糖尿病患者腹部脂肪组织中高表达,与 SFRP4 表达水平呈正相关,说明 miRNA 与 SFRP4 转录之间存在相互关联。miR-103 家族可调节 2 型糖尿病患者葡萄糖稳态,荧光素酶报告基因证实 miR-103b 与 SFRP4 启动子区结合,负调控 SFRP4 mRNA 的表达,血浆 miR-103a 降低和 SFRP4 升高呈负相关,证明 miRNA 调控 SFRP4,在肥胖和全身胰岛素抵抗中发挥重要功能<sup>[27]</sup>。

肝脏是脂质代谢的重要器官,SFRP4 抑制肝细胞胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 和叉头框转录因子 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 的表达,抑制胰岛素介导的 Akt 信号通路的激活和糖原合成,上调糖异生,增强肝脏脂肪生成,促进骨骼肌糖酵解,SFRP4 导致脂肪生成和糖酵解增加,进一步加重肝脏脂质积聚和胰岛素抵抗。

表观遗传修饰在细胞分化和发育中起着重要作用,赖氨酸脱甲基酶 4A (lysine demethylase 4A, KDM4A) 是一种新的脂肪细胞分化表观遗传调节因子。染色质免疫共沉淀检测到 KDM4A 与 SFRP4 启动子区直接结合,过表达 KDM4A 上调 SFRP4 基因转录,沉默 SFRP4 下调 KDM4A 对成脂分化的促进作用,提示 KDM4A 通过调控 SFRP4 发挥其调节因子的作用<sup>[28]</sup>。



### 3 SFRP 家族蛋白对脂质代谢的调控作用

Wnt 家族蛋白通过旁分泌或自分泌的方式调控脂肪细胞分化和脂质代谢<sup>[29]</sup>, 下调 SFRP1 蛋白表达造成肥胖<sup>[30]</sup>。高脂饮食饲喂 SFRP1 基因缺陷小鼠, 结果显示小鼠的体质指数 (body mass index, BMI)、脂肪细胞直径以及内脏脂肪组织体积均增加, 脂质合成及促炎症相关基因表达水平显著升高, 提示 SFRP1 抑制肥胖症的发生<sup>[31]</sup>。SFRP2 上调前体脂肪增殖期血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达促进脂肪生成。人体 SFRP2 基因在网膜脂肪组织的表达水平比皮下脂肪组织高 4.2 倍, 说明 SFRP2 的表达水平与不同部位脂肪组织量有关<sup>[32]</sup>。糖尿病患者与正常个体相比, 骨骼肌组织 SFRP3 蛋白水平显著降低, 与血浆炎症因子 IL-6 和干扰素 (interferon, IFN) 呈负相关, 因此炎症诱导的骨骼肌 SFRP3 表达降低可能是导致胰岛素抵抗的原因之一<sup>[33]</sup>。

作为 SFRP 家族成员, SFRP5 能够改变啮齿类动物胰岛素敏感性<sup>[34]</sup>, 损伤胰岛细胞的功能<sup>[35]</sup>。葡萄糖通过增强 Wnt 信号促进胰岛细胞增殖, 而在高糖处理的 INS-1 细胞系中 SFRP5 表达水平显著下降, 提示葡萄糖通过抑制 SFRP5 表达促进胰岛  $\beta$  细胞增殖<sup>[34]</sup>。SFRP5 不仅与糖代谢有关<sup>[36]</sup>, 与脂肪组织的衰老也有关<sup>[37]</sup>, 但是 SFRP5 仅作为成熟脂肪组织的标志基因, 并不能上调白色和棕色前体脂肪细胞的分化<sup>[38]</sup>。Ouchi 等<sup>[39]</sup>研究发现, SFRP5 作为脂肪细胞分泌因子, 抑制脂肪组织异常增殖和肥大, 下调炎症因子的表达和分泌。体外细胞实验证实, PPAR $\gamma$  腺病毒转染 3T3-L1 细胞系能上调 SFRP5 表达, 染色质免疫共沉淀结果显示其与 SFRP5 启动子区结合, 说明 SFRP5 是 PPAR $\gamma$  调控的下游靶基因之一<sup>[40]</sup>。流行病学研究显示, 墨西哥裔美国人饮食结构以高糖饮料和低水果蔬菜摄入为主, 超重和肥胖率居高不下, 血浆中脂肪细胞因子 SFRP5 表达水平显著上调, 说明 SFRP5 在饮食导致的肥胖和糖尿病的发生中也发挥重要作用<sup>[41]</sup>。

### 4 小 结

自 SFRP4 基因被发现以来, 其在糖尿病、肥胖、脂质代谢方面的研究不断深入, 不仅揭示了 SFRP4 在这些疾病发生过程中发挥着重要的病理生理作用, 也为糖尿病以及脂质代谢相关疾病的临床治疗提供了新的思路 and 策略。然而, SFRP4 在糖尿病、

肥胖和脂质代谢中具体是如何发挥其作用的, 包括受体-配体相互作用、信号通路活化、靶组织靶器官的筛选等许多问题仍需要进一步研究和探索。深入研究 SFRP4 病理作用和分子病理机制, 有望为临床诊断和治疗肥胖和糖尿病提供新的生物标志物和药物干预治疗新靶点。

### [参考文献]

- [1] RATTNER A, HSIEH J C, SMALLWOOD P M, et al. A family of secreted proteins contains homology to the cysteine-rich ligand-binding domain of frizzled receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(7): 2859-2863.
- [2] SERCAN Z, PEHLIVAN M, SERCAN H O. Expression profile of WNT, FZD and sFRP genes in human hematopoietic cells[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(7): 946-949.
- [3] CRUCIAT C M, NIEHRS C. Secreted and transmembrane Wnt inhibitors and activators[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3): a015081.
- [4] ABU-JAWDEH G, COMELLA N, TOMITA Y, et al. Differential expression of frpHE; a novel human stromal protein of the secreted frizzled gene family, during the endometrial cycle and malignancy[J]. *Lab Invest*, 1999, 79(4): 439-447.
- [5] WONG V K, YAM J W, HSIAO W L. Cloning and characterization of the promoter region of the mouse frizzled-related protein 4 gene[J]. *Biol Chem*, 2003, 384(8): 1147-1154.
- [6] LEIMEISTER C, BACH A, GESSLER M. Developmental expression patterns of mouse SFRP genes encoding members of the secreted frizzled related protein family[J]. *Mech Dev*, 1998, 75(1/2): 29-42.
- [7] MASTAITIS J, ECKERSDORFF M, MIN S, et al. Loss of SFRP4 alters body size, food intake, and energy expenditure in diet-induced obese male mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(12): 4502-4510.
- [8] LAUDES M. Role of WNT signalling in the determination of human mesenchymal stem cells into preadipocytes[J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(2): R65-R72.
- [9] PARK J R, JUNG J W, LEE Y S, et al. The roles of Wnt antagonists Dkk1 and SFRP4 during adipogenesis of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Prolif*, 2008, 41(6): 859-874.
- [10] VISWESWARAN M, SCHIEFER L, ARFUSO F, et al. Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 4 upregulates adipogenic differentiation in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118005.
- [11] EHRLUND A, MEJHERT N, LORENTE-CEBRIÁN S, et al. Characterization of the Wnt inhibitors secreted frizzled-related proteins (SFRPs) in human adipose tissue[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): E503-E508.
- [12] CHURCH C D, BERRY R, RODEHEFFER M S. Isolation and study of adipocyte precursors[J]. *Methods Enzymol*, 2014, 537: 31-46.
- [13] GUAN H, ZHANG Y, GAO S, et al. Differential patterns of secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) in adipocyte differentiation: adipose depot specificity[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 2149-2164.

- [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] MAHDI T, HANZELMANN S, SALEHI A, et al. Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(5): 625-633.
- [16] 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]. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*, 2018, 119(2): 112-115.
- [17] BRIX J M, KRZIZEK E C, HOEBAUS C, et al. Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) is elevated in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1): A480.
- [18] ANAND K, VIDYASAGAR S, LASRADO I, et al. Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4): a novel biomarker of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance in individuals with prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9): e147-e148.
- [19] 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.
- [20] WILSON C. Diabetes: SFRP4-a biomarker for islet dysfunction [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(2): 65.
- [21] 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.
- [22] MEIER R K. Polycystic ovary syndrome[J]. *Nurs Clin North Am*, 2018, 53(3): 407-420.
- [23] BICER M, ALARSLAN P, GULER A, et al. Elevated circulating levels of secreted frizzled-related protein 4 in relation to insulin resistance and androgens in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(3): 305-313.
- [24] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [25] ENGIN A B. MicroRNA and adipogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 489-509.
- [26] NUNEZ L Y, GARUFI G, PASARICA M, et al. Elevated and correlated expressions of miR-24, miR-30d, miR-146a, and SFRP-4 in human abdominal adipose tissue play a role in adiposity and insulin resistance[J]. *Int J Endocrinol*, 2018: 7351902.
- [27] LUO M, XU C, LUO Y, et al. Circulating miR-103 family as potential biomarkers for type 2 diabetes through targeting CAV-1 and SFRP4[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(3): 309-322.
- [28] 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.
- [29] QI Q, WANG Y, WANG X, et al. Histone demethylase KDM4A regulates adipogenic and osteogenic differentiation via epigenetic regulation of C/EBP $\alpha$  and canonical Wnt signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(12): 2407-2421.
- [30] LAGATHU C, CHRISTODOULIDES C, TAN C Y, et al. Secreted frizzled-related protein 1 regulates adipose tissue expansion and is dysregulated in severe obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(12): 1695-1705.
- [31] GAUGER K J, BASSA L M, HENCHEY E M, et al. Mice deficient in SFRP1 exhibit increased adiposity, dysregulated glucose metabolism, and enhanced macrophage infiltration[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e78320.
- [32] CROWLEY R K, O'REILLY M W, BUJALSKA I J, et al. SFRP2 is associated with increased adiposity and VEGF expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163777.
- [33] PACHORI A S, MADAN M, NUNEZ L Y, et al. Reduced skeletal muscle secreted frizzled-related protein 3 is associated with inflammation and insulin resistance[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(4): 697-703.
- [34] GUAN B, LI W, LI F, et al. SFRP5 mediates glucose-induced proliferation in rat pancreatic  $\beta$ -cells[J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(2): 73-83.
- [35] WANG D, ZHANG Y, SHEN C. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 2730-2735.
- [36] RULIFSON I C, JZ M, XIONG Y, et al. Inhibition of secreted frizzled-related protein 5 improves glucose metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(12): E1144-E1152.
- [37] JURA M, JAROSŁAWSKA J, CHU D T, et al. Mest and SFRP5 are biomarkers for healthy adipose tissue[J]. *Biochimie*, 2016, 124: 124-133.
- [38] WANG R, HONG J, LIU R, et al. SFRP5 acts as a mature adipocyte marker but not as a regulator in adipogenesis[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 53(3): 405-415.
- [39] OUCHI N, HIGUCHI A, OHASHI K, et al. SFRP5 is an Anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 454-457.
- [40] ZENG J, HU J, LIAN Y, et al. SFRP5 is a target gene transcriptionally regulated by PPAR $\gamma$  in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Gene*, 2018, 641: 190-195.
- [41] KOEBNICK C, BLACK M H, WU J, et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile[J]. *Br J Nutr*, 2018, 120(11): 1230-1239.

(此文编辑 秦旭平)