

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.08.1033

• 短篇论著 •

2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血清颗粒蛋白前体水平的变化及意义

马俊花, 孙菲, 席倩, 王红岩, 顾明君, 刘连勇*

上海市浦东新区公利医院内分泌科, 上海 200135

[摘要] **目的** 研究2型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者血清颗粒蛋白前体水平的变化及其临床意义。**方法** 采用横断面研究, 随机选取 T2DM 患者 116 例, 其中合并 NAFLD 组(68 例), 未合并 NAFLD 组(48 例)。检测两组血清颗粒蛋白前体水平并测定糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、尿酸(UA)、三酰甘油(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)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)水平, 计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR); 同时测量身高、体质量、腰围、臀围, 计算体质量指数(BMI)和腰臀比。应用多元逐步回归分析方法分析血清颗粒蛋白前体与上述指标的相关性, 应用 Logistic 回归分析 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素。**结果** (1) T2DM 合并 NAFLD 组与未合并 NAFLD 组相比, BMI、腰围、臀围、腰臀比、FINS、HOMA-IR、TG、ALT、AST 水平明显升高($P < 0.05$), HDL-C 水平降低($P < 0.05$)。 (2) 血清颗粒蛋白前体水平在 T2DM 合并 NAFLD 组显著高于未合并 NAFLD 组($P < 0.01$)。 (3) 多元逐步回归分析结果提示 BMI、HOMA-IR、TG 分别作为独立危险因素影响血清颗粒蛋白前体水平。 (4) Logistic 回归分析显示颗粒蛋白前体、BMI 及 ALT 为 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立影响因素。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高, 高水平的颗粒蛋白前体是 T2DM 合并 NAFLD 的独立影响因素, 可能成为评估 T2DM 合并 NAFLD 的重要血清学指标。

[关键词] 2型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 颗粒蛋白前体; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R 587.1; R 575.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)08-1033-05

Variation of serum progranulin levels in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease

MA Jun-hua, SUN Fei, XI Qian, WANG Hong-yan, GU Ming-jun, LIU Lian-yong*

Department of Endocrinology, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum progranulin in type 2 diabetic (T2DM) patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the relevant clinical significance. **Methods** The clinical data were subjected to cross-sectional analysis. Totally 116 T2DM patients were randomly selected and assigned to the NAFLD group ($n=68$) and non-NAFLD group ($n=48$). The levels of serum progranulin, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), liver enzymes (ALT, AST, AKP), uric acid (UA), lipids (TG, TC, LDL-C, HDL-C), fasting blood-glucose (FBG), and fasting insulin (FINS) were assessed. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The height, weight, waist circumference and hip circumference were measured, and the body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR) were calculated. The multiple stepwise regression analysis was used to detect the association of progranulin with the above metabolic parameters. The logistic regression was used to analyze the factors influencing NAFLD in patients with T2DM. **Results** (1) Compared with non-NAFLD group, the levels of BMI, waist circumference, hip circumference, WHR and serum FINS, HOMA-IR, TG, ALT, and AST were significantly higher in the NAFLD group ($P < 0.05$), while the level of HDL-C was significantly lower ($P < 0.05$) in NAFLD group. (2) Serum levels of progranulin were significantly higher in patients with NAFLD than in those with non-NAFLD ($P < 0.01$). (3) Multiple stepwise regression analysis suggested that BMI, HOMA-IR and TG were the independent factors influencing serum progranulin level. (4) Logistic regression analysis showed that

[收稿日期] 2015-09-06 **[接受日期]** 2016-05-26

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(13ZR1460900), 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划(PWRq2013-08), 上海市卫生和计划生育委员会青年科研项目(20134Y055). Supported by Program of Shanghai Science and Technology Committee (13ZR1460900), Young Medical Talents Training Program of Pudong Health System of Shanghai (PWRq2013-08) and Youth Program of Health and Family Planning Commission of Shanghai (20134Y055).

[作者简介] 马俊花, 博士, 主治医师. E-mail: majunhua821120@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-58858730, E-mail: chinallu@163.com

progranulin, BMI and ALT were the independent risk factors influencing NAFLD in T2DM patients. **Conclusion** Serum progranulin level is increased in T2DM patients combined with NAFLD. High level of progranulin is an independent risk factor for the presence of NAFLD in T2DM patients. Progranulin might be an important serological marker of NAFLD in T2DM patients.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; progranulin; insulin resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(8): 1033-1037]

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是以弥漫性大泡性脂肪变性为主要特征的临床病理综合征,是一种常见的肝脏代谢性疾病,常合并有代谢综合征,NAFLD的发生与胰岛素抵抗密切相关。NAFLD在普通人群的发病率约为20%^[1],而在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人群中发病率高达74%^[2]。研究表明,NAFLD与T2DM之间存在内在联系,两者有共同的发病基础——胰岛素抵抗^[3-4]。脂肪因子在胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用。颗粒蛋白前体(progranulin)是新近发现的一种重要的脂肪因子,其水平在T2DM、肥胖及代谢综合征患者明显升高,与胰岛素抵抗呈显著正相关^[5-6]。本研究拟检测T2DM伴NAFLD患者血清颗粒蛋白前体的水平,探讨颗粒蛋白前体在T2DM NAFLD发病中的意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组 选取2013年12月至2015年4月我院内分泌科收治的T2DM患者共214例,分为合并NAFLD组122例和未合并NAFLD组92例,采用随机数字表法选取合并NAFLD组68例、未合并NAFLD组48例,共116例患者进行研究。T2DM诊断均符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准。排除标准:(1)1型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病及其他特殊类型糖尿病;(2)有急慢性感染及恶性肿瘤史者;(3)严重肝肾功能不全者;(4)有使用胰岛素、糖皮质激素、噻唑烷二酮类药物治疗者;(5)妊娠妇女;(6)甲状腺功能异常者等。NAFLD符合2010年中华医学会肝脏病学分会的诊断标准:(1)肝脏B超符合弥漫性脂肪肝的影像学标准;(2)无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性<140 g/周,女性<70 g/周;(3)无药物性肝炎及肝硬化病史,血清学检查排除病毒性肝炎及自身免疫性肝炎^[7]。本研究经浦东新区公利医院伦理委员会批准,所有对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 各组均于空腹12 h后次日清晨抽取外周静脉血,送检空腹血糖(FBG;葡萄糖氧化酶法,雅培C16000全自动生化分析仪);空腹胰岛素(FINS;化学发光法,美国Beckman Coulter化学发光免疫分析仪);糖化血红蛋白(HbA1c;高压液相分离法);丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、尿酸(UA)、三酰甘油(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)(酶化学法,日本日立公司7600全自动生化分析仪)。另抽血5 mL,分离血清后存放在-80℃冰箱中待检颗粒蛋白前体(ELISA法,美国R&D Systems公司,批内变异系数分别<5.8%、<4.2%,批间变异系数分别<8.3%、<6.4%)。同时测量血压、身高(cm)、体质量(kg)、腰围(cm)、臀围(cm)。

由固定的专职医师进行肝脏彩色多普勒超声检查(荷兰飞利浦IU22彩色超声诊断仪),以诊断脂肪肝情况。

1.2.2 胰岛素抵抗评价指标 以稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)作为患者胰岛素抵抗的评价指标, $HOMA-IR = [FBG (mmol/L) \times FINS (mU/L)] / 22.5$ 。由于该指数呈偏态分布,故取其自然对数进行统计学分析。

1.2.3 体质量指数(BMI)及腰臀比的计算 根据患者身高、体质量计算BMI, $BMI = \text{体质量}(kg) / \text{身高}(m)^2$ 。腰臀比(WHR) = 腰围(cm) / 臀围(cm)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以M(P25, P75)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。颗粒蛋白前体与各指标的相关性研究用Pearson相关分析;影响颗粒蛋白前体的多因素分析采用多元逐步回归分析;T2DM合并NAFLD危险

因素分析采用 Logistic 回归分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料及血清颗粒蛋白前体水平的比较 两组间患者年龄、糖尿病病程、血压、FBG、HbA1c、TC、LDL-C、AKP、UA 差异无统计学

意义(均 $P > 0.05$); 合并 NAFLD 组患者 BMI、腰围、臀围、腰臀比、FINS、HOMA-IR、TG、ALT、AST 均高于未合并 NAFLD 组(均 $P < 0.05$); 而 HDL-C 低于未合并 NAFLD 组($P < 0.05$)。T2DM 合并 NAFLD 组血清颗粒蛋白前体的水平较未合并 NAFLD 组升高[(50.2 ± 9.3) ng/mL vs (43.2 ± 7.4) ng/mL, $P = 0.007$]。见表 1。

表 1 两组间 2 型糖尿病患者一般临床资料及血清颗粒蛋白前体比较

指标	合并 NAFLD 组 $n=68$	Non-NAFLD 组 $n=48$	P
年龄 ^a (year)	58.2 ± 7.3	59.9 ± 6.8	0.510
病程 ^b t/year	5.6(4.5, 7.9)	5.85(4.6, 7.36)	0.733
收缩压 ^a p/mmHg	132.4 ± 14.2	126.1 ± 11.8	0.826
舒张压 ^a p/mmHg	82.4 ± 10.1	77.6 ± 8.2	0.542
体质量指数 ^a (kg · m ⁻²)	25.9 ± 3.2	22.8 ± 3.3	0.000 9
腰围 ^a l/cm	94.2 ± 8.4	83.5 ± 9.7	0.000 1
臀围 ^a l/cm	97.2 ± 7.6	89.7 ± 7.9	0.000 8
腰臀比 ^a	0.97 ± 0.06	0.92 ± 0.06	0.002
空腹血糖 ^a c _B /(mmol · L ⁻¹)	8.9 ± 1.7	8.2 ± 1.5	0.712
空腹胰岛素 ^a z _B /(mIU · L ⁻¹)	11.5 ± 2.1	9.2 ± 1.6	0.035
稳态模型胰岛素抵抗指数 ^a	4.9 ± 1.1	3.2 ± 0.9	0.027
糖化血红蛋白 1c ^a (%)	9.2 ± 2.1	8.4 ± 1.9	0.151
三酰甘油 ^b c _B /(mmol · L ⁻¹)	2.03(1.67, 2.50)	1.15(0.82, 1.45)	<0.000 1
总胆固醇 ^b c _B /(mmol · L ⁻¹)	4.92(3.80, 5.41)	4.81(4.31, 5.27)	0.484
低密度脂蛋白胆固醇 ^b c _B /(mmol · L ⁻¹)	2.96(2.06, 3.74)	3.03(2.39, 3.41)	0.982
高密度脂蛋白胆固醇 ^b c _B /(mmol · L ⁻¹)	1.00(0.83, 1.31)	1.22(1.00, 1.54)	0.005
丙氨酸转氨酶 ^b z _B /(U · L ⁻¹)	30.95(18.2, 51.7)	14.8(11.10, 19.57)	<0.000 1
天冬氨酸转氨酶 ^a z _B /(U · L ⁻¹)	29.5 ± 5.3	19.5 ± 3.9	0.044
碱性磷酸酶 ^a z _B /(U · L ⁻¹)	80.3 ± 10.1	80.8 ± 9.3	0.99
尿酸 ^a c _B /(μmol · L ⁻¹)	313.7 ± 40.8	292.6 ± 41.2	0.204
颗粒蛋白前体 ^a p _B /(ng · mL ⁻¹)	50.2 ± 9.3	43.2 ± 7.4	0.007

1 mmHg=0.133 kPa. ^a: $\bar{x} \pm s$; ^b: M(P25, P75). 合并 NAFLD 组: 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病组; Non-NAFLD 组: T2DM 未合并非酒精性脂肪性肝病组

2.2 血清颗粒蛋白前体与各代谢指标的单因素线性相关性分析 以颗粒蛋白前体为因变量, 单因素线性分析结果显示: 对于 T2DM 合并 NAFLD 患者, 颗粒蛋白前体与 BMI、腰围、臀围、腰臀比、HOMA-IR、TG、TC 均呈正相关(r 分别为 0.505、0.428、0.346、0.320、0.362、0.425、0.316; 均 $P < 0.01$); 颗粒蛋白前体与 HDL-C 呈负相关($r = -0.326, P = 0.005$)。

2.3 血清颗粒蛋白前体与各代谢指标的多元逐步线性回归分析 以颗粒蛋白前体为因变量, 单因素线性分析有统计学意义的变量(BMI、腰围、臀围、腰臀比、HOMA-IR、TG、TC、HDL-C)为自变量进行

多元逐步线性回归分析, 结果 BMI、HOMA-IR、TG 进入分析模型(表 2), 回归方程为 $Y = -16.162 + 2.348 \times \text{BMI} + 2.031 \times \text{HOMA-IR} + 1.948 \times \text{TG}$, 所得模型校正系数(R^2) = 0.420 ($F = 25.22, P < 0.01$)。提示 BMI、HOMA-IR、TG 分别作为独立危险因素影响血清颗粒蛋白前体水平。

表 2 颗粒蛋白前体影响因素的多元逐步线性回归分析结果

变量	β	SE	S β	t	P
BMI	2.348	0.432	0.506	5.438	0.000 1
HOMA-IR	2.031	0.675	0.523	3.923	0.018
TG	1.948	0.425	0.426	4.580	0.003 2

BMI: 体质量指数; HOMA-IR: 稳态模型胰岛素抵抗指数; TG: 三酰甘油

2.4 T2DM 患者发生 NAFLD 的影响因素 以 T2DM 是否合并 NAFLD 为因变量(合并 NAFLD 组=1,未合并 NAFLD 组=0),以颗粒蛋白前体、BMI、腰围、臀围、腰臀比、HOMA-IR、ALT、AST、TG、TC 等为自变量进行 Logistic 回归分析,结果表明颗粒蛋白前体、BMI 及 ALT 为 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立影响因素(表 3)。

表 3 T2DM 合并 NAFLD 患者影响因素的 Logistic 回归分析结果

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
PGRN	0.051	0.025	4.352	0.037	1.053 (1.003,1.105)
BMI	0.289	0.086	11.378	0.001	1.335 (1.129,1.579)
ALT	0.032	0.013	5.892	0.015	1.033 (1.006,1.060)
常量	-9.881	2.206	20.060	0.000 1	0.000 1

T2DM: 2 型糖尿病; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; PGRN: 颗粒蛋白前体; BMI: 体质量指数; ALT: 丙氨酸转氨酶

3 讨论

NAFLD 以肝脏脂质的异位沉积为主要病理特征,与肥胖、胰岛素抵抗、高 TG 血症等相关,常合并有代谢综合征,是代谢综合征在肝脏的表现。目前关于 NAFLD 发病机制普遍认同的是“二次打击”学说,即胰岛素抵抗造成肝内脂质大量堆积,形成 NAFLD 的一次打击,在此基础上,氧化应激及脂质过氧化等多种原因导致的损伤形成二次打击,导致 NAFLD 的发生^[8]; T2DM 患者 NAFLD 发病率增高, T2DM 和 NAFLD 作为代谢综合征的重要组成部分,都与胰岛素抵抗有重要联系且常伴随发生。本研究发现, T2DM 合并 NAFLD 者的 BMI、腰围、HOMA-IR、ALT、AST 均高于未合并 NAFLD 组,而 HDL-C 低于未合并 NAFLD 组,与文献^[9-10]报道一致。

颗粒蛋白前体是由位于第 17 号染色体长臂 q21 基因编码区编码的 593 个氨基酸组成糖蛋白,在肿瘤转移、创伤修复、血管生成、炎症、细胞迁移和有丝分裂等生物进程中发挥重要功能^[11-12]。近年来研究发现颗粒蛋白前体是一个新的参与胰岛素抵抗的脂肪因子,在胰岛素抵抗的发生中发挥重要作用^[13]。T2DM 患者的血清颗粒蛋白前体的浓度明显高于正常人群,且与胰岛素抵抗呈正相关^[5,14]。Yilmaz 等^[15]研究发现, NAFLD 患者血清颗粒蛋白前体的水平明显升高。T2DM、NAFLD 的发病率上

升,而胰岛素抵抗是两者共同的发病机制,本研究探讨了 T2DM 合并 NAFLD 患者颗粒蛋白前体的水平及其影响因素,发现 T2DM 合并 NAFLD 患者血清颗粒蛋白前体水平升高,提示高水平的颗粒蛋白前体可能与糖尿病 NAFLD 的发病相关。相关性分析表明颗粒蛋白前体与 BMI、腰围、HOMA-IR、TG、TC 呈正相关;与 HDL-C 呈负相关。进一步应用多元逐步线性回归分析方法进行筛选,最终 BMI、HOMA-IR、TG 进入回归方程,三者共同参与影响颗粒蛋白前体水平。证实对于 T2DM 合并 NAFLD 患者,颗粒蛋白前体的水平同样与肥胖、胰岛素抵抗程度相关;脂质代谢紊乱与 NAFLD 的发生密切相关,本研究发现 TG 为颗粒蛋白前体的独立影响因素,血脂代谢紊乱可能是影响颗粒蛋白前体水平的主要因素之一。

脂肪肝以肝脏脂质的异位沉积为特征,其中沉积脂质最多的为 TG。给予小鼠腹腔注射颗粒蛋白前体后,肝脏组织中脂肪酸 β 氧化相关基因过氧化物酶增殖体激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR- α) 的表达下降,而脂肪合成相关基因如脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶 α (acetyl CoA carboxylase α , ACAC- α) 等表达升高,肝脏 TG 含量有升高趋势^[16]。在肝脏脂肪变性的发病机制中,肝脏胰岛素抵抗与外周及脂肪细胞胰岛素抵抗相比,作用更关键。小鼠被单独敲除骨骼肌胰岛素受体或联合敲除脂肪细胞胰岛素受体后,尽管出现胰岛素抵抗,但血糖水平是正常的^[17]。而当小鼠被敲除肝脏胰岛素受体后,不仅出现了空腹和餐后血糖升高,而且还出现了肝脏脂肪变性^[17]。而颗粒蛋白前体能够诱导小鼠肝脏胰岛素抵抗的发生^[16]。这在动物水平提供了颗粒蛋白前体可能参与 NAFLD 发生发展的分子生物学依据。

一些临床研究也发现血清颗粒蛋白前体水平与 NAFLD 的发生密切相关。研究发现 NAFLD 患者的血清颗粒蛋白前体水平明显升高,且与 TC、LDL-C 及肝脏纤维化程度呈正相关,是 NAFLD 患者肝细胞纤维化程度的独立预测因素^[15]。一项在代谢综合征人群进行的研究显示颗粒蛋白前体水平与 AST、ALT、乳酸脱氢酶 (LDH)、 γ 谷氨酰转肽酶 (γ GTP)、ALP 水平呈正相关,与代谢综合征患者的肝功能异常密切相关^[6]。而在 T2DM 人群中,颗粒

蛋白前体与NAFLD的关系尚无报道。我们首次在这一人群中进行研究,发现校正血糖、血脂、HOMA-IR等因素后,血清颗粒蛋白前体仍与T2DM NAFLD患病危险显著相关,是T2DM合并NAFLD的独立影响因素。除NAFLD之外的其他原因所致肝病患者的血清颗粒蛋白前体表达水平变化未见报道,提示颗粒蛋白前体可能作为评估NAFLD的重要血清学指标。当然,由于本研究主要对T2DM合并NAFLD和未合并NAFLD患者血清颗粒蛋白前体水平的变化及其临床意义进行探讨,因此本研究中对于单纯性脂肪肝患者的资料有欠缺。同时由于本研究是横断面研究且样本数有限,研究结果仍需大样本的随机临床对照试验进一步验证,其调控的确切机制也需要分子生物学实验的进一步研究。

综上所述,本研究发现T2DM合并NAFLD患者血清颗粒蛋白前体水平明显升高,BMI、HOMA-IR、TG分别作为独立危险因素影响血清颗粒蛋白前体水平。高水平的颗粒蛋白前体是T2DM合并NAFLD的独立影响因素,可能成为评估NAFLD的重要血清学指标。

[参考文献]

[1] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, AFENDY M, FANG Y, YOUNOSSI Y, MIR H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 524-530.

[2] LV W S, SUN R X, GAO Y Y, WEN J P, PAN R F, LI L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 3134-3142.

[3] FRUCI B, GIULIANO S, MAZZA A, MALAGUARNERA R, BELFIORE A. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 22933-22966.

[4] BHATT H B, SMITH R J. Fatty liver disease in diabetes mellitus[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2015, 4: 101-108.

[5] QU H, DENG H, HU Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance[J]. *Mediat Inflamm*, 2013, 2013: 360190.

[6] TANAKA Y, TAKAHASHI T, TAMORI Y. Circulating progranulin level is associated with visceral

fat and elevated liver enzymes: significance of serum progranulin as a useful marker for liver dysfunction [J]. *Endocr J*, 2014, 61: 1191-1196.

[7] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18: 163-166.

[8] BUGIANESI E, GASTALDELLI A, VANNI E, GAMBINO R, CASSADER M, BALDI S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms[J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 634-642.

[9] SHIN J Y, KIM S K, LEE M Y, KIM H S, YE B I, SHIN Y G, et al. Serum sex hormone. Binding globulin levels are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2011, 94: 156-162.

[10] 花晓敏,仲英洁,黄洪,王维敏,陈炜,孙燕军,等. 性激素结合球蛋白可能是2型糖尿病患者非酒精性脂肪性肝病的一个新标记物[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5: 555-559.

[11] ONG C H, BATEMAN A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell derived growth factor, acrogranin) in proliferation and tumorigenesis [J]. *Histol Histopathol*, 2003, 18: 1275-1288.

[12] HE Z, BATEMAN A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81: 600-612.

[13] MATSUBARA T, MITA A, MINAMI K, HOSOOKA T, KITAZAWA S, TAKAHASHI K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue[J]. *Cell Metab*, 2012, 15: 38-50.

[14] YOUNG B S, BANG S I, KLÖTING N, PARK J W, LEE N, OH J E, et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2009, 58: 627-636.

[15] YILMAZ Y, EREN F, YONAL O, POLAT Z, BACHA M, KURT R, et al. Serum progranulin as an independent marker of liver fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dis Markers*, 2011, 31: 205-210.

[16] LIU J L, LI H X, ZHOU B, XU L, KANG X M, YANG W, et al. PGRN induces impaired insulin sensitivity and defective autophagy in hepatic insulin resistance[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29: 528-541.

[17] BIDDINGER S B, KAHN C R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 123-158.