

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.035

妊娠期糖尿病患者血清 NRG4、FGF-23、PGRN 水平及其临床意义 *

左 帆 张旭祥[△] 吴 斌 蒋世钊 念 馨 关雅心 赵 娟

(昆明医科大学第一附属医院内分泌科 云南 昆明 650032)

摘要 目的:探讨妊娠期糖尿病患者血清神经调节蛋白 4(NRG4)、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)、前颗粒体蛋白(PGRN)水平及其临床意义。**方法:**选择 2018 年 4 月至 2019 年 11 月我院诊治的 90 例妊娠期糖尿病患者作为糖尿病组,选择同期在我院进行健康体检的 90 名健康孕妇作为对照组。检测两组血清 NRG4、FGF-23、PGRN 水平,血脂指标 [高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)]水平,肝功能指标[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)]水平,血糖和胰岛素指标[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)]水平,并计算抗胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感性指数(ISI)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)。分析各临床指标间的关系。**结果:**与对照组相比,糖尿病组体质量指数(BMI)、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、NRG4、FGF-23、PGRN 明显升高($P<0.05$),ISI 和 HOMA- β 明显下降($P<0.05$)。血清 NRG4、FGF-23、PGRN 与 ISI 和 HOMA- β 均呈负相关($P<0.05$),与 BMI、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$)。TG 与 NRG4 表达联系密切($\beta=0.007, P<0.05$),ISI 和 HOMA-IR 与 FGF-23 表达联系密切($\beta=-6.674, 0.048, P<0.05$),FPG 和 TC 与 PGRN 表达联系密切($\beta=22.308, 0.507, P<0.05$)。**结论:**妊娠期糖尿病患者血清 NRG4、FGF-23、PGRN 水平异常升高,并参与妊娠期糖尿病患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,检测其水平有助于评估妊娠期糖尿病的糖脂代谢异常情况。

关键词:妊娠期糖尿病;神经调节蛋白 4;成纤维细胞生长因子-23;前颗粒体蛋白;糖脂代谢;胰岛素抵抗

中图分类号:R714.256 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3961-04

Expression and Clinical Significance of Serum NRG4, FGF-23 and PGRN Levels in Patients with Gestational Diabetes Mellitus*

ZUO Fan, ZHANG Xu-xiang[△], WU Bin, JIANG Shi-zhao, NIAN Xin, GUAN Ya-xin, ZHAO Juan

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of serum neuregulin 4 (NRG4), fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and progranulin (PGRN) levels in patients with gestational diabetes mellitus. **Methods:** 90 patients with gestational diabetes who were diagnosed and treated in our hospital from April 2018 to November 2019 were selected as the diabetes group, and 90 healthy pregnant women who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum NRG4, FGF-23, PGRN levels, blood lipid index [high-density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL)] levels, liver function index [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)] level, blood sugar and insulin index [fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS)] levels of two groups were detected, the insulin resistance index (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI) and islet insulin function index (HOMA- β) were also calculated. The relationship between clinical indexes were analyzed. **Results:** Compared with the control group, body mass index (BMI), TG, TC, FPG, FINS, HOMA-IR, NRG4, FGF-23 and PGRN levels in the diabetes group were significantly increased ($P<0.05$), and ISI and HOMA- β were significantly decreased ($P<0.05$). Serum NRG4, FGF-23, PGRN were negatively correlated with ISI and HOMA- β ($P<0.05$), and were positively correlated with BMI, TG, TC, FPG, FINS and HOMA-IR ($P<0.05$). TG was closely correlated with NRG4 expression ($\beta=0.007, P<0.05$), ISI and HOMA-IR were closely correlated with FGF-23 expression ($\beta=-6.674, 0.048; P<0.05$), and FPG and TC were closely correlated with PGRN expression ($\beta=22.308, 0.507; P<0.05$). **Conclusion:** Serum NRG4, FGF-23 and PGRN levels in patients with gestational diabetes mellitus are abnormally elevated, and they are involved in glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus, the detection of them is helpful to evaluate the abnormal glucose and lipid metabolism in gestational diabetes mellitus.

Key words: Gestational diabetes; Neuregulin 4; Fibroblast growth factor-23; Progranulin; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance

Chinese Library Classification(CLC): R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3961-04

* 基金项目:云南省卫生科技计划项目(2017NS050)

作者简介:左帆(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:骨质疏松与代谢性骨病,E-mail: zuofan15887819587@163.com

[△] 通讯作者:张旭祥(1972-),男,本科,副主任医师,研究方向:骨质疏松与代谢性骨病,E-mail: zxx13888665313@163.com

(收稿日期:2020-04-23 接受日期:2020-05-18)

前言

妊娠期糖尿病是妊娠期妇女较为常见的疾病之一,易引起胎儿呼吸窘迫或巨大儿、胎儿畸形和自然流产等不良结局,严重时会导致母子死亡^[1,2]。我国妊娠期糖尿病的发病率在约为16.7%^[3]。已有研究报道显示糖脂代谢异常和胰岛素抵抗是妊娠期糖尿病发生的主要危险因素,与不良妊娠结局的发生密切相关^[4]。神经调节蛋白4(NRG4)属于表皮生长因子家族成员,主要分布于脂肪细胞,与糖脂代谢相关疾病和心血管疾病的发生密切相关^[5]。成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)是一种磷调节激素,主要由骨细胞和成骨细胞分泌产生,在糖尿病肾病患者中表达上调,参与调节糖脂代谢和胰岛素敏感性^[6]。前颗粒体蛋白(PGRN)是一种炎症相关蛋白,主要由脂肪细胞分泌产生,在心脏、肝脏和肺等组织中均有分布^[7]。已有研究报道显示PGRN促进2型糖尿病患者胰岛素抵抗的发生,并且与糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变的发生密切相关^[8,9]。目前对于妊娠期糖尿病患者糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关因素仍然缺乏了解,鉴于此本研究通过检测妊娠期糖尿病患者血清NRG4、FGF-23、PGRN水平并探讨其临床意义,以期对妊娠期糖尿病的诊断和治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年4月至2019年11月在我院确诊为妊娠期糖尿病的90例患者作为糖尿病组,纳入标准:(1)入院后均行75g口服葡萄糖耐量试验;(2)符合世界卫生组织制定的妊娠期糖尿病诊断标准^[10];(3)临床资料完整;(4)孕周24~32周。排除标准:(1)肝肾功能严重损伤者;(2)多胎妊娠;(3)合并肿瘤患者;(4)存在糖尿病家族史。同时选择同期在我院进行健康体检的90名健康孕妇作为对照组。

1.2 观察指标

所有研究对象入院后24h内采集5mL空腹静脉血,注入试管后待自然凝固后以2000 r/min离心15 min,离心半径8 cm,收集血清冻存于-80℃冰箱中。(1)血脂和肝功能指标:采用全自动生化分析仪(德国黑尔曼科技有限公司,型号:AU7900)对甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平进行检测。(2)血糖、胰岛素指标和NRG4、FGF-23、PGRN:采用血糖检测仪(美国罗氏诊断科技有限公司)对空腹血糖(FPG)水平进行检测。采用酶联免疫吸附法检测空腹胰岛素(FINS)、NRG4、FGF-23、PGRN水平,FINS检测试剂盒、NRG4检测试剂盒、FGF-23检测试剂盒、PGRN检测试剂盒均购自美国Abcam科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明进行。(3)分别根据公式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[11] $=FINS \times FPG / 22.5$ 、胰岛素敏感性指数(ISI)^[12] $=1 / [\log(FPG) + \log(FINS)]$ 和胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)^[13] $=20 \times FINS / (FPG - 3.5)$ 计算HOMA-IR、ISI和HOMA-β。

1.3 统计学分析

采用SPSS23.0统计学软件进行统计分析,计数资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验。NRG4、FGF-23、PGRN与其他指标的关系予以多元线性逐步回归分析和Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的各项临床指标比较

对照组和糖尿病组的孕周、年龄、AST、ALT、HDL和LDL比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病组的BMI、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、NRG4、FGF-23、PGRN均明显高于对照组,而ISI和HOMA-β均明显低于对照组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组的各项临床指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of clinical indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Clinical indexes	Control group(n=90)	Diabetes group(n=90)	t	P
Gestational week(weeks)	28.44± 2.96	28.17± 2.08	0.708	0.480
Age(years)	29.79± 3.38	28.96± 3.94	1.517	0.131
BMI(kg/m ²)	20.06± 3.35	22.49± 2.06	5.862	0.000
AST(U/L)	25.76± 3.61	26.31± 4.59	0.894	0.373
ALT(U/L)	27.81± 5.46	28.64± 5.22	1.042	0.299
HDL(mmol/L)	1.39± 0.42	1.35± 0.45	0.616	0.538
LDL(mmol/L)	3.01± 0.72	3.12± 0.83	0.950	0.344
TG(mmol/L)	1.38± 0.53	3.36± 0.91	17.837	0.000
TC(mmol/L)	3.08± 0.89	5.79± 1.26	16.666	0.000
FPG(mmol/L)	5.28± 0.92	10.97± 2.73	18.738	0.000
FINS(mU/L)	10.73± 4.81	28.09± 11.85	12.878	0.000
HOMA-IR	2.52± 0.79	13.70± 5.73	18.337	0.000
ISI	0.57± 0.13	0.40± 0.09	10.200	0.000
HOMA-β	120.56± 45.18	75.21± 30.18	7.918	0.000
NRG4(ng/mL)	5.79± 0.83	11.39± 2.08	23.723	0.000
FGF-23(ng/L)	11.47± 2.04	15.68± 2.37	12.772	0.000
PGRN(ng/mL)	13.32± 5.71	33.49± 8.85	18.168	0.000

2.2 血清 NRG4、FGF-23、PGRN 与其它指标的相关性分析

血清 NRG4、FGF-23、PGRN 与 BMI、TG、TC、FPG、FINS、

HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$),而与 ISI 和 HOMA- β 均呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清 NRG4、FGF-23、PGRN 与其它指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of serum nrg4, FGF-23, PGRN and other indexes

Indexes		BMI	TG	TC	FPG	FINS	HOMA-IR	ISI	HOMA- β
NRG4	r	0.439	0.533	0.557	0.525	0.542	0.613	-0.407	-0.428
	P	0.008	0.001	0.000	0.004	0.001	0.000	0.012	0.009
FGF-23	r	0.443	0.559	0.464	0.453	0.429	0.468	-0.497	-0.468
	P	0.007	0.001	0.008	0.009	0.009	0.006	0.001	0.002
PGRN	r	0.402	0.619	0.513	0.480	0.454	0.503	-0.477	-0.508
	P	0.008	0.000	0.001	0.005	0.008	0.001	0.007	0.003

2.3 多元线性回归分析

分别以血清 NRG4、FGF-23、PGRN 为因变量,其它因素为自变量行多元逐步回归分析,结果显示 TG 与 NRG4 表达联系

密切($P<0.05$),ISI 和 HOMA-IR 与 FGF-23 表达联系密切($P<0.05$),FPG 和 TC 与 PGRN 表达联系密切($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis

Dependent variable	independent variable	β	SE	β'	t	P	95%CI
NRG4	TG	0.007	0.005	0.235	2.174	0.032	0.000~0.011
	ISI	-6.674	2.209	-0.552	-3.018	0.005	-11.284~-2.309
FGF-23	HOMA-IR	0.048	0.029	0.198	2.096	0.036	0.001~0.062
	FPG	22.308	4.346	0.518	6.582	0.000	18.076~35.019
PGRN	TC	0.507	0.098	0.494	5.398	0.000	0.286~0.661

3 讨论

目前的研究报道显示糖脂代谢、胰岛素抵抗、免疫系统紊乱和炎症反应均与妊娠期糖尿病的发病相关^[14,15],已有研究报道显示妊娠期糖尿病患者存在明显的糖脂代谢异常,且糖代谢异常的妊娠期妇女明显具有更高的动脉粥样硬化风险^[16,17],探究妊娠期糖尿病患者糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的相关因素有助于妊娠期糖尿病患者营养治疗方案的制定,对于预防妊娠期糖尿病患者围生期不良结局的发生具有重要的临床意义。

本研究发现妊娠期糖尿病患者的 BMI、TG 和 TC 异常升高,与 Cao 等人^[18]的研究报道一致。分析其原因可能是由于妊娠期糖尿病患者脂质代谢异常,患者的血糖浓度较高,机体通过糖异生作用将多余的糖类转化成脂质,引起 TG 和 TC 两种脂质分子水平异常升高。脂质分子过量积累形成脂肪,导致患者的 BMI 异常升高^[19,20]。同时,本研究发现妊娠期糖尿病患者的 HOMA-IR 升高,而 ISI 和 HOMA- β 下降,实验结果表明新诊断妊娠期糖尿病患者存在一定程度的胰岛素抵抗,并且胰岛 B 细胞功能发生障碍,这与 Taylor 等人^[21]和 Naser 等人^[22]的研究报道一致,分析其原因可能是由于胰岛 B 细胞是分泌胰岛素的主要细胞,胰岛 B 细胞功能障碍一方面会引起胰岛素的分泌减少,另一方面会引起合成的胰岛素敏感性下降,最终导致患者出现胰岛素抵抗^[23]。

本研究发现妊娠期糖尿病患者血清 NRG4 与 TG 联系密切,分析其原因可能是由于 NRG4 参与脂肪组织的血管微环境调节。Nugroho 等人^[24]的研究显示 NRG4 是一种血管生成因子,参与脂肪组织血管系统的维持。脂肪细胞是合成 TG 的主要场所,妊娠期糖尿病患者血清 NRG4 升高能够诱导脂肪组织部位的血管形成,血管可以为脂肪组织细胞提供氧气和糖类物质。脂肪细胞通过糖异生作用可将糖类转化为 TG 并储存于细胞中,部分 TG 释放入血而导致患者 TG 水平升高^[25]。本研究发现 ISI 和 HOMA-IR 与 FGF-23 表达密切相关,分析其原因可能是由于 FGF-23 参与磷代谢,妊娠期糖尿病患者 FGF-23 表达异常引起机体内的磷代谢调节紊乱,蛋白质的磷酸化修饰是细胞生命活动的基础之一,磷代谢紊乱会造成蛋白质磷酸化水平异常,引起疾病发生^[26]。Posner 等人^[27]的研究显示胰岛素的磷酸化修饰对于胰岛素的正确折叠和葡萄糖结合极为重要。因此 FGF-23 表达异常所引起的磷代谢异常可能会对胰岛素的催化活性和葡萄糖结合功能造成抑制作用,胰岛素的催化亚基无法正确折叠或者是胰岛素无法有效与葡萄糖分子结合均会导致胰岛素的敏感性下降,进而导致胰岛素抵抗的发生^[28]。本研究还发现妊娠期糖尿病患者 FPG 和 TC 与 PGRN 表达密切相关,分析其原因可能是由于 PGRN 参与线粒体稳态调节。Zhou 等人^[29]的研究发现 PGRN 参与调节线粒体稳态,在糖尿病肾病足细胞损伤中起到一定调节作用。线粒体是糖脂代谢的重要细

胞器, 线粒体产生的三磷酸腺苷参与调节糖脂代谢和糖脂运输。妊娠期糖尿病患者 PGRN 异常会导致线粒体功能紊乱并产生过量的三磷酸腺苷, 使得脂质合成代谢途径激活而促进 TC 的合成。同时, PGRN 异常引起的三磷酸腺苷异常会抑制葡萄糖转运蛋白的活性, 减少细胞对葡萄糖的吸收, 使得患者 FPG 水平升高^[30]。

综上所述, 妊娠期糖尿病患者血清 NRG4、FGF-23、PGRN 水平异常升高, 并且参与调节糖脂代谢和胰岛素抵抗, 临床可通过检测其水平评估妊娠期糖尿病患者的糖脂代谢异常情况, 以便及时予以对症治疗。

参考文献(References)

- [1] 李玉琴. 妊娠期糖尿病的规范化治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(7): 124-126
- [2] Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9): 899-909
- [3] 娜仁其木格, 李冬梅, 米林香, 等. 中国妊娠期糖尿病患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 280-285
- [4] 杨兴爽, 周连香. 妊娠期糖尿病影响因素分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(5): 92-96
- [5] Chen Z, Wang GX, Ma SL, et al. Nrg4 promotes fuel oxidation and a healthy adipokine profile to ameliorate diet-induced metabolic disorders[J]. Mol Metab, 2017, 6(8): 863-872
- [6] Lang F, Leibrock C, Pandya AA, et al. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23 [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(6): 1742-1748
- [7] Pogonowska M, Poniatowski ŁA, Wawrzyniak A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the modulation of anti-inflammatory response in asthma[J]. Cent Eur J Immunol, 2019, 44(1): 97-101
- [8] Miraghajani M, Zaghian N, Dehkohneh A, et al. Probiotic Soy Milk Consumption and Renal Function Among Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy: a Randomized Controlled Clinical Trial [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2019, 11(1): 124-132
- [9] Zhou D, Zhou M, Wang Z, et al. Progranulin alleviates podocyte injury via regulating CAMKK/AMPK-mediated autophagy under diabetic conditions[J]. J Mol Med (Berl), 2019, 97(11): 1507-1520
- [10] Voormolen DN, Abell SK, James R, et al. Diagnostic Criteria and Treatment for Gestational Diabetes Mellitus [J]. Semin Reprod Med, 2016, 34(2): 102-109
- [11] Cai R, Wu M, Lin M, et al. Pretransplant Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Fasting Plasma Glucose Predict New-Onset Diabetes After Renal Transplant in Chinese Patients[J]. Transplant Proc, 2019, 51(3): 768-773
- [12] Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects [J]. Gac Med Mex, 2017, 153(2): 152-158
- [13] Fu J, Liu J, Xu Y, et al. Comparison of therapeutic effects of acarbose and metformin under different β -cell function status in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2019, 66(5): 443-450
- [14] Sexton H, Heal C, Banks J, et al. Impact of new diagnostic criteria for gestational diabetes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(3): 425-431
- [15] 王玮, 黄兴全, 姜兰叶, 等. 脂肪代谢水平变化与妊娠期糖尿病发病的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(5): 460-463
- [16] 闫学平, 胡敬, 郝秀丽, 等. 妊娠糖尿病患者血清 HbA1c 与 CRP 水平的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(9): 1701-1704
- [17] 叶华莹, 李华萍. 妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2019, 39(7): 768-773
- [18] Cao W, Wang X, Chen T, et al. Maternal lipids, BMI and IL-17/IL-35 imbalance in concurrent gestational diabetes mellitus and preeclampsia[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1): 427-435
- [19] Prados M, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, et al. Previous Gestational Diabetes Increases Atherogenic Dyslipidemia in Subsequent Pregnancy and Postpartum[J]. Lipids, 2018, 53(4): 387-392
- [20] Contreras-Duarte S, Carvajal L, Fuenzalida B, et al. Maternal Dyslipidaemia in Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Impact on Foetoplacental Vascular Function and Lipoproteins in the Neonatal Circulation[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(1): 52-71
- [21] Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Nutrients, 2017, 9(5): 461
- [22] Naser W, Adam I, Rayis DA, et al. Serum magnesium and high-sensitivity C-reactive protein as a predictor for gestational diabetes mellitus in Sudanese pregnant women [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 301
- [23] Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, et al. β -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity[J]. Diabetes, 2019, 68(6): 1121-1129
- [24] Nugroho DB, Ikeda K, Kajimoto K, et al. Activation of neuregulin-4 in adipocytes improves metabolic health by enhancing adipose tissue angiogenesis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504 (2): 427-433
- [25] Qiu S, Vazquez JT, Boulger E, et al. Hepatic estrogen receptor α is critical for regulation of gluconeogenesis and lipid metabolism in males[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1661
- [26] Kamr AM, Dembek KA, Hildreth BE 3rd, et al. The FGF-23/klotho axis and its relationship with phosphorus, calcium, vitamin D, PTH, aldosterone, severity of disease, and outcome in hospitalised foals [J]. Equine Vet J, 2018, 50(6): 739-746
- [27] Posner BI. Insulin Signalling: The Inside Story [J]. Can J Diabetes, 2017, 41(1): 108-113
- [28] Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment[J]. Endocr Rev, 2018, 39(3): 274-291
- [29] Zhou D, Zhou M, Wang Z, et al. PGRN acts as a novel regulator of mitochondrial homeostasis by facilitating mitophagy and mitochondrial biogenesis to prevent podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 524
- [30] Götzl JK, Brendel M, Werner G, et al. Opposite microglial activation stages upon loss of PGRN or TREM2 result in reduced cerebral glucose metabolism[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(6): 9711