

糖尿病性视网膜病变与脂联素的研究进展

韩丽媛¹, 俞梅¹, 华启航¹, 戚万付², 张莉娜^{1*}

(1. 宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市卫生监督所, 浙江 宁波 315000)

摘要: 糖尿病性视网膜病变是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是造成糖尿病患者失明的主要原因, 其发生机制尚不完全清楚. 从目前已发现脂肪细胞因子参与了糖尿病性视网膜病变的新生血管形成及细胞增殖等一系列病理改变特性出发, 对脂联素在糖尿病性视网膜病变的发生发展中的重要作用进行了综述.

关键词: 脂联素; 糖尿病; 视网膜病变

中图分类号: Q513

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2014) 02-0113-04

糖尿病是目前世界上严重威胁人类健康的慢性疾病, 由其引起的慢性并发症严重影响了患者的生命质量, 也是造成患者致死和致残的主要因素^[1]. 作为糖尿病最为常见及最严重的微血管并发症之一, 糖尿病性视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是西方发达国家大多数糖尿病患者失明的主要原因. 新英格兰医学杂志发表的权威研究显示, 我国糖尿病患者 9240 万, 居全球第一位^[2], 而我国糖尿病人群中, DR 患病率为 37%; 10~19 年后, DR 患病率增加到 54%^[3]. 且随着我国糖尿病发病率的增加和人均寿命的延长, DR 的患病率也会不断增加, 提示未来 DR 将是视力丧失和视功能损害的主要原因.

糖尿病微血管病变的致病原因复杂, 有多种因素参与其中, 如血糖、血压及病程等. 然而, 许多研究表明, 有些患者即使病情比较稳定, 也不能完全防止 DR 的发生, 而另外一些患者虽然长时间处于高血糖状态, 但是也没有并发 DR 病变; 有些患者在刚得糖尿病时即并发 DR 病变, 而有些患者在得糖尿病很多年之后也不并发 DR 病变, 提示遗传因素可能在 DR 的发生及发展过程中发挥了至关重要的作用. 目前已发现脂肪细胞因子在 DR 的新生血管形成及细胞增殖等方面发挥了重要作用,

脂联素作为脂肪细胞因子也参与了 DR 的发展^[4]. 但是, 关于脂联素与 DR 关系的研究比较少且存在争议.

1 脂联素

1.1 脂联素简介

脂联素是人类血清中含量丰富的内源性生物活性多肽或蛋白质, 主要由脂肪细胞分泌, 占血清蛋白质总的 0.01% 左右^[5], 正常人体中的含量约 2~25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[6], 其分子结构与胶原 VIII、补体因子 C1q、X 相似^[7]. 脂联素在外周血清中多是三聚体、六聚体或更大的多聚体形式. 全长 17 kb 的编码人脂联素的基因包含 2 个内含子与 3 个外显子, 位于染色体 3q27 上, 其 5' 端缺少 TATA 盒结构, 但包含假定的启动子单元. 全基因扫描结果显示, 染色体 3q27 是 T2DM 和代谢综合征的易感区域^[8-9], 而且此区域也存在脂联素基因. 脂联素可能促进机体选择性能量利用, 参与了慢性炎症反应等的调节活动, 与 T2DM、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病微血管病变及 X 综合征都有一定的相关性^[10-11].

1.2 脂联素的功能

脂联素的功能尚未完全证实, 作为一种胰岛

收稿日期: 2013-07-22.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省自然科学基金(LQ13H260002); 宁波大学人才工程项目(ZX2012000046).

第一作者: 韩丽媛(1984-), 女, 山东潍坊人, 讲师, 主要研究方向: 糖尿病. E-mail: hanliyuan@nbu.edu.cn

*通信作者: 张莉娜(1963-), 女, 甘肃兰州人, 副教授, 主要研究方向: 慢性流行病学. E-mail: zhanglina@nbu.edu.cn

素增敏激素,能够调节机体糖、脂代谢,是促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收的重要因子,且明显加强胰岛素的糖异生作用,抑制肝脏糖生成,进而降低血糖浓度.其抗动脉粥样硬化的作用:低水平脂联素可减少胆固醇酰基转移酶-1(ACAT-1)蛋白的表达,降低其活性,而 ACAT-1 在促进动脉粥样硬化病变中起着重要作用^[12];抗炎作用:对成熟巨噬细胞的功能抑制在炎症早期发挥重要作用,脂联素在炎症反应的晚期发挥降压作用,通过抑制巨噬细胞前体细胞的生长调节炎症反应,可能抑制炎症的慢性持续.

2 脂联素与 T2DM

作为一种脂肪细胞分泌的新型特异性蛋白质,脂联素与 T2DM 的发生及发展密切相关.其基因多态性部分调控着脂联素的表达,进而影响其血清脂联素水平及 T2DM 的发生及发展. Takashi 设想的“脂联素假说”(adiponectin hypothesis),推测其可能机制如图 1 所示.

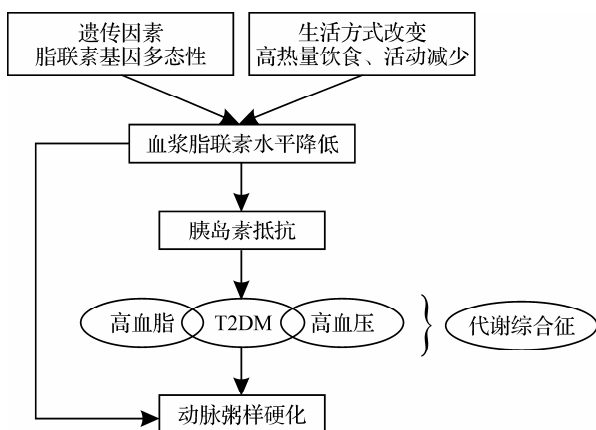


图 1 低脂联素血症致胰岛素抵抗、代谢综合征、动脉粥样硬化的机制

3 脂联素与 DR

3.1 脂联素基因多态与 DR

有关多态脂联素基因与 DR 关系的研究较少,尚无统一的定论. Rudofsky 等^[13]对 696 例糖尿病患者的研究发现,脂联素 SNP94 与 DR 的易感性不存在显著性相关. Yoshioka 等^[14]通过调查日本人群,研究分析 SNP+276 多态性与 DR 病变的相关关系,结果未发现脂联素基因 SNP+276 多态性位点与日本人中 DR 病变的发生明显相关. 蒋海彬等^[15]通过

对 T2DM 患者、有、无增殖型 DR 患者检测脂联素基因启动子-11377C>G 多态性,结果显示福建地区 T2DM 患者脂联素基因启动子区-11377C>G 多态性与 DR 无明显相关. 柏丽娜等^[16]对 DR 组与无 DR 组进行对比后研究发现,在重庆地区汉族人群中 SNP+276 等位基因和基因型分布频率间无显著性相关,而降低的血浆脂联素水平可能在 DR 病变的发生及发展中发挥重要的作用. 通过检测青岛地区 21 例增殖型 DR 患者、28 例非增殖型 DR 患者、27 例 T2DM 患者和 35 例对照健康者,段文若等^[17]未发现青岛地区汉族人群 SNP+45T>G 多态性与 DR 存在明显差异.

3.2 血清脂联素与 DR 的关系

目前国内外关于血清脂联素水平与 DR 关系的研究,仍未有明确结论. Yilmaz 等^[4]研究发现增殖性 DR 与非增殖性 DR 患者的脂联素水平均明显低于视网膜病变的 T2DM 患者;国内郭建军、周贤会的研究结论也一致,即正常对照组的血清脂联素水平高于 T2DM 患者,血清脂联素水平随着 DR 病变的发展会进一步降低,认为脂联素降低可作为 DR 损害程度的重要指标^[18]. 张媛等^[19]研究单纯糖尿病、非增殖性 DR 和增殖性 DR 三组患者,分析三组患者高分子量脂联素、血清总脂联素以及两者比值的水平,在调整影响因素后,发现随着糖尿病和 DR 的发展,血清高分子量脂联素和总脂联素均呈现先降低后升高的变化趋势. 两者水平在非增殖性 DR 病变阶段都较低,表明低脂联素水平可能参与非增殖性 DR 病变的发生,血清总脂联素对非增殖性 DR 和单纯糖尿病病变的预测有一定的意义. 段文若等^[17]研究也发现 T2DM 患者血清脂联素水平有所降低,提示在 DR 的发病机制中血清脂联素水平发挥重要作用,并与 DR 的严重程度相关.

但是一些研究结果显示 DR 患者血清脂联素水平更高,如 Zietz 等^[20]的研究报告显示血浆脂联素水平的升高与 DR 病变存在相关. Kato 等^[21]研究也显示高分子量脂联素水平和总脂联素水平与 DR 的严重程度成显著正相关,在控制其他因素影响后,高分子量脂联素和血清总脂联素均是影响 DR 的独立因素. 而 Hotta 等^[22]却指出血清脂联素水平在 DR 病变与非 DR 病变患者之间无明显差异. DR 病变与血清脂联素的相关性还有待进一步深入探讨.

3.3 脂联素参与 DR 的可能机制

脂联素通过调节内皮细胞黏附分子的功能,抑制 DR 的发生。Ouchi 等^[23]研究报道,脂联素以剂量依赖性方式降低 TNF- α 诱导的黏附分子在人动脉血管内皮细胞的表达,并抑制髓单核细胞的增殖,同时降低吞噬细胞活性,阻碍巨噬细胞中 TNF- α 等炎性因子的产生,结果增强抗炎症和抗动脉粥样硬化的作用。

3.3.1 抑制细胞因子作用

脂联素通过抑制细胞因子的作用,使视网膜病理性新生血管减少,较少视网膜内周细胞因缺氧导致退行性变,避免 DR 发生及发展。Yu 等^[24]体外研究指出,特异性的脂联素较好地结合血小板源性生长因子(PDGF-BB)与 FGF,对平滑肌细胞的增殖与迁移有极大抑制效应。而各因子可能有各自不同的结合位点,并不争相与脂联素的结合,机理可能是脂联素与生长因子特异性的结合,阻碍它们与各自膜受体结合,抑制所诱导的细胞增殖。

3.3.2 激活内皮细胞中的一氧化氮合酶

高血糖状态下糖尿病患者内皮细胞源性血管生成活性物质减弱,导致微血管异常调节和损伤,进而引起 DR 进展。脂联素能够激活内皮细胞中的一氧化氮合酶,增加一氧化氮生成。而一氧化氮是影响微循环血流的重要因子,调节微血管的通透性,抑制血小板凝集;低浓度的一氧化氮调节血压,扩张血管,抑制平滑肌细胞增殖的作用减弱,降低其对 DR 并发症的作用,从而抑制 DR 的进展。Ouchi 等^[23]研究发现,球状脂联素可激活内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)生成一氧化氮,蛋白质印迹技术与聚合酶链式反应提示球状脂联素上调 eNOS 基因,促进 eNOS 的表达。

3.3.3 抑制炎症反应

Kobashi 等^[25]证实脂联素可通过激活 cAMP-蛋白激酶 A 通路削弱 NF- κ B 的活性,而 NF- κ B 在诱发视网膜新生血管生成的过程中起着重要作用,可以降低其诱导的黏附分子 VCAM-1、ICAM-1、E2 选择素等炎性因子的转录及表达,从而减轻机体局部炎症反应,抑制 DR 的发生。

参考文献:

[1] 杨昭,张茂镭,田荣,等.昆明市老年居民糖尿病流行现状及相关危险因素分析[J].实用预防医学,2009(4):

1069-1071.

- [2] Yang Wenying, Lu Juming, Weng Jianping, et al., Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. The New England Journal of Medicine, 2010, 362 (12):1090-1101.
- [3] Xie X W, Xu L, Jonas J B, et al. Prevalence of diabetic retinopathy among subjects with known diabetes in China: the Beijing eye study[J]. Eur J Ophthalmol, 2009, 19(1): 91-99.
- [4] Yilmaz M I, Sonmez A, Acikel C, et al. Adiponectin may play a part in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(1):135-140.
- [5] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(3):560-564.
- [6] Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, et al. The genetics of adiponectin[J]. Curr Diab Rep, 2003, 3(2):151-158.
- [7] Trayhurn P, Beattie J H. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ[J]. Proc Nutr Soc, 2001, 60(3):329-339.
- [8] Vionnet N, Hani E H, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(6): 1470-1480.
- [9] Kissebah A H, Sonnenberg G E, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(26):14478-14483.
- [10] 邹晓玲,罗湘杭.脂联素研究进展[J].实用预防医学,2010(11):2338-2341.
- [11] 邵挥戈,黄干.2型糖尿病患者血清内脂素、脂联素和瘦素水平的变化[J].实用预防医学,2010(2):220-222.
- [12] Furukawa K, Hori M, Ouchi N, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A: Cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(3): 831-836.
- [13] Rudofsky G J, Schlimme M, Schlotterer A, et al. No association of the 94T/G polymorphism in the adiponectin gene with diabetic complications[J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7(4):455-459.
- [14] Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, et al. Adiponectin gene polymorphism (G276T) and diabetic retinopathy in Japanese patients with Type 2 diabetes[J]. Diabet Med,

- 2004, 21(10):1158-1159.
- [15] 蒋海彬, 施亚雄, 林家煜, 等. 2 型糖尿病患者脂联素与视网膜病变的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2010(11):9-11.
- [16] 柏丽娜, 张学东. 脂联素基因 SNP+276 多态性与糖尿病性视网膜病变的关系[J]. 眼视光学杂志, 2008(4): 259-261, 265.
- [17] 段文若, 赵涛, 丁元美, 等. 脂联素水平及脂联素基因多态性与糖尿病视网膜病变的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2008(12):715-717, 720.
- [18] 周贤会, 郭开军. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清脂联素水平的研究[J]. 检验医学与临床, 2007(10):938-940.
- [19] 张媛. 血清脂联素水平与 2 型糖尿病性视网膜病变的关系研究[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [20] Zietz B, Buechler C, Kobuch K, et al. Serum levels of adiponectin are associated with diabetic retinopathy and with adiponectin gene mutations in Caucasian patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116(9):532-536.
- [21] Kato K, Osawa H, Ochi M, et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(3):442-449.
- [22] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(6):1595-1599.
- [23] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(11):1296-1301.
- [24] Wang Y, Lam K S, Xu J Y, et al. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(18):18341-18347.
- [25] Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8[J]. *Circ Res*, 2005, 97(12):1245-1252.

Research Progress of Adiponectin and Diabetic Retinopathy

HAN Li-yuan¹, YU Mei¹, HUA Qi-hang¹, QI Wan-fu², ZHANG Li-na^{1*}

(1.The Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2.Health Supervision of Ningbo, Ningbo 315000, China)

Abstract: Diabetic retinopathy is one of the most common microvascular complications of diabetes, and is the main cause of blindness. The mechanism has not been fully investigated. Currently, fat cells have been found for involving in the formation of new blood vessels of diabetic retinopathy and cell proliferation, as well as a series of pathological changes. This paper conducts the research on the important role played by adiponectin in development of diabetic retinopathy.

Key words: adiponectin; diabetes; retinopathy

(责任编辑 章踐立)