

脂联素及其基因多态性与糖尿病并发症之间的相关性研究

焦怡锋, 巴应贵*

青海大学附属医院肾病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月7日; 发布日期: 2023年6月14日

摘要

脂联素(adiponectin)由脂肪细胞分泌, 在糖脂代谢、能量代谢、以及心血管系统的生理调节和病理生理中都起着一定作用, 与糖尿病、高血压和代谢综合征等疾病密切相关。脂联素在不同种族、年龄、性别的群体中的表达有差异。脂联素具有保护心血管的作用, 可预示糖尿病大血管严重程度。本文就脂联素的受体、单核苷酸多态性, 脂联素与糖尿病各种并发症的相关性进行了综述。

关键词

脂联素, 糖尿病, 单核苷酸多态性(SNPs), 并发症

Study on the Correlation between Adiponectin and Its Gene Polymorphism and Diabetic Complications

Yifeng Jiao, Yingui Ba*

Nephrology Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 7th, 2023; published: Jun. 14th, 2023

Abstract

Adiponectin is secreted by adipocytes and plays a role in glycolipid metabolism, energy metabolism, physiological regulation and pathophysiology of the cardiovascular system. It is closely related to diabetes, hypertension and metabolic syndrome. The expression of adiponectin in differ-

*通讯作者。

ent ethnic, age and gender groups is different. Adiponectin has a cardiovascular protection effect, which can predict the severity of large vessels in diabetes. This article reviews the receptor of adiponectin, single nucleotide polymorphism, and the correlation between adiponectin and various complications of diabetes.

Keywords

Adiponectin, Diabetes, SNPs, Complication

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是发病率位居世界前列的慢性非传染病之一,由于社会经济、人口结构、以及生活方式等各种社会因素的改变,DM 患病率及致残率随之逐年增加,疾病负担日益加重,严重影响人类的生活质量[1]。2021 年国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF)数据表明:2021 年全球 20~79 岁糖尿病患者总数达 5.366 亿,预计到 2030 年及 2045 年将增加至 6.428 亿及 7.837 亿。而中国大陆 20~79 岁糖尿病患者总数达 1.409 亿,预计到 2030 年将增加至 1.641 亿(<https://diabetesatlas.org/en/>)。DM 主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病及妊娠期糖尿病 4 种类型。在所有 DM 类型中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是最主要的类型,约占 DM 的 90%~95% [2]。T2DM 以胰岛素抵抗和胰岛素进行性分泌不足为主要特征。胰岛素是在胰岛 β 细胞中合成并分泌的一种蛋白质类激素,对机体内的血糖降低具有重要作用。当靶器官或靶组织无法对胰岛素产生正常的响应时,称为胰岛素敏感性下降或胰岛素抵抗。T2DM 是遗传和环境因素的复合病因引起的一组临床综合征,其发病因素有很多,如:遗传、环境和生活方式等,目前仍未完全阐明。其中遗传因素是 T2DM 发生发展的主要因素。目前已有许多研究表明,多个基因与 T2DM 明显相关,因此深入研究与 T2DM 相关的易感基因对 T2DM 的病因及发病机制具有重要意义。脂联素(adiponectin, APN)是脂肪组织分泌最为丰富的一种脂肪因子,具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用[3] [4] [5]。因其具有以上特性,既往已有研究表明 APN 在 T2DM、肥胖、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、心血管疾病中起重要作用,且血清 APN 水平与血清高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)浓度呈正相关,与体重指数(body mass index, BMI)、血压、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯(triglycerides, TG)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)呈负相关[6],值得注意的是,血清 APN 水平在患有 T2DM 的个体中降低。本文就 APN 及 APN 基因单核苷酸多态性与 T2DM 及其并发症的研究进展进行综述,为 APN 及 APN 基因多态性与 T2DM 及其并发症的相关性提供参考。

2. 脂联素与糖尿病的关系

全基因组扫描显示,脂联素基因存在于易患 2 型糖尿病和 MS 的部位。Schaffler 等人对脂联素基因突变的分析表明,基因 2 外显子(即 T \rightarrow G[Gly15Gly])中的单核苷酸突变是野生型等位基因的 0.9 频率和 0.1 突变频率的静态突变。两个 GG 基因型之一患有青春期早期的成人糖尿病,另一个患有脂肪萎缩型糖尿病综合征, G 等位基因患者的平均血浆脂联素浓度较低。脂联素 T \rightarrow C 基因[R112C]在外显子 3 中也具有单核苷酸变异,这是一个错误的突变,野生型等位基因的频率为 0.97,突变频率为 0.03。R112C 突变患者

的血浆脂联素浓度显著降低[7]。Stumvoil 等人研究了脂联素+94 (外显子 2) T→G 突变与代谢异常之间的关系, 在 371 名非糖尿病患者中, GG + GT 基因型的 BMI 明显高于 TT 基因型。GG + GT 基因型个体的胰岛素敏感性低于 TT 基因型个体, 进一步的研究表明, G 基因型诱导的差异仅在没有家族史的亚组中观察到。Hara 等人最近报道, 日本人群中基因型为+45 G/G 或+276 G/G 的人患 2 型糖尿病的风险高于 T/T 基因型的人, 而基因型为 276 G/G 的人的红外线指数高于 T/T 基因型的人[8]。在 BMI 升高的个体中, +276 G 等位基因与血浆脂联素水平呈负相关。另一项研究发现, 2 型糖尿病患者的脂联素 I164T 突变频率显著增加, 具有 I164T 突变的患者的血浆脂联素水平低于没有突变的患者, 并且脂联素 TG 基因多态性具有更高的肥胖风险, 并且容易引起红外线。在肥胖和 2 型糖尿病的发病期间, 血浆脂联素水平的下降与 IR 的进展平行[9]。脂联素与糖尿病 Kacso 等人研究了 2 型糖尿病患者, 以确定脂联素水平是否与蛋白尿有关。该小组发现, 在一年的随访中, 低脂联素水平预示着尿白蛋白与肌酐的比率增加[10]。然而, 对 1 型糖尿病患者来说, 情况似乎正好相反。Saraheimo 等人评估了来自芬兰糖尿病肾病研究的 1 型糖尿病患者的脂联素水平[11]。他们根据蛋白尿的程度将患者分为三组: 正常蛋白尿、微量蛋白尿和大量蛋白尿。他们发现, 与正常蛋白尿和微量蛋白尿的患者相比, 大量蛋白尿的患者平均具有更高水平的脂联素。他们还发现, 在所有组中, 血清脂联素水平与尿白蛋白排泄量、估计的肾小球滤过率和腰臀比之间呈正相关。他们还发现高脂联素水平预示着大量蛋白尿发展为 ESRD。Kacso 等人还评估了脂联素在预测 2 型糖尿病肾病进展中的作用[12]。这项研究包括 86 名非肾病患者, 平均随访时间为 20.5 个月。基线 eGFR 为 73 毫升/分钟/1.73 平方米, 尿白蛋白与肌酐的比率为在基线时, 他们注意到脂联素与尿白蛋白/肌酐比值显著正相关($r=0.04$, $P=0.001$), 与身体质量指数显著负相关($r=0.26$, $P=0.02$)。他们发现脂联素水平与尿白蛋白/肌酐比率的变化呈负相关。然而, 在预测肾小球滤过率的变化方面没有显著发现。Saraheimo 等还研究了脂联素在 1 型糖尿病中的作用和糖尿病肾病的进展[13]。再次使用芬兰糖尿病肾病队列, 他们根据蛋白尿的程度将患者分为三组。在为期五年的研究中, 他们发现在正常白蛋白尿和微量白蛋白尿的患者中, 进展和未进展的患者之间的脂联素浓度没有差异。然而, 他们确实注意到在大量蛋白尿组中, 脂联素水平升高与进展为 ESRD 相关。这些发现表明, 在二型糖尿病, 低脂联素水平预示着糖尿病肾病和疾病的进展。然而, 在 1 型糖尿病患者中, 情况似乎相反, 高脂联素水平更能预示疾病的严重程度和进展。Prior 等人认为可以通过关注脂联素在一组特殊的 1 型糖尿病患者中的抗炎特性来解释这一发现[14]。这些个体已经患有 1 型糖尿病 50 年或更长时间, 并且没有在大多数 1 型糖尿病患者中看到的明显的肾病或血管疾病的典型发现。

3. 脂联素与高血压的关系

高血压是血管疾病的主要危险因素, 也是全球健康负担的主要来源。虽然高血压的病因尚未完全阐明, 但基因和环境因素之间的相互作用被认为在高血压的病理过程中起着重要作用。近年来, 发现基因及其多态性与血压和高血压易感性相关[15] [16]。脂联素是一种脂肪细胞衍生的激素, 通过调节葡萄糖和脂质代谢在能量稳态中起重要作用。在心血管疾病、原发性高血压、肥胖症和 2 型糖尿病中观察到血浆脂联素水平降低, 这可能表明脂联素在高血压的发病机制中具有特殊的作用。由于染色体 3q27 区域存在 2 型糖尿病、代谢综合征、冠心病及高血压的易感位点, 而且有较大频率的基因核苷酸多态性。因此, APN 基因的单核苷酸多态性与相关疾病的关系成为近年来的研究热点。对 APN 基因序列分析发现, 正常人 APN 基因中存在相当数量的等位基因 SNP, 但是密码子变化并不改变其编码蛋白质的氨基酸序列。全球有 14 亿人患有高血压, 其中仅不到 15% 的人血压得到了适当的控制, 因此血压升高是全球主要的死亡原因, 每年造成 1000 多万人死亡[17]。原发性高血压(essential hypertension, EH)的发病是遗传与环境因素相互作用的结果, 其中至少有 30%~40%与基因的遗传性质密切相关[18]。随着基因组学技术的进步和发

展, 通过相关基因临床上指导个体化治疗已成为目前的研究方向。据报道, 低脂联素血症是高血压的一个独立危险因素, 因此可能是预测高血压发展的一个细胞因子。ADIPOQ 基因位于染色体 3q27 上, ADIPOQ 基因的多态性可以调节脂联素的循环浓度。筛选高血压易感基因显示, 脂联素基因也是高血压和糖尿病的候选基因。研究表明, 脂联素具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用, 改善胰岛素敏感性, 并且脂联素参与了 IR 和糖尿病患者动脉粥样硬化的发生。在有或没有红外线的高血压患者的脂联素测试中, 红外线高血压患者的血浆脂联素浓度明显低于没有红外线的高血压患者, 这表明脂联素在其中起作用。脂联素不仅与红外线和糖尿病的血管硬化有关, 而且与原发高血压有关。高血压分为红外高血压和非红外高血压, 在 BMI 和 FPG 的情况下, 两组之间无差异, 红外血压组血浆脂联素水平显著降低, 血浆脂联素和血管舒张功能显著正相关。社区流行病学研究发现, 70 岁之前老年人的血浆脂联素水平与血管粘连有关, 这表明脂联素对血管损伤也有影响。在我们的研究中发现 rs266729 与高血压之间存在显著的隐性遗传关联。与 GC 和 CC 基因型相比, GG 基因型可能增加 43% 的高血压风险($P = 0.040$, $OR = 1.43$, $95\% CI = 1.02 \sim 2.01$)。在种族亚组分析中, 仅在隐性和纯合子遗传模型中检测到风险增加。五项研究中有四项涉及 rs266729 和高血压风险之间的联系, 与我们的结果一致。单倍型也是高血压的一个重要危险因素, 据张等报道, 11426g-11377c 单倍型与高血压组的低血浆脂联素水平相关[19]。Machado 等人报道 rs266729 的 CG 基因型与女性高血压相关[20]。此外, 在他的研究中还检测到健康孕妇中 rs266729 多态性的 CG 和 GG 基因型的 DBP 增加的趋势。姜等认为 rs266729 的 G 等位基因与高血压风险增加显著相关[21]。而且, 不仅在中国群体中, 在 SBP 也有所增加[22]和 DBP [23]在英国人群中检测到由 rs266729 引起的多态性。将 rs266729 多态性中的 C 替换为 G 发生在最接近的启动子区域, ADIPOQ 启动子区域的遗传多态性与香港中国人人群中低血清脂联素水平和高血压风险增加相关[24]。基于现有证据, rs266729 多态性与高血压显著相关, 然而, rs266729 多态性是否通过低水平血浆脂联素影响高血压易感性的机制值得进一步研究。在百种人亚组中, ADIPOQ 基因的 rs1501299 多态性与糖尿病显著相关。患有高血压。ADIPOQrs266729 的次要 T 等位基因可能降低 25% 的高血压风险($P = 0.026$, $OR = 0.75$, $95\% CI = 0.58 \sim 0.97$), 与 GG 基因型相比, TG 基因型可能降低 18% 的高血压风险($P = 0.112$, $OR = 0.82$, $95\% CI = 0.68 \sim 0.99$)。在显性遗传模型中也观察到相同的高血压风险降低。对于 rs1501299 多态性, 在高加索亚组中发现 rs1501299 多态性在高血压组中的保护作用, 这与 9 项纳入研究的结果相反。在肥胖受试者(身体质量指数 $\geq 26.7 \text{ Kg/m}^2$) 中发现 rs1501299 多态性与脂联素浓度相关[25]。Youpeng 等观察到重度子痫前期患者 rs1501299 多态性 T 等位基因携带者血清脂联素水平较高[26]。然而, 在相关研究中, 在身体质量指数亚组中没有发现显著的相关性, 并且由于缺乏性别分布的细节, 亚组分析不能对性别进行分层。虽然高血压患者的血浆脂联素水平较低, 但我们假设 rs1501299 多态性降低脂联素水平的能力弱于其他多态性, 从而允许血清脂联素水平相对较高, 这表明该多态性对高血压具有保护作用。需要更多的研究来探索 rs1501299 多态性在高血压中的确切保护机制。这个荟萃分析有几个局限性。首先, 只包括英文和中文文章, 这可能会使结果有偏差。第二, 病人的异质性和混杂因素可能扭曲了分析。第三, 在一些亚组中, 纳入研究的数量相对较少, 因此, 对结果的解释应该谨慎。第四, 在两项关于 rs2241766 和高血压之间关联的研究中, 对照人群的基因型分布偏离 HWE 可能意味着这些研究中的基因型错误或对照选择偏倚。第五, 在我们的研究中只评估了三种常见的 SNPs, ADIPOQ 中其他未知的、研究不足的或根本没有研究的相关 SNPs 也可能与高血压有潜在的关联。第六, 大多数纳入研究是关于 ADIPOQ 多态性与收缩压的研究。ADIPOQ 多态性之间是否存在潜在的联系与特定高血压和相关结果(舒张压和脉压)需要额外的研究。此外, 环境因素对基因型-高血压关联的潜在影响也值得考虑。

总之, 根据我们的分析, 发现 rs2241766 多态性与高血压风险的显著增加相关。此外, 还检测到高血压患者 rs266729 的风险增加。我们的荟萃分析表明, rs1501299 多态性可能在高加索亚组的高血压中起

保护作用。然而, 还需要更多的研究来支持这一发现。

4. 脂联素与代谢综合征的关系

APN 与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的关系是其与多种心血管危险因素关系的集合, 主要心血管危险因素包括高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖等。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与以上高危因素均有密切关联, 已成为 MS 的重要危险因素。机体脂肪分布不均是导致肥胖的重要原因, 而内脏脂肪的堆积更成为了 IR 及 MS 的重要发生因素。因此, APN 作为脂肪细胞分泌的重要脂肪因子, 与机体脂肪的分布、代谢及 IR、动脉粥样硬化均有密切联系。国外研究表明[17], 给予 MS 及肥胖患者外源性 APN 可改善 IR。郭燕等[27]将 136 例 MS 患者作为 MS 组, 136 例体检完全不具备 MS 组分的正常者作为对照组, 对相关检查结果进行数据统计分析, 发现血清 APN 的下降可能是 IR 上升的影响。代谢综合征(MetS)是全球主要的公共健康问题之一。在国际上, 其患病率在 15%到 40%之间[28], 在发展中国家更高。代谢综合征包括一系列心脏代谢风险因素, 其主要特征是胰岛素抵抗(IR)和肥胖[29]。美国国家胆固醇与教育计划(NCEP)的成人治疗小组 III (ATPIII)标准是存在以下三个特征: 血糖异常、低血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)升高、血压升高和腹部肥胖(AO)。代谢综合征的诊断在国际上已采用 NCEPATPIII 标准进行了统一, 但腰围 AO 临界值明显不同, 其因种族、国家和地区而异。由于代谢综合征与冠心病(CHD)、二型糖尿病(T2DM)和其他心脏代谢疾病的风险增加相关, 因此备受关注[30] [31]。代谢综合征的概念是有争议的, 但是这一组代谢改变在拉丁美洲的较高患病率表明它在拉丁美洲医学中是一个有用的疾病分类实体。因此, 重要的是, 物理学家要认识到这种综合征, 以确定一个特别高风险的人群, 往往被低估和治疗不足。脂联素在代谢综合征和心脏代谢疾病中的作用脂联素, 也称为 ACRP30 和 AdipoQ [32] [33], 是一种脂肪细胞衍生的激素, 大量存在于人类血浆中, 浓度范围在 3 至 30 g/mL 之间。血浆中的脂联素水平受内脏脂肪积累的负调节, 因此在更肥胖的个体中较低。脂联素具有抗动脉粥样硬化、抗糖尿病和抗炎的特性, 这些特性与肥胖相关疾病直接相关。此外, 临床研究表明低脂联素血症与 DM2 [34]、冠心病[35]和高血压[36]的发病机制有关。低脂联素血症还与左心室肥大有关, 左心室肥大伴有舒张功能障碍[37]。此外, 脂联素水平可能对心血管疾病有良好的预测价值。高水平的脂联素与男性糖尿病患者的 CAD 风险降低相关, 并与终末期肾衰竭患者的心血管结局相关[38]。一项前瞻性研究表明, 在健康男性中, 高血浆脂联素水平与较低的心肌梗死风险相关, 独立于 CRP 水平或血糖水平[39]。此外, 在外周动脉疾病患者中, 血清脂联素与踝臂压力指数、最大步行距离和初始跛行距离呈正相关[40], 而在另一项研究中, 血清水平与 Fontaine 分期呈负相关[41]。脂联素在预防心脏代谢疾病发生中的保护作用涉及不同的病理生理学机制。脂联素通过激活其受体发挥抗炎作用三种受体(AdipoR1、AdipoR2 和 T-钙粘蛋白) [42]。AdipoR1 和 R2 的激活导致肝脏和骨骼肌的脂肪酸氧化增加, 骨骼肌乳酸生成增加, 肝脏葡萄糖生成减少, 细胞葡萄糖摄取增加, 炎症和氧化应激抑制[43]。在血管内皮细胞中, T-钙粘蛋白的激活对氧化应激诱导的凋亡有保护作用[44]。已经提出了几种机制来解释脂联素的抗炎作用, 包括对炎症细胞的直接作用、对 NF- κ B 的作用以及与 TNF- α 的相互作用。已经证明, 脂联素抑制内皮细胞中粘附分子的表达, 并抑制平滑肌细胞增殖。它还抑制单核细胞向巨噬细胞的分化、泡沫细胞的形成以及巨噬细胞分泌 TNF- α [45] [46] [47]。脂联素水平的增加与前脂肪细胞向脂肪细胞分化的改善有关, 这一过程通常在肥胖受试者中受损[48]。此外, 脂联素增加内皮一氧化氮分泌[49] [50]。因此, 脂联素似乎是参与限制肥胖相关疾病的病原体发生的重要分子, 并且可能在心血管疾病的治疗和预防中具有潜在的益处。然而, 由于补充脂联素的问题本质, 增加脂联素的产生可能是一种有用的方法。例如, 噻唑烷二酮类药物通过激活脂肪细胞中的 PPAR- γ 来促进脂联素分泌的增加[51] [52]。热量限制也显示出增加 adiponectin

水平, 反过来, 赋予心肌缺血 - 再灌注损伤的抵抗力[53]。最近, 一种新的非药物治疗干预, 即陈年大蒜提取物, 被发现可增加代谢综合征个体的脂联素水平[54]。然而, 需要更多的研究来评估增加脂联素在治疗和预防心血管和代谢疾病中的潜在益处。

5. 脂联素水平与已确定的肾脏疾病

在肥胖患者中, 已经发现血浆脂联素浓度比瘦患者低。不清楚这是为什么。最近在小鼠中的研究发现, 高脂肪饮食一周内脂联素水平降低, 但在高脂肪饮食 12 周后高于标准饮食的水平[55]。因此, 似乎小鼠具有最初的下降, 但随后它们在高脂肪饮食的数周内恢复其脂联素产生。然而, 在有胰岛素抵抗证据并经常发展为糖尿病的肥胖患者中观察到持续的低脂联素血症。还发现在心血管疾病患者、伴或不伴微量白蛋白尿的原发性高血压患者和肾血管性高血压患者中, 男性的血浆浓度低于女性[56] [57] [58]。鉴于慢性肾脏疾病多种危险因素的低脂联素血症的一致发现, 人们期望在 CKD 患者中也看到这一发现。然而, 对于已确诊的 CKD, 通常情况并非如此, 而且研究结果更加复杂。Iwashima 等人对 150 名患者进行了为期 32 个月的前瞻性研究。根据估计的肌酐清除率将患者分为 CKD 的不同阶段。他们发现较高的血浆脂联素水平和较严重的 CKD 之间有显著的统计学联系[59]。在进行血液透析的终末期肾病(ESRD)患者中, Ignacy 等人发现血浆脂联素浓度比健康受试者高三倍以上(29.0 ± 2.1 对 8.7 ± 2.6 $P < 0.001$) [60]。一项研究指出, 脂肪细胞中脂联素基因的表达随着晚期 CKD 而降低[61]。基因表达的减少可能与血清脂联素水平升高的负反馈有关。为了确定在严重肾病患者中脂联素信号传导是否有缺陷, Shen 等评估了在血液透析的患者外周血单核细胞上脂联素受体 mRNA 的表达, 并与匹配的对照组进行比较。他们发现 PBMC 上的 AdipoR1 和 AdipoR2 在 ESRD 患者中增加(分别为 $P < 0.05$ 和 $P < 0.007$), 并且这些受体水平与皮下和内脏脂肪之间有很强的相关性[62]。这些发现表明, CKD 患者脂联素系统的增加不仅仅是由于肾脏排泄减少, 还可能对系统内其他因素的反应。这一发现与 Tsigalou 等人的研究相一致。他们在随访 4.5 年的 60 名血液透析患者中发现, 身体质量指数与全因死亡率呈 U 形相关。他们还注意到这些患者血浆脂联素水平和全因死亡率呈倒 U 型关系。他们得出结论, 肥胖或营养不良是高脂联素血症的驱动因素, 脂联素水平的增加与 ESRD 患者的死亡率有关[63]。Idorn 等人在基线和移植后 3 个月和 12 个月评估了 57 名非糖尿病肾移植受者。他们发现移植后脂联素水平显著下降($P < 0.0001$), 而估计的肾小球滤过率增加($P < 0.0005$)。他们还指出, 表皮生长因子受体、身体质量指数和胰岛素敏感指数都与脂联素水平相关[64]。脂联素在肾脏疾病早期发作(即蛋白尿)中的作用似乎相当直接, 然而, 需要更多的研究来确定脂联素在已确诊和晚期 CKD 中的作用。

6. 展望

APN 具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用, 与其受体结合后通过信号通路可修复损伤的血管内皮细胞, 但其对糖尿病大血管及微血管中的作用的具体机制尚不明确, 且 APN 与血管病变程度方面尚未有一致结论。此外, APN 可抑制局部慢性低水平炎症反应, 近年来其因抑制炎症反应作用而备受关注。APN 与糖尿病并发症的研究较少, 尤其是其对外周血管抗炎机制。APN 对糖尿病外周血管保护机制、其与病变程度差异相关性均有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 侯清涛, 李芸, 李舍予. 全球糖尿病疾病负担现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(1): 92-96.
- [2] American Diabetes A. (2021) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes Care*, 44, S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- [3] Okamoto, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al. (2002) Adiponectin Reduces Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient

- Mice. *Circulation*, **106**, 2767-2770. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000042707.50032.19>
- [4] Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., *et al.* (2001) The Fat-Derived Hormone Adiponectin Reverses Insulin Resistance Associated with Both Lipotrophy and Obesity. *Nature Medicine*, **7**, 941-946. <https://doi.org/10.1038/90984>
- [5] Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., *et al.* (2002) Role of Adiponectin in Preventing Vascular Stenosis. The Missing Link of Adipo-Vascular Axis. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 37487-37491. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206083200>
- [6] Tanimura, D., Shibata, R., Izawa, H., *et al.* (2011) Relation of a Common Variant of the Adiponectin Gene to Serum Adiponectin Concentration Andmetabolic Traits in an Aged Japanese Population. *European Journal of Human Genetics*, **19**, 262-269. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.201>
- [7] Schäffler, A., Barth, N., Palitzsch, K.D., *et al.* (2000) Mutation Analysis of the Human Adipocytes Pccicapm-1gene. *EurClinInvest*, **30**, 879-887. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00722.x>
- [8] Ceriello, A. (2003) New Insights on Oxidative Stress and Diabetic Complications May Lead to a “Causal” Antioxidant Therapy. *Diabetes Care*, **26**, 1589-1596. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1589>
- [9] 徐丽英, 钟萍, 曹焯民. 脂联素与糖尿病及其并发症的关系研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(28): 29-32.
- [10] Kacso, I., Lenghel, A., Bondor, C.L., *et al.* (2012) Low Plasma Adiponectin Levels Predict Increased Urinary Albumin/Creatinine Ratio in Type 2 Diabetes Patients. *International Urology and Nephrology*, **44**, 1151-1157. <https://doi.org/10.1007/s11255-011-0064-1>
- [11] Saraheimo, M., Forsblom, C., Fagerud, J., *et al.* (2005) Serum Adiponectin Is Increased in Type 1 Diabetic Patients with Nephropathy. *Diabetes Care*, **28**, 1410-1414. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.6.1410>
- [12] Kacso, L.I.M., Bondor, C.L. and Kacso, G. (2012) Plasma Adiponectin Is Related to the Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **72**, 333-339. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.668928>
- [13] Saraheimo, M., Fosblom, C., Thorn, L., *et al.* (2008) Serum Adiponectin and Progression of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **31**, 1165-1169. <https://doi.org/10.2337/dc07-2306>
- [14] Prior, S.L., Tang, T.S., Gill, G.V., *et al.* (2011) Adiponectin, Total Antioxidantstatus and Urine Albumin Excretion in the Low-Risk “Golden Years” Type 1 Diabetes Mellitus Cohort. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **60**, 173-179. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.12.008>
- [15] Iwal, N., *et al.* (2004) Genetic Analysis of 22 Candidate Genes for Hypertension in the Japanese Population. *Journal of Hypertension*, **2**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1097/00004872-200406000-00012>
- [16] Zadal, F., Al-Yahyaie, S., Hassan, M.O., Albarwani, S. and Bayoumil, R.A. (2013) Association of Adiponectin Promoter Variants with Traits and Clusters of Metabolic Syndrome in Arabs: Family-Based Study. *Gene*, **527**, 663-669. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.057>
- [17] Kishore, S.P., Salam, A., Rodgers, A., *et al.* (2018) Fixed-Dose Combinations for Hypertension. *The Lancet*, **392**, 819-820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31814-2)
- [18] Iacoviello, M., Forleo, C., Sorrentino, S., *et al.* (2006) α - and β -Adrenergic Receptor Polymorphisms in Hypertensive and Normotensive Offspring. *Journal of Cardiovascular Medicine*, **7**, 316-321. https://doi.org/10.2459/01_JCM.0000223252.34611.87
- [19] Zhang, B., *et al.* (2011) Association between Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) at the Promoter of Adiponectin Gene and Essential Hypertension in Chinese Korean and Han of Yanbian Region. *Hereditas (Yi Chuan)*, **33**, 54-59. (In Chinese) <https://doi.org/10.3724/SP.J.1005.2011.00054>
- [20] Machado, J.S., *et al.* (2014) Polymorphisms of the Adiponectin Gene in Gestational Hypertension and Pre-Eclampsia. *Journal of Human Hypertension*, **28**, 128-132. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.53>
- [21] Jiang, B., *et al.* (2014) Association of Four Insulin Resistance Genes with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension in the Chinese Han Population. *Molecular Biology Reports*, **41**, 925-933. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2937-0>
- [22] Avery, P.J., Patel, S.K., Ibrahim, I.M., Walker, M. and Keavney, B.D. (2011) Common Variation in the Adiponectin Gene Has an Effect on Systolic Blood Pressure. *Journal of Human Hypertension*, **25**, 719-724. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.122>
- [23] Ong, K.L., *et al.* (2010) Association of Genetic Variants in the Adiponectin Gene with Adiponectin Level and Hypertension in Hong Kong Chinese. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, **163**, 251-257. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0251>
- [24] Hara, K., *et al.* (2002) Genetic Variation in the Gene Encoding Adiponectin Is Associated with an Increased Risk of Type 2 Diabetes in the Japanese Population. *Diabetes*, **51**, 536-540. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2.536>
- [25] Bai, Y., *et al.* (2010) Relationships among Adiponectin Gene Polymorphisms, Proteinuria and Increased Blood Pres-

- sure in the Context of Placental Diseases. *Hypertension Research*, **33**, 106-1070.
<https://doi.org/10.1038/hr.2010.134>
- [26] Weyer, C., Funabashi, T., Tanaka, S., *et al.* (2001) Hypocdiponeetinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 1930-1935. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7463>
- [27] 郭燕, 蔡艳, 白云霞, 等. 血清脂联素、胰岛素抵抗与代谢综合征的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(29): 8-10.
- [28] Ford, E.S. Giles, W.H. and Dietz, W.H. (2002) Prevalence of the Metabolic Syndrome among US Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Medical Association*, **287**, 356-359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
- [29] Reaven, G.M. (2005) The Insulin Resistance Syndrome: Definition and Dietary Approaches to Treatment. *Annual Review of Nutrition*, **25**, 391-406. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155>
- [30] Galassi, A., Reynolds, K. and He, J. (2006) Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*, **119**, 812-819. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.031>
- [31] Gami, A.S., Witt, B.J., Howard, D.E., Erwin, P.J., Gami, L.A., Somers, V.K. and Montori, V.M. (2007) Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardio-Vascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 403-414.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>
- [32] Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. and Lodish, H.F. (1995) A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 26746-26749.
<https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
- [33] Hu, E., Liang, P. and Spiegelman, B.M. (1996) AdipoQ Is a Novel Adipose-Specific Gene Dysregulated in Obesity. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 10697-10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>
- [34] Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., Bergmann, M.M., Ristow, M., Boeing, H. and Pfeiffer, A.F. (2003) Adiponectin and Protection against Type 2 Diabetes Mellitus. *The Lancet*, **361**, 226-228.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12255-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12255-6)
- [35] Laughlin, G.A., Barrett-Connor, E., May, S. and Langenberg, C. (2007) Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality: The Rancho Bernardo Study. *American Journal of Epidemiology*, **165**, 164-174.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwk001>
- [36] Iwashima, Y., Katsuya, T., Ishikawa, K., Ouchi, N., Ohishi, M., Sugimoto, K., Fu, Y., Motone, M., Yamamoto, K., Matsuo, A., Ohashi, K., Kihara, S., Funahashi, T., Rakugi, H., Matsuzawa, Y. and Ogihara, T. (2004) Hypoadiponec tinemia Is an Independent Risk Factor for Hypertension. *Hypertension*, **43**, 1318-1323.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000129281.03801.4b>
- [37] Hong, S.J., Park, C.G., Seo, H.S., Oh, D. and Ro, Y.M. (2004) Associations among Plasma Adiponectin, Hypertension, Left Ventricular Diastolic Function and Left Ventricular Mass Index. *Blood Pressure*, **13**, 236-242.
<https://doi.org/10.1080/08037050410021397>
- [38] Zoccali, C., Mallamaci, F., Tripepi, G., Benedetto, F.A., Cutrupi, S., Parlongo, S., Malatino, L.S., Bonanno, G., Seminara, G., Rapisarda, F., Fatuzzo, P., Buemi, M., Nicocia, G., Tanaka, S., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T. and Matsuzawa, Y. (2002) Adiponectin, Metabolic Risk Factors and Cardiovascular Events among Patients with End-Stage Renaldisease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 134-141. <https://doi.org/10.1681/ASN.V131134>
- [39] Pischon, T., Girman, C.I., Hotamisligil, G.S., Rifai, N., Hu, F.B. and Rimm, E.B. (2004) Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *JAMA*, **291**, 1730-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1730>
- [40] Golledge, J., Leicht, A., Crowther, R.G., Clancy, P., Spinks, W.L. and Quigley, F. (2007) Association of Obesity and Metabolic Syndrome with the Severity and Outcome of Intermittent Claudication. *Journal of Vascular Surgery*, **45**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.09.006>
- [41] Iwashima, Y., Horio, T., Suzuki, Y., Kihara, S., Rakugi, H., Kangawa, K., Funahashi, T., Ogihara, T. and Kawano, Y. (2006) Adiponectin and Inflammatory Markers in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Atherosclerosis*, **188**, 384-390.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.039>
- [42] Robinson, K., Prins, J. and Venkatesh, B. (2011) Clinical Review: Adiponectin Biology and Its Role in Inflammation and Critical Illness. *Critical Care*, **15**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1186/cc10021>
- [43] Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchidas, Y.S., Noca, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Fere, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B.B. and Kadowaki, T. (2002) Adiponectin Stimulates Glucose Utilization and Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase. *Nature Medicine*, **8**, 1288-1295. <https://doi.org/10.1038/nm788>
- [44] Joshi, M.B., Philippova, M., Ivanov, D., Allenspach, R., Erne, P. and Resink, T.J. (2005) T-Cadherin Protects Endo-

- thelial Cells from Oxidative Stress-Induced Apoptosis. *FASEB Journal*, **19**, 1737-1749. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3834fje>
- [45] Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Kumada, M., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Nakamura, T., Shimomura, I., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T. and Matsuzawa, Y. (2002) Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin Acts as a Platelet-Derived Growth Factor-BB-Binding Protein and Regulates Growth Factor-Induced Common Postreceptor Signal In Vascular Smooth Muscle Cell. *Circulation*, **105**, 2893-2898. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018622.84402.FF>
- [46] Trayhurn, P. and Wood, S. (2004) Adipokines: Inflammation and the Pleiotropic Role of White Adipose Tissue. *British Journal of Nutrition*, **92**, 347-355. <https://doi.org/10.1079/BJN20041213>
- [47] Lenz, A. and Diamond Jr., F.B. (2008) Obesity: The Hormonal Milieu. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **15**, 9-20. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a5b>
- [48] Tian, F., Luo, R., Zhao, Z., Wu, Y. and Ban, D.J. (2010) Blockade of the RAS Increases Plasma Adiponectin in Subjects with Metabolic Syndrome and Enhances Differentiation and Adiponectin Expression of Human Preadipocytes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **118**, 258-265. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237706>
- [49] Chandran, M., Phillips, S.A., Ciaraldi, T. and Henry, R.R. (2003) Adiponectin: More than Just another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care*, **26**, 2442-2450. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2442>
- [50] Díez, J. and Iglesias, P. (2003) The Role of the Novel Adipocyte-Derived Hormone Adiponectin in Human Disease. *European Journal of Endocrinology*, **148**, 293-300. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480293>
- [51] Tiikkainen, M., Häkkinen, A.-M., Korshennikova, E., Nyman, T., Mäkimattila, S. and Yki-Järvinen, H. (2004) Effects of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **53**, 2169-2176. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.8.2169>
- [52] Miyazaki, Y., Mahankali, A., Wajsborg, E., Bajaj, M., Mandarino, L.J. and DeFronzo, R.A. (2004) Effect of Pioglitazone on Circulating Adipocytokine Levels and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 4312-4319. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0190>
- [53] Shinmura, K., Tamaki, K., Saito, K., Nakano, Y., Tobe, T. and Bolli, R. (2007) Cardioprotective Effects of Short-Term Caloric Restriction Are Mediated by Adiponectin via Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *Circulation*, **116**, 2809-2817. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725697>
- [54] Gómez-Arbeláez, D., Lahera, V., Oubiña, P., Valero-Muñoz, M., de Las Heras, N., Rodríguez, Y., García, R.G., Camacho, P.A. and López-Jaramillo, P. (2013) Aged Garlic Extract Improves Adiponectin Levels in Subjects with Metabolic Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Crossover Study. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article ID: 285795. <https://doi.org/10.1155/2013/285795>
- [55] DeCleves, A.E., Mathew, A.V., Cunard, R., et al. (2011) AMPK Mediates the Initiation of Kidney Disease Induced by a High-Fat Diet. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **22**, 1846-1855. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011010026>
- [56] Shibata, R., Ouchi, N. and Murohara, T. (2009) Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Circulation Journal*, **73**, 618-614. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0057>
- [57] Mallamaci, F., Zoccali, C., Cuzzola, F., et al. (2002) Adiponectin in Essential Hypertension. *Journal of Nephrology*, **15**, 507-511.
- [58] Adamczak, M., Czerwińska, B., Chudek, J. and Wiecek, A. (2007) Renal Extraction of Circulating Adiponectin in Patients with Renovascular Hypertension. *Acta Physiologica Hungarica*, **94**, 143-148. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.13>
- [59] Lwashima, Y., Horio, T., Kumada, M., et al. (2006) Adiponectin and Renal Function and Implication as a Risk of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*, **98**, 1603-1608. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.039>
- [60] Ignacy, W., Chudiek, J., Adamczak, M., et al. (2005) Reciprocal Association of Plasma Adiponectin and Serum C-Reactive Protein Concentration in Haemodialysis Patients with End-Stage Kidney Disease: A Follow-Up Study. *Nephron Clinical Practice*, **101**, c18-c24. <https://doi.org/10.1159/000085707>
- [61] Marchlewska, A., Stenvinkel, P., Lindholm, B., et al. (2004) Reduced Gene Expression of Adiponectin in Fat Tissue from Patients with End-Stage Renal Disease. *Kidney International*, **66**, 46-50. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00705.x>
- [62] Shen, Y.Y., Charlesworth, J.A., Kelly, J.J., Loi, K.W. and Peake, P.W. (2007) Up-Regulation of Adiponectin, Its Isoforms and Receptors in End-Stage Kidney Disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **22**, 171-178. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl552>
- [63] Tsigalou, C., Chalikias, C., Kantartzi, K., et al. (2013) Differential Effect of Baseline Adiponectin on All-Cause Mor-

tality in Hemodialysis Patients Depending on Initial Body Mass Index. Long-Term Follow-Up Data of 4.5 Years. *Journal of Renal Nutrition*, **23**, 45-56. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.12.007>

- [64] Ldorn, T., Hormum, M., Bjere, M., *et al.* (2012) Plasma Adiponectin before and after Kidney Transplantation. *Transplant International*, **25**, 1194-1203. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01560.x>