·综　　述·

脂联素在早产儿视网膜病变中的作用

杨宇航　综述　张国明　郑磊　审校
暨南大学第二临床医学院　深圳市眼科医院 518040
通信作者：张国明，Email：13823509060@163.com

【摘要】 早产儿视网膜病变（ROP）是在早产儿出生时未发育成熟的视网膜血管系统处于相对高氧的环境，进而导致血管停止发育和异常增生的疾病。脂联素（APN）是由脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性蛋白，具有调节糖和脂质代谢、抑制动脉粥样硬化和保护心血管系统等作用，近年来研究发现 APN 还有抑制新生血管形成作用，可能参与 ROP 的发生及发展。其机制可能通过调节血清肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、胰岛素样生长因子 1（IGF-1）和血管内皮生长因子（VEGF）水平阻止 ROP 的发生及发展。同时 APN 的表达也受成纤维细胞生长因子 21（FGF21）和长链多不饱和脂肪酸（ω-3 LCPUFAs）的影响。了解 APN 在 ROP 中的作用的相关研究现状，可为进一步研究 ROP 发病机制以及预防治疗提供新的思路。

【关键词】 早产儿视网膜病变；脂联素；新生血管；综述
基金项目：深圳市科创委基础学科布局项目（JCYJ20170817112542555）；深圳市国际合作项目（GJHZ20160229170623135）
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.013

Role of adiponectin in retinopathy of prematurity

Yang Yuhang, Zhang Guoming, Zheng Lei
The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shen zhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, China
Corresponding author: Zhang Guoming, Email: 13823509060@163.com

[**Abstract**] Retinopathy of prematurity (ROP) is a disease which the retinal vascular system is not mature at birth, leading to cessation of development and abnormal proliferation of blood vessels, in a relatively high oxygen environment. Adiponectin (APN) is an endogenous bioactive protein secreted by adipocytes. It has functions of regulating Glucose and lipid metabolism, inhibiting atherosclerosis and protecting the cardiovascular system. APN can inhibit angiogenesis which may be involved in the occurrence and development of ROP in recent research. APN may be regulating the serum level of tumor necrosis factor α (TNF-α), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) A to prevent the development of ROP. The expression of APN is also affected by fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and long-chain polyunsaturated fatty acids (ω-3 LCPUFAs) at the same time. Understanding the role of APN in ROP can provide new ideas for further study of the pathogenesis and prevention and treatment of ROP.

[**Key words**] Retinopathy of prematurity; Adiponectin; Neovascularization; Review
Fund program: Shenzhen Science and Technology Innovation Commission Basic Discipline Layout Project (20170269); Shenzhen International Cooperation Project (GJHZ20160229170623135)
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.013

早产儿视网膜病变（retinopathy of prematurity，ROP）常见于早产儿、低出生体质量儿，是一种以视网膜缺血、新生血管形成为特点的眼病，严重者可引起视网膜脱离，甚至致盲。近年来，随着医疗水平不断提高，早产儿存活率越来越高，ROP 已成为影响早产儿生存质量的重要问题，也是新生儿科的研究热点之一[1-3]。在足月儿和早产儿，尤其在 ROP 患儿中血清脂联素（adiponection，APN）浓度有显著差别[4-6]。迄今，APN 在对血管生成的作用方面的研究仍较少，在早产儿视网膜新生血管形成的机理仍未明确。本研究旨在总结 APN 对 ROP 的影响以及 ROP 中影响 APN 的因素，表明调控 APN 可能是 ROP 潜在治疗领域的一种方法。

1　APN 概述

1.1　APN 的结构

APN 又称为 Acrp30、apml、AdipoQ 及 Gbp28，其结构分为 3 个部分：氨基端信号序列、胶原样结构域、羧基末端的球形结构

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

域[7]。APN 在内质网中以三聚体(相对分子质量约为67 000)、六聚体(相对分子质量约为120 000)和高分子量聚合物(相对分子质量约为300 000,包含 18 ~ 36 个单体单元)的形式存在,被称为全长 APN[7]。人类血浆中存在少量球形 APN[8]。胰蛋白酶裂解全长型 APN 可得到一个约27 000的球形结构域片段(gACRP30),其活性比全长型 APN 更强。APN 一般在白色脂肪组织的内质网中组装和产生,这是血清 APN 的主要来源[5]。血液 APN 的生理质量浓度为 5 ~ 30 μg/ml[9]。

1.2 APN 在体内的分布

APN 在白色脂肪组织中表达丰富,在棕色脂肪组织、心肌细胞、骨骼肌、平滑肌、脑、肝脏、成骨细胞、胎盘和垂体也有表达[10]。APN 的产生受营养、激素、炎症状态和翻译后修饰的调节。APN 是人类血浆中丰富的脂肪因子[(5 ~ 30)μg/ml],占血浆总蛋白的 0.01%[7,11]。在小鼠视网膜中可检测到 3 种受体:APN 受体 1(AdipoR1)、AdipoR2 和 T-钙黏蛋白(T-cadherin),特别在外核层中表达;在人类视网膜中检测到 APN、AdipoR1 和 AdipoR2。AdipoR1 和 AdipoR2 存在于整个视网膜神经元层[12]。

1.3 APN 的功能

APN 通过与 AdipoRl 和 AdipoR2 结合发挥调节血糖、血脂代谢等作用,二者均含 7 次跨膜结构域[13-14]。AdipoRl 在骨骼肌表达丰富,对球型 APN 亲和力较强,而 AdipoR2 主要表达于肝脏,对全长型 APN 亲和力较强[15]。APN 分别与 AdipoRl 和 AdipoR2 结合,通过 AMP 活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)途径和过氧化物酶体增生物激活受体 α(peroxisome proliferator-activated receptor-α, PPARα)途径调节脂质和葡萄糖代谢,促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收、增加脂肪酸氧化、能量消耗和发挥抗动脉粥样硬化的作用[14,16],APN 可减少胆固醇酰基转移酶-1(cholesterol acyltransferase-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[17]。此外,APN 可与 AdipoR1、AdipoR2 结合,通过神经鞘氨醇酶催化神经酰胺产生 1-磷酸-鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P),保护心肌细胞和胰腺 β 细胞免于细胞凋亡[18];APN 和 T-cadherin 结合,在心脏保护作用中是至关重要的[19]。

APN 具有改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、重塑受损血管和抑制动脉粥样硬化保护心血管系统、抗氧化应激及抗炎等多种生理功能[20-21]。研究发现,APN 还有抑制新生血管生成的作用。

2　2APN 与 ROP 的关联

2.1 相关临床研究

Fu 等[5]测量了 46 例胎龄小于 29 周早产儿的血清 APN 浓度,每周测量 1 次直到出生胎龄至少 35 周,结果发现早产儿血清 APN 水平明显低于足月儿。早产儿中 ROP 组与无 ROP 组相比,ROP 组 APN 水平持续较低,推测低 APN 水平可能是导致 ROP 发生的原因[5]。Fu 等[22]对 50 例出生胎龄为 23 ~ 30 周、出生体质量为 348 ~ 1 716 g的早产儿进行每周 1 次的血清 APN 浓度测定,发现视网膜血管化延迟的早产儿比正常视网膜血管化者血清 APN 水平更低。低 APN 可导致视网膜血管发育延迟,进而导致 ROP[22]。

2.2 相关基础研究

为了验证 APN 与新生血管的关系,2009 年 Higuchi 等[11]分别以内源性缺乏和外源性补充 APN 的方法设计研究,将 APN-KO(*APN* 基因敲除)小鼠和野生型小鼠建立氧诱导性视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模型,结果发现 APN-KO 小鼠与 OIR 小鼠相比,有更多病理性视网膜新生血管形成,APN-KO 小鼠正常血管数量减少,显示 OIR 小鼠体内内源性 APN 促进正常血管生长,抑制病理性新生血管形成。同样,外源性补充 APN 给 APN-KO 和 OIR 小鼠后,也说明了 APN 对新生血管形成的抑制作用。该研究小组在小鼠出生后第 10 天(P10),把含有半乳糖苷酶基因(Ad-βgal,对照组)和小鼠全长 *APN* 基因(Ad-APN,实验组)的腺病毒载体分别导入 2 个组 APN-KO 和 2 个组 OIR 小鼠中。结果发现,在 P17 时 Ad-APN 实验组较 Ad-βgal 对照组 OIR 小鼠视网膜中新生血管面积显著减少,在 APN-KO 小鼠中结果也一样。无论是 Ad-βgal 处理或 Ad-APN 处理,OIR 小鼠中视网膜中新生血管面积也均比 APN-KO 小鼠少。因此,补充外源性 APN 可使 APN-KO 小鼠中病理性视网膜新生血管形成减少,且多量的 APN(OIR 小鼠自身分泌+外源性 Ad-APN)可进一步减弱 OIR 小鼠视网膜中的病理性新生血管形成。此外,代艳等[23]研究表明 APN 还可能通过调控视网膜中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的含量,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)对血管内皮细胞损伤,维持正常的血管内皮细胞功能,从而减少病理性新生血管的形成。

研究发现,在形成新生血管区域 APN 浓度代偿性升高,APN 具有抗新生血管作用[24-26]。内源性 APN 缺乏实验和外源性 APN 补充实验均可以得出 APN 对新生血管有抑制作用的结论;APN 在新生血管区域代偿性增加在抑制新生血管生成中也有重要地位,对干预 ROP 发生和发展有重要意义。

3　APN 影响 ROP 的相关机制

3.1 APN 降低肿瘤坏死因子 α 水平,抑制新生血管形成

APN 降低血清和组织中肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平,能抑制新生血管形成。Higuchi 等[11]通过实时荧光定量 PCR 方法,比较 OIR 小鼠和 APN-KO 小鼠视网膜中 TNF-α 的浓度。结果发现,与野生型小鼠相比,APN-KO 小鼠表现出视网膜 TNF-α mRNA 和 TNF-α 浓度显着增加,APN 减少视网膜中 TNF-α 的生成。同时,Higuchi 等[11]还将含有半乳糖苷酶基因(Ad-βgal,对照组)和小鼠全长 *APN* 基因(Ad-APN,实验组)的腺病毒载体,分别导入 APN-KO 和 OIR 小鼠中,发现 P14 时 Ad-APN 处理显著降低了 OIR 小鼠和 APN-KO 小鼠视网膜中 TNF-α mRNA 和 TNF-α 浓度。Park 等[27]和 Wulster-radcliffe 等[28]研究发现,APN 可以抑制 TNF-α 转录和其 mRNA 稳定性。

研究发现,TNF-α 可介导并促进炎症反应,影响视网膜新

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

生血管形成，参与了 ROP 发生和发展[11,29-30]。Shi 等[31]将 TNF 抑制剂处理的实验组与空白对照组相比，实验组小鼠中的新生血管面积较小；Gardiner 等[32]在敲除 *TNF*-α 基因后的 OIR 小鼠模型中，还发现抑制剂抑制 TNF-α 作用显著减少了病理性新血管形成，证实了抑制 TNF-α 对新生血管的抑制作用。

TNF-α 参与了 APN 对新生血管的抑制作用。Higuchi 等[11]将 Ad-APN 和 Ad-βgal 处理 OIR 小鼠和 TNF-KO 小鼠，与 OIR 小鼠相比，TNF-KO 小鼠视网膜新生血管面积减少，但 Ad-APN处理的 TNF-KO 小鼠的新生血管形成减少不显著，说明 APN 通过抑制 TNF-α 水平来发挥抑制新生血管形成的作用。另一方面，Kociok 等[29]、Gardiner 等[32]和 Ishida 等研究[33]发现白细胞等炎症因子在视网膜病理性新生血管形成的进展中起重要作用，视网膜血管系统中粘附的白细胞数量也侧面反映了 TNF-α 对 APN 发挥作用的重要性。Ad-APN 治疗降低了 APN-KO和 WT 小鼠中视网膜血管系统中粘附的白细胞的数量。随后，用 Ad-APN 处理 TNF-KO 小鼠，不能使其粘附的白细胞显着减少，而 Ad-APN 处理的 WT 小鼠显著减少白细胞粘附。因此，APN 抑制 ROP 的机理之一是其降低 TNF-α 的表达从而减少新生血管的形成。

3.2　血清 APN 和胰岛素样生长因子 1 表达呈正相关

提高血清 APN 浓度可以增加胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）的表达。研究表明，IGF-1 和 APN 存在一定相关性[34]。Sirbu 等[35]在一项关于非糖尿病肥胖女性的横断面研究中纳入 201 例非糖尿病的肥胖女性，其平均年龄为（41.1±11.9）岁，平均体质量指数（body mass index，BMI）为（44.1±8.3）kg/m^2，结果显示 IGF-1 与 APN 呈弱的正相关（r=0.216，P=0.003）。Pearson 分析和 Logistic 回归进行相关分析发现，通过调整年龄、体质量指数、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）后，IGF-1 与 APN 仍呈正相关。

早产儿血清 IGF-1 浓度低使血管发育延迟，进而导致 ROP。Hellstrom 等[36]发现早产儿出生后早期血清 IGF-1 浓度低与 ROP 关系密切。宫内血清 IGF-1 浓度随出生胎龄增加而增加，正常妊娠中羊水 IGF-1 浓度在孕 24～36 周迅速增加，早产后迅速下降。孕 33 周前出生的早产儿血清 IGF-1 浓度极低，持续至第 44 周，这也解释了早产儿 ROP 多发生在 24～36 孕周[37]。早产儿血清 IGF-1 浓度未能维持宫内水平的原因可能是失去了羊水和母体的营养来源。Liegl 等[38-39]研究表明，早产儿血清 IGF-1 浓度低可能与 ROP 发生有关，且 OIR 小鼠中外源性补充 IGF-1 可明显抑制病理性新生血管生成，推测新生儿期血清 IGF-1 浓度低可能导致 ROP。Cekmez 等[40]对 88 例在 2007～2009 年出生的胎龄小于 32 周早产儿进行前瞻性观察发现，无 ROP 组比 ROP 组血清 IGF-1 浓度更高，早产儿血清IGF-1 浓度低可以导致 ROP 的发生。

此外，Lofqvist 等[41]和 Hansen-Pupp 等[42]发现在早产儿血清 IGF-1 浓度降低幅度与 ROP 严重程度呈正相关。因此，早产儿血清 IGF-1 浓度低可以导致 ROP 且在正常视网膜血管发育中起关键作用[36-37,43]。

通过提高血清 APN 水平来提升 IGF-1 血清浓度，可能促进早产儿视网膜血管正常发育，抑制 ROP 或者减轻 ROP 严重程度。值得注意的是，本研究中关于 APN 与 IGF-1 相关的结果来自一组肥胖的成年女性，由于技术和伦理方面的原因，还未有关于早产儿视网膜病变患儿中 IGF-1 和 APN 血清浓度等的研究。此外还有部分报道与本文相互矛盾，如肢端肥大症患者血清 APN 水平升高[44]，而血清 APN 与 IGF-1 水平呈负相关[45]；Watanabe 等[46]在一项关于心力衰竭的研究中发现血清 APN 浓度与 IGF-1 浓度呈负相关。Gannage-yared 等[47]在 153 例健康的黎巴嫩老年男性中，发现 APN 和 IGF-1 之间无显著的相关性；Kanazawa 等[48]在关于 T2DM 的研究中发现，IGF-1 和 APN 呈负相关，该研究为横断面研究，因果关系通常不能在横断面研究中阐述，所以进一步的临床试验和更多的纵向研究对于阐明血清 APN 对 IGF-1 水平的影响是必要的。其次，上述相互矛盾的研究都是在不同类型的患者和血清 IGF-1 水平上进行的，且这种脂肪细胞因子可能受伴随的病理状态的影响，所以可能是出现相互矛盾结果的原因[35]。APN 是否通过提高血清 IGF-1水平来抑制 ROP 的进展仍然需要研究验证。

3.3　APN 抑制血管内皮生长因子 A 生成

APN 使血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）-mRNA 和 VEGF 受体的表达减少，进而抑制 VEGF 生成和表达。Lyzogubov 等[24]研究表明，用激光诱导大鼠脉络膜新生血管形成（choroidal neovascularization，CNV）第 10 天，发现与 PBS 处理大鼠相比，APNp Ⅰ处理的大鼠视网膜中 VEGF 浓度降低，表明 APNp Ⅰ是由 APN 的球状结构域合成的肽，APNp Ⅰ与 APN 受体共定位，APN 对 VEGF 有抑制作用；通过比较空白对照组、PBS 处理激光诱导 CNV 组和 APNp Ⅰ处理激光诱导 CNV 组，发现 PBS 处理激光诱导 CNV 组中 VEGF-R2 mRNA 表达增加，而 APNp Ⅰ处理可使 VEGF-R2 浓度降至和空白对照组相同。

Bora 等[49]研究发现，用重组 APN（recombinant APN，rAPN）或 APN 肽处理激光诱导 CNV 小鼠，可以导致 VEGF 水平降低。Srinivasan 等[50]也在体外实验中证实该结论。

王平等[51]研究表明，具有 VEGF 基因多态性的 ROP 患儿可能会导致 ROP 进展，且与 ROP 的预后密切相关。VEGF 是血管生成细胞因子，其受体信号传导的阻断可以完全阻止视网膜新生血管形成和使新生血管的生长停止[52-54]。APN 通过抑制 VEGF 以阻止 ROP 发生及发展。

4　影响 APN 表达的因素

4.1　成纤维细胞生长因子 21 影响 APN 的表达

Fu 等[55]研究表明，成纤维细胞生长因子 21（fibroblast growth factor 21，FGF21）可减少新生血管生成。通过比较野生（FGF21$^{+/+}$）OIR 小鼠模型和基因敲除（FGF21$^{-/-}$）OIR 小鼠模型视网膜新生血管形成情况发现，FGF21$^{-/-}$小鼠视网膜新生血管增加；Huang 等[56]通过比较腹腔内注射 FGF21 类似物（PF-05231023）小鼠和空白对照小鼠的视网膜新生血管形成的情况，发现 FGF21 类似物腹腔内注射小鼠新生血管形成减少。Talukdar 等[57]和 Gaich 等[58]研究发现，在 OIR 小鼠模型中注

中华医学会杂志社 版权所有 Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

射 FGF21 测得血清 APN 浓度升高，推测 FGF21 与 APN 关联，参与抑制视网膜新生血管形成[5,14,57-61]。

FGF21 通过促进 APN 表达以减少新生血管形成。Lin 等[62]和 Holland 等[63]发现 APN 是 FGF21 的下游效应器，用 FGF21 处理小鼠，增强细胞中 APN 的表达和分泌，小鼠中血清 APN 水平升高。Fu 等[55]对 $Apn^{-/-}$OIR 小鼠模型进行腹腔内注射 FGF21 类似物发现，$Apn^{-/-}$小鼠视网膜新生血管形成增多，甚至加重新生血管形成，表明在 APN 缺陷的小鼠模型中 FGF21 不能独立抑制病理性新血管形成。FGF21 通过促进 APN 产生，抑制病理性视网膜新生血管生长，阻止 ROP 发生及发展。

4.2　长链多不饱和脂肪酸影响 APN 的表达

长链多不饱和脂肪酸（long-chain polyunsaturated fatty acids，ω-3 LCPUFAs）促进 APN 的表达。早产儿血清 APN 浓度低主要是因为缺乏母体的营养供应，其中脂质 ω-3 LCPUFAs 的缺乏是主要原因之一[64]。早产儿缺乏 ω-3 LCPUFAs 使视网膜血管发育不良，导致 ROP 的发生[65]。Fu 等[5]测定了 14 例出生胎龄为 29 周早产儿出生后第 2 周的血清 ω-3 LCPUFAs 的浓度，发现血清 ω-3 LCPUFAs 浓度与总血清 APN 浓度呈正相关。

Fu 等[5]进一步研究发现，OIR 小鼠通过外源性补充（饮食摄入）ω-3LCPUFAs 可提高血清 APN 浓度；用富含ω-3 LCPUFAs 的食物和缺乏 ω-3 LCPUFAs 的食物从 P1 到 P17 分别喂养 2 个组 OIR 小鼠。P17 时发现 ω-3 LCPUFAs 喂养组的小鼠的总血清 APN 浓度比对照组高 4.5 倍，且在 ω-3 LCPUFAs 喂养组小鼠分离的白色脂肪中，APN mRNA 浓度增加了 1.5 倍；在 OIR 小鼠中，可通过饮食摄入 ω-3 LCPUFAs 来调控 APN 的产生和分泌，提高血清 APN 浓度。此外，Mejia-montilla 等[66]研究发现，饮食补充 ω-3 LCPUFAs 可提高人血清 APN 浓度。

ω-3LCPUFAs 需要通过 APN 来发挥对新生血管形成的抑制作用[5,67]。用 ω-3 LCPUFAs 分别喂养 *APN* 基因缺陷型和野生型小鼠，观察到野生型小鼠中新生血管数量抑制达 70%，*APN* 基因缺乏型小鼠仅抑制了 10%，提示野生型小鼠由于存在 APN 介导 ω-3 LCPUFAs，能抑制大部分病理性视网膜新生血管形成；同时在 *APN* 基因缺乏时，ω-3 LCPUFAs 仍有小部分抑制新生血管形成的作用。除 APN 外，还可能有其他介导途径存在，这也与 Lofqvist 等[68]的研究结果一致：ω-3 LCPUFAs 有直接抑制新生血管生成的作用，且早产儿低血清 ω-3 LCPUFAs 增加了发生 ROP 的风险和严重程度。但大部分 ω-3 LCPUFAs 通过 APN 产生抑制视网膜新生血管生长，阻止 ROP 的发生及发展。

5　展望

ROP 是发生于早产儿和低出生体质量儿的一种潜在致盲性视网膜病变，随着围生医学的发展，ROP 发病率有所上升，成为儿童盲的主要原因。若得到及时治疗，ROP 的致残率则可显著降低。目前 ROP 的主要治疗方法有光凝和玻璃体腔注射抗 VEGF 药物，但激光存在虹膜、晶状体灼伤和脉络膜破裂等风险，存在周边视网膜破坏范围大，引起患儿以后视野缩小和屈光不正等并发症[36]；玻璃体腔注射抗 VEGF 药物则存在感染、晶状体损伤等风险，也可能导致抗体渗入全身循环，使全身性呈抑制 VEGF 状态和抑制视网膜神经发育[69]。

本文总结 APN 与 ROP 关系，从临床研究和动物实验研究说明了低 APN 可以导致视网膜血管发育延迟，进而导致 ROP。充足的 APN 有利于促进正常血管生长，抑制病理性视网膜新生血管形成。同时详细阐述了 APN 如何通过 TNF-α、IGF-1 和 VEGF 等重要途径影响 ROP 的发生及发展。此外，FGF21 和 ω-3 LCPUFAs也可以作为上游靶点调节 APN 产生，而抑制新生血管生成，还可以直接降低 TNF-α 防止新生血管形成，对 ROP 发生及发展有一定的影响。因此推测 APN 很可能是 ROP 的潜在治疗靶点。此外，FGF21 和 ω-3 LCPUFAs 均可独立于 VEGF，可以作为辅助支持抗 VEFG 疗法。

目前，APN 在 ROP 方面的研究还不足，进一步研究 APN 在 ROP 1 期和 2 期的变化，尤其是在 ROP 1 期的临床试验，对预防 ROP 尤为重要。未来可以研制有关类似 APN 药物，通过补充 APN 或诱导其表达增多，为防治 ROP 提供新方案。

APN 与 ROP 间还有很多机制尚未研究透彻，早产儿高血糖、早产儿出生体质量和母体状况等也是重要的影响因素。不同研究中，结论也有一定差异。此外，APN 对 TNF-α 抑制作用尚未得到临床验证。在肿瘤和成年人疾病方面的研究发现，APN 促进 VEGF 的表达。这些有待更多的基础和临床研究论证。

总之，APN 除了具有改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、重塑受损血管和抑制动脉粥样硬化保护心血管系统、抗氧化应激及抗炎等多种生理功能之外，还可能具有抑制 ROP 发生及发展的作用。

利益冲突　所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Painter SL, Wilkinson AR, Desai P, et al. Incidence and treatment of retinopathy of prematurity in England between 1990 and 2011: database study[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(6): 807-811. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305561.

[2] Mora JS, Waite C, Gilbert CE, et al. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(1): 9-13. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310709.

[3] Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010[J]. Pediatr Res, 2013, 74 Suppl 1(35-49). DOI: 10.1038/pr.2013.205.

[4] Klamer A, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Adiponectin levels measured in dried blood spot samples from neonates born small and appropriate for gestational age[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(2): 189-194. DOI: 10.1530/eje-06-0710.

[5] Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic reticulum stress reduction to increase adiponectin[J]. EMBO Mol Med, 2015, 101(4): 879-888. DOI: 10.3945/ajcn.114.099291.

[6] Siahanidou T, Mandyla H, Papassotiriou GP, et al. Circulating levels of adiponectin in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(4): 286-290. DOI: 10.1136/adc.2006.106112.

[7] Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2): 93-100. DOI: 10.1093/jmcb/mjw011.

[8] Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

A, 2001, 98(4): 2005-2010. DOI: 10.1073/pnas.041591798.
[9] Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(3): 293-300.
[10] Connor KM, Sangiovanni JP, Lofqvist C, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis[J]. Nat Med, 2007, 13(7): 868-873. DOI: 10.1038/nm1591.
[11] Higuchi A, Ohashi K, Kihara S, et al. Adiponectin suppresses pathological microvessel formation in retina through modulation of tumor necrosis factor-alpha expression[J]. Circ Res, 2009, 104(9): 1058-1065. DOI: 10.1161/circresaha.109.194506.
[12] Wang Y, Lam KS, Yau MH, et al. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications[J]. Biochem J, 2008, 409(3): 623-633. DOI: 10.1042/bj20071492.
[13] 李芸云, 刘宁朴. 脂联素与糖尿病视网膜病变相关性研究现状[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(3): 324-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.03.029.
Li YY, Liu NP. Relationship between adiponectin and diabetic retinopathy[J]. Chin J Ocul Fundus Dis, 2017, 33(3): 324-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2017.03.029.
[14] Fu Z, Gong Y, Lofqvist C, et al. Review: adiponectin in retinopathy[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(8): 1392-1340. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.05.002.
[15] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors[J]. Endocr Rev, 2005, 26(3): 439-451. DOI: 10.1210/er.2005-0005.
[16] Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases[J]. Cell Metab, 2013, 17(2): 185-196. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.01.001.
[17] 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.123.
[18] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 55-63. DOI: 10.1038/nm.2277.
[19] Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(12): 4342-4352. DOI: 10.1172/jci43464.
[20] Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(5): 1645-1656. DOI: 10.1172/jci32691.
[21] Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: a potential therapeutic target for metabolic syndrome[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2018, 39: 151-158. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.004.
[22] Fu Z, Lofqvist CA, Liegl R, et al. Photoreceptor glucose metabolism determines normal retinal vascular growth[J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(1): 76-90. DOI: 10.15252/emmm.201707966.
[23] 代艳, 王晓莉, 陈小虎, 等. 脂联素调控糖尿病大鼠视网膜一氧化氮合酶的表达及意义[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(12): 1086-1089. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.009.
Dai Y, Wang XL, Chen XH, et al. Effect of the regulation of adiponectin on the expression of nitric oxide synthase in the retinas of diabetic rats[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(12): 1086-1089. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.009.
[24] Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Bora NS, et al. Inhibitory role of adiponectin peptide Ⅰ on rat choroidal neovascularization[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(8): 1264-1272. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.05.017.
[25] Lyzogubov VV, Tytarenko RG, Thotakura S, et al. Inhibition of new vessel growth in mouse model of laser-induced choroidal neovascularization by adiponectin peptide Ⅱ[J]. Cell Biol Int, 2009, 33(7): 765-771. DOI: 10.1016/j.cellbi.2009.04.013.
[26] Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention[J]. Clin Sci(Lond), 2008, 114(5): 361-374. DOI: 10.1042/cs20070347.
[27] Park PH, Huang H, Mcmullen MR, et al. Suppression of lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha production by adiponectin is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms[J]. J Biol Chem, 2008, 283(40): 26850-26858. DOI: 10.1074/jbc.M802787200.
[28] Wulster-radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 316(3): 924-929. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.02.130.
[29] Kociok N, Radetzky S, Krohne TU, et al. Pathological but not physiological retinal neovascularization is altered in TNF-Rp55-receptor-deficient mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(11): 5057-5065. DOI: 10.1167/iovs.06-0407.
[30] Higuchi A, Ohashi K, Shibata R, et al. Thiazolidinediones reduce pathological neovascularization in ischemic retina via an adiponectin-dependent mechanism[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(1): 46-53. DOI: 10.1161/atvbaha.109.198465.
[31] Shi X, Semkova I, Muther PS, et al. Inhibition of TNF-alpha reduces laser-induced choroidal neovascularization[J]. Exp Eye Res, 2006, 83(6): 1325-1334. DOI: 10.1016/j.exer.2006.07.007.
[32] Gardiner TA, Gibson DS, De gooyer TE, et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha improves physiological angiogenesis and reduces pathological neovascularization in ischemic retinopathy[J]. Am J Pathol, 2005, 166(2): 637-644. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)62284-5.
[33] Ishida S, Yamashiro K, Usui T, et al. Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vaso-obliteration in disease[J]. Nat Med, 2003, 9(6): 781-788. DOI: 10.1038/nm877.
[34] Orru S, Nigro E. A functional interplay between IGF-1 and adiponectin[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 255-261. DOI: 10.3390/ijms18102145.
[35] Sirbu A, Gologan S, Arbanas T, et al. Adiponectin, body mass index and hepatic steatosis are independently associated with IGF-1 status in obese non-diabetic women[J]. Growth Horm IGF Res, 2013, 23(1-2): 2-7. DOI: 10.1016/j.ghir.2012.10.001.
[36] Hellstrom A, Smith E, Dammann O. Retinopathy of prematurity[J]. Lancet, 2013, 382(9902): 1445-1457. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60178-6.
[37] Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-1 suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(10): 5804-5808. DOI: 10.1073/pnas.101113998.
[38] Liegl R, Hellstrom A, Smith LE. Retinopathy of prematurity: the need for prevention[J]. Eye Brain, 2016, 8: 91-102. DOI: 10.2147/eb.s99038.
[39] Liegl R, Lofqvist C, Hellstrom A, et al. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease[J]. Early Hum Dev, 2016, 102: 13-19. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.008.
[40] Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, et al. IGF-1 and visfatin levels in retinopathy of prematurity[J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2012, 49(2): 120-124. DOI: 10.3928/01913913-20110531-01.
[41] Lofqvist C, Engstrom E, Sigurdsson J, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-1 deficit[J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 1930-1938. DOI: 10.1542/peds.2005-1926.
[42] Hansen-pupp I, Hovel H, Hellstrom A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 1129-1135. DOI: 10.1210/jc.2010-2440.
[43] Can E, Bulbul A, Uslu S, et al. Early aggressive parenteral nutrition induced high insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) levels can prevent risk of retinopathy of prematurity[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(4): 403-410.
[44] Kanety H, Hemi R, Ginsberg S, et al. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(6): 837-844. DOI: 10.1530/eje-09-0419.

中华医学会杂志社 版权所有 Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

[45] Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, et al. Serum adiponectin levels in adult growth hormone deficiency and acromegaly[J]. Growth Horm IGF Res, 2004, 14(6): 449-454. DOI: 10.1016/j.ghir.2004.06.005.
[46] Watanabe S, Tamura T, Ono K, et al. Insulin-like growth factor axis (insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein-3) as a prognostic predictor of heart failure: association with adiponectin [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(11): 1214-1222. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq166.
[47] Gannage-yared MH, Khalife S, Semaan M, et al. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotropic axis in healthy non-diabetic elderly men[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 155(1): 167-176. DOI: 10.1530/eje.1.02175.
[48] Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I is negatively associated with serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus[J]. Growth Horm IGF Res, 2011, 21(5): 268-271. DOI: 10.1016/j.ghir.2011.07.004.
[49] Bora PS, Kaliappan S, Lyzogubov VV, et al. Expression of adiponectin in choroidal tissue and inhibition of laser induced choroidal neovascularization by adiponectin[J]. FEBS Lett, 2007, 581(10): 1977-1982. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.04.024.
[50] Srinivasan V, Sulochana KN. Effect of adiponectin on expression of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor: an *in vitro* study[J]. Indian J Pharmacol, 2015, 47(1): 117-120. DOI: 10.4103/0253-7613.150376.
[51] 王平, 叶志纯, 高喜容, 等. 血管内皮生长因子基因多态性与早产儿视网膜病变发病和预后的关系[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(12): 1131-1134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.020.
Wang P, Ye ZC, Gao XR, et al. Relationship of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with retinopathy of prematurity in preterm infants[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(12): 1131-1134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.12.020.
[52] Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2009, 20(3): 158-165. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32832d25b3.
[53] Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al. Age-related macular degeneration—emerging pathogenetic and therapeutic concepts[J]. Ann Med, 2006, 38(7): 450-471. DOI: 10.1080/07853890600946724.
[54] Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization[J]. Am J Pathol, 2000, 156(2): 697-707. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64773-6.
[55] Fu Z, Gong Y, Liegl R, et al. FGF21 administration suppresses retinal and choroidal neovascularization in mice[J]. Cell Rep, 2017, 18(7): 1606-1613. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.01.014.
[56] Huang J, Ishino T, Chen G, et al. Development of a novel long-acting antidiabetic FGF21 mimetic by targeted conjugation to a scaffold antibody[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 346(2): 270-280. DOI: 10.1124/jpet.113.204420.
[57] Talukdar S, Zhou Y, Li D, et al. A long-acting FGF21 molecule, PF-05231023, decreases body weight and improves lipid profile in non-human primates and type 2 diabetic subjects[J]. Cell Metab, 2016, 23(3): 427-440. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.02.001.
[58] Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2013, 18(3): 333-340. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.005.
[59] Kaarniranta K, Paananen J, Nevalainen T, et al. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) variant is associated with advanced age-related macular degeneration in Finnish population[J]. Neurosci Lett, 2012, 513(2): 233-237. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.02.050.
[60] Mao D, Peng H, Li Q, et al. Aqueous humor and plasma adiponectin levels in proliferative diabetic retinopathy patients[J]. Curr Eye Res, 2012, 37(9): 803-808. DOI: 10.3109/02713683.2012.676700.
[61] Omae T, Nagaoka T, Yoshida A. Relationship between retinal blood flow and serum adiponectin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 4143-4149. DOI: 10.1167/iovs.15-16447.
[62] Lin Z, Tian H, Lam KS, et al. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice [J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 779-789. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
[63] Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice [J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 790-797. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.019.
[64] Stahl A, Sapieha P, Connor KM, et al. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy[J]. Circ Res, 2010, 107(4): 495-500. DOI: 10.1161/circresaha.110.221317.
[65] Malamas A, Chranioti A, Tsakalidis C, et al. The omega-3 and retinopathy of prematurity relationship[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(2): 300-305. DOI: 10.1824 0/ijo.2017.02.19.
[66] Mejia-montilla J, Reyna-villasmil E, Dominguez-brito L, et al. Supplementation with omega-3 fatty acids and plasma adiponectin in women with polycystic ovary syndrome[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2018, 65(4): 192-199. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.12.010.
[67] Fu z, Liegl R, Wang Z, et al. Adiponectin mediates dietary Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid protection against choroidal neovascularization in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(10): 3862-3870. DOI: 10.1167/iovs.17-21796.
[68] Lofqvist CA, Najm S, Hellgren G, et al. Association of retinopathy of prematurity with low levels of arachidonic acid: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2018, 136(3): 271-277. DOI: 10.100 1/jamaophthalmol.2017.6658.
[69] Jalali S, Balakrishnan D, Zeynalova Z, et al. Serious adverse events and visual outcomes of rescue therapy using adjunct bevacizumab to laser and surgery for retinopathy of prematurity. the Indian twin cities retinopathy of prematurity screening database report number 5[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2013, 98(4): 327-333. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302365.

（收稿日期：2019-01-04　修回日期：2019-08-21）

（本文编辑：杜娟）

读者 · 作者 · 编者

本刊对论文题目的要求

论文题目力求简洁、特异、明确、能准确反映文章主题和特定内容，具有可检索性。中文文题一般以 20 个汉字以内为宜，一般不设副标题，尽量不用标点符号，文题中避免使用不为同行熟知的符号、简称、缩略语和商品名。论著文章和综述须有与中文文题含意一致的英文文题。

（本刊编辑部）

中华医学会杂志社 版权所有 违者必究
Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?