

脂联素在眼底新生血管性疾病中的作用

张小丹 综述 颜华 审校

天津医科大学总医院眼科 教育部眼部疾病研究国际合作联合实验室 天津市眼外伤研究与转化重点实验室 天津市眼健康与眼疾病研究所 天津市“一带一路”中外联合研究中心, 天津 300052

通信作者: 颜华, Email: zyyanhua@tmu.edu.cn

【摘要】 眼底新生血管性疾病是脉络膜和视网膜病理性血管生长引起的一系列临床病理改变, 是一类严重影响视力的眼底病变, 目前认为其主要发病原因是新生血管生成促进因子和抑制因子之间失衡。目前广泛使用的抗血管内皮生长因子的药物对许多眼底新生血管性疾病患者仍然无效。脂联素是由脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性蛋白, 具有增加胰岛素敏感性、调节糖和脂质代谢、抗炎、抑制新生血管形成等作用。脂联素及其受体在眼底新生血管性疾病中扮演了重要角色。目前尚不清楚脂联素在眼内是血管生成分子还是抗血管生成分子。了解脂联素及其受体在眼底新生血管性疾病的相关研究, 有望为眼底新生血管性疾病的预防与治疗提供潜在治疗靶点和新的思路。本文对脂联素及其受体在眼底新生血管性疾病的作用进行综述。

【关键词】 脂联素; 新生血管; 眼底疾病; 综述

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210110-00020

Role of adiponectin in fundus neovascularization disease

Zhang Xiaodan, Yan Hua

Department of Ophthalmology, Tianjin Medical University General Hospital, Ministry of Education International Joint Laboratory of Ocular Diseases, Tianjin Key Laboratory of Ocular Trauma, Tianjin Institute of Eye Health and Eye Diseases, China-UK "Belt and Road" Ophthalmology Joint Laboratory, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: zyyanhua@tmu.edu.cn

【Abstract】 Fundus neovascularization disease is a series of clinicopathological changes caused by pathological vascular growth of choroid and retina. It is a kind of fundus disease that seriously affects vision. At present, it is believed that the main cause of the disease is the imbalance between the promoters and inhibitors of angiogenesis. Currently widely used drugs against vascular endothelial growth factor (VEGF) are still ineffective in many patients with fundus neovascularization. Adiponectin (APN) is an endogenous bioactive protein secreted by adipocytes, which has the functions of increasing insulin sensitivity, regulating sugar and lipid metabolism, anti-inflammatory, and inhibiting neovascularization. In recent years, it has been found that APN and its receptors play an important role in fundus neovascularization diseases. Many studies have demonstrated the clinical predictive value of APN gene polymorphism in fundus neovascularization diseases. *In vivo* and *in vitro* models have verified the important proportion of APN in the pathological mechanism of chronic inflammation and neovascularization. The mechanism may be that APN inhibits VEGF-stimulated endothelial cell migration, and maintains normal vascular endothelial cell function. At this point we do not know whether APN is pro or anti angiogenic molecule in eye. Understanding the role of APN and its receptors in fundus neovascularization diseases is expected to provide potential therapeutic targets and new ideas for the prevention and treatment of fundus neovascularization diseases. This article reviews the role of APN and its receptor in fundus retinal neovascularization disease.

【Key words】 Adiponectin; Neovascularization; Fundus diseases; Review

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210110-00020

脉络膜和视网膜病理性血管生长可引起一系列临床病理改变, 如视网膜下出血、牵引性视网膜脱离、玻璃体出血等, 这些病理改变严重威胁患者视力, 是致盲的主要危险因素^[1], 常

见于年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 等眼底新生血管性疾

病^[2]。此类疾病的发生是由于眼部缺血、缺氧、炎症等刺激使血管生成促进因子和抑制因子之间失衡导致眼底新生血管形成^[3]。由于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在促血管生成方面具有重要作用,抗 VEGF 药物治疗成为目前治疗眼底新生血管疾病的主流^[4],但部分患者对抗 VEGF 药物治疗耐受。这提示在眼底新生血管形成中还有其他过程参与。

近年来,多项研究表明,脂联素、瘦素、抵抗素、游离脂肪酸等多种脂肪细胞因子可参与炎症、代谢及血管功能的调节^[5]。其中脂联素在糖尿病、心血管疾病中已被广泛证明具有血管保护作用^[6],脂联素及其受体还被证明可在眼底新生血管性疾病中发挥保护作用^[7-9]。本文对脂联素及其受体在眼底新生血管性疾病中的研究进展进行综述。

1 脂联素及其受体的结构与功能

1.1 脂联素的结构与分布

脂联素的单体亚基(分子量 30 000)由 C-末端球状结构和 N-末端胶原结构组成。脂联素的单体亚基存在于脂肪细胞中,需要在内质网进行加工修饰形成多聚体或者球状脂联素后才能分泌到细胞外发挥生物效应^[10]。多聚体称为全长脂联素,包括三聚体(相对分子量约 67 000)、六聚体(相对分子量约 120 000)和高分子量聚合物(相对分子量大于 300 000,由 18~36 个单体亚基组成)。单体亚基去掉 N-末端胶原结构再经加工修饰形成球状脂联素^[11]。脂联素是健康人血浆中表达丰富(3~30 μg/ml),占血浆蛋白总量的 0.01%。脂联素在白色脂肪组织中表达量最高,同时在棕色脂肪组织、心肌细胞、骨骼肌、平滑肌、脑、肝脏、眼、成骨细胞、胎盘和垂体中也有表达^[12]。

1.2 脂联素受体的结构

脂联素共有 3 种受体:脂联素受体 1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)、AdipoR2 和 T-钙粘蛋白(T-cadherin/H-cadherin, CDH13)^[5]。AdipoR1 和 AdipoR2 是具有七次跨膜结构的膜蛋白,其羧基末端在膜内,氨基末端在膜外,而 CDH13 缺乏跨膜结构,整体结构大部分在膜外^[13]。人体中只存在 AdipoR1 和 AdipoR2,其中 AdipoR1 主要在骨骼肌、心脏、肾脏和肝脏中表达,AdipoR2 主要在肝脏中表达^[14]。CDH13 是一种新发现的脂联素受体,主要在小鼠的血管平滑肌细胞和内皮细胞中表达^[13]。最近研究发现,AdipoR1 和 AdipoR2 在人的视网膜中也有表达^[12],AdipoR1、AdipoR2 和 CDH13 在小鼠整个视网膜神经层表达,特别是视锥细胞中大量表达^[5]。

1.3 脂联素及其受体的功能

脂联素具有改善胰岛素抵抗、调节脂质代谢、重塑受损血管、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,其还有抑制新生血管生成的作用^[7-8]。

不同脂联素受体分别以不同的亲和力结合全长脂联素和球状脂联素而发挥生物学作用。AdipoR1 是球状脂联素的高亲和力受体,是全长脂联素的低亲和力受体,而 AdipoR2 均以中等亲和力结合全长脂联素和球状脂联素。脂联素与 AdipoR1

结合可促进蛋白激酶的磷酸化,从而抑制脂肪生成和糖异生。脂联素与 AdipoR2 结合激活过氧化物酶体增生激活受体 α 的配体活性,从而增加脂肪酸的氧化和能量消耗^[15]。脂联素可减少胆固醇酰基转移酶-1 蛋白的表达,降低其活性,从而参与动脉粥样硬化病变。此外,AdipoR1 和 AdipoR2 具有神经酰胺酶活性,能降低血清神经酰胺水平,升高鞘氨醇-1-磷酸水平,从而保护心肌细胞和胰腺 β 细胞免于凋亡^[16]。CDH13 对于增强脂联素对心脏的保护作用至关重要^[17]。

2 脂联素在眼底新生血管疾病中的作用

2.1 脂联素与 AMD

2.1.1 脂联素及其受体基因多态性与 AMD 相关 AMD 是发达国家 60 岁以上人群致盲的常见原因,其所导致的盲占全世界所有致盲患者的 8.7%^[18]。Kaklamani 等^[9]首次报道了人类脂联素及 *AdipoR1* 基因多态性与结肠癌关联性的研究。后续有研究者相继发现脂联素及其受体基因多态性与动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病密切相关^[19-20]。一项来自芬兰人群的研究证明^[21],*AdipoR1* 基因中的 rs10753929 与 AMD 显著相关[比值比(odds ratio, OR) = 1.699; 95% 置信区间(confidence interval, CI) = 1.192~2.423; P = 0.047 1],表明 *AdipoR1* 基因变异是芬兰人群中 AMD 的危险因素,但该研究中所选取的样本数量较少且人种范围小,在不同人种以及更大的样本中进行研究将有利于深入了解脂联素及其受体与 AMD 的遗传关联。

2.1.2 脂联素抑制 AMD 新生血管生成 Lyzogubov 等^[22]研究脂联素对激光诱导脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)大鼠模型的影响,发现经外源性合成的脂联素治疗大鼠的 CNV 面积比模型对照组减少 25%,表明外源性合成的脂联素与视网膜色素上皮细胞和脉络膜血管上皮细胞上的 AdipoR1 结合,减少 VEGF 的产生和分泌,从而减少新血管的形成。Fu 等^[5]用长链多不饱和脂肪酸 Ω3 饲喂小鼠 1 周后进行激光诱导 CNV,发现脂联素基因敲除小鼠 CNV 面积大于野生型小鼠。本研究团队最近发现脂联素在运动保护 AMD 中发挥着重要作用^[7]。在体、体外实验均显示,脂联素受体激动剂具有抑制人视网膜微血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cell, HRMEC)增殖的作用。

目前实验基本采用激光诱导的 CNV 模型来模拟 AMD,不能模拟 AMD 的长期衰老变性以及慢性炎症,未来尚需建立更加贴切 AMD 病理过程的动物模型来预测脂联素在 AMD 临床治疗中的价值。

2.2 脂联素与 DR

2.2.1 脂联素水平、脂联素及其受体的遗传变异与 DR 有关 DR 是糖尿病常见的微血管并发症,其发病机制尚未完全阐明。为了更好地了解循环中脂联素水平与 DR 的关系以及脂联素及其受体的遗传变异对 DR 的影响,Liao 等^[23]对中国台湾人群中进行了一项病例对照研究,选取 1 604 例 20 岁以上的 2 型糖尿病患者,其中 DR 组 632 例,糖尿病对照组 972 例,结果发现 DR 与脂联素基因和 *CDH13* 基因中的 10 个单核苷酸多态性相关。根据这 10 个单核苷酸多态性计算基因风险评分,发现基因

风险评分为 DR 的危险因素 ($OR=2.61, 95\% CI: 1.48 \sim 4.59$)。在 155 例非 DR 糖尿病受试者血浆脂联素水平明显低于 363 例 DR 受试者, 差异有统计学意义 ($P=0.004$); 并且在这 518 例受试者的血浆中, 脂联素水平自然对数是发生 DR 的独立危险因素 ($OR=1.63, 95\% CI: 1.19 \sim 2.25$), 证明血浆脂联素水平、脂联素及其受体的遗传变异与 2 型糖尿病所引起的 DR 有关。Aioanei 等^[24] 分析东欧人群中脂联素基因特定区域 +276G>T 的多态性与 2 型糖尿病和 DR 之间的关联, 对 198 例患有 2 型糖尿病的 DR 患者和 200 名健康人进行基因分型研究, 未发现脂联素基因突变与 2 型糖尿病显著相关, 但与 DR 存在关联 ($95\% CI=0.887 \sim 1.203, OR=1.101, P=0.009$)。

目前, 关于脂联素及其受体基因多态性与 DR 的研究结果较为统一, 均显示脂联素及其受体基因突变是 DR 的危险因素, 但是由于相关研究较少, 脂联素及其受体的基因内其他区域突变是否是 DR 的危险因素尚需进一步探究。

2.2.2 脂联素在细胞水平上抑制糖尿病视网膜新生血管的形成 为研究脂联素在糖尿病视网膜新生血管形成中的影响, Palanisamy 等^[6] 构建脂联素基因表达载体并转染至原代培养 HRMEC、人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 和人脉络膜血管内皮细胞 (human choroidal endothelial cell, HCEC) 中, 发现各转染组细胞新生血管的形成和迁移能力明显受到抑制; 用重组脂联素培养 HUVEC 和 HRMEC 可以显著减少 VEGF 诱导的新生血管形成和迁移。结果还表明, 更高浓度的脂联素不会诱导人内皮细胞的细胞毒性, 从而证明它可以作为治疗视网膜血管生成的靶点。Srinivasan 等^[25] 发现, 分别用 5 pg/ml、50 pg/ml、500 pg/ml 和 5 ng/ml 的重组脂联素处理 1 小时后, ARPE-19 细胞中 VEGF mRNA 和蛋白质水平均随着脂联素浓度升高而降低, 表明脂联素在血管生成相关疾病中起保护作用。

2.2.3 脂联素在动物水平上抑制糖尿病视网膜新生血管的形成 最近 Sakaue 等^[26] 研究发现脂联素在小鼠视网膜血管内皮中积累, 在糖尿病发病后逐渐减少。此外, 在 STZ 诱导的糖尿病模型中, 脂联素的缺失加速诱导 DR 的早期病理特征, 血管通透性明显增加, 表明 APN 对 DR 进展有潜在的促进作用。代艳等^[27] 研究发现脂联素可下调糖尿病大鼠视网膜中一氧化氮合酶的含量, 从而减轻一氧化氮对视网膜血管内皮细胞结构和功能的损伤, 延缓 DR 的发生。王文峰等^[8] 研究发现, 早期 2 型糖尿病大鼠视网膜中脂联素含量较正常组大鼠明显降低, 导致视网膜血管内皮的炎症反应, 血管细胞间黏附能力降低, 血管内皮细胞的增生迁移能力增强, 促进 DR 的发生; 玻璃体腔注射重组脂联素后, 视网膜局部的炎症反应减轻, 从而延缓 DR 发生。

以上研究诠释了脂联素在 DR 早期发生过程中扮演的重要角色。提高脂联素在视网膜局部的含量可减轻视网膜炎症反应, 延缓 DR 发生。

2.3 脂联素与 ROP

2.3.1 脂联素与 ROP 的关联 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。Fu 等^[28] 将 46 例早产儿 (29 周出生) 分为患 ROP 组 19 例和未患 ROP 组 27 例, 记录早产儿从出生到 36 周出院每周血清脂联素水平, 结果显示各组血清中脂联素水平在第 30~32 周开始表现出差异, 患 ROP 组血清脂联素水平一直低于未患 ROP 组。另外一项研究结果显示, 视网膜血管生长正常的早产儿血清脂联素水平高于视网膜血管生成延迟的早产儿 ($P<0.001$)^[29]。上述研究表明血清中低水平的脂联素与 ROP 密切相关。

2.3.2 ROP 进展与脂联素缺乏有关 在小鼠和人眼中, 玻璃体血管最先在子宫内形成, 并随着视网膜血管的发育而退化。正常情况下人玻璃体血管通常在足月出生后消失, 在早产儿眼中玻璃体血管消失延迟影响视网膜血管正常生长^[30]。研究表明, 与野生型小鼠相比, 脂联素基因敲除型小鼠中玻璃体血管不易消失, 提示脂联素缺乏会导致玻璃体血管消失延迟^[29]。Kaklamani 等^[9] 采用低氧诱导的小鼠模型并向脂联素基因敲除小鼠体内注射长效纤维细胞生长因子 21 类似物 (PF-05231023) 后行眼底造影观察新生血管情况, 结果显示脂联素的缺乏会使视网膜新生血管增加, 且缺乏脂联素会抵消 PF-05231023 在减少新生血管形成方面的有益作用。

脂联素抑制新生血管形成作用机制可能通过调节血清肿瘤坏死因子 α 、胰岛素样生长因子 1 和 VEGF 水平阻止 ROP 的发生及发展。同时脂联素的表达也受成纤维细胞生长因子 21 和长链多不饱和脂肪酸的影响^[31]。目前, 脂联素在 ROP 方面的研究还不足, 进一步研究脂联素在 1 期和 2 期 ROP 的变化, 尤其是在 1 期 ROP 的临床试验, 对预防 ROP 尤为重要。未来可以研制类似脂联素药物, 为防治 ROP 提供新方案。

3 展望

临床上, 病理性新生血管的形成与多种眼部疾病有关, 如 AMD、DR 和 ROP 等。眼内新生血管的形成会导致眼部不可逆的损害, 是致盲的主要危险因素。新生血管性眼病的发生机制与促血管细胞因子有关, 如 VEGF。虽然抗 VEGF 治疗被广泛用于病理性新生血管的治疗, 但超过一半的患者无应答, 部分患者甚至出现治疗诱导的变化和代谢损伤, 对抗 VEGF 药物产生耐药性。在 PDR 和 AMD 患者中, 也观察到抗 VEGF 治疗后的纤维化现象, 以及治疗期间视网膜前膜的增生加重^[32]。因此, 迫切需要替代的抗血管生成治疗靶点, 在尽量减少不良反应的情况下有效地抑制血管生长。

现有的细胞和动物实验表明, 脂联素对眼底病理性血管生长具有明显的抑制作用。部分临床研究也显示, 脂联素及其受体基因突变和低水平血清脂联素与眼底病理性血管疾病的发生存在关联。这表明脂联素及其受体在眼底新生血管疾病的患病风险预测及治疗中具有潜在价值。我们近期的研究结果表明, 循环脂联素水平与患者抗血管生成治疗的疗效显著相关^[7], 因此, 将循环脂联素作为一种生物标志物来预测湿性 AMD 患者对 VEGF 治疗的反应可能是有价值的。更多的在体研究将有助于阐明脂联素在涉及新生血管的眼部疾病中的有效作用。随着对脂联素在眼底视网膜新生血管疾病作用认知

的不断深入,其治疗方法、时机、技术等将不断完善。未来将继续寻找更安全、有效、简便的方法来阻止眼底新生血管性疾病的发生发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] The definition and classification of dry eye disease; report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.
- [2] Bhosle VK, Rivera JC, Zhou TE, et al. Nuclear localization of platelet-activating factor receptor controls retinal neovascularization [J/OL]. *Cell Discov*, 2016, 2: 16017 [2023-06-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27462464>. DOI: 10.1038/celldisc.2016.17.
- [3] Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1 [J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 439-445. DOI: 10.1038/nm.4059.
- [4] Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, et al. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies; current research and future perspectives [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 39: 102-115. DOI: 10.1016/j.cytogr.2017.11.005.
- [5] 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.
- [6] Palanisamy K, Nareshkumar RN, Sivagurunathan S, et al. Anti-angiogenic effect of adiponectin in human primary microvascular and macrovascular endothelial cells [J]. *Microvasc Res*, 2019, 122: 136-145. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.08.002.
- [7] Cui B, Guo X, Zhou W, et al. Exercise alleviates neovascular age-related macular degeneration by inhibiting AIM2 inflammasome in myeloid cells [J/OL]. *Metabolism*, 2023, 144: 155584 [2024-02-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37150437>. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155584.
- [8] 王文峰, 王玲, 张士胜, 等. 脂联素在 2 型糖尿病大鼠视网膜膜中的变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2007, 25(9): 647-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.09.003.
Wang WF, Wang L, Zhang SS, et al. Change of adiponectin level in retina of type 2 diabetic rats [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2007, 25(9): 647-650. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2007.09.003.
- [9] Kaklamani VG, Wisniski KB, Sadiem M, et al. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk [J]. *JAMA*, 2008, 300(13): 1523-1531. DOI: 10.1001/jama.300.13.1523.
- [10] Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, et al. Structure and function analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents promoting healthy longevity [J]. *Endocr J*, 2018, 65(10): 971-977. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0310.
- [11] Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2863 [2023-06-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31212761>. DOI: 10.3390/ijms20122863.
- [12] Yu J, Zheng J, Lu J, et al. AdipoRon protects against secondary brain injury after intracerebral hemorrhage via alleviating mitochondrial dysfunction: possible involvement of AdipoR1-AMPK-PGC1 α pathway [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1678-1689. DOI: 10.1007/s11064-019-02794-5.
- [13] Pascolutti R, Erlandson SC, Burri DJ, et al. Mapping and engineering the interaction between adiponectin and T-cadherin [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(9): 2749-2759. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010970.
- [14] Crombez D, Delcambre S, Nonclercq D, et al. Modulation of adiponectin receptors AdipoR1 and AdipoR2 by phage display-derived peptides in *in vitro* and *in vivo* models [J]. *J Drug Target*, 2020, 28(7-8): 831-851. DOI: 10.1080/1061186X.2019.1710840.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1147-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- [19] Han Q, Shu Z, Liang X, et al. Relationship between adiponectin receptor 1 gene polymorphisms and ischemic stroke [J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16719-16723 [2023-06-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629210>.
- [20] Kim M, Kim M, Yoo HJ, et al. Associations between hypertension and the peroxisome proliferator-activated receptor- δ (PPAR δ) gene rs7770619 C>T polymorphism in a Korean population [J/OL]. *Hum Genomics*, 2018, 12(1): 28 [2023-06-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29914579>. DOI: 10.1186/s40246-018-0162-6.
- [21] 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.
- [22] 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.bbamer.2012.05.017.
- [23] Liao WL, Chen YH, Chen CC, et al. Effect of adiponectin level and genetic variation of its receptors on diabetic retinopathy: a case-control study [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(11): e14878 [2023-06-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30882695>. DOI: 10.1097/MD.00000000000014878.
- [24] Aioanei CS, Ilies RF, Bala C, et al. The role of adiponectin and toll-like receptor 4 gene polymorphisms on non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. a case-control study in romanian caucasians patients [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 15(1): 32-38. DOI: 10.4183/aeb.2019.32.
- [25] 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.
- [26] Sakaue TA, Fujishima Y, Fukushima Y, et al. Adiponectin accumulation in the retinal vascular endothelium and its possible role in preventing early diabetic microvascular damage [J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4159 [2024-02-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35264685>. DOI: 10.1038/s41598-022-08041-2.
- [27] 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.
- [28] Fu Z, Lofqvist CA, Shao Z, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose-endoplasmic reticulum stress reduction to increase adiponectin [J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(4): 879-888. DOI: 10.3945/ajcn.114.099291.
- [29] Fu Z, Löfqvist 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.
- [30] Bhende PS. Retinopathy of prematurity [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(Suppl 1): S10-S11. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2378_19.
- [31] 杨宇航, 张国明, 郑磊. 脂联素在早产儿视网膜病变中的作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(10): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.013.
Yang YH, Zhang GM, Zheng L. Role of adiponectin in retinopathy of prematurity [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(10): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.013.
- [32] Zhang Q, Qi Y, Chen L, et al. The relationship between anti-vascular endothelial growth factor and fibrosis in proliferative retinopathy: clinical and laboratory evidence [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(10): 1443-1450. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308199.

(收稿日期:2023-08-11 修回日期:2024-02-21)

(本文编辑:张宇 骆世平)