

# 内脏脂肪素在糖尿病视网膜病变中的研究进展

邵义男<sup>1</sup>, 路强<sup>2</sup>

引用: 邵义男, 路强. 内脏脂肪素在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(3):485-488

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (No.2014MS0865); 内蒙古自治区人民医院青年基金项目 (No.201558)

作者单位: <sup>1</sup>(014040) 中国内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院研究生学院; <sup>2</sup>(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介: 邵义男, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 路强, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. drluqiang@163.com

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2020-02-21

## 摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是继发于糖尿病的慢性视网膜微血管病变, 可致糖尿病患者视力永久丧失。DR 的发生与视网膜微血管功能障碍、视网膜组织水肿、出血和继发性新血管增殖有关。有研究显示, 在糖尿病患者的脂肪组织、肝脏和肾脏中均发现内脏脂肪素高表达, 并且该因子可能存在于视网膜组织中, 对 DR 的发生发展具有一定调控性作用。本综述以内脏脂肪素与 DR 的相关研究为依据, 对内脏脂肪素与 DR 的关系作论述。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 内脏脂肪素; 生物标志物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.17

## Research progress of visfatin in diabetic retinopathy

Yi-Nan Shao<sup>1</sup>, Qiang Lu<sup>2</sup>

**Foundation items:** Inner Mongolia Autonomous Region Natural Science Foundation Project (No.2014MS0865); Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital Youth Fund Project (No.201558)

<sup>1</sup>Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Qiang Lu. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. drluqiang@163.com

Received: 2019-04-09 Accepted: 2020-02-21

## Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is a chronic retinopathy secondary to diabetes that can cause permanent loss of

vision in patients with type 1 and type 2 diabetes. The occurrence of DR is associated with retinal microvascular dysfunction, retinal tissue edema, bleeding, and secondary neovascular proliferation. Studies have shown that patients with diabetes have high expression of visfatin in adipose tissue, liver and kidney, and that the factor may be present in retinal tissue, which has a certain regulatory effect on the development of diabetic retinopathy. This review focuses on the relationship between visfatin and diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; visfatin; biomarkers

**Citation:** Shao YN, Lu Q. Research progress of visfatin in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):485-488

## 0 引言

糖尿病会导致视网膜病变的发生发展, 视网膜病变是发达国家年轻人视力丧失的主要原因<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织 (WHO) 称, 因糖尿病视网膜病变 (DR) 导致的失明约占全球失明的 5%<sup>[2]</sup>。DR 的特征在于视网膜微脉管系统进行性改变, 导致视网膜非灌注区域的血管通透性增加, 进而视网膜血管病理性眼内增生<sup>[3]</sup>。研究显示, DR 的主要病因机制是缺氧诱导的炎症和血管生成<sup>[4]</sup>。近些年来发现, 内脏脂肪素有类胰岛素的作用, 可能对 DR 起重要作用。现对内脏脂肪素与 DR 关系的研究进展做一简明论述。

## 1 内脏脂肪素

**1.1 内脏脂肪素的来源和分布** 内脏脂肪素是一种高度保守的 52kDa 蛋白, 是一种新型的脂肪因子。内脏脂肪素最先产生于内脏脂肪组织, 早期被认定为早期 B 细胞的生长因子, 称作前 B 细胞集落增强因子 (PBEF), 其特征是烟酰胺磷酸核糖基转移酶 (Nampt), 一种从烟酰胺合成烟酰胺单核苷酸的酶<sup>[5]</sup>。凝集素和放线菌酮可以诱导 PBEF 的表达, 并且在活化的淋巴细胞的培养基中检测到 PBEF 蛋白, 这表明它也可以作为细胞因子起作用<sup>[6]</sup>。此外, 它还被发现存在骨骼肌、肝脏、骨髓和胎膜中, 并与胰岛素受体结合并模拟胰岛素样活性, 降低了小鼠的血浆葡萄糖水平。

**1.2 内脏脂肪素的表达调控** 内脏脂肪素的表达可被多种因素影响, 例如激素、炎症因子、药物、运动、缺氧和进食等<sup>[7]</sup>。Schulze 等<sup>[8]</sup>发现一定剂量的地塞米松可影响体内内脏脂肪素的表达, 而且生长因子、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和脂多糖等细胞因子可共同调节内脏脂肪素的表达<sup>[9]</sup>。Beltowski<sup>[10]</sup>研究发现内脏脂肪素可通过降低肝细胞葡萄

糖释放和刺激外周组织葡萄糖利用来发挥降血糖作用,从而参与葡萄糖稳态的调节。最近的一项研究表明,内脏脂肪素通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路对人脐静脉内皮细胞产生血管生成作用<sup>[11]</sup>。马妍等<sup>[12]</sup>研究发现内脏脂肪素与糖尿病有一定联系,高水平的血糖浓度可促进其表达,并与糖尿病的血管损伤相关。

## 2 内脏脂肪素的生物学功能

### 2.1 内脏脂肪素的类胰岛素作用

内脏脂肪素被确定是一种分泌的脂肪因子,有类胰岛素样作用。虽然它的胰岛素样作用仍然存在争议<sup>[13]</sup>,但研究表明它可以影响葡萄糖代谢和胰岛素功能。内脏脂肪素对胰岛素作用的敏感性具有重要的自分泌作用,它还可通过NAD参与调节 $\beta$ 细胞的胰岛素分泌<sup>[14]</sup>。杨媚等<sup>[15]</sup>发现在生理状况下,内脏脂肪素与胰岛素对胰岛素受体的亲和力相似,但内脏脂肪素浓度较低,约为胰岛素的3%~10%,而且进食或者空腹并不对其产生影响。脂肪细胞与血浆葡萄糖结合转化为胆固醇在脂肪内沉积,可佐证2型糖尿病患者血浆内脏脂肪素水平升高可能与类胰岛素效应有关<sup>[16]</sup>。内脏脂肪素还能够与胰岛素非竞争性结合胰岛素受体来降糖及进行脂肪积累<sup>[17]</sup>。

### 2.2 内脏脂肪素的烟酰胺磷酸核糖转移酶活性

早期内脏脂肪素被称为前B细胞集落增强因子(PBEF),其特征是有烟酰胺磷酸核糖基转移酶(Nampt)的活性。其和NAD<sup>+</sup>合成有关,还可以调节NAD<sup>+</sup>依赖蛋白——脱乙酰基酶的生物活性,有益于血管平滑肌细胞的成熟<sup>[5]</sup>。PBEF有与生长因子相似的作用,因此,内脏脂肪素可能在抗凋亡、增殖和代谢等生理过程发挥着重要作用。

### 2.3 内脏脂肪素的炎症调节作用

内脏脂肪素的主要来源是内脏白色脂肪组织中的巨噬细胞,巨噬细胞参与炎症反应,可考虑其作为一种炎症因子指标<sup>[18]</sup>。Alghasham等<sup>[19]</sup>研究发现在糖尿病患者血浆中,C反应蛋白和IL-6的表达水平与内脏脂肪素呈正相关。在构建的羊膜上皮细胞模型中,脂多糖和参与胰岛素抵抗的相关细胞因子,例如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 等,都能调节内脏脂肪素mRNA的表达<sup>[20]</sup>。此外,内脏脂肪素还可以促进单核细胞,特别是CD14<sup>+</sup>细胞亚群中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-10等炎症因子的表达。

## 3 内脏脂肪素与DR的关系

### 3.1 内脏脂肪素在DR中的作用

DR作为糖尿病最常见的微血管并发症之一,是导致糖尿病患者失明的关键因素。刘真真等<sup>[21]</sup>研究发现内脏脂肪素是DR的危险因素之一,随着血浆内内脏脂肪素浓度的增加,DR的发生率也随之增加,在DR的发生发展过程中扮演了重要的角色。张敏等<sup>[22]</sup>研究发现DR患者血清内脏脂肪素浓度高于单纯的糖尿病患者,并与空腹血糖水平、低密度脂蛋白和胰岛素抵抗指数呈正相关。唐文婷等<sup>[23]</sup>研究发现DR患者血清内脏脂肪素浓度明显增高,与代谢综合征的关系密切,协同促进DR的发生。陈永生<sup>[24]</sup>研究发现升高的内脏脂肪素能反映DR患者眼底微动脉硬化情况和内皮功

能紊乱的严重程度,同时,促进眼底新生内膜生长,重塑眼内动脉,从而促进DR进一步发展。但也有研究显示,血清内内脏脂肪素与DR呈负相关<sup>[25-26]</sup>。边海霞等<sup>[27]</sup>研究显示DR患者因内脏脂肪素分泌不足,加重体内血糖调节失常,从而导致DR患者病情加重。

### 3.2 内脏脂肪素参与DR的机制

大多数研究结果显示,内脏脂肪素是糖尿病患者DR的重要因素,其可能的机制是高浓度的内脏脂肪素可能导致了胰岛素及其受体1和2的酪氨酸残基磷酸化,使蛋白激酶C信号通路激活,从而导致促进血管内皮因子分泌,有利于形成视网膜新生血管,同时,诱导型一氧化氮和舒张血管性前列腺分泌物分泌增加,使视网膜通透性和血流量增加,导致DR的发生发展<sup>[28]</sup>。有研究显示血清邻接锌指基因1与vifatin激活MAPK信号通路中TAK1分子,参与炎症反应过程作用于2型糖尿病大血管病变<sup>[29]</sup>。此外,内脏脂肪素的类胰岛素作用,促进了视网膜内皮细胞增殖;内脏脂肪素与血管紧张素系统以及氧化应激的关系,也对DR的发展产生了一定影响<sup>[30-31]</sup>。但内脏脂肪素在DR过程中的机制仍需进一步研究,这也将为临床治疗DR提供新思路。

### 3.3 内脏脂肪素与DR相关性的探讨

近年来,对于内脏脂肪素与DR的相关性研究引起了广泛关注。首先,有研究表明2型糖尿病、2型糖尿病微血管病变、2型糖尿病大血管病变的患者血清中内脂素含量显著增高,其发生可能与胰岛素抵抗、肥胖等因素相关,可以促进糖尿病、血管病变的发展<sup>[32]</sup>。同时,DR患者内脏脂肪素较无DR患者水平升高,而随着视网膜病变的加重,增殖期较背景期内脏脂肪素水平明显升高,也可以佐证内脏脂肪素参与DR病变的发生发展过程。内脏脂肪素具有促炎作用以及DR患者内脏脂肪素水平升高存在氧化应激,通过与胰岛素相同的机制,诱导胰岛素抵抗或增强PKC活性以促进新生血管形成和纤维增殖,研究表明内脏脂肪素有效刺激鸡胚绒毛尿囊膜和小鼠Matrigel栓的新生血管形成。它还激活人脐静脉内皮细胞的迁移、侵袭和管形成,此外内脏脂肪素引起内皮细胞中细胞外信号调节激酶1/2的激活,这与血管生成密切相关,因此,内脏脂肪素可能通过促进血管生成过程导致DR发生<sup>[33]</sup>。同时内脏脂肪素的类生长因子作用可促进视网膜毛细血管内皮细胞的增殖,或对毛细血管造成损伤,引起周围组织水肿、毛细血管阻塞等使视网膜缺血和缺氧,增加血管通透性。经实验研究发现,人增生性DR患者纤维血管膜中内脏脂肪素的表达上调可能与增殖膜的形成有关<sup>[34]</sup>。DR和视网膜胶质细胞激活均能上调内脏脂肪素的表达,高糖和低氧可诱导Müller细胞分泌、VEGF表达上调,与内脏脂肪素和VEGF表达具有时空一致性。内脏脂肪素的抗凋亡作用,促进血管内皮增殖、迁移,通过PI3K/Akt和ERK(1/2)通路来实现的mTOR通路促VEGF表达。2型糖尿病患者增加IRS-1和PI3K的表达水平也可使内脏脂肪素过表达<sup>[35]</sup>。同时内脏脂肪素浓度可能作为早产儿视网膜病变的预测标志物,早产儿视网膜病变与早产儿视网膜异常血管形成相

关<sup>[36]</sup>。血清和玻璃体中内脏脂肪素水平和 DR 存在与严重程度相关,DR 的特征在于视网膜微脉管系统进行性改变,导致视网膜非灌注区域,血管通透性增加,以及视网膜无灌注,视网膜血管病理性眼内增生。血管生成是血管网络从先前存在的血管发展的过程,是 DR 传统特征,并且经常导致由于玻璃体出血和/或牵拉性视网膜脱离导致的灾难性视力丧失。血管生成是缩血管生成刺激物和抑制剂之间的动态平衡调节<sup>[37]</sup>。另有研究表明,DR 与内脏脂肪素之间存在负相关,DR 的发生与内脏脂肪素分泌不足和集体血糖调节紊乱有关,进一步加重 DR 的病理改变,缺氧诱导因子-1 在低氧诱导下,小鼠内脏脂肪素启动子上的过表达促进了内脏脂肪素的合成和分泌<sup>[38]</sup>。综上,内脏脂肪素与 DR 具有很重要的相关性,故内脏脂肪素有望成为 DR 的早期诊断指标,对其的进一步研究对疾病的诊治具有重要价值。

#### 4 展望

综上所述,内脏脂肪素是一种具有类胰岛素样作用的因子,还与炎症反应等相关。越来越多的研究显示,在糖尿病的病理生理过程中起着重要作用,但与 DR 相关的研究还是比较少,且对其研究的结果还不太一致,如在 DR 患者血清内的浓度问题及其作用。因此,仍需对内脏脂肪素进一步研究,特别是对炎症反应和糖脂代谢的影响,探讨其作用机制,进而为 DR 临床治疗提供新思路。

#### 参考文献

- 1 Yaribeygi H, Butler AE, Sahebkar A. Aerobic exercise can modulate the underlying mechanisms involved in the development of diabetic complications. *J Cell Physiol* 2019;234(8):12508-12515
- 2 Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):445-452
- 3 Ellis TP, Choudhury RH, Kaul K, et al. Diabetic retinopathy and atherosclerosis: is there a link? *Curr Diabetes Rev* 2013;9(2):146-160
- 4 Gologorsky D, Thanos A, Vavvas D. Therapeutic interventions against inflammatory and angiogenic mediators in proliferative diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2012;2012:629452
- 5 Erfani S, Khaksari M, Oryan S, et al. Nampt/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation. *J Mol Neurosci* 2015;56(1):237-243
- 6 Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D, et al. Pre-B-cell-colony-enhancing factor is critically involved in thrombin-induced lung endothelial cell barrier dysregulation. *Microvasc Res* 2005;70(3):142-151
- 7 Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49(8):1909-1914
- 8 Schulze MB, Rimm EB, Li T, et al. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(4):889-894
- 9 张艳红,尹晓茜,霍琰,等.葡萄糖对滋养细胞内脂素表达的影响.实用医学杂志 2018;34(14):33-36
- 10 Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines

- upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12(6):RA112-119
- 11 Wang F, Li H, Yan XG, et al. Alisertib induces cell cycle arrest and autophagy and suppresses epithelial-to-mesenchymal transition involving PI3K/Akt/mTOR and sirtuin 1-mediated signaling pathways in human pancreatic cancer cells. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:575-601
- 12 马妍,吴雷.探讨 Visfatin 与糖脂代谢及 2 型糖尿病患者轻度认知障碍的相关性.中国医师杂志 2017;19(11):1676-1679
- 13 田文艳,王颖梅,张艳芳,等.脂肪因子内脂素与恶性肿瘤关系的研究现状及展望.中华肿瘤杂志 2017;39(5):321-324
- 14 Celichowski P, Jopek K, Milecka P, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat. *Mol Med Rep* 2018;17(4):6163-6173
- 15 杨媚,杨刚毅,李伶,等.不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化.中华内分泌代谢杂志 2006;22(3):245-247
- 16 范琳,石文焕,王天智.初诊 2 型糖尿病患者血清内脏脂肪素水平变化与相关影响因素分析.临床误诊误治 2018;31(4):45-48
- 17 查成喜,漆亚亚,柳渊洁,等.内脂素在糖尿病模型小鼠糖脂代谢中的作用.中国生物制品学杂志 2019;32(5):517-520
- 18 高艳敏,王光明,杨文礼,等.高强度间歇训练和有氧运动对肥胖青年脂代谢及慢性炎症的影响.中国运动医学杂志 2017;36(7):628-632,650
- 19 Alghasham AA, Barakat YA. Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy. *Saudi Med J* 2008;29(2):185-192
- 20 Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):1051-1058
- 21 刘真真,刘金波,刘传谦,等.2 型糖尿病微血管病变患者血浆内脂素水平变化及意义.山东医药 2018;58(14):47-49
- 22 张敏,马卫国,赵建强.内脂素与糖尿病视网膜病变的相关性.山西医科大学学报 2015;46(1):55-57
- 23 唐文婷,喻谦.2 型糖尿病视网膜病变患者内脂素水平与代谢综合征的关系探讨.实用医院临床杂志 2018;15(3):141-143
- 24 陈永生.2 型糖尿病视网膜病变与 visfatin 和 SAA 的相关性研究.国际眼科杂志 2012;12(1):39-42
- 25 谷欣伟,边海霞,翟晓雷,等.血清内脂素、抵抗素、瘦素水平与糖尿病视网膜病变的相关性.医疗装备 2016;29(3):17-18
- 26 Qu S, Mo L, Niu Y, et al. Expression of visfatin in the diabetic rat retina. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(4):251-259
- 27 边海霞,张红兵.糖尿病视网膜病变脂肪因子与血管病变相关因子关系的研究.昆明医科大学学报 2015;36(1):108-111
- 28 陈丹丹,帅天姣,李娟,等.糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展.国际眼科杂志 2018;18(5):844-846
- 29 杨丹,阳琰,廖鑫,等.血清邻接锌指基因 1 及内脂素与 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究.中国糖尿病杂志 2018;26(11):923-927
- 30 张剑,王玉清,李宏,等.糖尿病视网膜病变患者血清内脂素与肾素血管紧张素系统的关系.黑龙江医药科学 2013;36(2):69-70
- 31 张剑,李焕美,柴国禄.糖尿病视网膜病变患者血清内脂素水平的变化及其与氧化应激的关系.中国现代医学杂志 2011;21(16):1898-1900
- 32 赵迪,李华,赵富利,等.内脂素及肿瘤坏死因子- $\alpha$  与 2 型糖尿病大血管并发症的关系.山东医药 2010;50(17):48-50
- 33 路强,杨晓静,崔巍,等.内脏脂肪素和血管内皮生长因子在早期糖尿病大鼠视网膜中的表达及意义.中华实验眼科杂志 2013;31(1):45-48

34 杨晓静, 崔巍, 高伟, 等. 人增殖性糖尿病视网膜病变纤维血管膜中 Visfatin 的表达研究. 内蒙古医学院学报 2012;34(4):285-288  
 35 潘宝龙, 巫玲, 潘丽, 等. visfatin 对体外脂肪细胞胰岛素受体底物和 PI3K 表达的影响. 吉林大学学报(医学版) 2017; 43(2): 225-229  
 36 Cekmez F, Canpolat FE, Çetinkaya M, et al. IGF-I and visfatin levels

in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49(2):120-124  
 37 Wang YQ, Yuan Y, Jiang H. Serum and vitreous levels of visfatin in patients with diabetic retinopathy. *Med Sci Monit* 2014;20:2729-2732  
 38 谷欣伟, 边海霞, 翟晓雷, 等. 血清内脂素、抵抗素、瘦素水平与糖尿病视网膜病变的相关性. 医疗装备 2016;29(3):17-18

## 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
<b>国际眼科杂志</b>	<b>2257(5484)</b>	<b>1(1)</b>	<b>0.628(1.628)</b>	<b>5(2)</b>	<b>49.3</b>	<b>4</b>
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)