

·综述·

## 脂肪因子在糖尿病外周血管病变中的作用研究进展

鲁珽<sup>1</sup> 刘啊敏<sup>1</sup> 金启辉<sup>2</sup> 张玲<sup>3</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院附属第二医院基础和转化研究中心,杭州 310009;<sup>2</sup>浙江大学医学院附属第二医院老年医学科,杭州 310009;<sup>3</sup>浙江中医药大学生命科学院,杭州 310053

通信作者:金启辉,Email:jqhyzp@zju.edu.cn

**【摘要】** 外周血管病变是糖尿病常见的并发症之一。目前尚未完全明确糖尿病外周血管病变的发病机制,且该病缺少有效的治疗手段和药物。脂肪因子对糖尿病及其并发症的发生发展有着深刻的影响,直接或间接地参与了糖尿病外周血管病变的进程。不同的脂肪因子或抑制血管病变的发生,或促进其发生,机制复杂且尚存在许多争议。脂肪因子有望成为治疗糖尿病外周血管病变的新靶点,值得进一步深入研究。该文主要对一些常见的脂肪因子和新型脂肪因子与糖尿病外周血管病变的关系进行综述,旨在为糖尿病外周血管病变的临床治疗提供新方法。

**【关键词】** 糖尿病; 外周血管疾病; 脂肪因子类; 药物相互作用

**基金项目:**浙江省公益技术研究计划实验动物项目(GD21C040018)

### Research advances on the role of adipokines in diabetic peripheral arterial diseases

Lu Ting<sup>1</sup>, Liu Amin<sup>1</sup>, Jin Qihui<sup>2</sup>, Zhang Ling<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Center for Basic and Translational Research, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; <sup>2</sup>Department of Geriatric Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; <sup>3</sup>College of Life Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: Jin Qihui, Email: jqhyzp@zju.edu.cn

**【Abstract】** Peripheral arterial disease is one of the common complications of diabetes. At present, the pathogenesis of diabetic peripheral arterial diseases is not completely clear, and there is a lack of effective treatment methods and drugs. Adipokines have profound impact on the occurrence and development of diabetes mellitus and

its complications, and are directly or indirectly involved in the progression of diabetic peripheral arterial diseases. Different adipokines may inhibit or promote the occurrence of vascular diseases with the mechanisms that are complex and controversial. Adipokines are expected to be a new target for the treatment of diabetic peripheral arterial disease, which is worthy of further study. This article mainly reviews the relationship between some common adipokines and new adipokines and diabetic vascular disease, aiming to provide new methods for the clinical treatment of diabetic peripheral arterial disease.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Peripheral vascular diseases; Adipokines; Drug interactions

**Fund program:** Experimental Animal Project of Zhejiang Public Welfare Technology Research Program of China (GD21C040018)

糖尿病是继恶性肿瘤、心脑血管疾病之后严重危害人类健康的慢性疾病。机体长期处于高糖环境中会引起一系列并发症,其中糖尿病血管病变是最主要的并发症之一。糖尿病周围血管病变可累及机体全身各器官,其中糖尿病外周血管病变(peripheral arterial disease, PAD)是最主要、危害最大的病变,约占糖尿病患者并发症的20%,表现为下肢动脉狭窄、闭塞。因PAD患者足部末梢循环差,病变部位往往由于缺血合并感染、坏死,形成糖尿病足,最终可能导致截肢<sup>[1]</sup>,截肢率高达22%。目前对于PAD的治疗,以积极控制糖脂代谢,加强扩血管、抗凝、抗血小板治疗,营养神经为主。病程严重时,则以清创手术+控制感染来降低患者截肢率和病死率<sup>[2]</sup>。PAD的治疗取得了一定进展,但迄今尚无特别有效的药物或治疗手段<sup>[3]</sup>。

脂肪组织通常被认为是用来长期储存能量的,如今人们已经逐渐认识到脂肪组织也可分泌各种生物活性物质。

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20230724-00017

本文引用格式:鲁珽,刘啊敏,金启辉,等.脂肪因子在糖尿病外周血管病变中的作用研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(5):495-500. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20230724-00017.

Lu T,Liu AM,Jin QH,et al.Research advances on the role of adipokines in diabetic peripheral arterial diseases[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(5): 495-500. DOI: 10.3760/cma. j. cn501225-20230724-00017.



脂肪组织分泌的因子统称脂肪因子,也称为脂肪细胞因子。常见的脂肪因子包括脂联素、瘦素、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) 等。脂肪因子在胰岛素抵抗、肥胖、心脑血管疾病、糖尿病及脂代谢紊乱等疾病中发挥重要作用,它不仅可以直接或间接作用于血管内皮细胞并影响其功能,还可以作为炎症介质影响机体炎症的发生发展。Rupnick 等<sup>[4]</sup>证实,抑制血管生成因子可导致脂肪组织的丢失。Zuk 等<sup>[5]</sup>从抽吸的脂肪组织分离出脂肪基质细胞,结果显示该细胞可促进血管新生。因此,脂肪因子作为脂肪组织分泌的活性物质参与了血管新生和受损血管的重构,全面研究脂肪因子与糖尿病引起血管病变的关系对于治疗和预防 PAD 有着重要意义,可为 PAD 的临床治疗提供新的思路。

## 1 常见脂肪因子

瘦素、脂联素、趋化素、ANGPTL4 等常见脂肪因子可通过改变血管收缩功能,氧化应激、炎症反应及机体胰岛素敏感性等参与 PAD 的发生发展。

### 1.1 瘦素

瘦素是第 1 个被发现的脂肪因子,由脂肪细胞分泌并用于调节能量平衡。糖尿病状态下,瘦素抑制胰岛素的作用增强,加剧胰岛素抵抗,从而使胰岛素介导的血管内皮舒张功能受到影响。王颖等<sup>[6]</sup>观察到,2 型糖尿病合并下肢血管病变患者的血清瘦素水平明显高于无下肢血管病变的 2 型糖尿病患者,瘦素水平升高为 2 型糖尿病患者合并下肢血管病变的独立危险因素。籍胤玺等<sup>[7]</sup>观察到,糖尿病合并下肢血管病变患者的血清瘦素水平与空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素抵抗指数呈正相关,与一氧化氮、内皮素 1 水平及血管内皮舒张功能呈负相关,提示瘦素通过损伤血管内皮舒张功能进而引起足部动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS),最终导致糖尿病足。处于糖尿病状态大鼠的瘦素与胰岛素反馈调节失衡,注射瘦素后,胰岛素作用受到抑制,胰岛素抵抗作用增强,从而引起胰岛素介导的血管内皮舒张功能障碍,最终加剧了糖尿病血管病变的发生<sup>[8]</sup>。可见,较高的瘦素水平是引起糖尿病血管病变的因素之一,可用来预测糖尿病血管病变的发生发展。

目前普遍认同的瘦素引起糖尿病血管病变的作用机制有以下几种。(1)高水平瘦素可以降低一氧化氮的生物利用度,使一氧化氮依赖性血管舒张功能减弱,从而导致血管功能障碍<sup>[9]</sup>;(2)高水平瘦素使 C 反应蛋白水平增高,促进慢性炎症的发生;(3)高水平瘦素诱导血管内皮细胞发生氧化应激反应并产生钙化<sup>[10]</sup>;(4)瘦素可以与巨噬细胞表面长型瘦素受体结合,增强激素敏感性脂肪酶活性,减弱胆固醇降解,使脂质代谢紊乱,加速动脉内膜下泡沫细胞的形成<sup>[11]</sup>。

### 1.2 脂联素

脂联素主要是由白色脂肪组织分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质,常以三聚体、六聚体和高相对分子质量多聚体的形式大量存在于血液循环中。脂联素主要是通过结合

脂联素受体 1 和脂联素受体 2 进而激活腺苷一磷酸 (adenosine monophosphate, AMP) 依赖性蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) 通路来发挥生物学作用<sup>[12]</sup>。

糖尿病通过诱导血管内皮细胞中一氧化氮生成减少、促进内皮细胞凋亡、增加炎症反应、升高内皮细胞通透性以及调节内皮细胞基因表达等途径引起血管内皮损伤,形成 PAD,而脂联素恰恰能逆转这些损伤。李雅嘉等<sup>[13]</sup>观察到,在高糖环境中,脂联素可下调 VEGF 的表达,并促进人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 的增殖,在一定程度上逆转高糖诱导的 HUVEC 损伤。脂联素对糖尿病血管内皮的急性和慢性损伤均有保护作用,外源性给予脂联素可以显著改善脂联素基因敲除小鼠的血管功能,阻止血管发生病理性变构;生理剂量脂联素可通过作用于脂联素受体 1 增加内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的磷酸化水平及一氧化氮的分泌,进而改善小鼠血管内皮急性功能障碍<sup>[14]</sup>。在血管内皮细胞中,脂联素可抑制由高糖诱发的炎症效应,逆转血管内皮的慢性结构损伤<sup>[15]</sup>。可见,脂联素能促进血管内皮一氧化氮的释放、下调炎症因子及 VEGF 等具有血管内皮损伤功能的细胞因子水平来促进血管新生、调节血管内皮功能,进而逆转血管损伤。

衔接因子蛋白含 pH 域蛋白 1 抗体 (recombinant adaptor protein phosphotyrosine interaction pH domain and leucine zipper containing protein 1, APPL1) 和窖蛋白-1 是参与脂联素血管内皮保护作用的 2 种最重要的蛋白。(1) APPL1 介导的信号通路:脂联素水平降低导致 APPL1 在血管中表达降低,进而上调血管内皮细胞中蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/eNOS/一氧化氮和胞外信号调节激酶 1/2/内皮素-1 途径,促进血管胰岛素抵抗。同时 APPL1 作为脂联素受体 1 和脂联素受体 2 的下游效应分子,介导了脂联素引起的一氧化氮生成和血管舒张。因此,抑制 APPL1 水平可阻断脂联素介导的血管内皮保护作用。APPL1 在脂联素调控的基因表达中也具有重要作用。已有研究表明,APPL1 能促进脂质氧化、葡萄糖摄取和转运相关蛋白的表达<sup>[16]</sup>。(2) 窖蛋白-1 介导的信号通路:内皮细胞中表达的窖蛋白-1 通过与脂联素受体 1 直接结合形成复合体,增强脂联素的信号传导而发挥血管保护作用。eNOS 与窖蛋白-1 相互作用可以改变一氧化氮的释放,敲除窖蛋白-1 后,eNOS 不能被适当调节,内皮依赖的血管紧张无法建立,即使给予脂联素处理也无法逆转。可见,脂联素的血管保护作用与窖蛋白-1 密切相关,但窖蛋白-1 如何发挥作用还有待研究。

除了 APPL1 和窖蛋白-1 以外,脂联素可以通过激活 AMP 进一步激活蛋白激酶和环 AMP (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 依赖蛋白来抑制活性氧生成,保护内皮细胞使其免受炎症损伤;通过 cAMP/PKA 途径抑制高糖诱导的过量活性氧产生。目前脂联素减轻糖尿病血管内皮损伤的机制依然不明确,仍需要进一步深入研究。

### 1.3 趋化素

趋化素在人体内分布广泛,主要由肝脏和白色脂肪组织合成,被认为是具有趋化功能的炎症趋化因子。临床研究显示,趋化素水平与踝臂指数成反比,受不同动脉区域和疾病阶段影响,风险价值也不同<sup>[17]</sup>,可用于诊断早期 2 型糖尿病血管病变。趋化素能促进脂肪细胞分化,引发各种炎症反应,还能趋化并募集未成熟巨噬细胞、树突状细胞及炎症因子来介导早期的炎症反应,尤其在调节树突状细胞和自然杀伤细胞介导的炎症反应中发挥重要作用。趋化素可以刺激胰岛素抵抗使机体长期处于高血糖状态,加重高糖引起的血管损伤。因此,促进炎症反应和增强胰岛素抵抗是趋化素参与糖尿病血管病变发生发展的关键因素。

迄今为止,趋化素影响糖尿病血管病变作用机制的研究少且不明确,其促进胰岛素抵抗的机制可能与下调葡萄糖转运体 2 的表达与活性相关<sup>[18]</sup>。趋化素能增强血管内皮细胞中活性氧的产生,抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/PKB 信号通路,进而抑制胰岛素信号通路活性以及一氧化氮生成。应用人类趋化因子受体拮抗剂则能减少活性氧生成,改善胰岛素信号通路活性和血管舒张功能。趋化素在血管内皮炎症反应中如何发挥作用,目前仍存在争议。有研究显示,趋化素通过 MAPK 和 PI3K/PKB 通路激活核因子  $\kappa$ B 并诱导下游黏附分子表达,进而促进单核细胞与内皮细胞的黏附<sup>[19]</sup>。另有研究表明,趋化素能够激活 PI3K/PKB/eNOS 信号通路诱导一氧化氮产生,而一氧化氮能抑制 p38-MAPK 和核因子  $\kappa$ B 的激活,进而抑制单核细胞与内皮细胞之间的黏附<sup>[20]</sup>。出现如此截然相反结果可能是由于不同亚型的趋化素的功能不同,未来需要进一步研究。

### 1.4 ANGPTL4

人体 ANGPTL4 作为血管生成素样蛋白家族的一员,是由肝脏、脂肪组织分泌的一种糖蛋白,不仅可以参与血管生成和转移,还能与血液中高密度脂蛋白结合,参与糖脂代谢。临床研究显示,糖尿病合并下肢血管病变的患者血清中 ANGPTL4 水平较健康人群和有糖尿病但无下肢血管病变患者低,且 ANGPTL4 水平与 C 反应蛋白、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平呈负相关<sup>[21-22]</sup>。研究显示,2 型糖尿病的发生发展可延缓 AS 的进程,进而控制下肢血管病变的进展<sup>[23]</sup>。因此 ANGPTL4 可以作为一种保护因素影响糖尿病血管病变的发生发展。还有研究表明,ANGPTL4 能通过减轻炎症反应延缓 AS 的进程,从而抑制血管病变的进展<sup>[22]</sup>。同时,ANGPTL4 也能改善机体葡萄糖耐受能力,抑制巨噬细胞、单核细胞的迁移和黏附,减轻胰岛素抵抗,从而保护血管。因此,ANGPTL4 可以通过抑制血管炎症因子释放,改善糖尿病胰岛素抵抗来发挥抗糖尿病血管病变的作用,但具体作用机制需要进一步深入探讨。

## 2 新型脂肪因子

新型脂肪因子是指近年来新发现的脂肪因子。目前研

究表明,新型脂肪因子也参与 PAD 的发生,其作用机制通常与血管内皮功能改变相关,也可能包含了新的机制,值得进一步研究。常见的新型脂肪因子有白脂素、镍纹样蛋白、网膜素、脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP-4) 等。

### 2.1 白脂素

白脂素是一种由白色脂肪组织分泌的由葡萄糖调控的蛋白类激素,于 2016 年被首次发现。目前已知的白脂素主要以 cAMP 依赖的方式启动肝葡萄糖释放入血,进一步促进机体食欲,维持体重稳态。白脂素与新陈代谢及代谢性疾病有着密切的关系,尤其在调控糖尿病并发症中起着重要作用。临床数据显示,血清白脂素含量与体重指数、胰岛素抵抗、空腹血糖水平呈显著正相关<sup>[24]</sup>。最近一项横断面研究表明,糖尿病合并 PAD 的患者白脂素水平升高,且白脂素是 PAD 的独立危险因素<sup>[25]</sup>。

白脂素可通过激活 Toll 样受体 4/c-Jun 氨基端蛋白激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 促进氧化应激反应,增加活性氧类物质的产生,导致体内胰岛  $\beta$  细胞炎症反应及功能障碍,严重时可引起胰岛  $\beta$  细胞凋亡,从而引发胰岛素抵抗。此外,白脂素还可通过 PKC $\delta$ /肌质网膜钙 ATP 酶 2 信号通路增强炎症反应和内质网应激,导致骨骼肌胰岛素抵抗。因此,上调白脂素水平进而促进胰岛素抵抗是白脂素影响糖尿病血管病变的机制之一。研究显示,白脂素水平与三酰甘油水平、总胆固醇/高密度脂蛋白比值呈正相关<sup>[26]</sup>。血糖、血脂升高使大量脂肪酸氧化,产生过量活性氧损伤线粒体,致使血管内皮发生应激损伤。因此,白脂素对糖脂代谢的调控也是影响糖尿病血管病变发生的机制之一。还有报道显示,白脂素可通过激活 TGF- $\beta$  信号通路直接引起内皮间充质干细胞的转化,从而造成血管损伤<sup>[27]</sup>。总之,白脂素作为一种新型的脂肪因子,与糖尿病血管病变和糖尿病其他并发症的发生有着密切关系。

### 2.2 镍纹样蛋白

镍纹样蛋白是 2014 年被首次报道的一种新型脂肪因子,主要由白色脂肪组织和骨骼肌分泌,参与了神经营养、糖脂代谢、免疫炎症、组织修复等多种病理生理过程。无论在初次还是多次诊断为 2 型糖尿病患者的血清中,镍纹样蛋白表达水平均低于健康人群,且与胰岛素水平呈负相关<sup>[28]</sup>,提示镍纹样蛋白参与了糖尿病的发生,并能改善胰岛素抵抗。姜艳等<sup>[29]</sup>研究了镍纹样蛋白与糖尿病血管病变的相关性,观察到糖尿病血管病变患者的血清 TGF- $\beta$ 、镍纹样蛋白水平均低于单纯糖尿病患者和健康人群,且镍纹样蛋白与 TGF- $\beta$  水平呈正相关。TGF- $\beta$  具有抗炎、抗 AS 作用,而 AS 则是形成血管病变的基础。可见镍纹样蛋白和 TGF- $\beta$  共同参与了糖尿病血管病变的发生,是 PAD 的保护性因素。

PPAR- $\gamma$  可在脂肪细胞中被激活。既往研究显示,镍纹样蛋白可以激活 PPAR- $\gamma$  信号通路,改善胰岛素抵抗。巨噬细胞可分为促炎作用的 M1 型和抗炎作用的 M2 型,镍纹样

蛋白是 M2 型巨噬细胞高表达的一种细胞因子,提示镍纹样蛋白可能与抗炎作用有关。因此,镍纹样蛋白的抗炎作用可能与其能促使巨噬细胞分化为 M2 型巨噬细胞相关。血管内皮细胞也是镍纹样蛋白主要表达细胞,有研究显示特异性敲除镍纹样蛋白基因小鼠的内皮细胞增殖能力显著减弱<sup>[30]</sup>。在炎症皮肤损伤组织中,镍纹样蛋白表达上调,促进了肌肉组织再生和修复<sup>[31]</sup>。前述研究提示,镍纹样蛋白可能与血管内皮细胞的促血管新生作用相关。因此,镍纹样蛋白可以作为治疗糖尿病血管病变的新靶点。

### 2.3 网膜素

网膜素是一种特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,有 3 种亚型:网膜素 1、网膜素 2 和网膜素 3,其中网膜素 1 是人体血浆中的主要亚型。网膜素具有改善胰岛素抵抗、血管内皮功能紊乱,舒张血管,抑制炎症的作用。有研究表明,网膜素 1 是一种与慢性炎症性疾病发生密切相关的脂肪因子。郑光禄和崔香芝<sup>[32]</sup>观察到,炎症因子过高表达可使 2 型糖尿病合并 PAD 患者的血浆网膜素 1 表达降低。戴素俊等<sup>[33]</sup>观察到,与健康人群相比,2 型糖尿病合并 PAD 患者的炎症因子 IL-18、IL-6 水平高,而网膜素 1 的水平低。因此,血浆网膜素 1 水平可以成为糖尿病下肢血管病变的预测指标。

网膜素 1 可通过间接抑制 JNK 信号通路来抑制炎症反应,通过影响胞外信号调节激酶/核因子  $\kappa$ B 信号转导途径降低 TNF- $\alpha$  诱导的细胞黏附分子和血管黏附分子表达而起抗炎作用。胰岛素抵抗是糖尿病血管病变的基础,网膜素通过促进脂肪细胞对胰岛素介导的葡萄糖转运,从而增强 PKB 磷酸化,进而提升胰岛素的敏感性。许多学者认为胰岛素抵抗的产生与体内炎症反应有关,因此网膜素可能是通过抑制炎症反应来改善胰岛素抵抗的,而网膜素改善血管内皮功能的作用主要是通过促进一氧化氮合成来实现的<sup>[34]</sup>。

### 2.4 FABP-4

FABP-4 是脂肪酸结合蛋白家族的成员。FABP-4 在脂肪细胞中含量丰富,在巨噬细胞、内皮细胞中也有表达。腺病毒介导的 FABP-4 过度表达人巨噬细胞能引起胆固醇聚集和泡沫细胞形成。而缺失 FABP-4 的巨噬细胞不仅能显著增加胆固醇流出、抵抗泡沫细胞形成,还能抑制环氧化酶和诱导型 NOS 的表达,抑制促炎症因子的产生。另有研究显示,FABP-4 能抑制胰岛素信号通路激活,进而激活 eNOS,使得一氧化氮合成减少,最终导致内皮细胞功能障碍<sup>[35]</sup>。可见,FABP-4 是通过诱导巨噬细胞炎症反应、促使血管内皮泡沫细胞形成和促进内皮功能障碍导致 AS 的,最终引起糖尿病血管病变。

目前,研究者们已合成了数百种 FABP-4 抑制剂。其中抑制剂 BMS309403 的效果最为显著,该抑制剂是一种芳香族二苯唑复合物,以竞争性抑制的方式抑制脂肪酸结合 FABP-4,从而抑制血管病变的发展<sup>[36]</sup>。Burak 等<sup>[37]</sup>筛选出了一种抗 FABP-4 的单克隆抗体,该抗体可以降低空腹血

糖、改善葡萄糖代谢、提高胰岛素敏感性及降低肝脏脂肪变性。同时,有研究显示 FABP-4 和 FABP-5 的双重抑制可以更好地改善胰岛素敏感性和血糖水平,可用于预防糖尿病血管病变的发生<sup>[38]</sup>。因此,FABP-4 抑制剂有望为糖尿病及其并发症的治疗提供新的靶点。

### 3 其他脂肪因子

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 (C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP) 包括 CTRP3、CTRP9 等成员。CTRP 家族成员在结构和功能上与脂联素相似,具有降糖、改善胰岛素抵抗、抗炎、保护血管内皮功能等作用。CTRP9 是 CTRP 家族中与脂联素相似度最高的亚型。临床研究显示,血清 CTRP9 水平是 2 型糖尿病患者下肢血管病变的重要生物学指标<sup>[39]</sup>。同时,CTRP9 还可参与糖尿病 AS 的多种病理生理过程,多数情况下都表现出有益的效应。因此,CTRP9 有望成为治疗和预防糖尿病血管病变的新靶点。

脂质运载蛋白 2 能够增加脂质含量,加剧局部炎症反应,加速 AS 形成;内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂能改善血管内皮细胞功能障碍,从而保护血管内皮细胞,进而抑制炎症反应的发生、减缓平滑肌细胞迁移速度、延缓 AS 进程,最终抑制糖尿病血管病变的发生发展。脂肪因子种类繁多,许多脂肪因子都直接或间接地参与糖尿病血管病变的发生发展,其机制复杂,有待深入研究。

### 4 小结与展望

长期处在高血糖、高血脂和高胰岛素的作用下,可导致糖尿病患者血管内皮细胞发生慢性、免疫性损伤。一方面,高糖环境使血管壁通透性增高,胆固醇及脂蛋白在动脉内膜下大量堆积,促使 AS 发生;另一方面,糖尿病患者血管活性物质分泌紊乱,使血管平滑肌持续处于收缩状态,促使动脉闭塞的发生。因此 AS 和动脉闭塞是 PAD 主要病因和病理特征。PAD 的发生过程复杂多变,其发病机制尚未明确,是多因素、多机制共同作用的结果。目前细胞因子机制、糖基化代谢产物、免疫反应相关机制等是糖尿病血管病变发病机制的主要研究方向。虽然 PAD 的成因复杂,但越来越多的研究证实,糖尿病血管并发症与血管内皮功能改变有着极为密切的关系。脂肪因子可以通过血液循环作用于血管内皮细胞,直接影响内皮细胞功能;还能通过影响交感神经系统活性、胰岛素敏感性等方式间接影响内皮功能;更可作为炎症介质影响 AS 的发生。生理状况下,脂肪组织分泌的脂肪因子可互相制约达到动态平衡,以维持血管稳态。而糖尿病引起的代谢紊乱则会诱发脂肪组织过度增生及功能障碍,从而导致脂肪因子谱发生变化,成为血管病变的导火索<sup>[40]</sup>。总之,脂肪因子通过直接或间接影响血管内皮功能和 AS 形成,影响 PAD 的发生。

前述多种经典和新型的脂肪因子,可大致分为血管保护性因子和非血管保护性因子。血管保护性因子如网膜

素、脂联素、镍纹样蛋白、CTRP9 等,具有抗炎、改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激反应等作用。非血管保护性因子如瘦素、趋化素、白脂素等可以增强机体胰岛素抵抗、促进炎症反应和纤维化,加剧糖尿病血管病变的形成。

脂肪因子影响 PAD 的发生是多因素、多机制共同作用的结果。如瘦素一方面可通过降低一氧化氮生物利用度导致血管收缩功能障碍,另一方面又能诱导血管内皮细胞发生氧化应激反应而产生慢性炎症,共同促使糖尿病血管病变发生;网膜素 1 可通过抑制血管内皮炎症反应、舒张血管、抑制胰岛素抵抗来改善糖尿病血管病变。有趣的是,同一种脂肪因子也能产生截然相反的效果。如,脂肪炎症因子 Apelin 可抑制 JNK 和 p38-MAPK 磷酸化,进而发挥抗氧化及抗炎作用<sup>[41]</sup>,同时 Apelin 又可通过激活核因子  $\kappa$ B/JNK 信号通路诱导内皮细胞自噬和黏附分子表达<sup>[42]</sup>;趋化因子 Chemerin 一方面能促进内皮炎症反应,引起内皮功能障碍,另一方面又能激活 PI3K/PKB/eNOS 信号通路,诱导一氧化氮产生,进而改善内皮功能<sup>[43]</sup>。产生这些截然相反作用的原因,可能与脂肪因子不同亚型或不同来源有关。

崔阳等<sup>[25]</sup>证实,白脂素和趋化素水平与糖尿病合并大血管病变相关。周洁<sup>[44]</sup>观察到,在糖尿病肢体动脉闭塞症(diabetic arteriosclerosis obliterans, DAO)患者中,脂联素水平明显降低且随着病程延长继续降低,是 DAO 的保护性因素;瘦素水平明显升高,随着病程延长继续升高,是 DAO 的危险因素。吴燕等<sup>[45]</sup>观察到,与健康人群和单纯糖尿病患者相比, PAD 患者血清 FABP-4 水平呈升高趋势,脂联素和甘油三酯呈降低趋势。该研究者认为,血清脂肪细胞 FABP-4 和脂联素水平变化可能与 PAD 的发生发展相关。

应用脂肪干细胞、脂肪组织提取液、自体脂肪移植等已被证实对 PAD 有改善作用。但脂肪因子对 PAD 的影响机制尚不明确,尤其缺少在整体条件下不同脂肪因子共同作用的研究。目前不少脂肪因子已成为临床上预测 PAD 发生发展的重要指标。FABP-4 抑制剂等的脂肪因子生物制品已进入临床试验阶段用来预防糖尿病及其并发症。因此,脂肪因子有望成为糖尿病血管病变预防和治疗的新靶点。深入研究脂肪因子如何在糖尿病血管病变中发挥作用,将对 PAD 的预防和治疗有着重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Argentero A, de Donato G, Setacci F, et al. History of the diagnosis and treatment of critical limb ischemia and diabetic foot[J]. *Semin Vasc Surg*, 2018, 31(2/3/4): 25-42. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2019.01.006.
- 魏在荣, 简扬. 糖尿病足创面外科治疗模式探讨[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(4): 305-310. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230213-00044.
- Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, et al. Diabetes and peripheral artery disease: a review[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6): 827-838. DOI: 10.4239/wjd.v12.i6.827.
- Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, et al. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(16): 10730-10735. DOI: 10.1073/pnas.162349799.
- Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies[J]. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228. DOI: 10.1089/107632701300062859.
- 王颖, 佟俊旺, 盛佳曦, 等. 血清瘦素、25 羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(4): 328-330. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.04.010.
- 籍胤玺, 金毅, 金文波. 糖尿病足病患者瘦素水平与血管内皮舒张功能受损的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(11): 900-904. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.11.005.
- 陈岳林, 沈粤春. 瘦素对大鼠血管张力的影响及机制研究[J]. *中国心血管病研究*, 2015, 13(8): 754-759. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2015.08.021.
- Zhang T, Yang P, Li T, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9913-9922. DOI: 10.12659/MSM.918390.
- Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, et al. Role of leptin in inflammation and vice versa[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5887. DOI: 10.3390/ijms21165887.
- Becerril S, Rodríguez A, Catalán V, et al. Functional relationship between leptin and nitric oxide in metabolism[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 21-29. DOI: 10.3390/nu11092129.
- 杜芸辉, 马新亮. 脂联素减轻糖尿病血管内皮损伤的保护机制[J]. *生理学报*, 2019, 71(3): 485-490. DOI: 10.13294/j.aps.2019.0041.
- 李雅嘉, 李卿慧, 李强翔, 等. 球形脂联素对高糖环境下脐静脉内皮细胞增殖及 VEGF 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(15): 3775-3777. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.15.042.
- Du Y, Li R, Lau WB, et al. Adiponectin at physiologically relevant concentrations enhances the vasorelaxative effect of acetylcholine via Cav-1/AdipoR-1 signaling[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152247. DOI: 10.1371/journal.pone.0152247.
- Liu GZ, Liang B, Lau WB, et al. High glucose/High Lipids impair vascular adiponectin function via inhibition of caveolin-1/AdipoR1 signalsome formation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 473-485. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.005.
- Deng G, Long Y, Yu YR, et al. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(1): 165-171. DOI: 10.1038/ijo.2009.205.
- Yang M, Zhou X, Xu J, et al. Association of serum chemerin and inflammatory factors with type 2 diabetes macroangiopathy and waist-to-stature ratio[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19(4): 328-335. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4002.
- Neves KB, Nguyen Dinh Cat A, Alves-Lopes R, et al. Chemerin receptor blockade improves vascular function in diabetic obese mice via redox-sensitive and Akt-dependent pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1851-H1860. DOI: 10.1152/ajpheart.00285.2018.
- Dimitriadis GK, Kaur J, Adya R, et al. Chemerin induces endothelial cell inflammation: activation of nuclear factor-kappa beta and monocyte-endothelial adhesion[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(24): 16678-16690. DOI: 10.18632/oncotarget.24659.

- [20] Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, et al. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012,423(1):152-157. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.05.103.
- [21] 王奕,周勇,孟祥英,等.血清血管生成素样蛋白4和血管内皮生长因子与2型糖尿病下肢动脉病变的相关性研究[J].*中国综合临床*,2020,36(3):228-232. DOI: 10.3760/cma.j.cn121361-20190928-00010.
- [22] 汪蓉,胡雪剑,任建功.血管生成素样蛋白4与糖尿病及糖尿病肾脏疾病关系的研究进展[J].*中国糖尿病杂志*,2023,31(3):229-231. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2023.03.015.
- [23] 赵梁燕,高倩,陈将南,等.2型糖尿病患者外周血液指标的变化及其与颈动脉硬化相关性[J].*中国临床保健杂志*,2018,21(3):360-363. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.03.020.
- [24] Naiemian S, Naeemipour M, Zarei M, et al. Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020,12:65. DOI: 10.1186/s13098-020-00564-w.
- [25] 崔阳,王维,李丽疆,等.白脂素、趋化素与2型糖尿病大血管病变的相关性[J].*微量元素与健康研究*,2022,39(2):12-13,19.
- [26] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 489: 183-188. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.034.
- [27] You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022,21(1):25. DOI: 10.1186/s12933-022-01457-0.
- [28] Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR $\delta$ -mediated signaling pathways[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(1): 155-161. DOI: 10.1016/j.advms.2021.01.007.
- [29] 姜艳,岳月仪,吴滨,等.转化生长因子- $\beta$ 和镍纹样蛋白与2型糖尿病大血管病变的相关性[J].*实用临床医药杂志*,2023,27(5):92-96,103. DOI: 10.7619/jcmp.20222865.
- [30] 郑斯莉. *Metrn1*对血管张力及动脉粥样硬化的影响及机制研究[D].上海:海军军医大学,2018.
- [31] Baht GS, Bareja A, Lee DE, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(3): 278-289. DOI: 10.1038/s42255-020-0184-y.
- [32] 郑光禄,崔香芝.2型糖尿病合并PDA患者炎症因子与血浆网膜素-1的相关性研究[J].*河南医学研究*,2018,27(23):4237-4240. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2018.23.005.
- [33] 戴素俊,朱玉胜,施明美.白细胞介素-18、白细胞介素-6、血浆网膜素-1与2型糖尿病合并下肢血管病变的相关性[J].*血管与腔内血管外科杂志*,2022,8(8):1003-1007. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2022.08.22.
- [34] Niersmann C, Carstensen-Kirberg M, Maalmi H, et al. Higher circulating omentin is associated with increased risk of primary cardiovascular events in individuals with diabetes[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 410-418. DOI: 10.1007/s00125-019-05017-2.
- [35] Martínez-Micaelo N, Rodríguez-Calvo R, Guaita-Esteruelas S, et al. Extracellular FABP4 uptake by endothelial cells is dependent on cytokeratin 1 expression[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019,1864(3):234-244. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.11.011.
- [36] Zhang XZ, Tu WJ, Wang H, et al. Circulating serum fatty acid-binding protein 4 levels predict the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 187: 71-79. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.12.022.
- [37] Burak MF, Inouye KE, White A, et al. Development of a therapeutic monoclonal antibody that targets secreted fatty acid-binding protein aP2 to treat type 2 diabetes[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(319): 319ra205. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac6336.
- [38] He Y, Dou H, Gao D, et al. Identification of new dual FABP4/5 inhibitors based on a naphthalene-1-sulfonamide FABP4 inhibitor[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019,27(19):115015. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.031.
- [39] Yan Z, Cao X, Wang C, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves microvascular endothelial function in diabetes through the AMPK/eNOS/NO-signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 195: 114745. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114745.
- [40] 袁颜玉,郭青玉.脂肪因子与糖尿病内皮功能障碍的研究进展[J].*医学研究生学报*,2021,34(3):293-298. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.03.015.
- [41] Chen K, Zhao XL, Li LB, et al. miR-503/Apelin-12 mediates high glucose-induced microvascular endothelial cells injury via JNK and p38MAPK signaling pathway[J]. *Regen Ther*, 2020,14:111-118. DOI: 10.1016/j.reth.2019.12.002.
- [42] Liu M, Li H, Zhou Q, et al. ROS-Autophagy pathway mediates monocytes-human umbilical vein endothelial cells adhesion induced by apelin-13[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10):6839-6850. DOI: 10.1002/jcp.26554.
- [43] 李海霞,魏静,哈小琴.趋化素与代谢性疾病的研究现状[J].*中国医药生物技术*,2020,15(5):508-511. DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2020.05.012.
- [44] 周洁.脂联素、瘦素与糖尿病肢体动脉闭塞症中医证型的相关性研究[D].济南:山东中医药大学,2022.
- [45] 吴燕,杨俊杰,叶澄健,等.血清脂联素、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白水平与糖尿病大血管病变的关联性研究[J].*广州医科大学学报*,2015,43(3):87-89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2015.03.021.

(收稿日期:2023-07-24)