

脂肪因子与糖尿病视网膜病变的研究进展

李猷娜^{1,2}, 姚润莲²

引用:李猷娜,姚润莲. 脂肪因子与糖尿病视网膜病变的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(2):246-250.

作者单位:¹(010000)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古医科大学;²(014000)中国内蒙古自治区包头市,内蒙古医科大学第四附属医院眼科

作者简介:李猷娜,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。

通讯作者:姚润莲,毕业于内蒙古医科大学,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. 980108193@qq.com

收稿日期:2023-05-15 修回日期:2023-12-27

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管病变之一,也是成人失明的主要原因。由此可见,寻找DR预防与治疗的特异性靶点至关重要。脂肪组织不仅是储存能量的组织,也是活跃的内分泌器官,可以释放多种细胞因子,称为脂肪因子。研究表明,脂肪因子在DR的发生发展中具有重要作用。脂肪因子不仅可以直接通过血液循环作用于血管内皮,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血管内皮功能,从而导致血管内皮细胞功能障碍,视网膜血管通透性增加、神经退行性变、新生血管形成,最终导致血-视网膜屏障破坏。近年来,一些新的脂肪因子在DR中的作用逐渐被重视,本文就新型脂肪因子在DR中的相关研究进行综述。

关键词:糖尿病视网膜病变;脂肪因子;脂质运载蛋白2; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3;网膜素-1;脂肪细胞因子
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.2.13

Research progress of adipokines and diabetic retinopathy

Li Youna^{1,2}, Yao Runlian²

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Yao Runlian. Department of Ophthalmology, the Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Baotou 014000, Inner Mongolia Autonomous Region, China. 980108193@qq.com

Received:2023-05-15 Accepted:2023-12-27

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is one of the common microangiopathy in diabetes and the main cause of

blindness in adults. It can be seen that it is very important to find the specific target of DR prevention and treatment. Adipose tissue is not only an energy storage tissue, but also an active endocrine organ, which can release a variety of cytokines, called adipokines. Studies have shown that adipokines play an important role in the occurrence and development of DR. Adipokines can not only directly act on vascular endothelium through blood circulation, but also indirectly affect vascular endothelial function by affecting the activity of sympathetic nervous system and insulin sensitivity, which leads to dysfunction of vascular endothelial cells, increased retinal vascular permeability, neurodegeneration and neovascularization, and finally leads to the destruction of blood-retinal barrier. In recent years, the role of some new adipokines in DR has been paid more and more attention. This paper reviews the related research of several new adipokines in DR.

• **KEYWORDS:** diabetic retinopathy; adipokines; lipocalin-2; C1q/tumor necrosis factor-related protein 3; omentin-1; adipocytokines

Citation: Li YN, Yao RL. Research progress of adipokines and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)*, 2024,24(2): 246-250.

0 引言

无论是发展中国家还是发达国家,糖尿病(DM)的患病率都在逐年上升。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的《全球糖尿病地图(第10版)》,2021年,估计有5.37亿人患有DM,预计2045年将达到7.83亿。我国是成人DM患者人数最高的国家之一,预计到2045年仍将如此^[1]。糖尿病视网膜病变(DR)是DM常见的微血管病变之一,也是成人失明的主要原因。由此可见,寻找DR预防与治疗的特异性靶点至关重要。DR的发展是一个错综复杂的过程,已知的DR病理机制主要是由于持续高血糖诱导的氧化应激、血管通透性异常、微血管动脉瘤、血管阻塞和内皮细胞功能障碍,视网膜血管通透性增加、神经退行性变、新生血管形成,最终导致血-视网膜屏障破坏^[2-5]。研究表明,脂肪因子在DR的发生和发展中具有重要作用。脂肪因子不仅可以直接通过血液循环作用于血管内皮,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血管内皮功能^[6]。本文就几种新型脂肪因子在DR的发生发展中的作用进行综述。

1 脂质运载蛋白2

脂质运载蛋白2(LCN2),也称为中性粒细胞明胶酶

相关脂质运载蛋白(NGAL)或癌基因 24p3,是脂肪因子超家族的一种分泌型糖蛋白。LCN2 首先从人中性粒细胞中分离出来,并被描述为 α_2 -微量白蛋白相关蛋白质。通过核磁共振光谱测定,LCN2 的三级结构包含 1 个 N-末端 3_{10} -样螺旋,随后是由 2 个 α -螺旋包围的 8 个反平行的 β -折叠,进而形成 1 个杯状口袋^[7]。LCN2 是一种循环蛋白,与巨蛋白/糖蛋白和 GP330 SLC22A17 或 24p3R LCN2 受体结合后,负责将小分子和疏水分子(类固醇、游离脂肪酸、前列腺素和激素)转运至靶器官^[8]。LCN2 在介导先天免疫反应、炎症反应、铁稳态、细胞迁移和分化、能量代谢和体内其他过程中具有多种生物学功能^[9]。此外,LCN2 在侵袭性亚型的癌症组织中含量也很丰富^[7]。

LCN2 是多种炎症和代谢过程的多效性介质,其分泌主要由感染、损伤和代谢紊乱引起^[10]。既往研究表明,DM 和 DR 均属于慢性炎症疾病。Mahfouz 等^[11]发现 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 LCN2 水平较正常人显著升高,且 LCN2 表达水平与胰岛素抵抗指数、DM 相关标志物以及 DM 的病程进展呈正相关。LCN2 在视网膜中主要由视网膜色素上皮(RPE)细胞分泌,可以通过调节细胞因子和趋化因子的产生,以及通过调节抗氧化酶促进细胞活力和减少凋亡,从而保护视网膜免受炎症诱导的退化^[12]。在内毒素诱导的葡萄膜炎(EIU)中,LCN2 在 Müller 细胞中表达显著上调,脂多糖(LPS)刺激的 Müller 细胞可显著提高 LCN2 的表达,而 LCN2 又可以减少 Müller 细胞中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达和分泌^[13]。Ahn 等^[14]研究表明,炎症小体的激活可以调节小鼠巨噬细胞中 LCN2 的分泌,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)可减弱 LCN2 表达。然而,Kim 等^[15]研究发现,LCN2 通过激活核因子- κ B(NF- κ B)通路可以直接上调 NLRP3 炎症体复合物,以协助 LPS 刺激巨噬细胞,且充当促炎调节剂。已知 NF- κ B 通路是影响 DM 和 DR 发展的关键因素,综上,LCN2 既可以通过减少炎症因子的分泌抑制眼部炎症,又可以通过激活 NF- κ B 通路发挥促炎作用。

细胞焦亡是一种炎症形式的程序性细胞死亡,分为经典的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)依赖途径与非经典的 caspase-11 依赖途径^[16]。Zhang 等^[17]对增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)患者的视网膜增殖膜进行研究,发现 caspase-1 表达水平增高。Su 等^[18]研究表明,DR 视网膜内皮细胞中 LCN2 的表达显著上调,用 sh-LCN2 转染后,可以显著下调消皮素 D(GSDMD)/caspase-1/NLRP3 信号轴相关蛋白的表达,且沉默 LCN2 可以抑制 NLRP3/caspase-1 介导的细胞焦亡。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶 1(SIRT1)是一种公认的负责性别决定区 Y 框蛋白 9(SOX9)脱乙酰化的脱乙酰酶,可通过 SOX9 脱乙酰化促进其核转位,从而增加 LCN2 的表达,进一步诱导血管内皮生长因子(VEGF)和炎症相关因子的分泌,以及细胞凋亡、迁移和血管生成,并最终促进脉络膜新生血管(CNV)诱导的年龄相关性黄斑变性(ARMD)的血管形成^[19]。由此可见,沉默 LCN2 可以改善血管内皮细胞功能障碍,抑制 DR 的发展。此外,研究发现,过高表达

的 LCN2 可介导铁离子转运,导致细胞内铁离子过度聚集,产生过量氧自由基引发过氧化反应,诱导晚期糖基化终末产物(AGEs)受体增加,从而导致炎症反应^[20]。目前已证实 LCN2 可以参与 DR 的发生发展,但具体机制仍不能明确,其能否成为 DR 的治疗靶点仍需进一步研究。

2 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3

C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3),2001 年首次发现于经处理以诱导软骨形成分化的小鼠间充质干细胞中。由于其大小和 N-末端胶原蛋白结构域中的 23 个 Gly-X-Y 重复序列,最初被命名为 CORS26^[21]。后来 Wong 等^[22]确定其为脂联素同源物家族成员,命名为肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP),CORS26 被重新命名为 CTRP3。CTRP3 是脂肪因子超家族的一个新的独特成员,其在多种组织中具有独特的作用,如增加肝脏脂质氧化、保护缺血的心血管、减弱炎症反应以及促进软骨细胞增殖和分化等。CTRP3 以自分泌、旁分泌和内分泌的方式发挥作用。

脂联素具有抗 DM 作用,且是 DM 的预测因子,CTRP3 作为脂联素同源物家族成员,同样可以作为 DR 的独立预测因子。Yan 等^[23]通过校正其他危险因素后进行多元回归分析显示 CTRP3 与 DR 呈负相关($P<0.05$),并证实,CTRP3 以 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)通路抑制高糖高脂(HGHL)诱导的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)在人视网膜微血管内皮细胞(HRMECs)中的表达,但并不显著影响细胞间黏附分子-1(ICAM-1),这一发现不同于其他脂联素,后者可以同时抑制 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,提示 CTRP3 可能在 DM 微血管病变的发病机制中作为一种更具选择性的介质预防炎症反应。DM 中高糖(HG)诱导的代谢异常可导致活性氧(ROS)的过量产生,ROS 的产生和抗氧化防御系统之间的不平衡可激活氧化应激反应,从而促进 DR 的发病。研究表明,核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)途径的激活可保护视网膜免受 DM 诱导的损伤,并潜在防止视力丧失,CTRP3 过表达增强了 HG 刺激的人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)中 Nrf2/HO-1 通路的激活,敲除 Nrf2 可逆转 CTRP3 介导的氧化应激和细胞凋亡,这表明 CTRP3 可能通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制 HG 诱导的氧化损伤^[24]。Li 等^[25]研究表明,CTRP3 可促进前体脂肪细胞(3T3-L1)中脂联素、瘦素、内脂素和脂肪细胞因子的表达和分泌,其可通过 AMPK 信号通路上调 3T3-L1 脂肪细胞中脂联素的表达,并通过降低 3T3-L1 脂肪细胞中的炎症反应提高胰岛素敏感性。已有研究证实,DR 患者视网膜受损后,血-视网膜内屏障(iBRB)完整性降低,CTRP3 可抑制了 HGHL 造成的 iBRB 损伤,表明 CTRP3 对 DR 的保护作用机制主要是保护 iBRB 的屏障功能,CTRP3 还可以通过 AMPK1/闭锁蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白 5(Claudin5)途径抑制 HGHL 诱导的 iBRB 功能损伤^[26]。CTRP3 过表达可通过抑制 HG 刺激的小鼠肾小球系膜细胞(MCs)中 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号转导和转录活化因子 3(STAT3)通路的激活,抑制细胞增殖和细胞外基质(ECM)生成,从而治疗糖尿病肾病^[27]。

近年来,CTRP3在DM发生发展中的潜在保护作用逐渐受到重视,目前研究证实,CTRP3可以通过抑制炎症因子、保护视网膜内屏障及视网膜免受氧化损伤、增加胰岛素敏感性等多方面对视网膜产生“保护”作用,未来可对CTRP3能否抑制视网膜新生血管的生成进行研究,从而延缓DR的发展。

3 网膜素-1

网膜素-1(Omentin-1),也称为Intelectin-1,是一种38-40 kDa的脂肪因子,由Yang等^[28]在2003年从内脏网膜脂肪组织的cDNA文库中鉴定出来,Omentin mRNA主要在内脏脂肪组织的基质血管中表达,在皮下脂肪库和成熟脂肪细胞中几乎检测不到。Omentin-1属于胰岛素抵抗潜在介质,来源于人胎盘及脂肪组织的脂肪因子,参与胰岛素抵抗过程^[29]。据报道,健康个体的Omentin-1水平约为 370 ± 120 ng/mL,但在肥胖患者、糖耐受受损者,尤其是T2DM患者中显著降低^[30]。与皮下脂肪型肥胖相比,Omentin-1对DM的预后影响更大^[31]。Omentin-1是一种具有胰岛素增敏、抗氧化、抗炎和抗动脉粥样硬化作用的脂肪因子^[32]。

研究表明,Omentin-1通过抑制内质网应激和氧化应激,并通过激活AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPAR δ)途径促进一氧化氮(NO)的产生,从而抑制HG诱导的血管内皮功能障碍^[30]。Xu等^[33]研究证明外源性Omentin-1可通过AMPK/蛋白激酶B(Akt)信号通路减弱血管平滑肌细胞的成骨分化,从而减轻动脉钙化。El-Mesallamy等^[34]研究T2DM患者和有无缺血性心脏病的埃及人群Omentin-1的循环水平发现,白介素-6(IL-6)水平是影响血清Omentin-1水平的独立危险因素,表明Omentin-1受炎症调节,炎症可以将T2DM与心血管并发症的进展联系起来。Kazama等^[35]首次发现Omentin可抑制TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞炎症。Zhong等^[36]发现Omentin可以通过阻断细胞外调节蛋白激酶/核转录因子 κ B(ERK/NF- κ B)信号通路抑制ICAM-1和VCAM-1的表达,随后抑制TNF- α 激活的内皮细胞和单核细胞黏附,由此抑制内皮功能障碍的发生。Chen等^[37]研究发现游离脂肪酸(FFA⁻)可以抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的增殖和迁移能力,促进血管内皮细胞中连续单层细胞的修复,这对于维持血管内皮细胞完整性至关重要,联合应用Omentin-1后可以增加S和G2期细胞比例,从而刺激HUVECs增殖,因此Omentin-1可以促进FFA⁻处理后受损的HUVECs迁移能力。该研究表明Omentin-1可能有助于维持血管内皮的完整性。临床研究发现,与单纯的T2DM患者相比,DR患者血清中Omentin水平显著减低,且血清中Omentin水平与视网膜病变的严重程度呈负相关^[38]。由此可见,Omentin-1可能通过抑制NF- κ B通路和激活AMPK/Akt通路发挥作用,对DM和DR患者具有保护作用,推测足够水平的Omentin-1可以预防DR的发生发展,未来可能会成为DM和DR筛查和靶向治疗的有前途的标志物,但还需要更深入的研究。

4 脂肪细胞因子

脂肪细胞因子(Apelin)是从牛胃提取物中分离出的

生物活性生长因子,被认为是血管紧张素II型受体相关蛋白(APJ)的内源性配体,属于G蛋白偶联受体家族,能够介导血管生成^[39]。Apelin编码序列位于染色体Xq25-q26.1上,天然Apelin肽由77个氨基酸残基组成的前原蛋白的C-末端部分产生^[40]。Apelin广泛表达于人体组织中,在调节体液和葡萄糖稳态方面发挥着重要作用^[41]。

Li等^[42]报道Apelin在糖尿病性黄斑水肿(DME)患者的玻璃体液中表达上调,Apelin在正常和HG条件下均可诱导人视网膜微血管内皮细胞(HRMECs)的增殖和迁移,同时促进细胞骨架和紧密连接蛋白的磷酸化,提示Apelin/APJ系统参与DR的病理过程。Lu等^[43]证实Apelin参与了视网膜前膜(ERM)的形成,且Apelin在PDR ERMs中的表达明显高于特发性ERM,Apelin促进了外膜的形成,外膜在血管生物学中起着重要作用,可以分化为内皮细胞、平滑肌细胞和系膜细胞,参与修复血管损伤。Chen等^[44]通过体外实验证明,HG处理的人微血管内皮细胞(HMEC-1)中微小RNA-503(miR-503)呈高表达,而Apelin-12呈低表达。miR-503可显著上调HG处理的HMEC-1细胞中氨基末端蛋白激酶(JNK)/丝裂原活化蛋白激酶p38抗体(p38 MAPK)信号通路的磷酸化,但Apelin-12显示出相反的作用,miR-503又可直接作用于Apelin-12,提示miR-503可能通过Apelin-12影响HG诱导的HMEC-1细胞损伤。由此可见,高血糖可以通过miR-503抑制Apelin-12的表达,从而影响内皮的炎症反应。Lu等^[45]报道,内皮细胞中的Apelin/APJ系统参与黏附分子和趋化因子的活化,这对于内皮炎症相关疾病的发生非常重要。Kasai等^[46]研究证明Apelin表达上调可导致氧诱导性视网膜病变(OIR)的小鼠视网膜内皮细胞过度增殖和病理性血管生成。Kasai等^[47]证明Apelin/APJ系统通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路引起内皮细胞过度增殖和病理性血管生成,靶向敲除内皮细胞中的Apelin,可以抑制PI3K/Akt信号通路激活信号转导分子3(Smad3),诱导MCP-1的表达,同时抑制Apelin可以加速周细胞的募集。由此可见Apelin与DR病理性血管的生成息息相关。目前虽然确定Apelin具有明确的抗DM功效,但关于其潜在机制的报道却有矛盾,未来进一步细化Apelin亚型可能会有所发现。在已确定的Apelin亚型中,Apelin-13具有改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的能力,以及增强胰岛素分泌的潜在作用。既往研究发现,Apelin-13可改善DM并发症^[48]。

5 小结与展望

除上述因子外,还有许多其他脂肪因子。Vaspin^[49]是一种内脏脂肪组织衍生的丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有胰岛素增敏、抗炎、抑制细胞凋亡等多种生物学活性。Vaspin对正常内皮细胞没有作用,不能预防TNF- α 诱导的炎症损伤^[50]。然而Jung等^[51]通过实验验证Vaspin可以抑制TNF- α 诱导的血管内皮细胞NF- κ B活化及炎症细胞和黏附分子的表达,进而改善内皮细胞的炎症反应。分析产生两种不同结果的原因可能与检测方法等有关,因此需要更多的研究进一步证实Vaspin在血管内皮中的作用。

综上所述,脂肪因子对DR的发生发展起着至关重要

的作用。多种脂肪因子均参与 DR 的发生发展过程,机制复杂,目前研究有限,未来需进一步深入研究,有望为 DR 的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] IDF. Diabetes atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [2] Song PG, Yu JY, Chan KY, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 2018,8(1):010803.
- [3] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*, 2010,376(9735):124-136.
- [4] Kusahara S, Fukushima Y, Ogura S, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. *Diabetes Metab J*, 2018,42(5):364-376.
- [5] Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*, 2018,19(6):1816.
- [6] 周洁, 张玉冬, 刘明. 脂肪因子与 2 型糖尿病血管病变的研究进展. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022,8(2):192-196.
- [7] Santiago-Sánchez GS, Pita-Grisanti V, Quiñones-Díaz B, et al. Biological functions and therapeutic potential of lipocalin 2 in cancer. *Int J Mol Sci*, 2020,21(12):4365.
- [8] Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother*, 2021,142:112002.
- [9] Zhao RY, Wei PJ, Sun X, et al. Role of lipocalin 2 in stroke. *Neurobiol Dis*, 2023,179:106044.
- [10] Olson B, Zhu X, Norgard MA. Lipocalin 2 mediates appetite suppression during pancreatic cancer cachexia. *Nat Commun*, 2021,12:2057.
- [11] Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Biomark Insights*, 2016,11:31-40.
- [12] Parmar T, Parmar VM, Perusek L, et al. Lipocalin 2 plays an important role in regulating inflammation in retinal degeneration. *J Immunol*, 2018,200(9):3128-3141.
- [13] Tang WY, Ma J, Gu RP, et al. Lipocalin 2 suppresses ocular inflammation by inhibiting the activation of NF- κ B pathway in endotoxin-induced uveitis. *Cell Physiol Biochem*, 2018,46(1):375-388.
- [14] Ahn H, Lee G, Kim J, et al. NLRP3 triggers attenuate lipocalin-2 expression independent with inflammasome activation. *Cells*, 2021,10(7):1660.
- [15] Kim S, Shin M, Kim S. Lipocalin 2 activates the NLRP3 inflammasome via LPS-induced NF- κ B signaling and plays a role as a pro-inflammatory regulator in murine macrophages. *Mol Med Rep*, 2022,26(6):358.
- [16] 刘昱麟, 马贤德, 宋采秋, 等. 调节性细胞死亡在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *眼科新进展*, 2022,42(8):644-648.
- [17] Zhang Y, Lv XH, Hu ZZ, et al. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis*, 2017,8(7):e2941.
- [18] Su XJ, Zhou PP, Qi YX. Down-regulation of LCN2 attenuates retinal vascular dysfunction and caspase-1-mediated pyroptosis in diabetes mellitus. *Ann Transl Med*, 2022,10(12):695.
- [19] Zhao S, Huang Z, Jiang H, et al. Sirtuin 1 induces choroidal neovascularization and triggers age-related macular degeneration by

promoting LCN2 through SOX9 deacetylation. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:1671438.

- [20] Ciudin A, Hernández C, Simó R. Iron overload in diabetic retinopathy: a cause or a consequence of impaired mechanisms? *Exp Diabetes Res*, 2010,2010:714108.
- [21] Li Y, Wright GL, Peterson JM. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) function and regulation. *Compr Physiol*, 2017,7(3):863-878.
- [22] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101(28):10302-10307.
- [23] Yan ZY, Zhao JL, Gan L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner. *PLoS One*, 2017,12(6):e0178253.
- [24] Zhang J, He J. CTRP3 inhibits high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in retinal pigment epithelial cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019,47(1):3758-3764.
- [25] Li X, Jiang L, Yang M, et al. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes. *Endocr J*, 2014,61(12):1153-1162.
- [26] 闫喆. 新型脂肪因子 CTRP3 对糖尿病视网膜病变的筛查与保护作用及其机制研究. 山西医科大学, 2018.
- [27] Hu TY, Li LM, Pan YZ. CTRP3 inhibits high glucose-induced human glomerular mesangial cell dysfunction. *J Cell Biochem*, 2019,120(4):5729-5736.
- [28] Yang R, Xu A, Pray J, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes* 2003; 52(s1):A730
- [29] Papatheodorou S, Gelaye B, Williams MA. Association between omentin-1 and indices of glucose metabolism in early pregnancy: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet*, 2022,305(3):589-596.
- [30] Liu F, Fang SH, Liu XX, et al. Omentin-1 protects against high glucose-induced endothelial dysfunction via the AMPK/PPAR δ signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2020,174:113830.
- [31] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2011,10(1):103.
- [32] Leandro A, Queiroz M, Azul L, et al. Omentin: a novel therapeutic approach for the treatment of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 2021,162:233-242.
- [33] Xu F, Li FXZ, Lin X, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 attenuates arterial calcification via AMPK/Akt signaling pathway. *Aging*, 2019,11(20):8760-8776.
- [34] El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med*, 2011,28(10):1194-1200.
- [35] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 2012,686(1-3):116-123.
- [36] Zhong X, Li XN, Liu FL, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012,425(2):401-406.
- [37] Chen YB, Liu F, Han F, et al. Omentin-1 ameliorated free fatty acid-induced impairment in proliferation, migration, and inflammatory states of HUVECs. *Cardiol Res Pract*, 2020,2020:3054379.

- [38] Yasir M, Senthilkumar GP, Jayashree K, et al. Association of serum omentin-1, apelin and chemerin concentrations with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Arch Physiol Biochem*, 2022,128(2):313-320.
- [39] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998,251(2):471-476.
- [40] Antushevich H, Wójcik M. Review: Apelin in disease. *Clin Chim Acta*, 2018,483:241-248.
- [41] 王琦, 翟爱华, 刘玉林, 等. Apelin 在糖尿病和糖尿病微血管病变中作用的研究进展. *中国老年学杂志*, 2023,43(21):5362-5366.
- [42] Li Y, Bai YJ, Jiang YR, et al. Apelin-13 is an early promoter of cytoskeleton and tight junction in diabetic macular edema via PI-3K/akt and MAPK/erk signaling pathways. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:3242574.
- [43] Lu Q, Ma Y, Xu YS, et al. Apelin in epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis*, 2014, 20: 1122-1131.
- [44] 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. *Regen Ther*, 2020,14:111-118.
- [45] Lu Y, Zhu X, Liang GX, et al. Apelin-APJ induces ICAM-1, VCAM-1 and MCP-1 expression via NF- κ B/JNK signal pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Amino Acids*, 2012, 43(5): 2125-2136.
- [46] Kasai A, Ishimaru Y, Kinjo T, et al. Apelin is a crucial factor for hypoxia-induced retinal angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010,30(11):2182-2187.
- [47] Kasai A, Ishimaru Y, Higashino K, et al. Inhibition of apelin expression switches endothelial cells from proliferative to mature state in pathological retinal angiogenesis. *Angiogenesis*, 2013,16(3):723-734.
- [48] Palmer ES, Irwin N, O'Harte FP. Potential therapeutic role for apelin and related peptides in diabetes: an update. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2022,15:11795514221074679.
- [49] Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2023,29(1):48-52.
- [50] Fu BD, Yamawaki H, Okada M, et al. Vaspin can not inhibit TNF- α -induced inflammation of human umbilical vein endothelial cells. *J Vet Med Sci*, 2009,71(9):1201-1207.
- [51] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor - kappa B activation and adhesion molecule expression via AMP - activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Diabetol*, 2014,13(1):41.