DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180934

·综 述·

脂联素防治糖尿病心肌病的研究进展

吴 霞[1△],吴学厅[2△],黄磊涛[3],周学亮[1],陶恩德[4],刘季春[1*]

1. 南昌大学第一附属医院胸心外科,南昌 330006
2. 河南省项城市计划生育服务站,项城 466200
3. 南京医科大学第四附属医院骨科,南京 210031
4. 武汉亚洲心脏病医院心脏外科,武汉 430022

[摘要] 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种基于糖尿病,排除心脏本身疾病导致的独立的缺血性心肌疾病。DCM的发病机制由多因素造成,目前并不十分明确,其主要由心肌细胞的损伤、血糖浓度增高、能量代谢紊乱及微血管病变引起。脂联素(adiponectin, APN)具有降血糖、调血脂、抗凋亡、抗炎症反应、抗氧化作用,也能预防动脉粥样硬化,与DCM的发生发展具有密切关系。本文就APN在DCM中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 脂联素;糖尿病心肌病;氧化应激;细胞凋亡;纤维化

[中图分类号] R 542.2 **[文献标志码]** A

Research progress on prevention and treatment of adiponectin in diabetic cardiomyopathy

WU Xia[1△], WU Xue-ting[2△], HUANG Lei-tao[3], ZHOU Xue-liang[1], TAO En-de[4], LIU Ji-chun[1*]

1. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China
2. Family Planning Service Station, Xiangcheng 466200, Henan, China
3. Department of Orthopedics, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210031, Jiangsu, China
4. Department of Cardiac Surgery, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, Hubei, China

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy (DCM) is an independent ischemic heart disease that occurs on the basis of diabetes, excluding diseases originated from the heart itself. The pathogenesis of DCM is caused by multiple factors and is still not well elucidated. It involves the injury of cardiac myocytes, hyperglycemia, energy metabolism disorder, and cardiac microvascular disease. Adiponectin (APN) has been found to be able to reduce the level of glycemia and regulate blood lipids, and has anti-apoptotic, anti-inflammatory, and antioxidant properties, as also be able to prevent atherosclerosis, and has close relationship with the development of DCM. Therefore, this article describes and summarizes the role of adiponectin in DCM.

[Key Words] adiponectin; diabetic cardiomyopathy; oxidative stress; apoptosis; fibrosis

近年来,中国糖尿病的发病率逐年上升,其中患有糖尿病前期症状的患者人数已高达1.48亿,越来越受到人们的高度重视[1]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为一种糖尿病的独立并发症,其发病率也迅速上升[2]。脂联素(adiponectin, APN)是由脂肪细胞分泌的一种细胞因子,是目前发现与肥胖负相关的因子之一[3-4]。APN参与多种疾病的发生发展,具有降血糖、调血脂、抗炎症反应、增加胰岛素敏感性及抗动脉粥样硬化等功能[5-6]。随着现代分子生物和基因工程等学科技术的不断革新,APN在DCM的发生发展中扮演着重要角色[7]。APN可通过抑制血管内皮细胞表达,从而减少血管细胞及细胞间的黏附分子的分泌,最终抑制或延缓动脉粥样硬化的发生;对心

[收稿日期] 2018-08-25 [接受日期] 2018-12-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(00019509),江西省科技厅-领军人才培养计划(赣鄱英才555工程)(700207004). Supported by National Natural Science Foundation of China (00019509) and the Jiangxi Provincial Science and Technology Department-Leading Talent Training Program (the Gan-Po Talents Project 555) (700207004).

[作者简介] 吴 霞,博士生. E-mail: 1551881415@qq.com
吴学厅,主任医师. E-mail: 2826664060@qq.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0791-88692356; E-mail: 13037212280@163.com

肌细胞也起重要的调节作用，并且 APN 也可作为检测心肌纤维化的一个重要生化参考指标，能早期预测 DCM 的发生[8]。本文就 APN 如何保护及延缓 DCM 的发生发展机制方面进行综述。

1　DCM 概述

DCM 是糖尿病的主要并发症之一，无法用心脏自身器官病变引发的心脏疾病及其他心脏病变解释，是一种独立的特异性心肌病[7]。DCM 主要是由糖尿病引发的心血管疾病并发症，使糖尿病患者的死亡率大大提高[5]。长期的心肌代谢紊乱和心脏微血管病变使心肌细胞逐渐大量坏死，从而导致一系列的心功能异常，最终发展为心力衰竭或心源性心脏病，严重者还可能猝死[9]。DCM 主要的病理改变是心肌细胞局灶性的坏死、细胞外基质的沉积、心脏细小动脉管壁的增厚、血管的粥样硬化及纤维化和管腔的缩小；部分心肌细胞肥大，表现为心肌细胞胞质内脂滴、糖原的广泛堆积，严重者可导致心肌间质的纤维化，最终发展为心功能不全[10-11]。

2　DCM 的发病机制

有研究[12]表明，在 DCM 的发生发展中，心脏微血管病变、心肌细胞的代谢紊乱等重要因素起关键作用。其中，高水平血糖是 DCM 心肌细胞能量代谢异常的始动因素。当血糖浓度增高时，胰岛素敏感性降低，反射性体内胰岛素分泌并未增加，继而糖脂代谢异常；心肌细胞膜葡萄糖受体 1 和受体 4 明显减少，导致心肌葡萄糖利用功能异常[9]。脂肪酸 β 氧化增加导致游离脂肪酸（free fatty acids, FFA）的堆积，过氧化物酶体增殖物激活受体 α（peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR-α）激活使葡萄糖吸收和利用受到明显抑制，进而体内血糖浓度升高，心肌细胞能量利用机制紊乱，形成恶性循环，最终发展为 DCM[13]。此外，高水平血糖状态下的心肌细胞可直接引起钙稳态失调，最终导致心肌收缩功能障碍，从而引发一系列的临床症状[14]。

DCM 的形成机制中微血管病变是关键因素，包括三大典型病理改变，分别为微血管瘤形成、微血管基底膜增厚和微循环障碍。目前已有研究[15]表明，氧化应激、血液流变学改变及高血糖毒性等，在参与 DCM 形成并导致微血管病变的发生具有重要作用。病理结局为首先引起血管结构和功能异常，进一步对心肌细胞造成损伤，最终发展为 DCM。

3　APN 及其受体

APN 又名 Acrp30、AdipoQ、APM1，是至今为止发现的与肥胖负相关的脂肪细胞因子之一。有研究[16]表明，在动脉粥样硬化中，APN 被认为是一种保护因子，具有延缓病变的作用；而在一些自身免疫性疾病如类风湿性关节炎中，则有前炎性因子的作用。APN 主要是由成熟的脂肪细胞合成和分泌的一种具有多功能的激素蛋白[17]。人 APN 由 244 个氨基酸组成，其分子结构包括 4 个部分[18]：氨基末端的分泌信号序列、一小段非螺旋区结构域[6]、由 22 个氨基酸组成的胶原样结构域及羧基末端的球形结构域[19]。

APN 具有多种不同存在形式，因胶原样结构域的差异而变得不尽相同，可形成低分子量、中分子量及高分子量 3 种主要聚合物形式[20-22]。其中，APN 在体内循环中主要以高分子量形式存在[23-24]。APN 主要存在 2 种受体，包括 APN 受体 1（AdipoR1）、APN 受体 2（AdipoR2），其中 AdipoR1 基因位于染色体 1p36.13～q41 和 1E4，在人体组织中广泛分布，其中骨骼肌中含量最多；AdipoR2 基因位于染色体 12p13.31 和 6F1，在肝脏中含量最多。APN 发挥生物学效应主要是通过 AdipoR1 和 AdipoR2 介导，激活腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）、促分裂素原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK）和 PPAR-α，促进脂肪酸 β 氧化及葡萄糖摄取、吸收[25]。

4　APN 及其受体在 DCM 中的作用

有研究[3-4,26]报道，APN 的功能作用在人体组织中具有多方面性和复杂性，主要包括通过调节细胞内的糖脂代谢而发挥降血糖作用；调控血管内皮细胞的分泌功能而使血管扩张；且 APN 作为参与能量代谢的重要相关因子，对心肌细胞能量代谢的调控也至关重要，在心脏病的形成机制中发挥重要作用。其中，有部分学者[27]通过检测 2 型糖尿病患者血清中 APN 浓度发现，糖尿病患者中并发心血管事件的概率与血清中 APN 含量存在密切相关性。而已有研究[28]证实，血液中 APN 含量的降低是导致 DCM 发生的重要原因。在小鼠体内实验[29]中，通过检测发现，APN 受体的活性明显较对照组

高，且从检测的各项生化指标可以得出，APN 能改善 DCM 病变且其受体发挥了重要作用。

APN 可通过抵抗心肌纤维化和减少心肌细胞凋亡两方面减轻及延缓 DCM 进程和恶化，对 DCM 具有十分重要的保护作用及意义[30]。苏仕月等[3]在2型DCM大鼠模型中分别检测大鼠血清中 APN 及心肌中 APN 的含量作对比分析，发现这两者中 APN 的含量均较对照组明显减少，此外还发现其心肌组织中 AdipoR1 蛋白表达也较对照组降低。可推测 APN 及其受体很可能在 DCM 的发生发展中发挥重要作用并积极参与，但目前具体作用机制仍不十分明确。

4.1 APN 对糖脂代谢的调节 目前引发心血管疾病发生的重要危险因素是高血糖状态和葡萄糖耐量降低，这些危险因素可使心肌细胞产生氧化应激反应，从而加快心室重构和心力衰竭进展。心肌能量代谢异常是形成 DCM 的始动因素，而糖尿病心肌能量代谢异常的始动因素是高血糖状态[31]。

据文献[32]报道，APN 与 AdipoR 结合后，能显著增加 $p38^{MAPK}$、AMPK 的磷酸化，进而激活 AMPK 信号通路发挥一系列的生物学效应：减少葡萄糖的来源、增加对葡萄糖的吸收及转化和促进脂肪氧化，最终降低血糖浓度。因此，APN 可通过激活 AMPK 信号通路有效地调控糖脂代谢，促使体内糖脂水平处于平稳状态。一方面，APN 可抑制肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）的生成从而促进脂肪的氧化分解；另一方面，APN 也促使血清 FFA 进入骨骼肌细胞中进行氧化分解，从而进一步降低血清 FFA 含量，最终致血管内皮不受侵害[13]。

心肌细胞内糖脂代谢的紊乱是导致心脏结构和功能异常发生的最重要因素，心室重构是在患者病变进展到中晚期，此时多伴有心力衰竭，心脏形态和心肌结构均发生一定程度上的改变。这个概念最早由 van Bilsen 等[33]提出。脂肪是机体的主要储能物质，也是维持心脏活动储能的最佳原料，由脂肪产生的能量相当于葡萄糖氧化时所产生三磷酸腺苷（ATP）总量的70%。当患者被诊断为 DCM 时，这种优选储能原料就会被改变，[8]从而供应心肌细胞能量不足，而发生心肌细胞能量代谢紊乱，最终引发心功能不全[34]。

4.2 APN 可通过抗氧化应激缓解心肌纤维化 DCM的一个重要特征是心肌间质纤维化，一旦患者病程进展为心肌间质纤维化时，心功能将受到一定程度的损伤，可表现为心室顺应性降低，最终导致心脏收缩舒张功能障碍[35]。糖尿病心肌纤维化的发生机制目前主要由肾素-血管紧张素系统（RAS）激活而引发，局部 RAS 的激活与心肌纤维化的形成过程存在紧密联系[10-11]。当机体受到某种刺激时 RAS 被激活，血管紧张素Ⅱ（ATⅡ）主要与 ATⅠ受体结合，从而使来源于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶的内皮细胞内活性氧（ROS）分泌增多，进而对心肌细胞造成损害。在糖尿病大鼠模型[36]中，与对照组相比发现，糖尿病模型组心肌氧化应激水平明显升高，而经早期 APN 干预治疗组的大鼠心肌氧化应激水平呈显著降低的趋势。此外，从细胞层面探讨时发现，APN 具有抑制血管内皮细胞生成超氧化物和过氧亚硝酸盐的效果，最终发挥降低血脂的功能和作用[37]。同样有学者[35]通过研究血浆 APN 含量与氧化应激之间的相关性，得出血中 APN 含量的多少与氧化应激水平负相关。

有研究[38]证实，高糖环境诱导的心肌细胞氧化应激作用主要通过上调糖基化终产物（AGEs）和 AGE 受体的表达从而引起瀑布式级联反应，最终导致心肌细胞的间质性纤维化。目前能有效预防和缓解心肌纤维化的药物为脱氢表雄酮制剂，其主要作用机制是通过改善心肌细胞内的氧化水平，减少 AGE 受体的激活和促进血纤维蛋白溶酶原激活因子（TPA）的释放，并使心肌组织内的纤维结合素及Ⅰ型、Ⅳ型胶原蛋白含量处于正常平均水平范围内，从而延缓心肌细胞及组织向纤维化进展[39]。

有学者[40]在糖尿病心肌病大鼠模型的基础上，通过实验观察 APN 在心肌纤维化和心肌氧化应激的作用影响时发现，早期给予 APN 可通过氧化应激有效地降低及缓解 DCM 大鼠模型的心肌间质纤维化的进展。此外，也有研究[41]表明，安慰剂组大鼠模型中检测到心肌细胞内和间质中胶原蛋白数量增加并出现沉积现象，各型胶原蛋白比例失调、成分缺失、结构改变及排列紊乱。而 APN 干预组上述情况显著改善，各项检测指标均有所好转，表明给予 APN 能达到延缓 DCM 心肌纤维化的目标。

4.3 APN 抑制细胞凋亡缓解 DCM DCM 发生发展的核心机制是由于心肌细胞的能量及物质代谢发生紊乱，诱导组织中 ROS 生成增多并堆积，产生氧化应激，损伤细胞，进一步引起血管功能的稳态

失调,使其功能结构发生明显异常,最终造成心脏微血管病变。有研究[31]报道,在1型糖尿病患者中,由于高血糖水平易使心肌细胞发生氧化应激而引起凋亡,而在APN干预后得出相反结果。其可能的作用机制是APN能有效抑制氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的内皮细胞内ROS的产生,并进一步减轻血管内皮oxLDL对内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)的抑制,从而增加一氧化氮(NO)的生成,进而发挥抗氧化作用,抑制心肌细胞凋亡[42]。在高脂血症大鼠模型[43]中,APN也能抑制血管内皮细胞产生超氧化物和过氧亚硝酸盐,起到保护细胞的效果,进而发挥抗细胞凋亡作用[44]。部分学者[45]通过体外实验也发现,在高糖培养的心肌细胞中给予适当浓度的APN干预后,通过检测细胞的凋亡蛋白,表明ANP具有抑制心肌细胞的凋亡作用。

此外,也有研究[46]表明,高糖浓度诱发细胞凋亡的机制可能通过ROS系统刺激细胞色素C而最终激活半胱天冬酶3(caspase-3)通路来实现。在高血糖水平下,APN能有效地增加心肌细胞中T-钙黏蛋白(T-cad)的表达;相反,T-cad也可与APN结合使磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路激活,并且明显提高在氧化应激状态下细胞的活力,从而有效预防高糖状态下心肌细胞的凋亡,并发挥心肌细胞的保护作用[47]。有研究[30]报道在DCM大鼠模型中,原位末端标记技术(TUNEL)检测细胞凋亡染色结果显示:给予外源性球形脂联素(gAd)干预组凋亡细胞明显较未处理组减少,提示gAd可通过抗心肌细胞凋亡对DCM病变起保护作用。

4.4 *APN对血管内皮功能的保护* 导致DCM发生的重要因素是心脏微血管病变。血管腔出现狭窄之前,由于血管内皮结构已遭受损害,导致血管内皮细胞能量和物质代谢发生障碍[12]。有学者[48]对2型糖尿病ob/ob小鼠模型进行实验,分别检测DCM组和APN干预组小鼠心脏微血管病变,发现DCM组微血管病变更加严重,糖原沉积明显;而APN干预组各指标(包括糖原沉积、血糖、血脂)均较轻,而发现唯有血清APN含量明显升高。因此,血糖、血脂的浓度可能与血清APN水平密切相关,且负相关。据文献[49]报道,APN可影响血管内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞的生物活性从而发挥作用。NO是目前所知最强的内源性血管舒张因子,并具有抗炎症、减少血小板黏附及减少脂质过氧化等特性。因此,APN可通过促使内皮源性NO产生/释放增加,而直接对血管内皮细胞功能起保护作用[48]。有研究[50]发现,在肥胖者体内,APN通过激活AMPK信号通路从而使单核细胞的黏附明显减少,进一步改善血管内皮细胞的能量和物质代谢及保持血管结构功能的完整;另外,APN也可使eNOS的活性增加及促进NO的形成,进而改善血管内皮功能,进而达到扩张血管作用。有研究[51-52]报道,在慢性应激条件下大鼠血管的老化和缺血诱导的新血管形成过程中发现,二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)/胰高血糖素样多肽1(glucagon-like peptide-1-adiponectin axis, GLP-1)发挥重要的作用,特别是APN介导的过氧化物酶体增殖物激活受体/其共激活因子1α(PGC-1α)活化。APN可防止血管内皮损伤进而阻止或逆转血管重构的发生,还发现血浆APN的增高可经内皮/非内皮依赖性方式扩张血管,从而达到改善血管内皮功能的作用[53-54]。

5 小 结

综上所述,APN早期干预治疗可通过调节糖脂代谢降低血糖、抗氧化应激、抑制心肌细胞的凋亡和延缓DCM心肌纤维化,从而最大限度地维持和保护血管内皮功能。因此,APN在DCM整个病理生理发生过程中,包括缓解心肌纤维化、防治微血管病变、改善患者预后及降低死亡率,具有十分重要的临床意义。

参考文献

[1] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.

[2] SIVASANKAR D, GEORGE M, SRIRAM D K. Novel approaches in the treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1039-1045.

[3] 苏仕月,李结华,宗晓娜. 脂联素及脂联素受体1的表达与糖尿病心肌病的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(5):562-564,567.

[4] YADAV A, KATARIA M A, SAINI V, et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance[J]. Clin Chim Acta, 2013, 417: 80-84.

[5] GAVANI N, THIRUCHEVAN K, WANG L, et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2012, 2(4): 253-266.

[6] OKADA-IWABU M, IWABU M, UEKI K, et al. Perspective of small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. Diabetes Metab J, 2015,

39(5):363-372.
[7] PLANTE E, MENAOUAR A, DANALACHE B A, et al. Oxytocin treatment prevents the cardiomyopathy observed in obese diabetic male db/db mice[J]. Endocrinology, 2015, 156(4): 1416-1428.
[8] HUI X, LAM K S, VANHOUTTE P M, et al. Adiponectin and cardiovascular health: an update[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(3):574-590.
[9] NERI M, FINESCHI V, DI PAOLO M, et al. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(1):26-36.
[10] JIA G, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. Circ Res, 2018, 122(4):624-638.
[11] TATE M, GRIEVE D J, RITCHIE R H. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(10):897-915.
[12] BORGHETTI G, VON LEWINSKI D, EATON D M, et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control[J]. Front Physiol, 2018, 9:1514.
[13] GORDON B S, STEINER J L, WILLIAMSON D L, et al. Emerging role for regulated in development and DNA damage 1 (REDD1) in the regulation of skeletal muscle metabolism [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311(1): E157-E174.
[14] TIAN J, ZHAO Y, LIU Y, et al. Roles and mechanisms of herbal medicine for diabetic cardiomyopathy: current status and perspective [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8214541.
[15] JIA G, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. Circ Res, 2018, 122(4):624-638.
[16] FRANCIN P J, ABOT A, GUILLAUME C, et al. Association between adiponectin and cartilage degrandation in human osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22(3):519- 526.
[17] 方 曦,陈琳洁,谢长好,等. 脂联素与脊柱关节炎的研究进展[J]. 中华全科医学,2016,14(10): 1732-1735.
[18] LI T D, ZENG Z H. Adiponectin as a potential therapeutic target for the treatment of restenosis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101:798-804.
[19] 陈栖栖,刘 钢. 脂联素在类风湿关节炎中的作用和进展[J]. 实用医院临床杂志,2016,13(2): 174-177.
[20] YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Nat Med, 2002, 8(11):1288-1295.
[21] YAMAUCHI T, IWABU M, OKADA-IWABU M, et al. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(1):15-23.
[22] KLEIN-WIERINGA I R, ANDERSEN S N, HERB-VAN TOORN L, et al. Are baseline high molecular weight adiponectin levels associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2014, 41(5):853-857.
[23] PAJVANI U B, HAWKINS M, COMBS T P, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity [J]. J Biol Chem, 2004, 279(13): 12152-12162.
[24] SAITO I, YAMAGISHI K, CHEI C L, et al. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels [J]. Atherosclerosis, 2013, 229(1):222-227.
[25] YAMAUCHI T, KAMON J, ITO Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. Nature, 2003, 423(6941):762-769.
[26] KAMBARA T, SHIBATA R, OHASHI K, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 protects against acute myocardial injury through an adiponectin receptor Ⅰ-AMPK-dependent mechanism [J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(12): 2173-2185.
[27] FISMAN E Z, TENENBAUM A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13:103.
[28] TSAI W C, LIN C C, CHEN J Y, et al. Association of adiponectin with procollagen type Ⅰ carboxyterminal propeptide in non-diabetic essential hypertension[J]. Blood Press, 2008, 17(4):233-238.
[29] OKADA-IWABU M, YAMAUCHI T, IWABU M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. Nature, 2013, 503:493-499.
[30] 武鸿儒,李 兴,高晓芳,等. 球形脂联素对糖尿病心肌病大鼠心脏保护作用的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(11):1319-1324.
[31] VASANJI Z, SIGAL R J, EVES N D, et al. Increased left ventricular extracellular volume and enhanced twist function in type 1 diabetic individuals[J]. J Appl Physiol (1985), 2017, 123(2): 394-401.
[32] WANNINGER J, NEUMEIER M, WEIGERT J, et al. Adiponectin-stimulated CXCL8 release in primary human hepatocytes is regulated by ERK1/ERK2, p38 MAPK, NF-kappaB and STAT3 signaling pathways[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 297(3): G611- G618.
[33] VAN BILSEN M, VAN DER VUSSE G J, WILLEMSEN P H, et al. Lipid alterations in isolated, working rat hearts during ischemia and reperfusion: its relation to myocardial damage[J]. Circ Res, 1989, 64(2):304-314.
[34] NANAVAKKARA G, KARIHARAN T, WANG L, et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of

adiponectin[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2012, 2(4): 253-266.
[35] NAKANISHI S, YAMANE K, KAMEI N, et al. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane[J]. Metabolism, 2005, 54(2): 194-199.
[36] LEE S, KWAK H B. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease[J]. J Exerc Rehabil, 2014, 10(2): 54-59.
[37] CAI X, LI X, LI L, et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1715-1721.
[38] NEGISHI K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(1): 47-56.
[39] GHORBANZADEH V, MOHAMMADI M, MOHADDES G, et al. Protective effect of crocin and voluntary exercise against oxidative stress in the heart of high-fat diet-induced type 2 diabetic rats[J]. Physiol Int, 2016, 103(4): 459-468.
[40] CAO T, GAO Z, GU L, et al. AdipoR1/APPL1 potentiates the protective effects of globular adiponectin on angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in neonatal rat atrial myocytes and fibroblasts[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103793.
[41] LI H, YAO W, IRWIN M G, et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced cardiac hypertrophy and dysfunction by concomitantly activating Nrf2 and Brg1[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 84: 311-321.
[42] MOTOSHIMA H, WU X, MAHADEV K, et al. Adiponectin suppresses proliferation a superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelia1 cells treated oxidized LDL[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(2): 264-271.
[43] HOU N, DU G, HAN F, et al. Irisin regulates heme oxygenase-1/adiponectin axis in perivascular adipose tissue and improves endothelial dysfunction in diet-induced obese mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2): 603-614.
[44] LI R, WANG W Q, ZHANG H, et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(6): 1703-1708.
[45] JEN H L, LIU P L, CHEN Y H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α reduces endothelin-1-caused cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting nuclear factor-κB and adiponectin[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 5609121.
[46] KYRIAKAKIS E, PHILIPPOVA M, JOSHI M B, et al. T-cadherin attenuates the PERK branch of the unfolded protein response and protects vascular endothelial cells from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. Cell Signal, 2010, 22(9): 1308-1316.
[47] JENKE A, SCHUR R, RÖGER C, et al. Adiponectin attenuates profibrotic extracellular matrix remodeling following cardiac injury by up-regulating matrix metalloproteinase 9 expression in mice[J]. Physiol Rep, 2017, 5(24): e13523.
[48] LI J, SU S, ZONG X. Analysis of the association between adiponectin, adiponectin receptor 1 and diabetic cardiomyopathy[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(4): 1023-1027.
[49] ZHANG C, LIAO Y, LI Q, et al. Recombinant adiponectin ameliorates liver ischemia reperfusion injury via activating the AMPK/eNOS pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66382.
[50] MUÑOZ-MUÑOZ E C, KRAUSE B J, UAUY R, et al. LGA-newborn from patients with pregestational obesity present reduced adiponectin-mediated vascular relaxation and endothelial dysfunction in fetoplacental arteries[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(10): 6723-6733.
[51] PIAO L, ZHAO G, ZHU E, et al. Chronic psychological stress accelerates vascular senescence and impairs ischemia-induced neovascularization: the role of dipeptidyl peptidase-4/glucagon-like peptide-1-adiponectin axis[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(10). pii: e00642.
[52] HAN X, WU Y, LIU X, et al. Adiponectin improves coronary no-reflow injury by protecting the endothelium in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Biosci Rep, 2017, 37(4). pii: BSR20170282.
[53] IDA S, MURATA K, BETOU K, et al. Effect of trelagliptin on vascular endothelial functions and serum adiponectin level in patients with type 2 diabetes: a preliminary single-arm prospective pilot study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15(1): 153.
[54] CHEN X, ZHANG H, HILL M A, et al. Regulation of coronary endothelial function by interactions between TNF-α, LOX-1 and adiponectin in apolipoprotein E knockout mice[J]. J Vasc Res, 2015, 52(6): 372-382.

[本文编辑] 叶 婷，姬静芳