

综述

补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族对心血管代谢紊乱及相关危险因素调控的研究进展

张诗晗¹, 杜芸辉², 于海存¹, 李玉明^{3,*}, 刘慧荣¹首都医科大学¹基础医学院生理学与病理生理学系, 北京 100069; ²附属安贞医院-北京心肺血管疾病研究所, 北京 100029; ³燕京医学院基础医学院, 北京 101300

摘要: 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(complement C1q/TNF related protein, CTRP)是新近发现的一类脂肪因子超家族, 目前已经发现该家族有15个成员。CTRP家族成员结构均包含一个氨基末端的信号肽、一个短的可变结构域、一个胶原样结构域和一个羧基末端的球形结构域, 其结构与脂联素有高度同源性, 每个成员都有其独特的组织表达和多样化的功能。本文将对CTRP家族各成员的组织分布和对心血管代谢紊乱及相关危险因素如糖脂代谢异常、糖尿病的调控作一综述。

关键词: C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白; 表达; 功能; 疾病

中图分类号: R363.2+1

Research advances in the regulation of cardiovascular metabolic disorders and its related risk factors by C1q/TNF related proteins

ZHANG Shi-Han¹, DU Yun-Hui², YU Hai-Cun¹, LI Yu-Ming^{3,*}, LIU Hui-Rong¹

¹Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; ³Department of Basic Medical Sciences, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing 101300, China

Abstract: The complement C1q/TNF related protein (CTRP) family is rapidly growing and currently comprises 15 members. Although CTRP proteins share a common structure composed of four distinct domains: a signal peptide at the N terminus, a short variable region, a collagenous domain, and a C-terminal globular domain, which is homologous to adiponectin, each CTRP has a unique tissue expression profile and varied function. In this review we focus on the biochemistry and pleiotropic functions of CTRPs as new molecular mediators regulating cardiovascular metabolic disorders and its related risk factors diseases.

Key words: complement C1q/TNF related protein; expression; function; disease

心血管代谢紊乱及其相关危险因素如糖尿病、糖脂代谢异常等目前仍是威胁人类生命健康的主要因素之一。新近研究显示, 补体 C1q/ 肿瘤坏死因子相关蛋白 (complement C1q/TNF related protein, CTRP) 参与这些疾病及代谢过程的发生和发展^[1,2]。CTRP 这一术语最早是由 Harvey 和同事提出的, 并以 CTRP 和脂联素之间的同源序列为基础“克隆”出

的一类新的分泌蛋白家族, 这类蛋白主要由脂肪组织分泌, 广泛表达于人和鼠的多种组织^[3]。结构上, CTRP 家族成员蛋白与脂联素相似, 均具有 4 个共同结构域, 分别为一个氨基末端的信号肽, 一个短的可变结构域, 一个胶原样结构域和一个与补体蛋白 C1q 同源的羧基末端球形结构域 (图 1)。其中, 球形结构域是其发挥生物学功能的重要结构域^[2];

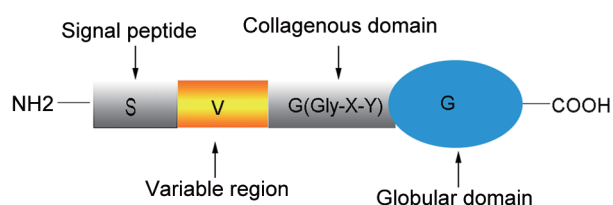
图 1. 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族的结构^[2]

Fig. 1. The structure of complement C1q/TNF related protein.

功能上, CTRP 家族成员在心血管疾病的保护、炎症的调控及糖脂代谢的调节中发挥重要的作用^[1], 且在同一疾病的发生和发展过程中, 不同 CTRP 家族成员发挥的作用也有所不同。本综述旨在讨论 CTRP 代谢调节的生物学特性, 及其对心血管相关疾病发生、发展的影响和保护作用。充分全面地了解 CTRP 家族成员的代谢功能不仅对心血管相关疾病的治疗具有重要理论意义, 而且具有广阔的应用前景。

1 CTRP家族成员的表达

CTRP 家族各成员的表达都具有其特异性, 不同组织器官中 CTRP 家族成员的表达与分布存在差异。心脏中 CTRP1、CTRP9 的表达较为丰富, 而 CTRP6 的表达较少。研究显示, 心脏是第一大表达 CTRP9 的器官, 心脏组织中 CTRP9 mRNA 水平是脂肪组织的 2.5 倍^[4]。骨骼肌主要表达 CTRP15, 它属于 TGF- β 超家族, 并可负性调节骨骼肌的生长^[5], 而软骨中 CTRP3 表达较多, 且 CTRP3 具有刺激软骨祖细胞及骨肉瘤细胞增殖的作用^[6]; 胎盘中有 CTRP1、CTRP3、CTRP6、CTRP10 的表达^[2,7,8]; 肺和睾丸主要表达 CTRP7、CTRP8^[2,9]; 肝脏组织主要表达 CTRP1、CTRP3、CTRP5^[2]; 脂肪组织中表达的 CTRP 种类最为丰富, 包括 CTRP1~7、CTRP9、CTRP11~13, 且主要依靠血管间质细胞的分泌^[10]。由此可见, 不同组织器官中 CTRP 家族成员的表达不尽相同, 这可能为其多样的生物学功能提供了重要的物质基础。

2 CTRP家族成员的生物学功能

CTRP 家族成员在组织细胞中的广泛表达, 为研究其生物学功能提供了良好基础。随着研究的逐步深入, CTRP 家族成员在物质代谢、炎症、免疫、心血管保护等方面发挥的功能, 将可能为诸如心血

管疾病、肥胖症、糖尿病等的治疗提供一个新的靶点, 因此研究 CTRP 家族成员的生物学功能有十分重要的意义。

2.1 CTRP1的生物学功能

2.1.1 CTRP1与心血管疾病的保护

目前, 心血管疾病仍然是全球高死亡率的主要原因之一, CTRP1 对于心血管的保护作用逐渐引起人们的关注。早在 1997 年 Indolfi 等研究显示, 外源性增加 cAMP 水平可抑制血管平滑肌细胞增殖及减少机械性损伤引起的新生内膜增厚, 从而在血管紊乱的调节过程中发挥重要作用^[11]。

Yuasa 等研究显示^[12], CTRP1 缺乏的小鼠在缺血再灌注损伤后心肌梗死面积增加, 同时伴有细胞凋亡和炎症反应, 而心肌细胞外源性给予 CTRP1 后则可减少凋亡与炎症反应, 提示 CTRP1 是一种具有抗凋亡及抗炎症的外源性心肌保护因子。进一步对其心肌保护作用的机制进行研究, 结果显示, CTRP1 是通过 S1P-cAMP 信号途径发挥抗凋亡和抗炎作用, 从而保护心脏免受缺血性损伤^[12]。随后, Kanemura 等研究显示^[13]CTRP1 转基因鼠动脉损伤后其新生内膜增厚减少; 在细胞水平上给予 CTRP1 蛋白处理后, 血管平滑肌细胞增殖能力下降, 而其内的 cAMP 水平增加; 进一步给予腺苷酸环化酶处理后发现 CTRP1 抑制血管平滑肌增殖的作用被阻断。以上结果提示, CTRP1 可通过 cAMP 依赖途径抑制血管平滑肌细胞增殖及新生内膜增厚, 从而阻止病理性血管重塑的发展。以上研究结果为心血管疾病的治疗及预防提供了重要的理论基础及指导作用。

2.1.2 CTRP1促进糖脂代谢

CTRP1 能够促进糖脂代谢, 研究显示在饮食诱导的肥胖鼠体内 CTRP1 水平显著降低, 而注射降血糖药物罗格列酮的小鼠其体内血浆 CTRP1 水平增加^[14]; 重组的 CTRP1 可显著降低小鼠体内血糖水平^[10]。此外, 增加循环中 CTRP1 水平可提高胰岛素的敏感性及抑制高脂饮食诱导的体重增加^[14], 提示 CTRP1 参与血糖代谢调节。

体重减低主要是由于骨骼肌中脂肪酸氧化增强从而使能量输出增加^[14], 且这些在体内的影响是由高度保守的腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 介导的^[14]。在 CTRP1 转基因小鼠的骨骼肌中, AMPK α 及其下游乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase, ACC) 被过度磷酸化^[14]。

AMPK 磷酸化后可使其酶活性增强, 而 ACC 磷酸化后则失活, ACC 的失活减少丙二酰基 CoA 的水平, 进而促进脂酰 CoA 进入线粒体进行 β 氧化, 揭示了在肌细胞中 CTRP1 对 AMPK 信号的直接作用, 并说明 CTRP1 是调节骨骼肌脂肪氧化的因子。CTRP1 在糖脂代谢中的作用研究将有助于我们进一步了解 CTRP1 在一些代谢疾病中的作用。

2.2 CTRP2的生物学功能

CTRP2 在促进血糖代谢方面发挥一定作用。Wong 等^[15] 研究显示在肌细胞中 CTRP2 可激活 AMPK。细菌产生的 CTRP2 能诱导 C2C12 肌管中 AMPK、ACC、p42/44 MAPK 的磷酸化, 从而增加糖原累积和脂肪酸氧化, 发挥其促代谢作用^[3]。禁食 / 高脂饮食引起的急 / 慢性代谢紊乱可上调白色脂肪组织中的 CTRP2 mRNA 水平, 而不影响其在循环血液中的水平; 低脂饮食时, CTRP2 的过表达并不影响其代谢水平, 而在高脂饮食诱导的肥胖鼠中, CTRP2 过表达可以提高胰岛素及脂质耐受^[15]; 此外, 新近研究显示^[2], 肌肉中的 CTRP2 能刺激葡萄糖摄取, 因此在降低血糖方面, CTRP2 也可能发挥一定作用。

2.3 CTRP3的生物学功能

2.3.1 CTRP3与心血管疾病的保护

尽管 β 肾上腺素受体阻滞剂等药物广泛应用于临床, 但目前, 心肌梗死后心肌重塑仍是世界高发病率和死亡率的主要原因之一^[16]; 不利的心肌重塑包括心肌肥厚、心肌间质纤维化及电生理重构等, 最终导致心室功能紊乱及心衰的发生和发展。心肌纤维化是导致心室收缩功能障碍的主要原因, 因此, 阻止心肌梗死后心脏纤维化及增加心肌收缩力对预防心衰的发生和发展极为重要。

Yi 等^[17] 研究显示, 心肌梗死后, 重组的 CTRP3 能恢复心功能并提高患者存活率。CTRP3 能减轻心肌梗死远区间质纤维化、增加缺血区域心肌细胞的存活率、增强梗死区域血管的再循环及减少凋亡从而减轻病理性心肌重塑; 同时, Wu 等^[18] 研究显示心肌梗死后心脏组织 CTRP3 的表达显著下降, 而外源性补充 CTRP3 可减缓梗死后心肌肥厚, 提高心功能, 减少间质纤维化; 且在细胞水平上, CTRP3 可减少成纤维细胞的数量, 减少心肌纤维母细胞的迁移、增殖及胶原 I 和 III 的表达, 在此过程中, AMPK 信号通路发挥重要作用; 以上研究表明 CTRP3 可通过促血管生成、抗凋亡及抗纤维化

发挥心功能保护作用。此外, 新近研究显示 CTRP3 可促进心肌肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性从而直接增加心肌细胞的收缩性^[19], 进一步对其机制研究显示, 心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 在 Ser23/24 位点的去磷酸化可能参与 CTRP3 的 Ca^{2+} 敏感性的增加, 该研究提示 CTRP3 可作为一种内源性 Ca^{2+} 激敏物在调节心功能中起重要作用, 为治疗收缩性心功能不全提供了新的理论基础。

2.3.2 CTRP3促进糖代谢

CTRP3 可以降低血糖, 促进糖脂代谢。2010 年 Peterson 等^[20] 研究显示给予糖尿病小鼠模型重组 CTRP3 后血糖水平显著降低, 机制研究显示 CTRP3 通过激活 Akt 信号通路并抑制肝脏中葡萄糖异生作用的酶来发挥降血糖作用。

2.4 CTRP5的生物学功能

不同研究显示 CTRP5 对胰岛素抵抗影响不同。Yang 等研究显示 CTRP5 可通过激活 AMPK 及增加脂肪酸氧化, 从而减少棕榈酸酯引起的细胞凋亡及胰岛素抵抗^[21]。Holland 等^[22] 报道骨骼肌中过多饱和脂肪酸的聚积可诱导脂毒性, 如细胞凋亡、细胞代谢失调, 而这与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生和发展有着必不可少的联系。尽管骨骼肌中饱和脂肪酸诱导细胞凋亡及胰岛素抵抗的机制并不十分清楚, 但已有研究证明高水平的棕榈酸酯 (饱和脂肪酸) 可显著诱导甘油二酯、磷脂质及活性氧的积累, 从而在骨骼肌细胞中导致氧化应激、线粒体功能损伤及胰岛素抵抗^[23]。因此减少骨骼肌中饱和脂肪酸的含量可减少脂毒性、增加胰岛素的敏感性, 并且减少 2 型糖尿病及代谢性疾病的发病风险。AMPK 的激活可通过阻止有害代谢产物如甘油二酯、磷脂质及活性氧的积累, 从而降低过量饱和脂肪酸引起的脂毒性。这为糖尿病的治疗提供了一个新的理论基础。而 Lei 等^[24] 在大体水平研究显示, 高脂饮食时, CTRP5 缺陷的小鼠可减少肝脏脂肪变性及改善胰岛素的敏感性, 且降低 CTRP5 水平可因减少胰岛素抵抗从而提高小鼠对高脂饮食的耐受力; 在细胞水平上的研究结果显示, 重组的 CTRP5 可减少胰岛素刺激的 Akt 的磷酸化, 提示重组的 CTRP5 可作用于细胞负向调控胰岛素信号; 以上结果说明 CTRP5 可负向调节糖代谢与胰岛素的敏感性, 抑制 CTRP5 可能减缓肥胖 / 糖尿病相关的胰岛素抵抗。然而关于 CTRP5 对胰岛素的调控机制仍有待于进一步深入研究。

2.5 CTRP6的生物学功能

Lei等^[25]研究显示给予CTRP6能显著减少心肌梗死后心脏纤维化。在梗死后的心脏及TGF- β 1处理的成纤维细胞中,CTRP6能抑制心肌成纤维细胞分化及细胞外基质的产生,而体外敲除成纤维细胞中CTRP6则增强TGF- β 1诱导的心肌成纤维细胞的分化及多种细胞外基质蛋白的表达。分化后的心肌成纤维细胞增殖和迁移能力均增强,虽然CTRP6并不能影响成纤维细胞的增殖,但可减少TGF- β 1诱导的成纤维细胞的迁移。以上结果提示,CTRP6可通过抑制纤维母细胞-心肌成纤维细胞间的转换及成纤维细胞的迁移,继而抑制梗死后心脏纤维化。

已有研究报道AMPK是细胞能量稳态的一个重要调节器,且在保护心肌缺血再灌注损伤中发挥重要作用。AMPK的激活可抑制心肌肥厚、减轻心肌重塑且延缓心力衰竭的发展。其他心肌保护信号分子如Akt在心肌损伤后血管的生成、心肌细胞的更新及心功能的保护中也发挥关键作用。更重要的是,在不同的细胞类型中CTRP6可激活AMPK及Akt^[26,27]。Lei等^[25]进一步探究CTRP6抗纤维化的分子机制,结果显示在CTRP6处理的成纤维细胞及转入CTRP6的大鼠心脏中AMPK及Akt的磷酸化增强,而抑制AMPK及Akt则可消除CTRP6在TGF- β 1诱导的心肌成纤维细胞分化中的抑制效应。以上结果提示,AMPK及Akt在CTRP6介导抗纤维化效应中发挥重要作用。此外,Lei等^[25]研究显示,大鼠发生心肌梗死后,腺病毒介导的CTRP6的转运能提高大鼠的心功能、减轻心肌肥大、心肌细胞凋亡;抑制心肌纤维细胞的分化,减少胶原I和III的积累及组织生长因子的表达,从而减少不利的心肌重塑。进一步对其机制研究显示,CTRP6不仅能通过影响RhoA/MRTF-A途径抑制TGF- β 1诱导的成肌纤维细胞分化,也能减少梗死后TGF- β 1的产生来抑制心肌纤维化,由此可见CTRP6是一个重要的心肌保护因子。这一发现为CTRP6在生理及病理条件下的生物学功能研究提供了新视野,同时也为治疗心肌梗死后心脏纤维化提供了新的理论基础^[25]。

2.6 CTRP7的生物学功能

慢性低度炎症和细胞应激反应是导致肥胖相关代谢功能障碍的重要原因。Petersen等^[28]发现了CTRP7调节免疫代谢的作用。在肥胖人群中,CTRP7的循环水平显著升高,并且与体重指数、血糖、胰

岛素、胰岛素抵抗指数、血红蛋白、甘油三酯水平成正相关。且在肥胖人群中,肝脏的CTRP7表达也显著上调,并与糖异生作用的基因成正相关。小鼠不同组织中CTRP7的表达受禁食、重新喂食及食源性肥胖的影响。低脂饮食时,CTRP7基因缺失的雌性鼠和雄性鼠与野生型代谢平衡无明显差异;而当高脂饮食时时,CTRP7缺失则能减轻胰岛素抵抗,增强糖耐受,且不受体重、代谢率、机体活动水平的影响。CTRP7基因敲除小鼠葡萄糖代谢的升高与脂肪组织炎症的降低、肝纤维化、细胞氧化及内质网应激的降低有关^[28]。这些结果揭示了升高的CTRP7水平和肥胖相关的葡萄糖代谢紊乱之间的联系,因此,在肥胖与糖尿病发生的早期,抑制CTRP7可能带来有益的代谢结果。

2.7 CTRP9的生物学功能

2.7.1 CTRP9与糖尿病

Jia等临床研究显示^[29],空腹血糖受损和2型糖尿病患者循环系统中CTRP9的水平显著高于非糖尿病人群;超重及肥胖人群CTRP9的水平显著高于瘦小人群;且在所有受试人群中,女性CTRP9的水平显著高于男性,此外,循环系统中CTRP9的水平与肥胖及胰岛素抵抗的标志:体重指数、空腹血糖、糖化血红蛋白等指标成正相关,而与高密度脂蛋白及脂联素水平成负相关;以上临床研究结果提示,CTRP9与胰岛素抵抗密切相关,且在糖尿病的发生和发展中起到重要作用。

2.7.2 CTRP9对心血管相关疾病的保护作用

CTRP9是心脏中表达最多的细胞因子,且在心功能保护方面发挥着重要作用。新近研究表明,CTRP9是一个重要的心肌保护分子,其可以减弱急性缺血再灌注损伤,减轻心肌梗死后心室重塑,并减缓糖尿病和非糖尿病动物缺血性心力衰竭^[30]。

研究报道,内质网应激在2型糖尿病的发病机制中发挥重要作用。抑制内质网应激将能减少2型糖尿病患者心肌梗死的面积。Bai等^[31]首次发现了内质网应激在CTRP9保护心功能中的作用,并阐明了其作用机制。心肌梗死后,糖尿病心脏中内质网应激及炎症反应显著增加,这与先前报道的内质网应激和炎症反应参与糖尿病心肌损伤研究结果一致^[32-34]。重要的是在糖尿病心脏中CTRP9能显著降低内质网应激及炎症反应,并伴随促生存因子DsbA-L的增加^[31]。这提示,CTRP9在糖尿病性心脏中可通过增加DsbA-L抑制内质网应激从而起到

心功能保护作用。因此进一步探究 CTRP9 在糖尿病心脏病中的作用将有助于理解糖尿病心肌损伤的具体机制, 并可能为相关疾病的诊断和治疗提供新的靶点。

干细胞疗法对于缺血性心肌损伤的治疗仍具有一定的前景, 然而输入体内干细胞的低存活率仍限制了其治疗心肌梗死的疗效, 因此, 增加输入体内干细胞的存活率对于心肌梗死的治疗具有重要的意义。新近研究显示, 具有心肌保护作用的 CTRP9 能通过结合钙粘蛋白 N 端, 激活 ERK/MMP-9 和 ERK/Nrf2 信号通路; 上调 / 分泌抗氧化蛋白进而促进脂肪间充质干细胞 (adipose tissue-derived stem cells, ADSCs) 扩散及存活, 刺激 ADSCs 迁移并减少心肌细胞死亡^[35], 以上结果提示, CTRP9 是微环境中的一种重要的心肌细胞因子, 它的存在有利于干细胞在梗死心肌区域扩散、增殖, 从而提高干细胞治疗效能, 为缺血性心肌损伤的治疗提供了广阔的应用前景。

2.7.3 CTRP9与血管舒张功能

研究显示 CTRP9 对血管也有一定的舒张作用。(1) CTRP9 通过脂联素一型受体 (AdipoR1) 促进 AMPK 的磷酸化, 使 Akt 的磷酸化增强, 此过程可诱导内皮细胞 eNOS 的磷酸化进而导致 eNOS 激活及 NO 产生, 最终导致血管舒张^[36]。(2) CTRP9 增加 cAMP 的水平, 激活 cAMP-PKA 依赖途径, 并抑制 PDGF-BB 刺激的 ERK 的磷酸化 (内皮细胞中 ERK 的磷酸化对于细胞的生长以及导致血管损伤后增生性病变的形成极为重要), 从而阻止术后血管再狭窄^[37]。(3) CTRP9 诱导 AMPK 的磷酸化, 减少 NF- κ B 的激活及促凋亡基因的表达包括 ICAM-1、VCAM-1 及 MCP-1, 提示 CTRP9 可通过激活 AMPK 减少细胞因子诱导的血管炎症反应^[38]。以上发现充分显示了 CTRP9 的心血管保护作用, 继续深入研究其具体机制会加深我们对 CTRP9 心血管保护作用的理解, 并进一步增加我们对心血管疾病的认识。

2.8 CTRP11的生物学功能

CTRP11 在调节脂肪合成中发挥重要作用。CTRP11 能抑制 PPAR- γ 、C/EBP- α 两种促进脂肪合成的重要转录调控因子, 从而抑制 3T3-L1 细胞向成熟的脂肪细胞分化^[39-41]。此外, CTRP11 能抑制 3T3-L1 细胞的有丝分裂^[42], 是脂肪细胞分化的一个重要的过程。以上研究结果提示 CTRP11 可能在调节脂肪组织稳态中发挥重要作用。

2.9 CTRP12的生物学功能

CTRP12 可促进糖脂代谢, Wei 等^[43] 研究显示, 在野生型小鼠、DIO 小鼠、瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠三种不同的模型中, 循环中 CTRP12 水平轻微增加即可显著降低血糖水平并提高胰岛素的抵抗性。肝脏和脂肪组织中胰岛素信号的增强可影响代谢环境。CTRP12 可不依赖于胰岛素水平抑制肝脏细胞糖质新生并促进脂肪组织中葡萄糖的摄取^[43]。由此可见, CTRP12 可通过胰岛素依赖性及胰岛素非依赖性两种途径提高代谢功能。

2.10 CTRP13的生物学功能

尽管 CTRP13 可以调节血糖及脂质代谢, 但在冠状动脉疾病中发挥作用的研究仍甚少。Fadaei 等^[44] 首先报道了 CTRP13 与冠状动脉性疾病的相关性。该研究显示 CTRP13 的血浆水平在冠状动脉性疾病、2 型糖尿病及 2 型糖尿病合并冠状动脉性疾病的患者中有所下降, 且 CTRP13 水平与升高的甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白 -C 呈显著负相关, 而与高密度脂蛋白 -C 呈正相关。高密度脂蛋白 -C 是 2 型糖尿病中血脂异常的一个重要指标并且是冠状动脉性疾病的一个经典影响因子, 研究显示^[44] 高密度脂蛋白 -C 对血浆中 CTRP13 水平有重要的预测作用, 然而仍需要进一步的研究去验证两者间的关系。众所周知 TNF- α 及 IL-6 在动脉粥样硬化的发生机制中发挥重要作用^[45], 同时有研究显示 CTRP13 的血浆水平与这两种炎症因子呈显著负相关, 且 TNF- α 对血浆中 CTRP13 水平有重要的负向预测作用^[44], 以上研究结果提示, CTRP13 可能在冠状动脉性疾病的发病机制中发挥一定作用。

2.11 CTRP15的生物学功能

骨骼肌在全身血糖、脂肪酸代谢中发挥重要作用。同时, 骨骼肌也能以自分泌、旁分泌或内分泌的形式分泌一些细胞因子和生长因子 (称为肌肉激素) 来调节代谢过程。

研究显示 CTRP15 是一种高表达在骨骼肌细胞中的细胞因子^[5]。机体代谢可调节循环中 CTRP15 的水平; 禁食后重新喂食能急剧增加其 mRNA 水平及血浆水平。在小鼠体中, 重组的 CTRP15 能减少游离脂肪酸的循环水平而并不改变脂肪组织的脂质分解^[46], 同时 CTRP15 能通过上调部分促进脂肪摄取的基因 (CD36、FCTRP15、TP1、Fabp1、Fabp4) 的表达进而促进脂肪细胞及肝脏细胞的脂肪酸摄取。这些结果提示, 在能量改变的条件下, 肝脏及

脂肪组织中的 CTRP15 能将骨骼肌和脂质稳态联系在一起, 揭示了 CTRP15 介导的代谢通路^[46]。而目前对于 CTRP 家族其他成员如 CTRP4、CTRP8、CTRP10 及 CTRP14 对于心血管代谢紊乱及其相关危险因素的调控尚不十分清楚。

3 CTRP家族成员在不同组织中的“双面”作用

在不同组织器官、代谢状态以及不同疾病中 CTRP 家族成员的作用可能截然相反。

3.1 CTRP1的“双面”作用

CTRP1 对心肌具有保护作用, 而在冠状动脉中却促进粥样硬化的形成。Lu 等^[47] 研究显示在患有严重冠状动脉疾病患者的血浆及动脉粥样硬化斑块中 CTRP1 水平显著升高。动物实验显示给予 *apoE*^{-/-} 鼠腹腔注射 CTRP1 可促进其动脉粥样硬化的形成, 而 CTRP1 敲除的 *apoE*^{-/-} 鼠, 其动脉粥样硬化的形成及炎症反应显著减少, 进一步机制研究显示 CTRP1 可通过 p38 MAPK/NF- κ B 信号诱导内皮细胞中黏附分子的表达及炎症因子的产生, 并促进白细胞粘附于血管内皮细胞, 从而促使动脉粥样硬化形成及冠状动脉疾病发生^[47]。

3.2 CTRP5的“双面”作用

虽然 Yang 等^[21] 研究显示 CTRP5 可通过激活 AMPK 及增加脂肪酸氧化从而减少棕榈酸酯引起的细胞凋亡及胰岛素抵抗, 但新近研究显示 CTRP5 是血糖代谢及胰岛素抵抗的负向调节因子, 并阐明了脂肪组织中增加的 CTRP5 水平和肥胖中血糖代谢紊乱之间的关系, 抑制 CTRP5 可能会改善肥胖患者胰岛素抵抗。因此进一步研究正常及疾病状态下 CTRP5 的表达及作用将有助于我们进一步深入理解 CTRP5 功能^[24]。

4 结语与展望

综上所述, CTRP 家族作为新近发现的一类脂联素类似物, 其各个成员在不同疾病中都发挥有重要作用, 尤其是 CTRP 家族在心血管疾病中的作用近年来已经成为人们关注的焦点。

已有研究报道 CTRP1、CTRP3、CTRP6、CTRP9 都具有心肌保护作用。CTRP1 可通过激活 S1P/cAMP 信号通路减少细胞凋亡及炎症反应进而保护心肌免受缺血性损伤; 而 CTRP3、CTRP6、CTRP9 则可分别通过抑制成纤维细胞分化及细胞凋亡进而发挥心肌保护作用(图 2)。这些研究成果提示

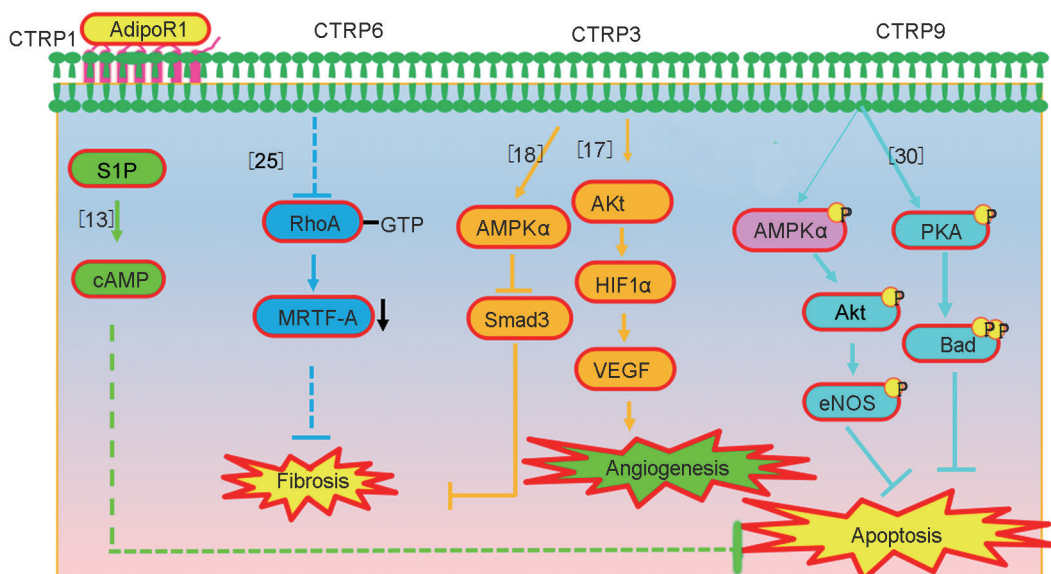


图 2. C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族成员的心肌保护机制

Fig. 2. The mechanism of myocardial protection of complement C1q/TNF related protein (CTRP). The ability of CTRP1 to reduce apoptosis is likely to be mediated through the cAMP signaling pathway^[13]. CTRP6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway^[25]. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting Smad3 activation^[18], promotes angiogenesis through activating the Akt-HIF1 α -VEGF axis in infarct border zone and reduces apoptosis through Akt signaling pathways^[17]. CTRP9 attenuates apoptosis in the ischemic mouse heart largely via PKA activation^[30].

CTRP 家族可能成为心血管疾病药物治疗的靶点, 但其他家族成员在心血管疾病中的作用及内在机制还需要进一步研究。

已知细胞膜表面至少存在三种脂联素结合分子, 包括脂联素一型受体 (AdipoR1)、脂联素二型受体 (AdipoR2) 和 T 粘附蛋白 (T-Cadherine)^[48]。不同巨噬细胞受体也有可能作为脂联素受体之一发挥作用^[49], 但有待于进一步研究。此外, 巨噬细胞浆膜表面的 calreticulin/CD91 复合体可能与脂联素结合发挥清除凋亡细胞的作用^[50]。但目前尚未发现 CTRP 家族特异性受体, 有文献报道, CTRP 家族成员可通过 AdipoR1 发挥抗心肌凋亡及舒张血管的作用^[36, 51], 但 CTRP 家族成员与其结合后下游的分子机制尚不清楚, 因此继续研究 CTRP 家族特异性受体及深入了解 CTRP 家族发挥生物学作用的分子机制将有助于加深我们对相关疾病的了解。

参考文献

- Bai B, Ban B, Liu Z, Zhang MM, Tan BK, Chen J. Circulating C1q complement/TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: *In vivo* regulation by glucose. *PLoS One* 2017; 12(2): e0172271.
- Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(4): 194–204.
- Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 13; 101(28): 10302–10307.
- Appari M, Breitbart A, Brandes F, Szaroszyk M, Froese N, Korf-Klingebiel M, Mohammadi MM, Grund A, Scharf GM, Wang H, Zwadlo C, Fraccarollo D, Schrameck U, Nemer M, Wong GW, Katus HA, Wollert KC, Müller OJ, Bauersachs J, Heineke J. C1q-TNF-related protein-9 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2017; 120(1): 66–77.
- Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. *Adipocyte* 2012; 1(4): 200–202.
- Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, Maeda T. Elevated expression of CTRP3/cartducin contributes to promotion of osteosarcoma cell proliferation. *Oncol Rep* 2009; 21(6): 1477–1481.
- Innamorati G, Whang MI, Molteni R, Le Gouill C, Birnbaumer M. GIP, a G-protein-coupled receptor interacting protein. *Regul Pept* 2002; 109(1–3): 173–179.
- Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Paul G, Tarner I, Gay S, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Genomic organization, promoter, amino acid sequence, chromosomal localization, and expression of the human gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein). *Biochim Biophys Acta* 2003; 1630(2–3): 123–129.
- Peterson JM, Wei Z, Wong GW. CTRP8 and CTRP9B are novel proteins that hetero-oligomerize with C1q/TNF family members. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388(2): 360–365.
- Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Revett T, Gimeno R, Lodish HF. biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. *Biochem J* 2008; 416(2): 161–177.
- Indolfi C, Avvedimento EV, Di Lorenzo E, Esposito G, Rapacciuolo A, Giuliano P, Grieco D, Cavuto L, Stingone AM, Ciullo I, Condorelli G, Chiariello M. Activation of cAMP-PKA signaling *in vivo* inhibits smooth muscle cell proliferation induced by vascular injury. *Nat Med* 1993; (7): 775–779.
- Yuasa D, Ohashi K, Shibata R, Mizutani N, Kataoka Y, Kambara T, Uemura Y, Matsuo K, Kanemura N, Hayakawa S, Hiramatsu-Ito M, Ito M, Ogawa H, Murate T, Murohara T, Ouchi N. C1q/TNF-related protein-1 functions to protect against acute ischemic injury in the heart. *FASEB J* 2016; 30(3): 1065–1075.
- Kanemura N, Shibata R, Ohashi K, Ogawa H, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Ito M, Hayakawa S, Otaka N, Murohara T, Ouchi N. C1q/TNF-related protein 1 prevents neointimal formation after arterial injury. *Atherosclerosis* 2017; 257: 138–145.
- Peterson JM, Aja S, Wei Z, Wong GW. CTRP1 protein enhances fatty acid oxidation via AMP-activated protein kinase (AMPK) activation and acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibition. *J Biol Chem* 2012; 287: 1576–1587.
- Peterson JM, Seldin MM, Tan SY, Wong GW. CTRP2 Overexpression improves insulin and lipid tolerance in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2014; 9(2): e88535.
- Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 642–648.
- Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X, Wang Y, Shang X, Gao E, Koch WJ, Ma XL. C1q/TNF-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel anti-apoptotic, pro-angiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation* 2012; 125(25): 3159–3169.

- 18 Wu D, Lei H, Wang JY, Zhang CL, Feng H, Fu FY, Li L, Wu LL. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting Smad3 activation and inhibiting myofibroblast differentiation. *J Mol Med* 2015; 93: 1311–1325.
- 19 Zhang CL, Chen ZJ, Feng H, Zhao Q, Cao YP, Li L, Wang JY, Zhang Y, Wu LL. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 enhances the contractility of cardiomyocyte by increasing calcium sensitivity. *Cell Calcium* 2017; 66: 90–97.
- 20 Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output. *J Biol Chem* 2010; 285: 39691–39701.
- 21 Yang WM, Lee W. CTRP5 ameliorates palmitate-induced apoptosis and insulin resistance through activation of AMPK and fatty acid oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452(3): 715–721.
- 22 Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab* 2007; 5(3): 167–179.
- 23 Borén J, Taskinen MR, Olofsson SO, Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J Intern Med* 2013; 274(1): 25–40.
- 24 Lei X, Rodriguez S, Petersen PS, Seldin MM, Bowman CE, Wolfgang MJ, Wong GW. Loss of CTRP5 improves insulin action and hepatic steatosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310(11): E1036–E1052.
- 25 Lei H, Wu D, Wang JY, Li L, Zhang CL, Feng H, Fu FY, Wu LL. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway and inhibiting myofibroblast differentiation. *Basic Res Cardiol* 2015; 110(4): 35.
- 26 Lee W, Kim MJ, Park EJ, Choi YJ, Park SY. C1q/TNF-related protein-6 mediates fatty acid oxidation via the activation of the AMP-activated protein kinase. *FEBS Lett* 2010; 584: 968–972.
- 27 Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T. Expression of a secretory protein C1qTNF6, a C1qTNF family member, in hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2011; 34: 113–121.
- 28 Petersen PS, Lei X, Wolf RM, Rodriguez S, Tan SY, Little HC, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE, Wong GW. CTRP7 deletion attenuates obesity-linked glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and hepatic stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 312(4): E309–E325.
- 29 Jia Y, Luo X, Ji Y, Xie J, Jiang H, Fu M, Li X. Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 131: 116–123.
- 30 Sun Y, Yi W, Yuan Y, Lau WB, Yi D, Wang X, Wang Y, Su H, Wang X, Gao E, Koch WJ, Ma XL. C1q/TNF-related protein-9, a novel adipocyte-derived cytokine, attenuates adverse remodeling in the ischemic mouse heart via PKA activation. *Circulation* 2013; 128(11 Suppl 1): S113–S120.
- 31 Bai S, Cheng L, Yang Y, Fan C, Zhao D, Qin Z, Feng X, Zhao L, Ma J, Wang X, Yang J, Xu X, Yi D, Yi W. C1q/TNF-Related protein 9 protects diabetic rat heart against ischemia reperfusion injury: role of endoplasmic reticulum stress. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1902025.
- 32 Oyadomari S, Koizumi A, Takeda K, Gotoh T, Akira S, Araki E, Mori M. Targeted disruption of the Chop gene delays endoplasmic reticulum stress-mediated diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109(4): 525–532.
- 33 Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV, Biden TJ. Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(4): 752–763.
- 34 Barr LA, Shimizu Y, Lambert JP, Nicholson CK, Calvert JW. Hydrogen sulfide attenuates high fat diet-induced cardiac dysfunction via the suppression of endoplasmic reticulum stress. *Nitric Oxide* 2015; 46: 145–156.
- 35 Yan W, Guo Y, Tao L, Lau WB, Gan L, Yan Z, Guo R, Gao E, Wong GW, Koch WL, Wang Y, Ma XL. CTRP9 regulates the fate of implanted mesenchymal stem cells and mobilizes their protective effects against ischemic heart injury via multiple novel signaling pathways. *Circulation* 2017; 136(22): 2162–2177.
- 36 Zheng Q, Yuan Y, Yi W, Lau WB, Wang Y, Wang X, Sun Y, Lopez BL, Christopher TA, Peterson JM, Wong GW, Yu S, Yi D, Ma XL. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(11): 2616–2623.
- 37 Kim KH, Lee MS. Autophagy—a key player in cellular and body metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(6): 322–337.
- 38 Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Lee YL, Seol SM, Yoon HK, Kang SW, Lee WJ, Park JY. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 419: 235–243.
- 39 Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79(7): 1147–1156.
- 40 Wu Z, Rosen ED, Brun R, Hauser S, Adelmant G, Troy AE, McKeon C, Darlington GJ, Spiegelman BM. Cross-regulation of C/EBP α and PPAR γ controls the transcriptional pathway

- of adipogenesis and insulin sensitivity. *Mol Cell* 1999; 3(2): 151–158.
- 41 Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor γ during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP β , C/EBP δ , and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 4128–4136 .
- 42 Wei Z, Seldin MM, Natarajan N, Djemal DC, Peterson JM, Wong GW. C1q/tumor necrosis factor-related protein 11 (CTRP11), a novel adipose stroma-derived regulator of adipogenesis. *J Biol Chem* 2013; 288(15): 10214–10219.
- 43 Wei Z, Peterson JM, Lei X, Cebotaru L, Wolfgang MJ, Baldeviano GC, Wong GW. C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes. *J Biol Chem* 2012; 287(13): 10301–10315.
- 44 Fadaei R, Moradi N, Baratchian M, Aghajani H, Malek M, Fazaeli AA, Fallah S. Association of c1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) and CTRP13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2016; 11(12): e0168773.
- 45 Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165–197.
- 46 Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012; 287(15): 11968–22980.
- 47 Lu L, Zhang RY, Wang XQ, Liu ZH, Shen Y, Ding FH, Meng H, Wang LJ, Yan XX, Yang K, Wang HB, Pu LJ, Zhang Q, Chen QJ, De Caterina R, Shen WF. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis. *Eur Heart J* 2016; 37(22): 1762–1771.
- 48 Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(2): 111–123.
- 49 Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M, Kadowaki T. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab* 2011; 13: 401–412.
- 50 Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117: 375–386.
- 51 Kambara T, Shibata R, Ohashi K, Matsuo K, Hiramatsu-Ito M, Enomoto T, Yuasa D, Ito M, Hayakawa S, Ogawa H, Aprahamian T, Walsh K, Murohara T, Ouchi N. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 protects against acute myocardial injury through an adiponectin receptor I-AMPK-dependent mechanism. *Mol Cell Biol* 2015; 35(12): 2173–2185.