

补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与其受体的相互作用

路旭阳¹ 焦凯¹ 刘德敏¹ 剧红娟² 谷国强¹

(1. 河北医科大学第二医院心内科, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第二医院超声科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (CTRP9) 是一种分泌型糖蛋白, 对心血管系统具有保护作用, 是近年发现的 CTRPs 蛋白质家族中研究最多的成员之一。CTRP9 通过与其受体相互作用, 影响机体心血管系统及其他多种系统。CTRP9 的受体目前已知主要有脂联素受体 1、脂联素受体 2 和 N-钙黏蛋白, 上述受体可介导 CTRP9 调节能量代谢平衡、减轻炎症等作用。了解 CTRP9 受体的分布及 CTRP9 与受体间的相互作用关系将对保证 CTRP9 发挥有益的生理作用具有重要意义。现就 CTRP9 在生理病理过程中通过受体发挥的调节功能的研究做一综述, 为更进一步了解 CTRP9 与受体间的相互作用关系提供理论依据。

【关键词】 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 脂联素受体 1; 脂联素受体 2; N-钙黏蛋白

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.011

The Interaction Between C1q and Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 and Its Receptors

LU Xuyang¹, JIAO Kai¹, LIU Demin¹, JU Hongjuan², GU Guoqiang¹

(1. Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 C1q and tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9) is a secreted glycoprotein, which has protective effect on cardiovascular system. It is one of the most studied members of CTRP protein family discovered in recent years. CTRP9 affects the cardiovascular system and many other systems by interacting with its receptors. At present, the receptors of CTRP9 are mainly known as adiponectin receptor 1, adiponectin receptor 2 and N-cadherin. These receptors can mediate the function of CTRP9 in regulating energy metabolism balance and reducing inflammation. Learning the distribution of CTRP9 receptors and the interaction between CTRP9 and its receptors will be of great significance to ensure that CTRP9 exerts a beneficial physiological function. Therefore, this article mainly reviews the researches about the regulatory function of CTRP9 through receptors in physiological and pathological processes, and provides theoretical basis for further understanding the interaction between CTRP9 and its receptors.

【Key words】 C1q and tumor necrosis factor-related protein 9; Adiponectin receptor 1; Adiponectin receptor 2; N-cadherin

脂联素 (adiponectin, APN) 是一种由脂肪组织大量分泌到循环中的蛋白质, 能改善全身能量稳态, 对心血管系统及其他多个器官具有保护功能^[1]。补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 (C1q and tumor necrosis factor-related proteins, CTRPs) 家族是一个蛋白质超家族, 目前已有 15 个成员, 除 CTRP4^[2] 含有两个球形 C1q 结构域, 发挥抗炎作用, 其余成员与 APN 结构相似 (图 1), 包含一个氨基末端的信号肽结构域、一个短可变结构域、一个胶原样结构域和一个羧基末端的球

状 C1q 结构域^[3]。在 CTRPs 家族中, CTRP9 与 APN 相似度最高^[4], 主要由白色脂肪组织分泌^[5], 脂肪细胞及基质细胞均可分泌 CTRP9。人 CTRP9 蛋白含有 333 个氨基酸残基, 相对分子质量约为 3.2×10^4 , 其胶原样结构域含有 56 个 Gly-X-Y 重复结构^[6]。CTRP9 通过脂联素受体 (adiponectin receptor, AdipoR) 1、AdipoR2 等受体介导多种功能, 包括调节机体的能量和代谢平衡、稳定动脉粥样硬化斑块、调节血管舒张与收缩、抑制血小板活化和保护内皮细胞等^[7]。

基金项目: 国家自然科学基金 (82100301); 河北省自然科学基金精准医学联合基金培育项目 (H2021206220); 2022 年度河北省医学科学研究课题计划 (20220989)

通信作者: 谷国强, E-mail: guguoqiang21@163.com

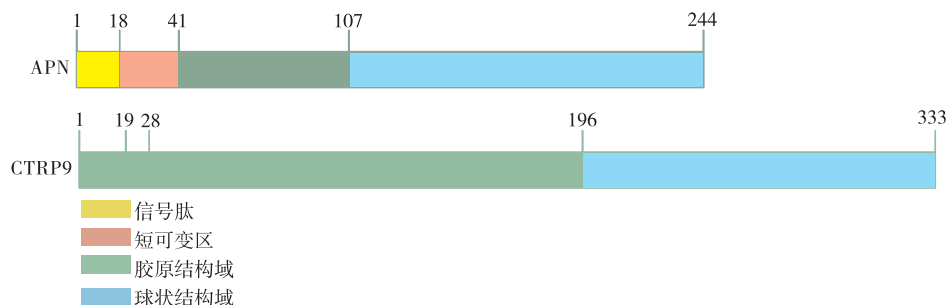


图1 APN 与 CTRP9 的结构示意图

1 CTRP9 的存在形式与组织中表达水平

在血浆中,CTRP9 主要以球状结构域同种型(gCTRP9)的形式存在,为全长 CTRP9(fCTRP9)经过蛋白酶水解切割产生,具有更强的生物活性^[8]。gCTRP9 通常以三聚体形式聚合,fCTRP9 以低分子量和高分子量多聚体形式存在^[9],此外,CTRP9 还能与 CTRPs 家族其他成员及 APN 形成异聚体^[4,10]。CTRP9 在循环中的浓度与多种因素有关。Wong 等^[4]的研究发现,在小鼠模型中,与雄性小鼠相比,雌性小鼠血清 CTRP9 浓度较高;相同周龄的小鼠中,与瘦弱小鼠相比,肥胖小鼠 CTRP9 浓度较高;同时,随着年龄增长,血清中 CTRP9 浓度呈下降趋势。然而,Hwang 等^[11]发现,在人群中,女性与男性无明显差别,而 CTRP9 浓度与年龄、内脏脂肪量、血压、空腹血糖和甘油三酯水平呈负相关,与正常人群相比,患有代谢综合征患者的血清 CTRP9 浓度较低。Asada 等^[12]调查发现,2 型糖尿病患者中,慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者血清 CTRP9 浓度较高,无 CKD 的糖尿病患者血清 CTRP9 浓度与动脉粥样硬化相关。CTRP9 在不同组织中表达不同。Wong 等^[4]发现,在筛选的 21 个器官/组织中,CTRP9 主要在心脏和脂肪组织中表达,在肾脏、肺、骨骼肌、前列腺、胸腺和子宫中亦有表达。

2 CTRP9 受体的结构与表达

CTRP9 目前主要有两种受体:AdipoR 与 N-钙黏蛋白(又称钙黏着蛋白-2)(N-cadherin,CDH2)受体。AdipoR 包括 AdipoR1 和 AdipoR2。二者属于一个新的含有七个跨膜域的受体家族,称为孕酮和 AdipoR 家族^[13]。在人体器官中,AdipoR1 主要在骨骼肌和心脏中表达,而 AdipoR2 则大多在肝脏中表达^[4]。神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞表达 AdipoR1^[14]。主动脉内皮细胞表达两种受体类型,但主要是 AdipoR1^[15]。脂肪细胞和正常乳腺上皮细胞^[16]、子宫内膜腺体、管腔上皮细胞和基质细胞^[17]等多种细胞中均有 AdipoR1 与 AdipoR2 的表达。AdipoR1 与 AdipoR2 也在多种肿瘤细胞中表达。肝癌细胞中表达

较多的 AdipoR2,较少的 AdipoR1^[18]。前列腺癌细胞、乳腺癌细胞、子宫内膜癌细胞、结肠和神经母细胞瘤癌细胞^[19]、胃上皮细胞、胃癌上皮细胞^[20]和胶质母细胞瘤(glioblastoma,GBM)细胞^[21]中均表达 AdipoR1 和 AdipoR2。

CDH2 是一种包含五个细胞外钙黏合素结构域重复序列、一个跨膜区和一个高度保守的细胞质区的完整膜蛋白,属于钙黏着蛋白家族中的经典钙黏合素^[22]。钙黏合素大多集中分布在细胞间的黏附连接中,介导细胞间黏附,同时,CDH2 还可能影响各种细胞过程的信号网络,包括细胞增殖、分化和凋亡,稳定细胞膜表面的成纤维细胞生长因子受体,从而介导细胞内信号传导^[23]。CDH2 的作用取决于其所在组织,如在心肌细胞中,CDH2 能介导心肌细胞间的强黏附作用,维持心脏完整性,而在移行性成纤维细胞或间充质细胞上的 CDH2,能被肿瘤细胞利用,促进肿瘤的侵袭和转移^[23]。研究认为,CDH2 参与心肌细胞间的间隙连接,影响心脏传导速度,重构缝隙连接,CDH2 基因敲除增加室性心律失常的发生,与多种心脏疾病包括心肌肥厚、缺血性心肌损伤和扩张型心肌病有关。Li 等^[24]发现,CDH2 基因敲除后的小鼠在 6~8 周后出现室性自主性心律失常引起的猝死。

然而,以往的文献表明,APN 的生物学效应不仅取决于 APN 的相对循环浓度,还取决于其受体的表达水平和功能^[13]。同理,CTRP9 的生物学效应取决于其相对循环浓度,还取决于其受体的表达水平和功能,因此,探讨影响 CTRP9 受体的因素有助于对 CTRP9 的作用有更深入的了解,见图 2。

多种因素可影响 AdipoR 的表达。激素及细胞因子可影响 AdipoR 的表达。Mistry 等^[25]在研究肥胖与前列腺癌时发现,肥胖引起性激素及细胞因子的改变,通过影响 AdipoR 的表达,影响前列腺癌的生长与分化。睾酮降低雄激素敏感的前列腺癌细胞系前列腺腺癌淋巴结癌细胞 AdipoR1 和 AdipoR2 的表达水平,在雄激素不敏感的前列腺癌细胞系前列腺癌细胞中,AdipoR1 和 AdipoR2 的表达水平则几乎不受影响。双

氢睾酮、雌二醇、细胞因子肿瘤坏死因子- α 和瘦素在不同细胞系中对 AdipoR 的表达影响不同。该研究表

明激素和细胞因子可能通过 AdipoR, 介导肥胖对前列腺癌的促进作用。

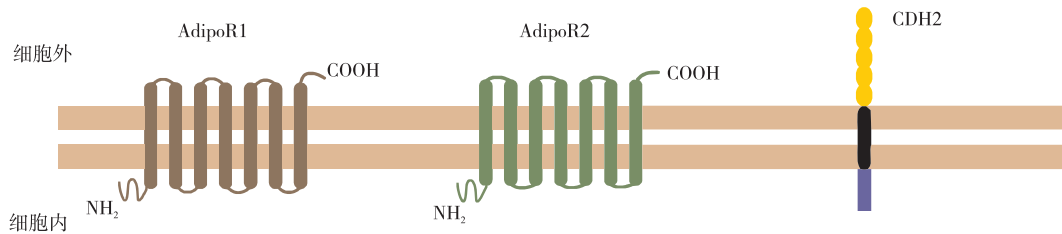


图 2 CTRP9 已知的 3 个受体

部分药物可影响 AdipoR 的表达。Duan 等^[26]研究发现,在糖尿病小鼠模型中,神经细胞经过竹节参皂苷预处理后,AdipoR1 的表达随其浓度增加而增加,呈剂量依赖性。Gasbarrino 等^[27]研究发现,与未服用他汀类药物的颈动脉粥样硬化患者相比,服用高剂量阿托伐他汀(40 ~ 80 mg)或瑞舒伐他汀(20 ~ 40 mg)使巨噬细胞表达的 AdipoR 减少。这一发现可能解释了一部分使用他汀类药物的患者仍具有残余的患心血管疾病风险的可能原因。Shen 等^[28]的研究发现,吡格列酮能预防高血糖诱导的冠状动脉平滑肌细胞的 AdipoR 的表达水平的下降。随后的研究发现替米沙坦能通过激活冠状动脉平滑肌细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 来改善 AdipoR1 和 AdipoR2 的表达^[29]。

细胞癌变、细胞极化及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 影响 AdipoR 的表达。Otani 等^[20]发现,AdipoR1 和 AdipoR2 的表达水平在胃上皮细胞癌变后降低,在两种胃癌细胞系中发现,TGF- β 具有降低两种 AdipoR 的潜力,据此推测,癌细胞以自分泌或旁分泌的形式分泌 TGF- β ,降低其表面 AdipoR 表达水平,促进癌细胞的生长。van Stijn 等^[30]研究发现,以小鼠骨髓和腹腔巨噬细胞为模型,巨噬细胞可分化为具有不同生物学特征的亚型,包括经典途径活化的 M1 型巨噬细胞和替代途径活化的 M2 型巨噬细胞^[31]。巨噬细胞极化表型不同,AdipoR 表达数量不同。M1 型 AdipoR 的表达下降,M2 型则保留 AdipoR 的表达。

3 CTRP9 与 AdipoR 结合的作用

CTRP9 与 AdipoR 结合可对心血管系统及其他系统产生多种影响。CTRP9 对血管钙化具有保护作用。马雅楠等^[32]研究表明,在糖尿病患者中,CTRP9 是冠状动脉血管钙化的保护因子。Miyatake 等^[33]的研究发现,在接受肾移植的患者中,CTRP9 可通过 AdipoR1 防止主动脉钙化的进展。血清 CTRP9 浓度的变化与血清高分子量 APN 浓度的变化密切相关。血清 CTRP9 浓度的变化与主动脉钙化面积指数的变化呈

负相关,表明 CTRP9 可能是血管钙化的抑制因子。Moradi 等^[34]研究表明,CTRP9 可能通过 AdipoR1,抑制内皮细胞黏附分子的表达,防止机械损伤血管的内膜增厚和血管重塑^[35],抑制血管平滑肌细胞的增殖,抑制新生内膜形成^[36],防止主动脉血管钙化。CTRP9 通过与 AdipoR 结合介导血管舒张作用。Zheng 等^[15]发现在人脐静脉内皮细胞上,CTRP9 通过 AdipoR1 介导对血管的舒张作用,其机制主要为 AMP 活化蛋白激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合成酶磷酸化,生成一氧化氮,引起血管舒张。CTRP9 通过 AdipoR 减轻心肌缺血再灌注损伤。Kambara 等^[37]研究显示血液循环中的 CTRP9 能通过心肌细胞上的 AdipoR1,激活 AMP 活化蛋白激酶,抑制炎症反应,减轻心脏缺血再灌注后出现的急性心脏损伤。

CTRP9 与 AdipoR 结合可对其他系统发挥多种作用。其中,可对免疫系统产生多重影响。以巨噬细胞为例,CTRP9 与 AdipoR 结合,可通过抑制肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达^[38],发挥抗炎作用,同时通过丝裂原活化蛋白激酶/线粒体动力蛋白相关蛋白-1 促进线粒体分裂^[39],改善免疫代谢,促进巨噬细胞的胞葬作用。

CTRP9 与 AdipoR 结合可能抑制神经细胞凋亡,保护神经系统。Zhao 等^[40]发现,在脑出血小鼠模型中,CTRP9 通过与 AdipoR1 结合,降低血脑屏障的通透性,改善小鼠的神经功能缺损。Zhao 等^[14]发现,重组 CTRP9 还具有减少脑出血后神经元凋亡的作用。因此,补充 CTRP9 有可能成为减轻脑出血后神经损伤的有效方法。

CTRP9 与 AdipoR 结合可能增加骨骼系统对炎症的耐受。Wang 等^[41]以体外的软骨细胞为模型,发现 CTRP9 通过 AdipoR1,保护其免受白细胞介素-1 β 诱导的炎症损伤。CTRP9 能通过循环到达全身,与不同细胞上的 AdipoR 结合,发挥多重作用,但 CTRP9 对多个系统的影响的具体机制仍待研究。

4 CTRP9 与 CDH2 结合的作用

CDH2 可介导 CTRP9 的心肌保护作用,还可能成

为一种新型细胞表面标志物,预测骨髓细胞分化能力。Yan 等^[42]的研究中发现 CTRP9 结合 CDH2 通过多种新型信号通路,调节脂肪来源干细胞的分化,增强它们对缺血性心脏损伤的保护作用,从而提高干细胞治疗效果。Ishimine 等^[43]研究发现,CDH2 是新的人骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)表面标志物。当对具有分化为心肌细胞潜力的 MSCs 系的细胞表面标志物进行分析,发现高度表达 CDH2 的 MSCs 具有更高的心肌细胞分化能力,CDH2 阳性比 CDH2 阴性的 MSCs 分化为跳动能力心肌细胞的能力更好。CTRP9 可能通过影响 MSCs 的分化,以及心肌细胞之间的连接,提高 MSCs 的治疗效果。

5 其他可能结合的受体与作用

Ye 等^[44]研究发现,APN 作为脂质调理事物,能与一系列阴离子磷脂和鞘脂结合,如磷脂酰丝氨酸和硫酸盐,具有促进脂质清除的活性。这一特性可延伸到多个 CTRPs 和 C1q 家族成员,包括 Cbln1、CTRP1、CTRP5 和 CTRP13,这表明其调理事物功能是针对具有特定质膜磷脂成分的细胞。这些发现为研究 CTRPs 家族功能提供了一个新的视角。

据报道,钙网蛋白(calreticulin, CRT)具有介导调节炎症反应的作用。CRT 与 $\alpha 2$ 巨球蛋白受体共同参与 APN 介导的凋亡细胞的摄取^[45]。抗钙素抗体预处理也被证明可减少 APN 与心肌细胞的结合,抑制 APN 刺激的蛋白激酶 B 激活和心肌细胞存活^[46]。或许 CTRP9 也可通过 CRT 与 CD91 发挥抗炎作用,有待进一步研究。

CRT 可介导 CTRP9 的心肌保护作用。Zhao 等^[47]以 CTRP9 基因敲除的 SD(Sprague Dawley)大鼠为模型的研究发现,心肌细胞来源的 CTRP9 通过结合内质网分子伴侣——CRT,激活蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白通路,抑制心肌细胞凋亡,进而减少心肌缺血和再灌注损伤。

松弛素/胰岛素样肽受体 1(relaxin/insulin-like family peptide receptor 1, RXFP1)可能为 CTRP9 的新型受体。CTRP 家族具有激活癌细胞中 RXFP1 介导的信号通路的潜力。CTRP8 和 CTRP1 通过其 N 端肽模式“YAAFSVG”激活 RXFP1,介导肿瘤细胞的侵袭。家族中的其他蛋白的翻译后修饰是否影响其与 RXFP1 有待研究,其结构的相似性也许能推广到其他成员^[48]。

6 结语

本文讨论了 CTRP9 与其受体的结构与表达,总结了部分影响 AdipoR 的因素,并阐述了 CTRP9 通过其受体对心血管系统以及对机体其他系统造成的影响,最

后提出 CTRP9 的潜在作用途径。众多的相关研究为 CTRP9 的作用机制以及影响因素提供更加明确的线索,从而指导未来 CTRP9 的临床应用,为 CTRP9 提供更全面的信息。然而,目前的研究偏向 AdipoR 较多,对于其他受体的研究较少;对 CTRP9 与其受体结合的影响因素也较少提及基因水平及分子机制;另外,CTRP9 的动物模型较少,仍需进一步开发,为 CTRP9 的相关研究提供更多资料。

参考文献

- [1] Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(3):1031-1063.
- [2] Wang L. CTRP4: a new member of the adipocytokine family [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(10):868-870.
- [3] 雷虹,张洁,王瑾瑜,等. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2015, 46(1):43-48.
- [4] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimer with adiponectin [J]. *FASEB J*, 2009, 23(1):241-258.
- [5] Zhang C, Zhou N, Qiu P, et al. Serum C1q/TNF-related protein 9 is not related to nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cytokine*, 2018, 110:52-57.
- [6] Yu XH, Zhang DW, Zheng XL, et al. C1q tumor necrosis factor-related protein 9 in atherosclerosis: mechanistic insights and therapeutic potential [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276:109-116.
- [7] Rezabakhsh A, Sadeghpour Y, Ghaderi S, et al. CTRP9: an emerging potential anti-aging molecule in brain [J]. *Cell Signal*, 2020, 73:109694.
- [8] Yuan Y, Lau WB, Su H, et al. C1q-TNF-related protein-9, a novel cardioprotective cardiokine, requires proteolytic cleavage to generate a biologically active globular domain isoform [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(10):E891-E898.
- [9] Niemann B, Li L, Siegler D, et al. CTRP9 mediates protective effects in cardiomyocytes via AMPK- and adiponectin receptor-mediated induction of anti-oxidant response [J]. *Cells*, 2020, 9(5):1229.
- [10] Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(2):111-123.
- [11] Hwang YC, Woo Oh S, Park SW, et al. Association of serum C1q/TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration with visceral adiposity and metabolic syndrome in humans [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(9):1207-1212.
- [12] Asada M, Morioka T, Yamazaki Y, et al. Plasma C1q/TNF-related protein-9 levels are associated with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes without renal dysfunction [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:8624313.
- [13] Lustig Y, Hemi R, Kanety H. Regulation and function of adiponectin receptors in skeletal muscle [J]. *Vitam Horm*, 2012, 90:95-123.
- [14] Zhao L, Zhang JH, Sherchan P, et al. Administration of rCTRP9 attenuates neuronal apoptosis through AdipoR1/PI3K/Akt signaling pathway after ICH in mice [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(6):756-766.
- [15] Zheng Q, Yuan Y, Yi W, et al. C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11):2616-2623.
- [16] Takahata C, Miyoshi Y, Irahara N, et al. Demonstration of adiponectin receptors 1 and 2 mRNA expression in human breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2007, 250(2):229-236.
- [17] Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, et al. Expression of adiponectin receptors

- and its possible implication in the human endometrium [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(7):3203-3210.
- [18] Miyazaki T, Bub JD, Uzaki M, et al. Adiponectin activates c-Jun NH2-terminal kinase and inhibits signal transducer and activator of transcription 3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(1):79-87.
- [19] Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, et al. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(3):s858-s866.
- [20] Otani K, Kitayama J, Kamei T, et al. Adiponectin receptors are downregulated in human gastric cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(9):918-927.
- [21] Jie C, Xuan W, Feng HD, et al. AdipoR2 inhibits human glioblastoma cell growth through the AMPK/mTOR pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26(1):28.
- [22] Cao ZQ, Wang Z, Leng P. Aberrant N-cadherin expression in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118:109320.
- [23] Radice GL. N-cadherin-mediated adhesion and signaling from development to disease: lessons from mice [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 116:263-289.
- [24] Li J, Patel VV, Kostetskii I, et al. Cardiac-specific loss of N-cadherin leads to alteration in connexins with conduction slowing and arrhythmogenesis [J]. *Circ Res*, 2005, 97(5):474-481.
- [25] Mistry T, Digby JE, Chen J, et al. The regulation of adiponectin receptors in human prostate cancer cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(3):832-838.
- [26] Duan J, Yin Y, Cui J, et al. Chikusetsu saponin IVa ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in diabetic mice via adiponectin-mediated AMPK/GSK-3 β pathway in vivo and in vitro [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1):728-743.
- [27] Gasbarrino K, Hafiane A, Zheng H, et al. Intensive statin therapy compromises the adiponectin-adipor pathway in the human monocyte-macrophage lineage [J]. *Stroke*, 2019, 50(12):3609-3617.
- [28] Shen X, Li H, Li W, et al. Pioglitazone prevents hyperglycemia induced decrease of AdipoR1 and AdipoR2 in coronary arteries and coronary VSMCs [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 363(1-2):27-35.
- [29] Shen X, Li H, Li W, et al. Telmisartan ameliorates adipoR1 and adipoR2 expression via PPAR- γ activation in the coronary artery and VSMCs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:129-136.
- [30] van Stijn CM, Kim J, Lusis AJ, et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response [J]. *FASEB J*, 2015, 29(2):636-649.
- [31] Zhang G, Yang L, Han Y, et al. Abnormal macrophage polarization in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:9913382.
- [32] 马雅楠, 金晓雪, 刘德敏, 等. CTRP9 对冠心病合并 2 型糖尿病患者冠状动脉钙化的预测价值 [J]. *心血管病学进展*, 2022, 43(6):572-576.
- [33] Miyatake N, Adachi H, Nomura-Nakayama K, et al. Circulating CTRP9 correlates with the prevention of aortic calcification in renal allograft recipients [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0226526.
- [34] Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, et al. Association of circulating CTRP9 with soluble adhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0192159.
- [35] Liu Q, Zhang H, Lin J, et al. C1q/TNF-related protein 9 inhibits the cholesterol-induced Vascular smooth muscle cell phenotype switch and cell dysfunction by activating AMP-dependent kinase [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11):2823-2836.
- [36] Uemura Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation [J]. *FASEB J*, 2013, 27(1):25-33.
- [37] Kambara T, Ohashi K, Shibata R, et al. CTRP9 protein protects against myocardial injury following ischemia-reperfusion through AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23):18965-18973.
- [38] Zhang P, Huang C, Li J, et al. Globular CTRP9 inhibits oxLDL-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages via AMPK activation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1-2):67-74.
- [39] Song CX, Chen JY, Li N, et al. CTRP9 enhances efferocytosis in macrophages via MAPK/Drp1-mediated mitochondrial fission and adipoR1-induced immunometabolism [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:1007-1017.
- [40] Zhao W, Kong F, Gong X, et al. Activation of adipoR1 with rCTRP9 preserves BBB integrity through the APPL1/AMPK/Nrf2 signaling pathway in ICH mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:2801263.
- [41] Wang B, Li Y, Hu S, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 protects cultured chondrocytes from IL-1 β -induced inflammatory injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via the AdipoR1/AMPK axis [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(4):889-898.
- [42] Yan W, Guo Y, Tao L, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-9 regulates the fate of implanted mesenchymal stem cells and mobilizes their protective effects against ischemic heart injury via multiple novel signaling pathways [J]. *Circulation*, 2017, 136(22):2162-2177.
- [43] Ishimine H, Yamakawa N, Sasao M, et al. N-cadherin is a prospective cell surface marker of human mesenchymal stem cells that have high ability for cardiomyocyte differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(4):753-759.
- [44] Ye JJ, Bian X, Lim J, et al. Adiponectin and related C1q/TNF-related proteins bind selectively to anionic phospholipids and sphingolipids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(29):17381-17388.
- [45] Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, et al. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(2):375-386.
- [46] 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.
- [47] Zhao D, Feng P, Sun Y, et al. Cardiac-derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calreticulin-dependent inhibition of apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):723.
- [48] Klonisch T, Glogowska A, Thanasupawat T, et al. Structural commonality of C1q TNF-related proteins and their potential to activate relaxin/insulin-like family peptide receptor 1 signalling pathways in cancer cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10):1025-1033.

收稿日期:2022-07-26