

# CTRP 蛋白家族与动脉粥样硬化

刘珠慧 陆 林 沈卫峰

**【摘要】** 脂肪因子补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族成员,通过调控多种组织细胞功能,参与促炎或抗炎反应,影响内皮功能,介导平滑肌细胞增殖、迁移、吞噬及骨样改变,新生血管生成,在动脉粥样硬化(AS)发生、发展中起着重要生物学作用,其功能具有多效性及多样性特点,此文就 CTRP 蛋白家族参与调节动脉粥样硬化的机制作一概述。

**【关键词】** CTRP 蛋白家族;动脉粥样硬化;炎症反应;细胞功能

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.02.007

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,其病理表现为血管内皮功能紊乱,单核/巨噬细胞侵入血管壁,吞噬脂质形成泡沫细胞;平滑肌细胞去分化,并增殖趋化和迁移加强;血小板激活;粥样斑块内新生血管形成等。目前研究发现补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q tumor necrosis factor related protein,CTRP)家族成员,在炎症反应调控中起着重要作用,本综述旨在探讨 CTRP 蛋白促炎生物学特性,及其对动脉粥样硬化发生、发展的影响。

## 1 CTRP 蛋白家族简介

### 1.1 CTRP 结构特征

CTRP 家族由结构高度保守,与脂联素结构类似的一组蛋白组成<sup>[1]</sup>。目前认为除脂联素外,CTRP 家族至少包括 15 个成员。其蛋白结构具有 4 个共同结构域,分别为:N 端信号肽、可变区、胶原样区以及 C 端球状结构域(C1q)<sup>[2,3]</sup>,见图 1。细胞外的 CTRP 多形成同源三聚体以稳定结构和生物学活性,也可形成异源三聚体,包括:CTRP1 与 CTRP6;CTRP2 与 CTRP7;CTRP2 与脂联素;CTRP9 与脂联素;CTRP10 与 CTRP13<sup>[4-6]</sup>。CTRP 可形成同型异构体等。CTRP 球状区 C1q 结构域的三维结构与肿瘤坏死因子(TNF)同型异构结构域(THD)非常相似<sup>[7]</sup>。

### 1.2 CTRP 蛋白家族的表达与分布

CTRP 蛋白家族的表达与分布在不同组织中有差异,其中 CTRP1 主要表达于心脏、肌肉及脂肪组织,CTRP3 在脂肪细胞、软骨细胞、单核细胞以及成纤维细胞有表达,而 CTRP9 则表达在脂肪细胞以及血管基质细胞中<sup>[4,8-12]</sup>。

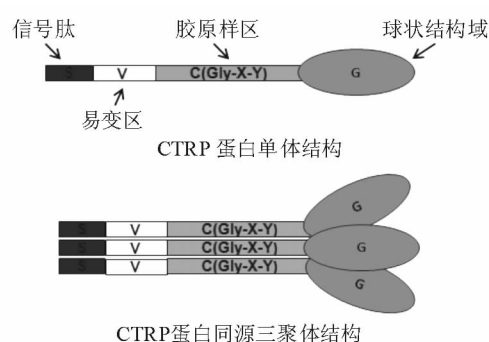


图 1 CTRP 蛋白单体及同源三聚体结构示意图

## 2 CTRP 蛋白家族对细胞功能的影响

脂联素在 CTRP 家族中最具特征性,它降低单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子表达,增加胰岛素敏感性,调节机体的新陈代谢<sup>[13,14]</sup>。新近发现 CTRP 家族成员在 2 型糖尿病、肥胖相关炎症性疾病等方面起着重要作用<sup>[1]</sup>。

### 2.1 CTRP 蛋白家族对内皮细胞的影响

内皮细胞功能紊乱是促进动脉粥样硬化形成的重要因素。以 CTRP 刺激 C57BL/6 小鼠颈动脉血管环,发现 CTRP3、5 和 9 可引起血管明显舒张,

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科,心血管病研究所

通信作者:沈卫峰,Email: rjshenweifeng@yahoo.com.cn

而 CTRP1、2、4、6 及 7 则未见明显促血管收缩或舒张效应。其中,CTRP9 通过脂联素受体激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),继而通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS),促进一氧化氮(NO)释放,引起血管舒张。在这一信号通路中,AMPK 是一个关键的蛋白激酶,而脂联素受体则很可能作为 CTRP9 的结合受体<sup>[15]</sup>。

Lasser 等<sup>[16]</sup>发现,体外实验中 CTRP1 显著降低 von Willebrand 因子(vWF)与 1 型、3 型胶原蛋白结合,表明 CTRP1 可通过阻碍 vWF 与胶原蛋白结合来抑制血小板聚集。研究还发现,CTRP1 可封闭血小板糖蛋白 VI 与胶原蛋白的结合位点,这可能是其抑制胶原诱导血小板聚集的次要机制。

## 2.2 CTRP 蛋白对平滑肌细胞的影响

在动脉粥样硬化发生的病理过程中,血管平滑肌细胞由收缩向促分泌、促炎症表型转变,增殖、迁移、吞脂加强,促进动脉粥样硬化的形成与进展。

Uemura 等<sup>[17]</sup>发现,CTRP9 与新生血管内膜形成密切相关。在股动脉内膜剥脱的小鼠模型中,CTRP9 显著抑制了新生内膜厚度和平滑肌细胞增殖。体外实验显示,CTRP9 通过激活环磷酸腺苷(cAMP)-激酶 A(PKA)通路来阻断血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)诱导的细胞外调节蛋白激酶(ERK)激活及细胞增殖和迁移。此外,CTRP3 能通过自分泌和旁分泌途径激活 ERK1/2 和 P38 分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路直接促进血管平滑肌增殖<sup>[18]</sup>。

血管平滑肌细胞骨样改变在血管钙化过程中有重要作用,血管壁钙化后僵硬性增加,促使血管壁进一步重塑。人动脉粥样硬化斑块中大量钙化结节与 CTRP3 共表达。体外实验发现,CTRP3 上调血管平滑肌骨形态发生蛋白 2(BMP2)、骨桥蛋白(OPN)、骨钙素(OC)、核心结合因子  $\alpha 1$ (Cbf $\alpha 1$ )等成骨表型标志物表达水平, $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白(SM- $\alpha$ -actin)、平滑肌 22 $\alpha$ (sm22 $\alpha$ )等收缩表型标志物表达则下降,血管平滑肌细胞内钙沉积增加,与 ERK1/2 途径激活有关<sup>[19-21]</sup>。

## 2.3 CTRP 蛋白家族对新生血管形成的影响

粥样斑块内新生血管的形成与冠脉事件发生有关。Akiyama 等<sup>[22]</sup>的研究发现,CTRP3 对内皮

细胞具有促增殖、迁移作用,促增殖作用能被丝裂原活化蛋白激酶激酶 1(MEK1/2)抑制剂和 p38 MAPK 抑制剂抑制,而促迁移作用仅能被 ERK1/2 抑制剂阻断,表明该信号通路在 CTRP3 促内皮细胞增殖和迁移中起着重要作用。

## 2.4 CTRP 蛋白家族对单核/巨噬细胞的影响

单核/巨噬细胞浸润在动脉粥样硬化进展中起着重要作用。Choi 等<sup>[23]</sup>发现,外周血中 CTRP3 水平与多种心脏代谢指数,如:三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、肾小球滤过率(eGFR)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)和主动脉脉搏波传导速度(baPWV)具有相关性。CTRP3 被认为是脂多糖(LPS)拮抗剂,可特异性抑制 LPS 与 Toll 样受体 4(TLR4)结合,减轻炎症反应<sup>[24]</sup>。此外,单核细胞分泌的 CTRP3 可抑制 MCP-1 分泌,同时增加脂联素分泌<sup>[25,26]</sup>。这些实验证据表明了 CTRP3 对于炎症反应具有抑制效应,在动脉粥样硬化中可能具有保护性作用。

## 3 展望

CTRP 蛋白家族成员众多,具有多种生物学功能。它们调节内皮细胞功能,改变平滑肌细胞表型,促新生血管生成、调控炎症因子,在动脉粥样硬化发生发展过程中发挥着多效性,多样性的功能。

## 参 考 文 献

- [1] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(28): 10302-10307.
- [2] Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, et al. Brain adipocytokine action and metabolic regulation [J]. Diabetes, 2006, 55(Suppl 2): S145-S154.
- [3] Huang ZW, Cui T, Liu J, et al. Characterization of the expression of CTRP9, a paralog of adiponectin[J]. Tsinghua Sci Technol, 2008, 13(1): 492-499.
- [4] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Molecular, 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[J]. Biochem J, 2008, 416(1): 161-177.
- [5] Peterson JM, Wei Z, Wong GW. CTRP8 and CTRP9B are novel proteins that hetero-oligomerize with C1q/TNF family members[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 388(2): 360-365.
- [6] Wei Z, Peterson JM, Wong GW. Metabolic regulation by

- C1q/TNF-related protein-13 (CTRP13): activation of AMP-activated protein kinase and suppression of fatty acid-induced JNK signaling [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (18) : 15652-15665.
- [7] Ghai R, Waters P, Roumenina LT, et al. C1q and its growing family[J]. Immunobiology, 2007, 212(4-5) : 253-266.
- [8] Innamorati G, Whang MI, Molteni R, et al. GIP, a G-protein-coupled receptor interacting protein[J]. Regul Pept, 2002, 109(1-3) :173-179.
- [9] Hofmann C, Chen N, Obermeier F, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(12): 2462-2471.
- [10] Maeda T, Jikko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog of Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes [J]. J Cell Physiol, 2006, 206(2) : 537-544.
- [11] Weigert J, Neumeier M, Schäffler A, et al. The adiponectin paralog CORS-26 has anti-inflammatory properties and is produced by human monocytic cells[J]. FEBS Lett, 2005, 579(25) :5565-5570.
- [12] 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 heterotrimers with adiponectin[J]. FASEB J, 2009, 23(1) : 241-258.
- [13] Luo N, Liu J, Chung BH, et al. Macrophage adiponectin expression improve insulin sensitivity and protects against inflammation and atherosclerosis[J]. Diabetes, 2010, 59(4) : 791-799.
- [14] Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype[J]. J Biol Chem, 2010, 285(9) : 6153-6160.
- [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] Lasser G, Guchhait P, Ellsworth JL, et al. C1qTNF-related protein-1 (CTRP-1): a vascular wall protein that inhibits collagen-induced platelet aggregation by blocking VWF binding to collagen[J]. Blood, 2006, 107(2) :423-430.
- [17] 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.
- [18] Maeda T, Wakisaka S. CTRP3/cartducin is induced by transforming growth factor-beta1 and promotes vascular smooth muscle cell proliferation [J]. Cell Biol Int, 2010, 34(3): 261-266.
- [19] 王瑾瑜,周允,冯寒,等. 脂肪因子 CTRP3 促进血管钙化机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2012, 11(1):2033.
- [20] Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, et al. Cartducin stimulates mesenchymal chondroprogenitor cell proliferation through both extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways [J]. FEBS J, 2006, 273(10) :2257-2263.
- [21] Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, et al. Elevated expression of CTRP3/cartducin contributes to promotion of osteosarcoma cell proliferation[J]. Oncol Rep, 2009, 21(6) : 1477-1481.
- [22] Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, et al. CTRP3/cartducin promotes proliferation and migration of endothelial cells[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 304(1-2) :243-248.
- [23] Choi KM, Hwang SY, Hong HC, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2012, 61 (11) : 2932-2936.
- [24] Kopp A, Bala M, Buechler C, et al. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue[J]. Endocrinology, 2010, 151(11) :5267-5278.
- [25] Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(12) :2594-2599.
- [26] Takaoka M, Suzuki H, Shioda S, et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8) : 1576-582.

(收稿:2013-01-14 修回:2013-01-21)

(本文编辑:金谷英)