

2型糖尿病患者动脉粥样硬化病变 与血清 CTRP3 和 CTRP9 水平的相关性研究*

王 丹, 王养维, 李 辉, 李晓华, 张 燕 (陕西省人民医院内分泌科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清 C1q/TNF 相关蛋白3(C1q tumor necrosis factor related protein 3, CTRP3), C1q/TNF 相关蛋白9(C1q tumor necrosis factor related protein 9, CTRP9)与动脉粥样硬化病变(atherosclerosis, AS)的相关性。方法 随机选取2014年1月~2015年1月陕西省人民医院内分泌科住院的成人新发T2DM患者196例, 入选T2DM组, 并根据颈动脉彩色多普勒超声结果将其分为糖尿病伴动脉粥样硬化组(AS组, 71例)和单纯糖尿病组(非AS组, 125例), 另外随机选取同期健康体检者152例作为正常对照组, 测定所有受试者的体重指数(BMI), 腰围(WC), 臀围(HIP), 腰臀比(WHR), 收缩压(SBP), 舒张压(DBP), 空腹血糖(FBG), 餐后2h血糖(2hPBG), 糖化血红蛋白(HbA1c), 三酰甘油(TG), 总胆固醇(TC), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), CTRP3及CTRP9。结果 ①T2DM组血清与正常对照组比较 CTRP3(0.67 ± 0.34 ng/ml vs 0.99 ± 0.32 ng/ml), CTRP9(9.04 ± 3.11 ng/ml vs 12.11 ± 2.89 ng/ml), HDL-C(1.48 ± 0.27 mmol/L vs 1.23 ± 0.57 mmol/L), FBG(4.62 ± 0.53 mmol/L vs 9.41 ± 2.61 mmol/L), 2hPBG(5.90 ± 0.80 mmol/L vs 11.55 ± 3.20 mmol/L), HbA1c(4.86 ± 0.45 mmol/L vs 8.79 ± 2.14 mmol/L), LDL-C(2.48 ± 0.36 mmol/L vs 3.58 ± 0.89 mmol/L), TC(3.64 ± 1.10 mmol/L vs 5.77 ± 0.97 mmol/L), TG(1.23 ± 0.34 mmol/L vs 1.71 ± 0.75 mmol/L)差异有统计学显著性意义($t = -13.069 \sim 5.88$, P 值均 <0.01)。②AS组与非AS组比较 CTRP3(0.67 ± 0.34 ng/ml vs 0.99 ± 0.32 ng/ml), CTRP9(9.04 ± 3.11 ng/ml vs 12.11 ± 2.89 ng/ml), 年龄(55.82 ± 8.80 岁 vs 62.49 ± 6.54 岁)差异有统计学显著性意义($t/\chi^2 = 0.036 \sim 7.345$, P 值均 <0.01), 两组血清TC(5.61 ± 0.90 mmol/L vs 6.05 ± 1.02 mmol/L), LDL-C(3.44 ± 0.80 mmol/L vs 3.83 ± 1.01 mmol/L)差异亦有统计学显著性意义($t = -2.083 \sim -2.197$, P 值均 <0.05)。③相关性研究:CTRP3与WC($r = -0.932$), DBP($r = -0.932$), FBG($r = -0.856$), TG($r = -0.728$), TC($r = -0.920$)呈负相关(P 值均 <0.01), CTRP9和年龄($r = -0.958$)呈负相关(P 值均 <0.01), 与HDL-C($r = 0.860$)呈正相关($P < 0.01$)。④多元逐步回归分析:WC, DBP, FBG是CTRP3的独立危险因素($P < 0.01$), 年龄, HDL-C是CTRP9的独立危险因素($P < 0.01$)。结论 CTRP3, CTRP9可能具有抗动脉粥样硬化作用, 是糖尿病动脉粥样硬化的保护因子。

关键词:2型糖尿病; C1q/TNF 相关蛋白3; C1q/TNF 相关蛋白9; 动脉粥样硬化

中图分类号: R587.1; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)06-020-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.006

Correlation Research on Atherosclerotic Lesions with Serum CTRP3, CTRP9 Level in Patients with Type 2 Diabetic

WANG Dan, WANG Yang-wei, LI Hui, LI Xiao-hua, ZHANG Yan

(Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) and artery atherosclerosis (AS) in the patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** Collected clinical datas of adults with patients with new type 2 diabetic who were in endocrinology department of Shaanxi Provincial People's Hospital from January 2014 to January 2015 enrolled 196 cases of T2DM group, and according to the results of carotid color Doppler ultrasound were divided into diabetic patients with atherosclerosis group (AS group, 71 cases) and diabetes alone group (non-AS group, 125 cases), and then randomly selected 152 cases of healthy volunteers as normal control group, all subjects measured body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HIP), waist-hip ratio (WHR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG), glycated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), CTRP3 and CTRP9. **Results** ①The difference of serum CTRP3 (0.67 ± 0.34 ng/ml vs 0.99 ± 0.32 ng/ml), CTRP9 (9.04 ± 3.11 ng/ml vs 12.11 ± 2.89 ng/ml), HDL-C (1.48 ± 0.27 mmol/L vs 1.23 ± 0.57 mmol/L), FBG (4.62 ± 0.53 mmol/L vs 9.41 ± 2.61 mmol/L), 2hPBG (5.90 ± 0.80 mmol/L vs 11.55 ± 3.20 mmol/L), HbA1c (4.86 ± 0.45 mmol/L vs 8.79 ± 2.14 mmol/L), LDL (2.48 ± 0.36 mmol/L vs 3.58 ± 0.89 mmol/L), TC (3.64 ± 1.10 mmol/L vs 5.77 ± 0.97 mmol/L), TG (1.23 ± 0.34 mmol/L vs 1.71 ± 0.75 mmol/L) ($t = -$

* 作者简介: 王 丹(1990-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 内分泌及代谢病学, Tel: 15529508182, E-mail: 15529508182@163.com。

通讯作者: 王养维(1961-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 内分泌及代谢病学, Tel: 13991930381, E-mail: wangyangwei1068@126.com。

13.069~5.88, P all<0.01) in T2DM group and normal control group were significant. ②The difference of serum CTRP3 (0.67 ± 0.34 ng/ml vs 0.99 ± 0.32 ng/ml), CTRP9 (9.04 ± 3.11 ng/ml vs 12.11 ± 2.89 ng/ml), the age (55.82 ± 8.80 year vs 62.49 ± 6.54 year) ($t/\chi^2 = 0.036 \sim 7.345$, P all<0.01), TC (5.61 ± 0.90 mmol/L vs 6.05 ± 1.02 mmol/L), LDL-C (3.44 ± 0.80 mmol/L vs 3.83 ± 1.01 mmol/L) ($t = -2.083 \sim -2.197$, P all<0.05) in T2DM group and non-AS group were significant. Serum levels of TC (5.61 ± 0.90 mmol/L vs 6.05 ± 1.02 mmol/L), LDL-C (3.44 ± 0.80 mmol/L vs 3.83 ± 1.01 mmol/L) difference were also statistically significant ($t = -2.083 \sim -2.197$, P all<0.05). ③CTRP3 negatively correlated with WC ($r = -0.932$), DBP ($r = -0.932$), FBG ($r = -0.856$), TG ($r = -0.728$), TC ($r = -0.920$) ($P < 0.01$), CTRP9 negatively correlated with age ($r = -0.958$), positively correlated with HDL-C ($r = 0.860$) ($P < 0.01$). ④Multiple Stepwise regression analysis showed that WC, DBP, FBG would be independent risk factors of CTRP3 ($P < 0.01$) and the age, HDL-C would be independent risk factors of CTRP9 ($P < 0.01$). **Conclusion** CTRP3, CTRP9 may have anti-atherosclerotic effect, is diabetic atherosclerosis protection factor.

Keywords: type 2 diabetes; C1q/TNF-related protein-3; C1q/TNF-related protein-9; atherosclerosis

C1q/TNF 相关蛋白(C1q tumor necrosis factor related protein, CTRP)作为一类具有多种调节功能的脂肪因子,新近被人们发现。国内外研究表明,CTRP 家族在减轻炎症反应、降低血糖、抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等过程中发挥重要作用^[1]。CTRP 家族的出现可能成为一类联系 2 型糖尿病(T2DM)与 AS 的重要中间调节因子。本研究对 T2DM 患者血清 CTRP3, CTRP9 以及各种代谢指标进行分析,探讨其与 T2DM 伴 AS 的相关性,为 T2DM 大血管病变的发生、发展以及防治提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取 2014 年 1 月~2015 年 1 月陕西省人民医院内分泌科住院的成人新发 T2DM 患者 196 例,均符合 1990 年 WHO 糖尿病诊断标准,纳入 T2DM 组,男性 100 例,女性 96 例,年龄 58.25 ± 8.64 岁,排除 1 型糖尿病、急慢性感染、肿瘤、传染性及心脑血管疾病、肝肾功能不全等疾病。根据是否并发 AS 将 T2DM 组分为 AS 组(71 例,其中男性 37 例,女性 34 例,年龄 62.48 ± 6.54 岁)以及非 AS 组(125 例,其中男性 64 例,女性 61 例,年龄 55.81 ± 8.79 岁)。正常对照组为同期正常体检者(152 例其中男性 76 例,女性 76 例,年龄 57.62 ± 8.64 岁)。

1.2 试剂和仪器 血清 CTRP3, CTRP9 测定试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。测定 FBG, 2hPBG, TC, TG, HDL-C 和 LDL-C, 采用 PUZS-300 系列全自动生化分析仪。测定 HbA1c 使用日本全自动糖化血红蛋白分析仪(ADAMST-MA1c HA-8160),采用高效液相层析法(HPLC 法)。颈动脉超声检测采用美国飞利浦-HD11XE 彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 方法 所有受试者由专人应用彩色多普勒超声进行颈动脉超声探测,检测双侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉内膜,将有一处内膜中层厚度 ≥ 1.0 mm 或有局部斑块者诊断为 AS,纳入 AS 组,内膜

中层厚度 < 1.0 mm 或无增厚者纳入非 AS 组。所有受试者穿单衣测量腰围,臀围,腰臀比(WHR) = 腰围(cm)/臀围(cm);测量体重及身高,计算体重指数(BMI) = 体重/身高² (kg/m²)。测静息状态、座位、右臂肱动脉 SBP, DBP。研究对象均隔夜空腹 12 h,次日清晨抽取肘静脉血 15 ml。血清 CTRP3, CTRP9 测定采用双抗夹心酶联免疫吸附法。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件进行处理,所测结果进行正态学检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用两独立样本均数 t 检验,计数资料组间比较采用四格表资料的 χ^2 检验。采用线性相关研究检测 CTRP3 及 CTRP9 的相关因子,采用多元逐步线性回归分析筛选 CTRP3 及 CTRP9 的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常对照组与 T2DM 组比较 见表 1。T2DM 组血清 CTRP3, CTRP9, HDL, FBG, 2hPBG, HbA1c, LDL, TC 和 TG 与正常对照组比较差异均有统计学显著性意义。

2.2 非 AS 组与 AS 组比较 见表 1。AS 组年龄及血清 TC, LDL-C, CTRP3, CTRP9 与非 AS 组比较差异均有统计学显著性意义。

2.3 相关性研究 CTRP3 与 WC, DBP, FBG, TG, TC 呈负相关($P < 0.01$); CTRP9 和年龄呈负相关($P < 0.01$),与 HDL-C 呈正相关($P < 0.01$)。

2.4 多元逐步线性回归分析 WC, DBP, FBG 是 CTRP3 的独立危险因素($P < 0.01$),年龄及 HDL-C 是 CTRP9 的独立危险因素($P < 0.01$)。

3 讨论 以慢性、持续性高血糖状态为特点的代谢性疾病-糖尿病,以其逐年攀升的发病率,逐渐被人们所警惕。人们恐惧的可能不是高血糖本身,而是其带来的多器官、多系统的损害,其中心脑血管等大血管病变是导致糖尿病患者死亡的主要原因^[2]。Barzilay 等^[3]研究发现糖尿病可增加动脉

粥样硬化(AS)发病率和加速其临床过程,提高中风、心肌梗死、截肢的发生率以及死亡率。相关研究显示,糖尿病患者急性冠脉综合征或严重的肢体缺血后的血管再生能力^[4]以及血管内皮依赖性舒张功能^[5]较非糖尿病患者明显减弱。目前关于糖尿病大血管病变的机制尚不明确,有多种因子参与该过程的发生、发展^[6],CTRP 家族在此过程中的作用开始被人们所关注。

CTRP 家族作为一类主要的脂肪因子与脂联素(APN)具有同源性,并在内分泌代谢、心血管、免疫等方面发挥着重要作用^[7]。目前认为,除脂联

素外 CTRP 家族至少包括 15 个成员,即 CTRP1~CTRP15,其蛋白结构具有相似性及高度保守性^[8,9],而 CTRP3 及 CTRP9 为其中的标志性蛋白。研究表明 CTRP3 及 CTRP9 均具有降低血糖以及 AS 保护作用。

相关研究证实 CTRP3 降低血浆葡萄糖的主要机制并不依赖于胰岛素,而是通过抑制糖异生,减少葡萄糖合成而起到降糖的作用^[10]。本研究显示,T2DM 患者血清 CTRP3 较正常对照组低,故其抑制糖异生及降低葡萄糖作用减弱,从而血糖水平升高。

表 1 正常对照组与 T2DM 组,非 AS 组与 AS 组临床及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	正常对照组 (n=152)	T2DM 组 (n=196)	t/χ^2	P 值	非 AS 组 (n=125)	AS 组 (n=71)	t/χ^2	P 值
年龄(岁)	57.62±8.64	58.25±8.64	-0.427	0.67	55.82±8.80	62.49±6.54	-3.903	0.000
性别(男/女)	76/76	100/96	0.036	0.17	64/61	37/34	0.015	0.885
BMI(Kg/m ²)	24.55±2.72	24.37±2.59	0.402	0.689	24.44±2.69	24.24±2.45	0.373	0.710
WC(cm)	91.06±9.21	91.02±8.71	0.024	0.981	90.95±9.06	91.14±8.21	-0.103	0.918
HIP(cm)	99.00±6.51	98.84±6.14	0.145	0.885	98.74±6.23	99.03±6.06	-0.222	0.825
WHR	0.93±0.08	0.91±0.07	1.068	0.287	0.91±0.07	0.92±0.05	-0.653	0.515
SBP(mmHg)	117.38±11.31	119.29±11.61	-0.963	0.337	117.77±11.24	121.94±11.93	-1.712	0.090
DBP(mmHg)	77.23±8.11	77.05±7.77	0.132	0.896	76.85±7.99	77.40±7.47	-0.331	0.742
FBG(mmol/L)	4.62±0.53	9.41±2.61	-13.069	0.000	9.60±2.35	9.09±3.02	0.911	0.365
2hPBG(mmol/L)	5.90±0.80	11.55±3.20	-12.52	0.001	11.38±3.24	11.84±3.14	-0.684	0.496
HbA1C(%)	4.86±0.45	8.79±2.14	-13.084	0.000	8.95±2.13	8.51±2.17	0.971	0.334
TG(mmol/L)	1.23±0.34	1.71±0.75	-4.426	0.003	1.67±0.67	1.79±0.88	-0.790	0.431
TC(mmol/L)	3.64±1.10	5.77±0.97	-12.17	0.002	5.61±0.90	6.05±1.02	-2.197	0.030
HDL-C(mmol/L)	1.48±0.27	1.23±0.57	2.986	0.003	1.17±0.42	1.35±0.76	-1.495	0.138
LDL-C(mmol/L)	2.48±0.36	3.58±0.89	-8.535	0.000	3.44±0.80	3.83±1.01	-2.083	0.040
CTRP3(ng/ml)	0.99±0.32	0.67±0.34	5.443	0.004	0.79±0.26	0.47±0.37	4.832	0.000
CTRP9(ng/ml)	12.11±2.89	9.04±3.11	5.88	0.000	10.46±2.65	6.58±2.18	7.345	0.000

糖尿病大血管病变与炎症息息相关,炎症可刺激血管平滑肌的移动和增生,在局部形成损伤,从而形成并加速 AS 进程^[11],然而 CTRP3 可减少炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)^[12]及白介素 6(IL-6)的分泌^[13],抑制核因子-KB^[14],拮抗炎症介质脂多糖与 Toll 样受体 4(TLR4)结合^[15]等炎症介质,从而部分抑制糖尿病促炎性状态,进而延缓大血管内皮损伤。此外,CTRP3 可以减少血管平滑肌细胞及 AS 斑块中钙盐的沉积,通过减弱血管平滑肌细胞增殖^[16~19]而起到延缓 AS 发展。本研究中 AS 组血清 CTRP3 水平较非 AS 组降低,提示 CTRP3 可能作为连接天然免疫与 AS 的一种新生物,在糖异生及炎症反应中充当调节因子,延缓大动脉病变的发生。本实验指出 CTRP3 与 WC, DBP,FBG,TG 和 TC 呈负相关,提示 CTRP3 可能作为一种保护性代谢因子,用以评价人体代谢状态及代谢失衡程度。此外 WC,DBP,FBG 是 CTRP3 的独立危险因素,提示 T2DM 患者若严格控制腰围,减少腹型肥胖,以及控制舒张压及空腹血糖可能会使血清中 CTRP3 水平升高,从而更好

地发挥其对动脉血管的保护作用。

Ma 等^[20]研究发现腺病毒为中介的基因转移可扩增肥胖小鼠血液循环中的 CTRP9,在不影响体重及食物摄取量的情况下,大约可上升 40%,在此基础上可检测到小鼠体内血糖及胰岛素水平显著降低,其可能直接通过增加肌肉的葡萄糖摄取,从而起到降低血糖的作用^[21]。本研究发现,T2DM 组较正常对照组血清 CTRP9 降低,因此 CTRP9 在糖尿病患者体内减少,可能导致糖尿病持续高血糖状态。本研究亦发现 T2DM 并发 AS 患者体内 CTRP9 进一步降低,提示 CTRP9 在 T2DM 患者大血管病变中可能具有一定的抗 AS 作用。相关研究提出 CTRP9 大血管保护作用可能是通过减弱平滑肌细胞(VSMCs)的增生性和迁移性质,从而减少血管平滑肌细胞增殖和新生内膜的形成,进而减弱 AS 的发生发展^[22],此外 CTRP9 还可促进血管舒张,它通过 AdipoR1/AMPK/eNOS/NO 介导信号通路发挥血管保护的效果^[23],因此,血清中 CTRP9 水平降低,与 T2DM 患者 AS 病变的发展密切相关,其可能主要干预大血管平滑

肌细胞及血管功能而起到血管保护作用。

此外,CTRP9 是一种年龄相关性因子,在动物研究中发现,幼年小鼠体内 CTRP9 分泌水平高于年长小鼠^[24],本研究表明老龄患者体内 CTRP9 水平较中青年患者低,提示可能随着年龄的增长,体内 CTRP9 水平下降,其对于大血管的保护作用降低,从而老年 T2DM 患者更易罹患大血管病变,因此提示老年 T2DM 患者应定期检测糖尿病血管病变相关指标,对于高危人群积极筛查,积极干预相关危险因素,预防大血管病变的发生、发展。

综上所述,我们发现血清 CTRP3 及 CTRP9 与糖尿病 AS 并发症具有一定的相关性,可能成为预测糖尿病患者大血管并发症的指标。本研究还明确了两者表达的相关危险因素,提示积极干预相关危险因素,进而调节 CTRP3 及 CTRP9 的合成,可能在糖尿病大血管病变的发生、发展过程中起到积极的预防作用。

参考文献:

- [1] Yuan Y, Gao E, Wang Y, et al. CTRPs, a novel therapeutic target against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2010, 122 (21 Supplement): A14133.
- [2] Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 369(2): 145-154.
- [3] Barzilay JI, Mukamal KJ, Kizer JR. Atherosclerotic cardiovascular disease in older adults with diabetes mellitus[J]. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2015, 31 (1): 29-39.
- [4] Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2570-2581.
- [5] 沈亚梅, 邹荣莉, 邱英武, 等. 糖尿病前期患者血管内皮舒张功能与血脂关系的超声研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23(3): 78-80.
Shen YM, Zou RL, Qiu YW, et al. Evaluation of correlations between endothelial dilation function and blood lipid in patients on the stage before diabetes via ultrasonography[J]. *J Mod Lab Med*, 2008, 23(3): 78-80.
- [6] Bornfeldt KE. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2014, 34(4): 705-714.
- [7] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(28): 10302-10307.
- [8] Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, et al. Brain adipocytokine action and metabolic regulation[J]. *Diabetes*, 2006, 55(Suppl 2): S145-S154.
- [9] Huang Z, Cui T, Liu J, et al. Characterization of the expression of CTRP9, a paralog of adiponectin[J]. *Tsinghua Science & Technology*, 2008, 13(4): 492-499.
- [10] Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3(CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (51): 39691-39701.
- [11] 张小平, 崔曦沁. 2 型糖尿病患者血 Fbg, HCRP 及脂类水平的测定与意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2006, 21(4): 79-80.
Zhang XP, Cui XQ. Type 2 diabetes patients with blood Fbg, HCRP and lipid levels[J]. *J Mod Lab Med*, 2006, 21(4): 79-80.
- [12] Maeda T, Wakisaka S. CTRP3/cartducin is induced by transforming growth factor- β 1 and promotes vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Cell Biology International*, 2010, 34(3): 261-266.
- [13] 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 letters*, 2005, 579(25): 5565-5570.
- [14] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [15] 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.
- [16] 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.
Wang JY, Zhou Y, Feng H, et al. Study vascular calcification mechanism adipokines CTRP3 promoted[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2012, 11 (1): 2033.
- [17] Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, et al. Cartducin stimulates mesenchymal chondrogenic cell proliferation through both extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathways[J]. *FEBS J*, 2006, 273(10): 2257-2263.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Ma K, Cabrero A, Saha PK, et al. Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(38): 34658-34661.
- [21] Peterson M, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3(CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (51): 39691-39701.
- [22] Uemura Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Adipose-de-

- rived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation [J]. The FASEB Journal, 2013, 27(1): 25-33.
- [23] 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]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2011, 31(11): 2616-2623.
- [24] 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]. The FASEB Journal, 2009, 23(1): 241-258.

收稿日期: 2015-08-25

修回日期: 2015-10-16