

CTRP9 与 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化的研究进展*

马雅楠¹ 金晓雪¹ 刘德敏¹ 谷国强¹

[摘要] 冠心病是 2 型糖尿病的主要并发症,也是 2 型糖尿病患者死亡的重要原因,延缓 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的进展成为提高人类生活质量的紧迫问题。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9)作为心血管保护因子,在延缓 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化的进展中发挥什么作用,是目前学术界研究的热点。本综述总结了 CTRP9 在 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化中作用的最新进展,重点介绍其在 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化中的作用机制,为预防及治疗糖尿病相关动脉粥样硬化提供新的思路及解决方法。

[关键词] CTRP9;2 型糖尿病;动脉粥样硬化

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.015

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research progress of CTRP9 and type 2 diabetes mellitus associated with atherosclerosis

MA Ya'nan JIN Xiaoxue LIU Demin GU Guoqiang

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author:GU Guoqiang, E-mail:guguoqiang72@163.com

Summary Coronary atherosclerotic heart disease is not only a major complication of type 2 diabetes mellitus but also an important cause of death in patients with this condition. Delaying the progress of atherosclerosis in pa-

*基金项目:河北省自然科学基金精准医学联合基金重点项目(No:H2020206409);河北省自然科学基金资助项目(No:H2021206220)

¹河北医科大学第二医院心内一科(石家庄,050000)

通信作者:谷国强,E-mail:guguoqiang72@163.com

引用本文:马雅楠,金晓雪,刘德敏,等.CTRP9 与 2 型糖尿病相关动脉粥样硬化的研究进展[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):833-837. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.015.

- [18] Ratushnyy A, Lobanova M, Buravkova LB. Expansion of adipose tissue-derived stromal cells at "physiologic" hypoxia attenuates replicative senescence[J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(4):232-243.
- [19] Schüler R, Seebeck N, Osterhoff MA, et al. VEGF and GLUT1 are highly heritable, inversely correlated and affected by dietary fat intake; Consequences for cognitive function in humans[J]. Mol Metab, 2018, 11:129-136.
- [20] Mantella LE, Colledanchise KN, Héту MF, et al. Carotid intraplaque neovascularization predicts coronary artery disease and cardiovascular events[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(11):1239-1247.
- [21] Zeng ZL, Yuan Q, Zu X, et al. Insights Into the Role of Mitochondria in Vascular Calcification[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:879752.
- [22] Kwiecinski J, Tzolos E, Adamson PD, et al. Coronary 18F-Sodium Fluoride Uptake Predicts Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(24):3061-3074.
- [23] Shi X, Gao J, Lv Q, et al. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? [J]. Front Physiol, 2020, 11:56.
- [24] Xiao X, Liu YZ, Cheng ZB, et al. Adipokines in vascular calcification[J]. Clin Chim Acta, 2021, 516:15-26.
- [25] Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11).
- [26] Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects; results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Circulation, 2007, 115(21):2722-2730.
- [27] Fujiyoshi A, Sekikawa A, Shin C, et al. A cross-sectional association of obesity with coronary calcium among Japanese, Koreans, Japanese Americans, and U. S. whites[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(9):921-927.

(收稿日期:2022-05-01)

tients with type 2 diabetes mellitus has become an urgent issue to improve human life quality. Accumulated evidence suggests that C1q tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9) could play a role in preventing the progression of type 2 diabetes-related atherosclerosis. In this review, we summarize the latest progress in the role of CTRP9 in type 2 diabetes-related atherosclerosis, focusing on its mechanism in type 2 diabetes-related atherosclerosis to provide new ideas and solutions for the prevention and treatment of diabetes-related atherosclerosis.

Key words CTRP9; type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种最常见的、以糖代谢紊乱为特点且严重危害人类健康的疾病。动脉粥样硬化性疾病是 T2DM 患者最常见的血管并发症之一。动脉粥样硬化病变在 T2DM 患者中的发病率为非糖尿病患者的 4 倍,且该疾病发病时间早,进展快,可同时累及多个动脉区,临床预后差,是 T2DM 致死、致残的重要原因^[1]。动脉粥样硬化的形成是一个慢性过程,涉及复杂的信号网络和各种效应分子^[2]。目前多种降糖方案联合他汀类药物治疗取得了相当大的改善,但仍残留风险。因此,从分子生物学角度探索动脉粥样硬化形成的作用机制,对于开发新的心血管疾病治疗策略至关重要。

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(C1q/TNF-related protein 9, CTRP9) 是一种新发现的脂肪因子,是脂联素最接近的类似物。蛋白水解后,其可以释放出作为主要循环异构体的球状结构域(globular CTRP9, gCTRP9)^[3]。CTRP9 通过激活多种信号通路,调节糖脂代谢、血管舒张和细胞分化,从而对心血管系统产生多种有益作用,例如延缓动脉粥样硬化的发生、减轻心肌缺血再灌注损伤、抑制急性心肌梗死后不良心脏重构、改善肺动脉高压等^[4-5]。近年来,相关研究显示,T2DM 患者体内循环 CTRP9 水平明显降低^[6]。并且越来越多的研究表明,在 T2DM 环境下 CTRP9 可以通过多种机制发挥延缓 AS 的作用,包括缓解内皮功能障碍、抑制血管炎症、调节脂质代谢以及抑制血管平滑肌细胞的分化、增殖和迁移。因此 CTRP9 有望成为预防和治疗动脉粥样硬化相关疾病的新靶点^[7]。本文就 CTRP9 在 T2DM 相关动脉粥样硬化中的作用进行综述,为今后的研究和治疗干预提供理论依据。

1 CTRP9 对 T2DM 相关动脉粥样硬化的保护机制

1.1 改善内皮功能障碍

内皮是位于血管腔内表面的单层内皮细胞,在维持血管张力、血液流动性和通透性以及防止血栓形成方面起着重要作用^[8]。T2DM 伴发的高血糖、血管张力失调、内皮衰老、氧化应激等因素均可导致内皮功能障碍,这也是 T2DM 心血管并发症发病机制的关键和起因,也是动脉粥样硬化发展的重要驱动因素^[9]。并且已有研究表明,CTRP 家族成员可以改善内皮功能障碍。因此,深入了解 CTRP9 改善 T2DM 相关内皮功能障碍对防治糖

尿病血管并发症具有重要意义。

1.1.1 抑制血管收缩 T2DM 患者可以通过体内的高糖环境、活性氧(ROS)等途径,引起血管活性分子如内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)活性减弱和一氧化氮(NO)输出减少,以及血管收缩物质如内皮素(ET)的释放增加^[10]。NO 的产生减少和 ET-1 的合成增加严重损害血管舒张功能,这是内皮功能障碍的标志,也是动脉粥样硬化形成之前的一个重要特征^[2]。Zheng 等^[11]通过小鼠主动脉血管环评估了 CTRP9 的血管活性,显示 CTRP9 是一种内皮依赖性和 NO 介导的新型血管舒张剂,CTRP9 可以通过激活 AdipoR1/AMPK/Akt/eNOS 信号通路促进 NO 的释放,其效果大约是脂联素的 3 倍。并且在氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)存在的情况下,重组 CTRP9 蛋白预处理也能增加人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 eNOS 依赖性 NO 的合成^[12]。另外,CTRP9 过表达还可以激活 PI3K/Akt 通路,以阻止人肺动脉内皮细胞分泌 ET-1^[13]。以上研究均表明 CTRP9 可以通过影响 NO 和 ET-1 的产生来延缓 T2DM 患者动脉粥样硬化的形成。

1.1.2 抑制氧化应激 在高糖环境下,CTRP9 可以显著增加人主动脉内皮细胞(human aortic ECs, HAECs)中 ROS 的生成,降低 MnSOD 和 IDH2 (抗氧化防御)mRNA 水平和酶活性,进而损伤线粒体的生物发生功能,促进氧化应激反应的发生。并且越来越多的证据表明,氧化应激是内皮功能障碍和动脉粥样硬化的诱因之一^[14]。Cheng 等^[15]的研究表明,CTRP9 通过激活 AdipoR1-SIRT1-PGC-1 α 信号通路降低 ROS 的产生、提高内源抗氧化酶的活性并诱导线粒体生物发生,从而降低高糖诱导的内皮细胞氧化损伤。以上研究均结果表明,CTRP9 作为一种抗氧化脂肪因子可以发挥抗动脉粥样硬化作用。

1.1.3 抑制内皮衰老 在 T2DM 环境下,高血糖、游离脂肪酸(FFAs)可以通过炎症反应、氧化应激等机制,促进内皮细胞衰老,导致内皮功能障碍,加速动脉粥样硬化的发生。KLF4 是一种含锌指的转录因子,在血管健康和衰老中起着至关重要的作用。研究表明,KLF4 通过上调 p21 引起细胞生长停滞^[16]。此外,端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)是 KLF4 的主要靶点之一,KLF4 可以负向调节 TERT 以影响端粒长

度,进而诱导细胞衰老^[17]。因此,KLF4 上调在高血糖诱导的内皮衰老中起着重要作用。高血糖可以显著上调 KLF4 蛋白及其下游靶点 p21 的表达,降低 TERT 的表达,从而促进 HUVEC 衰老。CTRP9 通过促进 AMP 激活激酶(AMPK)磷酸化,减弱高血糖诱导的 KLF4 和 p21 的表达,上调 TERT 的表达,从而延缓高血糖诱导的内皮细胞衰老^[18]。另有研究表明,CTRP9 还可以通过 AMPK α /KLF4 信号通路恢复自噬和自噬通量,抑制 FFAs、高血糖诱导的内皮衰老,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[19]。

1.2 抑制血管炎症

相关研究显示,T2DM 引起的长期高糖状态可以促进 ox-LDL 的产生^[20]。oxLDL 是诱导巨噬细胞炎症的主要促炎因子,可以通过刺激核因子- κ B(NF- κ B)信号通路引起巨噬细胞中促炎细胞因子、趋化因子和黏附因子的释放增加。其中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)不仅可以诱导单核细胞与 HAECs 的黏附,还可以诱导平滑肌细胞凋亡,从而加速斑块破裂^[21];单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可以诱导单核细胞的募集并加速动脉粥样硬化的发展^[22]。另有研究显示,CTRP9 可以通过 AdipoR1/AMPK/NF- κ B 信号通路抑制 NF- κ B 活化,从而抑制血管内皮细胞中黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)、趋化因子(TNF- α)和促炎细胞因子(MCP-1)的表达,起到减轻血管炎症、延缓动脉粥样硬化进展的作用^[23]。

不仅如此,T2DM 患者体内的高糖状态还会引起 ROS 产生增加,从而促进巨噬细胞和内皮细胞中 NLRP3 炎性小体的激活,并引起 IL-1 β 的分泌增加,进而引起巨噬细胞和内皮细胞中慢性炎症反应的发生,最终加剧动脉粥样硬化的发展^[24]。Zhang 等^[25]的研究表明,CTRP9 可以通过 AMPK-NLRP3 炎症小体信号通路下调巨噬细胞中 NLRP3 蛋白的表达和 NLRP3 炎性小体的活性,减轻动脉粥样硬化。因此,增加 T2DM 患者血浆中 CTRP9 表达水平,可以抑制慢性炎症的发生,延缓动脉粥样硬化的进展。

1.3 调节脂质代谢

T2DM 相关动脉粥样硬化的病因是多因素参与的,其中,泡沫细胞形成加速脂质核心扩大并导致斑块不稳定,引起活动性血管事件(如卒中、急性心肌梗死和冠心病猝死)发生的主要原因。在 T2DM 条件下,大量蓄积的晚期糖基化终产物可以引起胆固醇酯在巨噬细胞中大量沉积,加剧泡沫细胞的形成^[26]。近年来研究发现,CTRP9 通过增强 AMPK/mTOR 信号通路诱导自噬,促进胆固醇外流,增加胆固醇转运受体的表达水平,加速胆固醇从泡沫细胞排出,从而阻止巨噬细胞形成泡沫细

胞,抑制早期动脉粥样硬化的形成^[27]。另有研究表明,CTRP9 通过 AdipoR1 介导的 AMPK 活化,抑制 Wnt/ β -catenin 信号转导,进而增强泡沫细胞中 PPAR γ 的表达,PPAR γ 通过靶向肝 X 受体(LxR α)来促进 ABCA1 和 Abcg1 的表达,并刺激 ABCA1 介导的胆固醇从泡沫细胞流出,从而抑制泡沫细胞脂质堆积和细胞凋亡,起到稳定斑块的作用^[28-30]。

1.4 抑制 VSMCs 分化、增殖和迁移

1.4.1 抑制 VSMCs 分化为巨噬细胞样细胞

巨噬细胞一直被认为是动脉粥样硬化的重要组成部分。动脉内膜中的巨噬细胞大多来源于循环中的单核细胞。然而,血管平滑肌细胞(VSMCs)在胆固醇负荷后也可以转变为巨噬细胞样细胞,这种变化可能在动脉粥样硬化中起重要作用^[31]。甚至,有研究数据显示,在晚期的人类动脉粥样硬化斑块中,大约 40% 的巨噬细胞实际上来自 VSMCs^[32]。VSMCs 向巨噬细胞样细胞的转变不仅损害血管收缩功能,而且促进细胞的增殖、迁移以及促炎递质的分泌,从而促进小鼠动脉粥样硬化的发展。因此,VSMC 表型转换异常被认为是动脉粥样硬化形成的重要因素。在胆固醇负荷的 VSMC 中加入 CTRP9 可以降低巨噬细胞标志物 CD68 的水平,增加 VSMC 去分化标志物(如平滑肌肌动蛋白)的水平,这表明 CTRP9 至少在体外模型中是 VSMC 转分化为巨噬细胞样细胞的一种新的调节蛋白^[13]。

1.4.2 抑制 VSMC 增殖和迁移

VSMC 是纤维帽的重要组成部分,是决定动脉粥样硬化斑块稳定性的主要因素。在 T2DM 环境下,高血糖、晚期糖基化终末产物、ox-LDL、血管紧张素 II 促进 VSMC 的增殖、迁移和表型转换,在动脉粥样硬化发病机制中发挥重要作用。研究发现,CTRP9 除参与 VSMC 表型转换外,还参与 VSMC 增殖和迁移的调控。在缺氧处理的人肺动脉平滑肌细胞(HPASMCs)中,给予重组 CTRP9 蛋白可以通过抑制 TGF- β 1/ERK1/2 信号通路,显著降低 VSMCs 增殖和迁移的能力^[33]。另有研究显示,CTRP9 通过激活环磷酸腺苷(CAMP)/蛋白激酶 A(PKA)通路,抑制 PDGF-BB 诱导的 ERK1/2 磷酸化,从而减少人 VSMCs 对血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB)反应的迁移细胞数量^[34]。

1.5 改善胰岛素抵抗

内皮细胞不仅可以在血液界面内化胰岛素将其输送到靶组织,同时也是胰岛素的靶组织^[35]。生理浓度下的胰岛素不仅可以通过 PI-3K 途径促进 NO 的生成,导致血管舒张;还可以抑制内皮细胞凋亡,保持血管内皮的连续性^[36]。因此,胰岛素在维持血管内皮的结构和功能方面起一定作用。

然而,在 T2DM 条件下,糖毒性、脂毒性或炎症均可以促进胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生,在 IR 条件下,胰岛素抑制脂肪分解的活性降低,血浆 FFAs 增多,从而抑制内皮细胞 PI-3K 的活性,使 eNOS 基因表达水平下降^[36]。并且,体内过多的脂肪酸还可以启动凋亡基因表达,使培养的 HUVECs 凋亡,破坏内皮的完整性^[36]。不仅如此,IR 还可以引起脂肪组织分泌的 TNF- α 增多,促进炎症反应的发生,从而发生血管内皮功能障碍^[37]。临床研究证实,CTRP9 可以通过激活 AMPK、Akt 等信号通路提高外周组织对胰岛素的敏感性,进而增加线粒体生物合成和脂质氧化,从而改善 IR 和糖尿病相关的代谢异常^[38]。另有研究显示,T2DM 患者的 CTRP9 与 TNF- α 浓度呈负相关,因此增加 CTRP9 的表达,可以抑制炎症因子的产生^[39]。因此,CTRP9 可以改善 IR 引起的内皮功能障碍。

2 结论与展望

CTRP9 参与 T2DM 性动脉粥样硬化的多种病理生理过程,尽管绝大多数研究都显示了有益的效果,但已有反面结果^[40]。因此,CTRP9 在动脉粥样硬化中的确切作用仍有待确定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shi L, Du X, Guo P, et al. Ascorbic acid supplementation in type 2 diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(45):e23125.
- [2] Yu XH, He LH, Gao JH, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A in atherosclerosis: Molecular marker, mechanistic insight, and therapeutic target [J]. *Atherosclerosis*, 2018,278:250-258.
- [3] Zuo A, Zhao X, Li T, et al. CTRP9 knockout exaggerates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy through inhibiting the LKB1/AMPK pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020,24(4):2635-2647.
- [4] 赵勤勤,侯静波. CTRP9 与急性冠脉综合征关系的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(2):119-122.
- [5] Jin Q, Su H, Yang R, et al. C1q/TNF-related protein-9 ameliorates hypoxia-induced pulmonary hypertension by regulating secretion of endothelin-1 and nitric oxide mediated by AMPK in rats[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):11372.
- [6] Yan Z, Cao X, Wang C, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves microvascular endothelial function in diabetes through the AMPK/eNOS/NO \cdot signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022,195:114745.
- [7] Yang Y, Li Y, Ma Z, et al. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection [J]. *Prog Lipid Res*, 2016, 64: 170-177.
- [8] Khaddaj Mallat R, Mathew John C, Kendrick DJ, et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017,54(7-8):458-470.
- [9] Barthelmes J, Nägele MP, Ludovici V, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences [J]. *EPMA J*, 2017,8(2):99-109.
- [10] Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019,8(3).
- [11] 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.
- [12] Sun H, Zhu X, Zhou Y, et al. C1q/TNF-Related Protein-9 Ameliorates Ox-LDL-Induced Endothelial Dysfunction via PGC-1 α /AMPK-Mediated Antioxidant Enzyme Induction [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6).
- [13] 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.
- [14] Tonhajzerova I, Sekaninova N, Bona Olexova L, et al. Novel Insight into Neuroimmune Regulatory Mechanisms and Biomarkers Linking Major Depression and Vascular Diseases; The Dilemma Continues [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(7).
- [15] Cheng L, Li B, Chen X, et al. CTRP9 induces mitochondrial biogenesis and protects high glucose-induced endothelial oxidative damage via AdipoR1-SIRT1-PGC-1 α activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016,477(4):685-691.
- [16] Chew YC, Adhikary G, Wilson GM, et al. Protein kinase C (PKC) delta suppresses keratinocyte proliferation by increasing p21(Cip1) level by a KLF4 transcription factor-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(33):28772-28782.
- [17] Torrance JB, Goldband S. Mathematical Connection between Short Telomere Induced Senescence Calculation and Mortality Rate Data [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21).
- [18] Wang G, Han B, Zhang R, et al. Corrigendum: C1q/TNF-Related Protein 9 Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting Hyperglycemia-Induced Endothelial Cell Senescence Through the AMPK α /KLF4 Signaling Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:812384.

- [19] Lee J, Yoo JH, Kim HS, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates palmitic acid-induced endothelial cell senescence via increasing autophagy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021,521:111114.
- [20] 马雅楠,刘德敏,谷国强. 2型糖尿病与血管衰老研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9):791-795.
- [21] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. C1q/TNF-related protein-9 inhibits cytokine-induced vascular inflammation and leukocyte adhesiveness via AMP-activated protein kinase activation in endothelial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016,419:235-243.
- [22] 张如卉,李志樑,付强,等. 冠心病患者血浆中单核细胞趋化蛋白-1的意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(5):367-370.
- [23] 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.
- [24] Hoseini Z, Sepahvand F, Rashidi B, et al. NLRP3 inflammasome: Its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(3):2116-2132.
- [25] Zhang H, Gong X, Ni S, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates atherosclerosis through AMPK-NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,77:105934.
- [26] Yashima H, Terasaki M, Sotokawauchi A, et al. AGE-RAGE Axis Stimulates Oxidized LDL Uptake into Macrophages through Cyclin-Dependent Kinase 5-CD36 Pathway via Oxidative Stress Generation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(23).
- [27] Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism[J]. *Diabetologia*, 2016,59(6):1098-1103.
- [28] Park SY, Kim D, Kee SH. Metformin-activated AMPK regulates β -catenin to reduce cell proliferation in colon carcinoma RKO cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3):2695-2702.
- [29] Zhang L, Liu Q, Zhang H, et al. C1q/TNF-Related Protein 9 Inhibits THP-1 Macrophage Foam Cell Formation by Enhancing Autophagy[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018,72(4):167-175.
- [30] Lei S, Chen J, Song C, et al. CTRP9 alleviates foam cells apoptosis by enhancing cholesterol efflux[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021,522:111138.
- [31] Li Y, Guo X, Xue G, et al. RNA Splicing of the *Abi1* Gene by *MBNL1* contributes to macrophage-like phenotype modulation of vascular smooth muscle cell during atherogenesis[J]. *Cell Prolif*, 2021,54(5):e13023.
- [32] Feil S, Fehrenbacher B, Lukowski R, et al. Trans-differentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2014,115(7):662-667.
- [33] Li YX, Run L, Shi T, et al. CTRP9 regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and migration via TGF- β 1/ERK1/2 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,490(4):1319-1325.
- [34] 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.
- [35] Kearney MT, Duncan ER, Kahn M, et al. Insulin resistance and endothelial cell dysfunction: studies in mammalian models[J]. *Exp Physiol*, 2008,93(1):158-163.
- [36] Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes[J]. *Biomedicines*, 2020,8(7).
- [37] Alipourfard I, Bakhtiyari S, Gheysarzadeh A, et al. The Key Role of Akt Protein Kinase in Metabolic-Inflammatory Pathways Cross-Talk: TNF- α Down-Regulation and Improving of Insulin Resistance in HepG2 Cell Line[J]. *Curr Mol Med*, 2021,21(3):257-264.
- [38] Saleh J, Al-Maqbali M, Abdel-Hadi D. Role of Complement and Complement-Related Adipokines in Regulation of Energy Metabolism and Fat Storage[J]. *Compr Physiol*, 2019,9(4):1411-1429.
- [39] 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.
- [40] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. Association of serum C1q/TNF-related protein-9 concentration with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(12):E2477-2484.

(收稿日期:2022-02-08)