

本文引用: 毛少斌, 梁斌. CTRP9 在心肌梗死后心肌重构中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 167-170.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0167-04

· 文献综述 ·

CTRP9 在心肌梗死后心肌重构中的作用研究进展

毛少斌¹, 梁斌²

(山西医科大学 1. 研究生院, 2. 第二医院心血管内科, 山西省太原市 030000)

[关键词] CTRP9; 心肌梗死; 心肌重构

[摘要] 心肌梗死后的心肌重构是一个复杂的病理过程, 严重影响患者预后。CTRP9 是近年来新发现的脂肪因子, 大量研究表明 CTRP9 可抑制心肌梗死后心肌重构, 本文就 CTRP9 对心肌梗死后心肌重构的相关研究作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study advances on the role of CTRP9 in myocardial remodeling after myocardial

MAO Shaobin¹, LIANG Bin²

(1. Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[KEY WORDS] CTRP9; myocardial infarction; myocardial remodeling

[ABSTRACT] Myocardial remodeling after myocardial infarction is a complex pathological process, which seriously affects the prognosis of patients. CTRP9 is a newly discovered adipokine in recent years. A large number of studies have shown that CTRP9 can inhibit myocardial remodeling after myocardial infarction. This article reviews the related research of CTRP9 on myocardial remodeling after myocardial infarction.

尽管近年来药物及介入治疗已有提高, 但目前仍没有有效治疗缺血再灌注损伤的药物, 这导致心肌梗死(myocardial infarction, MI)后心力衰竭(heart failure, HF)的发生率仍然很高^[1]。研究发现 MI 后的心肌重构与 HF 的发生及预后密切相关^[2-3], 抑制 MI 后心肌重构可为治疗再灌注损伤提供新靶点。C1q/肿瘤坏死相关蛋白 9(C1q/TNF-related protein 9, CTRP9)是近年新发现的脂肪因子, 与脂联素有着相似的结构及功能, 研究发现 CTRP9 在抑制 MI 后的心肌重构中发挥着重要作用。

1 CTRP9 的结构和受体

Wong 等^[4]最初发现 CTRP9 主要在脂肪组织及心脏组织中有表达, 与脂联素具有相似的结构, 由 4 个不同的结构域组成: 信号肽(残基 1-19)、短 N 端

可变区(残基 20-28)、具有 56 个 Gly-XY 重复序列(残基)的胶原蛋白域(残基 29-196)以及与免疫补体蛋白 C1q(残基 197-333)同源的 C 端球形结构域, 其中球形结构域具有高度的保守性。CTRP9 的球形结构域与脂联素有着高达 51% 的氨基酸同源性, 这可能就是 CTRP9 与脂联素功能相似的最主要原因。Appari 等^[5]在探究 CTRP9 在心脏组织中的起源时, 发现 CTRP9 mRNA 在心脏组织中的丰度是脂肪组织中的 2~3 倍, 主要来源于心肌毛细血管内皮细胞, 通过旁分泌的方式作用于心脏组织, 因此 CTRP9 也被认为是一种心脏因子。目前已知 CTRP9 可与脂联素受体 1^[6-9](adiponectin receptor 1, AdipoR1)及 N-钙黏着蛋白^[10]结合进一步激活复杂的下游信号通路发挥作用。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是 CTRP9 最主要的下游信号分子^[11]。有报

[收稿日期] 2020-03-25

[修回日期] 2021-10-30

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970391); 山西省优秀青年基金项目(201901D211504)

[作者简介] 毛少斌, 硕士研究生, 研究方向为冠心病与心律失常, E-mail 为 13834104270@163.com。通信作者梁斌, 博士, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病与心律失常, E-mail 为 tyliangbin@163.com。

道称,CTRP9 通过 AdipoR1/AMPK 信号通路抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应,并保护心肌细胞免受炎症所致病理性损害^[7]。CTRP9 可通过 AdipoR1/AMPK/eNOS/NO 信号通路扩张血管^[6]。抑制 AMPK 的活性激活,会减弱 CTRP9 对 MI 诱导心肌细胞凋亡的抑制。腺病毒介导的 CTRP9 过表达可激活 AMPK 及自噬,抑制高脂饮食介导的内质网应激,从而减轻肝脏脂肪变性^[12]。

2 CTRP9 抑制 MI 后炎症反应

大量的临床前及临床数据的研究表明,MI 与炎症反应的激活有着密切联系^[13],急性 MI 后炎症反应可以通过多种信号通路引起左心室的不良重构^[14]。然而 MI 后非选择性的抑制炎症可能会对 MI 后的心肌重构形成不利影响^[15],因此靶向抗炎是必要的。CTRP9 同脂联素一样可通过多种信号通路发挥其抗炎作用^[16-18]。Kambara 等^[19]首先发现在结扎 C57BL/6J 小鼠冠状动脉左前降支(left anterior descending, LAD)60 min 后再灌注 24 h,血浆中 CTRP9 表达较假手术组降低了(51±8)%,补充外源性 CTRP9 可显著降低 I/R 小鼠梗死面积及危险区域,而这一过程是通过激活 AMPK 来实现的。为进一步研究内源性 CTRP9 的作用,Kambara 等^[7]在 I/R 模型中发现 CTRP9 基因敲除型小鼠与野生型小鼠相比心功能更差,并且在 CTRP 基因敲除型小鼠中促炎细胞因子 TNF- α 及 IL-6 的表达也显著增加,而这些都可通过补充外源性 CTRP9 得以改善。MI 后心肌损伤和修复都需要巨噬细胞的参与,在心肌梗死早期,外周和心肌中的巨噬细胞迁移到梗死周边和梗死区,分化为 M1 型巨噬细胞。炎症的缓解期,心肌中占优势的巨噬细胞转化为 M2 型巨噬细胞,加快心脏修复,抑制心室重构^[20]。CTRP9 可以促进 M1 至 M2 型巨噬细胞的转变,减轻 MI 后心脏功能的损伤,这主要依赖于 CTRP9 激活 AMPK/NF- κ B p65 通路^[17]。与之相反,腹膜巨噬细胞经过 CTRP9 处理后,具有和 LPS 一致的促炎作用,并且通过激活 JNK 通路,促进血管平滑肌细胞凋亡,激活巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转变^[21]。

3 CTRP9 抑制 MI 后心脏纤维化

MI 期间心肌细胞缺血性死亡可诱导多阶段的修复性反应,其中受损组织被成纤维细胞及成纤维细胞产生的瘢痕所替代,即修复性纤维化,这些反

应也会导致周围未损伤心肌发生反应性纤维化^[22]。早期修复性纤维化在预防 MI 后心室壁的破裂上起着至关重要的作用,但其后的反应性纤维化却是有害的^[23-24]。另外,心肌的纤维化还会干扰正常的心电活动,导致心律失常^[25-26]。研究表明,CTRP9 抑制 Toll 样受体 4/NF- κ B 和 Smad2/3 通路,减轻 MI 后心房炎症及纤维化,减少心房颤动的发生^[27]。Sun 等^[28]发现在小鼠 MI 后给予外源性 CTRP9 可以显著降低梗死边缘区的凋亡及间质纤维化,并且降低了基质金属蛋白酶 2/9 活性及转化生长因子 β 1 的产生,而这两种因子都是 MI 后心肌纤维化的重要因素,这就表明 CTRP9 可通过降低心肌纤维化来抑制 MI 后心肌重构,进而保护心脏功能。近年来研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)与冠心病发生发展密切相关。一项临床研究显示,血浆 CTRP9 水平在冠心病合并中/重度 OSA 患者中明显减低^[29]。为进一步探究 CTRP9 在冠心病合并 OSA 中的作用,通过将不同期的 MI 小鼠暴露于慢性缺氧,结果发现慢性缺氧会加重 MI 后心肌纤维化,15 种显著下调的基因中,CTRP9 是下调最明显的基因之一。RT-PCR 及 Western blot 结果显示 MI 后慢性缺氧,导致小鼠心脏 CTRP9 的表达减少,进一步的 RT-PCR 及双荧光素酶基因报告表明这一过程是通过上调 microRNA-214-3P 实现的。同时通过介导心脏特异性 CTRP9 过表达及补充外源性 CTRP9,均可通过抑制肿瘤生长因子 TGF- β /Smad 通路及上皮间质转换的多个关键因子,减轻心脏纤维化,抑制心脏重构,改善心脏功能^[30]。

4 CTRP9 抑制 MI 后的氧化应激及细胞凋亡

氧化应激参与 I/R 后的心肌损伤以及心肌重构向 HF 转变的病理过程^[31-32],而氧化应激诱导产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度累积在这一过程中起着重要作用,包括诱导细胞凋亡及自噬^[33-34]。一些参与心血管疾病发生发展的因子如血管紧张素 II、去甲肾上腺素、肿瘤坏死因子等都可增加 ROS 水平^[35-36]。而 ROS 的主要来源是 NADPH 氧化酶,NADPH 氧化酶可通过众多信号通路来影响 MI 后的心肌纤维化及心肌重构^[35]。Kambara 等^[19]发现在小鼠急性 MI 加重了脂肪细胞中的氧化应激,导致 CTRP9 表达减少,而 NADPH 氧化酶的表达增加,进而加重 MI 后心肌细胞凋亡及心肌重构,补充外源性的 CTRP9 可以激活 AMPK 信

号通路逆转这种改变。Lin 等^[37]在小鼠急性 MI 及 H9c2 细胞氧剥夺模型中发现 CTRP9、B 淋巴细胞 6 (B-cell lymphoma-6, Bcl-6)、zeste 同源物 2 增强子 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的表达均降低, 而 microRNA-34a 的表达增加, 进一步发现 Bcl-6 通过将 EZH2 富集到 microRNA-34a 启动子区域, 进而影响 microRNA-34a 的表达和表观遗传调控, CTRP9 则是 microRNA-34a 的下游调控因子, 这项研究提示 Bcl-6 通过 EZH2/microRNA-34a/CTRP9 轴抑制心肌细胞凋亡及氧化应激。

CTRP9 通过与 N-钙黏着受体结合, 激活细胞外调节蛋白 1/2-基质金属蛋白酶 9 信号通路, 促进脂肪来源的间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cell, ADSC) 迁移, 抑制氧化应激诱导的心肌细胞凋亡, 增强 ADSC 植入心肌坏死组织^[10]。Weng 等^[38]进一步研究发现这一过程是通过下调 microRNA-34a-5p, 导致 CTRP9 表达上调实现的。Liu 等^[39]发现是 CTRP9 的 C 端球形结构域 (c-terminal globular domain isoform of CTRP9, gCTRP9) 激活关键酶发挥心脏的保护作用, 而不是全长 CTRP9, 并且利用结构预测和三维位点模型发现 gCTRP9 的 3 个片段 CTRP9-237、CTRP9-277 和 CTRP9-281, 其中 CTRP9-281 可显著上调抗氧化分子及血管生成因子的表达, 促进皮质骨源性间充质干细胞 (cortical bone-derived mesenchymal stem cell, CBSC) 增殖和迁移, 减轻氧化应激所诱导的 CBSC 凋亡。CTRP9 还可通过与钙网蛋白结合, 激活 PKA-cAMP 信号通路, 抑制 I/R 损伤所致的内质网应激, 减少心肌细胞凋亡, 从而保护心脏功能^[40]。Zuo 等^[41]研究发现 CTRP9 可通过增加自噬相关蛋白 5 的表达增加自噬小体产生, 同时保护线粒体膜电位的稳定, 抑制 ROS 的产生, 保护心肌细胞。总之, CTRP9 可以抑制氧化应激导致的心肌细胞凋亡, 抑制心肌重构, 保护心脏功能。

5 结 语

大量的研究表明 CTRP9 通过抑制炎症损伤、纤维化、氧化应激及细胞凋亡等多种途径, 抑制心肌细胞损伤及心肌重构, 从而保护心脏功能。积极改善 MI 后的心肌重构是有效降低死亡率, 改善预后的重要措施, 因此 CTRP9 可能会成为治疗 MI 后心肌重构的新靶点。

[参考文献]

[1] KELLY D J, GERSHLICK T, WITZENBICHLER B, et al. Inci-

dence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(4): 663-670.

- [2] KONSTAM M A, KRAMER D G, PATEL A R, et al. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(1): 98-108.
- [3] COHN J N, FERRARI R, SHARPE N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 569-582.
- [4] WONG G W, KRAWCZYK S A, 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.
- [5] APPARI M, BREITBART A, BRANDES F, et al. C1q-TNF-related protein-9 promotes cardiac hypertrophy and failure [J]. *Circ Res*, 2017, 120(1): 66-77.
- [6] 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.
- [7] KAMBARA T, SHIBATA R, OHASHI K, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 protects against acute myocardial injury through an adiponectin receptor I-AMPK-dependent mechanism [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(12): 2173-2185.
- [8] 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.
- [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] 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.
- [11] YU X H, ZHANG D W, ZHENG X L, et al. C1q tumor necrosis factor-related protein 9 in atherosclerosis: mechanistic insights and therapeutic potential [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 109-116.
- [12] JUNG T W, HONG H C, HWANG H J, et al. C1q/TNF-related protein 9 (CTRP9) attenuates hepatic steatosis via the autophagy-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 131-140.
- [13] FRANGOGIANNIS N G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5): 255-265.
- [14] WESTMAN P C, LIPINSKI M J, LUGER D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocar-

- dial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060.
- [15] SAXENA A, RUSSO I, FRANGOGIANNIS N G. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 152-166.
- [16] LIU K, WANG J, GAO X, et al. C1q/TNF-related protein 9 inhibits coxsackievirus B3-induced injury in cardiomyocytes through NF- κ B and TGF- β 1/Smad2/3 by modulating THBS1 [J]. *Mediators Inflamm*, 2020; 2540687.
- [17] LIU M, YIN L, LI W, et al. C1q/TNF-related protein-9 promotes macrophage polarization and improves cardiac dysfunction after myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18731-18747.
- [18] JUNG C H, LEE M J, KANG Y M, 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.
- [19] 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.
- [20] GOMBOZHAIPOVA A, ROGOVSKAYA Y, SHURUPOV V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 13.
- [21] JY C, SONG C X, LEI S Y, et al. CTRP9 induces macrophages polarization into M1 phenotype through activating JNK pathway and enhances VSMCs apoptosis in macrophages and VSMCs co-culture system[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(1): 112194.
- [22] 吴学平,李志宏,王新艳,等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 899-904.
- [23] VAN DEN BORNE S W, DIEZ J, WM B, et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(1): 30-37.
- [24] SHINDE A V, FRANGOGIANNIS N G. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70: 74-82.
- [25] ROMANOV A, MARTINEK M, PÜRERFELLNER H, et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study[J]. *Eurpace*, 2018, 20(2): 263-270.
- [26] SCHMITT J, DURAY G, GERSH B J, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1038-1045.
- [27] LIU M, LI W, WANG H, et al. CTRP9 ameliorates atrial inflammation, fibrosis, and vulnerability to atrial fibrillation in post-myocardial infarction rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(21): e013133.
- [28] SUN Y, YI W, YUAN Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-9, a novel adipocyte-derived cytokine, attenuates adverse remodeling in the ischemic mouse heart via protein kinase A activation[J]. *Circulation*, 2013, 128(11 Suppl 1): S113-S120.
- [29] LI Z, DU Y, JIA L, et al. Association of C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) level with obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2020; 7281391.
- [30] DU Y, WANG X, LI L, et al. miRNA-Mediated suppression of a cardioprotective cardiokine as a novel mechanism exacerbating post-MI remodeling by sleep breathing disorders[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 212-228.
- [31] 刘丹勇,夏正远,韩荣辉,等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [32] SHAH A K, BHULLAR S K, ELIMBAN V, et al. Oxidative stress as a mechanism for functional alterations in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 931.
- [33] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019; 5080843.
- [34] BECKER L B. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 461-470.
- [35] MURDOCH C E, ZHANG M, CAVE A C, et al. NADPH oxidase-dependent redox signalling in cardiac hypertrophy, remodelling and failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 71(2): 208-215.
- [36] MURDOCH C E, GRIEVE D J, CAVE A C, et al. NADPH oxidase and heart failure[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(2): 148-153.
- [37] LIN J M, HSU C H, CHEN J C, et al. Bcl-6 promotes the methylation of miR-34a by recruiting EZH2 and upregulating CTRP9 to protect ischemic myocardial injury[J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 386-402.
- [38] WENG C F, WU C F, KAO S H, et al. Down-regulation of miR-34a-5p potentiates protective effect of adipose-derived mesenchymal stem cells against ischemic myocardial infarction by stimulating the expression of C1q/tumor necrosis factor-related protein-9[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1445.
- [39] LIU D, GU G, GAN L, et al. Identification of a CTRP9 C-terminal polypeptide capable of enhancing bone-derived mesenchymal stem cell cardioprotection through promoting angiogenic exosome production[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101929.
- [40] 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.
- [41] ZUO A, LI J, ZHAO X, et al. Globular CTRP9 protects cardiomyocytes from palmitic acid-induced oxidative stress by enhancing autophagic flux[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 329: 109094.

(此文编辑 秦旭平)