

## 一种新的脂肪细胞因子——cartonectin

黄桥 白洁 杜洪泉

**【摘要】** Cartonectin 与脂联素结构相似,但功能却不尽相同。研究发现,cartonectin 通过抑制小鼠糖异生途径中的关键酶(葡萄糖 6 磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶),直接抑制肝糖输出;通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 信号途径来调节转录因子 Foxo1,从而间接抑制肝糖输出;还可通过抑制炎症反应、改善胰岛素信号转导来增加小鼠 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素敏感性。另外,cartonectin 还可促进新生血管形成保护心肌;促进血管平滑肌细胞增殖;促进软骨祖细胞增殖进而促进软骨形成及发育;还可增加睾酮含量。

**【关键词】** Cartonectin;肥胖;2 型糖尿病;炎症

**A novel adipokine—cartonectin** Huang Qiao\*, Bai Jie, Du Hongquan. \*Liaocheng Clinical School of Taishan Medical University, Liaocheng 252000, China

Corresponding author: Bai Jie, Email: baijiebnm@163.com

**【Abstract】** Cartonectin and adiponectin are similar in structure but different in function. Cartonectin reduces directly glucose output in rat hepatocytes by suppressing the expression of glucose-6-phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxykinase and reduces indirectly glucose output by activating the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway which has been shown to regulate transcription factors Foxo1 in the liver of mouse. Cartonectin improves insulin sensitivity of 3T3-L1 adipocytes by inhibiting inflammation and ameliorating insulin signalling transduction. On the other hand, cartonectin can protect heart by promoting angiogenesis and proliferation of vascular smooth muscle cell, promote cartilage progenitor cell proliferation and cartilage formation and development, increase testosterone levels.

**【Key words】** Cartonectin; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Inflammation

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 264-267)

脂肪组织可以分泌多种脂肪因子,如脂联素、瘦素、抵抗素等,这些脂肪因子在代谢及免疫方面扮演着重要的角色,脂联素作为补体 C1q/ 肿瘤坏死因子相关蛋白(CTRP)家族成员之一,因其抗炎、增加胰岛素敏感性等作用引起人们的广泛关注。Maeda 等<sup>[1]</sup>将经转化生长因子  $\beta_1$ (TGF $\beta_1$ )处理的小鼠胚胎成纤维细胞 C3H10T1/2(多潜能细胞)表达的 mRNAs 与未经处理的 C3H10T1/2 表达的 mRNAs 通过抑制性消减杂交技术克隆出了鼠类 cartonectin 基因。由此发现 cartonectin 与脂联素具有高度同源性,但却可以发挥许多不同的作用。Cartonectin 可能在糖尿病、肥胖、心血管疾病等发病机制中扮演重要的角色,本文对其结构、分布及作用作一综述。

### 1 Cartonectin 的表达、分布及结构特点

研究人员首先在分化的 3T3-L1 细胞系发现了

cartonectin 表达<sup>[2]</sup>。后来,在软骨、肾脏、结肠、小肠、胎盘、肺、脾、成纤维细胞、人单核细胞和树突状细胞中均发现了 cartonectin mRNA 的表达。近来研究发现,骨肉瘤、成软骨细胞瘤和骨巨细胞瘤中也存在 cartonectin mRNA 的表达<sup>[3]</sup>。

Cartonectin 以高相对分子质量形式存在于血浆中,而在循环过程中又变性降解为低相对分子质量形式<sup>[2]</sup>。该基因在人和鼠中均有表达,人 cartonectin 基因位于常染色体 5p13.2-13.1,基因代码为 C1QT-NF3<sup>[45]</sup>。Cartonectin 的开放读码框由 246 个氨基酸(N 端分泌信号肽、21 个 Gly-X-Pro 重复序列构成的胶原结构域、C 端球状结构域)组成,相对分子质量为 26 000<sup>[2]</sup>。脂联素由 244 个氨基酸组成,包含 N 端的分泌信号肽、相邻的 22 个 Gly-X-Pro 重复序列构成的胶原结构域、C 端球状结构域<sup>[6]</sup>。由此可见,cartonectin 是脂联素的同源异构物,但两者功能却略有不同<sup>[7]</sup>。Cartonectin 的 22 个氨基酸残基组成的信号肽在 22 位半胱氨酸处可断裂,因此 cartonectin 也是一种分泌蛋白<sup>[8]</sup>。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.04.014

作者单位:252000 聊城,泰山医学院聊城临床学院(黄桥);  
252000 聊城市人民医院(白洁,杜洪泉)

通信作者:白洁,Email: baijiebnm@163.com

## 2 Cartonectin 的作用

**2.1 Cartonectin 与 2 型糖尿病、肥胖** Choi 等<sup>[9]</sup>研究发现,与正常糖耐量者相比,糖尿病前期、2 型糖尿病患者血清 cartonectin 水平明显升高,且与糖尿病前期者相比,2 型糖尿病患者血清 cartonectin 水平较高,代谢综合征患者血清 cartonectin 水平较无代谢综合征者明显升高。而 Tan 等<sup>[10]</sup>发现多囊卵巢综合征患者网膜脂肪组织及血清 cartonectin 水平下降,应用二甲双胍治疗后,水平上升。Li 等<sup>[11]</sup>通过高脂饮食诱导胰岛素抵抗小鼠,然后注射小剂量链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病小鼠,这两种小鼠附睾脂肪组织中 cartonectin mRNA 及蛋白表达均较正常组降低,注射胰高血糖素样肽-1 激动剂后 cartonectin 表达均升高。对小鼠 3T3-L1 脂肪细胞的研究发现,cartonectin 可通过抑制炎症反应、改善胰岛素信号转导通路来增加 3T3-L1 细胞胰岛素敏感性<sup>[12]</sup>。另外,经过不同浓度(0, 10, 50, 250, 1 250  $\mu\text{g/L}$ )cartonectin 处理 12 h 后,小鼠 3T3-L1 脂肪细胞分泌脂联素、瘦素最佳浓度为 250  $\mu\text{g/L}$ ,而经过不同时间(0, 6, 12, 24, 48 h),同一浓度(250  $\mu\text{g/L}$ )cartonectin 处理后,最佳培养时间为 24 h。相反,在构建的胰岛素抵抗小鼠 3T3-L1 脂肪细胞中脂联素、瘦素分泌明显下降,提示胰岛素抵抗可能抑制了 cartonectin 的作用<sup>[13]</sup>。并且, Wölfling 等<sup>[14]</sup>证实 cartonectin 可促进小鼠 3T3-L1 脂肪细胞但不能促进人脂肪细胞中脂联素、抵抗素的分泌,而抵抗素与脂联素作用相反,因此推测 cartonectin 对组织胰岛素敏感性有重要的影响。研究发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中 cartonectin 水平与高瘦素水平成反比,而瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠中 cartonectin 水平升高,并且正常小鼠及 ob/ob 小鼠经腹腔注射重组 cartonectin 后血糖均明显降低,表明 cartonectin 不依赖胰岛素发挥降糖作用<sup>[7, 14]</sup>。进一步研究证实, cartonectin 通过蛋白激酶 B (Akt) 信号转导通路抑制糖异生途径的关键酶葡萄糖 6 磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶,直接抑制肝糖输出。Cartonectin 还可激活细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 信号途径来调节转录因子 Foxo1(肝脏 Akt 激活后通过 Foxo1 抑制肝糖异生),从而间接抑制肝糖输出。Yoo 等<sup>[15]</sup>以 83 例代谢综合征患者及 43 名非代谢综合征者为研究对象发现, cartonectin 与心血管危险因素(腰围、甘油三酯、总胆固醇、舒张压、血糖等)呈明显负相关,与年龄、估算的肾小球滤过率、脂联素呈正相关,与超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6 无明显相关性,与代谢综合征的危险因素数目呈负相关,而 2 型

糖尿病患者血清 cartonectin 与腰臀比、血糖、超敏 C 反应蛋白等呈正相关。对此,研究者假设,2 型糖尿病及肥胖患者普遍存在胰岛素、瘦素抵抗,为克服这种代谢应激, cartonectin 代偿性增加;其次,在不同糖耐量状态下, cartonectin 的生理功能不同, cartonectin 可降低非糖尿病者脂多糖诱导的巨噬细胞迁移抑制因子的释放,而对糖尿病患者无此影响;再者,2 型糖尿病患者先前服用的各种不同药物可能对 cartonectin 浓度造成影响;通过有氧及抗阻运动后,心血管危险因子及 cartonectin 水平明显下降<sup>[15-16]</sup>。

**2.2 Cartonectin 与心血管疾病** Yi 等<sup>[17]</sup>通过阻塞雄性小鼠左冠状动脉前降支建立心肌梗死模型后,与正常对照组相比,脂肪组织及血循环 cartonectin 水平均降低,通过腹腔内渗透泵重新泵入 cartonectin 后,心肌梗死后小鼠生存率、左室射血分数及左室内压变化速率均增加,左室舒张末期压力降低,表明 cartonectin 可恢复心肌梗死后的心功能并提高生存率;通过解剖心肌梗死模型心肌发现,与心肌梗死后未泵入 cartonectin 组相比,泵入组心脏体积明显减小,心肌缺血区心肌细胞/纤维化细胞比率明显增加,并且间质纤维化减少, TGF- $\beta_1$  的表达降低,非缺血区心肌细胞的体积增加,心脏功能改善和心肌梗死后的纤维变性减少,因此 cartonectin 在小鼠中可抵抗心肌重构。

新生血管生成是心肌梗死后心肌恢复的关键步骤,经过 cartonectin 处理的心肌梗死小鼠体内 AMP 活化蛋白激酶磷酸化无显著变化,但 Akt 激活的蛋白激酶磷酸化显著提高,缺氧诱导因子-1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)的表达增加。但将 cartonectin 直接作用于人脐静脉内皮细胞(HUVEC)并没有促进后者形成管腔样结构及一氧化氮的产生,也没有刺激 Akt、HIF-1  $\alpha$ 、VEGF 的表达,表明 cartonectin 并非直接作用于血管内皮细胞来促进血管生成;而向 HUVEC 的培养基中加入经 cartonectin 处理的心肌细胞后,明显促进了 HUVEC 成管及一氧化氮的产生,并且 Akt、HIF-1  $\alpha$ 、VEGF 呈时间及剂量依赖性增加,向 HUVEC 培养基中加入磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 抑制剂及 VEGF 受体拮抗剂 CBO-P11,血管形成明显减少,表明 cartonectin 通过心肌细胞与内皮细胞间 Akt-HIF-1  $\alpha$ -VEGF 信号途径促进新血管形成,从而保护心肌<sup>[17-18]</sup>。

经皮冠状动脉腔内血管成形术后血管再狭窄成为冠状动脉介入治疗的一大限制,血管狭窄主要是由于细胞外基质的大量合成导致新生内膜增生

及血管重构,血管平滑肌是再狭窄病变的主要成分。最近一项研究证实,补体 C1q 和 cartducin 基因在球囊损伤的小鼠颈动脉中显著增多,而同一小鼠的对侧正常颈动脉中没有变化。研究者利用 TGF- $\beta_1$  刺激小鼠体外培养的血管平滑肌细胞 p53LMAC01 后,分别于不同时刻测定 cartonection 浓度,发现 TGF- $\beta_1$  以时间依赖性方式刺激了 cartonection 的表达,并于 24 h 达高峰,同时证实了 cartonection 通过激活 ERK1/2 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 C(MAPK)途径,促进血管平滑肌细胞 p53LMAC01 的增殖<sup>[19]</sup>。

由此可见,心肌梗死后补充 cartonection 或预防心肌梗死后 cartonection 抑制可能成为一个潜在的治疗心肌梗死的途径。

**2.3 Cartonection 与软骨形成和软骨发育** Maeda 等<sup>[3]</sup>发现 cartonection 首先在小鼠胚胎生骨节中表达,并在软骨骺生长板的软骨细胞中高度表达,而生长板可根据软骨细胞分化程度分为 3 区:增殖区、肥大前区、肥大区,只于增殖区发现 cartonection 表达,骨组织、成纤维细胞样细胞、成骨细胞样细胞中没有发现 cartonection 表达。经重组 cartonection 处理后,通过检测细胞增殖标记物 5-溴脱氧尿嘧啶核苷,发现间叶软骨组细胞系 N1511 及软骨细胞系 HCS-2/8 的 DNA 合成水平呈剂量依赖性升高,且软骨祖细胞 N1511 数目增多。软骨祖细胞需通过高度有丝分裂形成软骨细胞,而 PI3K/Akt 及 MAPK(下游主要成分 ERK、c-Jun 氨基末端激酶、p38MAPK)是主要的促有丝分裂途径。用 cartonection 处理 N1511 后,发现 ERK1/2、PI3K/Akt 磷酸化增强,而对 c-Jun 氨基末端激酶、p38MAPK 的磷酸化无影响,用 U0126(ERK1/2 通路阻滞剂)、LY294002 (PI3K/Akt 信号途径阻断剂)处理后,N1511 的 DNA 合成水平明显下降,表明 cartonection 活化了 ERK1/2、PI3K/Akt 信号途径,诱导细胞 N1511 增殖<sup>[3,18]</sup>。综上, cartonection 经 ERK1/2、PI3K/Akt 信号途径刺激软骨祖细胞增殖进而促进软骨形成及发育。

研究者将 cartonection AS-ODN(抑制 cartonection)加入软骨培养基中,与正常对照组比较,AS-ODN 组软骨膜消失,消失处新的软骨形成,且 I 型胶原蛋白、细胞黏合素 C 呈网状样堆积于成纤维样细胞周围,此结果预示 cartonection 可能通过延缓软骨细胞的成熟肥大保护软骨膜功能<sup>[20]</sup>。

**2.4 Cartonection 与生殖系统疾病** Cartonection 在 TM3 雄性小鼠睾丸间质细胞中特异性表达,重组 cartonection 并没有刺激睾丸间质细胞增殖,但剂量依赖性的增加了睾酮含量,并且增加了 P450 细胞

色素氧化酶 mRNA(启动睾酮合成的关键酶)、StAR mRNA(介导睾酮合成速度)的转录及蛋白含量。伴随着睾酮的增加, TM3 间质细胞内 cAMP 及 cAMP 反应元件结合蛋白的磷酸化增强,给予蛋白激酶 A 抑制剂 H89 抑制后,阻断了睾酮生成,说明 cartonection 通过刺激 cAMP/蛋白激酶 A 途径激活类固醇基因(StAR, P450 细胞色素氧化酶)来增加睾酮含量<sup>[21]</sup>。

性激素对骨的生长必不可少,绝经后妇女因性腺功能障碍引发骨质疏松而易患骨质疏松。雄激素如睾酮,对成骨细胞、破骨细胞、软骨细胞的影响至关重要,睾酮缺乏也是男性罹患骨质疏松的主要原因之一。雄激素参与关节炎软骨组织再生的病理生理过程,结合前述 cartonection 对软骨形成、发育及关节炎的作用,推测 cartonection 可能在生殖系统和骨骼系统之间发挥调节器的作用。

综上所述, cartonection 作为一种新型的脂肪细胞因子,在糖尿病,肥胖,炎症反应及心血管疾病、软骨形成发育、生殖系统疾病等方面发挥了重要的作用,为糖尿病、心血管疾病等的发病机制和治疗提供了一个新的突破点,但 cartonection 的具体临床应用还不清楚,有待将来进一步研究和探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Maeda T, Abe M, Kurisu K, et al. Molecular cloning and characterization of a novel gene, CORS26, encoding a putative secretory protein and its possible involvement in skeletal development[J]. J Biol Chem, 2001, 276(5):3628-3634.
- [2] Schäffler A, Weigert J, Neumeier M, et al. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26-kDa protein gene product "cartonection"[J]. Obesity (Silver Spring), 2007, 15(2):303-313.
- [3] 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.
- [4] Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Role of specificity protein-1, PPARgamma, and pituitary protein transcription factor-1 in transcriptional regulation of the murine CORS-26 promoter[J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1678(2-3):150-156.
- [5] Svestak M, Sporova L, Hejduk P, et al. Collagenous repeat-containing sequence of 26 kDa protein-a newly discovered adipokine-sensu lato-A minireview[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2010, 154(3):199-202.
- [6] Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(7):861-868.
- [7] 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.



- [8] Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Genomic organization, chromosomal localization and adipocytic expression of the murine gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26 kDa protein) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1628(1):64-70.
- [9] 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.
- [10] Tan BK, Chen J, Hu J, et al. Metformin increases the novel adipokine cartonectin/CTRP3 in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12):E1891-E1900.
- [11] Li X, Jiang L, Yang M, et al. Expression of CTRP3, a novel adipokine, in rats at different pathogenic stages of type 2 diabetes mellitus and the impacts of GLP-1 receptor agonist on it [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:398518.
- [12] Li X, Jiang L, Yang M, et al. CTRP3 improves the insulin sensitivity of 3T3-L1 adipocytes by inhibiting inflammation and ameliorating insulin signalling transduction [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(4):252-258.
- [13] Li X, Jiang L, Yang M, et al. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Endocr J*, 2014, 61(12):1153-1162.
- [14] Wölfling B, Buechler C, Weigert J, et al. Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) "cartonectin" on the adipocytic secretion of adipokines [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(7):1481-1486.
- [15] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55744.
- [16] Choi HY, Park JW, Lee N, et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(10):3321-3327.
- [17] Yi W, Sun Y, Yuan Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart [J]. *Circulation*, 2012, 125(25):3159-3169.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Yokohama-Tamaki T, Maeda T, Tanaka TS, et al. Functional analysis of CTRP3/cartducin in Meckel's cartilage and developing condylar cartilage in the fetal mouse mandible [J]. *J Anat*, 2011, 218(5):517-533.
- [21] Otani M, Kogo M, Furukawa S, et al. The adiponectin paralog C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) stimulates testosterone production through the cAMP/PKA signaling pathway [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2):238-244.

(收稿日期:2015-01-21)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对参考文献著录的要求

本刊参考文献著录格式基本执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。尽量避免引用摘要作为参考文献。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人者,全部著录;超过 3 人者,可以只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前,名字在后,国外作者的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用逗号隔开,不用“和”、“and”等连词。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊使用刊名全称。每条参考文献均须著录起止页。自 2014 年起,文献题名项后用中括号增加标注文献类型标志项目和期号。

示例如下:

- [1] 卢绮萍,裘法祖,吴在德,等.不同肝缺血时限肝硬变及非肝硬变肝组织基因差异表达及其意义[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(1):50-53.
- [2] Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(4):284-287.
- [3] Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, et al. *Medical microbiology* [M]. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2002.
- [4] 褚骏仁. 昏厥与休克 // 董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠. 实用心脏病学 [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-3-20]. [http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb\\_20130112\\_5-02.htm](http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm).

本刊编辑部