

补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6的结构 与功能研究进展

夏静文^{1,2} 李汉兵¹ 毋文静² 尤忠毓^{2*} 张瑾^{2*}

(¹浙江工业大学药学院, 杭州 310014; ²嘉兴学院生物与化学工程学院, 嘉兴 314000)

摘要 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6(CTRP6)是与脂联素高度同源的脂肪因子, 广泛表达于人体多种组织中, 常以三聚体的形式发挥其生物学功能。研究表明, CTRP6在脂质代谢、肥胖症、糖尿病、炎症、肿瘤、纤维化等多种生理和病理过程中发挥重要的调控作用。此外, CTRP6在农业动物育种中也具有一定的应用前景。该文将对CTRP6的结构特征、表达调控及主要生物学功能进行全面的综述, 为CTRP6的进一步研究提供参考和借鉴。

关键词 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白6; 肥胖; 炎症; 肿瘤; 纤维化; 动物育种

Research Advances in Structure and Function of Complement C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 6

XIA Jingwen^{1,2}, LI Hanbing¹, WU Wenjing², YOU Zhongyu^{2*}, ZHANG Jin^{2*}

(¹College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

²College of Biological Chemical Sciences and Engineering, Jiaxing University, Jiaxing 314000, China)

Abstract CTRP6 (complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 6) is an adipokine with high homology to adiponectin. It is widely expressed in various tissues of the human body. CTRP6 normally exerts its biological function in the form of a homotrimer. Studies have shown that CTRP6 plays an important regulatory role in various physiological and pathological processes such as lipid metabolism, obesity, diabetes, inflammation, tumor and fibrosis. In addition, CTRP6 also has certain application prospects in agricultural animal breeding. This article will provide a comprehensive review of the structural characteristics, expression regulation and main biological functions of CTRP6, which will provide references for further research of CTRP6.

Keywords complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 6; obesity; inflammation; tumor; fibrosis; animal breeding

2004年, WONG等^[1]从脂肪组织中发现了一类与脂联素高度同源的小分子蛋白, 并将其命名为补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 6,

CTRP)家族。CTRP家族的蛋白结构与脂联素高度相似, 也具有4个结构域: 引导蛋白质分泌的N-端信号肽、包含1个或多个Cys残基的N-端可变结构域、包含不同数量的Gly-X-Y重复序列的胶原

收稿日期: 2022-10-09 接受日期: 2022-12-30

国家自然科学基金(批准号: 32172708)、浙江省自然科学基金重点项目(批准号: LZ23C170002)和浙江省农业(畜禽)新品种选育重大科技专项(批准号: 2021C02068-5)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0573-83643695, E-mail: elmer0718@163.com; zhangjin7688@163.com

Received: October 9, 2022

Accepted: December 30, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32172708), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No.LZ23C170002), and Major Scientific and Technological Projects for the Breeding of New Agricultural (Livestock and Poultry) Varieties in Zhejiang Province (Grant No.2021C02068-5)

*Corresponding authors. +86-573-83643695, E-mail: elmer0718@163.com; zhangjin7688@163.com

样结构域和1个与补体蛋白C1q同源的C-端球状结构域, 其中C-端球状结构域与该蛋白生物学功能密切相关^[2-3]。截止到目前, CTRP家族已经发现被15个成员(CTRP1~CTRP15), 它们在脊椎动物进化过程中高度保守, 鱼类、两栖类、啮齿动物和人类的直系同源CTRP具有高度相似的氨基酸序列^[3]。CTRPs在机体代谢、炎症、肿瘤生长、细胞凋亡、自身免疫和器官发生等多种生理、病理过程中发挥着重要的作用^[3-5]。

CTRP6是CTRP家族中重要成员之一。2006年, CHANG等^[6]在寻找非洲猪瘟病毒的宿主基因时发现, CTRP6是非洲猪瘟病毒在HeLa细胞中复制所必需的, 但其作用机制不明。2008年, WONG等^[7]发现CTRP6存在于小鼠的血清中, 而且其在小鼠的胎盘组织中高表达。近来研究表明, CTRP6参与了脂质

代谢、肥胖症、糖尿病、炎症、肿瘤、纤维化等多种生理和病理过程, 本文旨在总结CTRP6自发现以来的研究进展, 以期为进一步探索CTRP6的生物学功能和作用机制提供新的思路。

1 CTRP6的结构、表达与分布

1.1 CTRP6的结构特征

人、猪和小鼠来源的CTRP6编码基因相关信息见表1。其中, 人CTRP6编码基因位于染色体22q12.3, 基因全长3 089 bp, 共有9个外显子, 编码278个氨基酸, 组成4个结构域, 如图1A所示。CTRP6与脂联素的序列相似性为23.8%, 其高级结构与脂联素类似, 主要以三聚体的形式存在(图1B), 三聚体之间可通过N-端半胱氨酸残基介导的二硫键进一步组装成更高阶的寡聚复合物; 除了形成同源寡聚体外, CTRP6还

表1 不同来源CTRP6编码基因信息表
Table 1 Information of CTRP6-encoding gene from different sources

CTRP6来源 CTRP6 source	染色体位置 Chromosomal location	基因全长 Full length	外显子 Exon	氨基酸数量 Number of amino acids	氨基酸序列相似性/% Amino acid sequence similarity /%		
					人 <i>Homo sapiens</i>	猪 <i>Sus scrofa</i>	小鼠 <i>Mus musculus</i>
<i>Homo sapiens</i>	22q12.3	3 089	9	278	100.0	68.0	64.8
<i>Sus scrofa</i>	5	1 049	3	267	68.0	100.0	70.5
<i>Mus musculus</i>	15 E1	2 443	6	265	64.8	70.5	100.0

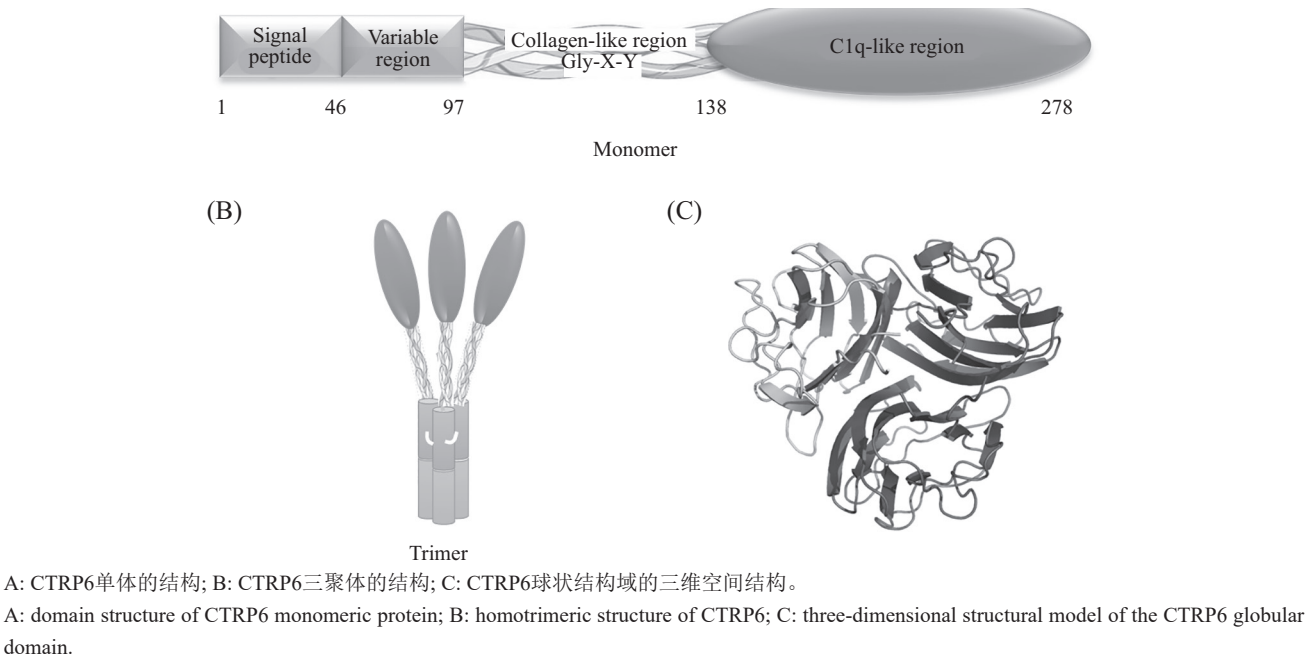


图1 CTRP6的结构示意图
Fig.1 Structural overview of CTRP6

可以与CTRP1形成异源三聚体^[7]。以脂联素球状结构域空间结构为模板(PDB ID: 6U66)^[8]对CTRP6的球状结构域进行同源建模,由图1C可见,CTRP6球状结构域的整体结构为紧密结合的三聚体,其中每个单体主要由9个 β 折叠组成。研究表明,CTRP6在翻译后存在糖基化、羟基化、磷酸化等修饰过程,这对其生物学功能的发挥具有重要的作用。WONG等^[1]通过糖基化特征序列(Asn-X-Ser/Thr)分析发现,CTRP6存在两个潜在的N-糖基化位点,同时,在CTRP6的胶原样结构域中有2个Gly-X-Lys-Gly-Glu(Asp)序列,其中的赖氨酸可被羟基化修饰。YIN等^[9]研究显示,CTRP6中的15个丝氨酸、4个苏氨酸和4个酪氨酸为磷酸化位点。

1.2 CTRP6的表达与分布

人CTRP6广泛表达于各类组织和器官,包括子宫、胎盘、肺、皮肤、肝脏、脂肪、唾液腺等^[10-11],其中,子宫中的CTRP6 mRNA水平最高^[10]。内脏脂肪和皮下脂肪中的CTRP6表达水平与身体质量指数(body mass index, BMI)呈正相关,与正常人群相比,肥胖患者脂肪组织中CTRP6的表达明显上调。肥胖患者、多囊卵巢综合征患者和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清中CTRP6水平高于健康人群,其中RA患者滑膜细胞内CTRP6的表达量升高^[12-14]。

CTRP6在小鼠中的表达与人类相类似,在胎盘、卵巢、肌肉、大脑、结肠、肺、肾等多种组织中均有表达。WONG等^[7]研究发现,在肥胖小鼠和脂联素敲除小鼠中,CTRP6的表达水平均显著增加,而罗格列酮可以下调小鼠脂肪组织中CTRP6的表达。研究还发现CTRP6的表达呈性别相关性,雌性小鼠体内CTRP6表达水平比雄性小鼠高5倍^[7]。此外,CTRP6在血清中的分子量(约25 kDa)小于全长蛋白的分子量(约38 kDa),因此,CTRP6在分泌表达的过程中可能经过了蛋白酶的加工^[7]。

2 CTRP6与人类健康

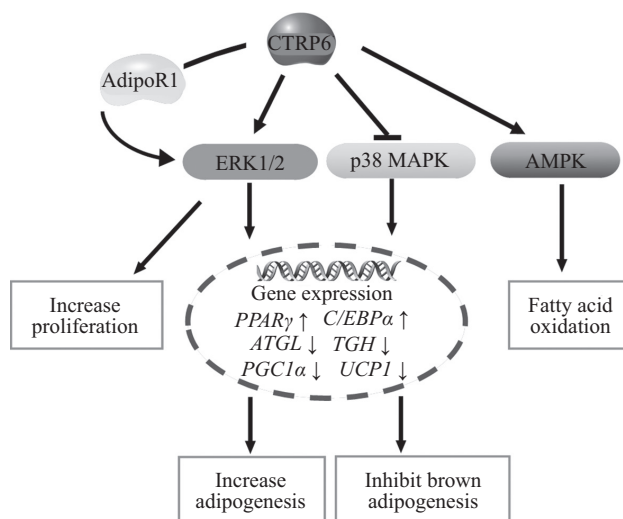
2.1 CTRP6与肥胖及代谢性相关疾病

肥胖通常是指体内脂肪积累过多造成体重过度增长,并危害健康的一种状态,它是糖尿病、心血管疾病等多种临床疾病的重大风险因素^[15]。临床数据显示,肥胖人群血清中CTRP6水平显著高于健康人群,而且血清CTRP6水平与总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、体脂百分比、甘油三酯、空腹血糖、

空腹血浆胰岛素等因素呈正相关^[13]。LEI等^[10]研究发现,CTRP6在肥胖人群内脏和皮下脂肪库中的表达显著上调,且其表达水平与BMI呈正相关。动物实验表明,在8周龄肥胖小鼠中CTRP6的表达水平显著高于同龄正常小鼠^[7],而在高脂饲养的肥胖小鼠脂肪细胞和血管基质部分细胞中,CTRP6的表达水平也显著高于正常饮食组^[10]。以上研究结果提示,CTRP6的表达上调与肥胖的发生存在较大的相关性。

脂肪细胞分化和脂质沉积与肥胖的发生密切相关。研究发现,利用RNA干扰技术敲减CTRP6可以抑制3T3-L1脂肪细胞的分化,同时,敲减CTRP6可以降低成脂标志基因(*PPAR γ* 、*C/EBP α*)的表达水平,促进脂质代谢相关酶基因(*ATGL*、*TGH*)的表达,从而减少细胞内脂质含量^[16]。CTRP6不仅对脂肪细胞具有调控作用,在肌细胞上同样具有促进成脂分化的作用。对成肌细胞C2C12的研究表明,CTRP6不仅可以通过激活AMPK通路影响成肌细胞的脂肪酸氧化过程^[17],而且可以通过AdipoR1/ERK/PPAR γ 信号通路调控成肌细胞异位成脂^[18]。动物实验研究发现,注射CTRP6-shRNA慢病毒敲减体内CTRP6表达后,小鼠在高脂饮食的条件下体重的增长明显低于对照组,分子机制研究表明,敲减CTRP6能够增加棕色脂肪标志基因(*PGC1 α* 、*UCP1*)的表达水平,激活p38 MAPK信号通路,抑制Hedgehog信号通路,进而促进小鼠棕色脂肪的形成^[19]。进一步利用CTRP6敲除小鼠模型研究发现,降低小鼠体内CTRP6的表达水平可显著抑制小鼠白色脂肪积累,促进白色脂肪“棕色化”^[20]。因此,CTRP6能够调控脂肪细胞分化及脂质代谢、促进脂质沉积、抑制棕色脂肪形成,进而促进肥胖的发生(图2)。

胰岛素抵抗是指细胞对胰岛素敏感度下降,导致葡萄糖吸收效率降低的病理现象,是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等代谢性疾病的主要病症。现代社会中人们的饮食热量高、体力劳动少,胰岛素抵抗相关的代谢性疾病发病率越来越高。因此预防或改善胰岛素抵抗对代谢性病的治疗具有现实意义。临床数据表明,胰岛素抵抗人群,包括糖耐量受损(impaired glucose tolerant, IGT)和T2DM患者中血清CTRP6水平高于正常人群,而且T2DM患者的血清CTRP6水平较IGT患者更高,由此可见,在糖尿病前期发展至糖尿病期间,CTRP6浓度逐渐升高,说



→: 激活作用; T: 抑制作用; ↑: 表达上调; ↓: 表达下调。

→: direct stimulatory modification; T: direct inhibitory modification; ↑: up-regulated expression; ↓: down-regulated expression.

图2 CTRP6与脂质代谢、脂肪形成的关系

Fig.2 Relationship between CTRP6 and lipid metabolism and adipogenesis

明CTRP6参与胰岛素抵抗和糖尿病的进展^[21-22]。LEI等^[10]利用CTRP6重组蛋白处理成熟的3T3-L1脂肪细胞,处理后的脂肪细胞中胰岛素刺激的葡萄糖摄取显著降低,而且细胞中胰岛素刺激的Akt磷酸化水平也显著下降。体内实验表明,过表达CTRP6的小鼠脂肪组织中Akt磷酸化水平呈下降趋势,胰岛素刺激的葡萄糖清除率显著下降。相反,CTRP6的缺失可以增强脂肪组织中胰岛素刺激的Akt磷酸化,并增加外周组织中胰岛素刺激的葡萄糖摄取^[10]。孔唯力等^[20]研究也发现,CTRP6的缺失可以提高机体胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性。此外,全基因组关联分析研究还发现,CTRP6是1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的易感基因^[23]。由此可见,CTRP6作为一种脂肪细胞因子,可以直接影响胰岛素敏感性,与胰岛素抵抗的发生密切相关,而且在糖尿病的发生、发展中发挥着重要的作用。以上结果揭示了CTRP6与能量代谢和代谢紊乱之间的联系,抑制CTRP6的表达水平可能为代谢性疾病(如糖尿病和肥胖症)的治疗提供新的方案。

2.2 CTRP6与炎症相关疾病

炎症是生物组织受到某些损伤因子(如外伤、感染等)的刺激后发生的一种以防御反应为主的基本病理过程^[24]。白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)是一种高效的抗炎细胞因子,可以抑制过度的炎症反应,在炎症和感染等过程中维持机体的稳态^[25]。研究发现,CTRP6或CTRP6球状结构域(globular do-

main of CTRP6, gCTRP6)可以通过激活ERK1/2通路诱导巨噬细胞表达IL-10,因此,CTRP6可能在炎症调节中起到重要作用^[26]。

RA是一种多因素自身免疫性疾病,以关节滑膜炎为主要特征,其发病过程与补体系统的激活存在密切联系^[27]。MURAYAMA等^[12]研究发现,CTRP6在RA患者的滑膜细胞中表达能力增强,其血清CTRP6水平高于健康人群,在RA小鼠模型中也存在CTRP6表达水平升高的现象。进一步通过构建CTRP6敲除小鼠和转基因小鼠发现,与野生型小鼠相比,敲除小鼠在鸡II型胶原蛋白诱导下更容易发生胶原性关节炎,且其严重程度更高;而转基因小鼠的关节炎严重程度低于野生型小鼠;向关节炎小鼠模型的关节内注射CTRP6重组蛋白可以起到治疗的作用^[12]。对其作用机制研究显示,CTRP6可以抑制补体的旁路激活途径,进而发挥抗炎作用,因此,CTRP6可作为补体旁路激活引起的相关炎症性疾病的潜在治疗靶点^[12]。

CHI等^[28]在研究CTRP6对高血压与血管内皮功能的作用时发现,在自发性高血压大鼠模型(spontaneous hypertension rat, SHR)的血清中CTRP6水平显著下降,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、c-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平显著升高,其中Ang II是导致高血压和血管内皮炎症的重要因素。体内过表达CTRP6的研究表明,CTRP6可以显著缓解Ang II引起的高血压和血管内皮炎症,深入研究发现,CTRP6

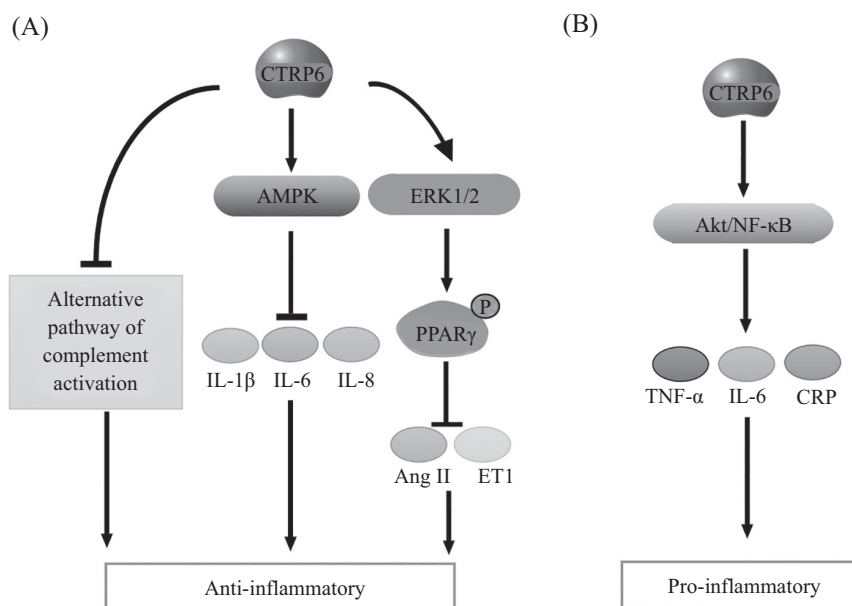
通过正向调节ERK1/2信号通路的激活和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的表达以实现血管内皮炎症的调节^[28]。SUN等^[29]研究发现, miR-29b直接靶向调控CTRP6, 下调miR-29b可增加SHR血清中CTRP6含量, 降低动脉收缩压, 降低血清Ang II和ET-1水平, 从而减少血管内皮炎症的发生。

此外, WANG等^[30]研究发现, 在人支气管上皮细胞中过表达CTRP6, 可以降低大气细颗粒物(particulate matter, PM)诱导的促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和IL-8等的分泌, 激活AMPK信号通路, 从而减轻PM诱导的炎症反应。ZHUO等^[31]研究显示, 增加CTRP6的表达量, 可以抑制小鼠外周血巨噬细胞中炎症因子的表达量, 减轻炎症反应, 进而降低动脉粥样硬化风险。LI等^[32]的研究表明, CTRP6还可以通过抑制RhoA/Rock/PTEN通路, 激活PI3K/Akt信号通路以减轻脑缺血/再灌注诱导的炎症。

以上结果均提示, CTRP6对许多炎症性相关疾病具有较好的抗炎作用, 但是有研究表明, CTRP6在某些疾病中也会发挥促炎作用。肥胖与慢性低度炎症关系紧密, 在肥胖状态下, 脂肪组织分泌的许多促炎因子参与全身性的慢性炎症, 进而诱发各种疾病。CTRP6与肥胖是密切相关的, CTRP6敲除可以显著降低小鼠血液中的促炎细胞因子肿瘤坏死因

子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)的水平; 在高脂喂养的情况下, CTRP6敲除小鼠脂肪组织巨噬细胞减少, 局部炎症反应被抑制; 细胞水平研究证实, 外源添加重组CTRP6蛋白会显著增加巨噬细胞RAW264.7表达的TNF- α 水平。因此, CTRP6可以直接作用于巨噬细胞, 增加促炎细胞因子的表达量, 最终导致炎症的发生^[10]。徐珂等^[33]的研究也发现, CTRP6基因缺失可以缓解脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞的急性炎症反应, 其可能通过调控TNF- α 的表达来调节NF- κ B信号通路。在多囊卵巢综合征中, CTRP6通过激活Akt/NF- κ B增加了TNF- α 、IL-6和CRP的表达量, 发挥促炎作用^[14,34]; 在糖尿病肾病细胞模型中, CTRP6激活Akt/NF- κ B通路, 进而促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、炎症和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的积累^[35]。

综上所述, CTRP6与机体炎症反应密切相关, 既可通过诱导抗炎细胞因子表达、抑制补体旁路激活、激活ERK1/2通路等方式发挥其抗炎作用(图3A), 也可通过激活Akt/NF- κ B通路、诱导促炎细胞因子表达等方式达到促炎效果(图3B)。因此, 如何利用CTRP6对炎症反应的调控作用, 减轻炎症反应失控造成的机体损害, 有待进行更深入的研究。



A: CTRP6抗炎相关信号通路; B: CTRP6促炎相关信号通路。

A: CTRP6 anti-inflammatory related signal pathway; B: CTRP6 pro-inflammatory related signal pathway.

图3 CTRP6与炎症的关系

Fig.3 Relationship between CTRP6 and inflammation

2.3 CTRP6与肿瘤

随着社会经济发展水平的不断提高,恶性肿瘤的发病率也逐年升高,已经对现代社会人类健康造成了巨大影响^[36]。研究发现,CTRP家族在肝癌、结肠癌和肺癌等多种肿瘤的发生和进展中发挥着重要作用^[37]。近来,CTRP6在肿瘤中的作用也引起了广泛关注,其在多种肿瘤和细胞系中高表达,参与了肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡等过程(表2)。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌,其发病率在世界范围内不断升高,已成为一个全球面临的健康挑战^[50]。TAKEUCHI等^[38]研究发现,CTRP6在HCC组织中的表达上调,HCC细胞HepG2的异种移植实验表明,过表达CTRP6可以减少移植HepG2细胞中的中央缺血坏死区域面积。WAN等^[39]研究显示,CTRP6在HCC组织和HCC细胞系Hep3B中的表达量明显高于癌旁组织和正常肝细胞系L02,下调Hep3B中CTRP6的表达水平不仅可以抑制细胞活性,引起细胞凋亡,还能降低Hep3B细胞的迁移和侵袭能力。研究表明,Akt信号通路的激活可促进HCC中肿瘤血管生成及肿瘤的生长和转移^[38,51]。沉默CTRP6降低了Hep3B细胞中Akt的磷酸化水平,进而抑制了Akt信号通路的激活^[39]。因此,CTRP6可能通过激活Akt信号通路参与HCC进展^[39]。

肺癌是全世界癌症相关死亡的最常见原因之一^[36]。基于TCGA和Oncomine数据库的分析发现CTRP6在肺腺癌中过度表达,而且CTRP6表达

上调与肺腺癌患者预后不良有关^[40]。近来研究发现,miR-184和miR-29a-3p可以靶向CTRP6,并下调CTRP6的表达水平,从而抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[42-43]。细胞水平研究表明,敲低CTRP6后,肺癌细胞系A549的增殖、迁移和侵袭能力受到抑制^[40-41]。裸鼠荷瘤实验发现,干扰CTRP6的表达可显著抑制异种移植模型中肿瘤的生长,而过表达CTRP6则呈现促进肿瘤生长的效果^[41]。机制研究表明,干扰CTRP6后,MEK和ERK的磷酸化受到抑制,而MEK和ERK是MAPK信号通路中的关键因子,它们的磷酸化受限会抑制MAPK信号通路的激活,从而对肺癌的进展和转移显示出负调节作用^[40,52]。以上结果提示,CTRP6可能通过调节MAPK信号通路促进肺癌的进展。

QU等^[44]研究发现,CTRP6在胃癌组织中的表达水平明显高于正常胃组织,敲低CTRP6不仅可以降低胃癌细胞AGS在体外的增殖、迁移和侵袭能力,而且还能诱导细胞周期停滞并促进AGS细胞凋亡。然而,IWATA等^[45]在研究中发现添加外源CTRP6重组蛋白并不能改变胃癌细胞的增殖率和侵袭活性,但CTRP6重组蛋白可以显著降低成纤维细胞标记物 α -平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α -SMA)的表达量,从而抑制 α -SMA引起的肿瘤细胞的侵袭和转移。由此可见,CTRP6在胃癌的发生、发展中发挥着双重作用,降低内源性CTRP6表达水平及增加外源CTRP6均能影响胃癌的进展,其相关作用机制有待进一步研究。

表2 CTRP6在肿瘤中的作用
Table 2 Roles of CTRP6 in various types of tumor

肿瘤类型/细胞类型 Tumor type/cell type	CTRP6表达 CTRP6 expression	作用机制 Role and action mechanism	参考文献 References
Hepatocellular carcinoma/ HepG2, Hep3B	Increased (R & P)	Promotes tumor angiogenesis, enhances cell survival, migration and invasion by activating the Akt pathway	[38-39]
Lung cancer/ H1299, A549, H1975	Increased (R & P)	Promotes cell proliferation, migration and invasion via regulating the MAPK signaling pathway	[40-43]
Gastric carcinoma/ AGS7901	Increased (R & P)	Promotes cell proliferation and migration, and reduces cell apoptosis and stromal fibrosis	[44-45]
Oral squamous cell carcinoma/ CaL27, SCC-9, SAS, HSC-3, Ca9-22	Increased (R & P)	Enhances cellular proliferation and inhibits apoptosis through inhibition of the Acute Phase Response signaling pathway Decreases cell proliferation and invasion through disrupting the laminin-laminin receptor axis	[46-47]
Clear cell renal cell carcinoma	Increased (R)	Promotes tumor growth, invasion, and metastasis through cell cycle, epithelial mesenchymal transition and angiogenesis signal pathways	[48]
Bladder cancer	Increased (R & P)	Increases cell invasion and migration; causes a worse prognosis	[49]

R: mRNA; P: protein.

CTRP6对口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的影响与胃癌类似,具有致癌与抑癌的双重作用。SONG等^[47]研究发现,CTRP6在OSCC组织和细胞系(Cal-27和SCC-9)中的表达上调,敲减CTRP6可以显著抑制Cal-27和SCC-9的增殖,并导致细胞周期停滞在G₂/M期,促进细胞凋亡。裸鼠荷瘤实验表明,敲减CTRP6可以抑制Cal-27在体内的肿瘤生长,微阵列分析显示,CTRP6沉默导致基因表达的显著改变,急性期反应信号通路显著激活^[47]。以上结果提示,CTRP6可能通过调节急性期反应信号通路促进肿瘤的发生。然而,在HANO等^[46]的研究中发现,重组CTRP6蛋白以剂量依赖方式显著抑制OSCC细胞SAS的增殖和侵袭活性,研究还通过免疫共沉淀发现了CTRP6与层粘连蛋白受体67LR结合,以此破坏层粘连蛋白和受体的结合,达到阻止癌症进展的效果。

CTRP6除了对上述四种肿瘤具有较为明确的调控作用外,对其他种类肿瘤也有一定的影响。根据TCGA和GEO数据库分析显示,CTRP6在透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)和膀胱癌(bladder cancer, BC)组织中的表达水平显著高于癌旁正常组织^[48-49]。而且,CTRP6的高表达与ccRCC分期呈正相关,晚期患者中往往有更高的表达水平,其高表达与ccRCC患者较差的总生存期显著相关^[48]。同样,对于BC患者而言,CTRP6的高表达与较差的预后、较差的总生存期和较差的无进展生存期呈正相关^[49]。因此,CTRP6高表达可作为ccRCC和BC患者预后不良的预测因子,而CTRP6在ccRCC和BC中的潜在生物学功能和分子机制需要进一步研究。

2.4 CTRP6与纤维化

纤维化是一种由于成纤维细胞异常增殖分化、ECM(如胶原蛋白和纤连蛋白等)过度沉积导致组织结构受损的病理过程,是感染、炎症等多种因素反复或长期刺激过程中组织异常修复的结果,是许多慢性疾病致残、致死的重要原因之一^[53]。研究表明,CTRP6在组织纤维化的发生、发展中起着重要的作用。

LEI等^[54]研究发现,CTRP6在心肌梗死后的梗死心室内表达水平显著降低,腺病毒介导的CTRP6递送可以改善心肌梗死后的心脏功能,减轻心脏纤维化,并抑制心肌成纤维细胞分化以及胶原蛋白I、胶原蛋白III等多种ECM的表达;细胞水平研究发现,敲

低CTRP6会促进转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导的心肌成纤维细胞分化、ECM的表达及增强细胞的迁移能力。向家培等^[55]的研究发现,重组人CTRP6能够直接作用于内皮细胞,抑制TGF- β 1诱导的内皮-间质转化,从而降低心肌梗死后的心肌纤维化水平,改善心肌梗死后的心脏功能。厉歆然等^[56]的研究也显示,阿司匹林可以通过调节CTRP6的表达抑制糖尿病大鼠心肌纤维化。以上结果均提示CTRP6对心脏纤维化具有抑制作用。分子机制研究显示,CTRP6可以增强心肌成纤维细胞和心肌梗死后心脏中AMPK和Akt的磷酸化能力,抑制TGF- β 1诱导的RhoA活化及心肌素相关转录因子-A(myocardin-related transcription factor-A, MRTF-A)的核转位,进而通过抑制RhoA/MRTF-A途径实现抗纤维化作用^[54]。因此,CTRP6可能成为治疗心肌梗死后心脏纤维化的新靶点。

多项研究报道,CTRP6对肾纤维化具有保护作用。研究发现,CTRP6在人肾纤维化组织、单侧输尿管结扎(unilateral ureteral obstruction, UUO)诱导的肾纤维化模型组织、TGF- β 1处理的NRK-49F细胞和HK-2细胞中的表达均显著下调^[57-58]。CTRP6的表达水平随着肾纤维化程度的升高而降低,表明肾脏中CTRP6的水平与肾纤维化的进程呈负相关^[58]。由此可见,CTRP6对肾纤维化具有一定的抑制作用。进一步探究显示,CTRP6的过表达能够抑制TGF- β 1处理的NRK-49F细胞的增殖、迁移和ECM表达^[57];人CTRP6蛋白可以缓解肾纤维化过程中出现的脂肪酸氧化缺陷,通过促进脂肪酸氧化,增加AMPK的磷酸化,从而抑制ECM的沉积^[58],而过表达CTRP6可以降低TGF- β 1处理的NRK-49F细胞中ERK1/2的磷酸化水平^[57]。因此,CTRP6可能通过ERK信号通路和AMPK通路抑制肾纤维化,这将为肾纤维化的治疗提供新思路。

此外,FAN等^[59]研究还发现,CTRP6对皮肤纤维化也有作用。CTRP6在瘢痕组织和TGF- β 1处理的真皮成纤维细胞中低表达。CTRP6过表达同样能够显著抑制TGF- β 1诱导的真皮成纤维细胞的增殖和ECM沉积,同时还能抑制TGF- β 1诱导的Smad3的磷酸化。由此可见,CTRP6能够通过抑制TGF- β 1/Smad3信号通路来抑制皮肤纤维化的发生。因此,上述研究均表明,CTRP6可以通过多种途径影响组织器官纤维化的发生、发展(图4),这将为设计安全有

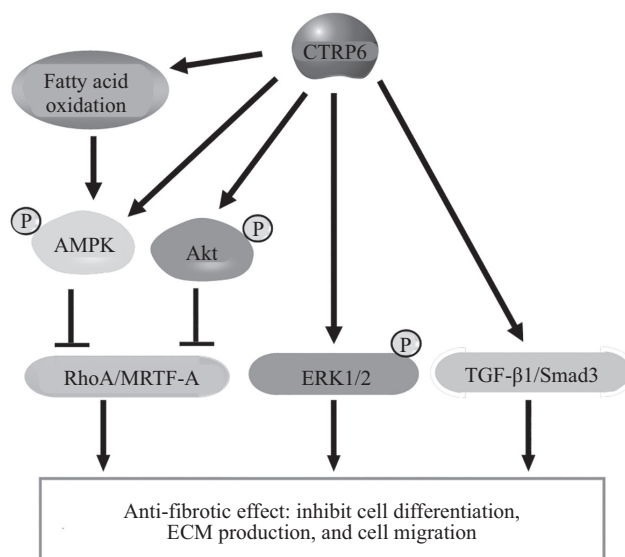


图4 CTRP6的抗纤维化作用

Fig.4 Anti-fibrosis effect of CTRP6

效的抗纤维化药物, 高效治疗组织纤维化提供参考。

2.5 CTRP6与其他疾病

CTRP6除了与上述疾病密切相关以外, 还与其他多种疾病, 包括: 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、动脉粥样硬化、脓毒性肺损伤、肾缺血再灌注(I/R)损伤等存在一定相关性(表3)。WEI等^[60]研究发现CTRP6是ACS的独立保护因素, 在ACS患者血清中的CTRP6水平明显低于健康人群, CTRP6水平的升高可以降低ACS风险。研究显示, CTRP6在动脉粥样硬化组织中的表达水平下降^[61]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移在动脉粥样硬化的发展和进展中起着关键作用, 多项研究表明, CTRP6可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路和PPAR γ /NLRP3信号通路抑制VSMC的增殖和迁移, 因此, CTRP6可能是治疗动脉粥样硬化的潜在靶点^[61-62]。LI等^[63]研究表明, CTRP6可以通过ERK通路抑制中性粒细胞胞外陷的形成, 从而减轻脓毒症引起的肺损伤。XIANG等^[64]研究显示, CTRP6在肾缺血再灌注损伤的小鼠肾脏中表达量显著降低, 重组CTRP6蛋白可通过降低血尿素氮和肌酐水平在肾脏I/R损伤中起保护作用; 细胞水平研究发现, 过表达CTRP6可以通过激活PI3K/Akt信号通路降低肾小管上皮细胞HK-2中缺氧/复氧引起的氧化损伤程度。此外, 研究还发现, CTRP6基因单核苷酸多态性与毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)易感性显著相关^[65]; CTRP6可能作为补体激活途径抑制剂参与年龄相关性黄斑变性(age-related macular

degeneration, AMD)的发病过程^[66]; CTRP6可减轻阿霉素注射引起的心肌萎缩, 抑制心肌细胞凋亡, 改善体内心脏功能^[67]; CTRP6可通过促进p-Akt的表达以减轻七氟醚诱导的中枢神经组织损伤^[68]。

3 CTRP6与农业动物育种

农业动物是经过人类的长期驯化、育种而得的家养动物, 为人类提供肉、蛋、奶、毛皮等产品, 其中, 猪是世界上最大的肉类消费品来源。随着生活水平的提高, 人们越来越关注猪肉的品质。猪肉脂肪含量与猪肉的品质及其风味密切相关, 肌肉脂肪和皮下脂肪是猪肉两个重要的肉质相关性状, 肌肉脂肪与猪肉的多汁性、嫩度、风味等性状正相关, 而皮下脂肪与胴体瘦肉率负相关。因此, 减少皮下脂肪沉积、增加肌肉脂肪含量是育种工作的重要目标^[69-70]。近年来关于CTRP6对猪脂代谢调控及脂肪沉积的研究也取得了一定的进展。

WU等^[71]检测了CTRP6在猪不同组织中的表达情况, 结果发现其在猪皮下脂肪中的表达量最高, 而且随着猪日龄的增加显著上升, 说明CTRP6可能与猪脂肪组织发育有关; 对肌肉脂肪(intramuscular fat, IM)细胞和皮下脂肪(subcutaneous fat, SC)细胞的研究显示, CTRP6在两种脂肪细胞分化过程中表达上调, 敲低CTRP6可以抑制脂肪细胞的分化, 降低脂肪细胞分化后的脂质含量, 下调脂肪形成基因(PPAR γ 和aP2)的表达, 上调脂解基因(ATGL)的表达^[71]。由此可见, CTRP6不仅通过诱导脂肪形成基因的表达,

表3 CTRP6与其他疾病的关系

Table 3 Relationship between CTRP6 and other diseases

疾病类型	CTRP6表达	CTRP6的作用	参考文献
Type of diseases	CTRP6 expression	Role of CTRP6	Reference
Acute coronary syndrome	Decreased (P)	CTRP6 was an independent protective factor for acute coronary syndrome.	[60]
Atherosclerosis	Decreased (R & P)	CTRP6 inhibited proliferation, migration, and dedifferentiation of vascular smooth muscle cells through PPAR γ /NLRP3 and PI3K/Akt/mTOR	[61-62]
Septic lung injury	Decreased (R)	CTRP6 suppressed neutrophil extracellular traps formation to ameliorate sepsis-induced lung injury through inactivation of ERK pathway	[63]
Renal ischaemia/ reperfusion injury	Decreased (R & P)	CTRP6 attenuated renal ischaemia/reperfusion injury through the activation of PI3K/Akt signalling pathway	[64]
Graves' disease	NM	Variation in the CTRP6 gene region was associated with Graves' disease susceptibility	[65]
Age-related macular degeneration	Increased (R)	CTRP6 may be involved in the pathogenesis of age-related macular degeneration as an alternative pathway of complement inhibitor	[66]

R: mRNA; P: protein; NM: not mentioned.

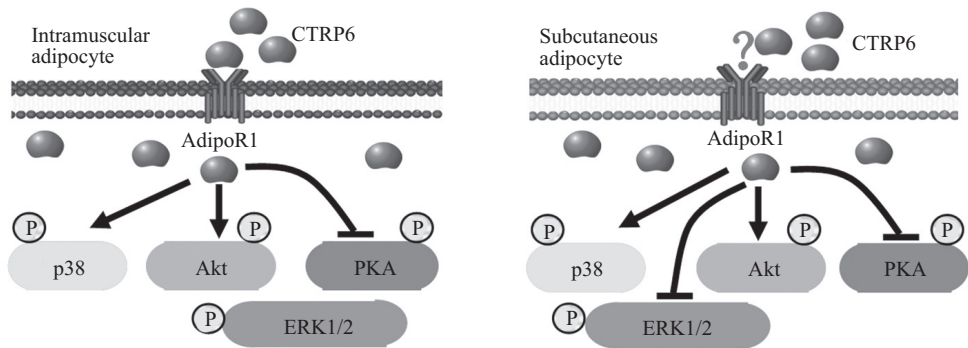


图5 CTRP6对猪皮下与肌内脂肪细胞的差异调控

Fig.5 Differential regulation of CTRP6 on porcine subcutaneous and intramuscular adipocytes

而且还能减少脂肪分解基因的表达来促进脂肪生成。研究人员进一步挖掘CTRP6信号通路上的关键基因发现, miR-29b和miR-29c都靶向CTRP6, 通过Akt/PKA/MAPK信号通路负调节猪脂肪生成^[72]。

此外, 研究还发现, CTRP6在IM和SC细胞中的调节作用存在差异。在SC细胞中, CTRP6可以抑制ERK1/2的激活, 但对IM细胞中p-ERK1/2的水平没有影响; 在IM细胞中, AdipoR1是CTRP6的受体, 两者之间可以形成蛋白复合物, 从而发挥相应调节作用, 但在SC中, 并未检测到CTRP6与AdipoR1的结合^[71]。RNA-seq分析发现, 在敲低CTRP6的IM和SC细胞中参与脂肪细胞分化的差异表达基因均显著富集; KEGG富集分析表明, IM和SC之间代谢调节存在差异, 通过敲低CTRP6, 与Ras和花生四烯酸代谢相关的信号通路在IM细胞中显著富集, 而在SC细胞中, 其他四种信号通路(TNF、MAPK、p53和脂肪因子通路)特异性富集^[73]。以上结果提示, CTRP6可以影

响猪脂肪细胞的分化、代谢, 又影响猪脂肪沉积, 且CTRP6对猪IM与SC细胞的代谢调控存在差异(图5), 所以在培育高肌内、低皮下脂肪含量的优质瘦肉猪育种中具有潜在的应用价值。

为评估CTRP6在猪育种中的价值, 考察CTRP6基因缺失对动物健康的影响, 吉苗等^[74]构建了CTRP6敲除小鼠, 并分析了敲除小鼠的产子数、体重、采食量及压力环境下的行为学。结果表明, CTRP6基因缺失对小鼠的繁殖力和进食无显著影响, 但会影响小鼠在压力环境下的行为学表现, 如降低其探索欲、抗压能力和记忆力等。在实际的商品猪养殖过程中, 通常不会存在实验所提及的压力环境, 所以CTRP6的缺失在规模化养殖下不会对猪的生产性能造成不利影响^[74]。

综上所述, 对IM和SC的细胞学实验证明了CTRP6在优质瘦肉猪育种中具有重大的潜力, 敲除鼠工作验证了细胞实验的结果, 并且小鼠缺失该基

因后,未表现出健康异常,证明其在育种中的应用成为可能。鉴于目前我国不允许在商品猪育种中使用基因编辑技术,因此,选育CTRP6低表达的品系将为高品质瘦肉猪选育提供新的思路。

4 总结与展望

CTRP6作为新近发现的脂联素类似物,不仅可以通过Akt、ERK、AMPK等多种信号通路,在脂质代谢、脂肪沉积、胰岛素抵抗、糖尿病、炎症、肿瘤、组织纤维化等各类生理和病理过程中发挥重要的作用,而且在高品质瘦肉猪的育种中具有重大潜力。尽管通过多年来的研究,人们对CTRP6的生物学功能及其作用机制有了较为深入的认识,但其中仍存在许多问题尚未解决。例如如何调控CTRP6对不同炎症反应的双向调节作用?CTRP6在透明细胞肾细胞癌、膀胱癌等其他肿瘤中的潜在生物学功能和分子机制如何?以CTRP6为作用靶点的药物有哪些,能否对相应的疾病起到治疗作用?此外,CTRP6作为一种分泌型糖蛋白,在细胞表面的受体是什么?因此,今后应更加系统地研究CTRP6与胰岛素抵抗、2型糖尿病、代谢综合征、肿瘤等人类疾病之间的关联及机制,聚焦CTRP6靶向药物的开发,以进一步提高CTRP6作为潜在药物靶点的临床应用价值;在动物育种方面,深入研究CTRP6对脂肪沉积的影响,明确CTRP6在动物皮下脂肪中的受体,解析CTRP6通过受体影响脂代谢的信号通路机制,以实现CTRP6在育种方面的实际应用。

参考文献 (References)

- [1] WONG G W, WANG J, HUG C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(28): 10302-7.
- [2] SCH FFLE A, BUECHLER C. CTRP family: linking immunity to metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194-204.
- [3] SELDIN M M, TAN S Y, WONG G W. Metabolic function of the CTRP family of hormones [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15(2): 111-23.
- [4] KLONISCH T, GLOGOWSKA A, THANASUPAWAT T, et al. Structural commonality of C1q TNF-related proteins and their potential to activate relaxin/insulin-like family peptide receptor 1 signalling pathways in cancer cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10): 1025-33.
- [5] SI Y, FAN W, SUN L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(6): 22.
- [6] CHANG A C, ZSAK L, FENG Y, et al. Phenotype-based identification of host genes required for replication of African swine fever virus [J]. *J Virol*, 2006, 80(17): 8705-17.
- [7] WONG G W, KRAWCZYK S A, 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(2): 161-77.
- [8] PASCOLUTTI R, ERLANDSON S C, BURRI D J, et al. Mapping and engineering the interaction between adiponectin and T-cadherin [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(9): 2749-59.
- [9] YIN L, WANG W, WEI H, et al. Localization and expression of CTRP6 in ovary and its regulation by FSH in porcine granulosa cells [J]. *Theriogenology*, 2019, 127: 56-65.
- [10] LEI X, SELDIN M M, LITTLE H C, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 14836-50.
- [11] QU L H, HONG X, ZHANG Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates TNF- α -induced apoptosis in salivary acinar cells via AMPK/SIRT1-modulated miR-34a-5p expression [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(8): 5785-800.
- [12] MURAYAMA M A, KAKUTA S, INOUE A, et al. CTRP6 is an endogenous complement regulator that can effectively treat induced arthritis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8483.
- [13] LIAO X, LIU S, TANG X, et al. Circulating CTRP6 levels are increased in overweight or obese Chinese individuals and associated with insulin resistance parameters: a pilot study [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(7): 535-41.
- [14] SADEGHI A, FADAEI R, MORADI N, et al. Circulating levels of C1q/TNF- α -related protein 6 (CTRP6) in polycystic ovary syndrome [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(7): 1449-59.
- [15] PICH M E, TCHERNOF A, DESPR S J P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477-500.
- [16] WU W J, MO D L, ZHAO C Z, et al. Knockdown of CTRP6 inhibits adipogenesis via lipogenic marker genes and Erk1/2 signalling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(5): 554-62.
- [17] LEE W, KIM M J, PARK E J, et al. C1qTNF-related protein-6 mediates fatty acid oxidation via the activation of the AMP-activated protein kinase [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(5): 968-72.
- [18] WU W, SUN Y, ZHAO C, et al. Lipogenesis in myoblasts and its regulation of CTRP6 by AdipoR1/Erk/PPAR γ signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48(6): 509-19.
- [19] WU W, ZHANG J, ZHAO C, et al. Lentivirus-mediated CTRP6 silencing ameliorates diet-induced obesity in mice [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 15-23.
- [20] 孔唯力, 黄鑫, 徐珂, 等. CTRP6基因缺失对小鼠白色脂肪组织“棕色化”的影响[J]. *中国细胞生物学学报*(KONG W L, HUANG X, XU K, et al. Allele deficiency of CTRP6 affects the browning of white adipose tissue in mice [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2018, 40(12): 2018-27.
- [21] WANG M, TANG X, LI L, et al. C1q/TNF-related protein-6 is associated with insulin resistance and the development of diabetes in Chinese population [J]. *Acta Diabetologica*, 2018, 55(12): 1221-9.
- [22] 李骄阳, 刘敏, 齐满雁, 等. 新诊断2型糖尿病患者血清CTRP6

- 与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志(LI J Y, LIU M, QI X Y, et al. Relationship between serum CTRP6 level and insulin resistance in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism), 2019, 35(10): 843-7.
- [23] COOPER J D, SMYTH D J, SMILES A M, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1399-401.
- [24] ROE K. An inflammation classification system using cytokine parameters [J]. Scand J Immunol, 2021, 93(2): e12970.
- [25] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190418.
- [26] KIM M J, LEE W, PARK E J, et al. C1qTNF-related protein-6 increases the expression of interleukin-10 in macrophages [J]. Mol Cells, 2010, 30(1): 59-64.
- [27] RADU A F, BUNGAU S G. Management of rheumatoid arthritis: an overview [J]. Cells, 2021, 10(11): 2857.
- [28] CHI L, HU X, ZHANG W, et al. Adipokine CTRP6 improves PPAR γ activation to alleviate angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 727-34.
- [29] SUN L, ZHANG J, LI Y. Chronic central miR-29b antagonism alleviates angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction [J]. Life Sci, 2019, 235: 116862.
- [30] WANG J, ZHU M, YE L, et al. MiR-29b-3p promotes particulate matter-induced inflammatory responses by regulating the C1QTNF6/AMPK pathway [J]. Aging, 2020, 12(2): 1141-58.
- [31] ZHUO X, TIAN Y, WEI Y, et al. Flavone of Hippophae (H-flavone) lowers atherosclerotic risk factors via upregulation of the adipokine C1q/tumor necrosis factor-related protein 6 (CTRP6) in macrophages [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(11): 2000-7.
- [32] LI Y, SUN J, GU L, et al. Protective effect of CTRP6 on cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation, oxidative stress and apoptosis in PC12 cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(1): 344-52.
- [33] 徐珂, 郭学民, 黄鑫, 等. 小鼠CTRP6基因缺失对LPS介导的急性炎症反应的影响[J]. 中国细胞生物学学报(XU K, GUO X M, HUANG X, et al. Effect of CTRP6 deficiency on LPS-mediated acute inflammatory response in mice [J]. Chinese Journal of Cell Biology), 2019, 41(12): 2342-50.
- [34] YAN S, DING J, ZHANG Y, et al. C1QTNF6 participates in the pathogenesis of PCOS by affecting the inflammatory response of granulosa cells [J]. Biol Reprod, 2021, 105(2): 427-38.
- [35] XU E, YIN C, YI X, et al. Knockdown of CTRP6 inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammation and extracellular matrix accumulation in mesangial cells through regulating the Akt/NF-kappaB pathway [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(7): 1203-11.
- [36] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [37] KONG M, GAO Y, GUO X, et al. Role of the CTRP family in tumor development and progression [J]. Oncol Lett, 2021, 22(4): 723.
- [38] TAKEUCHI T, ADACHI Y, NAGAYAMA T. Expression of a secretory protein C1qTNF6, a C1qTNF family member, in hepatocellular carcinoma [J]. Anal Cell Pathol, 2011, 34(3): 113-21.
- [39] WAN X, ZHENG C, DONG L. Inhibition of CTRP6 prevented survival and migration in hepatocellular carcinoma through inactivating the AKT signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17059-66.
- [40] HAN M, WANG B, ZHU M, et al. C1QTNF6 as a novel biomarker regulates cellular behaviors in A549 cells and exacerbates the outcome of lung adenocarcinoma patients [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2019, 55(8): 614-21.
- [41] ZHANG W, FENG G. C1QTNF6 regulates cell proliferation and apoptosis of NSCLC *in vitro* and *in vivo* [J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20201541.
- [42] RAO X, LU Y. C1QTNF6 targeted by mir-184 regulates the proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma cells [J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(11): 1279-87.
- [43] LIN G, LIN L, LIN H, et al. C1QTNF6 regulated by miR-29a-3p promotes proliferation and migration in stage I lung adenocarcinoma [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 285.
- [44] QU H X, CUI L, MENG X Y, et al. C1QTNF6 is overexpressed in gastric carcinoma and contributes to the proliferation and migration of gastric carcinoma cells [J]. Int J Mol Med, 2019, 43(1): 621-9.
- [45] IWATA Y, YASUFUKU I, SAIGO C, et al. Anti-fibrotic properties of an adiponectin paralog protein, C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6), in diffuse gastric adenocarcinoma [J]. J Cancer, 2021, 12(4): 1161-8.
- [46] HANO K, HATANO K, SAIGO C, et al. An adiponectin paralog protein, CTRP6 decreased the proliferation and invasion activity of oral squamous cell carcinoma cells: possible interaction with laminin receptor pathway [J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(5): 4967-73.
- [47] SONG X, LI L, SHI L, et al. C1QTNF6 promotes oral squamous cell carcinoma by enhancing proliferation and inhibiting apoptosis [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 666.
- [48] LIN W, CHEN X, CHEN T, et al. C1QTNF6 as a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma [J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(6): 1000-11.
- [49] ZHU X, TONG H, GAO S, et al. C1QTNF6 overexpression acts as a predictor of poor prognosis in bladder cancer patients [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 7139721.
- [50] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.
- [51] DIMRI M, SATYANARAYANA A. Molecular signaling pathways and therapeutic targets in hepatocellular carcinoma [J]. Cancers, 2020, 12(2): 491.
- [52] XU F, CUI W Q, WEI Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 207.
- [53] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines [J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-66.
- [54] LEI H, WU D, WANG J Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway and inhibiting myofibroblast differentiation [J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(4): 35.
- [55] 向家培, 雷玉华. CTRP6在心脏纤维化和内皮向间质转化中

- 的作用研究[J]. 国际心血管病杂志(XIANG J P, LEI Y H. The effect of CTRP6 on cardiac fibrosis and endothelial-to-mesenchymal transition [J]. International Journal of Cardiovascular Disease), 2020, 47(5): 298-304.
- [56] 厉歆然, 刘建军, 蒋磊. 阿司匹林通过调节CTRP6抑制糖尿病大鼠心肌纤维化和炎症反应[J]. 中国比较医学杂志(LI X R, LIU J J, JIANG L. Aspirin inhibits myocardial fibrosis and inflammation by modulating CTRP6 in diabetic rats [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine), 2020, 30(7): 72-7.
- [57] WANG S, SUN Z, YANG S, et al. CTRP6 inhibits cell proliferation and ECM expression in rat mesangial cells cultured under TGF- β 1 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97: 280-5.
- [58] XIE Y H, XIAO Y, HUANG Q, et al. Role of the CTRP6/AMPK pathway in kidney fibrosis through the promotion of fatty acid oxidation [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 892: 173755.
- [59] FAN R H, ZHU X M, SUN Y W, et al. CTRP6 inhibits fibrogenesis in TGF- β 1-stimulated human dermal fibroblasts [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 475(4): 356-60.
- [60] WEI C, LIU Y, XING E, et al. Association between novel pro- and anti-inflammatory adipocytokines in patients with acute coronary syndrome [J]. Clin Appl Thromb/Hemost, 2022, 28: doi: 10.1177/10760296221128021.
- [61] DONG X, HU H, FANG Z, et al. CTRP6 inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 844-50.
- [62] LIU J, YAN X, WANG Z, et al. Adipocyte factor CTRP6 inhibits homocysteine-induced proliferation, migration, and dedifferentiation of vascular smooth muscle cells through PPAR γ /NLRP3 [J]. Biochem Cell Biol, 2021, 99(5): 596-605.
- [63] LI J, XUAN R, WU W, et al. CTRP6 suppresses neutrophil extracellular traps formation to ameliorate sepsis-induced lung injury through inactivation of ERK pathway [J]. Allergol Immunopathol, 2022, 50(6): 53-9.
- [64] XIANG H, XUE W, LI Y, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) attenuates renal ischaemia-reperfusion injury through the activation of PI3K/Akt signalling pathway [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(6): 1030-40.
- [65] ZHANG X H, SHEN M, LIU L, et al. Association analysis of single nucleotide polymorphisms in C1QTNF6, RAC2, and an intergenic region at 14q32.2 with Graves' disease in Chinese Han population [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(8): 479-84.
- [66] SHINOMIYA K, MUKAI A, ITO E, et al. Potential participation of CTRP6, a complement regulator, in the pathology of age related macular degeneration [J]. Jpn J Ophthalmol, 2022, 66(3): 326-34.
- [67] ZHENG W F, ZHANG S Y, MA H F, et al. C1q TNF-related protein-6 protects against doxorubicin-induced cardiac injury [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10748-55.
- [68] LIU Z, YANG B. CTRP6 [C1q/Tumor Necrosis Factor (TNF)-related protein-6] alleviated the sevoflurane induced injury of mice central nervous system by promoting the expression of p-Akt (phosphorylated Akt) [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5716-26.
- [69] SUZUKI K, IRIE M, KADOWAKI H, et al. Genetic parameter estimates of meat quality traits in Duroc pigs selected for average daily gain, longissimus muscle area, backfat thickness, and intramuscular fat content [J]. J Anim Sci, 2005, 83(9): 2058-65.
- [70] LISTRAT A, LEBRET B, LOUVEAU I, et al. How muscle structure and composition influence meat and flesh quality [J]. Sci World J, 2016, 2016: 3182746.
- [71] WU W, ZHANG J, ZHAO C, et al. CTRP6 regulates porcine adipocyte proliferation and differentiation by the AdipoR1/MAPK signaling pathway [J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(27): 5512-22.
- [72] WU W, XU K, LI M, et al. MicroRNA-29b/29c targeting CTRP6 influences porcine adipogenesis via the AKT/PKA/MAPK Signalling pathway [J]. Adipocyte, 2021, 10(1): 264-74.
- [73] WU W, JI M, XU K, et al. Knockdown of CTRP6 reduces the deposition of intramuscular and subcutaneous fat in pigs via different signaling pathways [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2020, 1865(8): 158729.
- [74] 吉苗, 毋文静, 郑诚, 等. CTRP6基因缺失对小鼠健康的影响[J]. 农业生物技术学报(JI M, WU W J, ZHENG C, et al. Effects of CTRP6 gene deficiency on mice (*Mus musculus*) health [J]. Journal of Agricultural Biotechnology), 2020, 28(3): 501-13.