

C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 在心血管疾病中的研究进展

娄秀萍, 冯 帅, 王玉凡, 边云飞

(山西医科大学第二医院心内科 心血管疾病诊疗与临床药理山西重点实验室, 山西省太原市 030001)

[关键词] C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 高血压; 动脉粥样硬化; 糖脂代谢

[摘 要] C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 是新近发现的 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白家族中的一员。近年来发现它在糖脂代谢、动脉粥样硬化、肥胖、高血压、促进缺血心肌新生血管形成等心血管疾病方面发挥作用。文章将对 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 在心血管疾病方面的研究进展做一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research Advances of CTRP3 in Cardiovascular Disease

LOU Xiu-Ping, FENG Shuai, WANG Yu-Fan, and BIAN Yun-Fei

(Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University & Key Laboratory of Cardiovascular Disease Diagnosis and Treatment and Clinical Pharmacology of Shanxi, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] C1q/Tumor Necrosis Factor Related Protein 3; Hypertension; Atherosclerosis; Glucolipid Metabolism

[ABSTRACT] Recently, C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) as a member of C1q/tumour necrosis factor-related proteins (CTRP) were found, which plays an important role in glucose and lipid metabolism, atherosclerosis, obesity, hypertension, cardioprotective molecule in the ischemic heart. This review will focus on studying advances of CTRP3 in cardiovascular disease.

随着社会的进步、经济的发展及人们生活水平的不断提高,高糖、高脂饮食及运动量减少已成为当今社会主要的生活方式,随之出现的肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症等代谢综合征和心血管疾病的发病率逐渐增加,心血管疾病已然成为威胁人类健康的主要疾病之一。2004 年, Wong 等^[1]发现一个脂肪因子超家族补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q/ tumor necrosis factor related protein, CTRP),目前已发现有 15 个家族成员(CTRP1-15),每个成员都具有独特的组织表达谱和生物学功能,参与调控糖脂代谢、高血压、肥胖、动脉粥样硬化等心血管疾病的诸多生理和病理生理过程,本文将对 CTRP 家族成员之一的 CTRP3 在心血管疾病方面的研究进展作一综述。

1 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 的简介

补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(C1q/tumor necrosis factor related protein3, CTRP3)又名 CORS-26、Cartonectin、Cartducin 和 CIATNF3,是由脂肪细胞、脂肪基质细胞和其他组织分泌表达的一种脂肪因子^[2],由 246 个氨基酸序列组成的蛋白质,包括分泌信号肽、胶原结构域、羧基端球状结构域。CTRP3 在血浆中以高分子量的形式存在,主要存在于脂肪细胞,而在体循环中变性降解为低分子量的形式^[3]。CTRP3 是脂联素的同源异构物。脂联素由 244 个氨基酸组成,包括 N 端短的非胶原结构域,紧挨着的是 22 个完整的 Gly-X-Pro 结构构成的类胶原序列^[3]。与之相邻的结构域是 C 端球状结构域组成的花样结构,是与 C1q 组成非常相似的寡

[收稿日期] 2016-01-27

[修回日期] 2016-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81341025)

[作者简介] 娄秀萍,硕士研究生,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 1091373660@qq.com。冯帅,硕士研究生,研究方向为心力衰竭的临床诊断和治疗,E-mail 为 396954927@qq.com。王玉凡,硕士研究生,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 1043816858@qq.com。通讯作者边云飞,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail 为 yun-feibian@sina.com。

聚物。CTRP3 的开放读码框架预测 246 个氨基酸的多肽序列与一个计算出的 26 kDa 分子量相一致。22 个氨基酸残基信号肽存在一个切割位点即半胱氨酸 22 位点,因此 CTRP3 是与脂联素相似的分泌蛋白^[2-3]。其羧基端球状结构域与 C1q 相似,因此被认为是功能结构域,是可能与其他蛋白或受体相互作用的区域。在分化的 3T3-L1 细胞中首先发现有 CTRP3 信使核糖核苷酸(messenger RNA)的表达^[2]。CTRP3 mRNA 也在软骨、肾脏、结肠、小肠、胎盘、肺、脾脏、纤维母细胞、人类单核细胞和树突状细胞有表达^[4]。迄今为止^[2],CTRP3 的血清浓度未有准确报道。有研究人员采用免疫印迹法测出小鼠 CTRP3 的血清含量为 $(1.0 \pm 0.3) \text{ mg/L}$ 。到目前为止,人类脂肪细胞则没有发现其特异性的 CTRP3 受体,可能其特异性的受体只在鼠类脂肪细胞表达。CTRP3 具有广泛的生物学功能,在糖脂代谢、高血压、肥胖、动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病中发挥着重要作用。

2 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与糖脂代谢

2 型糖尿病是心血管疾病重要的危险因素,脂肪组织分泌的多种脂肪因子如瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等参与了糖尿病的发生发展。CTRP3 是新近发现的一种脂肪因子,具有降糖、抑制肝糖异生及改善胰岛素抵抗等作用。Peterson 等^[5]研究证实外源性注射 CTRP3 能降低血葡萄糖水平,且 CTRP3 不依赖于胰岛素来减少葡萄糖的输出,这种效益与通过激活肝脏丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine, Akt)活性有关,它通过抑制参与糖异生过程中的关键酶葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)和磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)的表达,并且这种降糖作用是独立于胰岛素之外的。此外,CTRP3 具有改善 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素敏感性的作用,其机制可能与下调炎症因子表达、改善胰岛素信号转导和增加葡萄糖转运子表达等有关^[6]。最近一项研究表明在新发的糖尿病患者 CTRP3 水平是下降的^[7],而 Choi 等^[8]发现,与健康人相比,糖耐量异常和 2 型糖尿病患者血清 CTRP3 水平是显著升高的,研究者认为在这些患者中 CTRP3 之所以会升高,可能是 CTRP3 对代谢应激及抵抗所作出的防御反应^[9]。在无糖

尿病的人群中,血清 CTRP3 水平与各种代谢因子例如腰围、舒张压、体质指数、甘油三酯、空腹血糖呈显著负相关^[10]。有研究发现^[6],在饮食诱导的肥胖小鼠中,连续外源性给与 CTRP3 可减少甘油三酯水平,是 CTRP3 在肝脏中的直接作用,可能与 CTRP3 通过抑制磷酸转酰酶(glycerol phosphate acyltransferase, GPAT)、酰基转移酶(acylglycerol phosphate acyltransferase, AGPAT)和甘油转酰酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT)抑制甘油三酯的合成,显著抵抗肝脂肪样变有关,表明 CTRP3 与脂代谢关系密切。以上这些研究显示了 CTRP3 与葡萄糖代谢、胰岛素抵抗密切相关。

3 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与肥胖、高血压

肥胖已成为一个世界范围内比较普遍的现象,特别是美国,据估计约 2/3 的成年人超重或过度肥胖。过度肥胖增加了患肥胖相关性疾病(代谢综合征、2 型糖尿病、高脂血症及心脏病等)的风险^[11]。脂肪组织分泌的脂肪因子维持着体内代谢的平衡,而肥胖打破了这种平衡并且导致了新陈代谢的调节紊乱^[12]。一个新型脂肪因子 CTRP3 水平在饮食诱导的肥胖小鼠中是降低的^[5]。最近有一项研究结果显示^[13],与非肥胖患者相比,肥胖患者的血清 CTRP3 是显著降低的,且 CTRP3 与高密度蛋白胆固醇、脂联素呈正相关,与体质指数、甘油三酯及瘦素呈负相关。有一项最新研究发现^[14],血清 CTRP3 的表达水平与肥胖症呈显著正相关,提示 CTRP3 可作为肥胖的独立危险因素,这可能为治疗肥胖及肥胖相关性疾病提供一个新的治疗靶点。

由于环境、饮食习惯及生活方式的改变,与代谢相关的疾病如高血压的发病率及病死率逐年飙升。高血压的发病机制可能与血管内皮损伤、胰岛素抵抗等有关。最近有一项研究表明^[15],与健康人比较,肥胖或高血压患者的 CTRP3 水平显著降低,可能与 CTRP3 影响了全身炎症有关。另外,该研究的相关性分析表明,血清 CTRP3 水平与肥胖、炎症、胰岛素抵抗参数及血压水平呈负相关,多元回归分析显示舒张压、胰岛素抵抗指数可预测血清 CTRP3 的水平^[15],提示 CTRP3 是影响血压、胰岛素抵抗的独立危险因素,有可能在肥胖或高血压的发病机制中起重要作用。

4 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种慢性炎症性疾病,其病理过程有多种细胞如平滑肌细胞、单核细胞及巨噬细胞、内皮细胞等参与,平滑肌细胞的去分化、增殖与迁移受多种脂肪因子的调控。

4.1 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 对血管平滑肌细胞的影响

动脉粥样硬化发生的病理过程中,血管平滑肌细胞的去分化、增殖、趋化和迁移促进了 As 的形成与进展。最近研究发现^[16],血管受伤后转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 诱导 CTRP3 mRNA 和蛋白的表达,CTRP3 可以发挥促进血管壁平滑肌细胞增殖和迁移的作用,通过自分泌和旁分泌激活细胞外基质信号调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1 and 2, ERK1/2) 和 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 mitogen activated protein kinase, P38MAPK) 信号通路促进血管平滑肌细胞的增殖^[17],但促增殖作用可被丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1) 抑制剂和 P38MAPK 抑制剂抑制,而促迁移作用仅能被 ERK1/2 抑制剂阻断,表明该信号通路在 CTRP3 促内皮细胞增殖和迁移中起着重要作用^[12],且 CTRP3 可能在血管再通后内膜增生及再狭窄的病理生理过程中发挥重要作用^[18]。血管钙化在动脉硬化过程中亦发挥着不可替代的作用。在血管钙化过程中血管平滑肌细胞骨样改变发挥着重要作用,血管壁钙化后使血管僵硬性增加,促使血管壁进一步重塑。有相关报道人动脉粥样斑块中存在大量钙化结节,同时亦有 CTRP3 的表达,提示 CTRP3 与血管钙化有一定的关系。体外实验发现^[19],CTRP3 促进血管平滑肌钙化呈时间和剂量依赖性。CTRP3 上调血管平滑肌骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein, BMP2)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、软骨生长因子 $\alpha 1$ (cartilage growth factor $\alpha 1$, Cgfa1) 等成骨表型标志物的表达水平,而 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α) 等平滑肌收缩表型标志物表达则下降。提示血管平滑肌细胞内钙沉积增加,与 ERK1/2 途径激活有关^[20]。以上研究表明,CTRP3 促进血管平滑肌细胞的增殖和血管钙化参与了动脉粥样硬化的过程,为动脉粥样硬化的诊疗提供了新的思路。

4.2 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 对单核/巨噬细胞的影响

单核/巨噬细胞浸润在动脉粥样硬化进展中起着重要作用。CTRP3 是抑制单核细胞和脂肪细胞促炎途径从而发挥抗炎作用的脂肪因子^[21]。CTRP3 在单核细胞中产生和发挥有效的抗炎特性是通过减少白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 TNF- α 的分泌,主要是通过抑制核因子 κB (nuclear factor kappaB, NF- κB) 通路实现的^[22],腹腔内注射 CTRP3 可显著降低脂多糖诱导的小鼠脂肪组织炎症因子 IL-6 及趋化因子 CCL2 的表达^[23]。此外,CTRP3 被认为是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 拮抗剂,可特异性抑制 LPS 与 Toll 样受体 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合,减轻炎症反应^[24]。在健康人的初级单核细胞中,CTRP3 可抑制由 LPS 通路诱导产生的巨噬细胞移动抑制因子、趋化因子 CCL2 和单核细胞趋化蛋白 1。其中趋化因子 CCL4 和巨噬细胞抑制蛋白 1 β ,可同时增加脂联素分泌^[25]。CTRP3 的这种抗炎作用在 2 型糖尿病的单核细胞中是受损的^[26]。研究还表明,CTRP3 可直接刺激脂联素和抵抗素的释放,可作为调节脂联素分泌的脂肪因子^[27],由于脂联素是抗炎作用占优势的蛋白,而抵抗素是促炎作用占主导作用的蛋白,因而 CTRP3 则可同时调节脂肪细胞的抗炎及促炎作用。以上研究提示新型脂肪因子 CTRP3 参与了动脉粥样硬化的发生、发展过程,但具体发挥着什么作用还有待进一步研究。

5 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 对缺血心肌的保护作用

近来有报道发现^[28],冠状动脉左前降支结扎造成急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 小鼠中,血清中 CTRP3 的表达水平显著下降,外源性给予 CTRP3 可显著提高 AMI 小鼠的存活率和改善心肌梗死后左心室功能,可以减少心肌梗死后小鼠心脏大小和体积,可显著降低心肌梗死边缘区间质纤维化,能够抑制心肌梗死后的心肌重构。CTRP3 通过抑制磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 抑制 TGF- $\beta 1$ 诱导的 Smad3 核转位和 p300 的结合,抑制肌成纤维细胞表型转化,从而抑制心肌梗死大鼠的心肌纤维化^[29]。CTRP3 在心肌梗死边界区可促进新生血管形成,通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-缺氧诱导因子 1 α -血管内皮生长因子 (serine/

threonine-hypoxia inducing factor-1 α -vascular endothelial growth factor, Akt-HIF1 α -VEGF) 通路促进血管化, 给予 Akt 抑制剂可抑制 CTRP3 的促血管化作用, 而给予 VEGF 抑制剂只是部分阻断 CTRP3 的心脏保护作用^[28]。CTRP3 不仅显著增加心肌梗死边缘区血管化, 显著抑制心肌梗死边缘区细胞凋亡, 明显降低心肌纤维化, 而且明显保护了心肌梗死风险发生区心肌细胞免受损伤, 然而这一保护机制较为复杂, 尚需进一步研究^[28]。CTRP3 可在体外抑制 TGF- β 1 诱导的血管外膜成纤维细胞增殖及 α -SMA 表达, 提示其潜在的改善病理性血管的作用^[30]。以上结果表明, CTRP3 是一个具有心脏保护作用的脂肪因子。因此, 外源性补充 CTRP3 有望成为改善心功能、延缓心功能衰竭发生的治疗新靶点。

有临床研究显示^[31], 与健康人相比, 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者(急性冠状动脉综合征或稳定型心绞痛) 中血清 CTRP3 浓度显著降低, 且血清 CTRP3 表达水平受冠状动脉严重程度的影响, 冠状动脉狭窄程度越高, 患者血清 CTRP3 表达水平越低, 即 CTRP3 表达水平与冠状动脉病变严重程度呈负相关^[32]。因此 CTRP3 用于对冠状动脉粥样硬化性心脏病风险评估^[31], 提示可为冠心病的诊疗提供新的思路。

6 总结与展望

综上所述, CTRP3 在糖脂代谢、高血压、动脉粥样硬化等心血管病中扮演着重要的角色, 总的益处是可降低心血管疾病的危险性。虽然目前对 CTRP3 发挥作用的具体机制尚未完全阐明, 相信随着对 CTRP3 研究的进一步深入, 有望为心血管疾病的诊断和治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, et al. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (15): 11 968-980.
- [2] Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Genomic organization, promoter, amino acid sequence, chromosomal localization, and expression of the human gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein) [J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1630 (2-3): 123-129.
- [3] Schaffer A, Weigert J, Neumeier M, et al. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26-kDa protein gene product "Cartonectin" [J]. Obesity, 2007, 15(2): 303-313.
- [4] Maeda T, Jikko A, Abe M, et al. Cartducin, a paralog Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes [J]. J Cell Physiol, 2006, 206 (2): 537-544.
- [5] 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): 39 691-701.
- [6] Peterson J M, Seldin M M, Wei Z, et al. CTRP3 attenuates diet-induced hepatic steatosis by regulating triglyceride metabolism [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(3): G214-G224.
- [7] Ban B, Bai B, Zhang M, et al. Low serum cartonectin/CTRP3 concentrations in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: in vivo regulation of cartonectin by glucose [J]. 2014, 9(11): e112 931.
- [8] Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 61(1): 75-80.
- [9] 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.
- [10] 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): e55 744.
- [11] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome [J]. Lancet, 2005, 365(9468): 1 415-428.
- [12] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis [J]. Nature, 2006, 444(7121): 847-853.
- [13] Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, et al. Lower circulating C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are associated with obesity: a cross-sectional study [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133 955.
- [14] 宋延彬, 李华, 赵博, 等. CTRP-3 水平和肥胖症的相关性研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 2501: 22-25.
- [15] Deng W, Li C, Zhang Y, et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance [J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 7: 33.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 周允, 王程, 李丽, 等. CTRP-3 促进血管平滑肌细胞钙化及其分子机制研究//中国生理学会. 第八届海峡两岸心血管科学研讨会论文集[C]. 北京: 中国生理学会, 2011; 2.
- [20] Zhou Y, Wang JY, Feng H, et al. Overexpression of C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 promotes phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification both in vivo and in vitro [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 1 002-010.
- [21] Hofmann C, Chen N, Obermeier F, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(12): 2 462-471.
- [22] 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 Lett* 2005, 579(25): 5 565-570.
- [23] Schmid A, Kopp A, Hanses F, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) attenuates lipopolysaccharide (LPS) induced systemic inflammation and adipose tissue Erk-1/-2 phosphorylation in mice in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(1): 8-13.
- [24] Kopp A, Bala M, Buchler C, et al. C1q/TNF-related protein-3 represent a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5 267-278.
- [25] Schaffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194-204.
- [26] Hakaoka M, Suzuke H, Shioda S, et al. Endovascular injury induces rapid phenotypic changes in perivascular adipose tissue [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8): 1 576-582.
- [27] Wolfing 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 (SilverSpring)*, 2008, 16(7): 1 481-486.
- [28] 孙阳. 新脂肪因子 CTRP3 促进新生血管形成及机制研究[D]. 第四军医大学, 2012.
- [29] 冯寒, 张城林, 吴丹, 等. CTRP3 通过抑制 Smad3 通路和肌成纤维细胞转化减轻心肌梗死后心肌纤维化 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1 793.
- [30] Lin S, Ma S, Lu P, et al. Effect of CTRP3 on activation of adventitial fibroblasts induced by TGF- β 1 from rat aorta in vitro [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2 199-208.
- [31] Choi KM, Hwang SY, Hong HC, et al. Implications of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and progranulin in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 14.
- [32] 胡峥. 血清 CTRP3 水平与冠状动脉病变严重程度及侧支循环形成的关系 [D]. 河北医科大学, 2015.
- (此文编辑 许雪梅)