

本文引用: 赵彦禛, 简维雄, 钟垠. T-钙黏蛋白在冠心病中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(1): 87-92. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.01.012.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-01-0087-06

· 文献综述 ·

## T-钙黏蛋白在冠心病中的作用研究进展

赵彦禛<sup>1</sup>, 简维雄<sup>1,2</sup>, 钟垠<sup>3</sup>

1. 湖南中医药大学中医学学院, 2. 湖南中医药大学 中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南省长沙市 410208;  
3. 张家界市桑植县民族中医院, 湖南省张家界市 427000

[摘要] T-钙黏蛋白(T-cad)是一种新发现的脂联素受体,可以与脂联素六聚体和高分子质量多聚体结合。T-cad在体内许多组织中广泛表达,尤其是心血管系统。T-cad与冠心病密切相关,具有抑制细胞凋亡、阻止动脉粥样硬化、限制血管内膜增生、诱导血管内皮细胞增殖、促进生长因子分泌、促进肌肉再生的作用。因此,探讨T-cad在冠心病中的作用机制,或许能为冠心病的诊疗提供新的思路。

[关键词] T-钙黏蛋白; 冠心病; 脂联素

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of T-cadherin in coronary heart disease

ZHAO Yanzhen<sup>1</sup>, JIAN Weixiong<sup>1,2</sup>, ZHONG Yin<sup>3</sup>

1. College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine & Hunan Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Changsha, Hunan 410208, China;  
3. Traditional Chinese Medicine Hospital of Sangzhi County, Zhangjiajie, Hunan 427000, China

[ABSTRACT] T-cadherin (T-cad) is a newly discovered adiponectin receptor, which can bind to adiponectin hexamer and high molecular weight polymer. T-cad is widely expressed in many tissues *in vivo*, especially in the cardiovascular system. T-cad is closely related to coronary heart disease, and has the effects of inhibiting cell apoptosis, preventing atherosclerosis, limiting vascular intimal hyperplasia, inducing vascular endothelial cell proliferation, promoting the secretion of growth factors, and promoting muscle regeneration. Therefore, exploring the mechanism of T-cad in coronary heart disease may provide new ideas for the diagnosis and treatment of coronary heart disease.

[KEY WORDS] T-cadherin; cardiovascular disease; adiponectin

冠状动脉粥样硬化性心脏病是一类因冠状动脉粥样硬化或者功能性痉挛导致冠状动脉狭窄甚至闭塞,进而出现心肌缺血、缺氧以及坏死的心脏疾病<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化是冠状动脉疾病、脑卒中和外周动脉疾病等常见心血管疾病的重要病理基础<sup>[2]</sup>。脂质代谢紊乱在动脉粥样硬化的发生、发展过程中发挥着至关重要的作用。在心血管系统中,致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和保护性激素脂联素(adiponectin, APN)结合到相同的受体T-钙黏蛋白(T-cadherin, T-cad)上<sup>[3]</sup>。APN可以通过与T-cad结合的方式调

控脂代谢,进而抑制促动脉粥样硬化因子的产生和血管平滑肌细胞增殖,以发挥保护血管内皮细胞、阻止动脉粥样硬化发生和发展的作用<sup>[4]</sup>。T-cad还是LDL受体,与血管平滑肌细胞中脂蛋白的信号转导有关,并可以介导LDL诱导的信号传递和细胞迁移<sup>[5]</sup>。越来越多的研究表明,T-cad与冠心病的发生、发展密切相关。

### 1 T-cad 来源与分布

T-cad是钙黏蛋白黏附分子家族的主要成员之

[收稿日期] 2023-03-25

[修回日期] 2023-05-07

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973753);湖南省自然科学基金面上项目(2018JJ2291)

[作者简介] 赵彦禛,主治医师,硕士研究生,研究方向为中医心病证治机制研究,E-mail:472903069@qq.com。通信作者钟垠,主治医师,研究方向为中医心病证治机制研究,E-mail:75778956@qq.com。通信作者简维雄,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为中医心病证治机制研究,E-mail:daxiong20001977@163.com。

一,基因位于人类染色体的 16q24 位上,cDNA 包括一个含 714 个氨基酸全长约 3 842 bp 的开放读码框<sup>[6]</sup>。钙黏蛋白是一类糖蛋白分子,主要作用是介导细胞与细胞或细胞与细胞外基质间的相互接触和结合,其家族成员众多,目前研究发现其至少包含有 20 个成员,但其中最主要的是 E-cad、N-cad、P-cad、T-cad。不同的钙黏蛋白家族成员往往分布于不同组织之中,例如,E-cad 主要分布于成人上皮细胞之中,N-cad 主要分布于成人神经肌肉组织之中,P-cad 主要分布于胎盘和上皮组织之中,而 T-cad 则最初表达于胚胎的神经系统,并且多分布于心血管系统的内皮和平滑肌组织之中。通过对人体组织和器官进行的筛查表明,T-cad 在心血管组织中的特殊相关性,其中在主动脉、颈动脉、髂动脉和肾动脉以及心脏中发现了最高表达的 T-cad<sup>[7]</sup>,在颈动脉、髂动脉、肾动脉和心脏中,T-cad 的水平约为主动脉的 50%~60%,在腔静脉,这一水平约为 20%,骨骼肌中 T-cad 水平约为主动脉水平的 20%~30%,并且几乎存在于所有类型的纤维细胞和柱细胞的子域<sup>[8]</sup>。

钙黏蛋白的一个重要功能是参与细胞间的识别和信号转导<sup>[9]</sup>,而跨膜区是连接细胞外的分子与细胞内的信号转导区。但是,T-cad 却是所有的钙黏蛋白家族成员之中唯一一个不具有跨膜区的成员。除此之外,T-cad 在结构上也没有相应的胞内区,并且其氨基端缺乏 His-Ala-Val 序列<sup>[10]</sup>。虽然 T-cad 相比其他钙黏蛋白家族成员缺乏相应结构,但是其细胞外部分仍然像经典钙黏素一样包括五个经典功能区,而其在距离细胞膜最远的外功能区与抗体相结合。经典钙黏素是通过分布于细胞间接触的部位来发挥作用,与之不同的是,有研究发现,在血管细胞的融合培养中,T-cad 均匀分布在整个细胞中,从而发挥细胞迁移的能力<sup>[11]</sup>。

## 2 T-cad 与 APN

APN 是一种脂肪细胞衍生的循环蛋白,通过与独特的糖基磷脂酰肌醇锚定 T-cad 相互作用,在血管系统、心脏和骨骼肌中积累。越来越多的研究表明,这种积累对于 APN 介导的心血管保护至关重要<sup>[12-14]</sup>。目前普遍认为,APN 具有保护血管内皮细胞、抑制动脉粥样硬化的发生和发展的作用,其作用机制主要是抑制促动脉粥样硬化因子的产生、抑制单核细胞黏附到血管内皮细胞、抑制内皮细胞炎

症、抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制泡沫细胞形成<sup>[15]</sup>。而 APN 这些效用的发挥是通过与其受体 T-cad 的结合来实现的,然而,T-cad 只能与 APN 的六聚体以及高分子质量多聚体相结合,不能与 APN 的球形结构域和三聚体相结合<sup>[16]</sup>。T-cad 与脂联素的球状结构域结合,并依赖于结合的金属离子稳定该结构域<sup>[17]</sup>。细胞外小体的生物生成,依赖于 T-cad,但不依赖于 AdipoR1 或 AdipoR2。在血管紧张素 II 治疗的 WT 小鼠主动脉中发现 APN 具有降低神经酰胺的作用,但在 T-cad 基因敲除小鼠中并未发现这一作用,这说明 APN/T-cad 系统可以增强细胞外小体的生物发生和分泌,进而导致细胞神经酰胺减少,也就是说 APN/T-cad 通过细胞外小体的生物发生和分泌介导器官保护作用<sup>[18]</sup>。并且,APN 可能通过上调 T-cad 的表达以逆转缺氧复氧损伤所致的心肌细胞损伤及凋亡<sup>[19]</sup>,而其通过与 T-cad 的结合也能发挥对心肌细胞的保护作用。此外,脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化发生、发展过程中的一个至关重要因素。冠心病血瘀证患者血浆中存在较严重的脂质代谢紊乱<sup>[20]</sup>。APN 作为脂肪细胞分泌的一种具有调控脂质代谢功能的内源性生物活性多肽<sup>[21-23]</sup>,其血浆水平与甘油三酯和 LDL 呈负相关<sup>[18]</sup>,而与高密度脂蛋白呈正相关<sup>[24-25]</sup>。APN 可以通过 T-cad 发挥抑制血管内膜增生、阻止动脉粥样硬化发展的作用。

## 3 T-cad 与冠心病

### 3.1 T-cad 与细胞凋亡

细胞凋亡在心脏或血管结构改变以及功能失调中起着重要作用,细胞凋亡与增殖的失衡与冠心病的发生、发展密切相关,尤其是心肌细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮细胞以及巨噬细胞,其中血管内皮细胞凋亡更是冠状动脉粥样硬化发生的中心环节。在针对动脉粥样硬化、气囊血管成形术后引起的血管再狭窄、肿瘤血管生成以及异常迁移生长的研究<sup>[7,26]</sup>中均发现了 T-cad 的正性调节作用。在心脏、血管平滑肌细胞和内皮细胞等部位 T-cad 均有明显分布<sup>[27]</sup>,在心血管系统中高表达,并且在主动脉和心脏中表达量最大<sup>[26]</sup>。心肌缺血能诱导由细胞色素 C 释放及 Caspase-3 活化介导的细胞凋亡<sup>[28]</sup>。动脉粥样硬化斑块的破裂与覆盖在脂核上的血管平滑肌细胞凋亡有关<sup>[29]</sup>,而抑制心肌细胞凋亡可能是缓解冠心病心肌受损的重要途径<sup>[30]</sup>。有动物实验结果表明,心肌细胞凋亡是冠心病发生、

发展的主要机制之一,而通过抑制心肌细胞凋亡可以有效缓解冠心病<sup>[31-32]</sup>。在凋亡细胞内和内皮细胞发生氧化应激时 T-cad 的表达均上调,其可以通过刺激细胞发出信号来对抗由氧化应激导致的细胞凋亡<sup>[33]</sup>。T-cad 过表达具有对抗氧化应激导致的细胞凋亡以阻止动脉粥样硬化的发展,该作用是通过激活 PIK3/Akt/mTOR 信号通路的同时抑制丝裂原激活蛋白激酶 p38 信号系统来实现的<sup>[34]</sup>。T-cad 的上调还可以通过刺激内皮细胞增殖和迁移以及促进细胞在应激条件下的存活来调节组织细胞数量<sup>[33]</sup>。总而言之,T-cad 的表达上调具有抑制细胞凋亡从而阻止动脉粥样硬化,进而影响冠心病的发生发展的作用。

### 3.2 T-cad 与内皮细胞增殖

血管内皮损伤往往发生在冠状动脉粥样硬化的初始阶段<sup>[35]</sup>。血管细胞的增殖在许多血管疾病的进展中起着重要的作用。血管内皮细胞增殖是恢复缺血组织血液供应的必要条件,同时也有利于动脉粥样硬化斑块的稳定。然而,内皮细胞过度增殖有可能导致病理性血管生成、斑块不稳定、破裂和血栓形成<sup>[36]</sup>。并且血管内皮功能紊乱导致的血管功能不稳定以及血栓也是冠心病心肌缺血再灌注损伤发生的病理基础和始动因素之一<sup>[37]</sup>。在血管组织中,动脉粥样硬化、再狭窄和肿瘤新生血管的进展伴随着内皮细胞和平滑肌细胞表面 T-cad 水平的显著升高<sup>[7,26,38]</sup>,这表明血管细胞上 T-cad 的表达与其运动和生长之间存在正相关关系。研究发现,在血管细胞中,T-cad 在细胞周期中受动态调节,其表达具有促进细胞增殖的作用,可促进如动脉粥样硬化、再狭窄和肿瘤血管生成等增生性血管疾病的进展<sup>[39]</sup>。T-cad 的表达与体内和体外血管细胞增殖之间存在正相关关系。并且,T-cad 在活体内诱导的血管增生,只影响生成血管的直径,而不影响生成血管的数量以及长度,所以,其不会导致新生血管形成异常的结构。

### 3.3 T-cad 与血管重塑

血管重塑是冠心病发生、发展的重要病理学基础,主要涉及到细胞增殖和死亡、细胞迁移以及细胞外基质合成与降解等细胞生物学活性<sup>[40]</sup>。T-cad 通过抑制血管内皮细胞的迁移来抑制血管生成,是血管重塑的重要调节因子<sup>[26]</sup>。同时,T-cad 与 APN 相互作用可以限制血管内膜增生,该作用是通过与其他膜蛋白的联合作用以及和细胞膜上特定结构域结合进而参与信号转导来实现的<sup>[41]</sup>。血管的生长在大量分泌 T-cad 的组织中减少。T-cad 可以诱

导细胞脱离,进而促进内皮细胞表型调节为极化的亲迁移表型,从而促进细胞定向迁移。T-cad 介导了血管壁的完整性,可以抑制血管向 T-cad 阳性部位的生长,以及含 T-cad 的细胞向血管壁上的迁移。

### 3.4 T-cad 与心肌再生

冠心病的主要特征之一是由于冠状动脉发生病变而狭窄,从而引起心肌供血不足,进而导致心肌细胞的缺血、缺氧以及坏死。长期慢性的缺血、缺氧可以引起心肌细胞功能损伤,进而导致心肌细胞纤维化。而 APN 与 T-cad 结合后可通过激活 AMP 活化蛋白激酶改善心肌纤维化<sup>[42-43]</sup>。与单纯使用生长因子治疗局部缺血相比较,通过转基因技术来调节 T-cad 在内皮细胞中的表达能产生更好的疗效<sup>[34]</sup>。Tanaka 等<sup>[44]</sup>发现,APN 缺失的小鼠与 APN 过度表达的小鼠中均观察到心肌再生,但在 T-cad 缺失的小鼠中未观察到,这说明 APN 可以通过 T-cad 刺激心肌再生。由此可见,T-cad 可以通过改善心肌纤维化、诱导心肌再生进而改善冠心病心肌损伤。

### 3.5 T-cad 与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是冠状动脉部分或者是完全急性梗阻以及再灌注治疗后心肌损伤加重的一种病理现象,也是影响冠心病患者临床治疗效果的重要原因之一<sup>[45]</sup>。T-cad 和 APN 在心肌细胞上广泛共定位,直接参与 APN 介导的心肌保护,并发挥着至关重要的作用。Denzel 等<sup>[46]</sup>分别利用 T-cad-KO 小鼠、APN-KO 及 DKO 小鼠建立心肌缺血再灌注损伤模型,结果发现,T-cad-KO 组 APN 含量在血液循环中增加,这可能与 APN 不能与心脏组织结合有关;在缺血再灌注损伤期间,T-cad-KO 组与 APN-KO 组表现出相似的梗死面积,而给予腺病毒表达的重组 APN 治疗后,APN-KO 组心肌梗死面积缩小,AMP 活化蛋白激酶磷酸化恢复,而 DKO 组心肌梗死面积没有发生变化,T-cad-KO 组治疗无效,这些数据表明,T-cad 通过结合 APN 并激活其心脏保护功能来保护应激诱导的病理性心脏重塑,T-cad 介导了 APN 依赖的 AMP 活化蛋白激酶磷酸化;T-cad 的缺失消除了 APN 在短期和长期心脏肥厚以及心肌缺血再灌注损伤中的心脏保护作用,并破坏了 APN 主要信号通路在 AMP 活化蛋白激酶上的激活。可见,T-cad 与冠心病心肌缺血再灌注密切相关。

### 3.6 T-cad 与心肌梗死

心肌梗死是动脉粥样硬化不稳定性斑块破裂

或斑块侵蚀导致的急性心血管事件<sup>[47]</sup>,属于冠心病当中比较严重的类型,其发生提示严重的冠状动脉血管狭窄甚至闭塞以及心肌坏死。有动物实验证实,在心肌梗死早期阶段 T-cad 在心肌组织中的表达下调,而在血清中的表达上调,其血清水平与血清脂联素呈负相关,而与 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 呈正相关<sup>[48]</sup>。这说明 T-cad 可能作为急性心肌损伤的重要标志物参与早期心肌梗死的炎症反应,对心血管疾病早期阶段有着一定的预警作用。另外有研究发现,急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者住院后血清 T-cad 浓度迅速下降,在入院后 72 h 达到最低,其血清 T-cad 浓度变化显著,而入院时高 T-cad 和低 APN 浓度与心肌梗死大小相关<sup>[49]</sup>。由此可见, T-cad 无论是在动物实验中还是在人体研究中对于心肌梗死都有一定的现实意义,有助于急性心肌梗死的诊疗。

### 3.7 T-cad 与血浆 LDL

LDL 与冠心病的发生正相关,是导致动脉粥样硬化的重要危险因素之一,可以通过诱导内皮激活引起动脉粥样硬化的最早期的炎性血管反应。有趣的是, T-cad 是致动脉粥样硬化的 LDL 和保护性激素 APN 的共同受体。在 LDL 导致的内皮激活等炎症反应中,内皮产生的黏附因子及其介导的白细胞黏附与动脉粥样硬化的发生联系密切<sup>[50]</sup>。信号转导是细胞内生物化学反应以及蛋白间相互作用的基础,是细胞外因子通过与受体(膜受体或核受体)相结合,进而影响细胞生物学功能的过程,与细胞增殖、分化、代谢及死亡密切相关。T-cad 参与了血管平滑肌细胞中脂蛋白的信号转导<sup>[51]</sup>,是 LDL 受体,介导 LDL 诱导的信号传递和细胞迁移<sup>[5]</sup>。T-cad 不仅可以结合天然 LDL,还可以结合不被载脂蛋白 B、E 受体识别的化学修饰的 LDL。而 LDL 则对 T-cad 细胞聚集产生剂量依赖性抑制作用<sup>[52]</sup>。有研究发现,通过循环 LDL 与高分子质量脂联素的比值可以预测动脉粥样硬化的发展,男性受试者颈动脉内膜中膜厚度与高分子质量脂联素水平呈负相关,而 T-cad 基因中 rs12444338 SNP 的 G 等位基因是一种动脉粥样硬化保护基因型,它与较低的循环 T-cad 水平和较薄的内膜中膜厚度相关<sup>[3]</sup>。可见, LDL 可能通过抑制 T-cad 表达以对抗 T-cad 诱导的血管重塑和血管内皮迁移进而参与到冠心病的发生发展过程中。

## 4 小结

综上所述, T-cad 作为致动脉粥样硬化的 LDL 和保护性激素 APN 的共同受体,通过抑制细胞凋亡、阻止动脉粥样硬化、限制血管内膜增生、诱导血管内皮细胞增殖、改善心肌纤维化与缺血以及促进心肌再生等多方面参与到冠心病的发生和发展过程中。但是, T-cad 相关作用发挥的具体机制和相关通路研究尚有不足,并且针对 T-cad 的药物研究也相对缺乏。所以,进一步探讨 T-cad 在冠心病心肌、心血管损伤与修复过程中的作用机制及相关通路,能更好地揭示冠心病发生发展过程中心肌与心血管的病理变化过程。并且,针对 T-cad 的相关治疗方案或许能作为将来针对冠心病的一种新的治疗思路。

### [参考文献]

- [1] 北京高血压防治协会,北京糖尿病防治协会,北京慢性病防治与健康教育研究会,等. 基层心血管病综合管理实践指南 2020 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(8): 1-73. Beijing Hypertension Prevention and Treatment Association, Beijing Diabetes Prevention and Treatment Association, Beijing Chronic Disease Prevention and Health Education Research Association, et al. Practise guideline (2020) for integrated management of cardiovascular diseases in primary hospitals [J]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2020, 12(8): 1-73.
- [2] 乔莞宁,陈虹印,张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312-321. QIAO G N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(4): 312-321.
- [3] BALATSKIY A, TETERINA M, PISARYUK A, et al. T-cadherin and the ratio of its ligands as predictors of carotid atherosclerosis: a pilot study [J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1398.
- [4] DROUET L, BAL DIT SOLLIER C. Fibrinogen: factor and marker of cardiovascular risk [J]. J Mal Vasc, 2002, 27(3): 143-156.
- [5] TKACHUK V A, BOCHKOV V N, PHILIPPOVA M P, et al. Identification of an atypical lipoprotein-binding protein from human aortic smooth muscle as T-cadherin [J]. FEBS Lett, 1998, 421(3): 208-212.
- [6] KIPMEN-KORGUN D, OSIBOW K, ZORATTI C, et al. T-cadherin mediates low-density lipoprotein-initiated cell proliferation via the Ca<sup>2+</sup>-tyrosine kinase-Erk1/2 pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45(5): 418-430.
- [7] IVANOV D, PHILIPPOVA M, ANTROPOVA J, et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature [J]. Histochem Cell Biol, 2001, 115(3): 231-242.
- [8] SIMONNEAU L, GALLEGU M, PUJOL R. Comparative expression patterns of T-, N-, E-cadherins,  $\beta$ -catenin, and polysialic acid neural cell adhesion molecule in rat cochlea during development: implications for the nature of Kölliker's organ [J]. J Comp Neurol, 2003, 459(2): 113-126.

- [9] 黄志勇, 罗钊, 陈孝平, 等. 黏附分子 T-cadherin 表达对 C6 细胞恶性特性的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(10): 1205-1206.  
HUANG Z Y, LUO F, CHEN X P, et al. Effect of T-cadherin gene expression on malignant biological characteristics in C6 glioma cells [J]. Chin J Exp Surg, 2005, 22(10): 1205-1206.
- [10] VESTAL D J, RANSCHT B. Glycosyl phosphatidylinositol-anchored T-cadherin mediates calcium-dependent, homophilic cell adhesion [J]. J Cell Biol, 1992, 119(2): 451-461.
- [11] PHILIPPOVA M, IVANOV D, TKACHUK V, et al. Polarisation of T-cadherin to the leading edge of migrating vascular cells *in vitro*: a function in vascular cell motility? [J]. Histochem Cell Biol, 2003, 120(5): 353-360.
- [12] 马林, 陈旭, 邵明燕, 等. 脂联素介导的 AMPK 通路在冠心病脂质代谢中的分子调控机制及中医药研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2248-2251.  
MA L, CHEN X, SHAO M Y, et al. The molecular regulatory mechanism of adiponectin mediated AMPK pathway in lipid metabolism of coronary heart disease and research progress in traditional Chinese medicine[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2020, 18(14): 2248-2251.
- [13] 李涵, 黄宇鹏, 金红艳, 等. 外周血 APN、HbA1c、糖基化 ApoA-I 水平与冠心病患者 PCI 术后血运重建的关系[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(9): 58-61, 68.  
LI H, HUANG Y P, JIN H Y, et al. Correlations between peripheral blood levels of APN, HbA1c and glycosylated ApoA-I with revascularization in patients with coronary heart disease after PCI [J]. Med Pharm J CPLA, 2021, 33(9): 58-61, 68.
- [14] 向晓华. 桂北地区人群脂联素及其受体基因多态性与冠心病易感性研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2021: 1-49.  
XIANG X H. Association of adiponectin and its receptor gene polymorphisms with susceptibility to coronary heart disease in Northern Guangxi, China[D]. Guilin: Guilin Medical University, 2021: 1-49.
- [15] ERNST E, RESCH K L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a Meta-analysis and review of the literature[J]. Ann Intern Med, 1993, 118(12): 956-963.
- [16] HUG C, WANG J, AHMAD N S, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(28): 10308-10313.
- [17] 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): 2749-2759.
- [18] OBATA Y, KITA S, KOYAMA Y, et al. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release[J]. JCI Insight, 2018, 3(8): e99680.
- [19] 王敏. 脂联素对心肌细胞缺氧/复氧损伤后 AdipoR1、AdipoR2 及 T-cadherin 表达的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2012: 10-19.  
WANG M. Effects of adiponectin on the expressions of AdipoR1, AdipoR2 and T-cadherin in cardiomyocytes injure after hypoxia-reoxygenation[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2012: 10-19.
- [20] 易敏, 戴幸平, 李秋霞, 等. 基于 1H-NMR 的冠心病血瘀证、痰浊证的代谢组学研究[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(6): 591-600.  
YI M, DAI X P, LI Q X, et al. 1H-NMR-based metabolomics study on coronary heart disease with blood-stasis syndrome and phlegm syndrome[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2021, 46(6): 591-600.
- [21] MATAFOME P, RODRIGUES T, PEREIRA A, et al. Long-term globular adiponectin administration improves adipose tissue dysmetabolism in high-fat diet-fed Wistar rats [J]. Arch Physiol Biochem, 2014, 120(4): 147-157.
- [22] HOLLAND W L, XIA J Y, JOHNSON J A, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis [J]. Mol Metab, 2017, 6(3): 267-275.
- [23] VASILIAUSKAITÉ-BROOKS I, SOUNIER R, ROCHAIX P, et al. Structural insights into adiponectin receptors suggest ceramidase activity[J]. Nature, 2017, 544(7648): 120-123.
- [24] STAIGER H, TSCHRITTER O, MACHANN J, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans[J]. Obes Res, 2003, 11(3): 368-372.
- [25] ZIETZ B, HERFARTH H, PAUL G, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes[J]. FEBS Lett, 2003, 545(2/3): 103-104.
- [26] KUDRJASHOVA E, BASHTRIKOV P, BOCHKOV V, et al. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis[J]. Histochem Cell Biol, 2002, 118(4): 281-290.
- [27] LAU W B, OHASHI K, WANG Y J, et al. Role of adipokines in cardiovascular disease[J]. Circ J, 2017, 81(7): 920-928.
- [28] BORUTAITE V, BUDRIUNAITE A, MORKUNIENE R, et al. Release of mitochondrial cytochrome c and activation of cytosolic caspases induced by myocardial ischaemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1537(2): 101-109.
- [29] 杨胜利, 何作云, 冯兵. 细胞凋亡与冠心病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11(4): 379-381.  
YANG S L, HE Z Y, FENG B. Apoptosis and coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2003, 11(4): 379-381.
- [30] 黄辉, 刘坪, 蔺鹏阳, 等. 苯甲酰芍药苷影响冠状动脉粥样硬化性心脏病模型大鼠心肌细胞凋亡的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(8): 862-865.  
HUANG H, LIU P, LIN P Y, et al. Mechanism of benzoylpaconiflorin underlying apoptosis of myocardial cells in atherosclerotic coronary heart disease model of rats [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2020, 22(8): 862-865.
- [31] ZHANG L J, ZENG X T, ZHAO M J, et al. The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a Meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 141.
- [32] ZHANG Y, ZHAO H R, LIU B, et al. Low level antibodies against alpha-tropomyosin are associated with increased risk of coronary heart disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 195.

- [33] JOSHI M B, PHILIPPOVA M, IVANOV D, et al. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis[J]. *FASEB J*, 2005, 19(12): 1737-1739.
- [34] PHILIPPOVA M, BANFI A, IVANOV D, et al. Atypical GPI-anchored T-cadherin stimulates angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2222-2230.
- [35] 李艳芳, 田红梅, 李红燕. 内皮细胞特异性分子1与冠心病大鼠主动脉内皮细胞炎症损伤和血管重构的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(3): 293-297.
- LI Y F, TIAN H M, LI H Y. Relationship of endocan with inflammatory injury and vascular remodeling of aortic endothelial cells in CHD rats[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis*, 2023, 25(3): 293-297.
- [36] DAVIES M J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995[J]. *Circulation*, 1996, 94(8): 2013-2020.
- [37] 王旭, 于鲁, 李珠, 等. 通脉养心方及其化学成分治疗心肌缺血/再灌注损伤的作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(9): 3012-3021.
- WANG X, YU L, LI Z, et al. Research progress on mechanism of Tongmai Yangxin recipe and its chemical components in treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2023, 54(9): 3012-3021.
- [38] WYDER L, VITALITI A, SCHNEIDER H, et al. Increased expression of H/T-cadherin in tumor-penetrating blood vessels[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4682-4688.
- [39] IVANOV D, PHILIPPOVA M, ALLENSPACH R, et al. T-cadherin upregulation correlates with cell-cycle progression and promotes proliferation of vascular cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(1): 132-143.
- [40] 陈颖弘, 李倩, 吴学铭, 等. 细胞焦亡与血管重塑相关疾病的研究进展[J]. *重庆医学*, 2022, 51(20): 3564-3568.
- CHEN Y H, LI Q, WU X M, et al. Research advances of pyroptosis and vascular remodeling related diseases[J]. *Chongqing Med*, 2022, 51(20): 3564-3568.
- [41] PHILIPPOVA M P, BOCHKOV V N, STAMBOLSKY D V, et al. T-cadherin and signal-transducing molecules co-localize in caveolin-rich membrane domains of vascular smooth muscle cells[J]. *FEBS Lett*, 1998, 429(2): 207-210.
- [42] KUBOTA N, YANO W, KUBOTA T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1): 55-68.
- [43] GAO C, LIU Y, YU Q J, et al. TNF- $\alpha$  antagonism ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(12): H1583-H1591.
- [44] TANAKA Y, KITA S, NISHIZAWA H, et al. Adiponectin promotes muscle regeneration through binding to T-cadherin[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16.
- [45] 伊加提·司马义, 帕合热丁·努尔麦麦提, 阿布都乃比·麦提艾力. 辅酶 Q10 对冠心病心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(10): 1760-1765.
- SIMAYI Y J T, NUERMAIMAITI P H R D, MAIMAITIAILI A B D N B. Effect of coenzyme Q10 on apoptosis of myocardial cells during myocardial ischemia-reperfusion injury in rats with coronary heart disease[J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(10): 1760-1765.
- [46] DENZEL M S, SCIMIA M C, ZUMSTEIN P M, et al. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12): 4342-4352.
- [47] 周允, 卢丽霞, 魏利龙, 等. 冠心病患者四种常规炎症标志物联合检测对急性心肌梗死的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 297-303.
- ZHOU Y, LU L X, WEI L L, et al. Predictive value of combined detection of four conventional inflammatory markers for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 297-303.
- [48] 王娟娟. 脂联素受体 T-钙黏蛋白在急性心肌梗死中的表达及与急性炎症反应关联性研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019: 26-29.
- WANG J J. Expression of adiponectin receptor T-cadherin in acute myocardial infarction and its association with acute inflammatory reaction[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2019: 26-29.
- [49] HOKA M, FUKUDA S, MAEDA N, et al. Time-series change of serum soluble T-cadherin concentrations and its association with creatine kinase-MB levels in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(12): 1823-1834.
- [50] 朱毅. 低密度脂蛋白诱导的血管内皮激活中的信号转导[C]//国际心脏研究会中国分会第八届学术会议暨中国病理生理学会心血管专业委员会第十一届学术会议论文摘要集. 广州: 暨南大学, 2004: 25-26.
- ZHU Y. Signal transduction in vascular endothelial activation induced by low-density lipoprotein [C]//Abstract Collection of Papers from the 8th Academic Conference of the Chinese Branch of the International Heart Research Association and the 11th Academic Conference of the Cardiovascular Professional Committee of the Chinese Society of Pathology and Physiology. Guangzhou: Jinan University, 2004: 25-26.
- [51] KUZMENKO Y S, BOCHKOV V N, PHILIPPOVA M P, et al. Characterization of an atypical lipoprotein-binding protein in human aortic media membranes by ligand blotting[J]. *Biochem J*, 1994, 303(Pt 1): 281-287.
- [52] RESINK T J, KUZMENKO Y S, KERN F, et al. LDL binds to surface-expressed human T-cadherin in transfected HEK293 cells and influences homophilic adhesive interactions[J]. *FEBS Lett*, 1999, 463(1/2): 29-34.

(此文编辑 文玉珊)