

dual-energy CT-derived iodine maps for diagnosing metastatic cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer [J]. Eur Radiol, 2020, 30 (11) : 6251-6262.

[35] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. thyroid, 2016, 26 (1) : 1-133.

[36] JUN H H, KIM S M, KIM B W, et al. Overcoming the limitations of fine needle aspiration biopsy: detection of lateral neck node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. Yonsei Med J, 2015, 56 (1) : 182-188.

[37] YANG S Y, SHIN J H, HAHN S Y, et al. Comparison of ultrasonography and CT for preoperative nodal assessment of patients with papillary thyroid cancer: diagnostic performance according to primary tumor size [J]. Acta Radiol, 2020, 61 (1) : 21-27.

[文章编号] 1007-0893(2023)14-0133-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.14.041

T-钙黏蛋白在心血管疾病中的作用

赵海心¹ 赵晓辉^{2*}

(1. 山西医科大学汾阳学院, 山西 汾阳 032200; 2. 川投西昌医院, 四川 西昌 615000)

[摘要] T-钙黏蛋白是钙黏蛋白家族的一个独特成员, T-钙黏蛋白是神经分化过程中轴突生长的负调控因子, 在许多恶性肿瘤中, 它也是一种高甲基化相关的肿瘤抑制分子。T-钙黏蛋白的一个重要作用是能够结合心血管组织中的高分子量脂联素, 从而介导脂联素的心脏保护作用, 在心血管疾病中起到重要的作用。笔者就 T-钙黏蛋白在心血管疾病中的生物学作用展开综述。

[关键词] T-钙黏蛋白; 脂联素; 心血管疾病

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A

The Role of T-cadherin in Cardiovascular Disease

ZHAO Haixin¹, ZHAO Xiaohui^{2*}

(1. Fenyang College, Shanxi Medical University, Shanxi Fenyang 032200; 2. Sichuan Provincial Investment Xichang Hospital, Sichuan Xichang 615000)

[Abstract] T-cadherin, a unique member of the cadherin family, a negative regulator of axonal growth during neural differentiation, is also a hypermethylation-associated tumor suppressor molecule in many malignancies. An important role of T-cadherin is its ability to bind high molecular weight adiponectin in cardiovascular tissues, thereby mediating the cardioprotective effects of adiponectin, playing an important role in cardiovascular diseases. This paper reviews the biological role of T-cadherin in cardiovascular diseases.

[Keywords] T-cadherin; Adiponectin; Cardiovascular diseases

T-钙黏蛋白也称为 CDH13 和 H-钙黏蛋白。经典的钙黏蛋白是钙依赖的亲同性黏附分子, 它不是通过跨膜结构域, 而是通过糖基磷脂酰肌醇部分被固定在膜表面。T-钙黏蛋白有两个分子结构特征, 可以将 T-钙黏蛋白与经典的钙黏蛋白分子区分开来。首先, T-钙黏蛋白缺

乏一个细胞质结构域, 因此被认为是缩短了的钙黏蛋白, 而经典钙黏蛋白的胞质结构域对亲同性结合至关重要。因此, 人们普遍认为 T-钙黏蛋白的亲同性黏附比经典的钙黏蛋白分子要弱得多。现在认为 T-钙黏蛋白并不具有作为细胞-细胞间黏附分子的生理作用。其次, T-钙黏

[收稿日期] 2023 - 05 - 08

[作者简介] 赵海心, 女, 医学学士, 主要研究方向是临床医学。

[*通信作者] 赵晓辉 (E-mail: fengyucaihong9@163.com; Tel: 15694548076)

蛋白氨基酸基序在脊椎动物的进化过程中一直很保守, 这表明 T-钙黏蛋白可能在高等动物中具有生物学意义。T-钙黏蛋白氨基酸序列在人类和小鼠之间的同源性约为 92%, 在人类和斑马鱼之间约为 74%。相比之下, E-钙黏蛋白在人类和小鼠之间的同源性约为 69%, 而在人类和斑马鱼之间只有 51%。T-钙黏蛋白分子在不同物种中的最小程度的多样性表明, 它在高等动物中可能具有至关重要的生物逻辑功能。

T-钙黏蛋白的病理生物学特性已经在多个医学领域进行了探索, 包括神经病学和肿瘤学以及心血管科学。简单来说, T-钙黏蛋白是神经分化过程中轴突生长的负调控因子^[1-2]。在许多恶性肿瘤中, 如在卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌中, 它也是一种高甲基化相关的肿瘤抑制分子^[3-4]。T-钙黏蛋白的一个重要作用是能够结合心血管组织中的高分子量脂联素, 从而介导脂联素的心脏保护作用, 在心血管疾病中起到重要的作用。笔者主要对 T-钙黏蛋白在心血管疾病中的生物学作用进行探讨。

1 T-钙黏蛋白与脂联素

脂联素是一种脂肪因子, 是一种由脂肪细胞分泌的激素, 具有胰岛素增敏作用。脂联素具有直接的抗动脉粥样硬化作用。人类血清中脂联素水平为 $3 \sim 30 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[5]。经典的脂联素受体包括: AdipoR1、AdipoR2。AdipoR1 和 AdipoR2 都是具有 7 个跨膜结构域的膜蛋白, 具有相似的分子结构, 在人类的肝脏、肌肉和脂肪组织中表达。AdipoR1 是球状脂联素的高亲和力受体, 也是骨骼肌中全长脂联素的低亲和力受体。相比之下, AdipoR2 是肝脏中球状和全长高分子量脂联素的中等亲和力受体。主动脉内皮细胞同时表达 AdipoR1 和 AdipoR2, 但优先表达 AdipoR1。HUG C 等^[6]人通过克隆表达分离出了第三种脂联素受体, 即 T-钙黏蛋白, 该受体在血管内皮细胞和平滑肌上表达。FUJISHIMA Y 等^[7]研究表明, 在动脉粥样硬化病变血管中, 脂联素与 T-钙黏蛋白共定位于主动脉血管内皮及平滑肌层, 脂联素可以通过内皮细胞和平滑肌细胞中的 T-钙黏蛋白结合于血管上。脂联素与 T-钙黏蛋白结合后可以抑制颈动脉结扎诱导的新生内膜增殖, T-钙黏蛋白基因敲除后, 在血管中完全检测不到脂联素表达, 并导致与脂联素缺陷类似的严重血管损伤, 加剧了新内膜的增殖。脂联素与 T-钙黏蛋白的结合防止新生内膜增生和动脉粥样硬化斑块形成, 对血管具有保护作用。

2 T-钙黏蛋白与心脏代谢的相关性

T-钙黏蛋白是钙黏蛋白家族的一个独特成员, 主要表达于心血管系统。T-钙黏蛋白的一个重要作用是它能

够结合心血管组织中的高分子量脂联素, 从而介导脂联素的心脏保护作用。脂联素可以增强胰岛素的代谢作用, 其水平在肥胖或糖尿病患者中显著降低, 而低脂联素血症与心血管死亡发生率的增加相关。

GÖDDEKE S 等^[8]研究表明: 在小鼠模型和人类中, 脂肪组织和循环中的 T-钙黏蛋白水平受到肥胖的影响, 并在人类中通过体重减轻而恢复。T-钙黏蛋白干扰脂肪细胞的分化潜能, 因此是脂肪组织可塑性的标志, 可能反映了脂肪组织的健康状况。T-钙黏蛋白也有能力通过其糖基磷脂酰肌醇锚点结合低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), 然而, 这种配体-受体关系的确切生理效果尚不清楚。

T-钙黏蛋白似乎会影响心脏代谢性疾病的多种情况, 包括动脉粥样硬化和胰岛素抵抗。在胰岛素方面, T-钙黏蛋白对胰腺分泌胰岛素是必需的, 但血管细胞上 T-钙黏蛋白的过表达可能促进内皮细胞胰岛素抵抗。研究显示 T-钙黏蛋白表达可以通过上调 Notch 信号通路促进胰腺 β 细胞增殖^[9]。T-钙黏蛋白敲除小鼠在高脂肪饮食条件下, 表现出由于 β 细胞增殖减弱所致的葡萄糖受损。基因表达分析显示高脂肪饮食条件下 T-钙黏蛋白敲除小鼠细胞周期和胰岛中的 Notch 信号转导受损。在链脲佐菌素诱导的糖尿病中, 可溶性 T-钙黏蛋白的替代改善了 T-钙黏蛋白敲除小鼠的 β 细胞质量和血糖水平。可溶性 T-钙黏蛋白可以作为一种内源性体液发挥作用, 调节糖尿病小鼠包括 Notch 信号通路在内的细胞增殖信号通路, 促进胰腺 β 细胞增殖, 从而对心肌的代谢起着良性的影响。WANG H 等^[10]从野生型和 T-钙黏蛋白基因敲除小鼠中分离血管节段, 测定内皮功能、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 总积累和 T-钙黏蛋白相关蛋白的表达, 得出结论: T-钙黏蛋白缺乏导致 2 型糖尿病血管节段的内皮细胞功能障碍, 而内皮细胞功能障碍在 2 型糖尿病的发生发展中起着关键作用, 提示 T-钙黏蛋白缺乏参与了 2 型糖尿病的发病机制。CHEN L 等^[11]研究发现: T-钙黏蛋白基因多态性与脂联素水平和缺血性卒中的糖尿病之间存在相互作用, 进一步证实了 T-钙黏蛋白与糖尿病密切相关。

3 T-钙黏蛋白与动脉粥样硬化

脂联素, 具有抗动脉粥样硬化的作用, 而 T-钙黏蛋白被认为是一种作用在血管内皮细胞和平滑肌上的新型脂联素受体。在早期的研究中, 人们发现脂联素可以显著降低各种心血管疾病、代谢性综合征和 2 型糖尿病的发病率。脂联素在损伤动脉的内皮和上皮下积累, 能够抑制上皮内炎症反应和平滑肌细胞增殖, 影响淋巴细胞向动脉粥样硬化病变的迁移, 降低 C 反应蛋白水平, 抑

制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的促炎症细胞内信号通路。荟萃分析表明低水平的脂联素与颈动脉内膜-中膜增厚相关^[12]。因此,我们认为脂联素具有直接的抗动脉粥样硬化作用。

脂联素作为一种脂肪分泌的脂肪因子,在血清中主要有三种形式的低聚体,即三聚体、六聚体和高分子量多聚体^[13]。其中,高分子量脂联素可能是更活跃的形式,并可能与 T-钙黏蛋白结合。值得注意的是, T-钙黏蛋白在动脉粥样硬化区域损伤的血管内皮细胞和平滑肌细胞中大量表达。T-钙黏蛋白作为血管生成的正调节因子和抗动脉粥样硬化的因子,在使用抗 T-钙黏蛋白抗体的人体动脉粥样硬化免疫组化染色情况显示:在动脉粥样硬化区域内皮细胞 T-钙黏蛋白的表达强度大于正常动脉。PFAFF D 等^[14]研究发现,血浆 T-钙黏蛋白浓度与冠状动脉造影显示冠心病和冠状动脉粥样硬化病变的严重程度呈负相关性。上述研究显示, T-钙黏蛋白与动脉粥样硬化密切相关,是脂联素发挥其抗动脉粥样作用的一个中间环节。

4 T-钙黏蛋白与应激

在血管内皮细胞和平滑肌细胞中, T-钙黏蛋白的表达状态因条件的不同而变化很大。值得注意的是,肿瘤内血管内皮细胞中大量表达 T-钙黏蛋白以保护血管内皮细胞免受氧化应激诱导的凋亡,并促进血管重构,这种抗凋亡作用可能有助于肿瘤血管生成。氧化应激(例如,超氧阴离子的过量产生)也是动脉硬化症的一个重要决定因素。脂联素可以抑制高糖条件下过量活性氧的产生,以保护糖尿病患者的输精管内皮细胞。脂联素生成不足可能与氧化应激损伤直接相关,随之出现动脉粥样硬化。乳腺动脉的内皮细胞表达丰富的 T-钙黏蛋白,可以抵抗动脉粥样硬化,而冠状动脉内的内皮细胞仅表达少量 T-钙黏蛋白,但其对动脉粥样硬化变化相当敏感,而拮抗氧化应激引起动脉硬化。DENZEL M S 等^[15]研究证实:小鼠 T-钙黏蛋白通过与脂联素关联预防心脏应激。在 T-钙黏蛋白缺陷的小鼠中,脂联素未能与心脏组织相关联,其水平在血液循环中显著增加。压力过载应激导致 T-钙黏蛋白缺失小鼠的心肌肥厚加重,并与脂联素缺乏小鼠的相应缺陷平行。在缺血-再灌注损伤过程中, T-钙黏蛋白的缺失增加了梗死面积,类似于在脂联素缺乏的小鼠。KYRIAKAKIS E 等^[16]研究,在应激条件下, T-钙黏蛋白可以通过激活 MEK1/2/Erk1/2 轴促进血管平滑肌的自噬和存活。这些数据表明, T-钙黏蛋白通过结合脂联素激活其心脏保护功能,免受应激诱导的病理心脏重构。

5 T-钙黏蛋白与血小板

目前对 LDL 介导血小板中 Ca^{2+} 快速信号转导的受体尚没有充分的了解,而 GPI 锚定的 T-钙黏蛋白在有核的细胞中的表达增加了 LDL 诱导的 Ca^{2+} 信号通路的表达。BALATSKAYA M 等^[17]研究证实在血小板和巨核细胞表面存在 T-钙黏蛋白,以糖基磷脂酰肌醇锚定 T-钙黏蛋白形式以及其他已知的形式中存在于血小板,它可以诱导快速钙信号通路,从而可能与血小板的激活有关。

6 T-钙黏蛋白对脂联素介导的血运重建至关重要

先前的研究表明消融脂肪细胞分泌的脂联素导致内皮功能障碍,而其过表达促进伤口愈合,然而,受体介导脂联素对血管系统的保护作用则知之甚少。PARKER-DUFFEN J L 等^[18]研究了脂联素和血管内皮膜蛋白 T-钙黏蛋白与慢性缺血的血运重建的关系。在后肢缺血的模型中,对 T-钙黏蛋白缺陷小鼠进行分析,手术将后肢血流中断,通过激光多普勒扫描成像监测 28 d 的再灌注影像。在这个模型中, T-钙黏蛋白缺陷小鼠和脂联素缺陷小鼠,与野生型对照组相比,血流恢复受损。接受外源性脂联素恢复了脂联素缺陷型小鼠的血运重建受损,但在 T-钙黏蛋白缺陷小鼠中血运重建不能恢复。在培养的内皮细胞中,通过小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲除致 T-钙黏蛋白缺乏阻止了脂联素促进细胞迁移和增殖的能力。可见, T-钙黏蛋白对脂联素介导的血运重建至关重要。

7 T-钙黏蛋白与血管平滑肌细胞分化

血管平滑肌细胞是一种高度特化的细胞,其主要功能是收缩和维持血管张力。在成熟的血管中,血管平滑肌细胞通过表达一种独特的收缩蛋白、纤维和信号分子,表现出一种分化的表型特征,这是调节平滑肌收缩力所必需的。与成人中的大多数细胞终末分化的细胞体不同,血管平滑肌细胞即使在成熟时也保持着固有的可塑性,可以发生可逆的表型变化,以应对局部内环境的变化。分化表型缺失,表现为收缩性标记物表达下调和合成、迁移和增殖特性的获得,在血管损伤后的发展和修复或血流改变后的重塑十分重要。

T-钙黏蛋白在健康血管的平滑肌细胞中广泛表达,对动脉病变的免疫组化分析间接提示, T-钙黏蛋白在血管平滑肌上的表达上调是去分化/增殖表型的分子指标^[19],可以通过 GSK-3 β 失活依赖的机制促进血管平滑肌细胞分化。在动脉粥样硬化、血管成形术后狭窄、高血压和癌症等疾病的新生血管生长的病理过程中,血管平滑肌表面的 T-钙黏蛋白明显增加,从而显示出其与新生血管的生长分化密切相关。

综上所述, T-钙黏蛋白和脂联素一同通过抗动脉粥样硬化、改善心脏代谢、以及促进血运重建等多方面参与到心血管疾病的发生和发展过程中。

[参考文献]

- [1] 王珂, 李志英, 李会, 等. CDH13、PCDH8 基因启动子甲基化与卵巢癌患者临床病理特征和预后的关系 [J]. 山东医药, 2022, 62 (13): 16-21.
- [2] DASEN B, VLAJNIC T, MENGUS C, et al. T-cadherin in prostate cancer: relationship with cancer progression, differentiation and drug resistance [J]. J Pathol Clin Res, 2016, 3 (1): 44-57.
- [3] YANG J Y, NIU H, HUANG Y Z, et al. A Systematic Analysis of the Relationship of CDH13 Promoter Methylation and Breast Cancer Risk and Prognosis [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0149185.
- [4] PALO A D, SINISCALCHI C, POLITO R, et al. microRNA-377-3p downregulates the oncosuppressor T-cadherin in colorectal adenocarcinoma cells [J]. Cell Biol Int, 2021, 45 (8): 1797-1803.
- [5] FRANKENBERG A D, REIS A, GERCHMAN F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (6): 614-622.
- [6] 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 USA, 2004, 101 (28): 10308-10313.
- [7] FUJISHIMA Y, MAEDA N, MATSUDA K, et al. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis [J]. FASEB J, 2017, 31 (4): 1571-1583.
- [8] GÖDDEKE S, KNEBEL B, FAHLBUSCH P, et al. CDH13 abundance interferes with adipocyte differentiation and is a novel biomarker for adipose tissue health [J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42 (5): 1039-1050.
- [9] Okita T, Kita S, Fukuda S, et al. Soluble T-cadherin promotes pancreatic β -cell proliferation by upregulating Notch signaling [J]. iScience, 2022, 25 (11): 105404.
- [10] WANG H, TAO L, AMBROSIO A, et al. T-cadherin deficiency increases vascular vulnerability in T2DM through impaired NO bioactivity [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1): 12.
- [11] CHEN L, SUN K X, JUAN J, et al. CDH13 Genetic Polymorphisms, Adiponectin and Ischemic Stroke: a Chinese Family-based Sib-pair Study [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30 (1): 35-43.
- [12] GASBARRINO K, GORGUI J, NAUCHE B, et al. Circulating adiponectin and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis [J]. Metabolism, 2016, 65 (7): 968-986.
- [13] GAMBERI T, MAGHERINI F, MODESTI A. Adiponectin Signaling Pathways in Liver Diseases [J]. Biomedicines, 2018, 6 (2): 52.
- [14] PFAFF D, SCHOENENBERGER A W, DASEN B, et al. Plasma T-cadherin negatively associates with coronary lesion severity and acute coronary syndrome [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2015, 4 (5): 410-418.
- [15] 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.
- [16] KYRIAKAKIS E, FRISMANTIENE A, DASEN B, et al. T-cadherin promotes autophagy and survival in vascular smooth muscle cells through MEK1/2/Erk1/2 axis activation [J]. Cell Signal, 2017 (35): 163-175.
- [17] BALATSKAYA M, BAGLAY A, BALATSKIY A. The Missing Protein: Is T-Cadherin a Previously Unknown GPI-Anchored Receptor on Platelets? [J]. Membranes (Basel), 2021, 11 (3): 218.
- [18] PARKER-DUFFEN J L, NAKAMURA K, SILVER M, et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (34): 24886-24897.
- [19] FRISMANTIENE A, DASEN B, PFAFF D, et al. T-cadherin promotes vascular smooth muscle cell dedifferentiation via a GSK3 β -inactivation dependent mechanism [J]. Cellular Signalling, 2016, 28 (5): 516-530.