

• 综 述 •

氧化低密度脂蛋白及脂联素在动脉粥样硬化中的作用研究进展*

李玉成, 杨楠, 海鹏丽 综述, 徐立[△] 审校
吉林大学白求恩第二医院检验科, 吉林长春 130022

摘要: 血管内皮细胞可在血管和组织之间形成屏障, 其功能受损是动脉粥样硬化的起始环节, 氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)可以通过多种途径介导血管内皮细胞损伤, 促进动脉粥样硬化的发生与发展。因此, 保护血管内皮细胞, 减少其遭受氧化低密度脂蛋白损伤, 是预防和治疗动脉粥样硬化的关键。脂联素(APN)是一种由脂肪细胞分泌的糖蛋白, 可以通过调控内皮细胞炎症反应、保护血管内皮细胞形态与功能等多个方面来发挥抗动脉粥样硬化效应。文章就 ox-LDL 引起的血管内皮细胞损伤及脂联素对血管内皮细胞的保护作用进行综述, 以期为抗动脉粥样硬化提供新的研究思路。

关键词: 血管内皮细胞; 动脉粥样硬化; 氧化低密度脂蛋白; 脂联素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.019 **中图法分类号:** R543.5

文章编号: 1673-4130(2023)19-2402-05

文献标志码: A

Research progress of oxidized low density lipoprotein and adiponectin in atherosclerosis*

LI Yucheng, YANG Nan, HAI Pengli, XU Li[△]

Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130022, China

Abstract: Vascular endothelial cells can form a barrier between blood vessels and tissues, and the damage of their functions is the initial link of atherosclerosis. Oxidized-low density lipoprotein (ox-LDL) can mediate the damage of vascular endothelial cells through various ways, and promote the occurrence and development of atherosclerosis. Therefore, protecting vascular endothelial cells and reducing their oxidative low-density lipoprotein damage is the key to prevent and treat atherosclerosis. Adiponectin (APN) is a glycoprotein secreted by adipocytes, which can play an anti-atherosclerotic role by regulating the inflammatory response of endothelial cells and protecting the morphology and function of vascular endothelial cells. In this review, the damage of vascular endothelial cells induced by ox-LDL and the protective effect of adiponectin on vascular endothelial cells are reviewed, in order to provide new research ideas for anti-atherosclerosis.

Key words: vascular endothelial cells; atherosclerosis; oxidized low density lipoprotein; adiponectin

2022 年世界卫生组织(WHO)发布的世界卫生组织统计报告显示,心血管疾病仍然是全球死亡的主要原因,估计每年夺走 1 790 万人的生命^[1]。动脉粥样硬化是最常见的心血管疾病之一,其特征是脂质和炎性细胞在大中型动脉壁上沉积^[2]。动脉粥样硬化发生的初始事件是血管内皮细胞损伤,导致低密度脂蛋白(LDL)渗入血管内皮细胞并在血管内皮细胞中积累,LDL 进而可被氧化为氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)。脂联素(APN)是一种特异性的脂肪因子,具有胰岛素增敏、抗炎、抗氧化、调节脂质代谢等生物学效应。APN 具有抗炎和血管保护作用,可以通过多种途径保护血管内皮细胞,从而发挥抗动脉粥样硬化作用。本文就 ox-LDL 和 APN 在动脉粥样硬化中的相互作用进行综述。

1 ox-LDL 及 APN 概述

1.1 ox-LDL ox-LDL 是循环 LDL 的衍生颗粒,其可在 LDL 分子内或与颗粒相关的身体其他部位产生过氧化物或其降解产物^[3]。健康人体内的 LDL 是质量浓度通常为 1.019~1.063 g/mL、成分为脂蛋白的颗粒,是人体内胆固醇的主要载体,在胆固醇脂质的转运和代谢中起关键作用,LDL 通常经胞吞作用渗透进内膜,进入内膜后可被活性氧物质(ROS)氧化为 ox-LDL^[4]。ox-LDL 是动脉粥样硬化的关键标志物,其可以诱导血管内皮细胞的激活和功能障碍,从而增加内皮细胞的促黏附特性并促进单核细胞的募集,导致炎症和富含脂质的巨噬细胞和促炎淋巴细胞在动脉壁内膜中的积聚,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成^[5]。

* 基金项目:吉林省科技发展计划项目自然科学基金项目(YDZJ202301ZYTS029)。

[△] 通信作者, E-mail: ccydxi@sina.com。

1.2 APN APN 是一种主要由脂肪细胞分泌的相对分子质量约为 30 000 的单体糖蛋白,属于补体 1q (C1q)家族的同源物^[6]。APN 经翻译修饰后以低相对分子质量的三聚体、中相对分子质量的六聚体和高相对分子质量的多聚体等形式存在于血清中,它们在体内不会相互转化。健康人体内 APN 质量浓度为 5~30 $\mu\text{g/mL}$,占血清蛋白的 0.01%~0.05%^[7-8]。APN 发挥作用是由 G 蛋白偶联受体介导的,其受体有 2 种亚型(AdipoR1 和 AdipoR2)^[9]。APN 的 2 种受体在体内普遍表达,均能够结合 APN 的多聚化片段。AdipoR1 对三聚体和六聚体形式具有高亲和力,而 AdipoR2 优先与多聚体结合^[10]。此外,APN 还会以六聚体和多聚体形式与 T 钙黏蛋白(T-cadherin)结合,T-cadherin 是一种膜糖蛋白,主要由内皮细胞和平滑肌细胞表达,可将 APN 隔离在细胞表面^[11]。

2 ox-LDL 介导的血管内皮细胞损伤及 APN 的内皮保护作用

2.1 对黏附分子及炎性因子的影响 ox-LDL 通过与血管内皮细胞上的凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)结合,激活核因子- κB (NF- κB)信号通路,介导内皮细胞释放多种黏附分子和趋化因子,如 E-选择素(E-selectin)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)^[12-13],招募白细胞(主要是单核细胞和 T 淋巴细胞)到内皮下空间。ox-LDL 与 LOX-1 的结合还可以激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),导致单核细胞趋化蛋白(MCP-1)表达增加^[14]。随着这些趋化蛋白和干扰素(IFN)- γ 的相互作用,炎症细胞迁移到内膜,促进单核细胞分化为巨噬细胞,并内化 ox-LDL 形成泡沫细胞,这是动脉粥样硬化发生的关键步骤^[15]。AOYAMA 等^[16]研究发现,ox-LDL 与 LOX-1 结合激活 NF- κB 信号通路,其激活反过来增加内皮细胞中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、黏附分子和 LOX-1 的表达,导致促炎信号释放的恶性循环。ox-LDL 可以促进血管紧张素转换酶(ACE)和内皮素-1(ET-1)的表达,有研究显示,LOX-1 的表达依赖于血管收缩因子(Ang II、ET-1)和炎症因子,如 IFN- γ 、TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 β 的表达^[17]。ox-LDL 还可促进基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-3 和 MMP-9 的合成,使得内皮细胞中 MMPs 表达不平衡,导致纤维帽的降解和动脉粥样硬化斑块形成增加^[18-19]。

APN 可以抑制 VCAM-1、ICAM-1、IL-6、E-选择素的表达来调节内皮细胞炎症反应。这种抗炎活性主要是通过抑制 NF- κB 信号通路来调节的。研究发现,APN 能够通过环腺苷酸/蛋白激酶 A(cAMP/PKA)信号通路介导 NF- κB 活性下调^[20]。APN 还以 cAMP 依赖性方式保护由 TNF- α 诱导的内皮细胞通透性的增加,从而降低炎症反应水平^[21]。APN 可以

降低 ox-LDL 诱导的人主动脉血管平滑肌细胞中 MMP-9 的表达,有助于稳定动脉粥样硬化病变并减少斑块破裂^[22],APN 还可抑制 MMP-1 的产生,并增加 MMP 的组织抑制剂 TIMP-1 的表达^[23]。

2.2 对血管内皮细胞舒张功能的影响 ox-LDL 损伤血管内皮细胞依赖性舒张功能,这一作用主要通过减弱内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性,抑制一氧化氮(NO)的产生来实现,并由血管内皮产生的 NO 发挥调节血管功能和结构的作用^[24]。内皮细胞产生的 NO 减少时,血管壁易被血小板黏附,可引起血管内皮损伤。内皮细胞中的 NO 主要由 eNOS 催化产生,eNOS 能够将左旋精氨酸(L-Arg)的末端胍基氮原子氧化生成 NO^[25]。ox-LDL 可以上调精氨酸酶的活性,从而降低内皮细胞对 L-Arg 的利用,还可以使 eNOS 在苏氨酸(Thr)495 和丝氨酸(Ser)1177 位点的磷酸化减少,抑制 eNOS 的激活,从而使内源性 NO 生成减少^[26]。此外,ox-LDL 还能够通过增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的活性来增加活性氧(ROS)的产生,过量的 ROS 可以下调 eNOS 基因的表达,抑制 eNOS 的活性^[15],ROS 家族中的超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)还能与 NO 反应产生过氧亚硝酸根离子(ONOO^-),从而降低 NO 的生物利用度^[27]。

APN 可通过 AdipoR1/AdipoR2/APPL-1/AMPK 介导的途径促进 NO 的产生^[28]。APPL-1 是 APN 受体的直接下游信号分子,APN 通过 APPL-1 与含有 AdipoR1/AdipoR2 的内皮细胞的细胞质尾端链接,触发一系列组织依赖性信号转导时间,包括诱导 AMPK 在 Thr172 位点磷酸化,从而引起 eNOS 在 Ser1117 位点的磷酸化,并促进 eNOS 与热休克蛋白 90(HSP90)的结合,激活 eNOS,使 NO 生成增加^[29]。有研究发现,APPL-1 可能参与调节磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路,PI3K-AKT 通路的激活和 HSP90 与 eNOS 的结合有助于 APN 诱导的 eNOS 的磷酸化和 NO 产生^[30]。

APN 可以通过拮抗 ROS 的生成,提高 NO 的生物利用度。MOTOSHIMA 等^[31]研究表明,球状脂联素能够减弱质膜结合的 NADPH 氧化酶的活性来阻断暴露于 ox-LDL 中的内皮细胞中的 ROS 的生成。这种细胞内 ROS 水平的降低与 ROS 诱导的 MAPK 信号通路活性的降低和促炎信号通路的衰减有关。CHEN 等^[32]的动物实验研究也表明,APN 可以降低 ApoE 基因敲除小鼠中 ROS 的产生。此外,APN 还可以通过 cAMP/PKA 和 AMPK 信号通路抑制高水平葡萄糖和 ox-LDL 诱导的 ROS 的产生,从而提高 NO 的生物利用度^[33]。APN 还能有效抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的 ROS 的产生。这些作用表明 APN 在血管系统中具有广泛的抗氧化作用。

2.3 对血管内皮细胞凋亡的影响 ox-LDL 在动脉

粥样硬化斑块形成中诱导血管内皮细胞凋亡。血管内皮细胞的过度凋亡导致血管内皮完整性的破坏,触发和促进动脉粥样硬化的发生,还会使得血管平滑肌细胞增殖和凝血增强,促进新内膜形成和动脉粥样硬化的进展。ox-LDL 可以通过内源性和外源性 2 种途径来增加内皮细胞凋亡。ox-LDL 通过增加线粒体中细胞色素 C(CytC)和 Smac 的释放来引起内源性凋亡途径中特异性半胱天冬酶(caspase)-3、caspase-9 的激活,可以抑制抗凋亡蛋白如 Bcl-xl 的表达^[34]。ox-LDL 还可以上调内皮细胞表面外源性凋亡途径中 Fas 凋亡蛋白的表达,促进 Fas 与其配体 FasL 结合,启动致死性的信号转导,从而介导细胞凋亡^[35]。

APN 可抑制血管内皮细胞凋亡。KOBAYASHI 等^[36]的细胞水平实验研究表明,高相对分子质量多聚体脂联素(HMW)可以通过 AMPK 信号通路来抑制人脐静脉内皮细胞中 caspase-3 的活性。ZHANG 等^[37]研究发现,在人脐静脉内皮细胞中,APN 的球状结构域以剂量依赖的方式抑制 Ang II 诱导的细胞凋亡,这可能与 APN 激活 eNOS 与 HSP90 的相互作用有关。此外,APN 可以通过 PI3K-AKT 和 AMPK 信号通路减弱细胞凋亡和增加 NO 的合成,从而减少氧化应激和细胞凋亡^[38],还可以通过涉及钙网蛋白的机制,以及下调全身炎症标志物/介质,如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 来促进巨噬细胞清除早期凋亡细胞^[39-40]。

3 APN 对血管内皮的其他保护作用

3.1 抑制细胞焦亡 APN 可以抑制内皮细胞焦亡。细胞焦亡是 caspase 激活的消皮素 D(gasdermin D)介导的炎症程序性细胞死亡,其特征是质膜快速破裂,随后释放促炎介质和细胞内容物,包括 IL-1 β 、IL-18 等^[41]。内皮细胞焦亡会引起细胞炎症反应,促进动脉粥样硬化进程。介导焦亡的细胞机制与经典的凋亡途径有很大不同。焦亡是由 caspase-1 和 caspase-11 介导的。与细胞凋亡相比,焦亡细胞可保持核完整性。ZHANG 等^[42]研究发现,APN 处理降低了脂多糖(LPS)暴露的人主动脉内皮细胞中 FoxO4 的表达,进而抑制了 NOD 样受体家族 pyrin 结构域 3(NLRP3)炎症小体的活化,降低 caspase-1 的切割,以及成熟 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,进而抑制内皮细胞焦亡。

3.2 影响内皮细胞增殖、迁移及血管形成 失调的血管生成有助于多种疾病的发病机制,这可能是由于构建新型和功能性血管所需的多种分子信号的复杂相互作用所致。体外试验结果表明,APN 对内皮细胞增殖及和新血管的形成具有特定作用^[43]。有研究显示,APN 剂量依赖性地降低牛和猪内皮细胞的增殖^[44]。对于人脐静脉内皮细胞,生理浓度的 APN 可以抑制其增殖,这是因为 APN 抑制了细胞周期,即抵消抗凋亡作用^[45]。LU 等^[46]的细胞实验研究表明,APN 能促进小窝蛋白 1(Caveolin-1)的去磷酸化,使得

eNOS 和 Caveolin-1 的解离,促进 eNOS 的磷酸化,进而促进 NO 的合成,使得细胞内 caspase-3 和 p21 的表达增加,从而抑制人主动脉内皮细胞的异常增殖。

APN 对内皮细胞迁移的影响可能因细胞条件不同而表现出不同的作用。有研究发现,APN 可以诱导人脐静脉内皮细胞向毛细血管样结构分化^[44],而对于人微血管内皮细胞(HMEC-1),APN 不能改变其迁移能力。相反,MAHADEV 等^[47]报道,APN 可以减少 VEGF 诱导的人冠状动脉内皮细胞迁移。此外,一种新型的 APN 受体激动剂 AdipoRon 被证明在人体外模型人脐静脉内皮细胞的活力、迁移和血管形成等方面发挥作用,这可能与 AdipoRon 增加人脐静脉内皮细胞中 C-X-C 基序趋化因子配体 1(CXCL1)、MMP-2 和 MMP-9 的表达有关^[44]。

4 小 结

APN 作为血管内皮细胞的保护剂可以通过多种途径拮抗 ox-LDL 所介导的内皮细胞损伤发挥抗动脉粥样硬化作用,其可作为动脉粥样硬化患者的潜在预后生物标志物和治疗靶点。总结近年来 APN 在血管内皮细胞中的作用,不难发现 APN 对内皮细胞作用的复杂性。因此,APN 对血管内皮细胞的保护作用的具体机制仍有待进一步研究,以便助力抗动脉粥样硬化靶点的选择及相关药物的研发。

参考文献

- [1] World Health Organization. World Health Statistics 2022 [R]. Geneva: WHO, 2022.
- [2] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [3] PARTHASARATHY S, RAGHAVAMENON A, GARE LNABI M O, et al. Oxidized low-density lipoprotein[J]. Methods Mol Biol, 2010, 610: 403-417.
- [4] JAMIALAHMADI T, REINER Z, ALIDADI M, et al. The effect of bariatric surgery on circulating levels of oxidized low-density lipoproteins is apparently independent of changes in body mass index: a systematic review and meta-analysis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 4136071.
- [5] LU S, LUO Y, ZHOU P, et al. Ginsenoside compound K protects human umbilical vein endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced injury via inhibition of nuclear factor- κ B, p38, and JNK MAPK pathways [J]. J Ginseng Res, 2019, 43(1): 95-104.
- [6] ENGIN A. Adiponectin-resistance in obesity[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 960: 415-441.
- [7] SCHLENKER F, KIPF E, DEUTER M, et al. Stringent base specific and optimization-free multiplex mediator probe ddPCR for the quantification of point mutations in circulating tumor DNA [J]. Cancers (Basel), 2021, 13

- (22):5742.
- [8] SHIBATA R, OUCHI N, MUROHARA T. Adiponectin and cardiovascular disease[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 608-614.
 - [9] WU W, ZHANG G, QIU L, et al. Contribution of adiponectin/carnitine palmityl transferase 1A-mediated fatty acid metabolism during the development of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5265616.
 - [10] NGUYEN T M D. Adiponectin: role in physiology and pathophysiology[J]. *Int J Prev Med*, 2020, 11:136.
 - [11] ZOCCHI M, DELLA PORTA M, LOMBARDONI F, et al. A potential interplay between hdl and adiponectin in promoting endothelial dysfunction in obesity [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6):1344.
 - [12] MOSS J W, RAMJI D P. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets [J]. *Future Med Chem*, 2016, 8(11):1317-1330.
 - [13] CONG L, YANG S, ZHANG Y, et al. DFMG attenuates the activation of macrophages induced by co-culture with LPC-injured HUVE-12 cells via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2619-2628.
 - [14] WANG Z, CHEN J, ZENG Z, et al. The LOX-1 receptor ectopically expressed in the liver alleviates atherosclerosis by clearing ox-LDL from the circulation[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):26.
 - [15] KATTOOR A J, GOEL A, MEHTA J L. LOX-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(7):218.
 - [16] AOYAMA T, SAWAMURA T, FURUTANI Y, et al. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene[J]. *Biochem J*, 1999, 339(Pt 1):177-184.
 - [17] KE L Y, LAW S H, MISHRA V K, et al. Molecular and cellular mechanisms of electronegative lipoproteins in cardiovascular diseases[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12):550.
 - [18] KUMRIC M, BOROVIAC J A, MARTINOVIC D, et al. Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: are we looking for the impossible? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6):881.
 - [19] TIAN W, ZHANG T, WANG X, et al. Global research trends in atherosclerosis: a bibliometric and visualized study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:956482.
 - [20] DA SILVA ROSA S C, LIU M, SWEENEY G. Adiponectin synthesis, secretion and extravasation from circulation to interstitial space[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2021, 36(3):134-149.
 - [21] MUNDI S, MASSARO M, SCODITTI E, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(1):35-52.
 - [22] SOWKA A, DOBRZYN P. Role of perivascular adipose tissue-derived adiponectin in vascular homeostasis [J]. *Cells*, 2021, 10(6):1485.
 - [23] RAMEZANI-MOGHADAM M, WANG J, HO V, et al. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) secretion[J]. *J Biol Chem*, 290:5533-5542.
 - [24] SHAMSALDEEN Y A, UGUR R, BENHAM C D, et al. Diabetic dyslipidaemia is associated with alterations in eNOS, caveolin-1, and endothelial dysfunction in streptozotocin treated rats[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(5):e2995.
 - [25] YAMAGATA K. Protective effect of epigallocatechin gallate on endothelial disorders in atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(4):292-298.
 - [26] LEE G H, HOANG T H, JUNG E S, et al. Mulberry extract attenuates endothelial dysfunction through the regulation of uncoupling endothelial nitric oxide synthase in high fat diet rats[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5):978.
 - [27] 王妍琦, 王其新. 内皮型一氧化氮合酶脱偶联分子机制 [J]. *微循环学杂志*, 2018, 28(2):66-69.
 - [28] ROY B, PALANIYANDI S S. Tissue-specific role and associated downstream signaling pathways of adiponectin [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):77.
 - [29] CHENG K K, LAM K S, WANG Y, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007, 56:1387-1394.
 - [30] COHEN K E, KATUNARIC B, SCHULZ M E, et al. Role of adiponectin receptor 1 in promoting nitric oxide-mediated flow-induced dilation in the human microvasculature[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:875900.
 - [31] MOTOSHIMA H, WU X, MAHADEV K, GOLDSTEIN B J. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(2):264-271.
 - [32] CHEN X, ZHANG H, MCAFEE S, et al. The reciprocal relationship between adiponectin and LOX-1 in the regulation of endothelial dysfunction in ApoE knockout mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(3): H605-12.
 - [33] JO D, SON Y, YOON G, et al. Role of adiponectin and brain derived neurotrophic factor in metabolic regulation involved in adiposity and body fat browning[J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1):56.
 - [34] LIN Y M, SITUMORANG J H, GUAN J Z, et al. ZAK β alleviates oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced apoptosis and b-type natriuretic peptide (BNP) up-regulation in cardiomyoblast[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2022, 80(3):547-554.
 - [35] SINGH S, GAUTAM A S. Upregulated LOX-1 receptor: key player of the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(10):38.
 - [36] KOBAYASHI H, OUCHI N, KIHARA S, et al. Selective

- suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin[J]. *Circ Res*, 2004, 94(4):e27-31.
- [37] ZHANG P, WANG Y, FAN Y, et al. Overexpression of adiponectin receptors potentiates the antiinflammatory action of subeffective dose of globular adiponectin in vascular endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(1):67-74.
- [38] BUSHRA S, AL-SADEQ D W, BARI R, et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-induced retinal endothelial dysfunction, highlighting pathways, regulators, and networks[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:3135-3166.
- [39] ZHANG M, CHEN X, ZHU Y, et al. Causal associations of circulating adiponectin with cardiometabolic diseases and osteoporotic fracture[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):6689.
- [40] KARAMIAN M, MOOSSAVI M, HEMMATI M. From diabetes to renal aging: the therapeutic potential of adiponectin[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(2):205-214.
- [41] 李洁, 李海霞, 阎春生, 等. 细胞焦亡与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2020, 33(2):207-212.
- [42] ZHANG L, YUAN M, ZHANG L, et al. Adiponectin alleviates NLRP3-inflammasome-mediated pyroptosis of aortic endothelial cells by inhibiting FoxO4 in arteriosclerosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1):266-272.
- [43] ZHAO S, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adiponectin, leptin and cardiovascular disorders [J]. *Circ Res*, 2021, 128(1):136-149.
- [44] NIGRO E, MALLARDO M, POLITO R, et al. Adiponectin and leptin exert antagonizing effects on HUVEC tube formation and migration modulating the expression of CXCL1, VEGF, MMP-2 and MMP-9[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7516.
- [45] DUBOIS V, DELORT L, BILLARD H, et al. Breast cancer and obesity: in vitro interferences between adipokines and proangiogenic features and/or antitumor therapies? [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58541.
- [46] LU Y, GAO X, WANG R, et al. Adiponectin inhibits proliferation of vascular endothelial cells induced by ox-LDL by promoting dephosphorylation of caveolin-1 and depolymerization of eNOS and up-regulating release of NO [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:424-434.
- [47] MAHADEV K, WU X, DONNELLY S, et al. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2):376-384.

(收稿日期:2022-12-12 修回日期:2023-05-26)

• 综 述 •

环状 RNA 在肺癌发生、发展、诊断及预后中的研究进展*

韩 希 综述, 张艳亮[△] 审校

昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省
医学检验临床医学研究中心, 云南昆明 650032

摘 要: 肺癌的发病率高, 预后差, 其发病机制一直备受关注。环状 RNA(circRNA) 是一类结构呈闭环环状的内源性非编码 RNA, 并且具有序列保守、高度稳定等生物学特性。circRNA 可作为致癌、抑癌因子在肺癌的进展过程中发挥关键作用, 有望为肺癌早期诊疗及预后提供新的分子标志物。因此, 该文就 circRNA 的起源、生物学功能及其在肺癌发生、发展、诊断、预后等方面的研究现状进行综述。

关键词: 环状 RNA; 肺癌; 微小 RNA 海绵; 生物标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.020 **中图法分类号:** R734.2

文章编号: 1673-4130(2023)19-2406-5

文献标志码: A

Research progress on the role of circRNA in the occurrence, development, diagnosis and prognosis of lung cancer*

HAN Xi, ZHANG Yanliang[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical
University/Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine/Yunnan

Province Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Lung cancer has a high incidence and poor prognosis, and its pathogenesis has always attracted

* 基金项目: 云南省兴滇英才计划“青年拔尖人才专项”(RLZYL20200501); 云南省高层次卫生技术人才培养项目(D-2018024)。

[△] 通信作者, E-mail: zylyh2007@163.com。