

· 综述 ·

血管生成素在中枢神经系统损伤中的研究进展

贾小龙, 孙超*

(南京医科大学附属江宁医院骨科, 南京 211100)

【摘要】 神经损伤是骨科和神经科医师共同面临的棘手问题, 目前尚无确切有效的治疗方法。血管生成素(Ang)是一种血管生成因子, 近年来, Ang 的神经保护作用逐渐被发现。Ang 可以通过促进新血管生成、维持血脑屏障和血脊髓屏障的稳定性、抑制神经损伤后的炎症反应和毒性离子进入神经细胞起神经保护作用。重要的是, Ang 可以直接作用于神经细胞抑制损伤后细胞的自噬和凋亡。本文就 Ang 在神经系统损伤中的保护作用及其机制进行综述, 为探索其成为新型神经保护因子提供研究思路。

【关键词】 血管生成素; 神经损伤; 脊髓损伤; 炎症反应

【中图分类号】 R64

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.02.031

Research progress in angiotensin in central nervous system injury

Jia Xiaolong, Sun Chao*

(Department of Orthopedics, Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China)

【Abstract】 Nerve damage poses a complex challenge for orthopedists and neurologists, currently with no definitive and effective treatment available. Angiotensin (Ang) is recognized as an angiogenic factor, and its neuroprotective properties has been unveiled in recent years. Ang demonstrates neuroprotective capabilities by promoting angiogenesis, maintaining the integrity of the blood-brain barrier and blood-spinal cord barrier, as well as suppressing inflammatory responses and the influx of harmful ions into nerve cells post-injury. Notably, Ang can directly act on nerve cells by inhibiting autophagy and apoptosis following injury. In this article, we reviewed the neuroprotective effects and underlying mechanisms of Ang in the nervous system, offering valuable insights for further exploration of its potential as a novel neuroprotective agent.

【Key words】 angiotensin; nerve damage; spinal cord injury; inflammatory response

This work was supported by the Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (SBK20221176).

Corresponding author: Sun Chao, E-mail: sunchaojnyy@163.com

神经损伤在临床上中很常见, 具有较高的致残率及死亡率, 是目前的热点和难点。科学家们一直致力于寻找有效的神经保护措施^[1,2], 然而大部分药物都没有充分的证据证明其有效性^[3], 科学家们仍在努力寻找新的神经营养因子。

血管生成素(angiotensin, Ang)是一种血管生成因子, 在血管生成、重塑及肿瘤细胞的发生发展过程中具有重要的调节作用。目前已知的 Ang 家族成员包括: Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4。Ang-1 主要由血管周细胞表达, 可以磷酸化激活 Tie2 受体, 通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)或肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)途径使血管平滑肌细胞、周皮细胞等包裹血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)形成完整的血管壁, 在成熟的血管中维持 ECs 的生存和稳态^[4]。Ang-2

通过自分泌和旁分泌对 Tie2 受体发挥作用, 其本身不诱导 Tie2 的磷酸化, 但通过阻止 Ang-1 激活 Tie2 受体从而拮抗 Ang-1 的生物学作用^[5]。

近年来, Ang 的神经保护作用逐渐被发现。神经细胞(nerve cells, NC)可以分泌 Ang, 表达 Tie2 和整合素受体, 这是 Ang 在神经系统发挥作用的前提条件^[6]。Valable 等^[7]首先发现 Ang-1 可以通过激活 Tie2 受体抑制 NC 凋亡起保护作用。也有学者发现, Ang-2 在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后的星形胶质细胞和少突胶质前体细胞中表达, 高水平的 Ang-2 与运动功能恢复密切相关, 提示 Ang-2 在 SCI 中具有有益作用^[8]。越来越多的研究发现 Ang 在神经损伤中发挥保护作用。本文就 Ang 在神经损伤中的作用机制进行综述, 为探索其成为新型神经保护因子提供研究思路。

收稿日期: 2024-04-06; 接受日期: 2024-06-07

基金项目: 江苏省自然科学基金(SBK20221176)

通信作者: 孙超, E-mail: sunchaojnyy@163.com

1 Ang 通过促进新血管生成和减轻血管渗漏 缓解神经损伤

Ang-Tie 系统是维持血管稳态的关键之一。Golledge 等^[8]发现,脑卒中患者的急性期中,血浆 Ang-1 水平明显下降,并表现出明显的神经功能障碍和较高的死亡率。Ang 对维持大脑和脊髓中血管的功能至关重要。Ang-1 介导的血管生成可以减少脑缺血模型中的脑梗死体积,减轻神经功能障碍^[9]。研究发现,SCI 引起 Ang-1 表达水平的持续降低,血管内皮屏障破坏,进而导致血管功能障碍。外源性给予 Ang-1 有助于 SCI 后血管完整性和运动功能恢复^[10]。Shin 等^[9]在脑缺血模型中应用 Ang-1 后发现脑部邻近梗死区域血管数量增多,NC 存活率增加。然而,Durham-Lee 等^[11]发现较高的 Ang-2 水平与运动功能的恢复有关。与上述研究结果相似的是,有研究显示在短暂局灶性脑缺血模型中,外源性的 Ang-2 显著促进了血管生成,减轻 NC 损伤^[12]。

2 Ang-1 可直接作用于 NC 起保护作用

2.1 Ang-1 通过 Tie2 受体或整合素 $\beta 1$ 受体抑制 NC 凋亡起保护作用

Valable 等^[7]在血清剥夺 (serum deprivation, SD) 模型中证实,Ang-1 通过抑制 NC 凋亡起保护作用。在 SD 模型中加入 Ang-1 可以减少 NC 凋亡。Sabirzhanov 等^[13]发现,Ang-1 的表达水平在小鼠创伤性脑损伤模型 (traumatic brain injury, TBI) 中和依托泊苷诱导 NC 损伤后迅速下调,促凋亡蛋白水平显著增加。应用 Ang-1 可以抑制依托泊苷诱导的凋亡蛋白水平的上调,减少 NC 死亡。

Sabirzhanov 等^[13]发现 NC 同时表达 Tie2 和整合素 $\beta 1$ 受体。在 TBI 和细胞损伤模型中加入 Ang-1 后,p-Tie2 (Y992) 和 p-粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 在短期内快速上调。Ang-1 使 Tie2 受体和整合素 $\beta 1$ 受体磷酸化,而阻断 Tie 2 和整合素 $\beta 1$ 信号通路可减弱 Ang-1 的神经保护作用。Shin 等^[9]发现 Ang-1 增加脑缺血过程中内源性神经祖细胞 (neuron precursor cell, NPC) 数量,并且减少了细胞的凋亡和梗死体积,从而减轻缺血后神经功能的丧失。Yin 等^[14,15]发现 Ang-1 通过抑制 NC 自噬来阻碍自噬性细胞死亡,从而减轻 SCI 并促进大鼠脊髓神经功能的恢复。以上研究结果表明,Ang-1 可直接作用于 NC 减轻神经损伤。

2.2 Ang-1 通过激活 Tie2 受体/整合素 $\beta 1$ 受体促进神经突触的发生和 NPC 的分化

Ang-1 不仅有助于 NC 的存活,也促进了背根

神经节细胞 (dorsal root ganglion, DRG) 的分化。Kosacka 等^[16]发现来源于新生大鼠的 DRG 细胞与内皮细胞共培养可以增加 NC 有丝分裂,Ang-1 处理的 DRG 中神经突数量明显增加。Chen 等^[17]发现 Ang-1 可以促进嗜铬细胞瘤细胞 (pheochromocytoma, PC12) 轴突生长。Bai 等^[18]将表达 Ang-1 的重组腺病毒导入原代培养的 NPC,发现 Ang-1 的异位表达促进 NPC 向 NC 分化,这对于临床中使用 NPC 治疗神经损伤具有重要的指导意义。

3 Ang 对血脑屏障/血脊髓屏障的保护作用

3.1 Ang 和血脑屏障的损伤

脑损伤后血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的损伤伴随 Ang-1 表达水平降低。Xia 等^[19]发现小鼠大脑中动脉阻断后,Ang-1 通过增加紧密闭锁小带蛋白 (zonula occludens, ZO)-1 和闭锁蛋白 (occludin, OCLN) 的表达维持血脑屏障的完整性。Chen 等^[20]证实了大鼠脑缺血后使用辛伐他汀可以上调 Ang-1、Tie2 和 OCLN 的表达,从而维持 BBB 的功能。骨髓基质细胞移植也是通过增加 Ang-1/Tie2 表达来维持 BBB 通透性^[21]。另外,Marteau 等^[22]研究表明脑缺血后于脑室内注射 Ang-2 显著减少脑缺血后的梗死面积。有学者在多发硬化症模型中静脉注射含有 Ang-1 和 C16 肽的纳米载体,发现可以减轻 BBB 损伤、血管渗漏和 NC 炎症^[23]。

在皮层神经元损伤模型中,Ang-2 通过诱导内皮细胞凋亡导致 BBB 渗漏^[24],而 Ang-2 中和抗体通过减少周细胞的丢失和炎症反应来逆转 BBB 的破坏^[25]。Van Hulle 等^[26]发现脑脊液中 Ang-2 加剧了 BBB 渗漏。Cash 等^[27]证实,在 TBI 模型中,肝配蛋白 A 型受体 4 促进了 Ang-2 的表达并破坏了 BBB 的完整性。由于在急性中枢神经系统损伤的患者血清中,可溶性 Ang-2 水平显著升高^[27,28],因此,有学者认为 Ang-2 可以被视为 BBB 损伤的生物标志物。

3.2 Ang 和血脊髓屏障的损伤

正常情况下,Ang-1 通过诱导血管内细胞黏附分子-1,OCLN 和 ZO-2 的表达加强了细胞间相互作用,通过限制血管通透性来维持血脊髓屏障 (blood spinal cord barrier, BSCB) 的完整性。SCI 后,Ang-1 mRNA 和蛋白水平下调,BSCB 完整性受到破坏^[29]。Fang 等^[30]发现鞘内注射右美托咪定进行预处理,可以通过抑制基质金属蛋白酶-9 来增强 Ang-1/Tie2 系统,从而稳定 BSCB,减轻脊髓缺血再灌注损伤。Herrera 等^[29]发现联合应用 Ang-1 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以减

轻 SCI 后 BSCB 完整性的破坏,促进神经功能恢复,提示 Ang-1 和 VEGF 在减轻神经损伤方面可能具有协同作用。

4 Ang 抑制炎症反应

Ang-1 通过 Tie2 受体激活 PI3K 和蛋白激酶 B (protein kinase B,Akt),稳定血管内皮细胞,从而抑制炎症反应^[31]。在 SCI 后应用 Ang-1 可以减轻炎症反应,改善运动功能^[10]。Venkat 等^[32]发现 Ang-1 可以减轻大鼠脑卒中后神经炎症。在缺血性脑卒中模型中,Ang-1 模拟肽 Vasculotide (一种血管肽)能够减轻缺血性脑部炎症,促进脑内血管和白质重塑,从而显著改善脑卒中后的神经功能^[33]。在自身免疫性脑脊髓炎中,内皮细胞特异性过表达 Ang-2 可以导致病情进一步加重。而 Ang-2 阻断抗体可以抑制白细胞募集到中枢神经系统改善自身免疫性神经炎症^[34]。因此 Ang 可作为炎症调节因子,成为中枢神经系统创伤后神经保护的靶点。

5 Ang-1 通过抑制毒性离子进入细胞减轻神经损伤

过量的锌离子进入 NC 和神经胶质细胞可导致

广泛的氧化应激和细胞死亡,是脑缺血和癫痫发作过程中急性 NC 损伤的病理机制。Lim 等^[35]发现 Ang-1 可以抑制锌离子进入原代小鼠皮层 NC,从而保护 NC 免受锌离子的神经毒性。阻断整合素受体或 FAK 可以逆转 Ang-1 的保护作用,揭示了 Ang-1 通过整合素/FAK 通路使锌离子通道失活,抑制锌离子的神经毒性。Ang-1 可能成为治疗脑缺血和癫痫发作的潜在的治疗药物。

6 总 结

Ang 具有作用于 NC 和血管的双重功能,Ang 不仅具有血管生成作用,还可以减轻 NC 损伤,因此 Ang 具有更广泛的生物学功能,分子机制模式图见图 1。另外,Ang 与其他促血管生成因子联合应用 (如 VEGF 等),在发挥各自优势作用的同时,Ang 也抵消了 VEGF 导致的负面效果,具有更好的疗效。目前对 Ang 的研究尚处于起步阶段,如何研制出稳定高效的 Ang 蛋白,Ang 蛋白在神经系统内恰当的给药方式以及适宜的药物浓度,Ang 对凋亡、焦亡和自噬等 NC 死亡方式的调节机制等,还有待进一步探索。总的来说,Ang 可能成为治疗脑/脊髓损伤疾病的新工具和新方法。

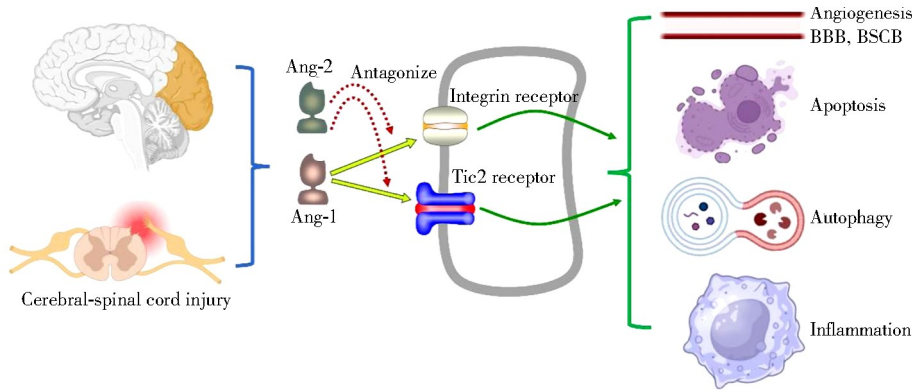


图 1 Ang 在神经损伤中作用机制

Figure 1 Mechanism of Ang in nerve injury

Ang: angiopoietin; BBB: blood brain barrier; BSCB: blood spinal cord barrier.

【参考文献】

[1] Wang X, Chen S, Wang X, *et al.* Application of artificial hibernation technology in acute brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(9): 1940–1946. DOI: 10.4103/1673-5374.390968.

[2] Sunshine MD, Bindi VE, Nguyen BL, *et al.* Oxygen therapy attenuates neuroinflammation after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 303. DOI: 10.1186/s12974-023-02985-6.

[3] Lu G, Niu F, Zhang Y, *et al.* Methylprednisolone promotes recovery of neurological function after spinal cord injury:association with Wnt/ β -catenin signaling pathway activation[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(11): 1816–1823. DOI: 10.4103/1673-5374.194753.

[4] Gaonac'h-Lovejoy V, Boscher C, Delisle C, *et al.* Rap1 is involved in angiopoietin-1-induced cell-cell junction stabilization and endothelial cell sprouting[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 155. DOI: 10.3390/cells9010155.

[5] Hayashi S, Rakugi H, Morishita R. Insight into the role of angiopoietins in ageing-associated diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2636. DOI: 10.3390/cells9122636.

[6] Yin J, Gong G, Liu X. Angiopoietin: a novel neuroprotective/neurotrophic agent[J]. *Neuroscience*, 2019, 411: 177–184. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.038.

[7] Valable S, Bellail A, Lesne S, *et al.* Angiopoietin-1-induced PI3-kinase activation prevents neuronal apoptosis[J]. *FASEB J*, 2003, 17(3): 443–445. DOI: 10.1096/fj.02-0372fje.

[8] Golledge J, Clancy P, Maguire J, *et al.* Plasma angiopoietin-1 is

- lower after ischemic stroke and associated with major disability but not stroke incidence[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1064–1068. DOI: 10.1161/strokeaha.113.004339.
- [9] Shin HY, Lee YJ, Kim HJ, *et al.* Protective role of COMP-Ang1 in ischemic rat brain[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(5): 1052–1063. DOI: 10.1002/jnr.22274.
- [10] Han S, Arnold SA, Sithu SD, *et al.* Rescuing vasculature with intravenous angiopoietin-1 and $\alpha v\beta 3$ integrin peptide is protective after spinal cord injury[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 4): 1026–1042. DOI: 10.1093/brain/awq034.
- [11] Durham-Lee JC, Wu Y, Mokkapati VUL, *et al.* Induction of angiopoietin-2 after spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2012, 202: 454–464. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.09.058.
- [12] Lyu LL, Du YT, Chen X, *et al.* Neuroprotective effect of angiopoietin2 is associated with angiogenesis in mouse brain following ischemic stroke[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(11): 1428. DOI: 10.3390/brainsci12111428.
- [13] Sabirzhanov B, Faden AI, Aubrecht T, *et al.* MicroRNA-711-induced downregulation of angiopoietin-1 mediates neuronal cell death[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(20): 2462–2481. DOI: 10.1089/neu.2017.5572.
- [14] Yin J, Yin Z, Wang B, *et al.* Angiopoietin-1 protects spinal cord ischemia and reperfusion injury by inhibiting autophagy in rats[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(12): 2746–2754. DOI: 10.1007/s11064-019-02893-3.
- [15] Yin Z, Gong G, Zhu C, *et al.* Angiopoietin-1 protects neurons by inhibiting autophagy after neuronal oxygen-glucose deprivation/recovery injury[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(11): 825–832. DOI: 10.1097/wnr.0000000000001491.
- [16] Kosacka J, Figiel M, Engele J, *et al.* Angiopoietin-1 promotes neurite outgrowth from dorsal root ganglion cells positive for Tie-2 receptor[J]. *Cell Tissue Res*, 2005, 320(1): 11–19. DOI: 10.1007/s00441-004-1068-2.
- [17] Chen X, Fu W, Tung CE, *et al.* Angiopoietin-1 induces neurite outgrowth of PC12 cells in a Tie2-independent, $\beta 1$ -integrin-dependent manner[J]. *Neurosci Res*, 2009, 64(4): 348–354. DOI: 10.1016/j.neures.2009.04.007.
- [18] Bai Y, Cui M, Meng Z, *et al.* Ectopic expression of angiopoietin-1 promotes neuronal differentiation in neural progenitor cells through the Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(2): 296–301. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.11.052.
- [19] Xia Y, He Q, Li Y, *et al.* Recombinant human sonic hedgehog protein regulates the expression of ZO-1 and OCLN by activating angiopoietin-1 in stroke damage[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68891. DOI: 10.1371/journal.pone.0068891.
- [20] Chen J, Cui X, Zacharek A, *et al.* Increasing Ang1/Tie2 expression by simvastatin treatment induces vascular stabilization and neuroblast migration after stroke[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(7): 1348–1357. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00380.x.
- [21] Zacharek A, Chen J, Li A, *et al.* Angiopoietin1/Tie2 and VEGF/Flk1 induced by MSC treatment amplifies angiogenesis and vascular stabilization after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10): 1684–1691. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600475.
- [22] Marteau L, Valable S, Divoux D, *et al.* Angiopoietin-2 is vasoprotective in the acute phase of cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(3): 389–395. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.178.
- [23] Fu XX, Qu H, Wang J, *et al.* Novel nano-carriers with N-formylmethionyl-leucyl-phenylalanine-modified liposomes improve effects of C16-angiopoietin 1 in acute animal model of multiple sclerosis[J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2241664. DOI: 10.1080/10717544.2023.2241664.
- [24] Nag S, Papneja T, Venugopalan R, *et al.* Increased angiopoietin2 expression is associated with endothelial apoptosis and blood-brain barrier breakdown[J]. *Lab Invest*, 2005, 85(10): 1189–1198. DOI: 10.1038/labinvest.3700325.
- [25] Ogura S, Kurata K, Hattori Y, *et al.* Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(3): e90905. DOI: 10.1172/jci.insight.90905.
- [26] Van Hulle C, Ince S, Okonkwo OC, *et al.* Elevated CSF angiopoietin-2 correlates with blood-brain barrier leakiness and markers of neuronal injury in early Alzheimer’s disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 3. DOI: 10.1038/s41398-023-02706-w.
- [27] Cash A, de Jager C, Brickler T, *et al.* Endothelial deletion of EPH receptor A4 alters single-cell profile and Tie2/Akap12 signaling to preserve blood-brain barrier integrity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(41): e2204700120. DOI: 10.1073/pnas.2204700120.
- [28] Negrin LL, Hajdu S. Serum angiopoietin-2 level increase differs between polytraumatized patients with and without central nervous system injuries[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19338. DOI: 10.1038/s41598-023-45688-x.
- [29] Herrera JJ, Sundberg LM, Zentilin L, *et al.* Sustained expression of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 improves blood-spinal cord barrier integrity and functional recovery after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(11): 2067–2076. DOI: 10.1089/neu.2010.1403.
- [30] Fang B, Li XQ, Bi B, *et al.* Dexmedetomidine attenuates blood-spinal cord barrier disruption induced by spinal cord ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 373–383. DOI: 10.1159/000430107.
- [31] Shi Y, Xiong Y, Lei Y, *et al.* Protective effect of COMP-angiopoietin-1 on peritoneal vascular permeability and peritoneal transport function in uremic peritoneal dialysis rats[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5932–5943.
- [32] Venkat P, Yan T, Chopp M, *et al.* Angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neuroprotection after stroke in type 1 diabetic rats[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1744–1752. DOI: 10.1177/0963689718791568.
- [33] Venkat P, Ning R, Zacharek A, *et al.* Treatment with an angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neurological recovery after stroke in diabetic rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 48–59. DOI: 10.1111/cns.13541.
- [34] Li Z, Korhonen EA, Merlini A, *et al.* Angiopoietin-2 blockade ameliorates autoimmune neuroinflammation by inhibiting leukocyte recruitment into the CNS[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1977–1990. DOI: 10.1172/jci130308.
- [35] Lim JS, Koh GY, Koh JY. Angiopoietin-1 blocks neurotoxic zinc entry into cortical cells *via* PIP2 hydrolysis-mediated ion channel inhibition[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 81: 203–213. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.11.001.