·综 述·

# 血管生成素样蛋白2在动脉粥样硬化疾病中的作用

梁越[1],张慧文[2],任补元[1],郑月宏[3*]

([1]内蒙古自治区人民医院血管外科,呼和浩特 010017;[2]包头医学院,包头 014040;[3]中国医学科学院北京协和医院血管外科,北京 100730)

【摘 要】 血管生成素样蛋白2(Angptl2)属于血管生成素样蛋白家族成员,其表达或分泌的节律性有助于维护组织内稳态,并且与冠心病、腹主动脉瘤、血管炎症和下肢动脉硬化性闭塞症密切相关。因此,对Angptl2的相关研究具有重要意义。本文对Angptl2在动脉粥样硬化疾病中的作用作一综述。

【关键词】 动脉粥样硬化;炎症;心血管疾病;血管生成素样蛋白2

【中图分类号】 R543 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.10.180

# Role of angiopoietin-like protein 2 in atherosclerotic disease

LIANG Yue[1], ZHANG Hui-Wen[2], REN Bu-Yuan[1], ZHENG Yue-Hong[3*]

([1]Department of Vascular Surgery, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot 010017, China; [2]Baotou Medical College, Baotou 014040, China; [3]Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【**Abstract**】 Angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) is a member of angiopoietin-like protein family, whose rhythmical expression or secretion helps maintaining body homeostasis, and is associated with coronary heart disease (CHD), abdominal aortic aneurysm (AAA), vascular inflammation and arteriosclerosis obliterians of lower extremity. Thus, it is of great significance for the studies concerning Angptl2. This article reviewed the role of Angptl2 in the pathogenesis of arteriosclerosis obliterians.

【**Key words**】 atherosclerotic; inflammation; cardiovascular disease; angptl2

*This work was supported by the Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region* (2017MS0842), *the Million Project* (*Joint*) *of Science and Technology of Inner Mongolia Medical University*[YKD2016KJBW(LH)033], *and the Foundation of People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region* (2016030).

*Corresponding author*: *ZHENG Yue-Hong*, *E-mail*: *yuehongzheng@yahoo.com*

血管生成素样蛋白(angiopoietin-like proteins, Angptls)是一类分泌型蛋白质,由7个基因编码,至今共发现了8种Angptls。其结构特点和血管生成素类似,都具有氨基端的卷曲螺旋结构域(coiled-coil domain,CCD)和羧基端的纤维蛋白原样结构域(fibrinogen like domain,FLD)[1],但并不能与血管生成素的受体Tie-1或Tie-2结合[2],表明其功能具有更广泛的多样性。大多数Angptls可以调节血管生成[1],部分Angptls对葡萄糖、脂质和能量代谢也有作用。其中血管生成素样蛋白2(angiopoietin-like protein 2, Angptl2)是一个脂肪来源的关键炎性介质,与肥胖和系统性胰岛素抵抗相关。正常水平的Angptl2可以促进血管生成和组织修复[3,4],而过多的Angptl2则可引起慢性炎症和随后的不可逆转的病理性组织重塑,从而导致动脉粥样硬化、肥胖、代谢疾病及部分癌症的发生[3,5-9]。血管炎症是不同部位动脉粥样硬化疾病的共同表现,是由血管组织中不同类型细胞相互作用引起的,包括内皮细胞、平滑肌细胞、血管旁脂肪细胞和巨噬细胞。在特定条件下,血管不同细胞共同作用产生Angptl2,加速血管组织炎症和病理重构,导致动脉粥样硬化疾病进展[5,10-12]。本文对Angptl2在动脉粥样硬化疾病中

**收稿日期**:2017-06-13;**修回日期**:2017-07-31

**基金项目**:内蒙古自然科学基金项目(2017MS0842);内蒙古医科大学科技百万工程(联合)项目[YKD2016KJBW(LH)033];内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2016030)

**通信作者**:郑月宏,E-mail:yuehongzheng@yahoo.com

的作用进行综述。

## 1 细胞 Angptl2 信号通路

目前的研究确定 Angptl2 是通过整合素 $\alpha_5\beta_1$ 激活 Rac1(一种 Rho 蛋白家族中的鸟苷三磷酸酶)来增强细胞活性[3]。Angptl2 信号通路中通过整合素 $\alpha_5\beta_1$ 还可以促进 IκB 降解,从而诱导炎症相关的目标基因表达[3]。研究发现[8],Angptl2 通过 $\alpha_5\beta_1$ 介导 p38 增殖蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)激活,增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)的表达和活性,导致细胞外基质重建。因此,Angptl2 信号通路通过整合素 $\alpha_5\beta_1$ 增加了细胞能动性、组织炎症反应和细胞外基质重塑,从而激活组织重构。

## 2 Angptl2 在动脉粥样硬化疾病中的作用

### 2.1 Angptl2 与冠心病

冠心病(coronary heart disease,CHD)是心血管疾病最多见的形式,其基本病理改变是动脉粥样硬化[13]。有研究表明,动脉粥样硬化的进展及斑块的不稳定性与血管壁的慢性炎症有关,是 CHD 风险事件的危险因素[14]。因此,抑制血管壁慢性炎症应该可以减缓动脉粥样硬化进展。CHD 患者动脉粥样硬化斑块中 Angptl2 高表达,特别是在内皮细胞和浸润的巨噬细胞中[5],这表明从这些细胞中分泌的 Angptl2 促进动脉粥样硬化进展。Horio 等[5]证实载脂蛋白 E(Apo E)敲除的小鼠主动脉中 Angptl2 的含量与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关。此外,在 ApoE$^{-/-}$/Angptl2$^{-/-}$ 敲除小鼠中,减少动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞浸润的数量可减轻血管炎症,从而减轻动脉粥样硬化[5]。相反,ApoE 敲除的小鼠与 Tie-2-Angptl2 转基因小鼠杂交后,内皮细胞中 Angptl2 呈现高表达,表现出比 ApoE 缺陷小鼠更严重的血管炎症和动脉粥样硬化[5]。单纯 Tie-2-Angptl2转基因小鼠不会形成动脉粥样硬化斑块,但可表现出内皮细胞功能障碍,这可能是由于内皮细胞产生的一氧化氮减少所致[5]。相反,高脂饮食饲养的 Angptl2 敲除小鼠较野生型小鼠表现出的内皮功能障碍轻[5]。一项人体研究通过检测循环中血管炎症标志物,如 E-selectin 和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1),发现 85~99 岁的没有心血管病史者血清中 Angptl2 水平与血管炎症状态呈正相关;此外,还发现血清 Angptl2水平与血管内膜厚度和存在动脉斑块呈正相关[5]。这些研究结果表明,循环中 Angptl2 浓度可以反映出血管炎症状态和动脉硬化的进展,因而有潜在的临床意义。

裂解后的 Angptl2 是否有生物活性尚需要进一步研究确定。血管旁脂肪组织分泌的脂肪因子可促进心血管疾病进展[15]。据报道,脂联素等有抗炎作用的脂肪因子可以抑制血管内膜损伤后新生内膜增生,而这样的血管重建是由血管旁脂肪组织分泌的促炎脂肪因子如肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor α,TNF-α)等引起的[16]。Angptl2 也是促炎的脂肪因子,在小鼠股动脉旁脂肪组织中表达水平与内脏脂肪组织中相当[17]。在脂肪移植实验中,野生型小鼠移植脂肪特异性转基因小鼠血管旁脂肪组织后,血管内膜损伤后新生的内膜增生加速;而移植了野生型小鼠脂肪组织后,则没有出现这样的现象[10]。鼠血管旁脂肪组织中的 Angptl2 在高龄、高胆固醇血症和血管内损伤时均为高表达,而这些都是冠心病的危险因素[10]。综上所述,血管旁脂肪组织分泌的 Angptl2 加速了血管炎症、病理性血管组织重构以及随后的心血管疾病进展。

### 2.2 Angptl2 与腹主动脉瘤

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm,AAA)的基本病变是动脉粥样硬化,表现为以炎细胞浸润为特征的慢性炎症[18]。浸润的炎细胞持续分泌炎性细胞因子和趋化因子,导致主动脉壁的慢性炎症[19]。此外,在主动脉壁浸润的巨噬细胞释放 MMPs,特别是 MMP-9[20],导致细胞外基质(extra cellular matrix,ECM)降解和 AAA 发展。在鼠 AAA 模型和人 AAA 患者中,血管壁浸润的巨噬细胞大量表达 Angptl2[11]。Angptl2 敲除小鼠 AAA 的发展较野生型小鼠慢,表现为动脉瘤尺寸减小、血管壁破坏减轻、促炎细胞因子和 MMP-9 表达降低[11]。接受 Angptl2 敲除小鼠骨髓移植的小鼠对 AAA 表现明显的抑制作用,而接受野生型小鼠骨髓移植的小鼠则没有区别[11]。此外,Angptl2 敲除小鼠的巨噬细胞中促炎细胞因子和 MMP-9 的表达水平与野生型小鼠相比明显减少[11]。这些结果均表明,巨噬细胞产生的 Angptl2 通过持续的炎症反应和 MMPs 的激活引起血管壁的病理性重构,从而促进 AAA 的发展。

### 2.3 Angptl2 与 2 型糖尿病血管病变

老年糖尿病患者常伴有多种代谢异常,其中大部分与血管病变的发生有关[21]。Jung 等[22]发现,2 型糖尿病患者的颈动脉粥样硬化程度与血清中的 Angptl2 浓度密切相关。一项随机双盲前瞻性的大样本研究表明[23],吡格列酮治疗减少了高危 2 型糖尿病患者心血管事件的发生。其作用机制目前仍不

清楚,可能是因为改善了血糖和系统性胰岛素的敏感性,吡格列酮治疗后引起血浆 Angptl2 水平下降,而 Angptl2 减少又导致了这种结果[24]。因此,阻断 Angptl2 通路在预防和治疗 2 型糖尿病血管病变方面可能是有益的,但仍需进一步的临床研究证实。

### 2.4 Angptl2 与下肢动脉硬化性闭塞症

下肢动脉硬化性闭塞症是全身性动脉粥样硬化在肢体局部的表现,可使全身性动脉内膜及其中层呈退行性、增生性改变,真正的发病原因尚未完全清楚。我们曾探讨了 Angptl2 在下肢动脉粥样硬化闭塞症患者血浆中的水平,以及其在下肢动脉粥样硬化闭塞症不同阶段的变化及其意义[25]:通过检测 75 例下肢动脉粥样硬化闭塞症患者和 65 例健康体检者的血浆 Angptl2 水平,发现下肢动脉粥样硬化闭塞症患者的血浆 Angptl2 水平升高;当疾病进展为重症下肢缺血时,Angptl2 水平的升高更为明显。因此,我们认为 Angptl2 可以作为判断下肢动脉硬化性闭塞症进展程度的潜在生物学标志物。

## 3 展望

本文总结了 Angptl2 在动脉粥样硬化疾病中的作用。在生理条件下,Angptl2 信号通路在维持组织内稳态中起重要作用,但 Angptl2 过度表达则会导致慢性炎症和病理性组织重构,这就是组织内稳态的破坏。因此,Angptl2 表达或分泌的节律性有助于维护组织内稳态。同时有研究表明[8],Angptl2 的裂解产物可抑制过多的 Angptl2 信号,提示抑制过多的 Angptl2 信号通路有可能做为动脉粥样硬化疾病的新疗法,Angptl2 对冠心病、AAA 和血管炎症等相关疾病的防治具有重要意义。

**【参考文献】**


[1] Richardson MR, Robbins EP, Vemula S, *et al*. Angiopoietin-like protein 2 regulates endothelial colony forming cell vasculogenesis[J]. Angiogenesis, 2014, 17(3): 675 – 683. DOI: 10.1007/s10456-014-9423-8.

[2] Ward NL, Dumont DJ. The angiopoietins and Tie2/Tek: adding to the complexity of cardiovascular development[J]. Semin Cell Dev Biol, 2002, 13(1): 19 – 27. DOI: 10.1006/scdb.2001.0288.

[3] Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, *et al*. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2009, 10(3): 178 – 188. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.003.

[4] Farhat N, MamarbachiA M, Thorin E, *et al*. Cloning, expression and purification of functionally active human angiopoietin-like protein 2[J]. Springerplus, 2014, 3: 337. DOI: 10.1186/2193-1801-3-337.

[5] Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, *et al*. Role of endothelial cell-derived Angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 790 – 800. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.303116.

[6] Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, *et al*. Angiopoietin-like protein 2 is an important facilitator of inflammatory carcinogenesis and metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(24): 7502 – 7512. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1758.

[7] Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, *et al*. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis[J]. Cancer Res, 2012, 72(7): 1784 – 1794. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3878.

[8] Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, *et al*. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin alpha5 beta1, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases[J]. Sci Signal, 2014, 7(309): ra7. DOI: 10.1126/scisignal.2004612.

[9] Oike Y, Tabata M. Angiopoietin-like proteins — potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. Circ J, 2009, 73(12): 2192 – 2197. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0710.

[10] Tian Z, Miyata K, Tazume H, *et al*. Perivascular adipose tissue-secreted angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) accelerates neointimal hyperplasia after endovascular injury[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 57: 1 – 12. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.01.004.

[11] Tazume H, Miyata K, Tian Z, *et al*. Macrophage-derived angiopoietin-like protein 2 accelerates development of abdominal aortic aneurysm[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(6): 1400 – 1409. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.247866.

[12] Farhat N, Thorin-Trescases N, Mamarbachi M, *et al*. Angiopoietin-like 2 promotes atherogenesis in mice[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(3): e201. DOI: 10.1161/JAHA.113.000201.

[13] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1410 – 1422. DOI: 10.1038/nm.2538.

[14] Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115 – 126. DOI: 10.1007/s00281-009-0146-7.

[15] Aghamohammadzadeh R, Withers S, Lynch F, *et al*. Perivascular adipose tissue from human systemic and coronary vessels: the emergence of a new pharmacotherapeutic target[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(3): 670 – 682. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01479.x.

[16] Takaoka M, Nagata D, Kihara S, *et al*. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling[J]. Circ Res, 2009, 105(9): 906 – 911. DOI: 10.1108/EUM0000000006012.

[17] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, *et al*. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2): 85 – 97. DOI: 10.1038/nri2921.

[18] Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MR. Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm[J]. Cardiol Rev, 2009, 17(5): 201 – 210. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181b04698.

[19] Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms[J]. Arterioscler

Thromb Vasc Biol, 2006, 26(5): 987 – 994. DOI: 10.1161/01.ATV.0000214999.12921.4f.

[20] Longo GM, Xiong W, Greiner TC, *et al*. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms[J]. J Clin Invest, 2002, 110(5): 625 – 632. DOI: 10.1172/JCI15334.

[21] 周健, 贾伟平. 重视老年糖尿病合并多种代谢异常的管理[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(11): 801 – 804. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000185.
Zhou J, Jia WP. Management of multiple metabolism disorders in the elderly diabetic patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(11): 801 – 804. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000185.

[22] Jung CH, Lee WJ, Lee MJ, *et al*. Association of serum angiopoietin-like protein 2 with carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 35. DOI: 10.1186/s12933-015-0198-z.

[23] Takano H, Komuro I. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and cardiovascular diseases[J]. Circ J, 2009, 73(2): 214 – 220.

[24] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al*. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2005, 366(9493): 1279 – 1289. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.

[25] 梁越, 聂皓, 任华亮, 等. 血管生成素样蛋白 2 在下肢动脉粥样硬化闭塞症血浆中的变化及其意义[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(2): 188 – 195. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.005.
Liang Y, Nie H, Ren HL, *et al*. Change of serum angiopoietin-like protein 2 and its significance in patients with arteriosclerotic occlusion[J]. Acta Acad Med Sin, 2017, 39(2): 188 – 195. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.005.

(编辑: 吕青远)

·消 息·

# 《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673 – 2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010 – 66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn