

· 综 述 ·

血管生成素样蛋白 2 在 2 型糖尿病中的研究进展

雷云震, 简伟明, 侯莉明, 李俊, 王晓明*

(空军军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘 要】 血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2) 是一种结构类似于血管生成素的分泌型循环糖蛋白, 属于血管生成素样蛋白家族, 其表达与肥胖症、胰岛素抵抗、2 型糖尿病及其并发症等疾病密切相关。因此, ANGPTL2 是糖尿病领域新的研究热点。本文就 ANGPTL2 的生物学特性、其在 2 型糖尿病及并发症中的研究进展进行综述。

【关键词】 血管生成素样蛋白 2; 胰岛素抵抗; 糖尿病, 2 型

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.097

Research progress of angiopoietin-like protein 2 in type 2 diabetes mellitus

LEI Yun-Zhen, JIAN Wei-Ming, HOU Li-Ming, LI Jun, WANG Xiao-Ming*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2), a secreted circulating glycoprotein, belongs to a family of proteins structurally similar to the angiopoietins. It has been reported that the expression of ANGPTL2 is associated closely with obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and its complications. So, the molecule becomes a research hotspot in the field of diabetes mellitus. This paper reviews the biological characteristics of ANGPTL2 and its research progress in type 2 diabetes mellitus and its complications.

【Key words】 angiopoietin-like protein 2; insulin resistance; diabetes mellitus, type 2

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870184).

Corresponding author: WANG Xiao-Ming, E-mail: xmwang@fmmu.edu.cn

2 型糖尿病是由多种病因引起的以胰岛素抵抗和慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 全球发病率呈逐年上升趋势。在我国成年人中, 糖尿病和糖尿病前期患者已达 10.9% 和 35.7%^[1], 而 2 型糖尿病的大血管和微血管并发症具有很高的致残率和致死率, 严重威胁着人类的健康和寿命, 也给社会带来了巨大经济负担^[2]。积极探索 2 型糖尿病发生发展的分子机制, 寻找预防和治疗的新靶点, 一直是糖尿病领域的研究热点。血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like proteins, ANGPTLs) 是近年人们发现的一种新的分泌型糖蛋白, 由 8 个成员 (ANGPTL 1-8) 组成^[3]。其中, ANGPTL2 以多种机制参与 2 型糖尿病及其并发症的发生和发展, 其科研和临床价值日益受到关注。

1 ANGPTL2 的概述

Kim 等^[4]于 1999 年首次从人类和小鼠模型的心肌 cDNA 库中克隆出编码 ANGPTL2 的互补 DNA。

ANGPTL2 基因位于 9q34, 其编码的蛋白质由 493 个氨基酸组成, 分子量为 57 ku (糖基化时为 64 ku)。ANGPTL2 与血管生成素具有高度同源性, 结构上都有典型的 N-端卷曲螺旋结构域和 C-端球状纤维蛋白原样结构域, 但不与血管生成素特征性的受体 Tie1 和 Tie2 结合, 因此并非真正的血管生成素家族成员^[5]。ANGPTL2 在内脏脂肪组织、内皮细胞、心肌、肺、消化道、骨骼肌和一些造血细胞中高表达^[6-8]。人体循环中 ANGPTL2 的水平为 1~3 ng/ml, 男女总体水平相似, 且随年龄增长逐渐增加^[9]。

2 ANGPTL2 的生物学特征

生理水平的 ANGPTL2 具有促血管生成、组织修复和抗内皮细胞凋亡的功能。近年研究发现, ANGPTL2 能作用于造血细胞表面的配对免疫球蛋白样受体 B/白细胞免疫球蛋白样受体 B2, 减弱 T 细胞活化衔接因子 2、含有 SH2 结构域的 76 ku 的白细胞蛋白和磷脂酶 C- γ 2 的酪氨酸磷酸化, 发挥抑

制血小板活化的功能^[10,11]。目前已有多个研究阐明 ANGPTL2 的转录调控机制。(1)叉头框蛋白(forkhead box protein, Fox)O1 属于 Akt 依赖的转录调节因子,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过抑制 FoxO1 的磷酸化,促进 FoxO1 入核,上调 ANGPTL2 的表达,而胰岛素能促进 FoxO1 蛋白磷酸化,抑制 ANGPTL2 的表达^[12,13]。(2)Smad3 是另一种重要的转录调节蛋白,转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)能促使 Smad3 与 ANGPTL2 的启动子结合进而促进其表达,当沉默 Smad3 基因时,TGF- β 1 上调 ANGPTL2 表达的功能被显著抑制^[14]。(3)活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFATc)是具有多项调节功能的转录因子,ANGPTL2 的启动子上存在 NFATc 的潜在结合位点,表明 NFATc 也可以促进 ANGPTL2 转录^[15,16]。(4)此外,ANGPTL2 启动子的甲基化能导致 ANGPTL2 的功能缺失,而去甲基化则能增强 ANGPTL2 的表达^[17,18]。(5)也有研究发现,生物钟基因如 CLOCK/BMAL1 等通过结合 ANGPTL2 启动子上的 E-box 位点发挥调控 ANGPTL2 分泌的功能^[19]。

3 ANGPTL2 在 2 型糖尿病中的作用

3.1 ANGPTL2 与 2 型糖尿病

2 型糖尿病是由胰岛素分泌不足与胰岛素抵抗双重缺陷共同导致的。ANGPTL2 的过表达与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的发生密切相关。Tabata 等^[20]发现高脂饲养的 ANGPTL2 敲除鼠脂肪组织中炎症反应和胰岛素抵抗减轻,而过表达 ANGPTL2 的小鼠脂肪组织表现出强烈的炎症反应,且巨噬细胞浸润增加,胰岛素敏感性受损。进一步研究表明,在糖尿病和肥胖的条件下,脂肪细胞、内皮细胞和巨噬细胞会产生 ANGPTL2,与整合素 α 5 β 1 结合,激活 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1,增加核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitory protein of nuclear factor κ B, I κ B)的降解,促进核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转位到细胞核,上调白细胞介素 1 β 和 TNF- α 等炎症因子的表达与释放,引起脂肪组织的炎症反应^[21,22]。因此,ANGPTL2 可能通过炎症信号通路参与脂肪组织的炎症反应和胰岛素抵抗。

日本一项对 2 164 名无糖尿病的普通人群随访 7 年的研究表明,血清 ANGPTL2 水平升高与 2 型糖尿病的发生呈正相关,且属于 2 型糖尿病发生的独立危险因素^[23]。Suzuki 等^[8]同样报道,与健康对照组比较,2 型糖尿病患者的血清 ANGPTL2 水平显著

增高。也有研究发现,肥胖的 2 型糖尿病患者用吡格列酮治疗 3 个月后,ANGPTL2 的水平下降,且心血管事件的发生率也明显减低,因此考虑吡格列酮的抗糖尿病作用可能部分归因于降低 ANGPTL2 的表达^[24]。此外,在 2 型糖尿病患者中,血清 ANGPTL2 浓度与心血管事件的发生独立相关,因此推测 ANGPTL2 是 2 型糖尿病患者危险度分层的候选生物标志物^[25]。综上,ANGPTL2 可能通过炎症反应和脂肪组织的病理性重塑参与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生。

3.2 ANGPTL2 与糖尿病大血管病变

糖尿病大血管病变是指糖尿病患者主动脉、冠状动脉和外周动脉等动脉粥样硬化。内皮细胞来源的 ANGPTL2 通过激活整合素 α 5 β 1/Rac1/NF- κ B 促炎症级联反应,增加巨噬细胞的浸润,加速血管壁的炎症,导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化斑块的形成和不稳定进展^[16]。此外,ANGPTL2 能够减少内皮细胞中一氧化氮的合成,加重内皮细胞的功能紊乱,导致血管壁的病理性重塑和动脉粥样硬化^[26]。杜幸等^[27]研究发现,2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者的血清 ANGPTL2 水平显著高于健康对照组和未合并颈动脉粥样硬化的患者;同时宋妮等^[28]对 360 例 2 型糖尿病患者的血清分析时发现,ANGPTL2 与 2 型糖尿病下肢动脉病变显著相关,推测 ANGPTL2 的检测可能对 2 型糖尿病下肢动脉病变的早期预测、病情判断和预后评估有重要意义。而 Xie 等^[29]研究发现,2 型糖尿病合并薄纤维帽粥样斑块(thin-cap fibroatheroma, TCFA)的患者,血清 ANGPTL2 水平显著高于无 TCFA 患者,认为血清 ANGPTL2 水平是 TCFA 的有力预测因子。因此推测阻断 ANGPTL2 通路可能在糖尿病大血管病变的预防和治疗中发挥有益的作用。

3.3 ANGPTL2 与糖尿病微血管病变

微血管病变是糖尿病的特征性并发症,多累及肾脏、视网膜、心肌和周围神经组织。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病严重的微血管病变并发症,是终末期肾病的主要原因。研究发现,ANGPTL2 能以多种机制促进 DN 的进展。(1)Yang 等^[30]发现,在 DN 小鼠的肾脏组织中,ANGPTL2 和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)4 的表达均上调。而敲除 ANGPTL2 后,DN 小鼠肾脏组织中的炎症反应、TLR4 的表达、组织纤维化和细胞外基质的聚集减弱,小鼠的肾功能得到保护,推测这种肾脏保护机制与敲除 ANGPTL2 后抑制 TLR4 表达,进而减轻肾脏组织的炎症反应有关。(2)Sun

等^[31]对24例糖尿病患者的肾脏组织活检标本分析时发现, *ANGPTL2* 的表达显著上调, 推测 *ANGPTL2* 参与 DN 的发展且与肾小球肥大相关。(3) Li 等^[32]研究发现, 血清 *ANGPTL2* 水平与患者的尿微量白蛋白水平独立相关, 提示 *ANGPTL2* 在2型糖尿病患者进行性肾病中可能发挥着重要的作用; 同时 Ishii 等^[33]研究也证实, 血清 *ANGPTL2* 高水平与糖尿病患者微量蛋白尿的发生, 以及进展为大量蛋白尿和肾功能下降显著相关。(4) 类似地, 糖尿病视网膜膜病患者血清和房水中 *ANGPTL2* 水平也显著增加, 且与视网膜病变的严重程度成正相关, 考虑 *ANGPTL2* 能通过上调 NF- κ B 的表达诱导视网膜急性炎症反应和脉络膜新生血管的形成^[34]。尽管有较多文献的支持, 目前仍需要开展更多的研究明确 *ANGPTL2* 参与糖尿病微血管病变的潜在分子机制。

3.4 *ANGPTL2* 与肥胖

肥胖症是一种严重的全球性健康问题, 也是2型糖尿病的主要危险因素之一。研究发现, *ANGPTL2* 与肥胖之间也存在显著的相关性。肥胖患者的脂肪组织和循环中 *ANGPTL2* 水平显著高于正常人群, 而在饮食、运动干预或者减重手术后, 血清中 *ANGPTL2* 水平显著下降, 且能够反映体质量的减轻和代谢参数的改善^[35,36]。目前认为 *ANGPTL2* 主要是通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 增加脂肪组织炎症反应和细胞外基质重塑, 激活脂肪组织重构, 进而参与肥胖症的发生。

4 展望

综上所述, *ANGPTL2* 是一种具有复杂生理和病理功能的糖蛋白, 广泛地参与肿瘤、动脉粥样硬化、肥胖症和2型糖尿病等疾病的发生^[37]。*ANGPTL2* 作为一种促炎因子, 通过多种信号通路参与脂肪组织的慢性炎症、肥胖以及肥胖相关的胰岛素抵抗。抑制 *ANGPTL2* 的表达能够显著改善机体的肥胖和胰岛素抵抗, 对2型糖尿病及其并发症的发生也具有明显的预防作用。因此, 开展关于 *ANGPTL2* 在糖尿病及其并发症中的作用及分子机制研究, 将有助于进一步认识2型糖尿病及其并发症发生和发展的机制, 为针对这些病症的治疗提供新的靶点。

【参考文献】

- [1] Wang L, Gao P, Zhang M, *et al.* Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515–2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [2] Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, *et al.* Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated

- factors in 38 countries (the DISCOVER study program) [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 150. DOI: 10.1186/s12933-018-0787-8.
- [3] Katoh Y, Katoh M. Comparative integromics on angiopoietin family members[J]. Int J Mol Med, 2006, 17(6): 1145–1149.
- [4] Kim I, Moon SO, Koh KN, *et al.* Molecular cloning, expression, and characterization of angiopoietin-related protein [J]. J Biol Chem, 1999, 274(37): 26523–26528. DOI: 10.1074/jbc.274.37.26523.
- [5] Kim I, Kim HG, Kim H, *et al.* Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis [J]. Biochem J, 2000, 346: 603–610. DOI: 10.1042/bj3460603.
- [6] Zhao J, Tian Z, Kadomatsu T, *et al.* Age-dependent increase in angiopoietin-like protein 2 accelerates skeletal muscle loss in mice [J]. J Biol Chem, 2018, 293(5): 1596–1609. DOI: 10.1074/jbc.M117.814996.
- [7] Gao L, Ge C, Fang T, *et al.* *ANGPTL2* promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2): 396–404. DOI: 10.1111/jgh.12702.
- [8] Suzuki T, Takebayashi K, Hara K, *et al.* Association between angiopoietin-like protein 2 and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 ligand containing apolipoprotein B in patients with type 2 diabetes [J]. J Int Med Res, 2018, 46(10): 4167–4180. DOI: 10.1177/0300060518791067.
- [9] Thorin-Trescases N, Thorin E. Angiopoietin-like 2: a multifaceted protein with physiological and pathophysiological properties [J]. Expert Rev Mol Med, 2014, 16: e17. DOI: 10.1017/erm.2014.19.
- [10] Zheng J, Umikawa M, Cui C, *et al.* Inhibitory receptors bind *ANGPTLs* and support blood stem cells and leukaemia development [J]. Nature, 2012, 485(7400): 656–660. DOI: 10.1038/nature11095.
- [11] Fan X, Shi P, Dai J, *et al.* Paired immunoglobulin-like receptor B regulates platelet activation [J]. Blood, 2014, 124(15): 2421–2430. DOI: 10.1182/blood-2014-03-557645.
- [12] Arden KC. FoxO animal models reveal a variety of diverse roles for FoxO transcription factors [J]. Oncogene, 2008, 27(16): 2345–2350. DOI: 10.1038/onc.2008.27.
- [13] Zheng JY, Zou JJ, Wang WZ, *et al.* Tumor necrosis factor- α increases angiopoietin-like protein 2 gene expression by activating FoxO1 in 3T3-L1 adipocytes [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 339(1–2): 120–129. DOI: 10.1016/j.mce.2011.04.002.
- [14] Lee HJ, Kim JH, Kim JH, *et al.* Angiopoietin-like protein 2, a chronic inflammatory mediator, is a new target induced by TGF- β 1 through a Smad3-dependent mechanism [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(3): 981–986. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.11.127.
- [15] Nakamura T, Okada T, Endo M, *et al.* Angiopoietin-like protein 2 induced by mechanical stress accelerates degeneration and hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85542. DOI: 10.1371/journal.pone.0085542.
- [16] 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.
- [17] Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki K, *et al.* Frequent inactivation of a putative tumor suppressor, angiopoietin-like protein 2, in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(13): 5067-5075. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0062.
- [18] Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, *et al.* The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin $\alpha 5 \beta 1$, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases[J]. Sci Signal, 2014, 7(309): 7. DOI: 10.1126/scisignal.2004612.
- [19] Kadomatsu T, Uragami S, Akashi M, *et al.* A molecular clock regulates angiopoietin-like protein 2 expression[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57921. DOI: 10.1371/journal.pone.0057921.
- [20] 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.
- [21] Cabia B, Andrade S, Carreira MC, *et al.* A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis[J]. Obes Rev, 2016, 17(4): 361-376. DOI: 10.1111/obr.12377.
- [22] Sasaki Y, Ohta M, Desai D, *et al.* Angiopoietin like protein 2 (ANGPTL2) promotes adipose tissue macrophage and T lymphocyte accumulation and leads to insulin resistance[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e131176. DOI: 10.1371/journal.pone.0131176.
- [23] Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, *et al.* Angiopoietin-like protein 2 and risk of type 2 diabetes in a general Japanese population; the Hisayama study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 98-100. DOI: 10.2337/dc12-0166.
- [24] Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(14): 5343-5349. DOI: 10.1128/MCB.20.14.5343-5349.2000.
- [25] Gellen B, Thorin-Trescases N, Sosner P, *et al.* ANGPTL2 is associated with an increased risk of cardiovascular events and death in diabetic patients[J]. Diabetologia, 2016, 59(11): 2321-2330. DOI: 10.1007/s00125-016-4066-5.
- [26] Tang Y, Zhao J, Shen L, *et al.* ox-LDL induces endothelial dysfunction by promoting Arp2/3 complex expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 475(2): 182-188. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.068.
- [27] 杜幸, 谢莹, 宗海军, 等. 血清血管生成素样蛋白2水平与2型糖尿病大血管并发症的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(1): 52-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.01.012.
Du X, Xie Y, Zong HJ, *et al.* The association between serum ANGPTL2 and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2015, 31(1): 52-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.01.012.
- [28] 宋妮, 张鲲, 路巍, 等. 血管生成素样蛋白2与2型糖尿病下肢动脉病变的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(10): 872-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.10.009.
Song W, Zhang K, Lu W, *et al.* Association of angiopoietin-like protein 2 to lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2015, 31(10): 872-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.10.009.
- [29] Xie Z, Liu X, Tian J, *et al.* Relationship between serum angiopoietin-like protein 2 and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease and diabetes[J]. Eur Heart J Suppl, 2016, 18(Suppl F): F35-F36. DOI: 10.1093/eurheartj/suw033.
- [30] Yang S, Zhang J, Wang S, *et al.* Knockdown of angiopoietin-like protein 2 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(2): 685-696. DOI: 10.1159/000480654.
- [31] Sun H, Zheng JM, Chen S, *et al.* Enhanced expression of ANGPTL2 in the microvascular lesions of diabetic glomerulopathy[J]. Nephron Exp Nephrol, 2007, 105(4): e117-e123. DOI: 10.1159/000100493.
- [32] Li Q, Gong W, Yang Z, *et al.* Serum ANGPTL2 levels are independently associated with albuminuria in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(3): 385-390. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.03.028.
- [33] Ishii T, Furuya F, Takahashi K, *et al.* Angiopoietin-like protein 2 promotes the progression of diabetic kidney disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(1): 172-180. DOI: 10.1210/je.2017-02705.
- [34] Hirasawa M, Takubo K, Osada H, *et al.* Angiopoietin-like protein 2 is a multistep regulator of inflammatory neovascularization in a murine model of age-related macular degeneration[J]. J Biol Chem, 2016, 291(14): 7373-7385. DOI: 10.1074/jbc.M115.710186.
- [35] Kim J, Lee SK, Jang YJ, *et al.* Enhanced ANGPTL2 expression in adipose tissues and its association with insulin resistance in obese women[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13976. DOI: 10.1038/s41598-018-32419-w.
- [36] Piche ME, Thorin-Trescases N, Auclair A, *et al.* Bariatric surgery-induced lower angiopoietin-like 2 protein is associated with improved cardiometabolic profile[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(8): 1044-1051. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.05.023.
- [37] Oike Y, Tian Z, Miyata K, *et al.* ANGPTL2: a new causal player in accelerating heart disease development in the aging[J]. Circ J, 2017, 81(10): 1379-1385. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0854.

(编辑: 张美)