

- [22] Zhao L, Tang Y, You Z, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18909.
- [23] Zepp J, Wu L, Li X. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(5): 232-239.
- [24] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: An effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. *Immunity*, 2006, 24(6): 677-688.
- [25] Jochen M, Loddenkemper C, Mundt P, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4<sup>+</sup> CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1868-1878.
- [26] Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, et al. Cellular Mediators of Inflammation: Tregs and TH17 Cells in Gastrointestinal Diseases [J]. *Mediators Inflammation*, 2009 (2009): 132028.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-07-12)

· 综 述 ·

## 血管生成素样蛋白 2 在代谢综合征领域研究进展

冷文颖, 刘 丹 综述, 周发春<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院急诊科/中心 ICU 400016)

**关键词:** 血管生成素类; 肥胖症; 代谢综合征

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3509-02

血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like protein, Angptl) 是一类分泌性糖蛋白<sup>[1]</sup>, 迄今为止, 该家族已发现 Angptl 1~7。它们与血管生成素具有一定同源性和相似结构域, 因此, 同样可调节血管的发生, 但 Angptls 与血管生成素在结构上的差异使得其在功能上具有更广泛的多样性, 在肥胖、炎症、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及相关代谢性疾病领域的作用均见报道。代谢综合征是一个棘手的医学和社会问题<sup>[2]</sup>, 主要包括糖耐量受损、脂代谢紊乱、高血压、肥胖、微量蛋白尿等一系列代谢异常, 脂代谢紊乱是代谢综合征的独立危险因素<sup>[3]</sup>, 也是近年来在代谢性疾病中的研究热点。Angptls 尤其是 Angptl 2 在肥胖及炎症领域中所扮演的角色越来越被重视, 本文着重于 Angptl 2 在代谢综合征领域的研究进行综述。

### 1 Angptl 2 的结构

Angptl 2 肽在氨基 N 端包含卷曲螺旋区域, 在羧基 C 端具有类纤维蛋白区域, 同血管生成素功能类似能调节血管生成, 但其在类纤维蛋白区域内缺少一个半胱氨酸基序, 无法与酪氨酸受体 Tie 1 或 Tie 2 相结合, 结构上的差异也提示了二者功能上的区别<sup>[2]</sup>, Angptl 2 在调节脂质及能量代谢等方面也具有活性。目前 Angptl 的受体是未知的, 这些肽仍被认为是单独配体<sup>[4]</sup>, Angptl 2 在 C-末端有一个纤维蛋白原样结构域, 而该结构域在单核细胞中为 Toll 样受体 4 (TLR 4) 配体<sup>[5]</sup>, 是否提示 TLR 4 为 Angptl 2 的受体有待进一步的研究。

### 2 Angptl 2 调节肥胖、血脂、血糖作用

首次关于 Angptl 2 的报道是发现其作为一个弱分泌蛋白在体外能刺激血管内皮细胞生长<sup>[6]</sup>。后来的研究发现该蛋白在脂肪组织尤其是内脏脂肪组织中大量表达。Angptl 2 与肥胖、IR 密切相关, 有研究指出脂源性 Angptl 2 是将肥胖者 [WHO 定义: BMI (体质量 kg/身高 m<sup>2</sup>) 指数: 男性大于或等于 27 kg/m<sup>2</sup>、女性大于或等于 25 kg/m<sup>2</sup>] 与脂肪组织炎症、全身 IR 相联系的一个重要中介<sup>[7]</sup>。近年来随着生活水平提高, 伴随肥胖者也逐渐增多, 资料表明, 肥胖是 2 型糖尿病、心血管疾病和高血压等的危险因素<sup>[8]</sup>。肥胖已成为危害人类健康的全球性问题<sup>[9]</sup>, 在 2005 年已有学者提出将 Angptl 2 分子作为肥

胖相关代谢性疾病防治靶标的观点<sup>[10]</sup>。

**2.1 Angptl 2 与肥胖** Hotamisligil 等<sup>[11]</sup>首次将肥胖与炎症联系起来。现在普遍认为肥胖者脂肪细胞内存在慢性炎症<sup>[12]</sup>。最近研究认为其主要是与脂肪细胞分泌的 Angptl 2 相关, 该研究发现在肥胖小鼠体内 Angptl 2 水平较正常体质量小鼠升高, 尤其在脂肪组织中; 在肥胖和高 IR 人群中, Angptl 2 水平也升高, 肥胖小鼠脂肪组织中如缺乏 Angptl 2, 则发生感染和 IR 的概率较小; 相反, 即使是健康小鼠, 如果脂肪组织中 Angptl 2 比正常情况高时, 也容易发生感染和 IR<sup>[7]</sup>。另有一些临床研究开始关注 BMI 指数与肺损伤之间的相关性, Morri 等<sup>[13]</sup>证实了在 ICU 内严重肥胖者 (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) 可增加肺损伤的发生率, 在住院期间及出院后增加医疗资源的使用; Dossett 等<sup>[14]</sup>研究同样证实了严重肥胖者在 ICU 内的停留时间明显增加; Towfigh 等<sup>[15]</sup>通过对 ICU 非创伤的手术患者 6 年研究发现, 肥胖与脓毒症同样是发生肺损伤的独立危险因素, Angptl 2 是否在肺损伤发病中起着关键作用, 目前尚无报道。

**2.2 Angptl 2 与心血管疾病** 有研究发现在患冠状动脉疾病患者的血浆标本中 Angptl 2 水平均高于健康对照组, 且多支血管病变者的血浆 Angptl 2 水平比单支血管病变者升高更为显著, 提示循环系统中 Angptl 2 可能与动脉粥样硬化的早期病变及病情进展直接相关, 而该蛋白促进血管炎症反应极有可能是通过整合蛋白  $\alpha 5 \beta 1$ /Rac 1/NF- $\kappa$ B 通道<sup>[16]</sup>。此外, 在冠状动脉疾病患者中, 吸烟者胸腔段动脉内皮细胞中的 Angptl 2 mRNA 水平与非吸烟者相比呈高表达状态<sup>[17]</sup>, 这可能因为吸烟与炎症的发展密切相关<sup>[18]</sup>, 提示 Angptl 2 可能为吸烟与心血管联系起来的中介。循环系统中 Angptl 2 水平可作为预测心血管疾病良好的危险指标。一项随机双盲的研究显示, 对 2 型糖尿病患者采用比格列酮治疗能降低受试者发生心血管事件的风险度<sup>[19]</sup>, 有学者推测这可能是由于吡格列酮治疗降低了患者血浆中 Angptl 2 水平, 从而降低心血管事件的发生概率, 有研究进一步认为阻断 Angptl 2 信号可能成为防治心血管事件的一种策略<sup>[2]</sup>。

**2.3 Angptl 2 与糖尿病** 国内研究首次从 mRNA 水平和蛋白质水平同时发现 Angptl 2 mRNA 在糖尿病肾病小鼠的肾小球中高表达<sup>[20]</sup>。国外学者研究也证实这一结论<sup>[21]</sup>, 研究认为血管内皮损伤与包括单核细胞在内的白细胞聚集两步炎症反应是导致糖尿病肾病的关键步骤<sup>[22]</sup>, 因此与炎症密切相关的 Angptl 2 可能在这种病变机制中起着重要作用。

**2.4 Angptl 2 与肿瘤** Angptl 2 与肿瘤的关系研究较少, 国外有学者逐渐将研究聚焦于此, 研究发现在肿瘤相关性成纤维细胞中可表达 Angptl 2, 而前者在肿瘤的发生和转移中起着重要作用<sup>[23]</sup>, 这是否提示 Angptl 2 在肿瘤的发生、发展机制中占着一席之地。部分研究结果显示肥胖会增加罹患癌症的风险, 如食道癌<sup>[24]</sup>、肝癌<sup>[25]</sup>、胰腺癌<sup>[26]</sup>等, 发病率的升高是否是由肥胖者体内 Angptl 2 的上调所引起值得思考。

### 3 展 望

Angptl 2 在肥胖等代谢、炎症领域, 甚至在癌症方面也有报道, 是否可把 Angptl 2 作为一个新的分子靶标, 通过降低其表达或抑制活性来治疗肥胖及相关代谢性疾病。目前国内外始终未能从分子学角度阐述其确切的机制, 这可能与该蛋白的受体及通道不明确有关, 需进一步研究。因此, Angptl 2 在代谢领域的研究, 不仅有利于加深对代谢调节机制的认识, 而且对肥胖、糖尿病、心血管疾病等代谢综合征相关疾病的防治有重要意义。

### 参考文献:

[1] 郑敬民, 刘志红, 仇镇宁, 等. 血管生成素样蛋白 2 单克隆抗体的制备和分析[J]. 医学研究生学报, 2007, 20(7): 697-699.

[2] Oike Y, Tabata M. Angiotensin-like proteins--potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Circ J*, 2009, 73(12): 2192-2197.

[3] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus[M]. Geneva: World Health Organization, 1999: 169-175.

[4] George J. Angiotensin-like proteins: another player in the metabolic field[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(4): 832-834.

[5] Smiley ST, King JA, Hancock WW. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4[J]. *J Immunol*, 2001, 167(5): 2887-2894.

[6] Kim I, Moon SO, Koh KN, et al. Molecular cloning, expression, and characterization of angiotensin-related protein. angiotensin-related protein induces endothelial cell sprouting[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37): 26523-26528.

[7] Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, et al. Angiotensin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(3): 178-188.

[8] 韩中炎. 肥胖与糖尿病、高血压的相关性[J]. 中国实用医学, 2010, 5(9): 230.

[9] 支涤静, 沈水仙. 肥胖的危害及预后[J]. 中国全科医学, 2003, 6(4): 282-283.

[10] Oike Y, Akao M, Kubota Y, et al. Angiotensin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome ther-

apy[J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(10): 473-479.

[11] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91.

[12] 赵建林, 童南伟. 肥胖与慢性炎症[J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(6): 11-13.

[13] Morris AE, Stapleton RD, Rubenfeld GD, et al. The association between body mass index and clinical outcomes in acute lung injury[J]. *Chest*, 2007, 131(2): 342-348.

[14] Dossett LA, Heffernan D, Lightfoot M, et al. Obesity and pulmonary complications in critically injured adults[J]. *Chest*, 2008, 134(5): 974-980.

[15] Towfigh S, Peralta MV, Martin MJ, et al. Acute respiratory distress syndrome in nontrauma surgical patients: a 6-year study[J]. *J Trauma*, 2009, 67(6): 1239-1243.

[16] Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 411-418.

[17] Farhat N, Thorin-Trescases N, Voghel G, et al. Stress-induced senescence predominates in endothelial cells isolated from atherosclerotic chronic smokers[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(11): 761-769.

[18] Kakafika AI, Mikhailidis DP. Smoking and aortic diseases[J]. *Circ J*, 2007, 71(8): 1173-1180.

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

[20] 郑敬民, 刘志红, 黎磊石. 血管生成素样蛋白 2 在糖尿病肾病小鼠肾脏中的表达研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(4): 443-448.

[21] Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 368-377.

[22] Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 116-128.

[23] Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(15): 1597-1601.

[24] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612): 569-578.

[25] Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, et al. Obesity-associated liver disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11 Suppl 1): S74-80.

[26] Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer[J]. *JAMA*, 2009, 301(24): 2553-2562.