

血管生成素样蛋白6及其在糖尿病血管并发症中的研究进展

Angiopoietin-like 6 and Its Progress in Diabetic Vascular Complications

罗忠颖 刘晓燕* 张一凡 李丽慧

Zhongying Luo Xiaoyan Liu* Yifan Zhang Lihui Li

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 血管生成素样蛋白6 (Angiopoietin-like 6, Angptl 6) 是作为血管生成素样蛋白 (Angiogenic-like Protein, Angptl) 家族的成员, 其在血管生成与糖脂代谢方面发挥着重要的作用, 目前有关 ANGPTL6 的研究主要集中在其与糖尿病方面, 现将其与糖尿病血管并发症的研究进展做一综述。

Abstract: Angiopoietin-like 6 (Angptl 6), as a member of the Angiogenic-like protein (Angptl) family, plays an important role in angiogenesis and glucose and lipid metabolism. At present, the research on Angptl 6 is mainly focused on its relationship with diabetes. Now, the research progress on Angptl 6 and vascular complications of diabetes is reviewed.

关键词: 糖尿病; 胰岛素抵抗; 血管生成素样蛋白6; 糖尿病血管病变

Keywords: diabetes mellitus; insulin resistance; angiopoietin-like 6; diabetic vasculopathy

DOI: 10.12346/pmr.v4i6.7947

1 引言

血管生成素样蛋白6 (Angiopoietin-like 6, Angptl 6) 最初是由一群日本科学家发现编码于人类染色体 19p13.2。它是一个主要由肝脏分泌的诱导血管生成的循环肽。最初被认为其可以诱导皮肤细胞的生成与增殖, 从而促进伤口愈合。后逐渐发现 Angptl 6 除上述功能外, 还可以通过增加能量消耗对抗肥胖和胰岛素抵抗, 随着研究的深入逐渐发现糖尿病慢性并发症密切相关。

据统计到 2017 年中国 18 岁及以上人群糖尿病患病率已达到 11.2%, 其中 2 型糖尿病的占比达到 90% 以上^[1]。糖尿病的血管病变是最常见的糖尿病并发症之一, 糖尿病的血管病变主要分为大血管病变和微血管病变。心脑血管意外是导致糖尿病病人死亡的最主要原因^[2]。视网膜、肾脏等处的微血管病变对糖尿病病人的生活质量造成严重的影响。

2 Angptl 6 的生物学作用

2.1 Angptl 6 与能量代谢

最初的研究当中, Angptl 6 可以增加能量的消耗来抵抗

肥胖, 但是其作用机制并不明确。而在近些年的研究中逐渐发现, 其可能受到瘦素的调节。韩国的一项研究^[3], 证明了在小鼠和原代肝细胞的体外模型中, 瘦素刺激了肝 Angptl 6 的 mRNA 和蛋白水平的表达。同时研究也表明, 瘦素对肝 Angptl 6 表达的上调直接依赖于肝脏瘦素信号传导且无论是小鼠还是人群 Angptl 6 都在运动中被下调, 同时瘦素也平行下降。在另一项研究中显示大脑中 Angptl 6 的表达可以介导厌食信号。下丘脑 Angptl 6 的表达受到瘦素诱导的信号传导和转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化的刺激。此外, 瘦素处理下丘脑 N1 细胞显著增强了 Angptl 6 的启动子活性, 这种诱导作用被瘦素信号抑制剂的预处理所消除。这些结果表明, 下丘脑 Angptl 6 的表达是由瘦素诱导的, 并共同定位于 POMC 神经元^[4]。以上结论说明瘦素调节了肝脏和脑中的 Angptl 6 来对抗肥胖。

同时, Angptl 6 与线粒体氧化磷酸化 (OXPHOS) 关系密切。CR6 相互作用因子 1 (CRIF1) 研究发现 Crif1 缺陷优先增加 Angptl 6 的表达, 而不影响 ANGPTL 家族的其他成员。此外, 用线粒体 OXPHOS 抑制剂处理培养的脂肪细

【作者简介】罗忠颖 (1997-), 男, 中国河北沧州人, 在读硕士, 从事内科学内分泌与代谢病研究。

【通讯作者】刘晓燕 (1965-), 女, 蒙古族, 中国河北承德人, 本科, 主任医师、教授, 从事内科学内分泌与代谢病研究。

胞, Angptl 6 的表达增加。在使用脂肪组织特异性 Crif1 缺陷小鼠建立了线粒体 OXPHOS 功能降低的小鼠模型时, 重组 Angptl 6 蛋白通过细胞外信号调节激酶 / 丝裂原激活蛋白激酶途径增加培养的脂肪细胞的耗氧量^[5]。这些发现可能对肥胖者增加能量消耗从而减轻体重有重要的介入作用。

2.2 Angptl 6 与脂质代谢

国内外多项研究表明, Angptl 6 可以改善胰岛素抵抗。在最初研究 Angptl 6 时就发现 Angptl 6 敲除小鼠出现明显的肥胖和胰岛素抵抗, 以及骨骼肌和肝脏中脂质堆积, 而 Angptl 6 转基因小鼠对高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗和非脂肪组织脂肪变性具有抗性, 在肝脏中过度表达 Angptl 6 也有相同的影响。在后续的研究中, 发现糖尿病患者的 Angptl 6 水平显著高于非糖尿病患者, 而且不仅普通糖尿病患者中是这样, 妊娠期糖尿病患者亦是如此, 在最近的研究中^[6]表明妊娠中血清 Angptl 6 水平与母体葡萄糖稳态和胎儿肥胖相关。Abdullah B 等人发现^[7]足月妊娠的妊娠期糖尿病孕妇母血和脐血中 Angptl 6 水平升高起初 Angptl 6 水平升高。但是 Angptl 6 与糖尿病之间的因果关系并不明确。随着研究的进展, 发现 Angptl 6 在血糖升高时就已表达和分泌, 维持血糖稳态。同样地, 在代谢综合征患者中也已经证明 Angptl 6 水平升高会先于代谢综合征及其组成成分的异常, 包括极低密度脂蛋白 (V-LDL)、高甘油三酯 (HTG) 和高血糖水平。其对于代谢综合征具有非常好的预测价值。但目前具体机制尚不明确, 需进一步探索。

2.3 Angptl 6 与肿瘤

近些年来有关 Angptl 6 与肿瘤的相关研究增加, 在现有的研究中已经发现 Angptl 6 与乳腺癌、胃癌、结肠癌等之间的关系密切, 需积极探索它们之间的关联, 寻找肿瘤治疗靶点。

3 Angptl 6 与糖尿病血管病变

3.1 Angptl 6 与糖尿病性视网膜病变

糖尿病视网膜病变是全世界最常见的致盲原因^[8]。在糖尿病视网膜病变中, 致盲的原因通常是糖尿病性黄斑水肿与增殖性糖尿病视网膜病变对中心视力的损害, 导致新血管和纤维组织的形成, 从而引起部分视网膜脱离和视网膜前玻璃体积血, 最终失明。

Olike 等人曾经发现 Angptl 6 在体外和体内诱导皮肤和角膜血管生成, 并促进小鼠皮肤血管渗漏。糖尿病性视网膜病变的增殖期可有新生血管形成。在西安交通大学的一项研究中显示房水中 Angptl 6 水平与血管内密度、全血管密度等呈正相关^[9]。结合此项研究提示我们 Angptl 6 与糖尿病性黄斑水肿患者的视网膜微血管渗漏有关。在山西医科大学胡伟婷^[10]的一项研究结果显示 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清 Angptl 6 水平明显高于健康对照组及 2 型糖尿病无视网膜病变组, 且增殖期视网膜病变组进一步高于非增殖期组。

同时回归分析显示 Angptl 6 是糖尿病视网膜病变的危险因素, 并表明 Angptl 6 参与了糖尿病视网膜病变的发生与发展。这提示我们 Angptl 6 可能是糖尿病视网膜病变的潜在治疗靶点, 我们需进一步研究 Angptl 6 在糖尿病视网膜病变的发生与发展中所扮演的角色, 为进一步治疗糖尿病视网膜病变提供新的思路。

3.2 Angptl 6 与糖尿病肾病

糖尿病是常见的糖尿病微血管并发症, 蛋白尿的持续增加及肾小球滤过率的下降是其主要临床特征。如今由于糖尿病人群的增加, 糖尿病肾病已成为进展为终末期肾病的主要原因。不仅如此, 蛋白尿与心血管疾病之间存在明确的关系。控制血糖及蛋白尿的干预措施对于保护心血管意义重大。综上所述, 糖尿病肾病的早期诊断及早期治疗非常重要。

在国内外多项研究中血管生成素蛋白家族成员被证实与糖尿病肾病相关, 如 Angptl 4、Angptl 8。而关于 Angptl 6 与糖尿病肾病之间管关系的报道并不多。国内山西医科大学的一项研究中^[11]提出过与单纯患有 2 型糖尿病患者相比, 糖尿病肾病患者的 Angptl 6 的水平显著升高, 而早在 2009 年的一项研究中^[12]认为 Angptl 6 的水平与肾功能呈负相关, 所以究竟是糖尿病肾病本身导致的 Angptl 6 的升高, 还是糖尿病肾病导致的肾功能下降导致的 Angptl 6 升高值得探索, 以确定 Angptl 6 在糖尿病肾病中的预测和治疗价值。

3.3 Angptl 6 与心血管病变

在目前的研究中脂肪因子 FGF21 已被证明与心血管疾病危险因素密切相关, 前面我们已经提到过 Angptl 6 在目前的研究中被认为受到瘦素的调控, 同时也可以调控 FGF21, 这意味着 Angptl 6 与心血管疾病可能存在着某种联系。事实上, 最新的研究显示^[13], 在急性心肌梗死患者中 Angptl 6 对血管生成的影响是通过激活 ERK1/2、JNK 和 p38 途径介导的。但同时患有糖尿病的患者抑制了 ERK1/2 信号的表达从而减弱了表达 Angptl 6 的能力, 减弱了支架的内皮化, 同时 Angptl 6 通过 MAPK 途径加速了西罗莫司处理内皮细胞的再生, 是冠状动脉药物洗脱支架植入后延迟的再内皮化一个新的治疗靶点。有研究中^[8]指出脂肪组织重组 Angptl 6 蛋白通过 ERK/MAPK 信号通路增加氧耗和过氧化物酶增殖体 α 加强对 Angptl 6 的研究可能为下肢动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑梗死等缺血性血管疾病带来新的诊治方向。

3.4 Angptl 6 与下肢血管病变

在临床工作中我们发现冠状动脉粥样硬化的患者同时伴有下肢动脉的粥样硬化的患者比例很高。而这些患者常常伴有糖尿病、高血压与高脂血症等基础疾病。事实上有研究指出^[14], 下肢动脉粥样硬化常与冠状动脉疾病和脑血管疾病同时存在, 下肢动脉粥样硬化对于冠状动脉疾病和脑血管疾病有提示价值, 并且在 2 型糖尿病患者中, 下肢动脉粥样硬化可以增加心血管事件的风险和死亡率。

Angptl 6作为一种促血管生成因子,有研究^[15]显示小鼠后肢缺血模型中 ERK1/2-NOS-NO 通路的激活是其通过诱导血管生成和动脉生成增加血流的关键信号机制。在新的一项研究中^[16],下肢外周动脉疾病的发病率与2型糖尿病高度相关,患有下肢外周动脉疾病的2型糖尿病患者血清 Angptl 6水平升高。血清 Angptl 6可作为下肢外周动脉疾病的独立预测因子。外周下肢动脉疾病患者高血清 Angptl 6水平与疾病严重程度和不良预后相关。加强对 Angptl 6的研究可能为下肢动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑梗死等缺血性血管疾病带来新的诊治方向。

4 总结与展望

随着 Angptl 6的研究增加,我们逐渐发现其在糖尿病血管病变中的作用不可忽视,但相关机制的研究并不多,需要进一步探索内在机制,为糖尿病的治疗及糖尿病血管病变的治疗提供新的思路和靶点。因为研究的增加,我们发现 Angptl 6的生物学作用不仅仅局限在改善胰岛素抵抗与血管再生,其在调节成骨细胞增殖,改善甲状腺功能方面也有相关联系。总之,关于 Angptl 6的研究仍有待加强。

参考文献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ (Clinical research ed)*, 2020(369):997.
- [2] Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. *Diabetes care*, 2020, 43(Suppl1):135-151.
- [3] Kim M J, Namkung J, Chang J S, et al. Leptin regulates the expression of angiopoietin-like 6 [J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018,502(3):397-402.
- [4] Jang Y, Heo J Y, Lee M J, et al. Angiopoietin-Like Growth Factor Involved in Leptin Signaling in the Hypothalamus [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021,22(7):23.
- [5] Kang S G, Yi H S, Choi M J, et al. Angptl 6 expression is coupled with mitochondrial OXPHOS function to regulate adipose FGF21 [J]. *The Journal of endocrinology*, 2017,233(1):105-118.
- [6] Valencia-martínez A, Schaefer-graf U, Amusquivar E, et al. Relationship of Angptl 6 With Neonatal Glucose Homeostasis and Fat Mass Is Disrupted in Gestational Diabetic Pregnancies [J]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2022,107(10):e4078-e85.
- [7] Abdullah B, Deveci K, Atilgan R, et al. Serum angiopoietin-related growth factor (AGF) levels are elevated in gestational diabetes mellitus and associated with insulin resistance [J]. *Ginekologia polska*,2012,83(10):749-53.
- [8] Lynch S K, Abràmoff M D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder [J]. *Vision research*, 2017,139(10):7.
- [9] Yan J, Li W J, Qin Y Z, et al. Aqueous angiopoietin-like levels correlate with optical coherence tomography angiography metrics in diabetic macular edema [J]. *International journal of ophthalmology*, 2021,14(12):1888-94.
- [10] 胡伟婷.2型糖尿病视网膜病变患者血清Angptl 6、Leptin水平的变化及意义[D].太原:山西医科大学,2021.
- [11] 常海瑶,刘晶,吴文昊,等.血管生成素样蛋白6、瘦素与糖尿病肾病的关系[J].*国际内分泌代谢杂志*,2020,40(5):289-293.
- [12] Ebert T, Bachmann A, Lössner U, et al. Serum levels of angiopoietin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis [J]. *Metabolism: clinical and experimental*,2009,58(4):547-51.
- [13] Wang W, Zhao Y, Zhu P, et al. Differential Proteomic Profiles of Coronary Serum Exosomes in Acute Myocardial Infarction Patients with or Without Diabetes Mellitus: Angptl 6 Accelerates Regeneration of Endothelial Cells Treated with Rapamycin via MAPK Pathways[J]. *Cardiovascular drugs and therapy*,2022(2):636.
- [14] Pang X H, Han J, YE W L, et al. Lower Extremity Peripheral Arterial Disease Is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease and Stroke Risks in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China [J]. *International journal of endocrinology*, 2017, 2017(962):513.
- [15] Urano T, Ito Y, Akao M, et al. Angiopoietin-related growth factor enhances blood flow via activation of the ERK1/2-eNOS-NO pathway in a mouse hind-limb ischemia model [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008,28(5):827-834.
- [16] Nie H, Liang Y, Wang H X, et al. Angiopoietin-related growth factor is independently associated with lower extremity peripheral arterial disease [J].*Journal of diabetes and its complications*,2017,31(2):433-438.