

血管生成素样蛋白8介导高血压促进动脉粥样硬化形成机制

杨智琳 王立平 黄菊 杨双双 赵鹏

【摘要】 血管生成素样蛋白 8 (ANGPTL8) 为分泌性蛋白,可参与血压调节,影响血管内皮功能,并参与血糖和血脂代谢。该文主要阐述 ANGPTL8 的基因和蛋白特点,参与高血压形成的机制,以及对动脉粥样硬化发生发展的作用,探讨其在血压波动的机械信号向动脉粥样硬化的生物信号转换中的作用机制及延缓 AS 发生与进展的作用靶点。

【关键词】 血管生成素样蛋白 8 ;动脉粥样硬化;高血压;内皮细胞;糖脂代谢

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.006

动脉粥样硬化是心血管事件发生的主要病因之一,动脉内局部血流动力学的变化促进动脉粥样硬化的形成。血管生成素样蛋白 (ANGPTL) 属于纤维蛋白原超家族,是与血管生成相关的分泌性蛋白。ANGPTL8 是 1 种主要由肝脏和脂肪组织表达的分泌性蛋白,参与血压及糖脂代谢调节。ANGPTL8 可解释血压波动的机械信号向动脉粥样硬化的生物信号转换机制,并有望成为预测心血管事件的生物标志物及相关药物研发的新靶点。

2012 年 ANGPTL8 被纳入 ANGPTL 蛋白家族,其基因位于 19p13.2 号染色体,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,可翻译成含 198 个氨基酸的多肽^[1]。ANGPTL8 是 ANGPTL 蛋白家族中的非典型成员在人类肝脏和脂肪组织中高表达,属于跨膜蛋白,在 N 末端区域具有信号肽和潜在的肉豆蔻酰化位点,免疫荧光分析显示 ANGPTL8 在脂滴周围或细胞溶酶体相关区室中呈囊泡状分布。

1 ANGPTL8 基因的表达与调控

ANGPTL8 基因中存在多个非同义单核苷酸多态性 (SNP), 如 rs737337, rs2278426 和 rs145464906^[2]。Ghasemi 等^[3]研究发现,若 rs737337 (T/C) 和 rs 2278426 (C/T) 变异将延缓与 ANGPTL8 相关的糖尿病发生风险。ANGPTL8 基因受到多种转录因子的调控,如肝脏和脂肪组织

中的甾醇调节元件结合蛋白、碳水化合物反应元件结合蛋白、肝细胞 X 受体 (LXR) 和肝细胞核因子 (HNF) 1^[4]。LXR 和 LXR β 是脂质和血糖代谢的重要调节剂,它们通过与类视黄醇 X 受体结合形成异二聚体,促使 LXR 应答元件 (LXRE) 与 ANGPTL8 启动子结合,从而上调肝脏中 ANGPTL8 的表达^[5]。在转录调控中, HNF1 对 ANGPTL8 基因转录起着更显著的调控作用, Watanabe 等^[4]研究表明,在禁食与再喂养期间,大鼠肝脏内的 HNF1 与 ANGPTL8 的蛋白表达水平呈正相关。

血清中成熟的 ANGPTL8 蛋白的等电点为 6.18, 在结构上由于缺乏 C 末端纤维蛋白原的特征类结构域,仅显示 N 末端区域 (N 末端结构域的旁系同源物),被认为是 ANGPTL 家族中的非典型成员^[6]。ANGPTL8 的活性形式是全长蛋白,在血清中的半衰期约为 2.47 h,能够对相应的组织发挥较持久的作用^[7]。然而, ANGPTL8 mRNA 的半衰期仅为 15.72 min,这有利于人体对节食 / 摄食过度做出快速反应^[8]。

2 ANGPTL8 参与高血压促进动脉粥样硬化形成的机制

2.1 ANGPTL8 与内皮细胞

在长时间、剧烈血压波动的作用下,血管内皮细胞容易受损,释放大量的炎症因子,如超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等。Liu 等^[9]研究证实了 hs-CRP 是高血压的独立预测因子。血管内皮受损促进 hs-CRP 水平升高,使内皮细胞中一氧化氮的产生减少,内皮素-1 的生成增加并上调 ANGPTL8 的表达;

基金项目:国家自然科学基金 (81301276);哈医大一院院基金课题 (2007027)

作者单位:150001 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科 (杨智琳,黄菊,杨双双,赵鹏);100872 北京,中国人民大学医院放射科 (王立平)

通信作者:赵鹏, E-mail:hrbzyz@sina.com

hs-CRP 也可与氧化的低密度脂蛋白 (LDL) 和 β 2-糖蛋白 I 形成复合物, 促进 *ANGPTL8* 的表达, 加速动脉粥样硬化的形成^[10]。Abu-Farba 等^[11]发现, 高血压患者的血清和脂肪组织中的 *ANGPTL8* 表达水平显著升高, 提示 *ANGPTL8* 参与了高血压血管内皮受损所致的动脉粥样硬化并且增加了心血管事件的风险。

2.2 *ANGPTL8*与炎症反应

当血管内皮损伤时, 舒张因子一氧化氮的减少与收缩因子内皮素-1 的增加, 可导致血管收缩加剧、血压升高^[12]。Fadaei 等^[10]研究表明, *ANGPTL8* 水平与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 呈正相关, TNF- α 增加并促进炎症反应发生。

高血压患者血压波动导致 *ANGPTL8* 释放, 触发炎症反应, 促进动脉粥样硬化。高血压患者血压控制欠佳时, 血压波动可导致血管内皮损伤, 促进单核巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 释放, 诱导清道夫受体 CD36 表达, 一方面促进单核细胞增殖, 另一方面促使单核巨噬细胞吞噬变形的脂蛋白, 转化为巨噬细胞源性泡沫细胞。*ANGPTL8* 的释放可促进炎症因子细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等生成^[13]。其中, ICAM-1 可诱导单核细胞黏附, 进入血管内皮下成熟, 进而发展为巨噬细胞, IL-6 在这一过程中起趋化作用, 且实验证明, *ANGPTL8* 水平与 ICAM-1 独立相关^[14]。*ANGPTL8* 也可直接调节 CD36 的表达, 促进泡沫细胞的形成, 并抑制胆固醇的释放。

2.3 *ANGPTL8*与糖代谢

在生理状态下, *ANGPTL8* 可调节胰岛细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路中的 AKT 蛋白磷酸化, 提高胰岛素敏感性^[15]。*ANGPTL8* 蛋白激活 AKT 蛋白磷酸化的关键位点 Ser94 和 Thr98, 可持续改善葡萄糖耐量^[5]。Guo 等^[16]研究发现, *ANGPTL8* 表达升高可增加移植小鼠的胰岛 β 细胞数量, 增加抗高血糖的特性。

在糖耐量受损及糖尿病患者中, *ANGPTL8* 过表达将加速动脉粥样硬化的进展。高血压患者血压波动导致血管内皮受损, 可促进脂质沉积, 引起糖耐量受损和胰岛素抵抗, 促进糖尿病的发生, 患者血浆中 ICAM-1、TNF- α 、P-选择素和 IL-6 水平也随之升高^[17], 加剧内皮炎症反应和功能障碍。在 2 型糖尿病患者中, 循环 *ANGPTL8* 水平表达增

加。其机制可能为是 *ANGPTL8* 抑制糖异生和促进糖原代偿性合成, 改善胰岛素抵抗。胰岛素抵抗时, 转基因人肝细胞中 *ANGPTL8* 过表达可抑制 2 个糖异生基因 (*PEPCK* 和 *G6Pase*); 当 *ANGPTL8* 过表达的细胞暴露于葡萄糖和 (或) 胰岛素时, 可刺激糖原合成, Jiao 等^[18]在 *ANGPTL8* 敲除和 *ANGPTL8* 过表达的 ApoE^{-/-}小鼠模型中也得到相似结论。Guo 等^[16]构建肝脏 *ANGPTL8* 过表达小鼠模型, 证实了血糖升高可促进 *ANGPTL8* 表达增高, 抑制 *ANGPTL8* 基因的过表达可有效地改善糖耐量。

2.4 *ANGPTL8*与脂代谢

ANGPTL8 是调控脂蛋白脂肪酶 (LPL) 活性的关键酶^[7]。*ANGPTL8* 可以直接抑制 LPL 的活性, 促使三酰甘油 (TG) 在脂肪组织中积累, 形成高脂血症。*ANGPTL8* 与脂蛋白 C III 协同可降低 LPL 的活性, 延缓游离脂肪酸转向组织氧化的过程, 形成高 TG 血症。此外, 血清中 *ANGPTL8* 水平升高可促进清道夫受体 SR-A 和 CD36 的表达, 进而加速胆固醇吸收, 降低 SR-B1 的表达, 延缓胆固醇排出, 从而形成高胆固醇血症。

微小 RNA (miRNA) -143 是脂质代谢及动脉粥样硬化形成的重要调节因子。*ANGPTL8* 可能通过 miRNA-143-3p 与其非翻译区 (3'UTR) 互补, 影响脂代谢^[19]。*ANGPTL8* 的 mRNA 和蛋白表达水平也受到甲状腺激素的诱导, 甲状腺激素受体可与 *ANGPTL8* 上游元件结合, 通过细胞自噬参与脂质代谢的调节^[20]。血压升高时, 循环 *ANGPTL8* 水平相应升高, 可通过调控 LPL 引起高脂血症。*ANGPTL8* 也可通过与 *ANGPTL3* 或 *ANGPTL4* 形成复合物 *ANGPTL3-4-8*, 并转移至肌肉的毛细血管, 对 LPL 活性起负性调节作用, 导致高脂血症。脂质在内膜内的长期沉积, 以及巨噬细胞和平滑肌细胞对脂质的吞噬作用, 导致动脉粥样硬化的形成。

3 针对性靶向治疗

研究发现, 血清 *ANGPTL8* 蛋白可能是预测糖尿病发生的潜在生物标志物。早期应用 *ANGPTL8* 可促进链脲佐菌素诱导糖尿病新生儿的 β 细胞增殖, 且能防止成人糖尿病的发展, 长期 *ANGPTL8* 治疗可改善葡萄糖耐量、血清胰岛素水平和 β 细胞质量。在 *ANGPTL8* 过表达的啮齿动物中应用反义寡核苷酸靶向 *ANGPTL8*, 可预防高脂血症和脂质代谢异常诱导的胰岛素抵抗^[21]。

Yang 等^[22]研究发现,与无血脂异常的患者相比,血脂异常患者的循环 ANGPTL8 水平显著升高,并与血清非 HDL-C、三酰甘油和总胆固醇水平呈负相关,而与 HDL-C 水平呈正相关。因此,ANGPTL8 可能是 HDL-C 相关血脂异常的关键决定因素。而靶向 ANGPTL3-4-8 的单克隆抗体和反义寡核苷酸也可能是降低高 TG 血症和心血管事件的新策略^[23]。

ANGPTL8 用于针对性靶向治疗,对降低心血管事件风险、延缓高血压向动脉粥样硬化进展具有较好临床效益。

参 考 文 献

- [1] Guo C, Zhao Z, Deng X, et al. Regulation of angiopoietin-like protein 8 expression under different nutritional and metabolic status[J]. *Endocr J*, 2019, 66(12):1039-1046.
- [2] Alenad A, Alenezi MM, Alokail MS, et al. Association of ANGPTL8 (betatrophin) gene variants with components of metabolic syndrome in Arab adults[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):6764.
- [3] Ghasemi H, Karimi J, Khodadadi I, et al. Association between rs2278426 (C/T) and rs892066 (C/G) variants of ANGPTL8 (betatrophin) and susceptibility to type2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1):e22649.
- [4] Watanabe T, Ozawa A, Masuda S, et al. Transcriptional regulation of the angptl8 gene by hepatocyte nuclear factor-1 in the murine liver[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9999.
- [5] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(48):19751-19756.
- [6] Morelli MB, Chavez C, Santulli G. Angiopoietin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1):79-88.
- [7] 申晓平,魏依兰,窦志杰,等. 循环血管生成素样蛋白8在糖脂代谢方面最新研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(11):1220-1222.
- [8] Fu W, Chen N, Han S, et al. Tissue expression and variation analysis of three bovine adipokine genes revealed their effect on growth traits in native Chinese cattle[J]. *Reprod Domest Anim*, 2018, 53(5):1227-1234.
- [9] Liu HH, Cao YX, Sun D, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension:combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(11):1783-1793.
- [10] Fadaei R, Shateri H, Distefano JK, et al. Higher circulating levels of ANGPTL8 are associated with body mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1/2):29-39.
- [11] Abu-Farha M, Cherian P, Qaddoumi MG, et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/Betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):35.
- [12] 谢林润,李骊华. 血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46(4):219-222.
- [13] Gómez-Ambrosi J, Pascual-Corrales E, Catalán V, et al. Altered concentrations in dyslipidemia evidence a role for ANGPTL8/betatrophin in lipid metabolism in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(10):3803-3811.
- [14] Zhang Y, Guo X, Yan W, et al. ANGPTL8 negatively regulates NF- κ B activation by facilitating selective autophagic degradation of IKK γ [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):2164.
- [15] Zhang Z, Wu H, Dai L, et al. ANGPTL8 enhances insulin sensitivity by directly activating insulin-mediated AKT phosphorylation[J]. *Gene*, 2020, 749:144707.
- [16] Guo XR, Wang XL, Chen Y, et al. ANGPTL8/betatrophin alleviates insulin resistance via the Akt-GSK3 β or Akt-FoxO1 pathway in HepG2 cells[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 345(2):158-167.
- [17] Huang Z, Chen C, Li S, et al. Serum markers of endothelial dysfunction and inflammation increase in hypertension with prediabetes mellitus[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20(6):322-327.
- [18] Jiao X, Yang Y, Li L, et al. Angiopoietin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307:63-71.
- [19] DiStefano JK. Angiopoietin-like 8 (ANGPTL8) expression is regulated by miR-143-3p in human hepatocytes[J]. *Gene*, 2019, 681:1-6.
- [20] Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism[J]. *Autophagy*, 2014, 10(1):20-31.
- [21] Vatner DF, Goedeke L, Camporez JG, et al. Angptl8 antisense oligonucleotide improves adipose lipid metabolism and prevents diet-induced NAFLD and hepatic insulin resistance in rodents[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6):1435-1446.
- [22] Yang S, Jiao X, Huo X, et al. Association between circulating full-length angiopoietin-like protein 8 and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in Chinese non-diabetic individuals: a cross-sectional study[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1):161.
- [23] Li Y, Teng C. Angiopoietin-like proteins 3, 4 and 8: regulating lipid metabolism and providing new hope for metabolic syndrome[J]. *J Drug Target*, 2014, 22(8):679-687.

(收稿:2021-05-05 修回:2022-10-09)

(本文编辑:王雨婷)