

· 综述 ·

血管生成素样蛋白 6 与肥胖及其相关疾病的研究进展

胡伟婷¹ 李兴²¹山西医科大学,太原 030001; ²山西医科大学第二医院内分泌科,太原 030001

通信作者:李兴,Email:13503504180@163.com

【摘要】 血管生成素样蛋白 6(angiotensin-like protein 6, ANGPTL6)是血管生成素样蛋白家族中的一员,其表达与肥胖、糖尿病及多囊卵巢综合征等疾病密切相关。尽管对啮齿类动物研究表明 ANGPTL6 可以改善肥胖和胰岛素抵抗,但其在肥胖及其相关疾病中的表达却升高。研究 ANGPTL6 在肥胖及其相关疾病中的作用和机制,有望为肥胖、糖尿病等疾病的治疗提供新的治疗靶点和思路。

【关键词】 血管生成素样蛋白 6;胰岛素抵抗;肥胖;2 型糖尿病

基金项目:山西省应用基础研究项目(201801D121214)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200524-05072

Research progress of angiopoietin-like protein 6 in obesity and related diseases Hu Weiting¹, Li

Xing². ¹Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Li Xing, Email:13503504180@163.com

【Abstract】 Angiotensin-like protein 6 (ANGPTL6) is a member of the angiotensin-like protein family, and its expression is closely related to diseases such as obesity, diabetes, and polycystic ovary syndrome. Although rodent studies have shown that ANGPTL6 can improve obesity and insulin resistance, its expression in obesity and related diseases is increased. Studying the role and mechanism of ANGPTL6 in obesity and related diseases is expected to provide new therapeutic targets and ideas for the treatment of obesity, diabetes and other diseases.

【Keywords】 Angiotensin-like protein 6; Insulin resistance; Obesity; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: Applied Basic Research Program of Shanxi Province (201801D121214)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200524-05072

随着社会经济发展和人类生活方式的改变,威胁人类健康的疾病从传染性疾病正逐步转变为慢性非传染性疾病,其中肥胖、糖尿病等代谢性疾病的发病率不断上升,已经成为严重威胁人类健康的公共卫生问题^[1]。针对肥胖及相关代谢性疾病的分子病理研究十分必要。近年来,各种脂肪因子在慢性代谢性疾病发生、发展过程中的作用机制受到广泛关注,成为该领域的研究热点。血管生成素样蛋白(angiotensin-like protein, ANGPTL)是由 8 个成员组成的一组分泌型糖蛋白^[2]。ANGPTL6 作为家族中的一员,有多个研究显示其可通过调节葡萄糖及脂质代谢、改善胰岛素抵抗在肥胖和糖尿病等代谢性疾病中起作用,并且对 2 型糖尿病有显著的预测价值^[3-6]。本文将对 ANGPTL6 的生物学特性及其与代

谢性疾病的关系进行概述。

1 ANGPTL6 概述

ANGPTLs 是一个与血管生成素结构高度同源的蛋白质家族,到目前为止共发现了 8 名成员。除了 ANGPTL8 之外,其余成员均有 N-端卷曲螺旋结构域、接头区和 C-端纤维蛋白原样结构域^[2]。虽然结构相似,但成员们仍表现出参与脂质代谢、炎症反应症,影响造血干细胞活性和癌细胞侵袭等多种不同的生物学特性^[7]。ANGPTL6 也被称为血管生成素相关生长因子(angiotensin related growth factors, AGF),最早在 2003 年通过筛选血管生成素同源物的表达序列标签数据库进行鉴定。人类 ANGPTL6 基因位于染色体 19p13.2^[8],编码的蛋白质由 470 个氨基酸组成,相对分子质量约为 50 000^[9]。ANGPTL6

主要在肝脏中大量表达,但在小鼠心脏、骨骼肌、肾脏和一些造血细胞中也可少量表达。

2 ANGPTL6 的生物学特性

2.1 ANGPTL6 与糖代谢 肝糖异生作为肝糖代谢的重要组成部分,在病理状态下可被激活,肝糖输出的增加所引发的高血糖症是 2 型糖尿病 (T2DM) 的重要病理生理改变。肝脏糖异生受多个转录因子调控,叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 作为糖代谢关键转录因子之一,与糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 编码基因的相互作用成为调控糖异生水平的关键。有研究表明,ANGPTL6 体外通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号进而降低了 FoxO1 的转录活性,从而降低了 G6Pase 的表达,以浓度依赖的方式抑制肝细胞中葡萄糖的产生^[4]。这些发现与小鼠模型体内的发现相一致,在 ANGPTL6 基因敲除小鼠中,空腹血糖水平升高,但在饮食诱导的肥胖小鼠中,过表达 ANGPTL6 后,空腹血糖水平降低^[3]。ANGPTL6 主要由肝细胞表达,所以它可能以自分泌或者旁分泌的方式作用于肝细胞以抑制糖异生。此外 C2C12 成肌细胞的体外实验显示,在用 ANGPTL6 预处理后添加胰岛素促进了胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 和 PI3K 的磷酸化,导致胰岛素信号转导通路增强,进而增加了肝细胞对葡萄糖的摄取^[10]。这些结果表明 ANGPTL6 可能通过抑制肝糖异生及增加肝细胞对葡萄糖的摄取来维持动态血糖平衡。

2.2 ANGPTL6 与脂代谢 ANGPTL6 在肥胖所致的脂肪变性中也发挥重要作用。Oike 等^[3] 研究发现,ANGPTL6 基因敲除小鼠表现出骨骼肌的脂质积累,其特征是脂肪细胞大小增加、高胆固醇血症、血浆非游离脂肪酸水平升高,脂肪量的增加是由于能量消耗减少,与食物摄入量增加无关;而过表达 ANGPTL6 基因的小鼠表现出体重显著减轻,并显示出能量消耗增加。此外,ANGPTL6 转基因小鼠对高脂饮食诱导的肥胖和非脂肪组织脂肪变性具有抗性。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α) 通过直接调节线粒体生物合成,或者在外在因素的影响下促使白色脂肪向棕色脂肪转化。研究发现,ANGPTL6 与 C2C12 成肌细胞结合并刺激 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK p38) 磷酸化,可以直接增强

PGC-1 α 蛋白的稳定性和活性^[11]。骨骼肌可以通过活化过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) α 、PPAR δ 、PPAR γ 和 PGC-1 α 刺激能量消耗,逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 分析显示,ANGPTL6 转基因小鼠棕色脂肪中 PPAR α 、PPAR γ 的基因表达及骨骼肌中 PPAR α 、PPAR δ 、PGC-1 α 的基因表达显著增加^[11]。另一项研究发现,ANGPTL6 通过激活脂肪细胞和小鼠脂肪组织中的细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK)-MAPK 信号通路,进一步上调了 PPAR α 的表达^[12]。这些结果提示 ANGPTL6 在体内的过度表达激活了刺激能量消耗分子,从而导致脂肪组织减少,减轻肥胖症状。因此,ANGPTL6 可能通过 MAPK p38 途径和与线粒体解耦联及能量消耗有关的下游效应来刺激外周组织中的脂肪消耗。

3 ANGPTL6 与代谢性疾病的关系

3.1 ANGPTL6 与肥胖 肥胖作为一个日益普遍的医学和社会问题而备受人们的关注。近年来,有学者提出脂肪细胞和肝细胞分泌的各种因子的失调会导致肥胖。有研究显示,ANGPTL6 作为一种新型的肝细胞来源的循环因子,可以通过增加能量消耗来减轻肥胖,ANGPTL6 基因敲除小鼠表现出体重明显增加,而高表达 ANGPTL6 的转基因小鼠显示体重明显减轻^[3]。Qaddoumi 等^[4] 对科威特地区 101 例 T2DM 患者和 137 例非 T2DM 患者进行研究发现,肥胖糖尿病患者血清 ANGPTL6 水平显著高于非肥胖糖尿病患者,非糖尿病患者中肥胖与非肥胖受试者的血清 ANGPTL6 水平无明显差异。Cinkajzlova 等^[13] 对 23 例非糖尿病肥胖患者和 40 例糖尿病肥胖患者研究却发现,与体重正常的健康受试者相比,有或无糖尿病的肥胖患者 ANGPTL6 水平与对照组差异均无统计学意义。另一项研究发现,腰围和体重指数 (BMI) 较高的代谢综合征患者血清 ANGPTL6 水平显著高于健康对照组^[14]。上述研究结果的差异可能与样本的数量及研究对象的临床特征有关,因此肥胖及其相关指数与 ANGPTL6 之间的相关性还有待进一步明确,需要更多的前瞻性队列研究来阐述上述矛盾性结论的原因及机制。

3.2 ANGPTL6 与糖尿病 胰岛素抵抗是 T2DM 发生、发展的中心环节,同时也是肥胖、高血压、高血脂、动脉粥样硬化等疾病的病理基础,但其分子机制

仍然需要进一步研究。Oike 等^[3]研究发现, *ANGPTL6* 基因敲除小鼠表现出明显的高胰岛素血症和胰岛素抵抗, 而 *ANGPTL6* 转基因小鼠对高脂饮食诱导的胰岛素抵抗耐受。通过腺病毒介导在肝脏过表达 *ANGPTL6* 的小鼠, 血清 *ANGPTL6* 浓度增加了约 2.5 倍, 明显缓解了因高脂饮食造成的胰岛素抵抗^[3]。 *ANGPTL6* 可通过抑制胰岛素靶组织中异常脂质积累来维持胰岛素的敏感性^[15-16], 此外还可以通过激活骨骼肌中的胰岛素受体信号通路, 增加肌肉对胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗状态^[10]。高血糖是糖尿病的主要临床表现之一, 也是目前公认的导致糖尿病微血管并发症的最重要的危险因素。中国台湾地区的一项对 1 103 名无糖尿病病史的受试者随访 4.22 年的纵向队列研究表明, 糖尿病前期受试者的血清 *ANGPTL6* 浓度显著高于正常受试者, 较高的血清 *ANGPTL6* 浓度与受试者较低的糖尿病发病率相关^[17]。另外, 在此项队列研究中志愿者口服葡萄糖耐量试验期间, *ANGPTL6* 浓度随着葡萄糖刺激和急性高血糖反应而增加, 空腹血清 *ANGPTL6* 浓度越高, *ANGPTL6* 对高血糖的调节能力越强。同时还发现葡萄糖可以诱导肝癌细胞中 *ANGPTL6* 的表达, 在高脂饮食喂养的小鼠中, 肝脏 *ANGPTL6* 的表达被上调, 血清 *ANGPTL6* 的浓度也升高^[17]。综合以上研究可知, *ANGPTL6* 在高血糖状态下分泌增加, 以维持葡萄糖稳态, 是一种潜在的保护因子。作为一个预测人类糖尿病发病的有用生物标志物, 可进一步研究探索 *ANGPTL6* 在预防和治疗糖尿病中的潜力。

ANGPTL6 对胰岛素抵抗和葡萄糖稳态的积极作用已经在小鼠模型中得到证实, 但仍缺乏切实证据表明这一因子在人体疾病中的调节作用。Sharma 等^[5]研究表明, 与健康对照组相比, T2DM 患者血清 *ANGPTL6* 水平显著升高, 患者较高的血清糖化血红蛋白水平与血清 *ANGPTL6* 水平升高有关。德国一项对 T2DM 患者进行的研究与该结果一致^[18], 同样在妊娠期糖尿病患者中也观察到这种情况^[19]。考虑到这些结果, T2DM 患者血清中 *ANGPTL6* 水平升高可能是一种减轻人类高血糖症的代偿机制, 有可能在 T2DM 发作前拮抗胰岛素抵抗, 但在疾病显现后不再发挥作用。又或者在 T2DM 中发现 *ANGPTL6*

抗性, 导致这种肝脏分泌因子的强制性上调。这种机制会让人联想到高胰岛素血症和高瘦素血症, 这是对肥胖相关胰岛素和瘦素抵抗代偿水平增加的结果。目前仍然需要更进一步的研究来明确 T2DM 患者和动物模型中 *ANGPTL6* 水平升高及受体或受体信号传导抑制在 T2DM 发病中的作用及机制。

3.3 *ANGPTL6* 与多囊卵巢综合征 (PCOS) PCOS 是绝经前女性最常见的一种内分泌代谢紊乱疾病, 通常与肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗有关。土耳其一项研究表明, 与健康受试者相比, PCOS 患者血清 *ANGPTL6* 水平明显升高^[20]。同样, Elci 等^[21]研究发现, 肥胖和非肥胖 PCOS 患者血清 *ANGPTL6* 水平均高于对照组, 而且肥胖 PCOS 患者比非肥胖 PCOS 患者 *ANGPTL6* 水平增加更为明显; 此外, 血清 *ANGPTL6* 水平与纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 和同型半胱氨酸 (Hcy) 呈正相关, 推测 *ANGPTL6* 水平升高与 PCOS 女性心血管疾病风险的增加有关。为了更加明确 *ANGPTL6* 在 PCOS 发病机制中的作用, 仍需要更多的临床研究结果。

3.4 *ANGPTL6* 与代谢综合征 代谢综合征是一组以心血管疾病和糖尿病相关危险因素聚集为特征的临床综合征, 包括肥胖、血脂异常、高血压、胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良等。Namkung 等^[14]对 216 例韩国人进行研究发现, 与健康受试者相比, 代谢综合征患者血清 *ANGPTL6* 水平明显升高, 血清 *ANGPTL6* 水平可作为代谢综合征预测因素。同样的, 另有研究表明, 在发展新发代谢综合征之前, 血清 *ANGPTL6* 水平已经显著升高, 这对代谢综合征有独立的预测价值^[6]。代谢综合征患者血清 *ANGPTL6* 水平异常增加可能是对代谢应激的一种代偿反应, 进一步研究其机制对代谢综合征的早期鉴别和确定个体化治疗方案是非常有价值的。

综上所述, *ANGPTL6* 是一种广泛参与葡萄糖代谢、脂质代谢等生理病理过程的脂肪因子, 并对胰岛素抵抗具有拮抗作用。动物及细胞研究表明, 增强 *ANGPTL6* 信号转导能够显著改善肥胖和胰岛素抵抗等症状, 但在肥胖及其相关疾病的临床研究中, 受试者却表现出 *ANGPTL6* 表达增加。这种差异可能是因为 *ANGPTL6* 在肥胖、高血糖及代谢综合征等疾病状态下出现代偿性增加, 或者在疾病状态下出现

ANGPTL6 抗性导致此因子的上调。已经证实在糖尿病发病早期即可测得 ANGPTL6 表达增加, 因此 ANGPTL6 可以作为一个生物标志物来预测糖尿病的发生。研究 ANGPTL6 在肥胖及其相关疾病发生、发展中的变化规律, 进而阐明其发挥作用的具体机制, 有望为肥胖、糖尿病等相关性疾病提供新的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Deng X, Wang P, Yuan H. Epidemiology, risk factors across the spectrum of age-related metabolic diseases[J]. J Trace Elem Med Biol, 2020, 61: 126497. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126497.
- [2] Endo M. The roles of ANGPTL families in cancer progression[J]. J UOEH, 2019, 41(3): 317-325. DOI: 10.7888/juoeh.41.317.
- [3] Oike Y, Akao M, Yasunaga K, et al. Angiotensin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2005, 11(4): 400-408. DOI: 10.1038/nm1214.
- [4] Qaddoumi MG, Alanbaei M, Hammad MM, et al. Investigating the role of myeloperoxidase and angiotensin-like protein 6 in obesity and diabetes[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6170. DOI: 10.1038/s41598-020-63149-7.
- [5] Sharma V, Pangtey GS, Gupta R, et al. Correlation of long-term glycemic control as measured by glycated hemoglobin with serum angiotensin-like 6 protein levels in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Indian J Pharmacol, 2017, 49(3): 250-253. DOI: 10.4103/ijp. IJP_261_16.
- [6] Kim JH. Letter; increased serum angiotensin-like 6 ahead of metabolic syndrome in a prospective cohort study (Diabetes Metab J 2019; 43:521-9)[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(5): 727-728. DOI: 10.4093/dmj.2019.0172.
- [7] Santulli G. Angiotensin-like proteins; a comprehensive look[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 4. DOI: 10.3389/fendo.2014.00004.
- [8] Legry V, Goumide L, Huyvaert M, et al. Association between angiotensin-like 6 (ANGPTL6) gene polymorphisms and metabolic syndrome-related phenotypes in the French MONICA Study[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(4): 287-292. DOI: 10.1016/j.diabet.2008.12.005.
- [9] Oike Y, Yasunaga K, Ito Y, et al. Angiotensin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(16): 9494-9499. DOI: 10.1073/pnas.1531901100.
- [10] Hato T, Tabata M, Oike Y. The role of angiotensin-like proteins in angiogenesis and metabolism[J]. Trends Cardiovasc Med, 2008, 18(1): 6-14. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.10.003.
- [11] Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiotensin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases[J]. FEBS J, 2011, 278(4): 559-564. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07979.x.
- [12] Kang SG, Yi HS, Choi MJ, et al. ANGPTL6 expression is coupled with mitochondrial OXPHOS function to regulate adipose FGF21[J]. J Endocrinol, 2017, 233(1): 105-118. DOI: 10.1530/JOE-16-0549.
- [13] Cinkajzlova A, Lacinova Z, Klouckova J, et al. Angiotensin-like protein 6 in patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, and anorexia nervosa; the influence of very low-calorie diet, bariatric surgery, and partial realimentation[J]. Endocr Res, 2017, 42(1): 22-30. DOI: 10.3109/07435800.2016.1169544.
- [14] Namkung J, Koh SB, Kong ID, et al. Serum levels of angiotensin-related growth factor are increased in metabolic syndrome[J]. Metabolism, 2011, 60(4): 564-568. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.05.013.
- [15] Gonzalez-Cantero J, Martin-Rodriguez JL, Gonzalez-Cantero A, et al. Insulin resistance in lean and overweight non-diabetic Caucasian adults; study of its relationship with liver triglyceride content, waist circumference and BMI[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192663. DOI: 10.1371/journal.pone.0192663.
- [16] Al-Sulaiti H, Diboun I, Banu S, et al. Triglyceride profiling in adipose tissues from obese insulin sensitive, insulin resistant and type 2 diabetes mellitus individuals[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 175. DOI: 10.1186/s12967-018-1548-x.
- [17] Fan KC, Wu HT, Wei JN, et al. Serum angiotensin-like protein 6, risk of type 2 diabetes, and response to hyperglycemia; a prospective cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgaa103. DOI: 10.1210/clinem/dgaa103.
- [18] Ebert T, Kralisch S, Loessner U, et al. Relationship between serum levels of angiotensin-related growth factor and metabolic risk factors[J]. Horm Metab Res, 2014, 46(10): 685-690. DOI: 10.1055/s-0034-1382078.
- [19] Abdullah B, Deveci K, Atilgan R, et al. Serum angiotensin-related growth factor (AGF) levels are elevated in gestational diabetes mellitus and associated with insulin resistance[J]. Ginek Pol, 2012, 83(10): 749-753.
- [20] Boztosun A, Deveci K, Kılç F, et al. Serum levels of angiotensin-related growth factor (AGF) are increased in polycystic ovary syndrome[J]. J Invest Med, 2012, 60(5): 813-817. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31824e9900.
- [21] Elci E, Kaya C, Cim N, et al. Evaluation of cardiac risk marker levels in obese and non-obese patients with polycystic ovaries[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(1): 43-47. DOI: 10.1080/09513590.2016.1203893.

(收稿日期: 2020-05-24)

(本文编辑: 刘欣)