

血管生成素在糖尿病微血管病变中表达及调节作用的研究进展

霍亚杰, 温玉洁(综述), 刘陶文(审校)

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:2011GXNSFA018238)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院研究生学院(霍亚杰); 541002 桂林, 广西壮族自治区南溪山医院内分泌科(温玉洁, 刘陶文)

作者简介: 霍亚杰(1988-), 女, 在读研究生, 研究方向: 糖尿病及其并发症的诊治。E-mail: 223275888@qq.com

通讯作者: 温玉洁(1962-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 糖尿病及其并发症的诊治。E-mail: wenyujie888@qq.com

[摘要] 血管生成素(Ang)是一组分泌型生长因子, 特异性作用于血管内皮细胞, 可参与新生血管的形成与调控。在缺氧、高糖、炎症因子等异常因素刺激下, 参与糖尿病微血管病变的发生、发展。Ang 及其受体 Tie-2 与血管内皮生长因子(VEGF)共同参与生理和病理性血管的形成。该文对 Ang 在糖尿病微血管病变中表达及调节作用的研究进展进行综述。

[关键词] 血管生成素; Tie-2; 血管内皮生长因子; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病肾病

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)02-0171-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.02.25

Research progress on expression and regulation function of angiopoietins in diabetic microangiopathy HUO Ya-jie, WEN Yu-jie, LIU Tao-wen. Graduate College of Guilin Medical University, Guangxi 541001, China

[Abstract] Angiopoietins(Ang) are a group of secreted growth factors. Ang specifically effect on blood vessel endothelial cells, may participate in the formation and regulation of new blood vessels. Under the stimulating of abnormal factors such as anoxia, high sugar and inflammation factors Ang participate in occurrence and development of diabetic microangiopathy. Ang, their receptor(Tie-2) and vascular endothelial growth factor(VEGF) jointly participate in physiological and pathological angiogenesis. This article reviews the research progress on expression and regulation function of Ang in diabetic microangiopathy.

[Key words] Angiopoietin; Tie-2; VEGF; Diabetic retinopathy; Diabetic nephropathy

糖尿病微血管病变是糖尿病重要及常见的慢性并发症, 主要累及视网膜、肾、神经、皮肤和心肌等处的微血管, 尤其是糖尿病肾病和视网膜病变。其发病机制尚未完全阐明, 越来越多的研究发现血管生成素(Angiopoietin, Ang)及其受体(Tie)在该病发生发展中具有促进血管生成、重塑、成熟及稳定的作用。有研究表明, Ang 与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)联合作用, 在调节生理或病理性新生血管形成方面具有互补的特性。近年来 Ang/Tie-2 及 VEGF 在糖尿病微血管病变中的表达及调节作用已广泛受到人们的重视, 现就该方面的研究进展综述如下。

1 Ang 的结构与表达

Ang 在新生血管的形成中是一类不可或缺的血

管生长因子。其家族成员主要包括 Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4。其中 Ang-1、Ang-2 是具特征性的血管生长因子, Ang-3、Ang-4 是在小鼠与人体的同源基因中发现的。Ang 家族的共同受体为 Tie-2^[1,2], Ang 在结构上, 包括 N-端螺旋卷曲样结构域及 C 端形成类纤维蛋白原结构域, 其中 C-纤维蛋白原结构域具有高度保守性, 是介导 Ang 与受体结合及磷酸化的关键区域^[1]。Ang-1 是由 498 个氨基酸组成, 基因定位于 8q22。通过旁分泌作用, Ang-1 与内皮细胞膜上的 Tie-2 受体结合, 诱导 Tie-2 自身磷酸化, 从而发挥生物学效应。其主要表达于发育早期的平滑肌细胞、晚期的血管旁周细胞及成体组织中^[2]。Ang-2 是由 496 个氨基酸组成, 基因定位于 8q23。两者约有 60% 的序列同源性^[1,2]。由于在螺

旋卷曲结构域及纤维蛋白结构域交界处缺少一个半胱氨酸,而不能刺激 Tie-2 磷酸化。它以自分泌方式,通过与 Tie-2 受体结合而发挥作用^[3]。主要表达于内皮细胞及内皮旁细胞。贮存于 Weibel-Palade 小体(Weibel-Palade bodies, WPB)中,通常在有血管生长和炎症等特定刺激时,从 WPB 中迅速释放^[3]。Ang-1 为 Tie-2 受体的激动剂,而 Ang-2 为其拮抗剂^[2]。只有在缺乏 Ang-1 时,Ang-2 才具有部分激活 Tie-2 的性能。

2 Tie 受体的结构与表达

Tie 是一类具有高度同源性酪氨酸激酶型受体,其基因定位于 9p21,编码了 1 122 个氨基酸。Tie-1 和 Tie-2 作为内皮细胞特异性受体,分子量分别为 135 kDa 和 150 kDa。两种受体在胞质区具有 76% 的序列同源性,而在细胞外只显示了 33% 的相似性。表达于血管和淋巴管的内皮细胞,在早期造血细胞中也有所表达^[4]。Ang-1 与 Ang-2 与 Tie-2 结合有相似的亲和力,共享 60% 的氨基酸特性。

3 Ang 的生物学效应

3.1 Ang-1 的主要功能 Ang-1 与 Tie-2 结合,形成多聚体,使 Tie-2 自身磷酸化而被激活,可通过 PIP3/AKT 等下游信号通路来调控内皮细胞增殖/凋亡,调节内皮细胞的出芽、迁移、趋化与聚集等^[5];还可吸引血管平滑肌细胞、周细胞等,包围、支持内皮细胞,形成完整血管壁,促进间充质细胞的增殖、分化,从而维持血管结构的成熟和功能的完整性,如果缺乏 Ang-1 可使新生血管起始过程反复激活,并且导致新生血管功能不全^[6];Ang-1 下调与炎症的发生相关的 E-选择素基因表达,从而起到保护血管内皮稳定,降低血管通透性的作用^[7];相关实验表明,Ang-1 基因敲除的小鼠,血管结构简单、分支减少,内皮细胞与细胞外基质及周围支持细胞间失去了连接,导致其渗漏性明显增加,在转基因小鼠皮肤 Ang-1 表达增高时,能有效抵抗 5 羟色胺和血小板活化因子引起的血管渗漏性作用^[8]。总之,Ang-1 具有促血管内皮细胞出芽迁移、维持血管的成熟稳定、抑制血管内皮细胞凋亡及降低血管的通透性和抗炎等作用。

3.2 Ang-2 的主要功能 内皮细胞中的 Ang-2 与 Tie-2 结合,形成二聚体,可竞争性抑制 Ang-1 与 Tie-2 结合,干扰 Ang-1 介导血管成熟的过程,消除血管基底膜和周围支持细胞对内皮的支撑作用。失去正常微环境的内皮容易浸润、迁移,形成结构不稳定的渗漏性新生血管,这需要 Ang-1 去稳定,才能形

成形态正常的血管^[9],所以 Ang-2 主要在初期启动新生血管的形成,而 Ang-1 在后期促新生血管网的成熟;也有证据显示,Tie-2 抑制 Ang-2 可以减少异常血管的生成。最近一项细胞实验研究表明,Ang-2 可作为内皮细胞炎症反应的一个自分泌调节剂,充当血管反应的转换器,在促炎细胞因子增强方面发挥允许作用。可见,Ang-2 作为 Tie-2 的抑制性配体,能启动血管重塑,促进血管出芽,增加血管的通透性及参与炎症反应等功能。总之,Ang/Tie 系统在血管生成和炎症中以独特方式来控制血管内皮表型。

4 Ang 与 VEGF 在血管形成中的作用

血管生长因子决定血管是成熟或解离,其中,VEGF 为其主要的调控因子之一,Ang 与 VEGF 协同参与生理或病理性新生血管的形成及调节血管内皮细胞通透性^[10]。VEGF 单独作用可刺激体内外血管的生长,而 Ang-1 或 Ang-2 都不能独立起到促体内血管形成的作用^[6]。在 VEGF 的作用下,血管内皮细胞出芽、增殖和迁移,形成不成熟血管网,存在血管渗漏的现象,而 Ang-1 促进内皮周围支持细胞的聚集,对其进行重塑,使新生血管结构完整,形成具备正常功能的成熟血管网,同时还有抑制细胞凋亡、促进和维持血管内皮细胞的成熟稳定、防止渗漏和抗炎等作用。Shin 等^[11]研究发现,单独 Ang-1 不增加毛细血管密度,联合 Ang-1 和 VEGF 可显著增加毛细血管的密度。可见,VEGF 在血管发育早期初始血管丛形成中起作用,Ang-1 在血管发育后期血管重塑、成熟和稳定中发挥作用。当 VEGF 缺乏时,Ang-2 通过抑制 Ang-1 的血管稳定作用,促内皮凋亡,使血管发生退化,当有充足的 VEGF 时,可促进血管新生,协调和补充在内皮细胞上的表达^[6]。Qin 等^[12]发现,Ang-2 与 Ang-1 的超表达可促进毛细血管密度增加,使小鼠下肢血流灌注得以改善。而两者单独作用均不能促使成熟血管的形成。最近研究证实在糖尿病大鼠心肌组织中 Ang-2 的增高,VEGF 与 Ang-1 的下调可导致血管生成障碍^[13]。可见,在调节血管生成发展方面 Ang/VEGF 起至关重要作用。然而平衡 Ang/VEGF 在许多依赖血管生成的疾病,如肿瘤、糖尿病微血管病变中可被视为一种新的治疗策略。

5 Ang/Tie-2 系统与糖尿病视网膜新生血管形成

5.1 Ang/Tie-2 系统与糖尿病视网膜病理性新生血管的形成密切相关 糖尿病病人血-视网膜屏障的破坏,导致液体从血管渗漏,视网膜水肿,造成了严重的视力障碍。Joussen 等^[14]研究显示在糖尿病

大鼠球内注射不同剂量 Ang-1 发现其可抑制血-视网膜屏障的破坏,且有剂量依赖性;Ang-1 也可以保护血管内皮细胞免受白细胞介素介导的内皮细胞的损伤,可见 Ang-1 对糖尿病性视网膜病变有保护作用。Rangasamy 等^[15]研究表明,高糖诱导视网膜细胞 Ang-2 的超表达,观察到了在 8 周糖尿病大鼠的视网膜上 Ang-2mRNA 和蛋白质表达显著增加,在非糖尿病大鼠的玻璃体内注射 Ang-2,视网膜血管的通透性就增加了 3 倍。说明 Ang-2 在血-视网膜屏障的改变中发挥显著作用。类似发现:在增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者血浆 Ang-2 与 VEGF 水平与正常对照组相比是显著增高的^[16],在活动性 PDR 眼中比非活动性 PDR 中显著增高。表明了,Ang-2 和 VEGF 与糖尿病视网膜膜的血管生成活性密切相关。

5.2 周细胞缺乏是糖尿病视网膜病变早期的病理特征 Hammes 等^[17]研究发现,Ang-1 蛋白存在于正常成年大鼠的视网膜中,在链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的超过 3 个月的糖尿病大鼠的视网膜中上调 2.5 倍,相比之下,在糖尿病大鼠周细胞缺乏的视网膜神经节细胞层和内核细胞层中的 Ang-2 上调超过了 30 倍,表明了 Ang-2 的表达上调与视网膜周细胞缺失引起的糖尿病眼病相关。Sampathkumar 等^[18]发现,Ang-2 可通过细胞间连接水平,直接改变血管的通透性,也可通过周细胞的缺失和血管内稳态的变化而改变血管通透性。Ang-2 在糖尿病动物视网膜内表达增加,Ang-1 表达出相应的低水平,这种表达模式与 Ang-2 水平升高后,和 Ang-1 竞争性结合 Tie-2 受体,并诱导其效应相关。总之,Ang/Tie2 在调节早期糖尿病视网膜病变的微血管损伤中发挥显著作用,有望成为糖尿病视网膜病变的早期预测因子。

6 Ang/Tie-2 系统与糖尿病肾脏微血管病变

近年来越来越重视微血管病变在糖尿病肾病中的重要性,有研究发现许多血管生成因子参与了早期糖尿病肾脏的病理变化,Ang 在维持肾小球滤过屏障的结构和完整性方面起重要作用。Ang 在肾小球中的表达与蛋白尿水平相关^[19]。Dessapt-Baradez 等^[20]在 STZ 诱导的糖尿病小鼠中发现,随着 Ang-1 水平的降低,VEGF 表达上调,出现明显的蛋白尿、肾肥大、高滤过、肾小球超微结构的改变和异常血管生成。随后,恢复了肾小球内 Ang-1 的表达可改善早期糖尿病肾病的表现。Ang-1 在糖尿病小鼠中可减少其 70% 的蛋白尿,并防止糖尿病引起的肾小球

内皮细胞增殖。此外,充足的 Ang-1 在糖尿病小鼠中可增加 Tie-2 磷酸化,可见,在糖尿病肾病早期阶段,改善 Ang-1 水平可作为保护肾脏的手段。David 等^[21]在 Ang-2 影响慢性肾脏疾病进展的研究中,发现早期肾小球疾病中 Ang-2 的水平是增加的。高水平 Ang-2 可导致蛋白尿和肾小球内皮细胞的凋亡。Martynov 等^[22]研究发现,在糖尿病肾病患者的血清中 VEGF 和 Ang-2 的水平同为升高的,并与肾损害程度相关。这些说明了 Ang-1/Ang-2 比率降低存在于糖尿病肾病的病情进展中。平衡 Ang/Tie-2 可调节糖尿病肾病的微血管病变,在减少蛋白尿方面提供一种有效策略,有望成为治疗糖尿病肾病的一个新靶点。

7 展望

综上所述,Ang/Tie-2 参与了糖尿病微血管结构的改变,与 VEGF 相互作用,可调节血管的稳态平衡。若下调 Ang-1、上调 Ang-2 可使血管的稳定性、完整性遭到破坏,而在 VEGF 的参与下促进血管的新生。因此,平衡 Ang-1/Ang-2、Ang/VEGF,可调节疾病早期的血管重建、稳定及防止血管渗漏,并能有效预防晚期的微血管结构进行性破坏,对糖尿病微血管病变的防治具有重要意义。

参考文献

- 1 Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiotensin II, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning [J]. Cell, 1996, 87(7): 1161 - 1169.
- 2 Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiotensin II, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis [J]. Science, 1997, 277(5322): 55 - 60.
- 3 Martynov SA, Shestakova MV, Kutyrina IM, et al. Role of circulating angiogenic factors in diabetic kidney disease [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013, (2): 35 - 42.
- 4 Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiotensins in vascular morphogenesis [J]. Angiogenesis, 2009, 12(2): 125 - 137.
- 5 郭金婷, 王玉梅. 血管生成素在糖尿病微血管病变中的调节作用 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2011, 31(2): 229 - 231.
- 6 Khoury CC, Ziyadeh FN. Angiogenic factors [J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 83 - 92.
- 7 Seok SH, Heo JI, Hwang JH, et al. Angiotensin II elicits pro-inflammatory responses in monocytes and differentiating macrophages [J]. Mol Cells, 2013, 35(6): 550 - 556.
- 8 Thurston G, Rudge JS, Loffe E, et al. Angiotensin II protects the adult vasculature against plasma leakage [J]. Nat Med, 2000, 6(4): 460 - 463.
- 9 Felcht M, Luck R, Schering A, et al. Angiotensin II differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling [J]. J Clin Invest, 2012, 122(6): 1991 - 2005.

- 10 罗焰芳, 黄华艺. 血清可溶性血管内皮生长因子及其受体与肿瘤的关系[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(8): 779-783.
 - 11 Shin SH, Lee J, Ahn DG, et al. Co-delivery of vascular endothelial growth factor and Angiopoietin-1 using injectable microsphere / hydrogel hybrid systems for therapeutic angiogenesis[J]. Pharm Res, 2013, 30(8): 2157-2165.
 - 12 Qin D, Trenkwalder T, Lee S, et al. Early vessel destabilization mediated by angiopoietin-2 and subsequent vessel maturation via angiopoietin-1 induce functional neovasculature after ischemia[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61831.
 - 13 陈林林, 桂春, 韦晓敏, 等. 血管生成因子在糖尿病大鼠心肌组织的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(6): 1098-1102.
 - 14 Jousen AM, Poulaki V, Tsujikawa A, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1[J]. Am J Pathol, 2002, 160(5): 1683-1693.
 - 15 Rangasamy S, Srinivasan R, Maestas J, et al. A potential role for angiopoietin-2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3784-3791.
 - 16 王兴木, 尤巧英. Ang-2/Tie、VEGF与2型糖尿病视网膜病变变关系的研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(9): 1391-1393.
 - 17 Hammes HP, Lin J, Wagner P, et al. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy[J]. Diabetes, 2004, 53(4): 1104-1110.
 - 18 Sampathkumar R, Ramprasad S. A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3784-3791.
 - 19 傅莉萍, 彭春玲, 洪郁芝. 2型糖尿病肾病患者血清 Ang-2、VEGF的变化[J]. 浙江实用医学, 2011, 16(1): 9-10.
 - 20 Dessapt-Baradez C, Woolf AS, White KE, et al. Targeted glomerular angiopoietin-1 therapy for early diabetic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(1): 33-42.
 - 21 David S, John SG, Jefferies HJ, et al. Angiopoietin-2 levels predict mortality in CKD patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(5): 1867-1872.
 - 22 Martynov SA, Shestakova MV. Role of circulating angiogenic factors in diabetic kidney disease[J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013, (2): 35-42.
- [收稿日期 2014-08-28][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

鼻咽癌原发灶残留或复发的鼻内镜手术治疗

黄波(综述), 司勇锋(审校)

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号: 桂科攻 1355005-3-9)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科

作者简介: 黄波(1975-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈肿瘤的诊治。E-mail: huangbo869@sohu.com

通讯作者: 司勇锋(1957-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈肿瘤的诊治。E-mail: syfklxf@126.com

[摘要] 鼻咽癌经过首程治疗后, 原发灶仍有部分残留及复发。研究表明, 有效的救援治疗手段只有放疗治疗和手术治疗。但再程放疗效果差且后遗症较多。常规手术要么术野暴露不清, 要么创伤大, 术中出血多, 术后瘢痕形成, 多数患者难以接受。随着鼻内镜的广泛应用, 逐渐显示其在鼻咽癌原发灶残留或复发手术中的优势。该文通过观察鼻内镜手术切除残留或复发灶与再程放疗患者生存率及生存质量的对比, 阐述了鼻内镜手术在鼻咽癌原发灶残留或复发中应用的可行性。

[关键词] 鼻咽癌; 复发或残留; 鼻内镜手术

[中图分类号] R 739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)02-0174-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.02.26

The nasal endoscopic surgery in residual or recurrence of primary focal nasopharyngeal carcinoma HUANG Bo, SI Yong-feng. Department of Otolaryngology Head and Neck Oncology, the People's Hospital Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] After treatment of nasopharyngeal carcinoma(NPC), there are still residual and recurrence. Studies have shown that, the effective treatments of residual and recurrence are only radiotherapy and surgery. But secondly radiotherapy has poor results, and more sequelae. Because of unclear operative field, large trauma, more