

# 促血管生成素的功能及应用进展

潘秀花 杨占山

**【摘要】**促血管生成素(Ang)作为血管生成的一种因子,分为Ang-1、Ang-2、Ang-3、Ang-4四类亚型,在血管生成中发挥着重要作用。随着对Ang功能的研究进展发现,它参与了许多与血管生成有关的疾病,因此Ang在与血管生成有关的疾病如血管闭塞性疾病、肿瘤和放射性皮肤溃疡修复中有广泛应用前景。

**【关键词】**血管生成因子;新生血管化,病理性;伤口愈合;放射性皮炎

**【中图分类号】** Q513+.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0053-03

## The progress of the function and application about angiopoietin

PAN Xiu-hua, YANG Zhan-shan

(Department of Radiological Toxicology, Institute of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou 215007, China)

**【Abstract】** The angiopoietin (Ang) family is important angiogenesis factor, including four members: Ang-1, Ang-2, Ang-3, Ang-4. It play critical role for blood vessel formation. With the progressing of studying about angiopoietin, it has been found that it take part in many diseases about angiogenesis. So it will be used widely in future in a lot of diseases, such as ischemic disease, tumor and wounding healing.

**【Key words】** Angiogenesis; Neovascularization, pathologic; Wound healing; Radiodermatitis

血管生成见于多种生理、病理过程中,包括胚胎发育、肿瘤发生和创伤修复等,其过程是由多种细胞因子和不同受体的相互作用。放射性皮肤溃疡多见于放射性事故和肿瘤放疗等引起的并发症,其特点为顽固性反复发作,长期不愈合,最后可能发展成癌变,但其愈合过程与一般创伤愈合一样,最重要的是血管生成,因此离不开众多血管生长因子如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、促血管生成素(angiopoietin, Ang)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等,而特异性作用于内皮细胞的细胞因子有两类:VEGF和Ang。与一般单纯创伤相比,放射性溃疡组织中VEGF转录和翻译水平明显降低,而Ang在放射性皮肤溃疡中的表达情况国内外尚未报道。本文将对Ang的功能及其应用作一综述,以期能更好地研究其在放射性皮肤溃疡中的生物学效应,为其治疗提供依据。

## 1 Ang的发现和结构

Ang是一类由血管内皮周围细胞分泌的糖蛋白,包括Ang-1、Ang-2、Ang-3、Ang-4,其中Ang-1和Ang-3在胚胎和成熟组织中都有广泛的表达,Ang-2在胚胎中分布较广,在成熟组织中则主要限于血管重塑明显的器官,如胎盘、子宫、卵巢等,而Ang-4则主要分布于肺脏。

### 1.1 Ang-1

人类Ang-1基因定位于第8号染色体长臂上(8q22)。Ang-1是相对分子质量为 $70 \times 10^3$ 的糖蛋白,由498个氨基酸组成,包括N-末端绞股螺旋链(Coiled-coiledomain, CC)和C-末端胶原纤维样区(fibinogen-likedomain, FL),主要以同源六聚体的形式存在,人鼠同源率为97.6%。

### 1.2 Ang-2

人类Ang-2基因定位于第8号染色体短臂上(8p21)。Ang-2相对分子质量为 $75 \times 10^3$ ,有496个氨基酸组成,与Ang-1一样,也包括CC和FL两个结构域,主要以同源二聚体的形式存在,人鼠同

作者单位: 215123, 苏州大学放射医学与公共卫生学院放射毒理教研室

通讯作者: 杨占山 (E-mail: fd@suda.edu.cn)

源性为85%，与Ang-1的同源性为60%。

### 1.3 Ang-3

人的Ang-3由503个氨基酸组成，与Ang-1、Ang-2分别有45.1%、44.7%的同源性，其结构和Ang-1、Ang-2相似。

### 1.4 Ang-4

Ang-4由503个氨基酸组成，人的Ang-4定位于20p13上，结构与Ang-1和Ang-2相似。

## 2 Ang的受体及信号转导

Tie-2是Ang家族的共同受体，编码区由1124个氨基酸组成，具有酪氨酸激酶的活性，广泛表达于各种血管内皮细胞中，包括动脉、静脉和毛细血管的内皮细胞。在抗体生成活跃的部位，如子宫发育、卵泡成熟、创伤修复等，Tie-2 mRNA和蛋白的表达均上升，但在静息期血管也能检测到Tie-2的酪氨酸磷酸化，表明Tie-2可能有促进血管生成和维持血管稳定性的双重作用。Tie-1与Tie-2结构相似，但至今尚未发现Tie-1的配体，故Tie-1可能是孤儿受体。Ang-1与受体结合后，激发Tie-2的酪氨酸残基发生自身磷酸化，激活的Tie-2可能通过作用于泊定蛋白受体、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)，激活转录因子转录信号转导物及激活剂，促进p21转录等参与血管生成的调节<sup>[4]</sup>。Ang-2是Ang-1的天然拮抗剂，它能与Tie-2结合，但不引起Tie-2的磷酸化，从而竞争性阻断Ang-1生物效应，而在成纤维细胞中，Ang-2能诱发Tie-2磷酸化激活，以Tie-2的激动剂的形式存在。Ang-3与Tie-2相互作用后，抑制Tie-2磷酸化和其引起的信号传递；Ang-4与Tie-2特异性结合后，能引起受体磷酸化。Ang-3和Ang-4都能够特异性结合并活化非内皮细胞膜上的Tie-2。新近研究表明，除了通过Tie-2，Ang家族还通过整合素途径，介导细胞内的信号转导<sup>[5]</sup>。

## 3 Ang的功能

### 3.1 Ang-1的主要功能

#### 3.1.1 抑制内皮凋亡

Ang-1与Tie-2结合后，能够引起与受体相连的PI3-K的亚基p85磷酸化而激活PI3-K<sup>[6]</sup>。随后，活化的PI3-K作用于磷酸肌醇脂，提高细胞内1, 4, 5-

三磷酸肌醇和3, 4, 5-三磷酸肌醇水平，随着这些磷脂的增多，这些磷脂能够结合丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(Ser/Thr protein kinase B, PKB)，引起PKB蛋白上的Thr308和Ser473磷酸化，提高PKB的生物学活性，而活化的PKB能够磷酸化Bad、胞质内特异性识别天冬氨酸位点的蛋白酶-9(caspase 9)前体和内皮细胞一氧化氮合酶等，抑制内皮细胞凋亡，提高细胞存活力<sup>[4]</sup>。

#### 3.1.2 促进内皮细胞出芽

Ang-1对血管内皮细胞有趋化性，这种趋化作用能够诱导内皮细胞出芽。Ang-1还可以通过细胞整合素发挥作用引起细胞迁移。此外，Kim等<sup>[5]</sup>证实：Ang-1可以诱导血管内皮细胞分泌纤维蛋白酶和基质金属蛋白酶-2，同时还能抑制金属蛋白酶组织抑制剂-2的分泌，因而Ang-1通过提高基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制因子的比例，降解细胞外基质，为细胞迁移创造条件。

#### 3.1.3 稳定血管及降低血管通透性

Ang-1通过作用于血管内皮-钙黏附素/连环蛋白复合体和血小板内皮细胞黏附分子-1，加强黏附连接和紧密连接的功能，从而抑制微血管内皮细胞的通透性；此外Ang-1还能够下调与炎症发生相关的E-选择素基因表达，从而保持血管内皮层稳定，降低血管通透性<sup>[6]</sup>。

### 3.2 Ang-2的主要功能

Ang-2的功能主要通过竞争性抑制Ang-1形成不稳定渗漏性的血管。在局部缺乏生长因子时，Ang-2会通过抑制Ang-1诱导Tie-2的磷酸化发生退化性变，导致血管发生断裂，血管数目减少，同时伴有内皮细胞凋亡、 $\alpha$ -平滑肌抗体的断裂，也可能在发展过程中形成原始血管<sup>[7]</sup>。而在VEGF存在时，通过诱导毛细血管重塑和刺激内皮细胞出芽和迁移来促进新生血管形成。

### 3.3 Ang-3的主要功能

Ang-3与Tie-2结合，抑制Tie-2磷酸化和信号转导，其确切功能尚不甚了解。

### 3.4 Ang-4的主要功能

Ang-4激活Tie-2磷酸化，其确切功能尚不清楚。

## 4 Ang的应用

Ang作为促血管生成的一个主要因子，在许多

与血管生成有关的疾病中有广泛的应用,因其发现较晚,有的生物学功能还不清楚,现主要应用在血管闭塞性疾病、肿瘤、创伤修复中。

#### 4.1 在血管闭塞性疾病中的应用

血管闭塞性疾病是一类临床综合征,出现在多种疾病中如周围血管病、心肌梗死等,其治疗方法很多,但是理想的治疗方法不多,近年来研究发现某些多肽类生长因子具有促进新生血管形成的功能,因而提出了利用这些生长因子治疗闭塞性血管病的新策略。因 Ang-1 具有稳定血管内皮细胞、防止渗漏等抗炎作用,使它在血管闭塞性疾病中有广泛的应用,Chen 等<sup>[9]</sup>通过构建腺病毒重组体 Ad5-CAG/Ang-1 注入心肌梗死的新西兰大白兔中,发现腺病毒调节的 Ang-1 基因可以有效地促进兔子缺血心肌血管形成,缩小心肌梗死的范围。因此 Ang-1 在血管闭塞性疾病中有广泛的应用前景。

#### 4.2 在肿瘤中的应用

众所周知,肿瘤的生长和转移离不开新生血管,因此对肿瘤血管的研究成为热点。有资料显示,在肿瘤血管生成的早期,血管尚未完全形成的肿瘤组织中,Ang-2 的表达上升,通过使用 Ang-2 的单抗或转染反义核酸质粒,抑制 Ang-2 基因表达,有望成为临床治疗肿瘤的有效方法<sup>[9]</sup>。对神经母细胞瘤、甲状腺癌和肠癌的研究结果也表明,Ang-2 出现于肿瘤侵袭的最前沿,可作为肿瘤细胞的早期标志,在预测肿瘤转移、病理成像分析中有一定应用前景。

#### 4.3 在创伤修复中的应用

创伤修复是一个复杂的生物学过程,其关键环节之一是血管再生,目前临床上治疗创伤的缝合术、清创术、皮肤移植和抗感染治疗都依赖伤口的自然愈合,缺乏加速愈合的积极措施,致使许多特殊创面难以愈合,生长因子已尝试作为解决这类问题的有效途径。Jouseen 等<sup>[10]</sup>给予糖尿病大鼠模型球内注射不同剂量 Ang-1,结果发现,Ang-1 可以抑制血-视网膜屏障破坏,并且呈剂量依赖性:Ang-1 可以保护血管内皮细胞免受白细胞介素介导的内皮细胞损伤细胞死亡的作用。因此可以认为,Ang-1 对糖尿病性视网膜病变有保护作用,而且有望作为治疗性药物。

放射性皮肤溃疡作为一种特殊的创伤,其难愈

的重要机制是辐射引起的内皮细胞凋亡率增高,研究证实多种生长因子可抑制电离辐射诱导的细胞凋亡,如 bFGF、VEGF 等均可抑制辐射诱导的血管内皮细胞凋亡,促进细胞增殖。Ang 具有抑制内皮凋亡,提高细胞存活力的功能,因此它可很好地抑制辐射诱导的内皮细胞凋亡,从而快速促进放射性皮肤溃疡的愈合,使其不再成为一个医学难题。

关于 Ang 这一家族的各成员在血管形成的过程中是怎样相互联系、相互协调和相互作用等领域还不十分清楚,需深入探讨,以期为 Ang 进入临床应用提供更加科学的理论依据。

#### 参 考 文 献

- 1 Korpelainen EL. Endothelial receptor tyrosine kinases active the STAT signaling pathway:mutant Tie-2 causing venous malformations signals a distinct STAT activation response. *Oncogene*, 1999, 18(1): 1-8.
- 2 Carlson TR, Feng Y, Maisonpierre PC, et al. Direct cell adhesion to the angiopoietins mediated by integrins. *J Biol Chem*, 2001, 276(28): 26516-26525.
- 3 Kim I, Kim HG, So JN, et al. Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. *Circ Res*, 2000, 86(1): 24-29.
- 4 Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science*, 1998, 282(5392): 1318-1321.
- 5 Kim I, Kim HG, Moon SO, et al. Angiopoietin-1 induces endothelial sproutin through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion. *Circ Res*, 2000, 86(9): 952-959.
- 6 Gamble JR, Drew J, Trezise L, et al. Angiopoietin-1 is an antipermeability and anti-inflammatory agent in vitro and targets cell junctions. *Circ Res*, 2000, 87(7): 603-607.
- 7 Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*, 1999, 284(5422): 1994-1998.
- 8 Chen SL, Zhang BR, Mei J, et al. Induction of angiogenesis in ischemic myocardium by adenovirus mediated angiopoietin-1 gene transfer, an experimental study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83(8): 637-640.
- 9 Eggert A, Ikegaki N, Kwiatkowski J, et al. High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(5): 1900-1908.
- 10 Jousen AM, Poulaki V, Tsujikawa A, et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1683-1693.

(收稿日期: 2005-04-29)