

DOI: 10.13376/j.cblls/2022078

文章编号: 1004-0374(2022)06-0685-07

ANGPTL2在肿瘤发生发展中的作用及 调控机制的研究进展

李 路, 黄承浩*

(厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 厦门 361102)

摘 要: 血管生成素样蛋白 2 (angiopoietin-like protein 2, ANGPTL2) 是血管生成素样蛋白家族的重要成员之一, 它在血管生成、脂质代谢以及维持组织稳态等方面具有重要的生理作用。近年来, 大量研究表明 ANGPTL2 在多种恶性肿瘤组织中表达明显上调; 同时, 血清中 ANGPTL2 的水平与癌症患者的整体生存期呈负相关。因此, ANGPTL2 有望成为肿瘤早期诊断及预后评估的重要生物标志物。现就 ANGPTL2 的分子结构、生理病理功能及其对肿瘤发生发展的影响进行综述, 并进一步展望 ANGPTL2 未来的研究方向及临床应用前景。

关键词: 血管生成素样蛋白 2; 肿瘤发生; 慢性炎症; 肿瘤侵袭与转移
中图分类号: R363; R730 **文献标志码:** A

Research progress on ANGPTL2 and its role and mechanism in carcinogenesis

LI Lu, HUANG Cheng-Hao*

(National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases,
Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: ANGPTL2 (angiopoietin-like protein 2) is one of the important members of the angiopoietin-like protein family and plays an important physiological role in angiogenesis, lipid metabolism and tissue homeostasis. Recent studies have confirmed that ANGPTL2 is highly expressed in various malignant tumors, and serum ANGPTL2 levels in cancer patients are negatively correlated with the overall survival. Therefore, ANGPTL2 may be a potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. This review summarizes the structure and characteristics of ANGPTL2, its function and mechanism in normal tissues and tumors, which will provide new insights for further research and clinical application.

Key words: angiopoietin-like protein 2; carcinogenesis; chronic inflammation; tumor invasion and metastasis

血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like proteins, ANGPTLs) 是一类在结构上与血管生成素高度类似的蛋白家族。到目前为止, 研究人员已经发现了 8 个血管生成素样蛋白家族成员, 分别命名为 ANGPTL1~8^[1]。其中, 1999 年 Kim 等^[2] 在人的心脏组织中首次发现并克隆出血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2)。在正常生理状态下, ANGPTL2 可以促进机体的血管生成并维持组织稳态, 但其异常表达则会引起慢性炎症并形成不可逆的病理性组织重塑, 从而导致多种慢性疾病的发生, 甚至会促进肿

瘤的发生和发展^[3-5]。近年来, 研究证实 ANGPTL2 在多种类型的恶性肿瘤中表达上调, 并在肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等多个阶段具有重要的调控作用。因此, ANGPTL2 有望成为肿瘤早期诊断的生物标志物和治疗靶点。现就 ANGPTL2 的结构、功能及其与肿瘤发生发展的关系和内在分子机制进

收稿日期: 2021-12-09; 修回日期: 2022-01-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571990)

*通信作者: E-mail: huangchenghao@xmu.edu.cn

行综述, 期望为肿瘤发生发展的机制探究以及肿瘤治疗提供新的思路。

1 ANGPTL2的结构与功能

1.1 ANGPTL2的结构

ANGPTL2 基因位于人染色体 9q33.3 区域, 包含 5 个外显子, 编码含有 493 个氨基酸的分泌蛋白^[2]。ANGPTL2 是血管生成素样蛋白家族中的重要一员, 其结构与血管生成素 (angiopoietin) 类似, 含有一个分泌型信号肽、高度保守的卷曲螺旋结构域 (coiled-coil domain, CCD) 以及纤维蛋白样结构域 (fibrinogen-like domain, FLD)(图 1)^[2]。像大多数分泌蛋白一样, ANGPTL2 蛋白会经历翻译后的修饰和加工, 包括糖基化、蛋白水解切割和寡聚化, 这一过程对于 ANGPTL2 蛋白的功能活化具有决定性作用。研究表明, ANGPTL2 在胞外段 Ser244-Asp245 处发生水解切割, 随后产生一个含有 CCD 的 N 端片段和一个含有 FLD 的 C 端片段^[6]。其中, CCD 片段以二聚体或三聚体的形式与白细胞免疫球蛋白样受体 B2 (leucocyte immunoglobulin-like receptor B2, LILRB2) 相互作用, 从而维持人脐带血造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 的干性; 而 FLD 片段能够结合整合素 $\alpha 5 \beta 1$, 进而发挥相应的生物学功能^[7-9]。

虽然 ANGPTL2 在基因序列和蛋白质结构上与血管生成素极为相似, 并且都具有促进血管生成的功能, 但它并不与血管生成素的经典受体 TIE1 (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains) 和 TEK (the endothelial-specific receptor tyrosine kinase)/TIE2 结合^[10-11]。这是血管生成素样蛋白家族和血管生成素之间的主要区别, 同时也表明两者的生物学功能不尽相同。

1.2 ANGPTL2的生理功能

ANGPTL2 广泛表达于心脏、肠道、胃、肺、肾、骨骼肌以及脂肪组织中, 能够通过自分泌或旁分泌方式调控血管内皮细胞的功能, 诱导血管生成并维

持组织稳态^[11]。Kim 等^[2]在体外发现 ANGPTL2 蛋白可以促进内皮细胞出芽, 首次证明了 ANGPTL2 具有促进血管生成的作用。为了进一步研究 ANGPTL2 在体内的生理功能, Oike 等^[12]利用角蛋白 14 启动子 (keratin 14 promoter, K14 promoter) 构建出表皮特异性过表达 ANGPTL2 的转基因小鼠, 研究发现, 相比于野生型小鼠, ANGPTL2 过表达的转基因小鼠在真皮中生长的血管明显增多。与此同时, 通过 siRNA 技术在人脐带血来源的内皮集落形成细胞 (endothelial colony forming cells, ECFCs) 中敲低 ANGPTL2 能够明显减少 ECFC 所形成的管腔截面积, 而加入外源的 ANGPTL2 重组蛋白则能够进一步提高 ECFC 的血管生成能力^[13]。除此之外, 研究进一步发现 ANGPTL2 能够激活 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 并增加膜型基质金属蛋白酶 1 (membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) 的表达, 进而促进了 ECFC 的血管管形成能力^[13]。

另一方面, 当机体组织或器官受到损伤后, ANGPTL2 能够作为一种促炎因子增强机体的适应性炎症反应以及随后的组织重塑, 以此维持组织稳态平衡^[14]。Odagiri 等^[6]发现 ANGPTL2 能够与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 相互作用, 通过诱导炎症相关因子表达、促进细胞运动以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑等过程, 参与完成组织的修复。研究人员还发现 ANGPTL2 在人血小板中表达丰度较高, 并且能够与 LILRB2 相互作用, 激活下游钙调素依赖型蛋白激酶 (calmodulin-dependent protein kinase, CAMK) 信号通路, 进而维持造血干细胞的干性, 并有可能诱发白血病^[7, 15]。2021 年, Wu 等^[16]研究发现 ANGPTL2 还能够与 CD164 相互作用从而促进脂肪生成、脂质积累和脂肪炎症的发生, 这为进一步了解 ANGPTL2 的生理功能提供了新的认识。

1.3 ANGPTL2的病理功能

ANGPTL2 是一种促炎性的多功能糖蛋白, 在病理和生理状态下能够行使完全不同的功能。健康

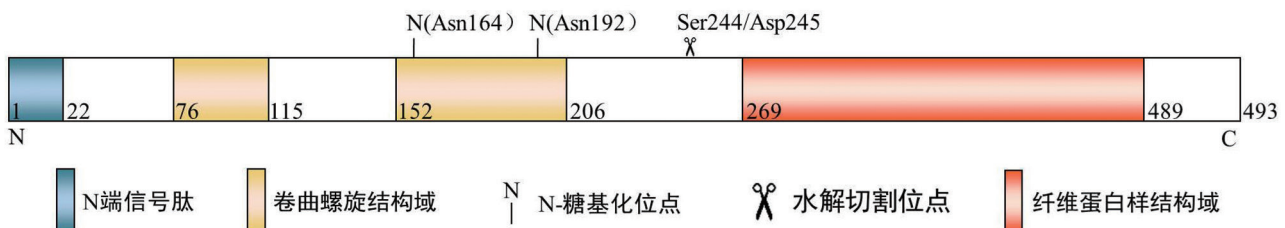


图1 ANGPTL2蛋白的结构特点

人血液中 ANGPTL2 含量在 1~3 ng/mL 之间, 且与性别无关^[17]。在正常生理条件下, ANGPTL2 能够促进适应性炎症和组织重塑从而维持机体内的组织稳态, 但长期的不良应激则会使 ANGPTL2 过度活化, 产生持续的慢性炎症反应以及不可逆的组织重构, 破坏机体的组织稳态平衡, 最终导致多种慢性炎症疾病的发生, 如 2 型糖尿病、动脉粥样硬化以及冠心病等, 甚至还会形成癌症^[14]。

ANGPTL2 在人和小鼠的内脏脂肪组织中表达水平最高^[2]。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中, 内脏脂肪细胞中 ANGPTL2 的表达水平会进一步升高, 并且炎症巨噬细胞大量浸润到脂肪组织中并诱发炎症反应, 使得脂肪组织发生病理性不可逆的组织重塑, 最终导致肥胖相关的系统性胰岛素抵抗^[18-19]。与此一致的是, 在脂肪细胞中过表达 ANGPTL2 的转基因小鼠表现出糖耐受能力下降, 脂肪组织中巨噬细胞浸润增多, 并伴随明显的血管炎症反应。相比之下, 同样是高脂饮食诱导的肥胖小鼠, ANGPTL2 的缺失则显著减轻了脂肪组织炎症反应和系统性的胰岛素抵抗^[19]。除此之外, 多项研究表明 ANGPTL2 的持续性表达会引发各种慢性炎症疾病: 在冠心病患者中, ANGPTL2 的表达水平与动脉粥样硬化的严重程度呈正相关, 并且 ANGPTL2 表达的上调显著增加了冠心病发生的风险^[20]; 在病理性应激的心脏组织中, ANGPTL2 的过度激活会导致心肌细胞的收缩能力降低, 进而诱发机体心脏功能失调^[21]。这些研究发现极大地拓展了我们对于 ANGPTL2 病理功能的认识。

近些年来, 研究人员发现 ANGPTL2 的过表达不仅会导致各种慢性疾病的发生, 还会诱发恶性肿瘤的形成、侵袭和转移。长期的不良应激反应会诱导 ANGPTL2 的过度表达和活化, 致使机体产生长期的慢性组织炎症以及不可逆的病理性组织重塑, 进而诱发强烈的氧化应激, 逐渐造成 DNA 损伤并破坏基因组的稳定性, 最终引起肿瘤的发生^[5]。与此一致的是, ANGPTL2 在多种人类肿瘤组织中表达上调, 其表达水平与肿瘤的大小和恶性程度呈正相关, 如肺癌、肝癌、骨肉瘤、乳腺癌等^[22-26], 这进一步表明 ANGPTL2 与肿瘤的发生发展密切相关。

2 ANGPTL2与肿瘤的关系及调控机制的研究进展

2.1 ANGPTL2与肿瘤发生发展的关系

2011 年, Aoi 等^[27]首次发现 ANGPTL2 能够

促进肿瘤的发生和转移。据报道, 在化学诱导小鼠皮肤鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SSC) 形成的过程中, ANGPTL2 在小鼠皮肤组织中的表达明显上调; 同时, 相比于野生型小鼠, 过表达 ANGPTL2 的转基因小鼠在化学试剂诱导下能够更快地发生细胞癌变。研究者还发现, 过表达 ANGPTL2 所引起的慢性炎症会进一步促进肿瘤向淋巴结以及远端器官转移, 而 ANGPTL2 缺陷小鼠则能够明显抑制肿瘤的发生和转移^[27]。与此相一致的是, Endo 等^[28]发现 ANGPTL2 在原发性肺癌患者的肿瘤组织中高表达, 并且 ANGPTL2 的表达水平与患者的整体生存期呈负相关。在小鼠模型中, 过表达 ANGPTL2 的肺癌细胞进一步增强了肿瘤的生长和侵袭能力, 促使肿瘤向小鼠肺部转移并明显缩短了小鼠的生存期。另外有研究报道, 晚期转移性乳腺癌患者血清中的 ANGPTL2 水平显著高于早期乳腺癌患者或健康人, 并且其表达水平与乳腺癌的病理学分级和淋巴结转移情况密切相关^[29]。研究人员还发现胃癌和结直肠癌患者的肿瘤组织和血清中的 ANGPTL2 表达水平显著升高, 这一现象同样加速了胃肠癌病灶中肿瘤的生长、侵袭和转移^[30-31]。以上研究均表明 ANGPTL2 是细胞癌变和肿瘤转移的重要促进因子, 其在肿瘤发生、发展、侵袭和转移等多个阶段具有促进作用。

尽管大量研究表明 ANGPTL2 对多种肿瘤具有促进作用, 但早在 2008 年, Kikuchi 等^[32]发现 ANGPTL2 的表达水平与卵巢癌患者整体生存期呈正相关, 并认为 ANGPTL2 是一种肿瘤抑制分子。这表明 ANGPTL2 可能是一种既能够抑制肿瘤生长又具有肿瘤促进功能的双重作用分子。2019 年, Horiguchi 等^[33]发现在肿瘤细胞中敲除 ANGPTL2 确实能够抑制肿瘤的生长, 但全身性敲除 ANGPTL2 反而会促进易位肾细胞癌 (translocation renal cell carcinoma, tRCC) 的进展。他们通过免疫组织化学以及免疫荧光技术进一步发现, 肿瘤基质中成纤维细胞所分泌的 ANGPTL2 能够抑制肿瘤的生长, 其内在机制是 ANGPTL2 通过与配对免疫球蛋白样受体 B (paired immunoglobulin like receptor B, PIR-B) 结合, 激活下游的 NOTCH 通路, 从而诱导树突状细胞成熟和活化, 提高抗原的交叉呈递作用并增强 CD8⁺ T 细胞所引起的抗肿瘤免疫应答, 最终建立一种抗肿瘤的微环境^[33-34]。这些新发现表明 ANGPTL2 与肿瘤发生发展的关系是复杂多样的, 它会根据来源和环境的不同对肿瘤产生截然相反的调控作用。

总之, 肿瘤细胞表达的 ANGPTL2 会通过多种信号通路促进肿瘤细胞的增殖和侵袭; 而肿瘤基质中成纤维细胞来源的 ANGPTL2 反而能够增强抗肿瘤免疫效应, 抑制肿瘤的发展。

2.2 ANGPTL2在肿瘤发生过程中的作用机制

机体内持续的慢性炎症反应与肿瘤的发生发展密切相关, Weinberg^[35] 更是将肿瘤相关性炎症归结为肿瘤的十大特征之一。机体内的慢性炎症反应不仅会造成 DNA 损伤、诱发细胞癌变, 还能够参与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的构建以促进肿瘤的生长和转移^[36]。由于持续的应激反应, 炎性细胞会大量释放诸如活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 等炎症因子, 一方面使细胞基因组发生氧化损伤, 诱发大量的基因突变, 另一方面过度积累的 ROS 使 DNA 修复酶失活, 导致细胞内 DNA 分子损伤无法正常修复, 最终过量积累的基因突变致使机体组织发生癌变, 引起肿瘤的发生^[37]。

ANGPTL2 作为一种慢性炎症调节因子, 其异常表达在肿瘤的发生阶段具有重要的促进作用。在肥胖、低氧以及内质网应激等条件下, ANGPTL2 上游启动子发生去甲基化, 使得 ANGPTL2 的表达丰度急剧升高, 同时小鼠出现慢性炎症反应^[6]。ANGPTL2 过表达的转基因小鼠的耳朵、鼻子以及眼睑等部位更红, 并且尾巴出现局部肿胀现象, 表明小鼠体内出现了明显的炎症反应^[19]。从机制上讲, ANGPTL2 通过与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 相互作用, 诱导下游 MAPKs、AKT 以及 NF- κ B 等促炎性信号通路的活化, 使得 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等炎症相关的细胞因子在脂肪细胞中表达增加, 从而导致了慢性炎症的发生^[6]。ANGPTL2 所引起的慢性炎症反应导致机体内产生强烈的氧化应激, 诱导炎性细胞释放大量 ROS, 而 ROS 的积累则进一步导致 DNA 错配修复酶的关键基因 *msh2* 失活, 使得损伤的 DNA 无法正常修复, 最终过量的基因突变引发肿瘤的形成^[5, 27]。

2.3 ANGPTL2在肿瘤侵袭和转移过程中的作用机制

近年来的研究表明 ANGPTL2 的持续活化会导致不可逆的病理性组织重塑, 进而引起肿瘤侵袭并向远端二级器官和淋巴结转移^[14]。Aoi 等^[27] 通过在不同小鼠中建立化学诱导的鳞细胞癌模型, 发现 ANGPTL2 过表达转基因小鼠的肿瘤血管以及淋巴管生成明显增多, 促进了肿瘤的侵袭和转移, 并显著缩短了小鼠的生存期, 而 ANGPTL2 敲除小鼠则

明显减少了肿瘤细胞的肺转移以及淋巴结转移。同时, 他们还发现 ANGPTL2 能够激活 TGF- β -Smad 信号通路, 引起上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 相关标志物的高表达, 如 N-cadherin、Slug 和 Snail, 以及 E-钙黏蛋白低表达, 使得肿瘤细胞获得较高的运动与侵袭能力, 进而促进肿瘤发生转移^[27]。

在肺癌细胞中过表达 ANGPTL2 后发现细胞的运动能力明显增强, 其潜在机制是肿瘤细胞来源的 ANGPTL2 通过激活 Rho GTP 酶超家族成员 Rac-1 增强了肿瘤细胞的运动能力^[19]。ANGPTL2 还能够通过整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 相互作用, 激活下游 p38-MAPK 信号并诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达, 导致细胞外基质重塑, 从而促进肿瘤发生侵袭和转移^[6]。总之, ANGPTL2 能够通过多种信号途径增强肿瘤细胞的运动性、诱导上皮间质转化以及胞外基质重塑的发生, 最终引起肿瘤向远端器官侵袭和转移。

2.4 ANGPTL2在肿瘤发生发展过程中的其他作用机制

肿瘤细胞的糖代谢相比于正常细胞更为旺盛, 并且肿瘤细胞即使在供氧充足的条件下仍存在糖酵解途径的异常激活以满足肿瘤恶性增殖的需要, 该现象被称为“Warburg 效应”, 其内在机制与肿瘤细胞膜上的葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, Glut) 功能活跃密切相关^[38]。Osumi 等^[39] 在肺癌患者的原发肿瘤细胞中发现 ANGPTL2 表达水平与 GLUT3 呈正相关, 并且进一步的研究表明肿瘤细胞来源的 ANGPTL2 通过与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 相互作用激活 TGF- β -ZEB1-GLUT3 信号通路, 加速肺癌细胞中与糖酵解代谢相关的生理活动, 从而使肿瘤细胞偏好于糖酵解代谢途径, 加速肿瘤的发展。

有研究发现 ANGPTL2 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 组织中的表达异常增加, 并与肿瘤大小、患者的整体生存期以及肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAM) 的浸润密切相关^[40]。魏小娟^[41] 的研究表明, 肺癌细胞分泌的 ANGPTL2 通过 p65-NF- κ B 信号通路促进了 TAM 的增殖, 并诱导 TAM 向 M2 型极化, 抑制免疫细胞的抗肿瘤免疫作用, 进而促进了肿瘤的进展。

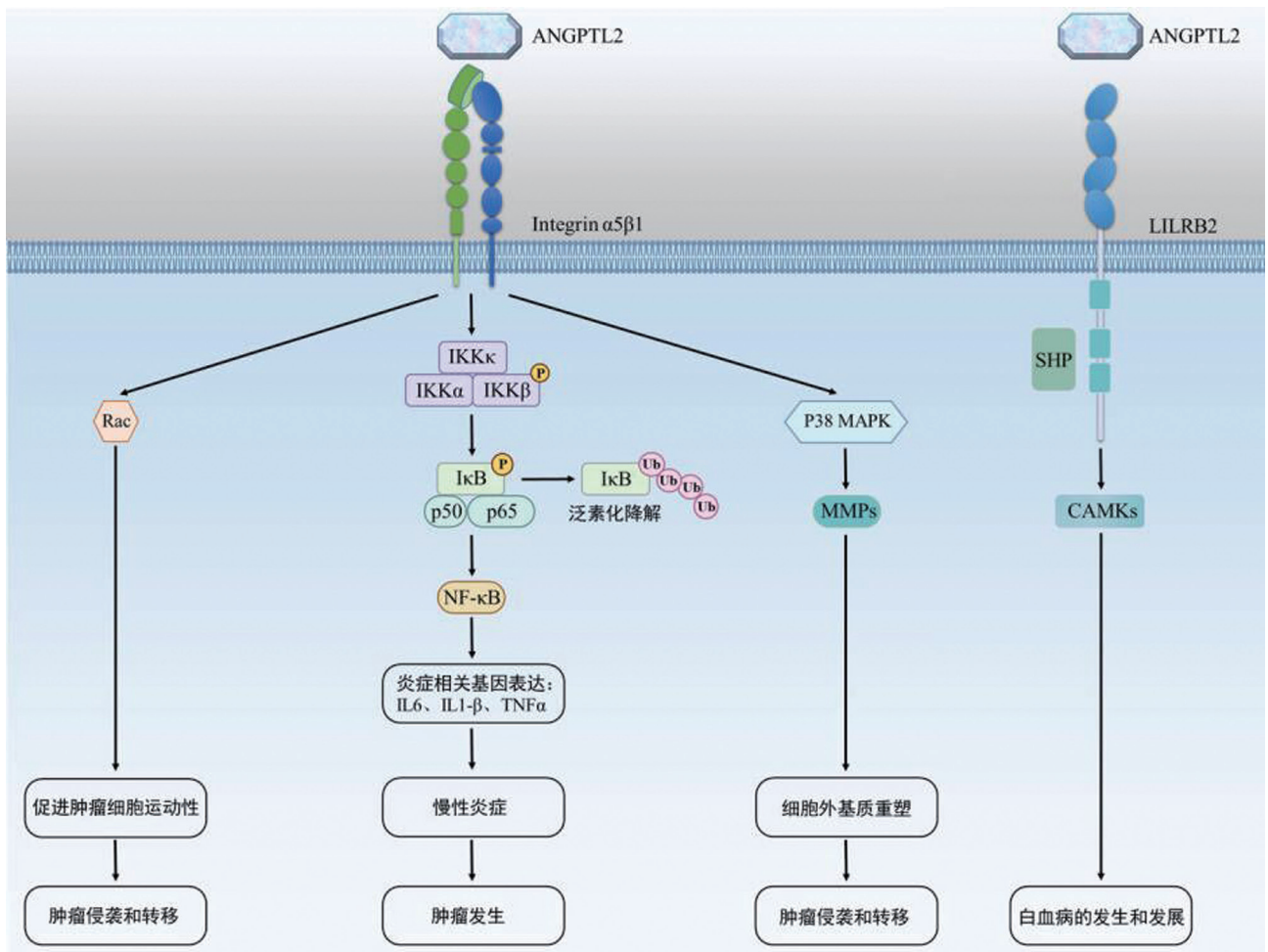
3 总结与展望

ANGPTL2 在生理和病理状态下表现出不同的功能: ANGPTL2 在正常生理条件下能够促进血管

生成并维持组织稳态, 而 ANGPTL2 的异常激活则会导致不同程度的慢性炎症反应以及病理性组织重塑, 致使组织稳态失衡, 最终诱发多种代谢性疾病, 甚至会形成癌症。近年来的报道证明 ANGPTL2 蛋白能够通过多种信号途径介导肿瘤的发生、发展、侵袭和转移 (图 2)。肿瘤患者血清中 ANGPTL2 的水平与乳腺癌、肺癌、结肠癌和胃癌患者的整体生存期呈负相关, 并且在肿瘤细胞中敲低 ANGPTL2 能够显著抑制肿瘤的发展和转移 [6, 29-30]。同时, ANGPTL2 作为一种分泌性蛋白, 可以通过测定患者血清中 ANGPTL2 的含量, 为肿瘤的诊断和预后提供判断依据。因此, ANGPTL2 有望成为肿瘤早

期诊断或预后的生物标志物, 并且抑制癌细胞中 ANGPTL2 的活性可能是抑制肿瘤生长和转移的潜在治疗策略。

但是, ANGPTL2 对于肿瘤的生长具有双重作用: 肿瘤细胞来源的 ANGPTL2 能够通过自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤的生长和转移; 而正常细胞基质来源的 ANGPTL2 则能够抑制肿瘤的发展。因此, 不同来源以及不同环境中的 ANGPTL2 与肿瘤发生发展的关系有待进一步确认, 其中的分子机制仍需要更进一步的挖掘。对 ANGPTL2 生物学功能的深入研究, 将有助于认识肿瘤发生发展的作用机制, 并为肿瘤的早期诊断以及靶向治疗提供新的思路。



ANGPTL2通过与相应受体结合并激活多种信号通路, 进而介导肿瘤的发生、发展、侵袭和转移。其中, ANGPTL2与整合素 $\alpha 5\beta 1$ 结合后, 一方面激活Rac-1信号通路, 增强肿瘤细胞的运动能力, 从而促进肿瘤的侵袭和转移; 另一方面激活下游p38-MAPK信号通路并诱导基质金属蛋白酶的表达, 引起细胞外基质的重塑, 从而促进肿瘤的侵袭和转移; 同时, ANGPTL2与整合素 $\alpha 5\beta 1$ 的结合还会诱导NF- κ B信号通路的活化, 促进IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症相关细胞因子的表达, 使组织产生持续的慢性炎症反应, 进而促进肿瘤的发生。另外, ANGPTL2还能够与LILRB2相互作用, 通过活化下游CAMK信号通路, 诱发白血病的发生和发展。

图2 ANGPTL2促进肿瘤发生发展以及侵袭和转移的潜在机制

[参 考 文 献]

- [1] Yang J, Song QY, Niu SX, et al. Emerging roles of angiopoietin-like proteins in inflammation: mechanisms and potential as pharmacological targets. *J Cell Physiol*, 2022, 237: 98-117
- [2] Kim I, Moon SO, Koh KN, et al. Molecular cloning, expression, and characterization of Angiopoietin-related protein: angiopoietin-related protein induces endothelial cell sprouting. *J Biol Chem*, 1999, 274: 26523-8
- [3] Horiguchi H, Endo M, Kawane K, et al. ANGPTL2 expression in the intestinal stem cell niche controls epithelial regeneration and homeostasis. *EMBO J*, 2017, 36: 409-24
- [4] Huang D, Sun G, Hao X, et al. ANGPTL2-containing small extracellular vesicles from vascular endothelial cells accelerate leukemia progression. *J Clin Invest*, 2021, 131: e138986
- [5] Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, et al. Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol Cancer Res*, 2014, 12: 239-49
- [6] Odagiri H, Kadomatsu T, Endo M, et al. The secreted protein ANGPTL2 promotes metastasis of osteosarcoma cells through integrin $\alpha 5\beta 1$, p38 MAPK, and matrix metalloproteinases. *Sci Signal*, 2014, 7: ra7
- [7] Broxmeyer HE, Srour EF, Cooper S, et al. Angiopoietin-like-2 and -3 act through their coiled-coil domains to enhance survival and replating capacity of human cord blood hematopoietic progenitors. *Blood Cell Mol Dis*, 2012, 48: 25-9
- [8] Deng M, Lu Z, Zheng J, et al. A motif in LILRB2 critical for Angptl2 binding and activation. *Blood*, 2014, 124: 924-35
- [9] Takano M, Hirose N, Sumi C, et al. ANGPTL2 promotes inflammation via integrin $\alpha 5\beta 1$ in chondrocytes. *Cartilage*, 2021, 13: 885S-97S
- [10] Ward NL, Dumont DJ. The angiopoietins and Tie2/Tek: adding to the complexity of cardiovascular development. *Semin Cell Dev Biol*, 2002, 13: 19-27
- [11] Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive Look. *Front Endocrinol*, 2014, 5: 4
- [12] Oike Y, Yasunaga K, Suda T. Angiopoietin-related/angiopoietin-like proteins regulate angiogenesis. *Int J Hematol*, 2004, 80: 21-8
- [13] Richardson MR, Robbins EP, Vemula S, et al. Angiopoietin-like protein 2 regulates endothelial colony forming cell vasculogenesis. *Angiogenesis*, 2014, 17: 675-83
- [14] Kadomatsu T, Endo M, Miyata K, et al. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. *Trends Endocrin Met*, 2014, 25: 245-54
- [15] Zheng J, Umikawa M, Cui C, et al. Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development. *Nature*, 2012, 485: 656-60
- [16] Wu Z, Liu J, Chen G, et al. CD146 is a novel ANGPTL2 receptor that promotes obesity by manipulating lipid metabolism and energy expenditure. *Adv Sci*, 2021, 8: 2004032
- [17] Li Q, Gong W, Yang Z, et al. Serum ANGPTL2 levels are independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100: 385-90
- [18] Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2094
- [19] Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell Metab*, 2009, 10: 178-88
- [20] Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Role of endothelial cell-derived ANGPTL2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscl Throm Vas*, 2014, 34: 790-800
- [21] Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, et al. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. *Nat Commun*, 2016, 7: 13016
- [22] Cabia B, Andrade S, Carreira MC, et al. A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis. *Obes Rev*, 2016, 17: 361-76
- [23] Wang X, Hu Z, Wang Z, et al. Angiopoietin-like protein 2 is an important facilitator of tumor proliferation, metastasis, angiogenesis and glycolysis in osteosarcoma. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 6341-55
- [24] Charan M, Dravid P, Cam M, et al. Tumor secreted ANGPTL2 facilitates recruitment of neutrophils to the lung to promote lung pre-metastatic niche formation and targeting ANGPTL2 signaling affects metastatic disease. *Oncotarget*, 2020, 11: 510-22
- [25] Gao L, Ge C, Fang T, et al. ANGPTL2 promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Gastroen Hepatol*, 2015, 30: 396-404
- [26] Masuda T, Endo M, Yamamoto Y, et al. ANGPTL2 increases bone metastasis of breast cancer cells through enhancing CXCR4 signaling. *Sci Rep*, 2015, 5: 9170
- [27] Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, et al. Angiopoietin-like protein 2 is an important facilitator of inflammatory carcinogenesis and metastasis. *Cancer Res*, 2011, 71: 7502-12
- [28] Endo M, Nakano M, Kadomatsu T, et al. Tumor cell-derived angiopoietin-like protein ANGPTL2 is a critical driver of metastasis. *Cancer Res*, 2012, 72: 1784-94
- [29] Endo M, Yamamoto Y, Nakano M, et al. Serum ANGPTL2 levels reflect clinical features of breast cancer patients: implications for the pathogenesis of breast cancer metastasis. *Int J Biol Marker*, 2014, 29: e239-45
- [30] Toiyama Y, Kitajima T, Shimura T, et al. Angiopoietin-like protein 2 is a novel serum biomarker of diagnosis and prognosis in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 2014, 146: S-30-S-31
- [31] Toiyama Y, Tanaka K, Kitajima T, et al. Elevated serum angiopoietin-like protein 2 correlates with the metastatic properties of colorectal cancer: a serum biomarker for early diagnosis and recurrence. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 6175-86
- [32] Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki KI, et al. Frequent inactivation of a putative tumor suppressor, angiopoietin-

- like protein 2, in ovarian cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 5067-75
- [33] Horiguchi H, Kadomatsu T, Kurahashi R, et al. Dual functions of angiotensin-like protein 2 signaling in tumor progression and anti-tumor immunity. *Gene Dev*, 2019, 33: 1641-56
- [34] Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis. *Oncogene*, 2021, 40: 55-67
- [35] Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646-74
- [36] Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 2019, 51: 27-41
- [37] Dai S, Mo Y, Wang Y, et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front Oncol*, 2020, 10: 1492
- [38] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309-14
- [39] Osumi H, Horiguchi H, Kadomatsu T, et al. Tumor cell-derived ANGPTL2 establishes a preference for glycolytic metabolism in lung cancer cells. *Cancer Sci*, 2020, 111: 1241-53
- [40] Wei X, Nie S, Hui L, et al. Angiotensin-like protein 2 facilitates non-small cell lung cancer progression by promoting the polarization of M2 tumor-associated macrophages. *Am J Cancer Res*, 2017, 7: 2220-33
- [41] 魏小娟. Angptl2通过调控肿瘤相关巨噬细胞促进NSCLC进展的作用及分子机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2018