

ANGPTL4 在糖尿病视网膜病变中的作用机制及治疗靶点研究进展

冯靖嵘, 李艳, 任小草, 李纪新, 马钰, 张文芳, 杨义

引用: 冯靖嵘, 李艳, 任小草, 等. ANGPTL4 在糖尿病视网膜病变中的作用机制及治疗靶点研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(5):785-791.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82560206); 朗视界·沐光明中青年眼科科研项目 (No.BCF-KH-YK-20240906-02)

作者单位: (730030) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院 (第二临床医学院) 眼科

作者简介: 冯靖嵘, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杨义, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. ldy-y@lzu.edu.cn; 张文芳, 博士, 主任医师, 研究方向: 眼底病. zhwenf888@163.com

收稿日期: 2025-11-28 修回日期: 2026-03-20

摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是导致糖尿病患者视力丧失的首要原因。目前抗血管内皮生长因子 (VEGF) 疗法存在部分患者应答不足和需反复注射的局限性, 因此探索新的治疗靶点至关重要。血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 是一种多功能分泌蛋白, 在 DR 病理进程中发挥关键调控作用, 被视为极具潜力的干预靶点。文章系统阐述了 ANGPTL4 的生物学特性, 重点探讨其在 DR 发生发展中的表达变化、分子机制及网络调控作用, 并对以 ANGPTL4 为靶点的治疗策略进行展望, 旨在为 DR 的机制解析、多靶点药物开发及临床防治提供新的思路与方向。

关键词: 血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4); 糖尿病视网膜病变; 分子机制; 治疗靶点

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.10

Mechanism and therapeutic targets of angiopoietin-like protein 4 in diabetic retinopathy

Feng Jingrong, Li Yan, Ren Xiaocao, Li Jixin, Ma Yu, Zhang Wenfang, Yang Yi

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82560206); Langshijie · Muguangming Middle-aged and Young Ophthalmology Research Project (No. BCF-KH-YK-20240906-02)

Department of Ophthalmology, the Second Hospital & Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Correspondence to: Yang Yi. Department of Ophthalmology, the Second Hospital & Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. ldy-y@lzu.edu.cn;

Zhang Wenfang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital & Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2025-11-28 Accepted: 2026-03-20

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) remains the leading cause of vision loss in patients with diabetes. Current anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies are limited by inadequate response in some patients and the necessity for repeated intravitreal injections, underscoring the urgent need for novel therapeutic targets. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), a multifunctional secreted protein, has emerged as a critical regulator in the pathogenesis and progression of DR, positioning it as a promising interventional target. This review systematically elaborates the biological characteristics of ANGPTL4, with a focus on its expression dynamics, molecular mechanisms, and regulatory networks roles in the development of DR. Furthermore, the prospects of ANGPTL4-targeted therapeutic strategies are discussed, aiming to offer new insights and directions for understanding DR pathogenesis, advancing multi-target drug development, and improving clinical management.

• **KEYWORDS:** angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4); diabetic retinopathy; molecular mechanisms; therapeutic targeting

Citation: Feng JR, Li Y, Ren XC, et al. Mechanism and therapeutic targets of angiopoietin-like protein 4 in diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(5): 785-791.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病最主要的微血管并发症之一, 已成为全球工作年龄人群视力丧失的主要原因^[1]。随着糖尿病患病率持续上升, DR 疾病负担不断加重。这不仅严重影响患者生存质量, 也给公共卫生体系和社会经济发展带来巨大压力^[2]。DR 的发生发展受糖尿病病程、血糖控制水平、血压及血脂异常等多因素影响。其病理机制复杂, 涉及视网膜缺血缺氧、微血管损伤、血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB) 破坏、新生血管形成及慢性炎症反应等^[3]。临床上, DR 分为非增殖期 (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) 和增殖期 (proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR 以微动脉瘤、出血和渗出为主要特征^[4]; PDR 则以新生血管和纤维增殖为特点, 易导致玻璃体出血和视网膜

脱离,造成严重视力损害^[5]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)可在任一阶段出现,进一步加剧视力损伤。当前主要治疗手段包括激光光凝、抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)治疗和玻璃体手术^[6]。尽管抗 VEGF 治疗效果显著,但仍存在耐药性、需反复注射及潜在不良反应等挑战。因此,深入探索 DR 的分子机制,寻找新的干预靶点具有重要意义。血管生成素样蛋白 4(angiotensin-like protein 4, ANGPTL4)是血管生成素样蛋白家族中的重要成员,作为一种分泌型糖蛋白,在脂质代谢、血管生成及炎症调节等生理与病理过程中发挥关键作用^[7-8]。近年来,ANGPTL4 在 DR 中的作用及其调控机制受到了更为广泛且深入的关注。已有研究表明,ANGPTL4 参与了 DR 发生与发展的调控进程^[9]。ANGPTL4 作为一种多效性的蛋白,通过调控血管通透性,影响新生血管形成,参与氧化应激与炎症反应等多条通路,深入参与 DR 的发病过程^[10]。然而,其在 DR 中的具体作用机制及转化应用潜力尚待系统梳理与总结。本综述旨在系统阐述 ANGPTL4 的生物学特性,重点探讨其在 DR 发生发展中的表达变化、分子机制及网络调控作用,并对以 ANGPTL4 为靶点的治疗策略进行展望,以期对 DR 的机制研究与临床防治提供新思路。

1 ANGPTL4 的分子基础与生理功能

ANGPTL4 是一种多功能的分泌型糖蛋白,其复杂的生物学特征包括独特的分子结构、广泛的组织分布以及多样的生理功能,构成了其参与 DR 等病理过程的分子基础。

1.1 ANGPTL4 的结构特征 ANGPTL4 是一种分子量约为 45-65 kDa 的糖蛋白^[11],其结构包含两个特征性功能域:N 端卷曲螺旋结构域(N-ANGPTL4)和 C 端纤维蛋白原样结构域(C-ANGPTL4)^[12],二者共同支撑其多样化的生物学功能。N 端结构域在脂质代谢调控中起关键作用,主要通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性实现^[13]。LPL 是水解循环脂蛋白中甘油三酯的关键酶^[14]。研究表明,N-ANGPTL4 可与 LPL 结合,促使其由活性二聚体解离为无活性单体,从而抑制 LPL 功能,影响外周组织对脂肪酸的摄取及全身脂质代谢稳态^[15]。C 端结构域则主要参与血管相关过程的调节,包括内皮细胞增殖、迁移及小管形成,在生理性血管修复和病理性血管新生中具有重要作用^[16],其机制涉及破坏血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)与闭锁蛋白-5(claudin-5)等紧密连接蛋白,进而影响血管通透性。例如,已有研究表明,在肿瘤微环境中,ANGPTL4 可通过促进肿瘤细胞(如 OC 细胞)的增殖、迁移、侵袭及血管生成,进而驱动肿瘤进展^[17]。综上,ANGPTL4 通过其 N 端和 C 端结构域,分别在脂质代谢和血管功能调控中发挥核心作用,这一结构功能关系为其在 DR 等微血管疾病中的作用机制提供了重要理论基础。

1.2 ANGPTL4 的表达与分布 ANGPTL4 在人体内广泛表达,主要由肝细胞、脂肪细胞及巨噬细胞等分泌,提示其参与多种生理病理过程^[18-19]。在代谢活跃组织中,如脂肪组织和肝脏,ANGPTL4 表达尤为显著,通过抑制 LPL 活性,调节脂质储存与全身代谢稳态^[20-21]。肝脏分泌的 ANGPTL4 还可进入循环,发挥系统性的内分泌调节功能^[22],此外,研究显示,ANGPTL4 在肾脏中的表达与糖尿病肾病等病理状态相关,可能作为潜在生物标志物参与疾

病进展^[23-24]。循环系统中,血浆 ANGPTL4 水平与游离脂肪酸浓度呈正相关,其过表达可引发高甘油三酯血症,提示其在代谢性疾病中的临床意义^[25]。ANGPTL4 还参与内皮功能调节,影响细胞迁移与分化,是血管健康的重要调控因子^[26]。在缺氧、运动等应激状态下,骨骼肌和心肌中 ANGPTL4 表达发生适应性变化,参与能量代谢调节^[27]。值得注意的是,在眼部组织,尤其是缺血性视网膜病变模型及糖尿病患者眼内,ANGPTL4 呈现显著高表达,提示其可能在视网膜病理性血管生成过程中发挥关键作用。ANGPTL4 广泛而具调控性的表达分布特征,为其参与 DR 的机制提供了组织学基础。

1.3 ANGPTL4 的生理功能 ANGPTL4 的功能多样,主要涵盖脂质代谢、血管生成及炎症调节三大方面,对维持机体稳态至关重要(图 1)。(1)调节脂质代谢:ANGPTL4 是脂代谢的关键负调控因子,通过抑制 LPL 活性,它有效减缓了富含甘油三酯的脂蛋白分解,从而升高血浆甘油三酯水平。基因敲除研究证实了其核心地位,Angptl4^{-/-}小鼠表现为显著的低甘油三酯血症^[28]。此外,它还影响脂肪酸的摄取与储存,调节能量平衡^[29]。(2)调控血管生成:ANGPTL4 对血管生成具有双向调节潜力,高度依赖于其裂解状态和微环境。全长的 ANGPTL4 及其 C 端结构域在胚胎发育和组织修复中促进生理性血管生成^[30],对血管的形成和发育至关重要。然而,有报道表明,ANGPTL4 表达上调在缺血性视网膜疾病模型中有效地诱导病理性新生血管生成^[31-32],这表明 ANGPTL4 参与视网膜新生血管的形成,并且也可能参与 DR 等疾病的发生发展。(3)参与炎症反应:ANGPTL4 也是一重要的炎症调节因子。研究表明,它能影响炎症细胞的浸润和活化,并调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等关键炎症介质的表达^[33]。ANGPTL4 在代谢、血管及炎症领域的核心生理功能,使其成为连接代谢紊乱与血管病变的关键分子节点,奠定了其作为重要疾病干预靶点的理论基础。

2 DR 的发病机制

DR 的发病是多种机制交织作用的复杂过程,长期高血糖是核心始动因素(图 2)。高血糖通过激活多元醇通路,促进晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGEs)积累等途径引发代谢紊乱,导致氧化还原失衡、线粒体功能障碍及渗透压应激,进而损伤周细胞与神经细胞,破坏 BRB 完整性^[34-35]。AGEs 通过与其受体(RAGE)结合,激活核因子 κ B(NF- κ B)等炎症通路,进一步加剧视网膜微血管与神经单元的损伤^[36]。在代谢紊乱基础上,DR 表现为显著的微血管功能异常。内皮细胞功能障碍是早期关键环节,高血糖通过蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等通路抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,削弱血管调节功能,并促进黏附分子表达,加剧白细胞黏附与局部炎症反应^[37]。周细胞在高糖、氧化应激及 AGEs 等多重攻击下发生凋亡,导致毛细血管失去支撑,BRB 破坏,血管通透性增加,出现视网膜水肿及硬性渗出^[38]。随着缺血缺氧加重,低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)表达上调,促进 VEGF 等因子大量分泌,驱动病理性新生血管形成^[39]。这些新生血管结构异常脆弱,易引发玻璃体出血、纤维增殖及牵拉性视网膜脱离,严重威胁视力。

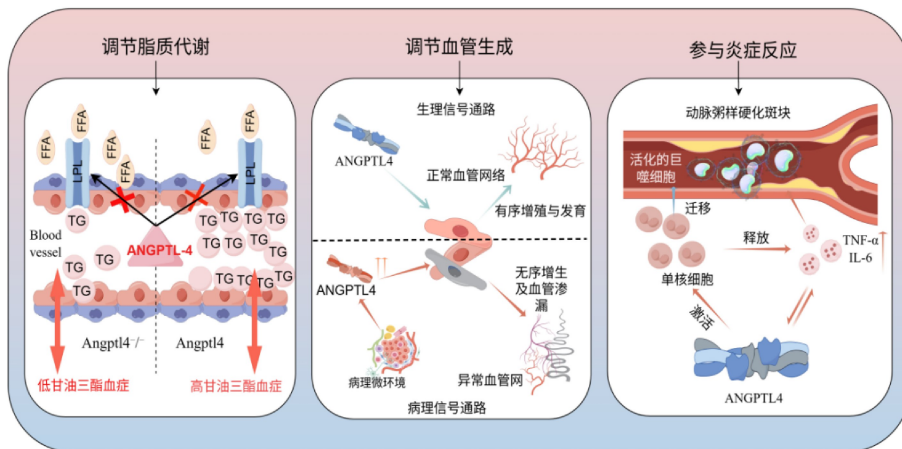


图1 ANGPTL4的生理功能图 ANGPTL4参与机体脂质代谢、血管生成及炎症调节三大方面,维持机体稳态平衡。

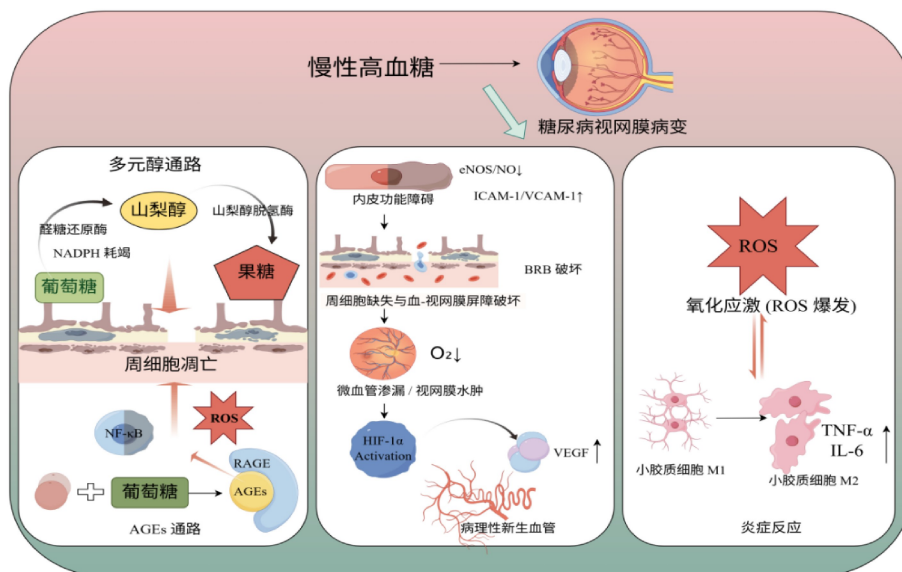


图2 DR的发病机制图 慢性高血糖通过诱发代谢紊乱(例如,多元醇通路激活和AGEs积累)启动病理级联反应,这些代谢异常直接导致氧化应激和炎症反应。上述过程共同引发血管功能障碍,包括内皮细胞损伤、周细胞缺失、BRB破坏,并最终导致缺血驱动的病理性新生血管。值得注意的是,氧化应激与炎症反应形成自我放大的恶性循环,协同促进DR中微血管和神经视网膜损伤的进展。

值得注意的是,炎症反应与氧化应激在DR进程中形成恶性循环,不断放大视网膜损伤。高血糖激活小胶质细胞及浸润的巨噬细胞,释放TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子,通过NF- κ B信号通路加剧炎症级联反应,并上调VEGF表达,串联炎症与血管病变^[40]。同时,线粒体功能障碍与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶激活导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成,引发脂质过氧化、蛋白质功能异常及DNA损伤,直接促使周细胞与内皮细胞凋亡^[41]。炎症因子与ROS相互促进,形成正反馈循环,持续推动DR进展。近年来,ANGPTL4因其在BRB破坏、病理性血管生成及慢性炎症等关键环节中的核心调控作用而备受关注,成为连接上述病理过程的重要分子枢纽。

3 ANGPTL4驱动DR的核心分子机制

3.1 ANGPTL4在DR中的表达特点 ANGPTL4在DR患者眼内微环境中呈现特异性高表达,其表达水平与疾病严重程度密切相关。临床样本分析显示,DR患者房水及玻璃体中ANGPTL4浓度显著高于非糖尿病患者,且其表达水平与血脂代谢指标存在关联,提示ANGPTL4可能参与DR进程中糖脂代谢紊乱与眼底病变的交叉调控^[42]。而

且Kwon等^[10]观察发现,DME患者的房水ANGPTL4水平显著高于对照白内障组,并且房水ANGPTL4水平与DR的严重程度呈正相关。这进一步说明在DME患者中,房水ANGPTL4水平显著升高,并与黄斑中心凹厚度呈正相关,提示ANGPTL4可能直接参与血管渗漏与水肿形成过程。组织学研究进一步发现,在DR视网膜中,ANGPTL4表达上调广泛见于血管内皮细胞、Müller细胞等关键细胞类型,与其在血管功能障碍、BRB破坏及神经胶质反应等多重病理环节中的潜在作用相吻合^[43]。

3.2 ANGPTL4与BRB功能障碍 在DR的发生发展中,BRB的结构完整性与功能稳定性遭到破坏,是导致血管渗漏和黄斑水肿的核心病理环节。研究证实,ANGPTL4在高糖环境中表达显著上调,并作为关键效应分子,通过多信号通路协同驱动BRB功能障碍^[12]。DR的高糖环境可显著上调视网膜微血管内皮细胞中ANGPTL4的表达。其致病机制首先体现在对内皮细胞屏障功能的直接损伤上,ANGPTL4通过激活细胞内ERK1/2等MAPK信号通路,促使构成紧密连接的核心蛋白(如Occludin和Claudin-5)发生磷酸化修饰,导致这些蛋白从细胞膜连接处向胞内异常分布,从而瓦解了细胞间的紧密连接结

构^[44]。与此同时,ANGPTL4还能激活RhoA/ROCK信号轴,增强肌球蛋白轻链的磷酸化水平,引发细胞内肌动蛋白细胞骨架的剧烈收缩,最终导致内皮细胞间隙形成和扩大^[45]。这两条通路协同作用,构成了ANGPTL4破坏BRB结构完整性的直接路径。

此外,在DR的进展过程中,ANGPTL4与VEGF表现出密切的协同作用,共同加剧BRB的破坏。高糖微环境可同步上调两者的表达水平,其中,ANGPTL4能够增强血管内皮细胞表面VEGFR2的磷酸化,进而放大PI3K/Akt等下游信号通路的传导,强化VEGF介导的血管高通透性。与此同时,ANGPTL4的高表达还会直接引发周细胞凋亡,并干扰其与内皮细胞之间的保护性Ang-1/Tie2信号对话,导致周细胞丢失,从而进一步瓦解BRB的结构稳定性。这些机制共同作用,显著促进了视网膜血管渗漏的发生^[10,46-48]。

3.3 ANGPTL4 调控病理性血管生成的机制 PDR的核心环节是病理性视网膜新生血管形成。ANGPTL4在血管生成中的双向调节作用是当前研究的焦点争议之一。近年研究表明,ANGPTL4与VEGF在这一过程中呈现出既协同又拮抗的复杂调控关系,其相互作用具有显著的背景依赖性^[12]。VEGF是DR中关键的促血管生成因子,驱动内皮细胞增殖、迁移及病理性新生血管形成^[49]。在协同作用方面,高糖或缺氧微环境可同时上调ANGPTL4与VEGF的表达。值得注意的是,ANGPTL4本身作为HIF-1 α 的靶基因,不仅受缺氧调控,还可能通过正反馈机制进一步稳定或增强HIF-1 α 的转录活性,从而放大VEGF的表达水平^[50]。此外,ANGPTL4能够通过激活PI3K/Akt等关键信号通路,增强血管内皮细胞对VEGF信号的敏感性,进而强化其促血管生成效应^[51]。这种协同关系在破坏BRB方面尤为显著,研究表明ANGPTL4与VEGF可共同作用于神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)等共同受体,加剧视网膜血管渗漏和病理性新生血管的形成^[52]。然而,ANGPTL4与VEGF的相互作用并非简单的协同关系。有研究表明,ANGPTL4表现出对VEGF功能的拮抗作用,其C-ANGPTL4可与VEGF竞争性结合NRP-1受体,从而抑制VEGF/VEGFR2信号通路的活化,进而抑制内皮细胞增殖与管腔形成^[53]。这种功能差异可能源于ANGPTL4的蛋白裂解状态、翻译后修饰及微环境因素的复杂交互作用。然而,目前缺乏系统比较全长ANGPTL4及其裂解片段在DR不同阶段功能差异的研究。

在分子机制层面,ANGPTL4通过调控多条关键信号通路参与血管生成的精细调节。其中,ERK信号通路是ANGPTL4促血管生成的重要途径。ANGPTL4表达上调可激活Raf-MEK-ERK1/2级联反应,活化的ERK1/2转入细胞核后磷酸化Elk-1、c-Fos等转录因子,调控促血管生成相关基因的转录,同时通过调节细胞周期蛋白的表达推动内皮细胞周期进程,为新生血管形成提供细胞基础^[54]。与此同时,PI3K-Akt信号通路在ANGPTL4介导的血管生成中扮演着核心角色。ANGPTL4与内皮细胞表面受体结合后激活PI3K,促使Akt募集至细胞膜并磷酸化激活^[55]。活化的Akt一方面通过磷酸化内皮型一氧化氮合酶(eNOS)增加一氧化氮(NO)的生成,NO不仅介导血管舒张,还直接促进内皮细胞的增殖与迁移^[56];另一方面,ANGPTL4还可通过JAK/STAT3信号通路上调NO的

产生,形成多通路协同的促血管生成网络^[57]。

3.4 ANGPTL4 在氧化应激与炎症反应中的放大作用 在DR错综复杂的病理网络中,氧化应激与炎症反应作为两大核心驱动力,相互促进并形成恶性循环,共同推动疾病的进展。近年研究发现,ANGPTL4不仅是这一病理过程中的重要响应因子,更扮演着连接与放大氧化应激和炎症信号的关键角色^[58-59]。高血糖引发的代谢紊乱导致线粒体功能障碍及NADPH氧化酶激活,造成ROS大量积累,启动氧化应激。值得注意的是,ANGPTL4的表达受氧化应激调控,其上游存在核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等抗氧化转录因子的结合位点,在DR早期,作为一种适应性反应,氧化应激可通过Nrf2通路诱导ANGPTL4表达上调。然而,在持续的病理状态下,ANGPTL4反过来可激活NADPH氧化酶,进一步促进ROS的生成,从而形成一个加剧视网膜细胞氧化损伤的正反馈循环^[60],尤其当Nrf2介导的内源性抗氧化防御系统功能受损时,ANGPTL4的持续高表达便成为推动氧化损伤持续恶化的重要因素。

除了直接参与氧化应激,ANGPTL4更是DR中神经炎症反应的有力激活者。其核心机制在于对NF- κ B信号通路的强力激活。ANGPTL4通过促使IKK复合物活化,加速抑制蛋白I κ B α 的泛素化降解,从而解除对NF- κ B的抑制,使其易位至细胞核,启动TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等关键促炎因子的转录^[61]。这些因子不仅直接攻击血管内皮细胞,还招募并激活炎症细胞,共同加剧BRB的破坏。同时,ANGPTL4还能激活p38 MAPK和JNK通路,与NF- κ B信号协同作用,放大整体的炎症级联反应^[62]。

3.5 ANGPTL4 与多种细胞应激途径的交互作用 ANGPTL4在DR进展中展现出多机制协同作用,除参与血管生成与炎症反应外,还通过调控细胞凋亡、铁死亡及自噬等过程加剧视网膜损伤。在细胞凋亡方面,ANGPTL4通过调节Bcl-2家族蛋白平衡,下调Bcl-2、Bcl-xL等抗凋亡蛋白,同时上调Bax、Bad等促凋亡蛋白表达,促进视网膜神经细胞与血管内皮细胞凋亡,导致神经元丢失和微血管结构破坏^[63]。此外,ANGPTL4作为TAZ-ANGPTL4-NOX2轴关键组分,可激活NADPH氧化酶2(NOX2),诱导超氧化物大量产生,进而触发铁死亡,加剧氧化损伤性细胞死亡^[64]。在自噬调控方面,ANGPTL4通过激活mTOR信号通路抑制自噬体形成,阻碍细胞清除受损组分,导致毒性物质积累和细胞功能紊乱^[65]。这些机制并非孤立存在,而是与氧化应激、炎症反应等形成网络化交互,共同推动DR视网膜结构与功能的进行性损害,凸显ANGPTL4作为多路径交叉节点的病理意义,为多靶点干预策略提供了理论依据。

4 ANGPTL4 靶向治疗的研究进展与临床转化前景

ANGPTL4致病作用的证据日益增多,推动了对靶向干预措施的探索,这些干预措施主要分为三类:单克隆抗体、小分子抑制剂和基因沉默疗法,每种方式都具有独特的优势和挑战(表1)。单克隆抗体(如人源化IgG)在中和细胞外ANGPTL4方面具有高特异性和效力,能有效阻断其与整合素和NRP-1的相互作用^[12]。这种方法有望快速减轻血管渗漏和炎症反应。然而,需要进行玻璃体内注射以及高昂的生产成本是其固有的局限性。相比之下,小分子抑制剂的开发旨在通过调节PPAR通路间接抑制ANGPTL4的转录,或通过靶向其纤维蛋白原样结构域直

表1 靶向 ANGPTL4 的治疗策略比较

策略类型	作用机制	优势	挑战
单克隆抗体	中和细胞外 ANGPTL4 蛋白	高特异性、效力强	需反复注射、成本高、免疫原性风险
小分子抑制剂	间接或直接抑制 ANGPTL4 活性/表达	可口服、患者依从性好	眼内生物利用度低、脱靶风险
基因沉默疗法	降解 ANGPTL4 mRNA, 长效抑制	作用持久、可能一次性治疗	长期安全性未知、递送系统优化、免疫原性

接抑制其活性^[66]。口服给药的潜力对于提高患者依从性是一个显著优势,但实现足够的眼内生物利用度和特异性仍然是一个巨大的难题。基因治疗策略利用 siRNA 或 shRNA,通过腺相关病毒(AAV)或脂质纳米颗粒(LNP)递送,旨在持续抑制 ANGPTL4 的表达^[67]。虽然使用 AAV-shRNA 的临床前研究在糖尿病小鼠模型中显示出持久的疗效,但对长期安全性、免疫原性和脱靶效应的担忧,要求对递送系统进行严格的优化。

目前,ANGPTL4 在 DR 进展中的动态表达模式尚不明确。现有研究多集中于 PDR 或 DME 患者的单一时间点采样,缺乏对 ANGPTL4 从 NPDR 到 PDR 演变过程中的纵向变化追踪。ANGPTL4 是否可作为 DR 早期诊断的生物标志物,及其表达变化与疾病进展的时序关系,仍需前瞻性队列研究验证。同时,ANGPTL4 在 DR 治疗的临床转化仍面临诸多挑战,尤其是全身性抑制可能引发的脂质稳态紊乱风险。既往临床前研究显示,全身性敲除 ANGPTL4 在小鼠模型中可能引起脂质积累和肠系膜淋巴结炎症,尤其是在高饱和脂肪饮食条件下,这引发了对于长期 ANGPTL4 抑制安全性的担忧^[68-69]。然而,最新研究表明,新型 ANGPTL4 抑制性抗体 MAR001 在非人灵长类动物和人类中展现出良好的安全性和有效性。这些数据表明,药理学的 ANGPTL4 抑制在人类中具有可控的安全性,为 DR 治疗提供了转化基础^[70-71]。同时,未来的工作应优先开发新型眼内递送系统(如脉络膜上腔注射、工程化外泌体),这些新型递药系统能够增强药物靶向性、延长眼部滞留时间并减少全身毒性。例如,研究表明,利用负载 STING 抑制剂的 TAT-iRGD 滴眼液能够有效穿透眼部屏障,特异性靶向视网膜血管内皮细胞,显著减少异常血管生成,这为开发滴眼液类药物治疗 PDR 提供了新的思路^[72]。此外,鉴于 ANGPTL4 与 VEGF 信号通路的复杂交互作用,探索 ANGPTL4 抑制剂与现有抗 VEGF 药物的联合治疗策略,有望为对抗 VEGF 治疗不敏感或产生耐药的 DR 患者提供新的希望。同时,糖尿病性眼病患者中 ANGPTL4 和 HIF-1 α 水平显著升高,且与黄斑水肿的发生和严重程度密切相关。研究证实二者是重要的风险因子,其联合检测对糖尿病性白内障术后黄斑水肿具有优异的预测价值。因此,针对上游靶点 HIF 的抑制,与 ANGPTL4 抑制相结合的多靶点治疗策略,有望通过协同作用增强抗血管生成和抗炎效果,为临床干预提供新的方向^[73-74]。

5 小结

DR 是一种复杂的微血管并发症,其发生发展涉及代谢紊乱、血管功能障碍、炎症反应与氧化应激等多重病理机制的交互作用。本综述系统阐述了 ANGPTL4 在 DR 中的核心地位,揭示其作为连接多种病理过程的关键分子枢纽。在 DR 的高糖和缺血缺氧微环境中,ANGPTL4 表达显著上调,通过调控 VEGF/VEGFR2、PI3K/Akt、ERK、NF- κ B 等信号通路,同时参与 BRB 破坏、病理性新生血管形

成、慢性炎症反应以及氧化应激损伤等核心病理环节。此外,ANGPTL4 还与细胞凋亡、铁死亡、自噬等细胞过程相互交织,共同构成推动 DR 发生发展的复杂分子网络。基于其在 DR 中的多重调控作用,靶向 ANGPTL4 的治疗策略展现出通过单一靶点干预多病理环节的潜力,为 DR 的临床治疗提供了新的思路。未来研究需进一步聚焦于 ANGPTL4 作用机制的深入解析、靶向药物的高效递送系统开发以及其长期临床应用安全性与有效性的系统评估,以推动该靶点从基础研究向临床治疗的转化。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 冯靖嵘论文选题与修改,初稿撰写;李艳、任小草、李纪新、马钰文献检索,数据分析;张文芳、杨义选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Zhao LL, Xu HT, Liu X, et al. The role of TET2-mediated ROBO4 hypomethylation in the development of diabetic retinopathy. *J Transl Med*, 2023,21(1):455.
- [2] Xiang XH, Wei J, Wang XF, et al. Lychee seed polyphenol ameliorates DR via inhibiting inflammasome/apoptosis and angiogenesis in hRECs and db/db mice. *Biomed Pharmacother*, 2023,167:115478.
- [3] Fahmy R, Bhat R, Al-Mutairi M, et al. Correlation between glycemic control and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in Saudi type II diabetics. *Clin Ophthalmol*, 2018,12:419-425.
- [4] Ji LY, Tian H, Webster KA, et al. Neurovascular regulation in diabetic retinopathy and emerging therapies. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(16):5977-5985.
- [5] Shinohara Y, Akiyama H. Relationship between neovascularization of the optic disc and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17:1203-1205.
- [6] Hu L, Liu Y, Wei C, et al. SERPINH1, Targeted by miR-29b, Modulated Proliferation and Migration of Human Retinal Endothelial Cells Under High Glucose Conditions. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 3471-3483.
- [7] Zhang TX, Hou YL, Liu M, et al. Correlation between the levels of ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL8 and postprandial triglyceride-rich lipoprotein (TRL). *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023,16:3979-3993.
- [8] Li JJ, Xu X, Fei SY, et al. Small extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells enhanced proangiogenic potential of cardiac fibroblasts via angiopoietin-like 4. *Stem Cells Int*, 2022,2022:3229289.
- [9] Yang XY, Cao JF, Du Y, et al. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) induces retinal pigment epithelial barrier breakdown by activating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3): evidence from ARPE-19 cells under hypoxic condition and diabetic rats. *Med Sci Monit*, 2019,25:6742-6754.
- [10] Kwon SH, Shin JP, Kim IT, et al. Aqueous levels of angiopoietin-like 4 and semaphorin 3E correlate with nonperfusion area and macular volume in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2015,122(5):968-975.
- [11] Qin JQ, Xu ZY, Deng K, et al. Development of a gene signature associated with iron metabolism in lung adenocarcinoma. *Bioengineered*, 2021,12(1):4556-4568.

- [12] Xu JQ, Wu F, Zhu Y, et al. ANGPTL4 regulates ovarian cancer progression by activating the ERK1/2 pathway. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):54.
- [13] Kersten S. Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism. *J Lipid Res*, 2021, 62:100150.
- [14] Takahashi M, Yamamuro D, Wakabayashi T, et al. Loss of myeloid lipoprotein lipase exacerbates adipose tissue fibrosis with collagen VI deposition and hyperlipidemia in leptin-deficient obese mice. *J Biol Chem*, 2022,298(9):102322.
- [15] Son Y, Paton CM. A Review of free fatty acid-induced cell signaling, angiopoietin-like protein 4, and skeletal muscle differentiation. *Front Physiol*, 2022,13:987977.
- [16] Lee M, Kim YS, Park J, et al. A printable and adhesive hydrogel cardiac patch with sustained release of ANGPTL4 for infarcted heart repair. *Bioact Mater*, 2024,31:395-407.
- [17] Li YK, Gao AB, Zeng T, et al. ANGPTL4 accelerates ovarian serous cystadenocarcinoma carcinogenesis and angiogenesis in the tumor microenvironment by activating the JAK2/STAT3 pathway and interacting with ESM1. *J Transl Med*, 2024,22(1):46.
- [18] Bhatraju PK, Morrell ED, Stanaway IB, et al. Angiopoietin-Like4 Is a Novel Marker of COVID-19 Severity. *Crit Care Explor*, 2022,5(1):e0827.
- [19] Ploug M. ANGPTL4: a new mode in the regulation of intravascular lipolysis. *Curr Opin Lipidol*, 2022,33(2):112-119.
- [20] Khudyakov JI, Allen KN, Crocker DE, et al. Comprehensive molecular and morphological resolution of blubber stratification in a deep-diving, fasting-adapted seal. *Front Physiol*, 2022,13:1057721.
- [21] Li XJ, Liu LQ, Dong H, et al. Comparative genome-wide methylation analysis of longissimus dorsi muscles in Yorkshire and Wannanhu pigs. *Anim Genet*, 2021,52(1):78-89.
- [22] Bini S, D'Erasmus L, Di Costanzo A, et al. The interplay between angiopoietin-like proteins and adipose tissue: another piece of the relationship between adiposopathy and cardiometabolic diseases? *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):742.
- [23] Liu FJ, Xie LY, Li HZ, et al. Expression of ANGPTL4 in nucleus pulposus tissues is associated with intervertebral disc degeneration. *Dis Markers*, 2021,2021:3532716.
- [24] Shen XJ, Weng CH, Wang YC, et al. Lipopolysaccharide-induced podocyte injury is regulated by calcineurin/NFAT and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathways through angiopoietin-like protein 4. *Genes Dis*, 2022,9(2):443-455.
- [25] Huang SF, Zhao GF, Peng XF, et al. The pathogenic role of long non-coding RNA H19 in atherosclerosis via the miR-146a-5p/ANGPTL4 pathway. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:770163.
- [26] Cho DI, Ahn JH, Kang BG, et al. ANGPTL4 prevents atherosclerosis by preserving KLF2 to suppress EndMT and mitigates endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025,45(10):1742-1761.
- [27] Li GY, Zhang HF, Ryan AS. Skeletal muscle angiopoietin-like protein 4 and glucose metabolism in older adults after exercise and weight loss. *Metabolites*, 2020,10(9):354.
- [28] Spitzer KM, Shetty SK, Cushing EM, et al. Regulation of plasma triglyceride partitioning by adipose-derived ANGPTL4 in mice. *Sci Rep*, 2021,11(1):7873.
- [29] Tall AR, Thomas DG, Gonzalez-Cabodevilla AG, et al. Addressing dyslipidemic risk beyond LDL-cholesterol. *J Clin Investig*, 2022,132(1):e148559.
- [30] Hsieh HY, Jou YC, Tung CL, et al. Epigenetic silencing of the dual-role signal mediator, ANGPTL4 in tumor tissues and its overexpression in the urothelial carcinoma microenvironment. *Oncogene*, 2018,37(5):673-686.
- [31] 陈佳, 杨滢, 苏舒, 等. 缺氧诱导 ANGPTL4 表达对实验性脉络膜新生血管生成的促进作用. *中华实验眼科杂志*, 2025,43(10):906-914.
- [32] Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis. *Curr Opin Hematol*, 2020,27(3):206-213.
- [33] Zuo YY, Dai L, Li L, et al. ANGPTL4 regulates psoriasis via modulating hyperproliferation and inflammation of keratinocytes. *Front Pharmacol*, 2022,13:850967.
- [34] Li CS, Chen X, Zhang SQ, et al. Pericyte loss via glutaredoxin2 downregulation aggravates diabetes-induced microvascular dysfunction. *Exp Eye Res*, 2024,247:110025.
- [35] Li DJ, Huang BL, Peng Y, et al. Altered dynamic functional connectivity in the primary visual cortex in patients with primary angle-closure glaucoma. *Front Neurosci*, 2023,17:1131247.
- [36] Zhou JG, Liu SW, Bi SR, et al. The RAGE signaling in osteoporosis. *Biomed Pharmacother*, 2023,165:115044.
- [37] Shi X, Li PP, Liu HH, et al. Oxidative stress, vascular endothelium, and the pathology of neurodegeneration in retina. *Antioxidants*, 2022,11(3):543.
- [38] Sha WJ, Wen S, Chen L, et al. The role of SGLT2 inhibitor on the treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2020,2020:8867875.
- [39] Zhao ZT, Wang J, Fang L, et al. Dual-responsive nanoparticles loading bevacizumab and gefitinib for molecular targeted therapy against non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 2023,44(1):244-254.
- [40] Wu RY, Zhou YJ, Xu HJ, et al. Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge reduces blood pressure through inhibiting oxidative stress, inflammation and fibrosis of adventitia in primary hypertension. *Front Pharmacol*, 2023,14:1093669.
- [41] Zhang C, Li H, Li J, et al. Oxidative stress: a common pathological state in a high-risk population for osteoporosis. *Biomed Pharmacother*, 2023,163:114834.
- [42] Lazăr AS, Stanca HT, Tăbăcaru B, et al. Quantitative parameters relevant for diabetic macular edema evaluation by optical coherence tomography angiography. *Medicina*, 2023,59(6):1120.
- [43] Tanaka T, Imamura T, Irie A, et al. Association of high cellular expression and plasma concentration of angiopoietin-like 4 with tongue cancer lung metastasis and poor prognosis. *Oncol Lett*, 2022,24(3):299.
- [44] Kim DY, Kang MK, Lee EJ, et al. Eucalyptol inhibits amyloid- β -induced barrier dysfunction in glucose-exposed retinal pigment epithelial cells and diabetic eyes. *Antioxidants*, 2020,9(10):1000.
- [45] Han JY, Zhao Y, Zhang YS, et al. RhoA/ROCK signaling pathway mediates Shuanghuanglian injection-induced pseudo-allergic reactions. *Front Pharmacol*, 2018,9:87.
- [46] Liabotis A, Ardidie-Robouant C, Maily P, et al. Angiopoietin-like 4-induced 3D capillary morphogenesis correlates to stabilization of endothelial adherens junctions and restriction of VEGF-induced sprouting. *Biomedicines*, 2022,10(2):206.
- [47] Ortiz G, Salica JP, Chuluyan EH, et al. Diabetic retinopathy: could the alpha-1 antitrypsin be a therapeutic option? *Biol Res*, 2014,47(1):58.
- [48] Zhang ZC, Warner KA, Mantesso A, et al. PDGF-BB signaling via PDGFR- β regulates the maturation of blood vessels generated upon vasculogenic differentiation of dental pulp stem cells. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:977725.
- [49] Li XM, Zhao ZY, Yu X, et al. Exploiting E3 ubiquitin ligases to reeducate the tumor microenvironment for cancer therapy. *Exp Hematol Oncol*, 2023,12(1):34.
- [50] Chen Y, Mathy N, Lu HD. The role of VEGF in the diagnosis and treatment of malignant pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer (Review). *Mol Med Rep*, 2018,17(6):8019-8030.

- [51] Al-Thomali AW, Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Role of neuropilin 1 in COVID - 19 patients with acute ischemic stroke. *Biomedicines*, 2022,10(8):2032.
- [52] Li MY, Hu JW, Yao LH, et al. Decreased ANGPTL4 impairs endometrial angiogenesis during peri-implantation period in patients with recurrent implantation failure. *J Cellular Molecular Medi*, 2020,24(18):10730-10743.
- [53] Mohseni N, Roshan R, Naderi S, et al. *In vitro* combination therapy of pathologic angiogenesis using anti-vascular endothelial growth factor and anti-neuropilin-1 nanobodies. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(10):1335-1339.
- [54] Yue C, Guo Z, Luo YF, et al. C-Jun overexpression accelerates wound healing in diabetic rats by human umbilical cord - derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*, 2020,2020:7430968.
- [55] Theofilatos D, Fotakis P, Valanti E, et al. HDL-apoA-I induces the expression of angiopoietin like 4 (ANGPTL4) in endothelial cells *via* a PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway. *Metabolism*, 2018,87:36-47.
- [56] Wu JJ, Kong MY, Lou YM, et al. Simultaneous activation of Erk1/2 and Akt signaling is critical for formononetin-induced promotion of endothelial function. *Front Pharmacol*, 2021,11:608518.
- [57] Yan WJ, Chen YH, Guo YZ, et al. Irisin promotes cardiac homing of intravenously delivered MSCs and protects against ischemic heart injury. *Adv Sci*, 2022,9(7):2103697.
- [58] Ramos P, Shi QY, Kleberg J, et al. ANGPTL4: a comprehensive review of 25 years of research. *Cancers*, 2025,17(14):2364.
- [59] Luo W, Jin YY, Jiang YC, et al. Doublecortin-like kinase 1 activates NF- κ B to induce inflammatory responses by binding directly to IKK β . *Cell Death Differ*, 2023,30(5):1184-1197.
- [60] Chen BQ, Zhao LP, Yang RL, et al. The recent advancements of ferroptosis in the diagnosis, treatment and prognosis of ovarian cancer. *Front Genet*, 2023,14:1275154.
- [61] Zuo YY, He Z, Chen Y, et al. Dual role of ANGPTL4 in inflammation. *Inflamm Res*, 2023,72(6):1303-1313.
- [62] Ayata C, Kim H, Morrison L, et al. Role of rho-associated kinase in the pathophysiology of cerebral cavernous malformations. *Neurol Genet*, 2024,10:e200121.
- [63] Deng F, Wang S, Zhang LQ. Endothelial microparticles act as novel diagnostic and therapeutic biomarkers of diabetes and its complications: a literature review. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:9802026.
- [64] He BS, Hu YB, Cao Q, et al. Progression of unfolded protein response and ferroptosis in angiogenesis. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173:116354.
- [65] Xu E, Ji BJ, Jin KT, et al. Branched - chain amino acids catabolism and cancer progression: focus on therapeutic interventions. *Front Oncol*, 2023,13:1220638.
- [66] Makoveichuk E, Ruge T, Nilsson S, et al. High concentrations of angiopoietin - like protein 4 detected in serum from patients with rheumatoid arthritis can be explained by non-specific antibody reactivity. *PLoS One*, 2017,12(1):e0168922.
- [67] Fernández-Fierro A, Funes SC, Rios M, et al. Immune modulation by inhibitors of the HO system. *Int J Mol Sci*, 2021,22(1):294.
- [68] Lichtenstein L, Mattijssen F, de Wit NJ, et al. Angptl4 protects against severe proinflammatory effects of saturated fat by inhibiting fatty acid uptake into mesenteric lymph node macrophages. *Cell Metab*, 2010, 12(6):580-592.
- [69] Desai U, Lee EC, Chung K, et al. Lipid-lowering effects of anti-angiopoietin-like 4 antibody recapitulate the lipid phenotype found in angiopoietin-like 4 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(28):11766-11771.
- [70] Cummings BB, Bouchard PR, Milton MN, et al. An ANGPTL4 inhibitory antibody safely improves lipid profiles in non-human Primates. *eBioMedicine*, 2025,117:105748.
- [71] Cummings BB, Joing MP, Bouchard PR, et al. Safety and efficacy of a novel ANGPTL4 inhibitory antibody for lipid lowering: results from phase 1 and phase 1b/2a clinical studies. *Lancet*, 2025,405(10493):1923-1934.
- [72] Wen SY, He XM, Wang JC, et al. Endothelia-targeting eye drops deliver a STING inhibitor to effectively reduce retinal neovascularization in ischemic retinopathy. *Biomaterials*, 2025,323:123424.
- [73] 李萍, 武静, 李婕, 等. 糖尿病性黄斑水肿患者血清中 ANGPTL4 和 SDF-1 表达水平与病情严重程度的相关性. *国际眼科杂志*, 2025,25(3):461-464.
- [74] 李明, 郝艳洁, 刘文文. 糖尿病性白内障患者房水中 ANGPTL4 及 HIF-1 α 水平对术后发生黄斑水肿的预测效能. *国际眼科杂志*, 2024,24(12):1895-1899.