

ANGPTL7与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关性的研究进展

瞿道群^{1,2*}, 平芬^{2#}, 周智明², 吴国飘^{1,2}

¹华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

²河北省人民医院老年呼吸内科, 河北 石家庄

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月20日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是临床常见的潜在致死性睡眠呼吸性疾病, 可造成全身多器官损害, 与心血管疾病、高血压、糖尿病及肿瘤等疾病密切相关。血管生成素样因子-7 (angiotensin-like proteins 7, ANGPTL7)可以调控血管生成, 在炎症反应、内皮细胞损伤、糖脂代谢紊乱中均有重要作用, 也能干预肥胖的形成, 可能与OSAHS的发生发展存在联系。本文就OSAHS与ANGPTL7二者之间的联系作一综述。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 血管生成素样因子-7 (ANGPTL7), 生物标志物

Research Progress on the Correlation between ANGPTL7 and Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Daoqun Qu^{1,2*}, Fen Ping^{2#}, Zhiming Zhou², Guopiao Wu^{1,2}

¹Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Geriatric Respiratory Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 20th, 2023

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common and potentially fatal sleep

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 瞿道群, 平芬, 周智明, 吴国飘. ANGPTL7与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16577-16583. DOI: 10.12677/acm.2023.13102320

respiratory disease, which can cause systemic multiple organ damage and is closely related to cardiovascular disease, hypertension, diabetes and cancer. Angiopoietin-like proteins 7 (ANGPTL7) can regulate angiogenesis, play an important role in inflammatory response, endothelial cell injury, glucose and lipid metabolism disorders, and can also intervene in the formation of obesity, which may be related to the occurrence and development of OSAHS. This article reviews the relationship between OSAHS and ANGPTL7.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Angiopoietin-Like Proteins 7 (ANGPTL7), Biomarker

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是临床常见的睡眠呼吸障碍性疾病,特征为睡眠期间反复出现上气道阻塞,引起低通气或呼吸暂停,是多器官疾病的危险因素,包括代谢紊乱、冠状动脉疾病、高血压、心力衰竭、糖尿病及肿瘤等[1] [2],这些疾病可能与OSAHS引起的缺氧、促炎标志物增加、内皮细胞损伤、内分泌代谢紊乱、不健康的生活方式和动脉粥样硬化有关[3] [4] [5]。血管生成素样因子-7 (Angiopoietin-like proteins 7, ANGPTL7)是血管生成素样因子(angipoietin-like proteins, ANGPTLs)家族成员之一,具有血管生成、炎症反应、内皮细胞损伤、糖脂代谢紊乱等作用,与心血管疾病、高血压、胰岛素抵抗及糖尿病、肿瘤生长等疾病均有相关性[6] [7] [8] [9]。近年研究发现,ANGPTL7在OSAHS患者中表达升高,两者均参与调控机体代谢,推测ANGPTL7与OSAHS的发生发展具有相关性[10]。本文将对ANGPTL7与OSAHS相关性的研究进展进行综述。

2. ANGPTLs 概述

血管生成素样蛋白(ANGPTLs)是一类与血管生成素结构相似的分泌性糖蛋白家族,包括ANGPTL1~8,大多数ANGPTLs已确定在糖脂代谢、炎症、造血和癌症中均发挥作用。除外ANGPTL8缺乏纤维蛋白原样结构域,其余ANGPTLs都包含一个羧基端纤维蛋白原样结构域、一个氨基端卷曲-卷曲结构域及一个连接子区域[11]。ANGPTLs与血管生成素都具有促血管生成的作用,但ANGPTLs却不能和血管生成素受体Tie2或Tie1结合,这是两者的主要区别[12]。

ANGPTL7在ANGPTLs蛋白家族中研究较少。在1998年[13]ANGPTL7在人类角膜的基质层中首次被发现,它能调节眼内压和青光眼的发病过程,因此该作者将其命名为CDT6(cornea derived transcript 6)。ANGPTL7基因位于人染色体1p36.22上,编码哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的FRAP1基因的内含子内,在眼睛、脂肪组织及神经组织中高表达,参与血管生成、内皮损伤、炎症反应、氧化应激等过程[14] [15]。

3. ANGPTL7 与 OSAHS

3.1. OSAHS 中 ANGPTL7 的表达

OSAHS具有间歇性缺氧(CIH)及高碳酸血症的特点,常见于肥胖人群[16]。有研究显示ANGPTL7在缺

氧、肥胖患者中表达升高。Parri 等[17]首次发现 ANGPTL7 在缺氧条件下显著升高。Mohamed Abu-Farha 等[18]在肥胖患者的血浆和脂肪组织中发现 ANGPTL7 的表达水平升高,在运动后降低,且其升高与 TG 水平相关。在这之前,一项对 14 项北美、澳大利亚和欧洲研究的荟萃分析结果已证实 MTOR 上 ANGPTL7-rs2300095 位点与儿童肥胖相关[19]。最近一项前瞻性队列研究在肥胖和 OSAHS 患者中首次发现 ANGPTL7 水平显著升高,中重度 OSAHS 患者的 ANGPTL7 水平明显高于无 OSAHS 或轻度 OSAHS 患者,而在减肥干预 6 个月,两组患者的 ANGPTL7 水平均显著下降[10]。以上研究提示,ANGPTL7 与 OSAHS 疾病存在相关性。

3.2. ANGPTL7 与 OSAHS 发生发展的相关机制

3.2.1. 炎症反应

CIH 是 OSAHS 的典型病理生理特征,可诱导氧化应激反应和促炎细胞因子释放。慢性炎症是 OSAHS 发病的主要机制之一,反复间歇性缺氧可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子- κ B (NF- κ B)信号通路,二者表达上调能引发炎症瀑布的发生[20]。ANGPTL7 能通过调节抗炎和促炎两种细胞因子的释放,发挥抗炎作用。Qian 等[7]人通过使用 RAW264.7 单核细胞/巨噬细胞研究 ANGPTL7 与炎症之间的联系,结果显示,ANGPTL7 过表达增加了 RAW264.7 细胞中炎症相关基因的分泌,激活 P38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,使细胞的吞噬及迁移能力增强、拮抗抗炎通路、抑制细胞增殖等发挥促炎作用。然而,在 RAW264.7 细胞中,只有 P38 MAPK 通路抑制剂能显著克服 ANGPTL7 诱导的 COX-2 表达和吞噬增强。因此,推测 ANGPTL7 通过 P38 MAPK 信号通路发挥促炎作用。Zhao 等人[21]研究发现,ANGPTL7 的下调逆转了 AngII 诱导的细胞增殖和细胞炎症,敲除 ANGPTL7 后, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、NF- κ B 的表达水平显著降低。

3.2.2. 内皮损伤

OSAHS 的 CIH 抑制内皮细胞的活力并诱发血管内皮损伤。CIH 通过诱导细胞内活性氧(ROS)产生,引起线粒体功能障碍,通过直接激活 TXNIP/NLRP3/IL-1 β 通路促进内皮损伤和氧化应激[22]。下调 ANGPTL7 不但能显著降低活性氧(ROS)、白细胞介素(IL-1 β)、IL-6 和环氧合酶-2 (Cox-2)水平,升高一氧化氮(NO)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平,还能降低 TNF- α 处理的人脐静脉上皮细胞(HUVEC)中 NF- κ B 的表达,抑制血管内皮细胞 Bcl-2 的表达,提高血管内皮细胞 Bax 的表达,激活核因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 信号通路,减轻血管内皮损伤[15] [23]。

3.2.3. 脂代谢紊乱

大量研究证实 OSAHS 的发生与脂代谢紊乱相关,OSAHS 所致的脂代谢异常主要与 CIH 相关。CIH 通过干扰脂质合成,抑制脂类的清除,促使交感神经兴奋,增强机体氧化应激、促进脂肪组织炎症和功能障碍等,导致机体脂代谢紊乱[24]。有研究发现,ANGPTLs 蛋白家族是作为脂蛋白脂酶(LPL)活性抑制剂发挥作用的分泌蛋白,能阻碍富含甘油三酯的脂蛋白清除,从而提高血浆 TG 浓度,ANGPTL7 似乎也以类似方式在调节 TG 代谢中发挥作用[25]。Abu-Farha 等研究[18]发现在肥胖患者的血浆和脂肪组织中 ANGPTL7 水平显著升高,此外,该研究还发现 ANGPTL7 与 TG 和 oxLDL 呈正相关,与 HDL 和 IL-10 呈负相关,这一发现暗示了 ANGPTL7 在调节肥胖中 TG 代谢中的作用。另外,胡斌等[26]研究发现 ANGPTL7 蛋白能通过与 Patatin 样磷脂酶结构域蛋白家族(PNPLAs)的结合影响脂类代谢,与其存在相互作用的蛋白主要为 PNPLA2、PNPLA3、PNPLA5。尽管目前相关机制尚不明确,但这些研究提示 ANGPTL7 可能参与人体脂代谢的调节。

4. OSAHS 相关并发症中 ANGPTL7 的表达

OSAHS 通过慢性间歇性缺氧、炎症反应、内皮损伤及交感神经激活等机制,导致代谢紊乱及心脑血管

管系统疾病,与冠状动脉疾病、心力衰竭、高血压、胰岛素抵抗及糖尿病、肿瘤生长等慢性疾病密切相关[1] [2]。近年研究发现,ANGPTL7不但在肥胖及 OSAHS 患者中表达升高,在与 OSAHS 相关的并发症中也有表达,如心血管疾病、高血压、糖尿病等。

4.1. ANGPTL7 与心血管疾病

4.1.1. ANGPTL7 与动脉粥样硬化

心血管疾病是全球死亡的主要原因,动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的主要危险因素,炎症反应是形成 AS 的主要机制[27]。Hui Liu 等[28]筛选了包括 ANGPTL7 在内的 6 种基因,研究铁死亡相关基因与动脉粥样硬化免疫浸润的关系,结果发现 ANGPTL7 的表达水平与 AS 免疫浸润之间显著相关。ANGPTL7 能通过影响 ROS、IL-1 β 、IL-6、Cox-2、NO、eNOS 的水平诱导血管内皮损伤和血管炎症发生,影响 AS 的发生发展[15]。下调 ANGPTL7 能抑制血管平滑肌细胞诱导的细胞增殖和炎症反应,促进细胞凋亡,抑制血管重塑,发挥抗动脉硬化的作用[21]。

4.1.2. ANGPTL7 与心力衰竭

心力衰竭与心脏重塑密切相关,患病率逐年上升,影响全球超过 6000 万的成年人[29]。Zhang 等[9]发现血清 ANGPTL7 水平与左室射血分数(LVEF)相关,高水平的 ANGPTL7 与急性心力衰竭发病后 30 天和 90 天死亡风险的增加独立相关。ANGPTL7 过表达能改变细胞外基质的表达,降低纤连蛋白、胶原蛋白、心肌蛋白的表达,影响心室重塑[30],表明 ANGPTL7 可能是一个潜在的心血管标志物,如心脏重塑和心力衰竭方面。

4.1.3. ANGPTL7 与高血压

血管平滑肌细胞(VSMC)在维持血管稳态中起关键作用,包括收缩和舒张血管,是动脉壁中主要的细胞类型,VSMC 功能失调是高血压的发病机制之一,抑制 VSMC 的增殖、迁移和炎症是治疗高血压相关疾病的有效策略[31]。Zhao 等[21]研究发现,ANGPTL7 可以促进血管平滑肌细胞诱导的细胞增殖和炎症反应,降低舒血管物质活性,致使血管舒张功能减弱或消失,导致血管腔狭窄,引起高血压病的发生,而下调 ANGPTL7 能抑制血管炎症诱导的细胞增殖和细胞炎症,可能成为高血压治疗的潜在靶点。

4.2. ANGPTL7 与糖尿病

胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(T2DM)是常见的代谢性疾病。Xu 等[8]人在 T2DM 患者和 T2DM 小鼠的血清中发现 ANGPTL7 水平均显著升高,肝细胞中 ANGPTL7 的过表达能抑制葡萄糖的摄取并损害胰岛素信号通路,健康小鼠体内 ANGPTL7 的过表达也发生了胰岛素抵抗。机制研究显示,ANGPTL7 通过上调细胞因子信号转导抑制因子 3 (SOCS3)的表达,诱导蛋白酶体中的胰岛素受体底物 1 (IRS1)降解。此外,ANGPTL7 的过表达还抑制了蛋白激酶 B (Akt)的磷酸化并促进与胰岛素抵抗相关的 ERK1/2 的磷酸化,加重胰岛素抵抗。Sun 等[32]人进行了单细胞 RNA 测序以描述人类 GSV 样本中的细胞异质性,发现了一群 ANGPTL7 + 成纤维细胞(FB),它们可能通过促纤维化并参与人类 GSV 的胰岛素抵抗。另外,Rubin 等[33]人在糖尿病肾病中也发现了 ANGPTL7 表达。这些研究表明 ANGPTL7 能通过多种机制促进胰岛素抵抗和 T2DM 及其并发症的发生,这使 ANGPTL7 可能成为治疗 T2DM 的新潜在治疗靶点。

4.3. ANGPTL7 与肿瘤

血管生成在胚胎发育、组织修复、肿瘤生长及癌细胞迁移等过程中发挥重要作用[34]。ANGPTL7 可以发挥促血管生成的作用,是 WNT/ β -catenin 信号通路的强效靶基因,与结直肠癌、肺癌、卵巢癌等密切相关,但 ANGPTL7 促血管生成的能力只对成熟的血管内皮细胞有效,对血管祖细胞无效[14] [17]。另

外, ANGPTL7 缺失可使中央坏死、周围坏死血管扩张、转移, 并将肿瘤细胞计数减少至几乎为零, 这表明 ANGPTL7 能促进血管通透性并支持坏死周围区域血管重塑[35]。有研究发现[36], ANGPTL7 在骨髓细胞耗竭后, 癌细胞中的表达高度上调, ANGPTL7 的过表达在癌细胞中显著减少了肝转移形成和血管生成, 与正常组织相比, 癌症组织中的 ANGPTL7 显著低表达, 髓系细胞通过下调肿瘤细胞 ANGPTL7 表达促进肝转, 表明 ANGPTL7 是转移进展的中介, 也是干扰肝转移的潜在靶点。

5. 总结与展望

ANGPTL7 是一种新型细胞因子, 参与调控炎症反应、糖脂代谢等过程, 在肥胖人群中表达升高, 而且与 OSAHS、动脉粥样硬化、心力衰竭、高血压、糖尿病及肿瘤等疾病均有密切的联系。目前国内关于 OSAHS 与 ANGPTL7 两者之间的研究较少, 但两者之间的发病机制及联系在一定程度已得到证实, ANGPTL7 可能通过促进炎症反应、内皮损伤、代谢紊乱等过程, 来加速 OSAHS 患者的病情, 进而导致心血管疾病、高血压、糖尿病等相关并发症。未来仍需更多研究进一步探索两者间的联系及作用机制, 将来针对 OSAHS 的研究或许可以深入到基因领域, 使得 OSAHS 的诊断、预防及治疗得到突破性进展。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

河北省 2023 年政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社(2023) 36 号)(ZF2023184)。

参考文献

- [1] Cheng, H. and Li, D. (2021) Investigation into the Association between Obstructive Sleep Apnea and Incidence of All-Type Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **88**, 274-281. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.031>
- [2] 于心陆. 中重度 OSAHS 患者不同临床表型临床特点及合并症的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [3] Redline, S., Azarbarzin, A. and Peker, Y. (2023) Obstructive Sleep Apnoea Heterogeneity and Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 560-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00846-6>
- [4] Prabhakar, N.R., Peng, Y. and Nanduri, J. (2022) Chapter 4. Adaptive Cardiorespiratory Changes to Chronic Continuous and Intermittent Hypoxia. In: Chen, R. and Guyenet, P.G., Eds., *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Amsterdam, 103-123. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6>
- [5] McNicholas, W.T. and Pevernagie, D. (2022) Obstructive Sleep Apnea: Transition from Pathophysiology to an Integrative Disease Model. *Journal of Sleep Research*, **31**, e13616. <https://doi.org/10.1111/jsr.13616>
- [6] Lu, X., Lu, J., Zhang, L., et al. (2019) Effect of ANGPTL7 on Proliferation and Differentiation of MC3T3-E1 Cells. *Medical Science Monitor*, **25**, 9524-9530. <https://doi.org/10.12659/MSM.918333>
- [7] Qian, T., Wang, K., Cui, J., et al. (2016) Angiopoietin-Like Protein 7 Promotes an Inflammatory Phenotype in RAW264.7 Macrophages through the P38 MAPK Signaling Pathway. *Inflammation*, **39**, 974-985. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0324-4>
- [8] Xu, T., Xu, L., Meng, P., et al. (2020) ANGPTL7 Promotes Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus by Multiple Mechanisms Including SOCS3-Mediated IRS1 Degradation. *The FASEB Journal*, **34**, 13548-13560. <https://doi.org/10.1096/fj.202000246RR>
- [9] Zhang, C., He, X., Zhao, J., et al. (2020) Angiopoietin-Like Protein 7 and Short-Term Mortality in Acute Heart Failure. *Cardiorenal Medicine*, **10**, 116-124. <https://doi.org/10.1159/000504879>
- [10] Leentjens, M., Alterki, A., Abu-Farha, M., et al. (2022) Increased Plasma ANGPTL7 Levels with Increased Obstructive Sleep Apnea Severity. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 922425. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.922425>
- [11] Santulli, G. (2014) Angiopoietin-Like Proteins: A Comprehensive Look. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **5**,

- Article No. 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00004>
- [12] Hato, T., Tabata, M. and Oike, Y. (2008) The Role of Angiopoietin-Like Proteins in Angiogenesis and Metabolism. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **18**, 6-14. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.10.003>
- [13] Peek, R., van Gelderen, B.E., Bruinenberg, M., *et al.* (1998) Molecular Cloning of a New Angiopoietinlike Factor from the Human Cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **39**, 1782-1788.
- [14] Katoh, Y. and Katoh, M. (2006) Comparative Integromics on Angiopoietin Family Members. *International Journal of Molecular Medicine*, **17**, 1145-1149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.17.6.1145>
- [15] Li, J., Liang, T., Wang, Y., *et al.* (2020) Angiopoietin-Like Protein 7 Mediates TNF- α -Induced Adhesion and Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Epithelial Cells. *General Physiology and Biophysics*, **39**, 285-292. https://doi.org/10.4149/gpb_2019062
- [16] Sands, S.A., Alex, R.M., Mann, D., *et al.* (2023) Pathophysiology Underlying Demographic and Obesity Determinants of Sleep Apnea Severity. *Annals of the American Thoracic Society*, **20**, 440-449. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202203-271OC>
- [17] Parri, M., Pietrovito, L., Grandi, A., *et al.* (2014) Angiopoietin-Like 7, a Novel Pro-Angiogenic Factor Over-Expressed in Cancer. *Angiogenesis*, **17**, 881-896. <https://doi.org/10.1007/s10456-014-9435-4>
- [18] Abu-Farha, M., Cherian, P., Al-Khairi, I., *et al.* (2017) Plasma and Adipose Tissue Level of Angiopoietin-Like 7 (ANGPTL7) Are Increased in Obesity and Reduced after Physical Exercise. *PLOS ONE*, **12**, e173024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173024>
- [19] Bradfield, J.P., Taal, H.R., Timpson, N.J., *et al.* (2012) A Genome-Wide Association Meta-Analysis Identifies New Childhood Obesity Loci. *Nature Genetics*, **44**, 526-531. <https://doi.org/10.1038/ng.2247>
- [20] Chen, J., Guo, M., Bai, X., *et al.* (2020) Astragaloside IV Ameliorates Intermittent Hypoxia-Induced Inflammatory Dysfunction by Suppressing MAPK/NF- κ B Signalling Pathways in Beas-2B Cells. *Sleep & Breathing*, **24**, 1237-1245. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01947-8>
- [21] Zhao, Y., Liu, K., Yin, D., *et al.* (2019) Angiopoietin-Like 7 Contributes to Angiotensin II-Induced Proliferation, Inflammation and Apoptosis in Vascular Smooth Muscle Cells. *Pharmacology*, **104**, 226-234. <https://doi.org/10.1159/000501296>
- [22] Yan, Y.R., Zhang, L., Lin, Y.N., *et al.* (2021) Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Mitochondrial Dysfunction Mediates Endothelial Injury via the TXNIP/NLRP3/IL-1 β Signaling Pathway. *Free Radical Biology & Medicine*, **165**, 401-410. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.053>
- [23] Yao, H., Sun, J., Wei, J., *et al.* (2020) Kaempferol Protects Blood Vessels from Damage Induced by Oxidative Stress and Inflammation in Association with the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 1118. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01118>
- [24] 王云, 何燕, 刘师节, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖脂代谢紊乱的机制研究进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(2): 243-247.
- [25] Li, J., Li, L., Guo, D., *et al.* (2020) Triglyceride Metabolism and Angiopoietin-Like Proteins in Lipoprotein Lipase Regulation. *Clinica Chimica Acta*, **503**, 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.029>
- [26] 胡斌, 牛志伟, 李琳. 人 ANGPTL7 蛋白生物信息学分析[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(6): 636-643.
- [27] Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., *et al.* (2022) Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- [28] Liu, H., Xiang, C., Wang, Z., *et al.* (2022) Identification of Potential Ferroptosis-Related Biomarkers and Immune Infiltration in Human Coronary Artery Atherosclerosis. *International Journal of General Medicine*, **15**, 2979-2990. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S346482>
- [29] Tsigkou, V., Oikonomou, E., Anastasiou, A., *et al.* (2023) Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 4321. <https://doi.org/10.3390/ijms24054321>
- [30] Comes, N., Buie, L.K. and Borrás, T. (2011) Evidence for a Role of Angiopoietin-Like 7 (ANGPTL7) in Extracellular Matrix Formation of the Human Trabecular Meshwork: Implications for Glaucoma. *Genes Cells*, **16**, 243-259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01483.x>
- [31] Zhu, Y., Qu, J., He, L., *et al.* (2019) Calcium in Vascular Smooth Muscle Cell Elasticity and Adhesion: Novel Insights into the Mechanism of Action. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article No. 852. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00852>
- [32] Sun, Y., Hu, X., Zhang, K., *et al.* (2022) A Single-Cell Survey of Cellular Heterogeneity in Human Great Saphenous Veins. *Cells*, **11**, Article No. 2711. <https://doi.org/10.3390/cells11172711>
- [33] Rubin, A., Salzberg, A.C., Imamura, Y., *et al.* (2016) Identification of Novel Targets of Diabetic Nephropathy and

PEDF Peptide Treatment Using RNA-seq. *BMC Genomics*, **17**, Article No. 936.

<https://doi.org/10.1186/s12864-016-3199-8>

- [34] Parmar, D. and Apte, M. (2021) Angiopoietin Inhibitors: A Review on Targeting Tumor Angiogenesis. *European Journal of Pharmacology*, **899**, Article ID: 174021. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174021>
- [35] Yamamoto, A., Huang, Y., Krajina, B.A., *et al.* (2023) Metastasis from the Tumor Interior and Necrotic Core Formation Are Regulated by Breast Cancer-Derived Angiopoietin-Like 7. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2080079176. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214888120>
- [36] Lim, S.Y., Gordon-Weeks, A., Allen, D., *et al.* (2015) Cd11b(+) Myeloid Cells Support Hepatic Metastasis through Down-Regulation of Angiopoietin-Like 7 in Cancer Cells. *Hepatology*, **62**, 521-533. <https://doi.org/10.1002/hep.27838>