

刘畅,罗蓉,杜吉佩,等. 精氨酸酶 II:一种“不同寻常”的酶 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(9): 85-90.
Liu C, Luo R, Du JP, et al. Arginase II: An extraordinary enzyme [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(9): 85-90.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.09.016

精氨酸酶 II:一种“不同寻常”的酶

刘 畅¹, 罗 蓉¹, 杜吉佩², 李 秀^{2*}

(1.成都医学院,基础医学院,四川养老与老年健康协同创新中心老年心血管疾病研究所,成都 610500;
2.成都医学院,人体解剖与组织胚胎学教研室;发育与再生四川省重点实验室,成都 610500)

【摘要】 精氨酸酶 II 起源于早期生命形式。它将 L-精氨酸转化为尿素和鸟氨酸,从而维持机体的各种生理功能。机体精氨酸酶 II 水平增加导致心血管疾病与某些慢性炎症疾病的发生,导致这些疾病发生可能有四个原因:第一,过多的精氨酸酶 II 与一氧化氮合酶竞争 L-精氨酸从而降低 NO 的产生;第二,生成过多的鸟氨酸会导致血管结构改变和神经毒性;第三,精氨酸酶 II 参与某些炎症反应的信号通路,最终导致炎症的发生;第四,精氨酸酶 II 可以促使巨噬细胞产生炎症反应(具有 M1 型表型)。本文综述了近年来精氨酸酶 II 在心血管疾病和巨噬细胞中的作用以及与氧化应激和炎症相关的机制,为临床靶向精氨酸酶 II 治疗疾病提供理论依据。

【关键词】 精氨酸酶 II;心血管疾病;巨噬细胞
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 09-0085-06

Arginase II: An extraordinary enzyme

LIU Chang¹, LUO Rong¹, DU Jipei², LI Xiu^{2*}

(1. Institute of Geriatric Cardiovascular Disease, Department of Basic Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China. 2. Department of Anatomy and Histology and Embryology, Development and Regeneration Key Lab of Sichuan Province, Chengdu Medical College, Chengdu 610500)

【Abstract】 Arginase II has evolved from ancestral genes in early life forms. It converts L-arginine to urea and ornithine to maintain physiology. Excessive arginase II activity in mammals is associated with cardiovascular and chronic inflammation diseases. Four aspects of this elevated activity may be involved in these disease states. First, excessive arginase II activity reduces the supply of L-arginine needed by nitric oxide (NO) synthase to produce NO. Second, excessive production of ornithine leads to disrupted vascular structure and neural toxicity. Third, arginase II over-activity in certain signaling pathways leads to increased inflammation. Forth, arginase II promotes the macrophage inflammatory response (M1 macrophage). Here, we review the role of arginase II in cardiovascular diseases and macrophages and in oxidative stress and inflammation mechanisms. We also discuss targeting arginase II as a promising therapeutic strategy.

【Keywords】 arginase II; cardiovascular diseases; macrophage

1 精氨酸酶

精氨酸酶是一种可以将精氨酸转化成鸟氨酸和尿素的锰金属酶,在细菌、酵母、植物、无脊椎动物、脊椎动物中都有发现。绝大多数的无脊椎动物、植物、细菌和酵母的精氨酸酶仅仅只有一种亚

[基金项目] 国家自然科学基金(81900725);四川省教育厅自然科学基金项目(18ZB0159);四川养老与老年健康协同创新中心招标项目(YLZBZ1812);成都医学院自然科学基金(CYZ16-08)。
[作者简介] 刘畅(1985—),女,博士,讲师,主要从事糖尿病及其并发症研究。E-mail:liuchang198507@126.com
[通信作者] 李秀(1983—),女,硕士,讲师,主要从事糖尿病及其并发症研究。E-mail:18080183839@163.com

型,并且存在于线粒体中^[1-2]。在人类和哺乳动物体内,存在着两种精氨酸酶同工酶:精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II,由两条染色体上两个不同的基因编码。

在人类体内,精氨酸酶 I 定位于 6q23 染色体上,编码 322 个氨基酸;而精氨酸酶 II 定位于 14q24 染色体上,编码 354 个氨基酸。虽然这两种同工酶由不同基因编码,但是结构相似,氨基酸残基的同源性超过 50%,在催化 L-精氨酸代谢功能关键区域具有 100%的同源性。在亚细胞水平,精氨酸酶 I 主要位于细胞质内,精氨酸酶 II 主要位于线粒体内。尽管精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II 都是水解 L-精氨酸产生 L-鸟氨酸和尿素,但是这两种同工酶的功能却取决于特定器官或细胞。例如在内皮细胞中,精氨酸酶 I 或者精氨酸酶 II 的酶活性或者表达水平增加会减弱血管内皮一氧化氮合酶(eNOS)产生的血管保护性物质 NO。然而在巨噬细胞中,精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II 似乎具有相反的功能作用。因为精氨酸酶 I 在肝中大量表达,所以精氨酸酶 I 最主要的功能是参与肝尿素循环,去除氨基酸代谢产生的过量氮;精氨酸酶 II 在肝细胞中不表达。研究显示,精氨酸酶 I 基因敲除小鼠表现出严重的高氨血症症状,并在出生后 10~14 d 死亡^[3],从而证实了肝精氨酸酶 I 的重要作用。基因突变所致精氨酸酶 I 缺乏症患者表现为尿素循环紊乱、高精氨酸血症,并伴有进行性神经功能损害、发育迟缓以及伴随早期儿童肝硬化和肝癌的肝功能异常^[4-5]。精氨酸酶 I 除了在肝中表达外,还发现在胃、胰腺、肺中有表达^[6]。精氨酸酶 I 在这些器官中的功能尚不清楚。与精氨酸酶 I 不同的是,精氨酸酶 II 主要存在于肾、大脑、前列腺、肠道和胰腺中^[6-8],目前精氨酸酶 II 在这些器官中的作用未知。在临床研究中,精氨酸酶的激活与心、肺、肾的缺血再灌注损伤、高血压、勃起功能障碍、动脉粥样硬化、糖尿病、心肌梗死等疾病的发生发展密切相关^[9]。其中,精氨酸酶 II 在某些心血管疾病和巨噬细胞中的作用研究成为目前探讨的热点之一,本文就精氨酸酶 II 在心血管疾病和巨噬细胞中所起的作用进行综述。

2 精氨酸酶 II 在心血管疾病中的作用

目前一氧化氮(NO)被公认为是血管舒张因子之一。已经证实血管内皮 NO 生物利用度降低最能反映病理条件下的内皮细胞功能障碍^[10]。NO 的前

体是 L-精氨酸,L-精氨酸也是 eNOS 的底物。当精氨酸酶 II 的活性增强时,它可以与 eNOS 竞争其共同底物 L-精氨酸。一旦当 L-精氨酸的供应量不足以产生 NO 时,eNOS 就会产生较少的 NO 并且会跟更多的分子氧形成超氧化物(这个过程叫做 eNOS-解耦联)^[11-12]。这些超氧化物会迅速地与可用的 NO 反应形成过氧亚硝酸盐,进一步降低 NO 的产生并通过氧化辅助因子 BH4 进一步解耦联 eNOS^[13]。有证据表明,eNOS 解耦联在一些内皮功能障碍疾病中起着重要的作用,包括高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤、糖尿病血管病变以及衰老^[14]。

2.1 精氨酸酶 II 与动脉粥样硬化

炎症、血管收缩和血栓形成参与了动脉粥样硬化的发生发展过程。血管内皮功能受损被认为是动脉粥样硬化的早期和关键因素,导致动脉管壁异常和斑块形成。越来越多的证据表明氧化低密度脂蛋白(OxLDL)参与动脉粥样硬化^[15-17]发生发展的机制。动脉粥样硬化模型中精氨酸酶 II 的活性和表达增加,OxLDL 通过氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)和激活 Rho 激酶(ROCK)介导这种升高,LOX-1 激活精氨酸酶 II 导致 eNOS 解耦联并减少 NO 生成。此外,药物抑制 LOX-1 和 ROCK 可以减弱内皮细胞精氨酸酶 II 的活性,并且发现动脉粥样硬化载脂蛋白 E/精氨酸酶 II 双敲除小鼠(ApoE^{-/-}Arg^{-/-})血管动脉粥样硬化斑块减少,氧化应激降低并且增加 NO 产生。OxLDL 通过线粒体加工肽酶(MPP)将精氨酸酶 II 从线粒体迁移到胞浆,从而引起精氨酸酶 II 的激活。MPP 的敲除阻止 OxLDL 诱导精氨酸酶 II 移位,阻断了 eNOS 的解耦联和改善了血管功能^[18]。Rafnsson 等^[19]证明内皮素-1(endothelin-1,ET-1)与精氨酸酶 II 在人动脉粥样硬化斑块坏死中心和内皮细胞中都有表达,而且 ET-1 刺激内皮细胞精氨酸酶 II 的表达,使其活性增加以及引起巨噬细胞 ROS 的形成。Koo 等^[20-21]发现精氨酸酶 II 的敲除可以抑制由于 nLDL 引起的人主动脉平滑肌细胞线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential,MMP)丧失和 p38MAPK 磷酸化的产生,并且证明精氨酸酶 II 的活性通过 Ca²⁺摄取调节 MMP 的变化,Ca²⁺摄取对 p38 MAPK 磷酸化和 IL-8 的产生至关重要。在人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中,精氨酸酶 II 下调通过 p32 增加 Ca²⁺浓度,激活

CaMKII/AMPK/p38 MAPK/Akt/eNOS 信号通路。在这一信号转导途径中,由于精氨酸酶 II 的下调, p38 MAPK 的抑制增加了 NO 的产生,减少 ROS 的生成,并增强了乙酰胆碱诱导的血管舒张^[22]。由此可见,精氨酸酶 II 是参与动脉粥样硬化发生发展的重要因子之一,在动脉粥样硬化动物模型和短期临床干预研究中,精氨酸酶 II 的抑制可以很好地降低斑块负荷,改善 NO 生成,恢复内皮功能,因此靶向精氨酸酶 II 可以为治疗与动脉粥样硬化相关的血管功能障碍和损伤提供有效方案^[23-25]。

2.2 精氨酸酶 II 与衰老/细胞老化

研究表明,由于衰老引起的细胞老化与胞内精氨酸酶 II 活性/表达增加有关^[26-28]。Yepuri 等^[26]发现,与幼龄小鼠相比,老龄小鼠精氨酸酶 II 活性/表达更高,血管内皮 NO 释放含量更低,超氧化物生成水平更高。精氨酸酶 II 的敲除可防止老龄小鼠 eNOS 解偶联,减少超氧化物的产生。Wu 等^[28]证明,精氨酸酶 II 通过 p38MAPK、S6K1、eNOS 解偶联三者交互作用促使内皮细胞分泌炎症因子而加速衰老。有研究报道,血管内皮细胞衰老与补充 L-精氨酸有关。Scalera 等^[29]证明,长期给予 L-精氨酸还可加速内皮细胞的衰老和减少 NO 的生成。Xiong 等^[30]报道,长期给予 L-精氨酸诱导的内皮细胞衰老与精氨酸酶 II 表达上调有关。精氨酸酶 II 诱导的细胞老化涉及不同机制,在血管内皮细胞中,精氨酸酶 II 通过核糖体蛋白 S6 激酶 $\beta-1$ (S6K1) 引起 eNOS 解偶联从而导致内皮细胞老化的发生,有趣的是, S6K1 也可以通过精氨酸酶 II 引起细胞老化^[26]。在血管平滑肌细胞中, Xiong 等^[31]的一项研究显示,精氨酸酶 II 可以通过激活 p66Shc 和 p53 诱导血管平滑肌细胞的衰老。由此可见,精氨酸酶 II 活性/表达增加是细胞老化/衰老的机制之一。

2.3 精氨酸酶 II 与高血压

高血压是心血管疾病的主要危险因素,会引起 NO 水平降低,超氧化物产生增多, eNOS 底物 L-精氨酸、辅因子 BH4 的水平降低,精氨酸酶 II 的活性和表达增高。肺动脉高压也与精氨酸酶 II 活性增加有关,与全身性高血压相比,精氨酸酶 II 在肺动脉高压中显得更为重要^[32-34]。此外,精氨酸酶 II 水平升高减弱了实验性肺栓塞肺叶内皮依赖性血管舒张。在全身和肺动脉高压时,精氨酸酶的上调与血压升高和内皮功能障碍有关系。精氨酸酶抑制

剂使 L-精氨酸不被精氨酸酶 II 过度消耗并且降低肺阻力从而缓解不同因素引起的肺动脉高压^[35-40]。其中缺氧是一个重要因素,缺氧通过 AMPK α 1 诱导精氨酸酶 II 增加肺平滑肌细胞的增殖和精氨酸酶 II 含量^[41]。另外, Pandey 等^[42]证明缺氧可以引起肺内皮细胞内精氨酸酶 II 的转录。精氨酸酶 II 在系统性高血压和肺动脉高压中的参与机制尚不清楚,需要进一步的研究证实。

2.4 精氨酸酶 II 与糖尿病血管病变

糖尿病与心血管疾病密切相关,成为糖尿病患者高发率和高死亡率的主要原因。1 型和 2 型糖尿病均伴有血管功能障碍和损伤的征象,包括内皮依赖性舒张功能受损,平滑肌细胞的病理重构和血管顺应性降低。研究发现,在糖尿病大鼠血管组织和糖尿病患者血浆中 L-精氨酸含量降低^[43-44]。此外,在 2 型糖尿病动物模型上的研究表明精氨酸酶抑制剂 nor-NOHA 通过减少 L-精氨酸利用和提高 NO 生物利用度恢复冠状动脉微血管功能^[45],并已在临床上得到验证^[46]。Yu 等^[47]研究发现,在肥胖引起的糖尿病小鼠中,精氨酸酶 II 通过 p38MAPK 通路导致内皮细胞 eNOS 解偶联,从而进一步引起糖尿病血管病变。精氨酸酶 II 与糖尿病血管病变密切相关,因此靶向血管 Arg-II 可能是治疗与糖尿病相关的血管疾病的新方法。

3 精氨酸酶 II 在巨噬细胞中的作用

巨噬细胞是人体内重要的前哨细胞,参与维持组织稳态、免疫应答和炎症相关疾病。巨噬细胞具有高度异质性,具有可塑性,在不同微环境刺激下表型可改变,其反应类型是促炎性 M1 型(杀伤细胞)和抗炎性 M2 型(修复型细胞)。M1 型巨噬细胞主要表达促炎和细胞毒性因子,例如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-12、MHC II 类分子和趋化因子 IL-8 和 CCL2,参与杀死细胞内寄生虫和肿瘤。相反, M2 型巨噬细胞主要产生抗炎细胞因子和具有修复功能的物质,例如精氨酸酶/鸟氨酸、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 和甘露糖受体,参与抗炎、组织修复、血管生成、过敏和肿瘤发展^[48-49]。

精氨酸酶 I 和精氨酸酶 II 在巨噬细胞中都有表达,但是要依赖于外界刺激^[50-51]。大量研究表明, Arg-I 主要表达在 M2 细胞中,并可通过限制细胞内 L-精氨酸的利用减少 iNOS 产生的 NO,从而减弱炎

症组织损伤和清除细胞内病原体^[52-56]。跟精氨酸酶 I 不同的是,精氨酸酶 II 在巨噬细胞表型调节和炎症反应中的作用和表达目前尚不清楚,甚至观点相悖。早期一项研究表明,精氨酸酶 II 基因是肝 X 受体的直接靶点,对巨噬细胞炎症基因的表达有抑制作用^[57]。而 Ming 等^[51]研究却发现,精氨酸酶 II 通过线粒体活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)促进巨噬细胞炎症反应或表现 M1 表型,并成为慢性炎症性疾病发展的主要原因之一,如肥胖相关的胰岛素抵抗、II 型糖尿病和动脉粥样硬化。其研究证明由 LPS 激活的 M1 型巨噬细胞仅上调小鼠和人巨噬细胞 iNOS 和精氨酸酶 II 的表达,但不上调精氨酸酶 I 的表达。在单核细胞/巨噬细胞系中沉默精氨酸酶 II 基因降低了由 LPS 或 ox-LDL 刺激产生的促炎因子的水平,从而降低了与内皮细胞的粘附性。此外,从精氨酸酶 II 敲除小鼠(Arg-II^{-/-})分离的巨噬细胞,在 LPS 的刺激下产生的促炎因子(MCP-1, TNF- α , IL-6, MMP14, 和 iNOS)比从野生型小鼠中分离的巨噬细胞产生的促炎因子水平显著降低。而且将精氨酸酶 II 基因转导到 Arg-II^{-/-}小鼠的巨噬细胞中后,在 LPS 的刺激下产生的促炎因子比野生型小鼠巨噬细胞本身产生的要高。重要的是,Arg-II^{-/-}小鼠可以免于由于高脂饮食造成的肥胖所引起的全身性促炎巨噬细胞浸润和促炎因子的产生。高脂饲养下的 Arg-II^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比,虽然两组体重接近,但是 Arg-II^{-/-}小鼠显示出较低的空腹血糖浓度,并且具有更高的葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性。另外,Liu 等^[58]证明,精氨酸酶 II 通过促进肝巨噬细胞炎症反应引起高脂食物诱导的肝脂肪变性,其机制是通过促进肝巨噬细胞炎症反应和 TNF- α 、IL-6 的释放,从而降低 AMPK 的活性,促进固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)的表达,进一步增强脂肪合成的有关酶的活性,最终增加肝脂肪的生成。这些研究表明精氨酸酶 II 促进巨噬细胞分泌促炎因子从而导致不同疾病的发生,是 M1 型巨噬细胞刺激因子之一。

但是最新的一项研究发现精氨酸酶 II 敲除小鼠体内脊髓背角小胶质细胞比野生型小鼠的背角小胶质细胞分泌更多的促炎因子,产生更多的 ROS 和 iNOS,说明精氨酸酶 II 在脊髓背角小胶质细胞中呈抗炎作用,这跟之前的很多报道观点相悖,可能是精氨酸酶 II 所在的巨噬细胞分布组织的不同导致的。所以目前精氨酸酶 II 在巨噬细胞中的作用并

不清楚,需要进一步的研究^[59]。

4 结语

精氨酸酶 II 在心血管功能障碍和损伤中的机制已经在动物模型和人类疾病的研究中得到很好的证实并且其作为慢性炎症性疾病(如衰老相关性血管功能障碍、动脉粥样硬化、II 型糖尿病和并发症)的治疗靶点,已经在基因修饰小鼠模型中显示出良好的疗效,所以研制特异的精氨酸酶 II 抑制剂势在必行。精氨酸酶 II 在巨噬细胞中的作用已经有了初步的研究,但是巨噬细胞中精氨酸酶 II 参与调节基因表达和酶活性的信号通路有待进一步研究,这些机制可以为特定靶向精氨酸酶 II 提供可能性,从而间接治疗炎症性疾病。精氨酸酶同工酶的功能分析及其在巨噬细胞极化中的作用也有助于了解其他疾病,特别是癌症。总之,对于精氨酸酶 II 及其下游靶点在其他疾病中如神经退行性疾病、视网膜疾病等的具体作用机制仍然还不清楚,需要我們进一步的研究。

参考文献:

- [1] Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, et al. Arginase: an old enzyme with new tricks [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(6): 395-405.
- [2] Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, et al. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease [J]. Physiol Rev, 2018, 98(2): 641-665.
- [3] Iyer RK, Yoo PK, Kern RM, et al. Mouse model for human arginase deficiency [J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(13): 4491-4498.
- [4] Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency [J]. Mol Genet Metab, 2005, 84(3): 243-251.
- [5] Tsang JP, Poon WL, Luk HM, et al. Arginase deficiency with new phenotype and a novel mutation: contemporary summary [J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(4): 263-269.
- [6] Choi S, Park C, Ahn M, et al. Immunohistochemical study of arginase 1 and 2 in various tissues of rats [J]. Acta Histochem, 2012, 114(5): 487-494.
- [7] Gotoh T, Sonoki T, Nagasaki A, et al. Molecular cloning of cDNA for nonhepatic mitochondrial arginase (arginase II) and comparison of its induction with nitric oxide synthase in a murine macrophage-like cell line [J]. FEBS Lett, 1996, 395(2-3): 119-122.
- [8] Vockley JG, Jenkinson CP, Shukla H, et al. Cloning and characterization of the human type II arginase gene [J]. Genomics, 1996, 38(2): 118-123.
- [9] Jung C, Gonon AT, Sjoquist PO, et al. Arginase inhibition

- mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(1): 147-154.
- [10] Förstermann U, Sessa W C. Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(7): 829-837d.
 - [11] Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, et al. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity [J]. *Circ Res*, 2008, 102(1): 95-102.
 - [12] White AR, Ryoo S, Li D, et al. Knockdown of arginase I restores NO signaling in the vasculature of old rats [J]. *Hypertension*, 2006, 47(2): 245-251.
 - [13] Katusic ZS, d'Uscio LV, Nath KA. Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(1): 48-54.
 - [14] Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(5): E481-E495.
 - [15] Ryoo S, Lemmon CA, Soucy KG, et al. Oxidized low-density lipoprotein-dependent endothelial arginase II activation contributes to impaired nitric oxide signaling [J]. *Circ Res*, 2006, 99(9): 951-960.
 - [16] Ming XF, Barandier C, Viswambharan H, et al. Thrombin stimulates human endothelial arginase enzymatic activity via RhoA/ROCK pathway: implications for atherosclerotic endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2004, 110(24): 3708-3714.
 - [17] Ryoo S, Bhunia A, Chang F, et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2): 279-287.
 - [18] Pandey D, Bhunia A, Oh YJ, et al. OxLDL triggers retrograde translocation of arginase2 in aortic endothelial cells via ROCK and mitochondrial processing peptidase [J]. *Circ Res*, 2014, 115(4): 450-459.
 - [19] Rafnsson A, Matic LP, Lengquist M, et al. Endothelin-1 increases expression and activity of arginase 2 via ETB receptors and is co-expressed with arginase 2 in human atherosclerotic plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292: 215-223.
 - [20] Koo BH, Yi BG, Jeong MS, et al. Arginase II inhibition prevents interleukin-8 production through regulation of p38 MAPK phosphorylation activated by loss of mitochondrial membrane potential in nLDL-stimulated hAoSMECs [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(2): e438.
 - [21] Koo BH, Hong D, Hong HD, et al. Arginase II activity regulates cytosolic Ca^{2+} level in a p32-dependent manner that contributes to Ca^{2+} -dependent vasoconstriction in native low-density lipoprotein-stimulated vascular smooth muscle cells [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(6): 1-12.
 - [22] Koo BH, Won MH, Kim YM, et al. p32-Dependent p38 MAPK activation by arginase II downregulation contributes to endothelial nitric oxide synthase activation in HUVECs [J]. *Cells*, 2020, 9(2): e392.
 - [23] Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(3): 334-343.
 - [24] Stepan J, Nyhan D, Berkowitz DE, et al. Development of novel arginase inhibitors for therapy of endothelial dysfunction [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 278.
 - [25] Mahdi A, Kövamees O, Pernow J. Improvement in endothelial function in cardiovascular disease - Is arginase the target? [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 301: 207-214.
 - [26] Yepuri G, Velagapudi S, Xiong Y, et al. Positive crosstalk between arginase-II and S6K1 in vascular endothelial inflammation and aging [J]. *Aging Cell*, 2012, 11(6): 1005-1016.
 - [27] Berkowitz DE, White R, Li D, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels [J]. *Circulation*, 2003, 108(16): 2000-2006.
 - [28] Wu Z, Yu Y, Liu C, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in vascular endothelial aging: Interaction with Arginase-II and S6K1 signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(1): 70-81.
 - [29] Scalera F, Closs EI, Flick E, et al. Paradoxical effect of L-arginine: acceleration of endothelial cell senescence [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386(4): 650-655.
 - [30] Xiong Y, Fru MF, Yu Y, et al. Long term exposure to L-arginine accelerates endothelial cell senescence through arginase-II and S6K1 signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2014, 6(5): 369-379.
 - [31] Xiong Y, Yu Y, Montani JP, et al. Arginase-II induces vascular smooth muscle cell senescence and apoptosis through p66Shc and p53 independently of its L-arginine ureahydrolase activity: implications for atherosclerotic plaque vulnerability [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(4): e000096.
 - [32] Cho WK, Lee CM, Kang MJ, et al. IL-13 receptor $\alpha 2$ -arginase 2 pathway mediates IL-13-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(2): L112-L124.
 - [33] Chen B, Calvert AE, Cui H, et al. Hypoxia promotes human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation through induction of arginase [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 297(6): L1151-L1159.
 - [34] Jin Y, Calvert TJ, Chen B, et al. Mice deficient in Mkp-1 develop more severe pulmonary hypertension and greater lung protein levels of arginase in response to chronic hypoxia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(5): H1518-H1528.
 - [35] Watts JA, Gellar MA, Fulkerson MB, et al. Arginase depletes plasma L-arginine and decreases pulmonary vascular reserve during experimental pulmonary embolism [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(1): 48-54.
 - [36] Stepan J, Tran HT, Bead VR, et al. Arginase inhibition reverses endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, and vascular stiffness in transgenic sickle cell mice [J]. *Anesth*

- Anal, 2016, 123(3): 652–658.
- [37] Jung C, Grün K, Betge S, et al. Arginase inhibition reverses monocrotaline-induced pulmonary hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1609.
- [38] López V, Moraga FA, Llanos AJ, et al. Plasmatic concentrations of ADMA and homocystein in Llama (Lama glama) and regulation of arginase type II: An animal resistant to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 606.
- [39] Chu Y, XiangLi X, Niu H, et al. Arginase inhibitor attenuates pulmonary artery hypertension induced by hypoxia [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 412(1–2): 91–99.
- [40] Grasmann H, Dhaliwal R, Ivanovska J, et al. Arginase inhibition prevents bleomycin-induced pulmonary hypertension, vascular remodeling, and collagen deposition in neonatal rat lungs [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(6): L503–L510.
- [41] Xue J, Nelin LD, Chen B. Hypoxia induces arginase II expression and increases viable human pulmonary artery smooth muscle cell numbers via AMPK α 1 signaling [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312: L568–L578.
- [42] Pandey D, Nomura Y, Rossberg MC, et al. Hypoxia triggers SENP1 (Sentrin-Specific Protease 1) modulation of KLF15 (Kruppel-Like Factor 15) and transcriptional regulation of Arg2 (Arginase 2) in pulmonary endothelium [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 913–926.
- [43] Pieper GM, Dondlinger LA. Plasma and vascular tissue arginine are decreased in diabetes; acute arginine supplementation restores endothelium-dependent relaxation by augmenting cGMP production [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(2): 684–691.
- [44] Kövamees O, Shemyakin A, Pernow J. Amino acid metabolism reflecting arginase activity is increased in patients with type 2 diabetes and associated with endothelial dysfunction [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2016, 13(5): 354–360.
- [45] Grönroos J, Jung C, Lundberg JO, et al. Arginase inhibition restores in vivo coronary microvascular function in type 2 diabetic rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): H1174–H1181.
- [46] Kövamees O, Shemyakin A, Checa A, et al. Arginase inhibition improves microvascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 3952–3958.
- [47] Yu Y, Rajapakse AG, Montani JP, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is involved in arginase-II-mediated eNOS-uncoupling in obesity [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 113.
- [48] Mills CD, Ley K. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity [J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(6): 716–726.
- [49] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: *in vivo* veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787–795.
- [50] Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8852.
- [51] Ming XF, Rajapakse AG, Yepuri G, et al. Arginase II promotes macrophage inflammatory responses through mitochondrial reactive oxygen species, contributing to insulin resistance and atherogenesis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(4): e000992.
- [52] Munder M, Eichmann K, Modolell M. Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4⁺ T cells correlates with Th1/Th2 phenotype [J]. *J Immunol*, 1998, 160(11): 5347–5354.
- [53] Munder M, Eichmann K, Moran JM, et al. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells [J]. *J Immunol*, 1999, 163(7): 3771–3777.
- [54] Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines *in vivo*: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism [J]. *J Immunol*, 2001, 167(11): 6533–6544.
- [55] Rutschman R, Lang R, Hesse M, et al. Cutting edge: Stat6-dependent substrate depletion regulates nitric oxide production [J]. *J Immunol*, 2001, 166(4): 2173–2177.
- [56] El Kasmi KC, Qualls JE, Pesce JT, et al. Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1399–1406.
- [57] Marathe C, Bradley MN, Hong C, et al. The arginase II gene is an anti-inflammatory target of liver X receptor in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(43): 32197–32206.
- [58] Liu C, Rajapakse AG, Riedo E, et al. Targeting arginase-II protects mice from high-fat-diet-induced hepatic steatosis through suppression of macrophage inflammation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20405.
- [59] Yin Y, Pham TL, Shin J, et al. Arginase 2 deficiency promotes neuroinflammation and pain behaviors following nerve injury in mice [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 305.

[收稿日期]2020-01-14