

综述

骨形态发生蛋白参与心血管疾病形成的机制探讨

高安琪、于丹丹、张之然综述, 赵鹏审核

摘要 近年来, 骨形态发生蛋白(BMP)参与心血管疾病形成的研究逐渐增多; 不同的 BMP 分型在机体组织器官中的分布有着显著性差异, 主要通过信号传导通路, 诱导且参与血管动脉的粥样硬化形成过程, 可累及冠状动脉、肺动脉、肾动脉等全身血管系统, 从而引起动脉管腔狭窄、管壁硬化, 甚至阻力升高、心脏扩大等等。因此, 对 BMP 的深入研究将有望为临床心血管疾病的防治提供一条新思路。

关键词 综述; 骨形态发生蛋白质类; 心血管疾病

骨形态发生蛋白(BMP)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族的成员之一, 最初被发现是由于其能够诱导异位组织骨化和软骨形成; 然而, BMP 的生物学作用不仅局限于骨的形成和发育, 还参与了全身所有组织器官的形成和分化, 包括心脏、血管、胃肠、呼吸、泌尿、生殖及神经系统的胚胎发育、生长和分化等。2016 年 Morrell 等^[1]提出: BMP 及其受体是胚胎发育和器官形成的重要调节器, 也是心血管结构和功能调控的关键之一。在本篇综述中, 我们将深入地阐述 BMP 与心血管疾病形成的相关性。

1 BMP 的起源

1965 年 Urist 等^[2]观察到: 将脱钙骨基质植入大鼠或家兔的皮下或肌肉中能够诱导相应组织向骨细胞分化, 表明此脱钙骨基质中含有某种促进骨形成的活性物质; 而且从其提取物中分离得到了一种酸性蛋白质, 也能够使未分化的间充质定向分化为成骨细胞, 增加胶原的合成和骨组织的钙化形成; 因此, Urist 等^[2]将此种酸性蛋白质命名为 BMP。

2 BMP 的结构与分类

BMP 的前体是由一个信号蛋白和一个由 100~125 个氨基酸组成的羧基末端(C 端)组成, 经过特定的剪切、修饰等等可转化为成熟 BMP 蛋白质; 其中, 大部分 BMP 的 C 端含有 7 个高度保守的半胱氨酸残基, 形成多个二硫键, 2 个或 2 个以上的多肽链再形成二聚体; 这种典型的、局部二硫键结构, 也被称为半胱氨酸结。因此, 成熟的 BMP 是由多个半胱氨酸结组成的同型或异型二聚体, 再由细胞内分泌到细胞间隙或血浆中, 与靶细胞表面的相应受体结合, 从而发挥生物学效应^[3]。

目前, 已证实的 BMP 家族成员有 40 多个, 除 BMP-1 外, 其他 BMP 成员均属于 TGF- β 家族^[4]。按照其同源性可将 BMP 分为 4 组: (1) BMP-2 和 BMP-4; (2) BMP-5、BMP-6 和 BMP-7; (3) BMP-12、BMP-13 和 BMP-14; (4) BMP-3b 和 BMP-3。另外, 外源性 BMP 的免疫原性较差, 一般不引起免疫排斥反应, 只有轻微的刺激能力^[5, 6]。

和 TGF β 家族的其他成员一样, BMP 主要通过和丝氨

酸-苏氨酸激酶受体结合, 即 I 型和 II 型受体, 两者结合后组成异四聚体复合物; 然而, 与 TGF β 不同的是, BMP 与 II 型受体有更大的亲和力。基于 BMP 受体的同源结构, BMP I 型受体细分为两个亚组: BMP 受体 IA 型(BMPR-IA)、BMP 受体 IB 型(BMPR-IB); II 型 BMP 家族的受体包括 BMP-II 型受体(BMPR-II)、激活素 II A 型受体(ACR-II A)和激活素 II B 型受体(ACR-II B)。BMPR-II 是选择性蛋白, 而 ACR-II A 和 ACR-II B 也可被活化素、生长分化因子和节点等活性因子激活。BMPR-II 和 ACR-II A 在间充质细胞衍生的组织中均有广泛地表达, 其中, BMPR-II 在内皮细胞层和血管内膜层中也有较高水平的表达^[7-10]。

3 BMP 的生物学作用

BMP 主要分布于骨皮质、骨周围组织及中枢神经系统, 对骨的生长和分化起着“举足轻重”的作用。BMP-2 的信使核糖核酸(mRNA)可在骨组织和间充质组织中表达, 如肢芽、心脏和颌骨滤泡等; 还与血管钙化的关系最为密切, 可能与氧化应激、炎症反应和高血糖有关。BMP-3 mRNA 在大部分组织中检测不到, 仅在大脑和肺组织中有少量表达; BMP-4 的分子结构类似 BMP-2, 但其分布却与 BMP-2 有着明显的差异, 它在心脏中的分布是肺脏和肾脏水平的 2 倍以上, 因而, BMP-4 对心脏的胚胎发育起着重要的作用; BMP-5 和 BMP-6 mRNA 主要在肺组织表达; BMP-7 mRNA 则在肾脏、膀胱和肾上腺等组织中表达; BMP-9 通过间变性淋巴瘤激酶-1(ALK-1)介导的信号通路, 调节成骨细胞的分化和血管平滑肌细胞的钙化^[11]。

BMP 作为一种细胞分化和凋亡的有效调节因子, 与相应受体结合后, 再通过三条信号通路: (1) Smad 信号通路; (2) p38 促分裂原活化蛋白激酶(p38 MARK)信号通路; (3) Ras/ERK 信号通路, 从而对细胞生物学功能进行正性或负性调节, 来维持组织和器官的发育与修复。

4 BMP 参与心血管疾病的形成

BMP 活性升高与动脉血管的粥样硬化和钙化, 以及炎症

基金项目: 黑龙江省教育厅基金项目(12541544); 国家自然科学基金(81301276); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(1022620152382)

作者单位: 150001 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院 心血管内科

作者简介: 高安琪 住院医师 学士 主要从事动脉硬化研究 Email: gaq2822@163.com 通讯作者: 赵鹏 Email: hzhzyz@sina.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 11-1139-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.11.022

反应密切相关;然而,BMP 表达降低则加速肺动脉高压(PAH)和遗传性出血性毛细血管扩张症的形成与进展^[1]。BMP 参与心脏和循环系统的动态平衡,对维持和发展心血管系统的完整性和稳定性起着重要的作用。

4.1 动脉粥样硬化

BMP 信号在内皮细胞中通过脂蛋白来诱导活性氧(ROS)是动脉粥样硬化所必需的一个关键过程^[12];BMP 信号和 ROS 表达的增加可促使平滑肌细胞向成骨细胞转化,从而促进后续血管的粥样硬化的形成与发生。Derwall 等^[13]证实:BMP 在粥样硬化和钙化的动脉内膜中表达增强;BMP 与受体结合后,可通过激活的还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶-1,增加内皮细胞 ROS 的产生,导致细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、环氧化酶-2(COX-2)的诱导以及促炎症的转录程序的启动^[14]。

BMP-4 是一种促炎症和促动脉粥样硬化的细胞因子,可以增加巨噬细胞本身的吞噬功能和内源性炎症因子的表达。Chul 等^[15]通过对 1 044 例男性患者进行冠状动脉造影术,发现血清 BMP-4 的浓度与男性冠状动脉疾病(CAD)发病率呈负相关;而且,男性患者多支血管病变的血清中 BMP-4 水平要比单支冠状动脉狭窄病变更为显著地降低 $[(16.3 \pm 22.6) \text{ pg/ml}$ vs $(22.0 \pm 28.4) \text{ pg/ml}$, $P < 0.01$]。其后,Chul 等^[15]在校正其他心血管危险因素后,降低的血清 BMP-4 水平仍是 CAD 风险发生的一个独立预测因子[比值比(OR)=0.992, $P=0.01$]。然而,此项研究中没有证实女性血清 BMP-4 和 CAD 之间的关联性;推测:这可能与女性雌激素的保护作用有关。

过去 5 年中,多项临床研究^[16-18]证明:BMP 参与心肌梗死后心肌重构的过程,血清中 BMP-4 水平与 CAD 的进展程度密切相关,且是独立于其他危险因素。van Dijk 等^[19]指出在动脉粥样硬化病变形成的早期就伴有激活的 TGF- β 和 BMP 表达变化。

4.2 PAH

BMPR-II 基因突变是遗传性肺动脉高压(HPAH)的重要致病原因之一。Long 等^[20]利用 PAH 疾病的易感小鼠动物模型,将一个重组的 BMP-9 注入小鼠体内,目的在于靶向增强血管内皮中 BMPR-II 的生物学效应;研究证实:在小鼠的 PAH 动物模型中 BMPR-II 表达上调,肺动脉的压力有所缓解;由此得出:BMP-9 蛋白不仅保护肺动脉内皮细胞免于凋亡和保持血管稳定性,同时也增加 BMPR-II 基因的表达,强化 BMPR-II 信号的表达;从而升高的 BMP-9 水平具有阻断细胞凋亡和增强血管稳定性的能力。

此外,内皮素-1(ET-1)和 BMPR-II 间的相互作用也能够诱导 PAH 的肺动脉平滑肌细胞(PA-SMCs)增生。在临床研究中,PAH 患者的血清中 BMPR-II 和 BMP-4 水平的表达降低,而 gremlin-1、gremlin-2 的表达却增加,其可能通过经典的 TGF- β 1/sm2/3 信号途径发挥内皮细胞损伤作用。ET-1 处理的 PA-SMCs 也可诱导细胞内 gremlin-1 和 gremlin-2 水平呈剂量依赖性增加,而 BMP-2、BMP-4 和 BMPR-II 的表达降低,从而恶化 PA-SMCs 的生物学功能且延缓 BMPR-II 信号传导^[21]。BMP-2 和 BMP-4 主要是通过 BMPR-II 的磷酸化,激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS),进而诱导血清中一氧化氮(NO)水平生成增加。作为 BMP-2 和 BMP-4 的拮抗剂,高浓度的 gremlin-1 水平可能导致 BMPR-II 信号通路障碍,从而抑制 BMP 对血管的保护作用而表现为加速细胞凋亡

和血管硬化的作用。ET-1 通过增加 PA-SMCs 分泌的内源性 gremlin-1 表达,从而下调 BMPR-II 的生物学效应。这也意味着 gremlin-1 可作为 PAH 中 ET-1 拮抗治疗的替代指标^[22]。

4.3 肾动脉高压

BMP-7 作为肾纤维化的负性调节因子,通过维持上皮细胞表型、逆转心内膜的上皮向间质转化,来抑制肾脏上皮细胞的凋亡。Dalfino 等^[23]选取 85 例慢性肾脏病(CKD)患者和 41 名健康人进行研究;CKD 患者的 BMP-2 血清水平显著地高于对照组($P < 0.0001$)。过氧化氢(H_2O_2)对体外培养血管平滑肌细胞进行预处理,当内皮细胞暴露于 H_2O_2 一段时间后,内皮细胞中 BMP-2 表达显著地增加;同时,也诱导内皮细胞的骨化标志物——碱性磷酸酶(ALP)表达的上调。BMP-7 蛋白可增加基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达、促进细胞外基质的降解、降低多种促炎症因子表达、影响 TGF- β 1/Smads 传导途径以及 TGF- β 1 的互逆作用,从而对肾间质纤维化起到预防和逆转的作用^[24]。

4.4 糖尿病血管病变

糖尿病促使动脉粥样硬化在血糖异常的早期已经开始,心血管风险也随之增加^[25]。Son 等^[17]发现:血清 BMP-4 水平与收缩压、甘油三酯、游离脂肪酸、心-踝血管指数和颈动脉内膜中层厚度呈负相关,也与 2 型糖尿病患者的动脉僵硬度呈反比。然而,2 型糖尿病患者比正常对照组的 BMP-2 有较高的血清水平,且与 2 型糖尿病患者的动脉粥样斑块形成呈正相关^[26];血管的病变可恶化心肌重构,加速糖尿病心肌病的形成与进展^[27]。

4.5 BMP 与先天性心脏病

先天性心脏病是机体在胚胎时期心血管发育异常而引起的畸形性疾病,约占新生儿出生率的 1%~5%。其中,流出道缺陷占很大比例。Bai 等^[28]研究发现,在小鼠流出道发育的过程中 BMP-4 和 BMP-7 的表达被有条件地删除或屏蔽;下调 BMP-4 和 BMP-7 的表达将导致心内膜的上皮向间质转化的缺陷,降低心脏神经嵴的生成,同时机体会出现永存性的动脉干。

先天性心脏病的 20%~30% 是由于心脏瓣膜的异常;例如:胚胎期心内膜的上皮向间质的转化促使心内膜垫和阀的形成,而心肌特异性 BMP-2、BMP-4、ALK-2 或 ALK-3 蛋白表达不足或缺陷均可延缓心内膜的上皮向间质的转化,甚至心脏内膜形成的缺陷^[29-32]。BMP 主要通过诱导启动 HAND2 使心内膜分化,启动重组人肌球蛋白轻链 7(MYL7)和 mCherry-NTR 来进行胚胎心肌的生成与分化;因而,心肌源性 BMP 提供了心内膜分化所必需的关键信号^[33]。Dietrich 等^[34]和 Laura 等^[35]也证明心肌源性 BMP 的表达与心脏重构期的心内膜形成密切相关;且 BMP 结合内皮调节器(BMPER)可以通过整合 BMP-2 介导的细胞信号,调整心内膜的上皮向间质转化与分布,参与相关细胞外基质的沉积。

5 结语

BMP 的研究已涉及心血管疾病的发生、发展,包括冠状动脉、肺动脉、肾动脉等全身血管,然而,目前 BMP 具体机制尚不甚明了;例如:不同 BMP 蛋白分型对心血管疾病的量化作用;BMP 表达是否与性别、年龄、种群存在相关性;BMP 基因在体内的表达时间和数量的调控机制;药物对 BMP 表达的干预和安全性等等这些问题都有待进一步研究。

参考文献

- [1] Morrell NW, Bloch DB, Ten Dijke P, et al. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13: 106–120.
- [2] Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*, 1965, 150: 893–899.
- [3] 安新玲, 韩金祥, 王世立. 骨形态发生蛋白的研究进展. *食品与药品*, 2009, 11: 69–73.
- [4] Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic proteins. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998, 9: 49–61.
- [5] 刘永斌, 王峰, 荣威恒. 骨形态发生蛋白的研究进展. *畜牧与饲料科学*, 2005, 26: 35–37.
- [6] 李广恒, 侯筱魁. 骨形态发生蛋白基础及其基因治疗的研究进展. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9: 65–68.
- [7] ten Dijke P, Yamashita H, Sampath TK, et al. Identification of type I receptors for osteogenic protein 1 and bone morphogenetic protein 4. *J Biol Chem*, 1994, 269: 16985–16988.
- [8] Nohno T, Ishikawa T, Saito T, et al. Identification of a human type II receptor for bone morphogenetic protein 4 that forms differential heterogenic complexes with bone morphogenetic protein type I receptors. *J Biol Chem*, 1995, 270: 22522–22526.
- [9] Rosenzweig BL, Imamura T, Okadome T, et al. Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 7632–7636.
- [10] David L, Mallet C, Mazerbourg S, et al. Identification of BMP9 and BMP10 as functional activators of the orphan activin receptor-like kinase 1 (ALK1) endothelial cells. *Blood*, 2007, 109: 1953–1961.
- [11] Zhu D, Mackenzie NC, Shanahan CM, et al. BMP-9 regulates the osteoblastic differentiation and calcification of vascular smooth muscle cells through an ALK1 mediated pathway. *J Cell Mol Med*, 2015, 19: 165–174.
- [12] Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1–2): 70–78.
- [13] Derwall M, Malhotra R, Lai CS, et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 613–622.
- [14] Wong WT, Tian XY, Chen Y, et al. Bone morphogenetic protein-4 impairs endothelial function through oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2 upregulation: implications on hypertension. *Circ Res*, 2010, 107: 984–991.
- [15] Chul S, Oak-Kee H, Mee K, et al. Serum bone morphogenetic protein-4 contributes to discriminating coronary artery disease severity. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e1530.
- [16] Guo W, Dong D. Bone morphogenetic protein 4: a novel therapeutic target for pathological cardiac hypertrophy/heart failure. *Heart Fail Rev*, 2014, 19: 781–788.
- [17] Son JW, Jang EH, Kim MK, et al. Serum BMP 4 levels in relation to arterial stiffness and carotid atherosclerosis in patients with Type 2 diabetes. *Biomark Med*, 2011, 5: 827–835.
- [18] Stahls P, Lightell D, Moss SC, et al. Elevated serum bone morphogenetic protein 4 in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6: 232–238.
- [19] van Dijk RA, Engels CC, Schaapherder AF, et al. Visualizing TGF- β and BMP signaling in human atherosclerosis: a histological evaluation based on Smad activation. *Histol Histopathol*, 2012, 27: 387–396.
- [20] Long L, Ormiston ML, Yang X, et al. Selective enhancement of endothelial BMPR-II with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension. *Nat Med*, 2015, 21: 777–785.
- [21] Maruyama H, Dewachter C, Belhaj A, et al. Endothelin-Bone morphogenetic protein type 2 receptor interaction induces pulmonary artery smooth muscle cell hyperplasia in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34: 468–478.
- [22] Wellbrock J, Harbaum L, Stamm H, et al. Intrinsic BMP Antagonist Gremlin-1 as a Novel Circulating Marker in Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, 2015, 193: 567–570.
- [23] Dal'fino G, Simone S, Porreca S, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 418–423.
- [24] Archdeacon P, Detwiler RK. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7): a critical role in kidney development and a putative modulator of kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15: 314–320.
- [25] 王松鹤. 动脉僵硬度与影响高血压预后的心血管危险因素相关性的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 196–198.
- [26] Ming Z, Jaskanwal D, Fei-long W, et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 64.
- [27] 颜贵英, 胡松. 糖尿病心脏病中微血管病变的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 505–507.
- [28] Bai Y, Wang J, Morikawa Y, et al. Bmp signaling represses Vegfa to promote outflow tract cushion development. *Development*, 2013, 140: 3395–3402.
- [29] Jiao K, Kulesa H, Tompkins K, et al. An essential role of Bmp4 in the atrioventricular septation of the mouse heart. *Genes Dev*, 2003, 17: 2362–2367.
- [30] Wang J, Sridurongrit S, Dudas M, et al. Atrioventricular cushion transformation is mediated by ALK2 in the developing mouse heart. *Dev Biol*, 2005, 286: 299–310.
- [31] Park C, Lavine K, Mishina Y, et al. Bone morphogenetic protein receptor 1A signaling is dispensable for hematopoietic development but essential for vessel and atrioventricular endocardial cushion formation. *Development*, 2006, 133: 3473–3484.
- [32] Rivera-Feliciano J, Tabin CJ. Bmp2 instructs cardiac progenitors to form the heart-valve-inducing field. *Dev Biol*, 2006, 295: 580–588.
- [33] Palencia-Desai S, Rost M, Schumacher J, et al. Myocardium and BMP signaling are required for endocardial differentiation. *Development*, 2015, 142: 2304–2315.
- [34] Dietrich AC, Lombardo VA, Veerkamp J, et al. Blood flow and Bmp signaling control endocardial chamber morphogenesis. *Dev Cell*, 2014, 30: 367–377.
- [35] Laura D, Pamela L, Yaxu W, et al. BMPER Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in the Developing Cardiac Cushions. *PLoS One*, 2015, 10: e0139209.

(收稿日期: 2016-02-19)

(编辑: 梅平)