

骨形成蛋白-4 对于肺动脉高压患者肺血管重构作用的研究进展



钱宏, 胡佳

四川大学华西医院 心脏大血管外科 (成都 610041)

【摘要】 肺动脉高压是一大类以肺动脉压力增高, 伴或不伴小肺动脉病变为特征的肺血管疾病, 其最终可导致患者右心功能衰竭甚至死亡, 肺动脉高压已成为威胁人类身心健康的严重疾病。肺动脉高压发病机制多种多样, 目前尚无确切定论, 但是对遗传性肺动脉高压的研究发现, 骨形成蛋白信号系统参与了肺动脉高压的发生发展。本文将对骨形成蛋白-4 (BMP4) 在肺动脉高压发生发展中的作用以及相关研究进展作简要综述。

【关键词】 肺动脉高压; 骨形态蛋白; 肺血管重构

Research progress of bone morphogenetic protein-4 in pulmonary vascular remodeling in patients with pulmonary hypertension

QIAN Hong, HU Jia

Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: HU Jia, Email: humanjia@msn.com

【Abstract】 Pulmonary hypertension is a disease characterized by pulmonary artery pressure increased, with or without small artery pathological change, which ultimately lead to right heart failure or even death. Pulmonary hypertension seriously threat to human health, however, the pathogenesis of pulmonary hypertension is unclear. T Previous studies have found that bone morphogenetic protein signaling system i play an important role in the progress of pulmonary hypertension. In the current review, we describe the mechanism of BMP4 in the development of pulmonary hypertension.

【Key words】 pulmonary hypertension; bone morphogenetic protein; pulmonary vascular remodeling

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一大类以肺动脉压力增高, 伴或不伴小肺动脉病变为特征的肺血管疾病, 其最终可导致患者右心功能衰竭甚至死亡^[1], PH 已成为威胁人类身心健康的严重疾病^[2]。根据 2015 年 ESC/ERS 指南, PH 可分为五大类: I 型, 动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH); II 型, 左心疾病相关性肺动脉高压 (pulmonary hypertension due to left heart disease, PH-LHD); III 型肺部疾病和 (或) 低氧所致的肺动脉高压; IV 型, 慢性血栓栓塞性肺动脉高压和其他肺动脉堵塞性疾病; V 型, 原因不明和 (或) 多种因素所致的肺动脉高压^[3]。PH 发病机制多种多样, 对遗传性肺动脉高压 (Heritable pulmonary arterial hypertension, HPAH) 的研究发

现, 骨形成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 信号系统参与了肺动脉高压的发生发展^[4]。BMPs 作为转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 超家族中的成员^[5], 其有关调节骨及软骨形成的作用已被广泛证实。同时, BMPs 在非成骨过程中调节细胞凋亡与增殖的作用使其对器官生长及胚胎发育有着关键的影响。目前为止, 已有 30 多种 BMPs 被发现^[6]。作为其中重要的成员, 骨形成蛋白-4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 参与了诸如高血压、血管功能障碍、动脉粥样硬化、瓣膜病变、心肌缺血损伤以及肺动脉高压等一系列心血管疾病的发生发展过程^[7-9]。本文将对 TGF- β 、BMPs 以及 BMP 4 在肺动脉高压发生发展中的作用的相关研究进展作简要综述。

1 转化生长因子 β (TGF- β) 超家族与肺动脉高压

DOI: 10.7507/1007-4848.201805064

通信作者: 胡佳, Email: humanjia@msn.com

TGF- β 超家族成员已经成为了正常心血管系统发生发展的重要调节者,同时作为包括动脉粥样硬化、心肌梗死和肺动脉高压等疾病发生发展过程中的重要参与者越来越受到关注^[10]。TGF β 超家族成员在细胞因子、细胞膜表面受体、Smad 蛋白水平均存在多种亚型,并可通过不同的通路完成细胞内应答。TGF β 配体主要作用于转化生长因子受体 (transforming growth factor β receptors, TGF β R), 形成 TGF β RI、TGF β RII 复合体, 激活 Smad 2/3 通路; 而 BMP 配体主要作用于骨形成蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptors, BMPRs), 形成 BMPRI 与 BMPRII 复合体, 激活 Smad1/5/8 通路, 这两条通路作用于共同的 Smad4 通路, 进入细胞核, 在细胞核内与特异的复合物结合, 调节相关靶基因的转录^[10]。同时, BMPs 亦可通过非 Smad 依赖型信号转导途径发挥作用^[11]。相对于 TGF- β 受体, BMPs 受体更具有灵活性, 并且受其配体调节的敏感性更高, 进而更能促进不同 BMPs 受体介导的信号转导通路间的多层次的相互联系^[12]。

PAH 为肺动脉高压分型中的第一型^[9], 在 PAH 的发生发展过程中, 肺血管收缩、肺血管壁重构以及原位血栓形成为肺血管阻力和肺动脉压力升高的罪魁祸首^[13], 其中肺血管重构起到了至关重要的作用, 肺血管的结构性重构以病理性增生为特征, 这种变化被认为是肺血管平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PASCs) 增殖与凋亡失衡造成的^[14], Newman 等^[15]认为, 在肺动脉高压发病过程中, TGF β 主要起促增殖作用, BMPs 主要起抗增殖作用, 正因为这种平衡关系在 BMPR2 基因突变个体中被打破, 才导致肺动脉高压发病。

2 骨形成蛋白与肺动脉高压

15% ~ 25% 的 HPAH 个体为常染色体显性遗传, 并且大约 70% 的 HPAH 个体存在 BMPRII 基因突变^[16]。BMPRII 在 BMPRII 基因突变的肺动脉高压个体肺动脉血管壁中的表达明显下降, 并且在无此基因突变个体肺动脉中表达也有下降^[17], 这表明 BMPs 信号系统在肺动脉高压的发展中起着重要的作用。越来越多的研究致力于发现 BMPRII 的缺失在肺血管收缩以及重构中的作用机制^[18]。而此机制至今未尚未完全明了^[19]。

有研究表明, BMPs 信号转导系统对于 PASCs 的迁移、增殖以及细胞外基质的合成起到抑制作用^[9], 从而抑制了肺小血管的重构。相反, 对于肺血管内皮细胞 (pulmonary arterial endothelial

cells, PAECs) 则起到抑制凋亡、促进生长的作用^[20]。这看似是矛盾的, 实则不然, 因 BMPs 信号转导系统异常导致的 PAECs 的过度损伤会导致血管内皮的病理性及向心性修复, 从而使微血管闭塞, 成为肺动脉高压发生的起始因素, 这与 BMPs 对肺小血管重构抑制效应的减弱起到协同的作用, 共同促进病情的发展^[10]。BMPs 的这些生物学效应是综合性的, 是包括 BMP4 及 BMP2 在内的一系列 BMPs 亚型的共同作用结果, 其中每一种亚型都有其独特甚至相反的作用^[21]。

3 骨形成蛋白 4 (BMP4) 与肺动脉高压

BMP4 作为 BMPs 的重要成员, 近年来被视为促进肺动脉重构过程中的重要细胞因子, 它参与调节细胞增殖、迁移以及细胞内 Ca⁺ 的稳定^[10, 22-23]。有趣的是, 动物实验发现: 在缺氧环境中, 存在 BMP4 信号转导通路功能异常的 BMPRII 基因突变型小鼠更易患肺动脉高压^[24]。这表明 BMPRII 基因突变的生物学作用并不是由 BMP4 信号系统异常主导的。后续研究发现, BMP2 可以通过上调内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达扩张血管, 抑制肺动脉高压的发生, 而 BMP2 的这一作用的消失 BMPRII 基因突变的效应中占据主导地位^[4]。也有学者认为, BMP4 抑制近端的肺动脉血管中 PASCs 的增殖, 但对于外周 PASCs 增殖起促进作用^[22, 25], 其中的机制可能不尽相同。可见 BMP4 的生物学效应是受到各种因素影响的, 了解 BMP4 的作用机制是弄清这些千变万化的基础。

过去研究证实磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号系统对于细胞的生存及凋亡有重要的影响^[26], 其在各种生长因子的诱导下, 可以抑制细胞的凋亡并促进细胞的生存^[27]。近期研究发现, BMP4 与 PI3K/AKT 信号系统有着千丝万缕的联系。BMP4 在缺氧环境中激活并且表达水平增加, 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路抑制肺血管平滑肌细胞 (PASCs) 的凋亡^[28]。此途径中 AKT 磷酸化作用显著激活, 继而激活 Smad1/5/8 通路, 调节细胞核内转录; 并使半胱天冬酶-3 的表达下调, 通过外在的细胞凋亡信号通路发挥作用; 还可触发通过线粒体去极化的减弱和 Bcl-2 基因的表达上调发挥作用的线粒体依赖性信号通路^[28]。其中, 半胱天冬酶-3 在正常细胞中激活凋亡蛋白酶并促进多种关键细胞蛋白的特异性裂解而使其失去作用^[29]; 线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MOMP)

为细胞凋亡的一个重要标志,其在细胞凋亡早期被破坏,而 Bcl-2 作为 Bcl-2 抗凋亡家族中的重要成员参与了 MOMP 的调节^[30]。

研究发现, BMP4 也可以不依赖于经典的 BMPR-Smad1/5/8 通路发挥作用。细胞内钙离子 (Ca^{2+}) 浓度对于细胞的增殖以及凋亡起着至关重要的作用, PSMCs 中 Ca^{2+} 的变化是导致肺血管重构及肺动脉高压发展过程中的重要因素,其浓度的增加会促进肺血管的重构^[31-32]。钙池操纵性钙离子内流 (Store-operated Ca^{2+} entry, SOCE) 参与维持细胞内外 Ca^{2+} 平衡, 瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channels, TRPCs) 属于钙池操纵性钙离子通道 (store-operated Ca^{2+} channels, SOCCs)^[33-34]。在经过 BMP4 干预的小鼠 PSMCs 中发现, 其 SOCE 增强及细胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 此种效应是通过上调 TRPC1, 4, 6 在细胞膜上的表达实现的^[35]。BMP4 特异性拮抗剂 Noggin 能够通过抑制 BMP4 信号的传导来减缓上述过程并抑制 PSMCs 的增殖进程^[36]。在 BMPRII 基因敲除的小鼠中此种效应并没有减弱, 说明此过程是独立于 BMPRII 而存在的, 研究发现丝裂原激活蛋白激酶 38 (p38) 及细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 的激活介导了此过程^[19]。

BMP4 在肺动脉高压发病的过程中的具体机制至今尚未得到完整的解答, 待我们继续探索。

4 转化生长因子 β (TGF- β) 超家族研究的应用

目前, 肺动脉高压的治疗药物包括内皮素受体拮抗剂 (波生坦、安贝生坦、马西替坦)、磷酸二酯酶-5 抑制剂 (西地那非、他达拉非、伐地那非) 以及环前列腺素类似物 (依前列醇、曲前列环素)^[37-38]。对于 TGF- β 超家族在肺动脉高压发病机制中的研究为我们的药物治疗提供了新的思路^[39], 包括通过伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂及洛沙坦来抑制 TGF- β 信号转导通路, 以 BMPs 信号转导系统为靶点的药物 (如 Noggin) 尚处于研究阶段^[15, 40]。

5 结语

肺动脉高压是一种发病机制复杂且预后较差的心血管疾病, 对其进行透彻研究并合理的进行针对性治疗病有较大的意义。BMP4 在心血管疾病发生发展中的作用近年来受到越来越多的关注, 其与肺动脉高压之间的关系也不断被发现与认识。虽然现在仍属于探索阶段, 相关机制尚不明确, 但随

着研究的深入, 以 BMP4 作用机制为基础, 其对肺动脉高压的诊断、治疗以及评价将发挥更加重要的作用。

参考文献

- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1997, 336(2): 111-117.
- Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, *et al*. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest*, 2007, 132(2): 365-367.
- Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, *et al*. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2015, 46(4): 903-975.
- Anderson L, Lowery JW, Frank DB, *et al*. Bmp2 and Bmp4 exert opposing effects in hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3): R833-R842.
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*, 1965, 150(3698): 893-899.
- Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 2000, 289(5484): 1501-1504.
- Wong WT, Tian XY, Huang Y. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: cross talk in RAS, BMP4, and ROS-dependent COX-2-derived prostanoids. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(3): 204-214.
- Cai J, Pardali E, Sánchez-Duffhues G, *et al*. BMP signaling in vascular diseases. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 1993-2002.
- Pachori AS, Custer L, Hansen D, *et al*. Bone morphogenetic protein 4 mediates myocardial ischemic injury through JNK-dependent signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(6): 1255-1265.
- Eickelberg O, Morty RE. Transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein signaling in pulmonary arterial hypertension: remodeling revisited. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(8): 263-269.
- Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(3): 251-263.
- Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(1): 14-30.
- Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation*, 2000, 102(22): 2781-2791.
- Newman JH, Phillips JA 3rd, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med*, 2008, 148(4): 278-283.
- Cogan JD, Pauculo MW, Batchman AP, *et al*. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary

- arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(5): 590-598.
- 17 Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, *et al.* BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(1): 92-102.
- 18 Davies RJ, Morrell NW. Molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of mutations in the bone morphogenetic protein type II receptor. *Chest*, 2008, 134(6): 1271-1277.
- 19 Zhang Y, Wang Y, Yang K, *et al.* BMP4 increases the expression of TRPC and basal. *PLoS One*, 2014, 9(12): e112695.
- 20 Teichert-Kuliszewska K, Kutryk MJ, Kuliszewski MA, *et al.* Bone morphogenetic protein receptor-2 signaling promotes pulmonary arterial endothelial cell survival: implications for loss-of-function mutations in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2006, 98(2): 209-217.
- 21 Morrell NW, Adnot S, Archer SL, *et al.* Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1 Suppl): S20-S31.
- 22 Frank DB, Abtahi A, Yamaguchi DJ, *et al.* Bone morphogenetic protein 4 promotes pulmonary vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2005, 97(5): 496-504.
- 23 Long L, MacLean MR, Jeffery TK, *et al.* Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2-deficient mice. *Circ Res*, 2006, 98(6): 818-827.
- 24 Frank DB, Lowery J, Anderson L, *et al.* Increased susceptibility to hypoxic pulmonary hypertension in Bmpr2 mutant mice is associated with endothelial dysfunction in the pulmonary vasculature. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(1): L98-L109.
- 25 Yang X, Long L, Southwood M, *et al.* Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*, 2005, 96(10): 1053-1063.
- 26 Gerasimovskaya EV, Tucker DA, Stenmark KR. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and mammalian target of rapamycin is necessary for hypoxia-induced pulmonary artery adventitial fibroblast proliferation. *J Appl Physiol*, 1985, 2005, 98(2): 722-731.
- 27 Downward J. Mechanisms and consequences of activation of protein kinase B/Akt. *Curr Opin Cell Biol*, 1998, 10(2): 262-267.
- 28 Wu J, Yu Z, Su D. BMP4 protects rat pulmonary arterial smooth muscle cells from apoptosis by PI3K/AKT/Smad1/5/8 signaling. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(8): 13738-13754.
- 29 Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*, 1999, 6(2): 99-104.
- 30 Cook SA, Sugden PH, Clerk A. Regulation of bcl-2 family proteins during development and in response to oxidative stress in cardiac myocytes: association with changes in mitochondrial membrane potential. *Circ Res*, 1999, 85(10): 940-949.
- 31 McDaniel SS, Platoshyn O, Wang J, *et al.* Capacitative Ca²⁺ entry in agonist-induced pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 280(5): L870-L880.
- 32 Harper JF, Harmon A. Plants, symbiosis and parasites: a calcium signalling connection. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(7): 555-566.
- 33 Wang J, Shimoda LA, Sylvester JT. Capacitative calcium entry and TRPC channel proteins are expressed in rat distal pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 286(4): L848-L858.
- 34 Lu W, Ran P, Zhang D, *et al.* Sildenafil inhibits chronically hypoxic upregulation of canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(1): C114-C123.
- 35 Lu W, Ran P, Zhang D, *et al.* Bone morphogenetic protein 4 enhances canonical transient receptor potential expression, store-operated Ca²⁺ entry, and basal. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(6): C1370-1378.
- 36 Yang K, Lu W, Jia J, *et al.* Noggin inhibits hypoxia-induced proliferation by targeting store-operated calcium entry and transient receptor potential cation channels. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(11): 869-878.
- 37 张会, 浦奎, 李静梅, 等. 肺动脉高压再认识. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(8): 637-639.
- 38 胡选义, 陈黔苏, 吴观生, 等. 西地那非治疗先天性心脏病伴肺动脉高压术后儿童的疗效和安全性观察. *四川大学学报 (医学版)*, 2011, 42(6): 887-888.
- 39 Austin ED, Loyd JE. The genetics of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*, 2014, 115(1): 189-202.
- 40 Boucherat O, Bonnet S. NOGGIN: a new therapeutic target for PH? Focus on "Noggin inhibits hypoxia-induced proliferation by targeting store-operated calcium entry and transient receptor potential cation channels". *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(11): C867-C868.

收稿日期: 2018-05-29 修回日期: 2018-07-25
本文编辑: 刘雪梅