

## 代谢性疾病专题

## · 综述 ·

## 骨膜蛋白与代谢性疾病

罗俊婷 胡欣 陈国芳 刘超

【摘要】 骨膜蛋白不仅参与人体糖、脂代谢紊乱,胰岛素抵抗,肥胖等代谢性疾病的病理生理过程,而且其在非酒精性脂肪性肝病、糖尿病并发症等疾病的早期检测,甚至治疗方面具有广阔的研究前景。

【关键词】 骨膜蛋白;糖脂代谢;胰岛素抵抗;糖尿病并发症

**Periostin and metabolic diseases** Luo Junting, Hu Xin, Chen Guofang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Periostin is not only participate in the pathophysiological process of metabolic disease, such as glucose-lipid metabolism disorder and insulin resistance and obesity, but also have wide research prospects in early detection of non-alcoholic fatty liver disease and diabetic complications and other diseases, even to their treatment.

【Key words】 Periostin; Glucose lipid metabolism; Insulin resistance; Diabetic complications

骨膜蛋白(periostrin), 先前被称为成骨细胞特异性因子 2(OSF2), 由于其主要表达于骨膜和牙周韧带中, 故命名为骨膜蛋白<sup>[1]</sup>。生理条件下, 骨膜蛋白主要在成年哺乳动物的骨组织中表达, 刺激成骨细胞分化、增殖和黏附<sup>[2]</sup>。病理过程中, 其在骨性关节炎中表达上调, 可扩大炎症反应, 加速骨性关节炎病理进程<sup>[3]</sup>。此外, 骨膜蛋白亦广泛表达于体内多种组织, 尤其在各种炎症反应及肿瘤病理过程中显著升高。晚近, 骨膜蛋白与糖尿病、肥胖等代谢性疾病的潜在联系愈加受到广泛关注。

## 1 骨膜蛋白与糖代谢及肥胖

骨膜蛋白在骨骼肌、肝脏、脂肪组织中的异常表达与糖、脂代谢紊乱及肥胖密切相关。Bolton 等<sup>[4]</sup>通过观察胰岛素抵抗及 2 型糖尿病(T2DM)的动物模型发现, 骨骼肌和脂肪组织中的骨膜蛋白在正常糖耐量/正常体型组、糖耐量减低/超重组、糖尿病/肥胖组中的表达依次增加。而后续研究则证实, 骨膜蛋白主要由脂肪组织中的脂肪细胞表达, 进而揭

示了骨膜蛋白与肥胖及 T2DM 的潜在联系, 但肥胖及 T2DM 对骨膜蛋白表达的影响尚未知晓<sup>[5]</sup>。另外, 针对不同体重指数及不同糖耐量人群的研究发现, 肥胖组骨膜蛋白明显高于正常体重指数组, 肥胖指标如腰围、体质量、体重指数、腰臀比均与骨膜蛋白呈正相关, 其结果表明了骨膜蛋白确实同肥胖存在关联; 与正常糖耐量人群相比, 骨膜蛋白在新诊断 T2DM 患者体内明显升高, 而相较于正常糖耐量/肥胖组以及 T2DM/非肥胖组, 骨膜蛋白在肥胖伴 T2DM 组中表达最高, 由此可知, 肥胖和糖代谢异常对骨膜蛋白表达上调可能具有叠加效应<sup>[6]</sup>。

## 2 骨膜蛋白与胰岛素抵抗

众所周知, 肥胖和 T2DM 均存在胰岛素抵抗, 主要表现为高胰岛素血症及高糖状态。近来, 个别学者将肥胖和 T2DM 归类为慢性低度炎症性疾病<sup>[7]</sup>。反观国内, Lu 等<sup>[8]</sup>直接证实了骨膜蛋白与胰岛素抵抗的相关性, 因此, 长期高糖刺激可能导致骨膜蛋白过度表达, 从而造成糖代谢紊乱。骨膜蛋白与血糖、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 呈正相关, 即使在校正肥胖指标后, 骨膜蛋白仍与 HOMA-IR 及 TNF- $\alpha$ 存在显著关联, 除此之外, HOMA-IR、TNF- $\alpha$ 亦是影响

骨膜蛋白表达的独立因素<sup>[6]</sup>。因此,胰岛素抵抗与炎性反应对骨膜蛋白表达的调控与肥胖无关,但肥胖、T2DM 等疾病的病理状态与骨膜蛋白之间的作用机制仍需深入研究,以期在疾病的初步诊断及治疗方面有所获益。

### 3 骨膜蛋白与脂代谢及非酒精性脂肪性肝病

骨膜蛋白可通过抑制脂肪酸氧化从而导致肝脏内甘油三酯的异常堆积。肥胖或长期营养过剩时,碳水化合物反应元件结合蛋白上调肝脏骨膜蛋白的表达,继而通过整合素  $\alpha 6 \beta 4$  激活 Rac1 上调 c-Jun 氨基末端激酶信号转导通路的活性,同时,经由 c-Jun 降低过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR)  $\alpha$  编码基因启动子内 ROR $\alpha$  结构域的转录活性,进而下调 PPAR $\alpha$  及其所调控的诸多靶酶的表达,造成脂肪酸氧化受到抑制,脂肪酸氧化与生成失衡,引起肝脏内甘油三酯堆积,最终导致脂肪变性和高脂血症。骨膜蛋白基因敲除和骨膜蛋白抗体中和反应可明显改善脂肪变性和高脂血症<sup>[8]</sup>。由此可知,骨膜蛋白与脂代谢紊乱(尤其与甘油三酯)密切相关,深入研究骨膜蛋白影响脂代谢的机制,对脂肪肝的早期预防和治疗具有重要临床意义。

近期 Polyzos 等<sup>[9]</sup> 对非酒精性脂肪性肝病患者肝组织损伤程度的深入研究发现,肝纤维化 F2 ~ F3 级患者体内骨膜蛋白表达水平明显低于 F0 ~ F1 级患者;根据骨膜蛋白表达水平可诊断出肝纤维化等级,进一步结合体重指数或腰围,其确诊的灵敏性和精确性可高达 100%。由此可见,肝纤维化程度越高骨膜蛋白水平越低,若将肥胖指标相结合,肝纤维化确诊精确度大大提高。而另一项资料显示,炎症因子 TNF- $\alpha$  和白细胞介素 (IL)-17 分别通过 c-Jun 和信号转导及转录激活蛋白-3 信号转导通路上调骨膜蛋白表达,进一步诱导 I 型胶原沉积,引起肝纤维化<sup>[10]</sup>。综上可知,骨膜蛋白、TNF- $\alpha$  和 IL-17 均参与了肝纤维化的形成过程,骨膜蛋白将成为一种新型生物标志物而被应用于肝纤维化的早期诊断。

### 4 骨膜蛋白与糖尿病并发症

4.1 骨膜蛋白与糖尿病肾病 有研究发现,骨膜蛋白的表达与肾脏疾病进展有关,在肾损伤动物模型实验中,骨膜蛋白表达缺乏可保护肾脏免受炎性和纤维化改变<sup>[11]</sup>。该研究表明,抑制骨膜蛋白表达可延缓慢性肾脏疾病的发生。临床上一般将尿微量白蛋白视为早期诊断糖尿病肾病的敏感性指标。新近研究通过 ELISA 测量尿液中骨膜蛋白水平发现,与正常对照组 (1.15 ng/mgCr) 相比,T2DM 正常蛋白

尿组 (3.06 ng/mgCr)、微量蛋白尿组 (8.71 ng/mgCr)、大量蛋白尿组 (13.58 ng/mgCr) 骨膜蛋白水平均明显升高;同时进行肾组织骨膜蛋白免疫组化染色发现,糖尿病肾病组肾小球和肾小管病变的骨膜蛋白表达增加<sup>[12]</sup>。这项研究结果显示,骨膜蛋白的敏感性明显优于尿微量白蛋白,此外,其可反映糖尿病肾病患者肾损伤程度,提示骨膜蛋白或能作为判断糖尿病肾病进展的关键指标,进一步为糖尿病肾病的早期诊断和干预提供参考依据。

4.2 骨膜蛋白与糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变的病理过程主要是眼底纤维血管膜 (FVM) 的形成,FVM 破裂出血引起视网膜脱落,最终导致失明。在 FVM 形成过程中涉及到多种细胞的迁移分化,如视网膜胶质细胞、巨噬细胞、纤维母细胞、血管内皮细胞等<sup>[13]</sup>。正常人的玻璃体中可以检测到骨膜蛋白的表达,其可能与维持视网膜生理功能有关,但糖尿病视网膜病变患者玻璃体中骨膜蛋白明显升高,提示 FVM 的发生、发展过程可能与骨膜蛋白过表达相关<sup>[14]</sup>。在增殖性视网膜病变的动物模型中,玻璃体内注射骨膜蛋白特异性中和抗体可延缓眼底病变的发展,亦从反面验证了骨膜蛋白与 FVM 之间确实存在联系<sup>[15]</sup>。Tachibana 等<sup>[16]</sup> 的研究结果亦表明,增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体切除术后,骨膜蛋白明显降低,继而抑制血管生成及纤维化。糖尿病患者体内骨膜蛋白表达水平与 FVM 之间的关联,仍需大量临床研究来验证,其结果将为糖尿病视网膜病变的治疗提供新的思路。

4.3 骨膜蛋白与糖尿病心肌病 作为一种细胞外基质蛋白,骨膜蛋白在受损的心肌、血管及心脏重塑中过度表达。随着糖尿病微血管病变的发生,心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌细胞肥大、凋亡甚至坏死,并逐渐导致细胞外基质堆积,心肌细胞纤维化,心肌间质重构,诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克、猝死等。国外学者报道,糖尿病大鼠心肌中的骨膜蛋白、转化生长因子- $\beta 1$  与 I、III 型胶原蛋白的表达水平均显著上升,而在缬沙坦治疗后,骨膜蛋白水平明显下降,与此同时,心脏重塑亦得到改善<sup>[17]</sup>。因此,骨膜蛋白参与了糖尿病心肌病的心室重构及心肌间质纤维化的过程,可为延缓糖尿病心肌病的病变进展提供新的干预靶点。

### 5 小结

新近研究表明,骨膜蛋白参与了 T2DM 及其慢性并发症、合并症的发病过程,与空腹血糖、胰岛素抵抗、脂肪变性、肝纤维化等病理生理状态密切相

关。由于血清骨膜蛋白检测的便捷性,其可作为今后诊断非酒精性脂肪性肝病、糖尿病肾病等疾病的早期检测指标。但目前仍缺乏相关大规模研究验证,因此,骨膜蛋白与代谢性疾病的研究,有望成为未来研究的热点领域。

## 参 考 文 献

- [1] Idolazzi L, Ridolo E, Fassio A, et al. Periostin: the bone and beyond[J]. Eur J Intern Med, 2017, 38: 12-16. DOI: 10. 1016/j. ejim. 2016. 11. 015.
- [2] Hu Shidi, Li Xin, Liu Lu, et al. Role of periostin in bone metabolism[J]. Chin J Endocr Metab, 2015, 3(11): 995-999.
- [3] Chijimatsu R, Kunugiza Y, Taniyama Y, et al. Expression and pathological effects of periostin in human osteoarthritis cartilage[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 215. DOI: 10. 1186/s12891-015-0682-3.
- [4] Bolton K, Segal D, McMillan J, et al. Identification of secreted proteins associated with obesity and type 2 diabetes in Psammomys obesus[J]. Int J Obes (Lond), 2009, 33(10): 1153-1165. DOI: 10. 1038/ijo. 2009. 148.
- [5] Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11): 656-665. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2013. 183.
- [6] Luo Y, Qu H, Wang H, et al. Plasma periostin levels are increased in chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and are positively correlated with glucose and lipid parameters[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 6423637. DOI: 10. 1155/2016/6423637.
- [7] Lasselin J, Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms[J]. Neuroimmunomodulation, 2014, 21(2-3): 95-101. DOI: 10.1159/000356535.
- [8] Lu Y, Liu X, Jiao Y, et al. Periostin promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia through downregulation of PPAR $\alpha$ [J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3501-3513. DOI: 10. 1172/JCI74438.
- [9] Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. Circulating periostin in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Endocrine, 2017, 56(2): 438-441. DOI: 10. 1007/s12020-016-1144-x.
- [10] Amara S, Lopez K, Banan B, et al. Synergistic effect of pro-inflammatory TNF $\alpha$  and IL-17 in periostin mediated collagen deposition: potential role in liver fibrosis[J]. Mol Immunol, 2015, 64(1): 26-35. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2014. 10. 021.
- [11] Mael-Ainin M, Abed A, Conway SJ, et al. Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(8): 1724-1736. DOI: 10. 1681/ASN. 2013060664.
- [12] Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124055. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0124055.
- [13] Umazume K, Tsukahara R, Liu L, et al. Role of retinal pigment epithelial cell  $\beta$ -catenin signaling in experimental proliferative vitreoretinopathy[J]. Am J Pathol, 2014, 184(5): 1419-1428. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2014. 01. 022.
- [14] Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, et al. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5670-5678. DOI: 10. 1167/iov. 10-6625.
- [15] Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, et al. Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy[J]. FASEB J, 2014, 28(1): 131-142. DOI: 10. 1096/fj. 13-229740.
- [16] Tachibana T, Yoshida S, Kubo Y, et al. Reduced vitreal concentration of periostin after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(1): e81-e82. DOI: 10. 1111/aos. 12752.
- [17] Guan J, Liu WQ, Xing MQ, et al. Elevated expression of periostin in diabetic cardiomyopathy and the effect of valsartan[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2015, 15: 90. DOI: 10. 1186/s12872-015-0084-3.

(收稿日期:2017-03-23)

## · 消息 ·

### 2018 年第 2 期部分文题介绍

1. 2 型糖尿病合并不同类型高尿酸血症的临床特征及危险因素分析 2. 氧化应激致人视网膜血管内皮细胞损伤中 miRNA 表达谱的改变及生物信息学分析 3. 曲古霉素调节肝细胞糖异生的机制研究 4. 母体妊娠期高脂饮食所致的炎症反应状态对子代的影响 5. 白细胞介素 15 与糖脂代谢 6. 多巴胺与肥胖的关系 7. 骨形态发生蛋白与非酒精性脂肪性肝病 8. 3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸与糖尿病 9. 外泌体参与糖尿病发生的机制研究 10. 信号素 3 家族与糖尿病及其微血管并发症