

基础研究

· 综述 ·

骨形态发生蛋白与非酒精性脂肪性肝病

于晓蕾 陈新卫 任路平

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病是目前最常见的慢性肝脏疾病,是肝的代谢障碍表现。近年来研究发现,骨形态发生蛋白(BMP)家族(BMP-9、BMP-7 及 BMP-6 等)与非酒精性脂肪性肝病密切相关,机制涉及铁过载、炎症反应、激活相关蛋白等,其有望成为治疗非酒精性脂肪性肝病的新靶点。

【关键词】 骨形态发生蛋白家族;非酒精性脂肪性肝病;脂代谢

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81200639)

Bone morphogenetic protein and non-alcoholic fatty liver disease Yu Xiaolei*, Chen Xinwei, Ren Luping. * Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China
Corresponding author: Ren Luping, Email:renluping1122@163.com

【Abstract】 Non-alcoholic fatty liver disease is by far the most common chronic liver disease, is the metabolic disorders of liver. In recent years, studies have found that bone morphogenetic protein (BMP) family (BMP-9, BMP-7, BMP-6 and so on) was closely related to non-alcoholic fatty liver disease, its mechanism involved iron overload, inflammatory response, activation of related proteins and so on. It is expected to be a new target for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease.

【Key words】 Bone morphogenetic protein family; Non-alcoholic fatty liver disease; Lipid metabolism

Fund program: Youth Foundation of National Natural Science Foundation of China(81200639)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种无过量饮酒史,以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的遗传-环境-代谢应激相关性临床病理综合征。目前普遍认为其与胰岛素抵抗、血脂异常、心血管疾病、肥胖、铁超载、代谢综合征、氧化应激、炎症因子、瘦素等有关。越来越多的研究发现,骨形态发生蛋白(BMP)是多功能生长因子,是一组具有类似结构的高度保守的功能蛋白,在胚胎发育、神经发育和修复、造血组织发育过程中,调节细胞的增殖、生存、分化和凋亡。BMP 家族与胰岛素抵抗、抗炎、肥胖有关,本文主要就 BMP 家族的生物学特性与 NAFLD 的关系进行综述。

1 BMP 家族

BMP 由骨母细胞产生,是转化生长因子(TGF)- β 超家族中的一组多功能细胞因子,迄今发现 BMP 家族有 20 多种亚型,具有广泛的生物学功能。研究表

明,其具有较强的诱导成骨作用,此外还能调控细胞增殖、分化和凋亡,从而与多个器官如眼、肾、骨的发生、发育密切相关^[1]。截至目前,已有 20 余种 BMP 被成功分离和克隆,其成员在结构上类似,但功能却各有不同^[2]。本文主要就 BMP-9、BMP-7、BMP-6 与 NAFLD 的关系进行综述。

2 BMP-9 与 NAFLD

BMP-9 在胎鼠肝脏 cDNA 文库中克隆得到。BMP-9 蛋白特异性的与肝内皮细胞、枯否细胞、肝实质细胞、肝癌细胞结合。BMP-9 以自分泌/旁分泌的方式在代谢中起重要作用,可调节肌肉中的糖原合成酶激酶及抑制肝糖产生,降低血糖,提高脂代谢关键酶的表达,促进苹果酸脱氢酶和脂肪酸合酶的合成等。

研究发现,在肝内,BMP-9 可调节铁调素的表达,铁调素是一种由肝细胞产生的一种小分子肽,可以调控铁代谢水平。铁调素的表达受不同因素的影响,包括自身铁、炎症反应、氧化应激等,而且受 BMP 的调控^[3]。NAFLD 的发病机制涉及铁过载,铁调素表达紊乱,肠上皮细胞、巨噬细胞转铁蛋白对铁的吸收受抑制。但肝脏铁负荷过载在 NAFLD 发

病机制中的作用尚存在争议:有研究表明,非酒精性脂肪性肝炎患者铁调素表达增加伴随炎症反应和肝内铁沉积;也有研究发现,NAFLD 患者铁调素表达降低而铁吸收增加。

BMP-9 可调节多种代谢相关蛋白,如可以增加苹果酸脱氢酶、脂肪酸合酶、肝细胞固醇调节元件结合蛋白的活性。目前已经证实,BMP-9 可减少肝细胞磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的表达,抑制其转录,而磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶是 NAFLD 代谢的关键酶^[4]。

BMP-9 具有类瘦素的作用,可调节糖、脂代谢平衡,促进前脂肪细胞增殖,与抵抗素和抵抗素样蛋白抑制脂肪细胞分裂和分化的作用相反。瘦素主要在白色脂肪细胞表达,减少摄食并且增加能量消耗,减少肝脏中极低密度脂蛋白的生成和脂肪沉积。瘦素替代疗法可以减轻 NAFLD 患者的脂肪沉积,BMP-9 的作用与瘦素相似,有望成为治疗 NAFLD 的新靶点^[5]。

另外,肝星形细胞在 NAFLD 的纤维化过程中起关键作用。肝星形细胞是产生 I 型胶原和细胞外基质的主要来源。在正常情况下肝星形细胞处于静止状态。肝受损后,肝星形细胞通过表型的改变被激活和发生增殖。而 BMP-9 可以通过 Smad1 信号通路增加肝星形细胞的活性,从而促进肝细胞增殖和血管生成^[6]。

3 BMP-7 与 NAFLD

BMP-7 又名成骨蛋白-1,主要表达于肝、肾组织中,与胚胎组织的发育、功能维持及组织的修复均密切相关。近年研究发现,BMP-7 除了具有调控胚胎发育、骨形成等作用外,其在肥胖和代谢性疾病的发病过程中也起重要作用。国内、外有许多研究发现,BMP-7 在多种疾病中具有显著的抗纤维、抗炎作用。因此,其在慢性肝炎纤维化发生过程中可能发挥一定的作用。

最新的研究表明,BMP-7 与代谢综合征密切相关,肝脏脂质过度沉积可导致胰岛素敏感性降低,同时造成一定程度的肝脏损伤,进一步导致血脂紊乱。BMP-7 受体是膜蛋白受体,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶结构,与 TGF- β 有类似的信号转导机制,可以显著减轻体质量及改善代谢综合征^[7]。哺乳动物体内存在白色脂肪组织及棕色脂肪组织,白色脂肪组织堆积可引起肥胖,而棕色脂肪具有消耗能量的作用,BMP-7 能够减少白色脂肪组织的含量,调节棕色脂肪组织的代谢平衡^[8]。BMP-7 也可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径调节食欲,减少食物摄入量,从而显著减轻体重及改善代谢综合征^[9]。应

用 BMP-7 治疗高脂饮食喂养的瘦 C57Bl6/J 小鼠发现,BMP-7 增加棕色脂肪组织质量、解耦联蛋白-1、CD36、激素敏感性脂肪酶的表达及总的能量消耗。同时,BMP-7 可减少白色脂肪组织含量及脂解相关基因的表达。最终改善了饮食诱导肥胖 C57Bl6/J 小鼠的代谢表型,因此,BMP-7 可能成为治疗肥胖及相关代谢性疾病的潜在药物^[10]。

吴婷等^[11]研究发现,肥胖小鼠脂肪组织中促炎因子白细胞介素(IL)-1、IL-9 蛋白与 BMP-7 mRNA 含量增加。而 IL-1 又称淋巴细胞刺激因子,主要由活化的单核-巨噬细胞产生,可以调节免疫、诱导肝脏急性期蛋白合成、引起发热和恶病质。IL-9 参与众多免疫、炎症反应过程,可以作用于不同的炎症细胞和组织细胞,而 NAFLD 的发病机制与炎症有关,其与 NAFLD 关联程度有待进一步研究。

BMP-7 对多种器官包括肾脏、肝脏等具有减少纤维组织生成的作用,TGF- β 受体是抗组织、器官纤维化的主要调控因子,BMP-7 可调控其活性,使亲纤维化和抗纤维化的平衡达到稳态^[12]。NAFLD 患者肝纤维化指标(Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白、透明质酸酶)明显升高,且随着病情加重,有不同程度肝纤维化倾向。Wang 等^[13]发现,在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中,BMP-7 有缓解肝纤维化的作用。另外,TGF- β 可以激活 SMAD-2/-3 通路,从而加重肝的纤维变性,而 BMP-7 通过下调 TGF- β 1 和血管平滑肌肌动蛋白的表达,抑制肝的纤维变性和肝星形细胞的活性,表明 BMP-7 能促进肝脏功能的恢复^[12]。

4 BMP-6 与 NAFLD

BMP-6 的生物学作用不仅包括促进骨的生长,还参与心脏、肝脏、胰腺及小肠等多个器官的发育。人 BMP-6 基因位于 6p23-p24, cDNA 全长为 2 943 bp,开放读码框为 1 539 bp,编码一个含 513 个氨基酸的多肽,其中包括一个由 23 个氨基酸组成的 N 端信号肽和一个由 490 个氨基酸组成的 BMP-6 前肽。BMP-6 存在于肝非实质细胞——星形细胞和肝巨噬细胞,可能在肝的生长、分化,特别是组织损伤后的修复中发挥作用。

研究发现,BMP-6 刺激过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)- γ 2 的表达,PPAR γ 2 可以促进脂肪生成、胰岛素敏感脂肪因子、脂联素的产生^[14-15]。脂联素与受体结合后,可通过激活 AMP 和 PPAR- α 配体的活性而增加肌肉和肝脏的脂肪酸氧化和胰岛素的敏感性。肥胖者脂肪组织中的脂联素含量明显降低,使患者更易向 NAFLD 发展^[16]。最近研究发现,无论是体内或离体实验,与其他 BMPs 相比,

BMP-6是肝细胞内铁调素最有效的诱导物,肠上皮细胞产生并释放BMP-6,后者到达肝脏调节铁调素的表达。研究发现,在慢性铁过载的野生型小鼠中血清BMP-6水平显著增加,铁在肠上皮细胞吸收可以激活 BMP-6 的表达,BMP-6通过门脉系统循环运送到肝脏中,其受体与铁调素调节蛋白通过 BMP-SMAD 通路在肝细胞内结合,进入细胞核从而参与铁调素的表达,使肝内铁调素 mRNA 的表达上调,参与 NAFLD 病理过程中的铁代谢异常以及铁调素异常^[17]。也有研究发现,BMP-6在 NAFLD 小鼠和人类中表达增加,对肝纤维化有保护作用,不仅可以抑制肝星形细胞激活,而且可以抑制肝星形细胞炎症反应及促纤维化基因的表达,另外,激活的 SMAD-2/-3 通路具有促纤维化作用,通过干预胞内磷酸化 SMAD-2/-3 蛋白,使TGF- β 引起的纤维变性减少^[12]。因此,BMP-6 可能成为管理体重、肥胖等相关疾病如 NAFLD 等的靶目标,值得进一步深入研究。

此外,BMP-2 作为 BMPs 的一个分支,在胚胎发育时期,参与血管内皮细胞和血管平滑肌细胞形成。研究发现,BMP-2在人类肝脏恶性肿瘤中呈高表达,在肝脏恶性肿瘤的侵袭和转移中发挥重要作用,BMP-2 的表达水平可以判断肝脏恶性肿瘤的预后^[18]。BMP-4蛋白也可在肝内表达,通过 Smad-2/Smad-3介导TGF- β 信号转导使肝星形细胞的活性增加,在肝硬化和肝的代谢异常中有重要作用^[6]。

综上所述,BMP 家族在调节糖、脂代谢、炎症反应、维持肝损伤的修复、激活相关蛋白等方面具有重要作用,而 BMP 家族还未进入临床应用阶段。随着对 BMP 家族生理功能研究的进一步深入,将为临床治疗 NAFLD、肥胖等代谢性疾病提供一个强大和有效的平台。

参 考 文 献

- [1] Sasikumar KP, Elavarasu S, Gadagi JS. The application of bone morphogenetic proteins to periodontal and peri-implant tissue regeneration: a literature review [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2012, 4 (Suppl 2): S427-S430. DOI: 10. 4103/0975-7406. 100320.
- [2] Jain AP, Pundir S, Sharma A. Bone morphogenetic proteins; the anomalous molecules [J]. J Indian Soc Periodontol, 2013, 17 (5): 583-586. DOI: 10. 4103/0972-124X. 119275.
- [3] Herrera B, Dooley S, Breitkopf-Heinlein K. Potential roles of bone morphogenetic protein (BMP)-9 in human liver diseases [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4): 5199-5220. DOI: 10. 3390/ijms15045199.
- [4] Chen C, Grzegorzewski KJ, Barash S, et al. An integrated functional genomics screening program reveals a role for BMP-9 in glucose homeostasis [J]. Nat Biotechnol, 2003, 21(3): 294-301. DOI: 10. 1038/nbt795.
- [5] 尹娟, 韩继武. 非酒精性脂肪性肝病的发病机制及治疗进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(23): 4555-4559.
- [6] Li Y, 申站, Burczynski FJ, 等. 骨形态发生蛋白-13 生物学功能及其在肝病研究中的进展 [J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(1): 1-5. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-7347. 2012. 01. 001.
- [7] 吉晓琴, 秦洁. 骨形态发生蛋白质 7 与代谢综合征的关联研究 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12): 1771-1772. DOI: 10. 11655/zgywylc2016. 12. 024.
- [8] Saini S, Duraisamy AJ, Bayen S, et al. Role of BMP7 in appetite regulation, adipogenesis, and energy expenditure [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 405-409. DOI: 10. 1007/s12020-014-0406-8.
- [9] Townsend KL, Suzuki R, Huang TL, et al. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mTOR pathway [J]. FASEB J, 2012, 26(5): 2187-2196. DOI: 10. 1096/fj. 11-199067.
- [10] Boon MR, van den Berg SA, Wang Y, et al. BMP7 activates brown adipose tissue and reduces diet-induced obesity only at subthermoneutrality [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74083. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0074083.
- [11] 吴婷, 傅行礼, 凌秋洋, 等. 肥胖小鼠血清 BMP4/7 与炎症因子分布特征和指标间的相关性 [J]. 心脏杂志, 2016(1): 11-15. DOI: 10. 13191/j. chj. 2016. 0003.
- [12] Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 461. DOI: 10. 3389/fphar. 2017. 00461.
- [13] Wang LP, Dong JZ, Xiong LJ, et al. BMP-7 attenuates liver fibrosis via regulation of epidermal growth factor receptor [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3537-3547.
- [14] Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor [J]. Cell, 1994, 79(7): 1147-1156.
- [15] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity [J]. Nat Med, 2001, 7(8): 941-946. DOI: 10. 1038/90984.
- [16] Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, et al. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. Obes Surg, 2006, 16(9): 1118-1125. DOI: 10. 1381/096089206778392149.
- [17] Arndt S, Maegdefrau U, Dorn C, et al. Iron-induced expression of bone morphogenetic protein 6 in intestinal cells is the main regulator of hepatic hepcidin expression *in vivo* [J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 372-382. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2009. 09. 048.
- [18] 王玉霞, 刘贵秋, 刘辉, 等. BMP-2 在肝细胞癌中表达及与肿瘤血管生成的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2017(13): 1150-1158.

(收稿日期: 2017-08-24)