·综 述·

抑瘤素M的研究进展

黄 旭,陈韵岱*,曹 丰*
(解放军总医院心血管内科,北京 100853)

【摘 要】 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病重要的发病基础,是涉及多方面的复杂病理过程,主要病理机制是慢性血管炎症反应、平滑肌细胞增殖与迁移、细胞凋亡及新血管形成等,许多与炎症相关的标志物已被作为监测AS和心血管疾病风险的新靶点,其中抑瘤素M(OSM)在AS中的作用逐渐受到重视。现已证实OSM除了在黑色素瘤、肝脏再生和慢性炎症如风湿性关节炎、肺和皮肤炎性疾病中具有生物效应,在AS疾病中也发挥作用,本文对OSM在AS发生发展中的作用进行了综述。

【关键词】 动脉粥样硬化;抑瘤素M;平滑肌细胞
【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.224

Research progress of oncostatin M

HUANG Xu, CHEN Yun-Dai*, CAO Feng*
(Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Atherosclerosis (AS) is one of important basic pathogeneses of cardiovascular diseases, with a variety of complex aspects of pathological processes involved. Chronic vascular inflammatory response, proliferation, migration, and apoptosis of smooth muscle cells and neovascularization are involved in the pathogenesis and development of AS. Many inflammation-related biomarkers have been confirmed as new targets for detection of AS and cardiovascular disease risk. In these biomarkers, oncostatin M (OSM) has attracted more and more attention. Evidence shows that OSM not only exerts biological effects on melanoma, liver regeneration and chronic inflammations such as rheumatoid arthritis, and lung and skin inflammatory diseases, but also plays important role in AS. In this article, we reviewed the roles of OSM in the pathogenesis and development of AS.

【Key words】 atherosclerosis; oncostatin M; smooth muscle cells
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81325009).
Corresponding author: *CHEN Yun-Dai*, *E-mail*: *cyundai@vip.163.com*; *CAO Feng*, *E-mail*: *fengcao8828@163.com*

预防和治疗心血管疾病尽管取得了重大进步,但其仍然是全世界人口死亡的主要原因[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是心血管疾病最常见的病因[2],粥样易损斑块破裂是导致急性心肌梗死、心绞痛、卒中、外周血管病等的重要因素[3]。导致AS的危险因素包括高血脂、高血压、肥胖和糖尿病,以及不良生活习惯如长期压力大、吸烟等。目前研究人员认为,AS发生的主要病理机制是慢性血管炎症反应、平滑肌细胞增殖与迁移、细胞凋亡及新血管形成等[4],因此许多与炎症相关的标志物被作为监测AS和心血管疾病风险的新靶点[5],其中白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)家族被不断深入地研究,抑瘤素M(oncostatin M, OSM)作为家族成员,在AS发生中的作用逐渐受到重视。OSM是一种多肽细胞因子,分子结构和功能与白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)最相似,27%的序列是相同的[6],最初通过佛波醇-12-肉豆蔻酸盐-13-乙酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)刺激人组织型淋巴瘤U937细胞系后,从上清液分离提取出来[7],在体内由巨噬细胞、T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、卡波西肉瘤细胞分泌[6]。现已证实OSM除了在黑色素瘤、肝脏再生和慢性炎症如风湿性关节炎、肺和皮肤炎症疾病中具有生物效应,在AS疾病中也发挥作用[8]。同时,OSM也可作为纳米探针的靶向对AS易损斑块进行早期诊断和治疗,本文对OSM在AS发生发展中的作用进行了综述。

收稿日期:2016-07-21;**修回日期**:2016-09-18
基金项目:国家自然科学基金(81325009)
通信作者:陈韵岱,E-mail:cyundai@vip.163.com;曹 丰,E-mail:fengcao8828@163.com

1 AS 病理机制

AS 的发生发展是一个多因素参与的复杂炎症过程[9]。积聚在内皮下的脂蛋白尤其是低密度脂蛋白被氧化后，可诱发内皮细胞损伤，激活内皮细胞分泌炎症介质，炎症介质进一步促进内皮细胞分泌细胞活素和一些黏附分子。细胞活素和黏附分子可促进白细胞如单核细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等黏附到内皮，增强血管内皮的渗透性，使得低密度脂蛋白到达血管外，随后白细胞由管腔运行到内皮下。随着损害加重，单核细胞分化的巨噬细胞摄取大量脂质形成泡沫细胞，分泌血小板衍生生长因子（platelet derived growth factor，PDGF）和成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）促进平滑肌细胞迁移和增殖，还可促使平滑肌细胞表型转换，由合成型转换成分泌型。平滑肌细胞由中膜迁移到内皮下吞噬脂质，合成和分泌胶原纤维包裹脂质，导致损伤部位扩大和重构。此外，被氧化的低密度脂蛋白还可使细胞和组织坏死，巨噬细胞可分泌细胞活素加重炎症反应，增强平滑肌细胞凋亡和基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMP）的活性，从而使斑块不稳定性增加。不稳定斑块破裂后，形成血栓的风险大大增加[10-12]。

2 OSM 基因和蛋白质

OSM 是分子量为 28ku 的分泌型糖蛋白单体，由 4 个 α 螺旋和 3 个反螺旋区构成。人、牛、小鼠和大鼠的 OSM 基因已经被克隆[13]，它与编码 LIF 的基因位置极其相似，都位于 22q12 染色体上，编码区包括 3 个外显子和 2 个内含子[14]。不同种属的 OSM 肽链的氨基酸残基数量不同。人源 OSM 多肽含 252 个氨基酸残基，N-末端是由 25 个氨基酸残基构成的信号肽，C-末端由 32 个氨基酸残基构成，分别被蛋白水解酶和胰蛋白酶裂解后，成熟的 OSM 由 195 个氨基酸构成[15]，含有两个 N-糖基化位点、一个 O-糖基化位点和 5 个半胱氨酸残基（cysteine，Cys），分别位于 C6、C49、C80、C27、C167 位。其中 C6～C127 和 C49～C167 形成分子内部的两对二硫键，研究表明 C49～C167 对生物活性起重要作用，而另一个则没有太大作用[6,16-18]。

3 OSM 与受体

IL-6 家族成员共用一个信号转导体 gp130，实际上 gp130 是受体的一个亚单位，所以它们的生物学效应极为相似[19]。但 OSM 的受体除了含有 gp130 还有特异成分，与 gp130 低亲和力结合，所以它既具有和 IL-6 家族成员相似的生物学功能，又有特异性。OSM 受体有两种类型，Ⅰ型受体是 gp130 和 LIF 受体 β 亚单位组成的异源二聚体，Ⅱ型受体由 gp130 和 OSM 受体 β 亚单位组成，但 OSM 不和 β 亚单位特异性结合，而是低亲和力结合 gp130 后结合 β 亚单位，这种结合可促使 gp130 和 OSM 受体 β 亚单位高亲和力地结合为受体复合物[6,20]。人源 OSM 可与Ⅰ型和Ⅱ型受体结合，而小鼠 OSM 只与Ⅱ型受体特异结合[21]，人源 OSM 在鼠的体内只和鼠的Ⅰ型受体结合，而不和Ⅱ型受体结合[6]。OSM 受体 β 单位的存在使得 OSM 具有了其他 IL-6 家族成员不具有的特异性，研究表明它可促进肺癌细胞生长和增殖、减少肥胖和摄食量、肝脂肪变性和胰岛素抵抗等代谢性疾病，但可导致原发性皮肤淀粉样病[22-25]。

4 OSM 介导的信号转导通路

OSM 和受体结合后通过细胞内信号转导通路发挥生物学作用，主要有两条信号通路，一条是非受体酪氨酸激酶-信号转导子和转录激活子（just another kinase-signal transducer and activator transcription，JAK-STAT）信号通路，另一条是 Ras-Raf-丝裂活化蛋白激酶（Ras-Raf-mitogen-activated protein kinases，Ras-Raf-MAPK）信号通路。（1）JAK-STAT 信号通路：OSM 和 gp130/OSM 受体 β 亚单位复合体结合后导致受体复合体二聚体化和相互磷酸化，激活 JAK 激酶，从而催化 gp130 胞浆区酪氨酸残基磷酸化，后者使 STAT 被 JAK 激酶磷酸化，形成同源和异源二聚体。成为二聚体后的 STAT 易位到细胞核内引发基因表达[26,27]。（2）Ras-Raf-MAPK 信号通路：gp130 酪氨酸残基磷酸化后也可募集酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatase，SHP2），SHP2 为接头蛋白生长因子受体结合蛋白 2（growth factor receptor-bound protein，Grb2）提供对接靶点，使 Grb2 连接 SOS 蛋白（son of sevenless，SOS），复合物促进 Ras 结合 GTP 从而激活 Ras，启动 MAPK 级联反应[27,28]

5 OSM 的生理作用

OSM 对于细胞分化、增殖、造血、免疫、炎症网络等都可发挥功效。如 OSM 是一种促进肝再生因子，可促进卵原细胞分化成肝细胞，发挥潜在治疗作用。同时在肝细胞中可调节低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor，LDLR），参与胆固醇代

谢。它可调节铁调素,减少血清铁,从而诱发贫血;可调节关节滑膜和软骨的重构,这可能和 JAK-STAT 通路和软骨细胞的抗氧化应激能力增加后减少其凋亡有关[29]。OSM 可抑制黑色素瘤细胞、肺癌细胞、卡波西肉瘤细胞等多种癌细胞的生长。在中枢神经系统中,它可通过增强少突胶质细胞前体的活性发挥修复作用[8]。

6 OSM 与 AS 和心血管疾病

众所周知,巨噬细胞在早期 AS 斑块进展和晚期斑块破裂中都至关重要,是斑块微环境中 OSM 的主要来源[8]。OSM 通过刺激斑块内皮细胞表达黏附分子如 P 选择素、L 选择素、血管细胞黏附分子 - 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),增强中性粒细胞对内皮细胞的黏附。此外,OSM 通过环氧合酶 2 (cycloxygenase-2, COX-2) 和血管生成素 2 (angiopoietin-2) 刺激斑块内微血管内皮细胞的血管新生[30]。OSM 与受体结合可激活 JAK-STAT 信号通路,促进血管平滑肌细胞增殖、迁移、表型转化和合成纤维连接蛋白(cellular fibronectin, cFN)。它还通过刺激 MMP 活性增加斑块的不稳定性[8,31,32]。OSM 在心肌缺血和心室重构中的作用很复杂,它通过刺激心肌细胞表达基质金属蛋白酶抑制剂 - 1 (inhibitors of matrix metalloproteinase, IMMP-1)、基质细胞衍生因子 - 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 预防心肌梗死,但对扩张性心肌病却有害[33]。

7 展 望

总体来说,OSM 是一种具有多种生物学作用的细胞因子,它可出现在 AS 早期,巨噬细胞和平滑肌细胞分泌后刺激血管内皮发生炎症反应,促进血管新生、平滑肌细胞迁移和表型转换。另外,已有文献报道斑块内巨噬细胞高表达的骨桥蛋白(osteopontin, OPN)可以通过分子影像技术早期诊断斑块[34],也许将来 OSM 也可作为分子靶向达到成像效果,进而用于早期诊断 AS。

【参考文献】

[1] Salvatore P, Zullo A, Sommese L, *et al*. Infections and cardiovascular disease: is *Bartonella henselae* contributing to this matter[J]. J Med Microbiol, 2015, 64(8): 799 - 809.

[2] Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis[J]. Quant Imaging Med Surg, 2016, 6(3): 285 - 296.

[3] Torac E, Gaman L, Atanasiu V. The regulator of calcineurin (RCAN1) an important factor involved in atherosclerosis and cardiovascular diseases development[J]. J Med Life, 2014, 7(4): 481 - 487.

[4] Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, *et al*. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2016, 6(4): 396 - 408.

[5] Soeki T, Sata M. Inflammatory biomarkers and atherosclerosis[J]. Int Heart J, 2016, 57(2): 134 - 139.

[6] Morikawa Y. Oncostatin M in the development of the nervous system[J]. Anat Sci Int, 2005, 80(1): 53 - 59.

[7] Zarling JM, Shoyab M, Marquardt H, *et al*. Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(24): 9739 - 9743.

[8] Richards CD. The enigmatic cytokine oncostatin M and roles in disease[J]. ISRN Inflamm, 2013, 2013: 512103.

[9] Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, *et al*. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes[J]. Int J Prev Med, 2014, 5(8): 927 - 946.

[10] Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, *et al*. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression[J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(6): 399 - 411.

[11] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 692 - 702.

[12] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 653 - 667.

[13] Okaya A, Kitanaka J, Kitanaka N, *et al*. Oncostatin M inhibits proliferation of rat oval cells, OC15-5, inducing differentiation into hepatocytes[J]. Am J Pathol, 2005, 166(3): 709 - 719.

[14] Janssens K, Slaets H, Hellings N. Immunomodulatory properties of the IL-6 cytokine family in multiple sclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1351: 52 - 60.

[15] Hermanns HM. Oncostatin M and interleukin-31: cytokines, receptors, signal transduction and physiology[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5): 545 - 558.

[16] Linsley PS, Kallestad J, Ochs V, *et al*. Cleavage of a hydrophilic C-terminal domain increases growth-inhibitory activity of oncostatin M[J]. Mol Cell Biol, 1990, 10(5): 1882 - 1890.

[17] Malik N, Kallestad JC, Gunderson NL, *et al*. Molecular cloning, sequence analysis, and functional expression of a novel growth regulator, oncostatin M[J]. Mol Cell Biol, 1989, 9(7): 2847 - 2853.

[18] Tanaka M, Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2003, 149: 39 - 52.

[19] Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, *et al*. Interleukin-6 family of cytokines and gp130[J]. Blood, 1995, 86(4): 1243 - 1254.

[20] Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, *et al*. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway[J]. Biochem J, 1998, 334(Pt 2): 297 - 314.

[21] Mosley B, De Imus C, Friend D, *et al*. Dual oncostatin M (OSM) receptors. Cloning and characterization of an alternative signaling subunit conferring OSM-specific receptor activation[J].

J Biol Chem, 1996, 271(51): 32635 - 32643.
[22] Lauber S, Wong S, Cutz JC, *et al*. Novel function of oncostatin M as a potent tumour-promoting agent in lung[J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): 831 - 843.
[23] Komori T, Tanaka M, Senba E, *et al*. Deficiency of oncostatin M receptor beta (OSMRbeta) exacerbates high-fat diet-induced obesity and related metabolic disorders in mice[J]. J Biol Chem, 2014, 289(20): 13821 - 13837.
[24] Komori T, Tanaka M, Senba E, *et al*. Lack of oncostatin M receptor beta leads to adipose tissue inflammation and insulin resistance by switching macrophage phenotype[J]. J Biol Chem, 2013, 288(30): 21861 - 21875.
[25] Wang WH, Li LF, Huang ES, *et al*. A new c. 1845A→T of oncostatin M receptor-beta mutation and slightly enhanced oncostatin M receptor-beta expression in a Chinese family with primary localized cutaneous amyloidosis[J]. Eur J Dermatol, 2012, 22(1): 29 - 33.
[26] Thoma B, Bird TA, Friend DJ, *et al*. Oncostatin M and leukemia inhibitory factor trigger overlapping and different signals through partially shared receptor complexes[J]. J Biol Chem, 1994, 269(8): 6215 - 6222.
[27] Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines[J]. Annu Rev Immunol, 1997, 15: 797 - 819.
[28] Stancato LF, Sakatsume M, David M, *et al*. Beta interferon and oncostatin M activate Raf-1 and mitogen-activated protein kinase through a JAK1-dependent pathway[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(7): 3833 - 3840.
[29] Liu J, Zhen P, Li XS, *et al*. JAK2/STAT3 signaling pathway mediates metabolism and anti-oxidative stress in chondrocytes of osteoarthritis mice[J]. Chin J Mult Organ Dis Elerly, 2015, 14(7): 540 - 546. [刘 军, 甄 平, 李旭升, 等. JAK2/STAT3 信号通路介导小鼠骨性关节炎中软骨细胞代谢和抗氧化应激的研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(7): 540 - 546.]
[30] Rychli K, Kaun C, Hohensinner PJ, *et al*. The inflammatory mediator oncostatin M induces angiopoietin 2 expression in endothelial cells *in vitro* and *in vivo*[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(3): 596 - 604.
[31] Nagata T, Kai H, Shibata R, *et al*. Oncostatin M, an interleukin-6 family cytokine, upregulates matrix metalloproteinase-9 through the mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase pathway in cultured smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(4): 588 - 593.
[32] Albasanz-Puig A, Murray J, Preusch M, *et al*. Oncostatin M is expressed in atherosclerotic lesions: a role for oncostatin M in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2011, 216(2): 292 - 298.
[33] Hohensinner PJ, Kaun C, Rychli K, *et al*. The inflammatory mediator oncostatin M induces stromal derived factor-1 in human adult cardiac cells[J]. FASEB J, 2009, 23(3): 774 - 782.
[34] Qiao HY, Wang YB, Gao L, *et al*. Molecular imaging of atherosclerotic plaques *via* osteopontin targeted Fe_3O_4 nanoparticles[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(4): 283 - 288. [乔红玉, 王亚斌, 高 磊, 等. 骨桥蛋白靶向磁性纳米探针对动脉斑块的分子成像[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(4): 283 - 288.]

(编辑: 王彩霞)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》采用中英文对照形式著录中文参考文献

我刊对录用稿件中的中文参考文献在文末采用中英文对照形式著录,详见例示。

例:[1]Wang X, Yuan ST, Mu XW, *et al*. De-escalation application of norepinephrine in treatment of patients with septic shock[J]. Chin J Mult Org Dis Elderly, 2013, 12(11): 826 - 830. [王 翔, 袁受涛, 穆心苇, 等. 去甲肾上腺素在脓毒症休克患者中的降阶梯使用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(11): 826 - 830.]

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www. mode301. cn
E-mail: zhlndqg@ mode301. cn