

· 综 述 ·

骨形态发生蛋白和糖尿病及其并发症之间的关系

李开璇¹, 孙 诚², 罗 镞^{1*}

(南通大学: ¹附属医院老年医学科; ²神经再生重点实验室, 南通 226001)

【摘要】骨形态发生蛋白(BMPs)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族的成员,具有多种生理功能,如胚胎形成、骨代谢、造血作用以及神经形成等。近年来研究发现,BMPs还与糖、脂类及能量代谢密切相关,并参与糖尿病及其并发症如糖尿病性肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病血管病变等过程的调节。同时BMPs可以从代谢角度调节糖尿病型肥胖的发生,为未来糖尿病的治疗提供了新的思路。

【关键词】骨形态发生蛋白;糖尿病;糖尿病并发症

【中图分类号】 R587.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.088

Relationship of bone morphogenetic proteins with diabetes and its complications

LI Kai-Xuan¹, SUN Cheng², LUO Lan^{1*}

(¹Department of Geriatrics, Affiliated Hospital; ²Key Laboratory of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong, 226001, China)

【Abstract】 Bone morphogenetic proteins (BMPs) belong to the superfamily of transforming growth factor- β (TGF- β), and are involved in multi-physiological functions, such as embryogenesis, bone metabolism, hemopoiesis, and neurogenesis. Recent studies suggest that BMPs be also closely associated with the metabolism of glucose, lipid and energy, and take part in the regulation of diabetes and its complications, including diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic vascular lesions, and other processes. Therefore, BMPs can be used to regulate the development of diabetic obesity, and provide a new thought for the future treatment of diabetes.

【Key words】 bone morphogenetic protein, diabetes mellitus, diabetic complication

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31271260, 81471037), the Project of "Six Talent Summits" of Jiangsu Province (2013-WSN-071), and the Innovation and Demonstration Project of Social Science and Technology of Nantong City (HS2013024).

Corresponding author: LUO Lan, E-mail: chinaluolan@hotmail.com

糖尿病作为一种由胰岛素分泌缺陷和(或)胰岛素抵抗导致的以血糖增高为特征的慢性代谢性疾病,其危害主要来自于后期并发症的安全并随之带来的巨大社会和经济负担^[1]。目前尚无针对糖尿病及其并发症的根治方法,因此研究糖尿病发生发展的分子机制及干预措施具有巨大的经济效益与社会效益。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)属转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的蛋白因子,包括BMP2、BMP3、BMP4、BMP5、BMP7等20多个成员^[2]。初期研究发现该类因子对软骨及成骨形成具有重要作

用,因此命名为骨形成蛋白。近年来有文献报道,BMPs与代谢也有密切联系,例如BMP2、BMP4能促进白色脂肪的合成,BMP7能促进棕色脂肪的代谢等^[3]。为了更好地了解BMPs与糖尿病及其并发症之间的关系,我们就BMPs与糖尿病及其并发症的发生发展及其相关关系作一综述。

1 BMPs的作用及功能

BMPs属TGF- β 超家族的成员,1965年首次由Urist从成人骨组织中提取出来,是一种活性蛋白质,因其与软骨及成骨形成密切相关而命名为骨形成蛋

收稿日期: 2015-02-05; 修回日期: 2015-03-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31271260, 81471037); 江苏省“六大人才高峰”资助项目(2013-WSN-071); 南通市社会事业科技创新与示范项目(HS2013024)

通信作者: 罗 镞, E-mail: chinaluolan@hotmail.com

白。BMPs具全身广泛表达的特性,在胚胎形成、骨代谢、造血作用以及神经形成等生理过程中发挥重要的作用,例如BMP7为多效生长因子,广泛分布于胸腺、骨髓、骨骼肌、肝、肾等部位,对这些部位的维持及代谢有重要作用^[4,5]。除此之外,现有证据表明BMP7还与糖尿病相关的血管钙化、糖尿病性肾病(diabetic nephropathy, DN)以及肥胖等关系密切。近年来,学者们发现BMPs参与人体众多疾病的信号通路的发生,如糖尿病、血管疾病及癌症。基于以前的研究基础,未来有可能研究出工程化的BMPs作为下一代细胞治疗方法^[6]。

2 BMPs与糖尿病的研究

BMPs与糖、脂类及能量代谢密切相关。BMP9是肝脏分泌的因子,可以长期调控血糖的浓度,因此BMP9被认为是调节糖代谢的药理学及生理学靶点,是一种潜在的治疗胰岛素不敏感类糖尿病的方法,同时能减少传统胰岛素治疗方法带来的体质量增加及低血糖等副反应^[7]。胰岛素信号通路异常亦为糖尿病发生发展中最重要的机制之一,研究发现胰岛素与BMP通路的相互作用对棕色脂肪细胞的分化有重要作用。基因芯片分析显示BMP7作用于C3H10T1/2细胞后可上调胰岛素通路相关分子,如胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrates-1, IRS-1)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)等^[8]。胰岛素和其受体结合后激活IRS,随后激活PKB(或称Akt),Akt使其底物磷酸化,如糖原合成激酶-3 β 、叉头框蛋白O1和160 $\times 10^3$ Akt底物,分别调节糖原合成、糖异生和糖摄取,此研究为BMP7改善IR提供了重要依据^[9]。

3 BMPs与糖尿病并发症

3.1 BMP2、BMP7与糖尿病性肾病

BMP2为一种血管钙化因子,赵安菊等^[10]研究发现, DN大鼠肾小动脉中BMP2的表达水平随病程延长而逐渐增加,并与肌酐、尿蛋白含量呈正相关性,这表明BMP2可能是通过促进血管钙化而导致肾损伤。BMP7作为TGF- β 家族一员,参与经典的Smad依赖性通路。BMP7与受体结合后,诱导Smad1/5/8磷酸化,随后与Smad4结合组成二聚体转移至核内而调节下游基因转录。除此之外, BMP7还涉及非Smad依赖性通路,即丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路^[11]。流行病学调查显示,患有糖尿病的拉丁患者中与MAPK信号通路相关的基因表达发生改变,间接说

明其在胰岛素抵抗及2型糖尿病中起重要作用^[12]。BMP7表达水平的变化可引起Smad信号通路和(或)MAPK信号通路的改变^[13]。此外, MAPK亦可影响BMP7的表达。其中p38通路涉及基质蛋白的分泌,推动肾纤维化发展,将其阻断后可增加内源性BMP7的表达。

DN以BMP7表达下降、足细胞数量及分化减少为特征, DN患者BMP信号活性下降,足细胞标志物表达减少,同时伴随着结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)表达水平增高,而在正常人中肾小球基本无CTGF的表达。CTGF是肾小球BMP信号活性的重要决定因素,为TGF- β 下游促纤维化因子,在DN发展中起重要作用,可引起细胞肥大^[4,14]。Turk等^[15]经体内外实验研究表明BMP7可维持足细胞的生存与分化状态。此外,有研究显示PKC可增加糖尿病大鼠肾TGF- β 及CTGF表达,参与DN的病情进展^[16]。因此,研究BMP7与PKC的作用可进一步了解DN的发生发展机制。BMP7还具有抗氧化能力。高血糖以及血糖波动均诱导活性氧簇产生,引起氧化应激,使TGF- β 水平和胞外基质蛋白水平升高,促进DN的发展,而BMP7可改善氧化应激导致的肾损伤^[17]。

3.2 BMP2与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变最严重后果即为失明,其由于血-视网膜屏障被破坏,导致黄斑水肿、视网膜脱离及玻璃体出血。Hussein等^[18]研究发现,糖尿病视网膜病变的小鼠及人的视网膜和玻璃体中BMP2表达升高,进一步研究显示其可间接增加血管内皮生长因子的分泌而产生促炎作用,同时可直接作用于人视网膜内皮细胞以增加血管通透性,最终引起视网膜血管损伤。体内外实验结果表明, BMP2参与血管增生、炎症相关的信号通路途径,在糖尿病视网膜病变中起重要作用。

3.3 BMP4、BMP6、BMP7与血管病变

糖尿病患者心瓣膜再狭窄的发生率与内膜增生有关,而内膜的增生与平滑肌祖细胞(smooth muscle progenitor cells, SPCs)相关。经研究,1型糖尿病患者平滑肌细胞中BMP6表达减少。Westerweel等^[19]以1型糖尿病小鼠模型实验发现其SPCs增多,这与BMP6表达下降及TGF- β 表达上调有关。BMP6可能作为TGF- β 及表皮增殖的抑制剂减少TGF- β 所诱导的平滑肌细胞分化,从而减少内膜增生以及血管损伤后的重塑。因此, BMP6对糖尿病相关血管损伤亦有影响。

BMP4在内皮细胞中可刺激超氧化物,发挥促炎效应,于高压环境下介导内皮功能紊乱。有研究显示BMP4在db/db糖尿病模型小鼠的主动脉中表达增高,且持续皮下输注可促进高血压的产生。深入研究发现BMP4可通过p38及c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路诱导内皮细胞凋亡,导致内皮细胞损伤^[20]。欧美国家的流行病学调查发现,糖尿病人群中BMP7的表达与血管钙化呈负相关。体外实验显示BMP7可维持血管平滑肌细胞和成骨细胞的分化状态。BMP7缺失导致循环磷酸盐浓度升高,最终促进血管钙化^[21]。由此可见,BMPs与糖尿病并发的血管病变,如内皮功能紊乱、血管钙化等确实有一定关系。

3.4 BMPs与其他糖尿病相关代谢疾病

肥胖常常与糖尿病并存,是心脑血管疾病的危险因素。前瞻性研究发现肥胖人群中血清BMP4水平明显升高,而行Roux-en-Y胃旁路术治疗肥胖1年后体质量得到控制的人群中BMP4水平明显下降^[22]。Bowers等^[23]通过体外细胞实验发现10T1/2多能干细胞经BMP4处理后可被诱导为脂肪细胞。但是,之后在Qian等^[24]研究中却显示BMP4转基因小鼠白色脂肪组织含量及其细胞体积均降低,而棕色脂肪样细胞数量增多。由此他们认为BMP4在白色脂肪中表达可诱导产生棕色脂肪样细胞,最终减少肥胖和代谢并发症的发生。同时,皮下及内脏组织中BMP4与涉及线粒体生物合成及能量消耗的过氧化物酶体增殖活化受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)辅助活化因子1 α 核酸表达水平呈正相关。PPAR- γ 辅助活化因子1 α 由BMP4/p38信号通路中转录激活因子-2激活,进而调节BMP4的效应。此与能量消耗增加及胰岛素敏感性提高密切相关。因此,以上研究结果表明BMP4与肥胖的关系仍存在争议,其确切作用仍需进一步探讨。

脂肪组织可分为白色脂肪与棕色脂肪组织,后者与能量消耗有关。2008年,Tseng等^[3]首次报道了BMP7对脂肪细胞分化的调控作用研究发现BMP7可以促进棕色脂肪前体细胞的分化,并可使脂肪前体细胞中棕色脂肪标志蛋白解偶联蛋白-1(uncoupling protein-1, UCP-1)表达增加。在小鼠体内用病毒介导BMP7过表达可导致棕色脂肪组织明显增多,能量消耗增加,进而使体质量降低。同时于胚胎期敲除BMP7,发现棕色脂肪明显减少,UCP-1表达下降。随后Townsend等^[25]研究也发现,饮食诱导的肥胖小鼠经BMP7处理后能量消耗增

加、食物摄取减少,最终使体质量减少,改善代谢综合征。p70S6K蛋白为哺乳动物西罗莫司(雷帕霉素, sirolimus, Rapamycin)靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR)信号通路的一个下游效应分子。研究发现BMP7可使p70S6K蛋白磷酸化形式增加从而激活p70S6K,并且在神经元细胞中BMP7激活p70S6K蛋白早于激活下游Smads,这提示在中枢神经系统中BMP7主要通过mTOR-p70S6K蛋白通路调节能量平衡。因此,BMP7可以从增加能量消耗及减少摄食量两方面改善肥胖。

4 小结

目前,糖尿病的临床治疗药物有限,且副作用大,故研究糖尿病发生发展机制、以期发现新的药物靶点,具有重要的科学意义和潜在应用价值。因此,我们可进一步研究BMPs与糖尿病发生发展之间的联系,寻找新的治疗靶点,开发某些并发症的早期诊断试剂盒,以减轻社会、家庭经济负担。

【参考文献】

- [1] Tan CK, Chong HC, Tan EH, *et al.* Getting 'Smad' about obesity and diabetes[J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 2(3): e29.
- [2] Tang SS, Jia WP. Progression made in research into the relationship between bone morphogenetic protein and glycolipid metabolism[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2013, 29(9): 817-819. [唐珊珊, 贾伟平. 骨形态发生蛋白与糖脂代谢关系的研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9): 817-819.]
- [3] Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, *et al.* New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure[J]. *Nature*, 2008, 454(7207): 1000-1004.
- [4] Bragdon B, Moseychuk O, Saldanha S, *et al.* Bone morphogenetic proteins: a critical review[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(4): 609-620.
- [5] Boon MR, van der Horst G, van der Pluijm G, *et al.* Bone morphogenetic protein 7: a broad-spectrum growth factor with multiple target therapeutic potency[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(4): 221-229.
- [6] Kim M, Choe S. BMPs and their clinical potentials[J]. *BMB Rep*, 2011, 44(10): 619-634.
- [7] Tobin JF, Celeste AJ. Bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors as drug targets in cardiovascular and metabolic disease[J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(9-10): 405-411.
- [8] Mackenzie RW, Elliott BT. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the

- treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 55–64.
- [9] Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, *et al.* PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2012, 14: e1.
- [10] Zhao AJ, Huang SM, Ou ST, *et al.* Detection of bone morphogenetic protein-2 and matrix gla protein gene expression in kidney of diabetic nephropathy rats with real-time PCR[J]. *J Guiyang Med Coll*, 2011, 36: 460–464. [赵安菊, 黄颂敏, 欧三桃, 等. 实时荧光定量 PCR 法检测糖尿病肾病大鼠肾脏中BMP-2与MGP[J]. *贵阳医学院学报*, 2011, 36(5): 460–464.]
- [11] Motazed R, Colville-Nash P, Kwan JT, *et al.* BMP-7 and proximal tubule epithelial cells: activation of multiple signaling pathways reveals a novel anti-fibrotic mechanism[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(10): 2440–2446.
- [12] Tangen SE, Tsinajinnie D, Nuñez M, *et al.* Whole blood gene expression profiles in insulin resistant Latinos with the metabolic syndrome[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84002.
- [13] Xiao Y, Fang KY, Shi MJ, *et al.* High glucose induces down-regulation of BMP-7 expression in renal tubular epithelial cells through p38MAPK pathway[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2010, 26(9): 1759–1763. [肖 瑛, 方开云, 石明隽, 等. p38MAPK介导高糖下调肾小管上皮细胞表达BMP-7[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(9): 1759–1763.]
- [14] Wang SB, Tian LH, Sun J, *et al.* Effect of astragalus injection on expression of BMP-7 and CTGF in renal tissues of rats with diabetes mellitus[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2011, 20(4): 410–414. [王收宝, 田林红, 孙 洁, 等. 黄芪注射液对糖尿病大鼠肾脏BMP-7和CTGF 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(4): 410–414.]
- [15] Turk T, Leeuwis JW, Gray J, *et al.* BMP signaling and podocyte markers are decreased in human diabetic nephropathy in association with CTGF overexpression[J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57(7): 623–631.
- [16] Xiao Y, Shi MJ, Gui HZ, *et al.* Effect of enalapril on expression of bone morphogenetic protein-7(BMP-7) in renal tubules of diabetic rat[J]. *Chin J Public Health*, 2009, 25(9): 1129–1131. [肖 瑛, 石明隽, 桂华珍, 等. 依那普利对糖尿病大鼠肾小管BMP-7表达影响[J]. *中国公共卫生*, 2009, 25(9): 1129–1131.]
- [17] Yeh CH, Chang CK, Cheng KC, *et al.* Role of bone morphogenetic proteins-7 (BMP-7) in the renal improvement effect of DangGui (*Angelica sinensis*) in type-1 diabetic rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 796723.
- [18] Hussein KA, Choksi K, Akeel S, *et al.* Bone morphogenetic protein 2: a potential new player in the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 125: 79–88.
- [19] Westerweel PE, van Velthoven CT J, Nguyen TQ, *et al.* Modulation of TGF- β /BMP-6 expression and increased levels of circulating smooth muscle progenitor cells in a type I diabetes mouse model[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 55.
- [20] Tian XY, Yung LH, Wong WT, *et al.* Bone morphogenic protein-4 induces endothelial cell apoptosis through oxidative stress-dependent p38MAPK and JNK pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(1): 237–244.
- [21] Freedman BI, Bowden DW, Ziegler JT, *et al.* Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study[J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(10): 1719–1727.
- [22] Kim MK, Jang EH, Hong OK, *et al.* Changes in serum levels of bone morphogenic protein 4 and inflammatory cytokines after bariatric surgery in severely obese Korean patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 681205.
- [23] Bowers RR, Lane MD. A role for bone morphogenetic protein-4 in adipocyte development[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(4): 385–389.
- [24] Qian SW, Tang Y, Li X, *et al.* BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9): E798–E807.
- [25] 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.

(编辑: 刘子琪)