

# 骨膜蛋白与心血管疾病的研究进展

刘玉婷<sup>1</sup> 贾锋鹏<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

**【摘要】** 骨膜蛋白属于细胞外基质蛋白, 在多种组织中都有表达, 通过多种细胞因子和信号通路参与机体生理和病理功能的调节。骨膜蛋白对心血管系统有多效性, 不仅与心脏发育和结构异常相关, 还参与心肌纤维化、心肌梗死后心肌修复和心室重塑的调控。对其作用机制的深入研究, 有助于骨膜蛋白成为心血管疾病新的诊断标志物或治疗靶点。

**【关键词】** 骨膜蛋白; 心脏结构; 心肌纤维化; 心肌梗死

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.006

## Roles of Periostin in Cardiovascular Disease

LIU Yuting<sup>1</sup>, JIA Fengpeng<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】** Periostin, as an extracellular matrix protein, is expressed in a variety of tissues. It participates in the regulation of physiological and pathological functions through different cytokines and signal pathways. Periostin has been certified with multiple effects on the cardiovascular system. It is not only related to cardiac development and structural abnormalities, but also involved in the regulation of myocardial fibrosis, myocardial repair and ventricular remodeling after myocardial infarction. Periostin will be the new potential diagnostic markers or therapeutic targets of cardiovascular diseases with deeply understanding its mechanisms.

**【Key words】** Periostin; Cardiac structure; Myocardial fibrosis; Myocardial infarction

骨膜蛋白(periestin, POSTN)作为一种由成骨细胞或成纤维细胞分泌的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白, 在多种组织中都有表达, 与组织炎性增生、修复、肿瘤、肺部疾病、肾脏疾病、血管病变、心肌损伤和心肌纤维化等病理过程密切相关。近年来许多研究表明, POSTN 与心脏发育、心力衰竭、心肌损伤修复和纤维化等之间存在密切关系, 有望成为心血管疾病治疗的新靶点。现对 POSTN 与心血管疾病的相关研究做一综述。

### 1 POSTN 的结构和功能

#### 1.1 POSTN 的结构和分子功能

POSTN 最早是从小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 cDNA 文库中克隆的一种骨黏附分子<sup>[1]</sup>, 其包含 N-末端信号序列(SS)、EMI 域、4 个 Fasciclin (FAS1) 域和 C-末端<sup>[1-2]</sup>。SS 决定其为分泌性蛋白, EMI 域与蛋白质相互作用或蛋白质多聚体化有关, FAS1 与细胞黏附相关。此外, 除了整合素, POSTN 的 C-末端区域可结合多种其他 ECM 蛋白, 如肝素、纤连蛋白、I 型和 V

型胶原、腱生蛋白-C 和酸性黏多糖等, 来调节细胞与基质间的组成和相互作用<sup>[3]</sup>。

#### 1.2 POSTN 的调节和生理功能

通过免疫组化等分析发现, 正常生理状态下 POSTN 表达于结缔组织的胶原密集区, 包括牙周韧带、骨膜、心脏瓣膜和肺泡壁等, 在梗死心肌、组织纤维化、伤口愈合过程和癌症相关基质等病理状态也均有表达<sup>[3-4]</sup>。目前已确定诱导 POSTN 表达的细胞因子包括: 白介素(interleukin, IL)-4、IL-13、转化生长因子- $\beta_1$ (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )、成纤维细胞生长因子 1、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、骨成型蛋白 2 和血小板衍生因子等。同时 POSTN 还能与  $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha 6 \beta 4$  和  $\alpha M \beta 2$  等整合素受体结合, 调节多种下游信号的表达, 如局部黏着斑激酶、磷脂酰肌醇激酶、蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶、核因子  $\kappa B$ 、信号传导及转录激活因子 3 等<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明, POSTN 可通过多种细胞因子和通路参与心脏生理和病理功能的调节。

## 2 POSTN 在心血管疾病中的表达和作用

### 2.1 POSTN 与心脏发育和结构异常

Kruzynska-Frejtag 等<sup>[5]</sup>采用原位杂交和逆转录聚合酶链反应检测法,首次证明发育中的小鼠胚胎和胎儿心内膜垫中表达 POSTN mRNA。心内膜垫是心脏瓣膜的前体,将原始心管分为四腔心脏,随着其增殖、分化、融合和重塑,POSTN mRNA 持续强烈表达,从而形成主动脉瓣和肺动脉瓣等心脏瓣膜。POSTN 除在心内膜垫和瓣膜小叶中表达外,还在发育成熟的纤维骨架中表达。POSTN mRNA 和 POSTN 是否在心肌细胞系中表达目前还不明确。Snider 等<sup>[6-7]</sup>证明 POSTN 基因敲除小鼠容易出现组织基质无分层、转化生长因子信号降低和蛋白聚糖聚集体表达错误,导致心脏瓣叶发育不连续、分层缺陷和腱索分支异常。Norris 等<sup>[7]</sup>利用原子力显微镜比较了新鲜分离的野生型和 POSTN 基因缺陷小鼠三尖瓣叶及腱索的表面结构和机械性能,结果表明,与 POSTN 基因缺陷小鼠相比,在野生型小鼠腱索和瓣膜小叶内观察到有组织的胶原束,悬臂力压痕实验进一步表明,野生型小鼠组织的拉伸性能较高。由此表明,POSTN 不仅调节胶原合成和瓣膜分化,而且对促进和维持成熟心脏瓣膜的组织特性也至关重要。POSTN 基因功能的丧失并不影响内皮-间充质转换,但引起内皮-间充质转换后瓣膜形成异常,导致先天性心脏瓣膜结构缺陷<sup>[8]</sup>,如 Ebstein 畸形、二尖瓣狭窄、唐氏综合征、Ehlers-Danlos 综合征和多瓣膜疾病等。部分瓣膜形成缺陷(严重二尖瓣反流除外)患者可能在出生时表现不明显,但随着时间的推移引起形态或功能的改变,导致瓣膜脱垂、异位纤维化和黏液瘤等畸形异常。

除了影响瓣膜先天性发育异常外,POSTN 还促进瓣膜退行性疾病的进展。Lorts 等<sup>[9-10]</sup>研究表明 POSTN 在狭窄性和风湿性瓣膜病患者的血管和瓣膜中的表达显著增加。POSTN 过度表达使基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 分泌增加,导致瓣膜组织重构和钙化<sup>[11]</sup>。Hakuno 等<sup>[11]</sup>研究发现,高脂饮食下野生型小鼠主动脉瓣明显重构,而 POSTN 基因缺陷小鼠 MMP 表达减少,纤维化程度降低,主动脉瓣退化明显缓解。临床研究<sup>[12]</sup>也发现,接受瓣膜置换手术的患者,其主动脉瓣、二尖瓣和左心室组织中 POSTN 表达均增加。

总之,无论先天性或后天性心脏瓣膜病,其瓣膜组织中 POSTN 表达均上调。随着人口老龄化,退行性心脏瓣膜病的发病率也明显增加,POSTN 导致心脏瓣膜退行性病变加速的明确机制还需深入研究。

### 2.2 POSTN 与心肌纤维化

心肌纤维化是一种复杂的病理过程,包括促纤维化因子介导胶原合成与降解失衡,ECM 上调及氧化应激增加。POSTN 是一种参与纤维化的 ECM 蛋白,通过调节 ECM 内稳态促进纤维化进展。Ang II 不仅促进 ECM 沉积,也是调节病理性 POSTN 表达的介质。Li 等<sup>[13]</sup>采用 Ang II 输注建立大鼠高血压模型,观察到心肌间质中的 POSTN 表达增加与心室纤维化密切相关。在离体心脏成纤维细胞中也观察到类似效应,应用 Ang II 受体阻滞剂如氯沙坦或缬沙坦后,心肌中的 POSTN 表达明显降低,心室纤维化程度随之减轻<sup>[13-14]</sup>。在建立的高盐诱导的高血压成年大鼠中分离出成纤维细胞行体外培养,经 Ang II 和 N-乙酰半胱氨酸处理,结果表明,与正常大鼠心脏相比,高血压大鼠心脏的 POSTN 表达和氧化应激增加,心室肌纤维化程度加重<sup>[15]</sup>。

POSTN 不仅与心室肌纤维化相关,与心房纤维化也有密切关系。Yuan 等<sup>[16]</sup>检测 70 例右心耳活检组织中心房纤维化程度以及 TGF- $\beta$ 、POSTN 和胶原的表达,发现 POSTN 的表达与心房纤维化程度有很强的正相关,他们在兔心房颤动模型中发现心房中 POSTN 的表达可通过 miR-30a 调节。miR-30a 是一种与心脏和肺纤维化相关的 miRNA。miR-30a 的过度表达导致 POSTN 和心房纤维化的减少,反之抑制 miR-30a 可促进心房组织中 POSTN 的表达,其潜在的信号轴还未完全理解,但此发现进一步表明 POSTN 在心脏纤维化的发病机制中起重要作用。心房颤动的发病机制尚不完全明确,但慢性持续性或持久性心房颤动与心房纤维化密切相关。POSTN 在心房纤维化发生和发展中起重要作用,提示 POSTN 可能是心房颤动防治新的干预靶点。

目前观察到 POSTN 与心肌纤维化相关,后者涉及到多种信号通路的调节,如 TGF 信号通路等。POSTN 与这些信号通路的相互关系研究,将加深对心肌纤维化机制和干预的认识。

### 2.3 POSTN 与心肌梗死后心肌修复和心室重塑

心肌梗死是冠状动脉急性、持续性缺血缺氧引起心肌细胞凋亡和坏死的过程<sup>[17]</sup>。心肌坏死后巨噬细胞和淋巴细胞浸润,对损伤作出反应,随后心脏成纤维细胞被 TGF- $\beta_1$  和机械应激激活,导致 ECM 蛋白沉积和纤维化瘢痕形成。瘢痕与纤维化的心肌组织缺乏收缩性,引起心肌细胞电活动异常,最终导致心功能恶化,可诱发心律失常。心肌梗死后的替代性纤维化被认为是预防心脏破裂的关键,而持续的间质纤维化和心脏重构导致进行性心肌细胞肥大、心室扩大和

心室壁变薄。两者的动态平衡对维持心脏功能、减少心脏破裂等并发症发生起关键作用。多项研究表明,心肌梗死后人、小鼠和大鼠心肌梗死区 POSTN 升高。Ling 等<sup>[18]</sup>对 50 例 ST 段抬高型心肌梗死患者临床干预后随访发现,6 个月血清 POSTN 水平与左室功能和左前降支再狭窄呈负相关。Sözmen 等<sup>[19]</sup>应用异丙肾上腺素构建大鼠心肌梗死模型和外源性 POSTN 干预治疗。结果发现外源性 POSTN 治疗可诱导心肌细胞进入细胞周期,刺激有丝分裂活性,调节细胞生长和增殖,并能参与血管生成及诱导胶原降解和组织重构,从而促进心肌修复和改善心功能<sup>[20-21]</sup>。另有研究表明,在大鼠异丙肾上腺素诱导的心脏损伤后恢复期第 7 天和第 28 天,POSTN 能使肌钙蛋白和肌酸激酶水平降至正常,这可能是由于 POSTN 对心肌梗死后心肌的保护作用,减少肌钙蛋白从心肌溢出<sup>[22]</sup>。

一般认为成年哺乳动物的心脏无再生能力,但众多证据表明,在蝶螈、斑马鱼和新生小鼠中,可通过心肌细胞增殖诱导心脏再生<sup>[23]</sup>,其中骨膜蛋白可能起着关键作用。研究<sup>[24]</sup>发现 POSTN 通过 PI3K/GSK3b/cyclin D1 信号通路介导心肌细胞再生和血管生成。O'Meara 等<sup>[25]</sup>证明 IL-13 诱导新生小鼠中心肌细胞进入细胞周期,而 POSTN 是 IL-13 信号通路的关键介质之一。White 等<sup>[26]</sup>最近的一项研究表明,新生哺乳动物心脏的再生能力需交感神经支配,POSTN 与交感神经支配之间的关系目前还不明确。

Oka 等在心梗死后心肌重构的小鼠模型中发现 POSTN 基因敲除小鼠容易发生心室破裂,而过度表达 POSTN 的小鼠未发生心脏破裂。但随着增龄变化,这些小鼠出现了自发性心肌纤维化和肥大。进一步予以主动脉缩窄诱导压力负荷增加实验,POSTN 基因缺乏小鼠发生心脏间质纤维化或重构程度较轻。POSTN 基因不同亚型在心梗死后心肌纤维化中调节作用也不同。在大鼠心肌梗死模型中发现,POSTN-1 的过度表达导致心室扩张和间质胶原沉积<sup>[27-28]</sup>,而 POSTN-1 敲除小鼠心肌纤维化明显减少<sup>[29]</sup>。POSTN-2(缺少外显子 17)和 POSTN-4(缺少外显子 17 和 21)通过血管生成促进心脏重构,降低急性心肌梗死后心脏破裂风险<sup>[30]</sup>。Taniyama 等<sup>[31]</sup>研究表明,通过特异性抑制 POSTN 外显子 17 可显著降低心肌梗死面积,改善心脏功能,而不增加心脏破裂风险。

综上所述,POSTN 参与心肌梗死后心肌修复和心室重塑,不同亚型对这一过程的精细动态调节,对于保护心脏功能、减少心脏破裂有着重要意义。越来越多的证据表明 POSTN 在心梗死后心肌修复和心室重塑中的重要性,对改善心肌梗死后心脏功能至关重

要,将其作为心肌梗死后靶向治疗干预点非常有意义。

### 3 小结与展望

POSTN 自发现至今不过二十多年,已有大量证据表明其与牙周韧带、肺、心脏、骨膜、肾脏、肿瘤及组织修复等密切相关,在心血管领域的研究也得到越来越多的关注,可通过多种通路和细胞因子介导并参与心脏的发育、损伤修复、纤维化改变、动脉退化和血管生成等病理生理过程。进一步深入研究其作用机制,探讨与其他主要信号通路之间的关系,有助于 POSTN 成为心血管疾病和心脏保护新的诊断标志物或新的治疗靶点。

### 参考文献

- [1] Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, et al. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I [J]. *Biochem J*, 1993, 294(Pt 1): 271-278.
- [2] Kudo A. Introductory review: periostin-gene and protein structure [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(23): 4259-4268.
- [3] Kii I, Ito H. Periostin and its interacting proteins in the construction of extracellular architectures [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(23): 4269-4277.
- [4] Landry NM, Cohen S, Dixon IMC. Periostin in cardiovascular disease and development: a tale of two distinct roles [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, 113(1): 1.
- [5] Kruzynska-Frejtag A, Machnicki M, Rogers R, et al. Periostin (an osteoblast-specific factor) is expressed within the embryonic mouse heart during valve formation [J]. *Mech Dev*, 2001, 103(1-2): 183-188.
- [6] Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, et al. Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart [J]. *Circ Res*, 2008, 102(7): 752-760.
- [7] Norris RA, Moreno-Rodriguez RA, Sugi Y, et al. Periostin regulates atrioventricular valve maturation [J]. *Dev Biol*, 2008, 316(2): 200-213.
- [8] Hinton RB Jr, Lincoln J, Deutsch GH, et al. Extracellular matrix remodeling and organization in developing and diseased aortic valves [J]. *Circ Res*, 2006, 98(11): 1431-1438.
- [9] Lorts A, Schwanekamp JA, Elrod JW, et al. Genetic manipulation of periostin expression in the heart does not affect myocyte content, cell cycle activity, or cardiac repair [J]. *Circ Res*, 2009, 104(1): e1-e7.
- [10] Martin-Rojas T, Mourino-Alvarez L, Alonso-Organ S, et al. iTRAQ proteomic analysis of extracellular matrix remodeling in aortic valve disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17290.
- [11] Hakuno D, Kimura N, Yoshioka M, et al. Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2292-2306.
- [12] Petrov G, Dworatzek E, Schulze TM, et al. Maladaptive remodeling is associated with impaired survival in women but not in men after aortic valve replacement [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(11): 1073-1080.
- [13] Li L, Fan D, Wang C, et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF-beta1 pathways in cardiac fibroblasts [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1): 80-89.
- [14] 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.
- [15] Wu H, Chen L, Xie J, et al. Periostin expression induced by oxidative stress contributes to myocardial fibrosis in a rat model of high salt-induced hyperten-

- sion[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):776-782.
- [16] Yuan CT, Li XX, Cheng QJ, et al. MiR-30a regulates the atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis by targeting snail 1[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(12):15527-15536.
- [17] 张博方, 陈静, 胡琦, 等. LncRNAH19 在心血管疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):378-381.
- [18] Ling L, Cheng Y, Ding L, et al. Association of serum periostin with cardiac function and short-term prognosis in acute myocardial infarction patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88755.
- [19] Sözen M, Devrim AK, Kabak YB, et al. The effects of periostin in a rat model of isoproterenol: mediated cardiotoxicity[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(2):142-160.
- [20] Jianqiang P, Ping Z, Xinmin F, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha ameliorate myocardial ischemia in rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4):691-695.
- [21] Duan HF, Wang H, Yi J, et al. Adenoviral gene transfer of sphingosine kinase 1 protects heart against ischemia/reperfusion-induced injury and attenuates its postischemic failure[J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18(11):1119-1128.
- [22] Devrim AK, Sozmen M, Devrim T, et al. Periostin normalizes levels of cardiac markers in rats with experimental isoproterenol cardiotoxicity[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(11):705-709.
- [23] Leone M, Magadum A, Engel FB. Cardiomyocyte proliferation in cardiac development and regeneration: a guide to methodologies and interpretations[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(8):H1237-H1250.
- [24] Chen Z, Xie J, Hao H, et al. Ablation of periostin inhibits post-infarction myocardial regeneration in neonatal mice mediated by the phosphatidylinositol 3 kinase/glycogen synthase kinase 3 $\beta$ /cyclin D1 signalling pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6):620-632.
- [25] O'Meara CC, Wamstad JA, Gladstone RA, et al. Transcriptional reversion of cardiac myocyte fate during mammalian cardiac regeneration[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5):804-815.
- [26] White IA, Gordon J, Balkan W, et al. Sympathetic reinnervation is required for mammalian cardiac regeneration[J]. *Circ Res*, 2015, 117(12):990-994.
- [27] Katsuragi N, Morishita R, Nakamura N, et al. Periostin as a novel factor responsible for ventricular dilation[J]. *Circulation*, 2004, 110(13):1806-1813.
- [28] Iekushi K, Taniyama Y, Azuma J, et al. Novel mechanisms of valsartan on the treatment of acute myocardial infarction through inhibition of the antiadhesion molecule periostin[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6):1409-1414.
- [29] Oka T, Xu J, Kaiser RA, et al. Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling[J]. *Circ Res*, 2007, 101(3):313-321.
- [30] Kühn B, del Monte F, Hajjar RJ, et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair[J]. *Nat Med*, 2007, 13(8):962-969.
- [31] Taniyama Y, Katsuragi N, Sanada F, et al. Selective blockade of periostin exon 17 preserves cardiac performance in acute myocardial infarction[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):356-361.

收稿日期:2019-07-13

## 放射治疗致心血管疾病的研究进展

王爱荣 江高峰

(武汉科技大学附属天佑医院转化医学中心 肿瘤免疫治疗研究所, 湖北 武汉 430064)

**【摘要】**近年来,随着恶性肿瘤综合治疗技术的不断进步,恶性肿瘤患者的生存期不断延长,放射治疗导致的远期不良心血管事件正逐渐成为影响恶性肿瘤患者预后和生存质量的重要因素。现综述放射治疗致心血管疾病的研究进展。

**【关键词】**放射治疗;肿瘤;心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.007

## Radiation-induced Cardiovascular Disease

WANG Airong, JIANG Gaofeng

(Center for Translational Medicine, Institute for Cancer Immunotherapy, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, Hubei, China)

**【Abstract】**In recent years, with the continuous advancement of comprehensive treatment techniques for malignant tumors, patients with

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81773264);武汉市中青年医学骨干人才培养工程

通讯作者:江高峰, E-mail:jianggaofeng@wust.edu.cn