

骨桥蛋白在心力衰竭中的作用

胡文钰¹, 汤安英¹, 庞军², 李玲²

(1. 贵州医科大学临床医学院临床医学专业, 贵州省贵阳市 550000; 2. 贵州省人民医院心内科, 贵州省贵阳市 550002)

[关键词] 骨桥蛋白; 心力衰竭; 心室重塑

[摘要] 近期相关研究提示, 骨桥蛋白与心功能不全严重程度相关, 其机制与介导细胞外基质表达、肾素-血管紧张素-醛固酮系统调控相关, 有望作为心力衰竭患者临床评估的新的生物化学指标。本文就骨桥蛋白的结构、功能及其与心力衰竭相关的机制和意义进行综述。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

The role of osteopontin in heart failure

HU Wenyu¹, TANG Anying¹, PANG Jun², LI Ling²

(1. Clinical Medicine Major, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550000, China;

2. Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[KEY WORDS] osteopontin; heart failure; ventricular remodeling

[ABSTRACT] Recent related studies suggest that osteopontin is related to the severity of cardiac insufficiency, and its mechanism is related to mediating the expression of extracellular matrix and the regulation of the renin angiotensin aldosterone system, which is expected to be a new biochemical indicator for clinical evaluation of patients with heart failure. This article reviews the structure and function of osteopontin and its mechanism and significance related to heart failure.

心力衰竭为各种心脏疾病的终末期表现。早诊断、早干预对于心力衰竭患者治疗及改善预后具有非常重要的意义。骨桥蛋白(osteopontin, OPN)于1986年被发现,既往在肿瘤、炎症等研究较为多见,而近期相关研究提示,OPN与心功能不全严重程度相关,其机制与介导细胞外基质表达、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)调控相关,当前成为研究的前沿方向^[1-3],为心力衰竭患者的临床评估提供了新的生物化学指标,以更好的诊断心力衰竭患者及提供有效的预后信息。本研究就OPN的结构功能及其与心力衰竭相关的机制和意义进行综述。

1 骨桥蛋白结构与功能

1.1 骨桥蛋白结构

骨桥蛋白(别称骨涎蛋白、分泌性磷蛋白等)是

一种糖基化磷酸蛋白,为细胞外基质分子,广泛分布于人体上皮、骨、心脏、牙齿等多个器官组织。OPN为小整合素联结糖蛋白,经细胞释放后,通过与靶细胞表面整合素结合,以进一步启动胞内信号传导^[4-5]。不同OPN由同一mRNA产生^[6],分为细胞内型和外分泌型,介导不同生物学效应。OPN来源:由T细胞(活化状态)、成骨细胞及巨噬细胞等细胞生成及分泌。OPN作为固定的细胞外基质分子存在或作为可溶性细胞因子,以精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列(RGD序列)介导连接。RGD与多种整合素相互作用,包括主要表达于心肌组织中的 $\beta 1$ 整合素。OPN作为跨膜受体的代表,通过可溶性OPN形式在心肌细胞和细胞外基质间进行信号传导。

1.2 骨桥蛋白功能

OPN在细胞内可发挥通信作用、免疫调节作

[收稿日期] 2019-10-14

[修回日期] 2020-01-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760071)

[作者简介] 胡文钰,研究方向为心血管疾病机制,E-mail为85285505@qq.com。通信作者庞军,主治医师,研究方向为心血管疾病基础及临床诊疗,E-mail为Feixudiandian@163.com。通信作者李玲,主任医师,研究方向为心脏疾病的治疗与机制,E-mail为liling977@163.com。

用、组织重建及促进肿瘤发展及侵蚀等。通信作用是通过与整合素受体结合作用,以进一步启动细胞内信号传导,诱导蛋白质磷酸化改变而实现的^[7]。OPN 促进巨噬细胞趋化、T 细胞活化,通过介导炎症反应中黏附调节功能发挥促进炎症反应和抗炎症反应两重作用^[8-9]。免疫调节中,OPN 可通过对细胞因子调控,干预免疫细胞聚集和细胞存活,促进 Th1 细胞因子表达,从而影响免疫反应^[10],通过抑制细胞凋亡等方式,帮助肿瘤细胞“躲避”免疫系统的识别和进一步破坏,促进肿瘤细胞的转移^[11-12]。

2 骨桥蛋白影响心力衰竭的机制

骨桥蛋白影响心力衰竭的机制见图 1。

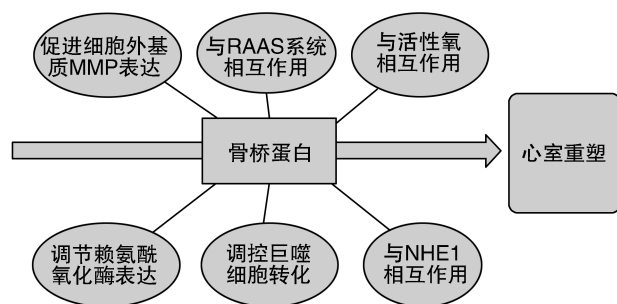


图 1. 骨桥蛋白影响心力衰竭的机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of effects of osteopontin on heart failure

2.1 与细胞外基质相互作用促进心室重塑

在心力衰竭时,心肌细胞处于缺氧环境下,心脏成纤维细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞表达 OPN,与细胞外基质相互作用,促进心室重塑进展。OPN 可促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 表达,增加心肌成纤维细胞胶原合成,促进心室重塑。通过与整合素受体结合,OPN 促进丝裂原活化蛋白激酶和应激活化蛋白激酶通道的磷酸化,从而进一步调节 MMP 活性^[13-14],以促进心力衰竭重塑。

2.2 与 RAAS 系统协同作用促进心室重塑

心力衰竭时 RAAS 系统激活^[15-16],RAAS 激活可促进血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 及醛固酮水平升高,促使心肌细胞肥大变形,受 Ang II、醛固酮刺激,基质中的 OPN 合成增加,促进心室重塑及纤维化进展。RAAS 系统可上调 OPN 表达,调节凋亡过程及心肌细胞重塑,促进心脏重塑进展;该过程可通过胞外信号调节激酶和丝裂原活化激酶

信号途径进行。

2.3 与活性氧、活性氮相互作用促进心室重塑

慢性心功能不全中,活性氧 (reactive oxygen species, ROS)/活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 表达增加,促进氧化应激反应状态发生,该过程中 OPN 表达增加,抗氧化酶含量减少,促进不成熟心肌细胞通过半胱天冬酶和/或激酶级联激活过程而发生凋亡,进一步介导心室重塑发生及心力衰竭进展^[17]。

2.4 调节赖氨酰氧化酶表达

心力衰竭患者心肌 OPN 表达与赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 表达相关。OPN 可调节 LOX 表达活性,参与非溶解性胶原蛋白的合成,促进左心室机械顺应性功能减低,心室壁僵硬增加,之后逐渐发展成为心力衰竭^[18]。

2.5 调控巨噬细胞转化

OPN 通过调节 MMP-2、MMP-9,促进心力衰竭时缺氧状态下的心肌细胞代偿性增生肥大,以适应缺氧环境。同时 OPN 可通过抑制细胞外基质中 MMP-2、MMP-9 的表达,促进心脏胶原蛋白的合成,刺激成纤维细胞及内皮细胞发生增殖,从而促进心力衰竭发展进程^[19]。

2.6 与 Na⁺/H⁺ 离子通道相互作用

Abdulrahman 等^[20] 研究报道,Na⁺/H⁺ 离子通道 1 (Na⁺/H⁺ exchanger 1, NHE1) 是一种多功能蛋白质,且为心肌细胞内酸碱度的关键调节剂,其可上调 OPN 表达;实验应用了敲除 OPN 基因及表达 NHE1 基因的小鼠,通过超声心动图进行心脏表型评估;研究提示,该类小鼠仍然出现心室重塑、左心室扩大及射血分数减少,同时出现心脏细胞肥大;除了 OPN 外, NHE1 也可以介导心室重塑,其与 OPN 在心室重塑过程中共同发挥分子生物学效应。

3 骨桥蛋白与心力衰竭相关临床研究情况

相关研究报道^[21] 显示,由缺血性心肌病导致的舒张性心功能不全患者中,OPN 水平升高。高血压心脏病心力衰竭患者心肌 OPN 也可升高,OPN 升高可通过上调 LOX 表达进一步抑制胶原降解过程,促进心力衰竭进程。右心功能不全导致肺动脉高压患者的血浆 OPN 水平升高,提示不同心力衰竭病因患者的 OPN 均可出现升高。

相比于轻度心功能不全的患者,中至重度心功能不全患者血浆 OPN 浓度显著升高,心功能 IV 级患

者血浆 OPN 浓度是心功能 II 级患者的 1.3 倍^[21]。另有研究报道^[22]显示,OPN 在全心力衰竭患者血浆中表达水平与心血管疾病不良事件预后相关,即 OPN 越高,患者预后越差^[23-24]。OPN 可预测室性心动过速、心室颤动等恶性心律失常的发生。Francia 等^[25]报道,在心力衰竭植入心脏除颤器的 75 名患者中,对血浆 OPN 表达情况进行记录,分析其与室性心动过速、心室颤动发生情况的关联性,结果提示:发生室性心动过速、心室颤动的心力衰竭患者血浆 OPN 水平比未发生室性心动过速、心室颤动心力衰竭患者升高 $[(97.4 \pm 51.7) \mu\text{g/L}$ 比 $(65.9 \pm 31.3) \mu\text{g/L}, P < 0.05]$,在多变量预测中,OPN 可预测持续室性心动过速、心室颤动事件(HR 32.4, $P < 0.05$);在多变量分析中,当纠正了可能引起偏倚的相关因素后,结果提示 OPN 可作为室性心动过速、心室颤动事件预测的因素(HR 41.4, 95% CI 3.8 ~ 441.9, $P = 0.002$)。Podzimekova 等^[26]研究提示,扩张型心肌病患者血浆 OPN 越高,心功能越差。

Lutz 等^[27]研究了接受经导管主动脉瓣植入术后的 217 名德国主动脉狭窄患者,用健康人作为对照,结果显示严重主动脉狭窄患者术前 OPN 中位数水平 $(675 \mu\text{g/L}; \text{IQR } 488.5 \sim 990.5 \mu\text{g/L})$ 显著高于健康对照组 $(386 \mu\text{g/L}; \text{IQR } 324.5 \sim 458.0 \mu\text{g/L})$ ($P < 0.001$),OPN 越高的患者 6 min 步行试验成绩越差,恶性心律失常事件发生率增加,随访期死亡风险增高(HR 2.2, 95% CI 1.3 ~ 3.5),提示 OPN 与患者心功能不全临床症状及预后均相关,为心功能不全很好的预测指标;多因素 Cox 回归分析表明,OPN 相对于 N 端脑钠肽原能更好预测心血管不良事件。

4 展 望

OPN 是心室重塑过程中的重要糖蛋白,它通过影响炎症反应,调节细胞外基质表达及 RAAS 系统,可进一步影响心室重塑^[28-29]。近年来由于 OPN 在心力衰竭领域诊断及预后评估的潜在价值,受到越来越多的关注,有望成为有前景的心力衰竭程度评估和预后评价的指标,在未来的临床应用中具有广阔前景。但如何应用于临床及采取药物干预,有待于进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 余星,郑坚突,蔡腾飞,等. 胰岛素样生长因子 1 在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019,

27(9): 819-922.

- [2] 王蕊,周桂桐,魏冰,等. 心室重构与骨桥蛋白[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(10): 1059-1061.
- [3] 曾爱辉,谭茗月. 骨桥蛋白与慢性心力衰竭的关系研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 183-185.
- [4] 周文杰. 骨桥蛋白对诊断左心室射血分数保留性心力衰竭的临床价值[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(6): 510-512.
- [5] 朱永芝,胡信群. 骨桥蛋白在心肌梗死后心力衰竭中研究进展[J]. 医学与哲学, 2014, 35(11B): 68-70.
- [6] Li J, Yousefi K, Ding W, et al. Osteopontin RNA aptamer can prevent and reverse pressure overload-induced heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(6): 633-643.
- [7] Mehta BB, Sharma S, Vasishta RK, et al. Blocking osteopontin-fibronectin interactions reduce extracellular fibronectin deposition and arthritic immunopathology[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55: 297-305.
- [8] Fan F, Zhou Q, Xu Z, et al. Osteopontin in the pathogenesis of aortic dissection by the enhancement of MMP expressions[J]. Int Heart J, 2019, 60(2): 429-435.
- [9] Pollard CM, Desimine VL, Wertz SL, et al. Deletion of osteopontin enhances β -adrenergic receptor-dependent anti-fibrotic signaling in cardiomyocytes[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1396.
- [10] Giraud E, Rouault E, Fiette L, et al. Osteopontin in the host response to *Leishmania amazonensis*[J]. BMC Microbiol, 2019, 19(1): 32.
- [11] Zhang Q, Wang C, Tang Y, et al. High glucose upregulates osteopontin expression by FoxO1 activation in macrophages[J]. J Endocrinol, 2019, 242(2): 51-64.
- [12] Kamal A, Darwish RK, Saad S, et al. Association of osteopontin gene polymorphisms with colorectal cancer[J]. Cancer Invest, 2017, 35(2): 71-77.
- [13] Li T, Ni L, Liu X, et al. High glucose induces the expression of osteopontin in blood vessels in vitro and in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(2): 201-207.
- [14] Nuñez-García M, Gomez-Santos B, Buqué X, et al. Osteopontin regulates the cross-talk between phosphatidylcholine and cholesterol metabolism in mouse liver[J]. J Lipid Res, 2017, 58(9): 1903-1915.
- [15] Nonn O, Güttler J, Forstner D, et al. Placental CX3CL1 is deregulated by angiotensin II and contributes to a pro-inflammatory trophoblast-monocyte interaction[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 641.
- [16] Xie Z, Pimental DR, Lohan S, et al. Regulation of angiotensin II-stimulated osteopontin expression in cardiac microvascular endothelial cells: role of p42/44 mitogen-activated protein kinase and reactive oxygen species[J]. J

- Cell Physiol, 2001, 188(1): 132-138.
- [17] Bhardwaj R, Bhardwaj A, Tandon C, et al. Implication of hyperoxaluria on osteopontin and ER stress mediated apoptosis in renal tissue of rats[J]. Exp Mol Pathol, 2017, 102(3): 384-390.
- [18] Schreckenber R, Horn AM, da Costa Rebelo RM, et al. Effects of 6-months' exercise on cardiac function, structure and metabolism in female hypertensive rats--The decisive role of lysyl oxidase and collagen III[J]. Front Physiol, 2017, 8: 556.
- [19] Krishnamurthy P, Peterson J, Subramanian V, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 322(1-2): 53-62.
- [20] Abdulrahman N, Jaspard-Vinassa B, Fliegel L, et al. Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1-induced osteopontin expression facilitates cardiac hypertrophy through p90 ribosomal S6 kinase [J]. Physiol Genomics, 2018, 50(5): 332-342.
- [21] Yim J, Cho H, Rabkin SW. Gene expression and gene associations during the development of heart failure with preserved ejection fraction in the Dahl salt sensitive model of hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(2): 155-166.
- [22] Rosenberg M, Meyer FJ, Gruenig E, et al. Osteopontin predicts adverse right ventricular remodelling and dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(9): 933-942.
- [23] López B, González A, Lindner D, et al. Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase? [J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(1): 111-120.
- [24] Ayoub C, Nozza A, Denault A, et al. Pulmonary production of osteopontin in humans: effects of left ventricular systolic dysfunction and cardiopulmonary bypass [J]. J Card Fail, 2013, 19(12): 816-820.
- [25] Francia P, Adduci C, Semprini L, et al. Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2014, 25(6): 609-616.
- [26] Podzinkova J, Palecek T, Kuchynka P, et al. Plasma osteopontin levels in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy[J]. Herz, 2019, 44(4): 347-353.
- [27] Lutz M, von Ingersleben N, Lambers M, et al. Osteopontin predicts clinical outcome in patients after treatment of severe aortic stenosis with transcatheter aortic valve implantation (TAVI)[J]. Open Heart, 2017, 4(2): e000633.
- [28] Coculescu BI, Manole G, Dincă GV, et al. Osteopontin--a biomarker of disease, but also of stage stratification of the functional myocardial contractile deficit by chronic ischaemic heart disease[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019, 34(1): 783-788.
- [29] Li J, Yousefi K, Ding W, et al. Osteopontin RNA aptamer can prevent and reverse pressure overload-induced heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(6): 633-643.
- (此文编辑 曾学清)