

骨桥蛋白在心血管疾病中的预测价值及作用研究

张 蕾 黄 烨 王 幸 刘剑刚

摘 要 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是细胞外基质中一种重要的功能性蛋白质,参与人体多种生理与病理过程,其表达增加也是血管性疾病预后的重要预测因子。本文从 OPN 在心室重构、动脉粥样硬化、高血压形成及心力衰竭等多个心血管疾病病理生理过程中的预测价值和作用机制进行综述,以期对心血管疾病治疗提供新的思路。

关键词 骨桥蛋白 细胞外基质 心血管疾病 预测价值

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.09.007

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是 20 世纪 80 年代发现的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中一种重要的功能性蛋白质,因其介导骨组织细胞与骨基质连接,参与骨基质矿化和重吸收过程而得名。功能性蛋白与结构性蛋白(如胶原蛋白)不同,因为它起不到主要的结构作用。然而作为细胞-基质相互作用的调节剂,功能性蛋白通常通过与细胞表面受体、生长因子、蛋白酶和结构基质蛋白结合,成为 ECM 环境的重要组成部分。事实上 OPN 作为 ECM 功能性蛋白,可以导致生理性和病理性的组织修复和重构。从结构上看,OPN 是一种带负电的由成骨细胞分泌产生的磷酸化糖蛋白,由 314 个氨基酸组成,相对分子质量为(41~75) kDa。OPN 已被证明是通过激活巨噬细胞、T 淋巴细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、心肌细胞和成纤维细胞来分泌的。它分布广泛并受多种细胞因子的调控,参与机体多种物质的结合过程,如参与肿瘤浸润转化、抑制结石形成、促进伤口愈合等多种病理生理过程。

在心肌水平上,OPN 以两种形式存在,一种是位于心肌间质基质中的稳定的细胞因子,另一种是可溶性细胞因子,具有由精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 3 种氨基酸组成的精甘天肽特殊结构,精甘天肽介导各种整合素之间的相互作用,包括与主要在心肌中表达的 1-整合素的相互作用。作为跨膜受体的代表,精甘天肽通过 OPN 的可溶形式提供 ECM 和心肌细胞之

间的通讯连接。

OPN 参与多种组织细胞的合成与分泌。在心血管系统中,OPN 通过与血管内皮和平滑肌细胞表面的受体相互作用而介导细胞黏附、增殖和迁移,进而参与血管内皮损伤所导致的心血管疾病的发生与发展过程。研究表明,OPN 表达增加也是主动脉瓣钙化疾病、缺血性血管病变以及外周动脉疾病患者预后的重要预测因子^[1]。本文就 OPN 在心血管疾病中的预测价值和作用机制进行综述。

一、OPN 在心室重构中的作用

OPN 主要来源于内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞,在诱导心肌纤维化方面起着关键作用^[2]。OPN 是重要的 ECM 成分蛋白,在梗死组织修复以及 ECM 与细胞间信息传递中发挥着重要作用。OPN 能够通过介导血管内皮细胞和 ECM 的相互作用,加速血管内皮细胞的增殖,促进新生血管床的形成。它可作为致纤维性细胞因子,促进成纤维细胞的迁移、黏附及增殖。它可与胶原、纤维连接蛋白及蛋白多糖相互作用形成稳定的复合物,促进 ECM 成分的合成及转化,从而促进组织纤维化^[3]。

正常心肌 OPN 的表达极低,但在纤维化的心肌中表达明显升高。OPN 不仅是 ECM 的非结构蛋白,还能通过黏附细胞表面受体、ECM 结构蛋白如胶原、弹性纤维、蛋白聚糖等以及可溶性细胞因子如生长因子和细胞因子等发挥促进心肌纤维化的作用。急性心肌梗死早期毛细血管和小动脉血管密度显著下降,而且梗死区小动脉去血管化速度显著加快;左心室腔扩大及梗死区心室壁明显变薄,提示 OPN 缺乏所致心肌血管再生能力的减弱是其恶化心室重构的主要机制之一^[4]。王春明等^[5]研究发现,OPN 和急性心肌梗死患者冠状动脉病变严重程度独立相关,可评估

基金项目:中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A02905);中国中医科学院西苑医院苗圃课题(2019XYMP-16)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院急诊科(张蕾、黄烨、王幸),心血管科(刘剑刚)

通信作者:王幸,电子邮箱:wangxing-01@163.com

冠状动脉病变严重程度。李爱霞等^[6]研究发现,OPN对冠心病介入治疗后支架内再狭窄具有预测价值。Duerr等^[7]研究报道,OPN基因缺失小鼠在缺血再灌注后3天就出现了非透壁性心肌梗死且左心室功能明显减退。Engebretsen等^[8]研究发现,OPN的表达在压力超负荷小鼠左心室心肌和转化生长因子- β 诱导的心脏成纤维细胞中均显著升高。

二、OPN在动脉硬化斑块形成中的作用

动脉粥样硬化的特点是持续的炎症血管壁对有害刺激的反应,如缺氧、内皮损伤和高血糖。OPN在动脉斑块形成过程中起着重要的调节作用,其诱导的氧化应激可能是加速动脉粥样硬化形成、促进活性不稳定斑块的形成的机制之一。高浓度OPN可见于人主动脉、颈动脉和冠状动脉粥样硬化斑块,主要表达于内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)。Qiao等^[9]研究证实,动脉粥样硬化斑块合成型平滑肌细胞中OPN的表达显著增加。Icer等^[10]研究表明,OPN过表达能够促进冠心病和动脉粥样硬化患者血管壁斑块的形成。Chen等^[11]研究发现,在动脉粥样硬化进展过程中,VSMCs从收缩表型到合成表型的转换使斑块易损性增加,其分泌的OPN可在易损斑块中显著表达,并介导炎症反应造成斑块纤维帽变薄,脂质核心增大,斑块易于破裂。血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)是动脉粥样硬化形成过程的中介,它和转化生长因子- β 均能刺激血管内皮细胞和VSMCs过度表达OPN^[12]。临床研究证实,冠状动脉重建术和Ang II受体阻滞剂可降低OPN水平,这与体外研究一致,表明Ang II可以诱导OPN表达^[12,13]。在动脉粥样硬化和腹主动脉瘤形成的Ang II加速模型中。Bruemmer等^[14]研究发现,部分或完全缺乏OPN可以对抗动脉粥样硬化,原因可能是降低了炎症巨噬细胞在动脉粥样硬化病变中的聚集和生存能力。

三、OPN在血管钙化中的作用

血管钙化曾经被认为是衰老的终末阶段,是一种非生殖过程。然而,现代理论认为血管钙化是一种主动的、严格调节的、生物矿化的、可治疗的过程^[15]。心脏计算机断层扫描评分显示,OPN与冠状动脉钙化计分呈显著正相关^[16]。几种在体OPN敲除小鼠的皮下植入模型已经证明了OPN在血管钙化中的抑制作用。其中Steitz等^[17]研究证实,与野生小鼠比较,OPN敲除小鼠皮下植入主动脉瓣叶的钙化速度加快4~5倍。相反,增加OPN和碳酸酐酶II的浓度

将导致钙化速度下降。一项独立研究表明,只有磷酸化的OPN可以抑制体外VSMCs的钙化^[18]。Grau等^[19]研究表明,磷酸化的OPN亚型在钙化性主动脉瓣疾病进展过程中表达不同,并具有抑制生物矿化的功能。Williams等^[20]研究发现,OPN产生的巨噬细胞可能对动脉粥样硬化斑块中的血管钙化有保护作用,可以促进动脉粥样硬化但抑制钙化。但可能取决于OPN的类型和动脉粥样硬化斑块中产生OPN细胞的定位。

四、OPN在高血压形成中的作用

血管壁可以因承受的压力升高和血流搏动冲击而发生重构。OPN的表达可以在血压升高时增多,一定程度上是由主动脉劳损以及活性氧的产生导致。Ang II是一种肽类激素,可引起血管狭窄并升高血压,可促进高血压产生并已证实上调OPN的表达。相关研究也证实,给予ARB类药物可以显著降低血浆OPN水平^[21]。研究证实,高血压动物模型在体实验中VSMC过氧化氢酶的过度表达降低了血管的机械劳损被证明是由OPN表达所介导的^[22]。机械劳损增加的可能机制是VSMC细胞中OPN表达通过激活PI₃K/Akt信号通路而实现。Caesar等^[23]研究发现,OPN与高血压相关的血管重构和炎症细胞募集有关。与野生型动物比较,高血压早期巨噬细胞对血管壁的浸润在OPN敲除小鼠中是迟钝的。OPN表达水平在高血压啮齿动物血浆和主动脉组织的表达中都明显升高,并且与收缩压呈正相关。研究证实,OPN可以作为高血压患者左心室肥厚的独立危险^[24]。说明OPN可能成为高血压导致血管重构的临床检测标志物。

五、OPN在心力衰竭中的作用

心力衰竭是各种心脏疾病的终末期表现。当心力衰竭发生时,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ECM相互作用,促进心室重构的发展。Rosenberg等研究显示,因为左心室功能障碍导致的慢性心力衰竭患者血浆OPN水平升高程度与纽约心脏病分级的严重程度相关,血浆OPN水平可以预测这些患者随访4年内的病死率。López等^[25]研究显示,与对照组比较,OPN表达在高血压心脏病和慢性心力衰竭患者中明显升高,高表达的OPN与赖氨酰氧化酶、不溶性胶原、肺毛细血管楔压及左心室硬度呈正相关,与左心室射血分数呈负相关。Francia等^[26]研究发现,血清OPN水平可以作为慢性心力衰竭患者的心室颤动和

室性心动过速发生率的预测因子。Yousefi 等^[27]研究发现, Col4a3 敲除小鼠表现出与保留射血分数的心力衰竭相似的表型, 包括舒张功能障碍、心肌肥大和纤维化、肺水肿和线粒体功能受损。而 OPN 的基因缺失通过调节线粒体氧化脱氢酶 L 改善了这些表型。Podzinkova 等^[28]研究发现, 总体心力衰竭的严重程度可能是决定心肌病患者血浆 OPN 水平的最重要因素。Behnes 等研究发现, OPN 水平在中到重度心力衰竭患者与无症状或轻度患者中没有显著差异, 但是在急性心力衰竭的患者预后中 OPN 显示出了重要的预测价值。

六、展望

综上所述, 越来越多的研究发现了 OPN 在心血管疾病发生、发展过程中的重要意义, 但是 OPN 的作用是具有疾病特异性的, 包括积极和消极的作用。因此它可以作为预测心血管疾病风险的一个有效的生物学标志物。虽然 OPN 本身不能作为直接的靶向治疗目标, 但是 OPN 所发挥的重要作用可以成为心血管病治疗中的重要突破点。

参考文献

- Zhu Q, Luo X, Zhang J, *et al.* Osteopontin as a potential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(6): 766–772
- 梁家荣, 唐良秋, 徐新, 等. 骨桥蛋白在冠心病中作用的相关研究[J]. *中国心血管病研究*, 2014, 12(7): 640–643
- 胡园园. 不同剂量厄贝沙坦对糖尿病大鼠心肾骨桥蛋白表达及纤维化的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2010: 1–61
- Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, *et al.* Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(1): 55–62
- 王春明, 胡晓军, 晏凯利, 等. 急性心肌梗死冠脉病变严重程度与骨桥蛋白的相关性分析[J]. *医学信息*, 2019, 32(14): 95–97
- 李爱霞, 罗国帅, 曲鹏展, 等. 骨桥蛋白对药物代谢酶 CYP2C9 正常代谢型冠心病介入治疗后支架内再狭窄的预测价值[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(10): 889–892
- Duerr GD, Mesenholl B, Heinemann JC, *et al.* Cardioprotective effects of osteopontin-1 during development of murine ischemic cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 124063
- Engelbrechtsen KV, Skardal K, Bjornstad S, *et al.* Attenuated development of cardiac fibrosis in left ventricular pressure overload by SM16, an orally active inhibitor of ALK5 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 11(76): 148–157
- Qiao R, Qiao H, Zhang Y, *et al.* Molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques in vivo with osteopontin-specific upconversion nanoprobes [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 1816–1825
- Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. *Clin Biochem*, 2018, 9(59): 17–24
- Chen J, Lu Y, Huang D, *et al.* Relationship of osteopontin and renal function with severity of coronary artery lesions [J]. *Int J Clin Exp*

- Med*, 2014, 7(4): 1122–1127
- Remus EW, Lyle AN, Weiss D. miR181a Protects Against Angiotensin II-induced Osteopontin in Expression in Vascular Smooth Muscle Cells [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 8(1): 168–174
- Sbarouni E, Georgiadou P, Mihos C, *et al.* Significant peri-operative reduction in plasma osteopontin levels after coronary artery bypass grafting [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(16–17): 1513–1515
- Bruemmer D, Collins AR, Noh G, *et al.* Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1318–1331
- Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment [J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 365–373
- Kaminska J, Stopinski M, Mucha K, *et al.* Circulating osteoprotegerin in chronic kidney disease and all-cause mortality [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 2413–2420
- Steitz SA, Speer MY, McKee MD, *et al.* Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(6): 2035–2046
- Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 20197–20203
- Grau JB, Poggio P, Sainger R, *et al.* Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(1): 79–86
- Williams JW, Zaitsev K, Kim KW, *et al.* Limited proliferation capacity of aortic intima resident macrophages requires monocyte recruitment for atherosclerotic plaque progression [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(10): 1194–1204
- Seo KW, Lee SJ, Ye BH, *et al.* Mechanical stretch enhances the expression and activity of osteopontin and MMP-2 via the Akt1/AP-1 pathways in VSMC [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 8(85): 13–24
- Caesar C, Lyle AN, Joseph G, *et al.* Cyclic strain and hypertension increase osteopontin expression in the aorta [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2017, 10(2): 144–152
- Yang Y, Wang Y, Gao PJ. Osteopontin associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in essential hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34(5): 388–396
- Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S, *et al.* Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension—results from the EUTOPIA trial [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 184–188
- LópezB, 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
- 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
- Yousefi K, Irion CI, Takeuchi LM, *et al.* Osteopontin promotes left ventricular diastolic dysfunction through a mitochondrial pathway [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21): 2705–2718
- Podzinkova T, Palecek P, Kuchynka I, *et al.* Plasma osteopontin levels in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Linhart Herz*, 2019, 44(4): 347–353

(收稿日期: 2022-06-01)

(修回日期: 2022-06-10)