DOI:10.16016/j.1000-5404.202002118

主动脉缩窄致大鼠左心功能不全对肺血管重构的影响及与 BMP7 表达的关系

胡骏豪[1],武晓静[2],顾文竹[3],靳 鹏[3],刘嘉玲[1],周 骐[1] 400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院心血管内科[1];518055 广东 深圳,深圳大学总医院心血管内科[2];400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院心血管内科[3]

[**摘要**] **目的** 通过大鼠主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction,TAC)建立左心功能不全模型,观察对肺血管重构和肺血流动力学的影响及与肺组织骨形成蛋白 7(bone morphogenetic protein 7,BMP7)表达的关系。**方法** 16 只健康雄性 SD 大鼠根据建模分为手术组(TAC 组,$n=8$)和假手术组(Sham 组,$n=8$),TAC 组行主动脉弓缩窄术;Sham 组仅穿丝线不结扎主动脉弓。术后 9 周时,采用超声心动图检测大鼠左心结构和功能变化,通过心导管术观察肺血流动力学和右心功能的变化,采用 HE、Masson 染色观察心肌和肺血管变化,采用 RT-qPCR、Western blot 分别检测肺组织中 BMP7 mRNA 和蛋白表达。**结果** 与 Sham 组相比,术后 9 周,超声心动图检测发现 TAC 组大鼠左室后壁和室间隔增厚、左室舒张容积增加($P<0.01$),左室射血分数降低($P<0.01$);血流动力学检测提示 TAC 组平均肺动脉压升高($P<0.01$),右心室收缩压升高($P<0.01$);病理学观察提示 TAC 组左室心肌细胞横截面积增大($P<0.01$),心肌纤维化程度增加($P<0.01$),肺小动脉中层增厚程度增加($P<0.01$);RT-qPCR 和 Western blot 检测发现 TAC 组肺组织中 BMP7 mRNA 和蛋白表达均减少($P<0.05$)。**结论** 左心重构和左室功能不全引起肺高压和肺血管重构时,除与血流动力学因素直接有关外,可能还与肺组织 BMP7 表达减少有关,提示心脏对肺的器官间调节可能参与了左心疾病相关肺高压的形成。

[**关键词**] 主动脉弓缩窄;肺血管重构;高血压,肺性;心功能;骨形成蛋白 7
[**中图法分类号**] R322.12;R363.21;R541 [**文献标志码**] A

Effects of transverse aortic constriction-induced left ventricular dysfunction on pulmonary vascular remodeling in rats and its relationship with bone morphogenetic protein 7

HU Junhao[1], WU Xiaojing[2], GU Wenzhu[3], JIN Peng[3], LIU Jialing[1], ZHOU Qi[1] [1]Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; [2]Department of Cardiology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong Province, 518055; [3]Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To study the effects of left ventricular dysfunction induced by transverse aortic constriction (TAC) on pulmonary vascular remodeling and hemodynamics, and the relationship with bone morphogenetic protein 7 (BMP7) expression in the lung tissues of rats. **Methods** Sixteen healthy male Sprague-Dawley rats were randomized equally into TAC model group and sham operation group. At the end of 9 weeks after the surgery, cardiac remodeling and the changes of cardiac functions were assessed by cardiac ultrasound. The pulmonary hemodynamic parameters and the right ventricular functions were evaluated by cardiac catheterization. HE and Masson staining was used to observe pulmonary vascular remodeling, left ventricular myocardial cell size and left ventricular myocardial cell fibrosis in the rats. The mRNA and protein

[**基金项目**] 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515011421);深圳大学总医院科技助推计划(SUGH2018QD048);深圳市科技计划项目(JCYJ20190808122207499)

[**通信作者**] 周 骐,E-mail:drzhouqi@126.com

levels of BMP7 in the lung tissues of the rats were detected using RT-qPCR and Western blotting. **Results** Compared with the sham-operated rats, the rats with TAC showed significantly increased left ventricular wall and septal thickness, increased left ventricular end-diastolic volume ($P<0.01$), and decreased left ventricular ejection fraction ($P<0.01$). Hemodynamic analysis showed significant increases of the mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and right ventricular systolic pressure (RVSP) in rats with TAC as compared with the sham-operated rats ($P<0.01$). Pathological examination revealed that in rats with TAC, the cross-sectional area of the left ventricular cardiomyocytes increased significantly ($P<0.01$) with obvious myocardial fibrosis ($P<0.01$) and thickening of the medial layer of the pulmonary arterioles ($P<0.01$) in comparison with the sham-operated group. The expression of BMP7 was decreased significantly at both the mRNA and protein levels in the pulmonary tissue in TAC group as compared with the sham-operated group ($P<0.05$). **Conclusion** Pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling caused by left ventricular remodeling and left ventricular dysfunction might be related to decreased pulmonary BMP7 expression in addition to the direct influence by changes in the hemodynamics, suggesting that the organ crosstalk between the heart and the lung might participate in the occurrence of pulmonary hypertension resulting from left heart diseases.

[**Key words**] transverse aortic constriction; pulmonary vascular remodeling; hypertension, pulmonary; cardiac function; bone morphogenetic protein 7

Supported by the Basic and Applied Science Research Fund of Guangdong Province (2019A1515011421), the Sci-Tech Research Promotion Program of Shenzhen University General Hospital (SUGH2018QD048) and the Project of Shenzhen Municipal Sci-Tech Research Development Plan (JCYJ20190808122207499). Corresponding author: ZHOU Qi, E-mail: drzhouqi@126.com

左心功能不全是高血压、冠心病、心脏瓣膜病等多种心血管疾病发展的结果,通常认为主要累及心脏左心系统和体循环。然而,临床上约60%~70%左心功能不全患者会出现肺循环高压,称为左心疾病相关性肺高压(pulmonary hypertension due to left heart diseases, PH-LHD)[1-2]。心肌重构、心力衰竭和肺高压是左心疾病进展的不同阶段,通常认为有效控制左心疾病能减少肺血管重构和肺高压的发生。然而,目前临床用于左心疾病的治疗却并不能有效改善肺血管重构和肺高压的现象,提示左心疾病导致肺血管重构可能涉及新的生物学机制。骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMPs)信号与心肌重构和肺动脉高压均相关,BMPs最早是作为诱导异位成骨的分泌型蛋白被发现的,后来发现其与心肌重构和肺高压两个过程均有关,其中BMP7参与了左心压力超负荷导致左心重构的过程[3],也有研究报道BMP7存在于肺动脉内皮和平滑肌细胞[4],循环BMP7能预测遗传性和特发性肺动脉高压患者病死率[5]。基于BMP7同时参与左心重构和肺动脉高压的过程,我们推测其可能与PH-LHD的形成也有关。为深入探讨左心疾病对肺血管重构的影响和机制,本研究拟通过大鼠主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC)建立左心重构和左心功能不全模型,探讨左心压力负荷增高对肺血流动力学和肺血管重构的影响及与肺组织BMP7表达的关系。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 Sprague-Dawley(SD)大鼠(雄性,6周龄)16只,体质量(200±20)g,由重庆医科大学实验动物中心提供并饲喂于重庆医科大学动物实验中心IVC级动物饲养室,健康状况良好。

1.1.2 主要试剂 主要包括:戊巴比妥钠粉剂(美国Sigma公司),BSA(深圳艾伟迪公司),BCA蛋白浓度测定试剂盒(23227,美国Thermo公司),BMP7抗体(ab56023,美国Abcam公司),GAPDH(10494-1-AP,美国Proteintech公司),Primescript RT reagent Kit(日本TaKaRa公司),BMP7(上海吉凯基因化学技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 TAC模型制备及分组 采用6周龄SD大鼠,腹腔注射戊巴比妥(60 mg/kg)麻醉后,仰卧位将其固定于37 ℃的加热垫上。行气管插管,潮气量:4~6 mL/200 g;呼吸频率:70次/min;呼吸比:1∶1。在手术区域消毒备皮,从左胸部剪开皮肤,钝性分离胸大肌和胸小肌,暴露出肋骨。在近左胸骨旁第2~3肋间无菌操作下剪开约1.0 cm水平切口,钝性分离血管,筋膜拨开胸腺,暴露主动脉弓。用特殊制备的弯镊在右

无名和左颈总动脉之间挑起主动脉弓穿一 2-0 丝线后,在主动脉弓旁边放置去掉针尖的弯曲的 16G 针头(直径 1.6 mm),结扎主动脉弓后迅速取出针头,将胸腺放回胸腔。结扎确认无出血后逐层关胸,缝合皮肤。继续通气 10 min 左右,待大鼠恢复自主呼吸后,拔出气管插管,放回动物房饲养。假手术组手术过程与手术组相同,但不结扎主动脉弓。大鼠分成两组:手术组(TAC 组),假手术组(Sham 组),每组 8 只。实验动物操作均获重庆医科大学伦理委员会批准。

1.2.2 超声心动图检测 主动脉弓缩窄 9 周后,各组大鼠行超声心动图检测。采用加拿大 VisualSonics 公司的 VeVo2100 型高分辨小动物超声仪,由陆军军医大学第二附属医院超声科具有小动物超声操作经验的实验技师实施检测。将各组检测大鼠用 2%戊巴比妥腹腔注射麻醉后,四肢固定于泡沫板上,仔细脱去大鼠胸前毛发,充分暴露胸骨和左胸廓位置,然后行 M 型超声心动图检测肺动脉直径(pulmonary artery diameter, PAD)、舒张期室间隔厚度(diastole interventricular septum thickness, IVST;d)、收缩期室间隔厚度(systole interventricular septum thickness, IVST;s)、左室舒张末期内径(diastole left ventricular internal diameter, LVID;d)、左室收缩末期内径(systole left ventricular internal diameter, LVID;s)、左室舒张后壁厚度(diastole left ventricular posterior wall, LVPW;d)、左室收缩后壁厚度(systole left ventricular posterior wall, LVPW;s)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左室心肌质量(LV Mass)、左室舒张容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)。

1.2.3 血流动力学参数测定

1.2.3.1 心率和血压检测 主动脉弓缩窄 9 周后,使用大鼠尾部测量仪,通过检测大鼠根部的血流、血压、红外和脉搏等各种参数,准确测量大鼠心率和血压。

1.2.3.2 血流动力学检测 主动脉弓缩窄 9 周后,对各组大鼠行血流动力学检测。大鼠采用 2%戊巴比妥腹腔注射麻醉后,仰卧于操作台上,固定四肢,消毒后纵向切开颈部皮肤 2 cm,钝性分离皮下筋膜。暴露大鼠右颈外静脉,结扎远端,于近端作一斜切口,用充盈肝素的导管于结扎点近心侧,顺血管走向插入 1 mL 注射器针头,沿针头切口插入右心导管并顺势拔出针头,将测压管与血压换能器连接(与心脏位置同高)。将血压换能器与三通管连接好,并确认连接牢靠,然后打开三通管的阀门,依据计算机屏幕显示的图像和波幅的变化,区别导管尖端所处的位置,经右颈外静脉、右锁骨下静脉、上腔静脉到达右心房、右心室。进入右心室后逆时针缓慢旋转导管,使导管进入肺动脉主干。1 mg/mL 肝素钠生理盐水冲管后,压力调零,出现稳定典型压力曲线波时,分别记录右心室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)、肺动脉收缩压(pulmonary arterial systolic pressure, PASP)及平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP),每次间隔 2~3 min,记录波形,取 5 个连续波形测平均值。

1.2.4 组织病理学检测 血流动力学检测结束后,立即开胸,暴露出胸腔,迅速、准确地取出心肺组织。将取下的组织放入有 PBS 缓冲液的玻璃器皿中,分离心肺组织,将心脏里残留的血液通过轻轻挤压的方式排出,再将心肺组织经多次 PBS 冲洗干净后,仔细剪除心脏残余的主动脉弓和心包膜等组织,用眼科剪顺着房室沟剪下两心房,紧靠室间隔右下侧剪下右心室游离壁,剩下的为左心室和室间隔。将心肺组织浸泡于 4%多聚甲醛中,固定 24 h,用于病理组织学检测。

1.2.5 RT-qPCR 检测 血流动力学检测结束后,立即开胸,迅速准确取出肺组织,提取肺门周围肺组织进行 RT-qPCR 检测。将提取的肺组织放入预冷瓷研钵中碾磨至粉碎状,然后于 EP 管溶于适量的 TRIzol 试剂中,待核酸与蛋白分离后加入适量氯仿,混匀静置后在 4 ℃、1 000×*g* 离心 10 min,吸取上层水相于新的 EP 管中,再加入与水相等体积的异丙醇,混匀静置,待 RNA 充分沉淀后 4 ℃、1 000×*g* 离心 10 min;弃上清,加入适量 75%乙醇,4 ℃、7 500×*g* 离心 5 min;弃上清,乙醇挥发后得到干燥的 RNA 沉淀。提取到总 RNA 后用 Primescript RT reagent Kit 进行 cDNA 逆转录,然后进行 RT-qPCR, BMP7 正义链为 5′-CGCC-CATGT-TCATGTTGGAC-3′,反义链为 5′-TCGATGGTGGTATC-GAGGGT-3′,实时荧光定量 PCR 仪进行扩增并测量荧光信号:Stage 1(预变性)-Reps:1 95 ℃ 30 s;Stage 2(PCR 反应)-Reps:40, 60 ℃ 30 s,最后用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法评估 mRNA 的表达变化。

1.2.6 Western blot 检测 血流动力学检测结束后,立即开胸,迅速准确取出肺组织,提取肺门周围肺组织进行目的蛋白检测:取适量组织加 RIPA 裂解液,冰上操作,裂解 30 min,12 000 r/min 4 ℃离心 10 min,取上清备用。BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白。调节蛋白浓度和上样体积,100 ℃水浴变性 5 min,冷却后上样。200 mA 电转 2 h,再用 5%脱脂牛奶的 TBST 封闭 2 h。用 5%BSA 的 TBST 稀释一抗 BMP7(1∶1 000),4 ℃孵育过夜。用 5%脱脂牛奶的 TBST 稀

释二抗(1∶10 000),室温 2 h。最后配置显色液,采用凝胶成像仪进行观察并成像。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用配对 t 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

主动脉弓缩窄 9 周后,TAC 组与 Sham 组相比,体质量和心率差异均无统计学意义[(394±16) *vs* (429±13)g;(384±3) *vs* (377±9)次/min];TAC 组血压显著高于 Sham 组[(201.00±19.35) *vs* (144.00±6.30) mmHg,$P<0.01$],血压增加与主动脉弓缩窄后左心压力负荷增加有关。

2.2 两组大鼠术后 9 周左心重构和左心功能的变化

与 Sham 组相比,TAC 组左室后壁增厚,肺动脉直径增加($P<0.05$),舒张期室间隔厚度增加($P<0.05$),左室射血分数下降($P<0.01$),左室舒张容积增加($P<0.01$),左室心肌质量增加($P<0.01$,表 1,图 1)。

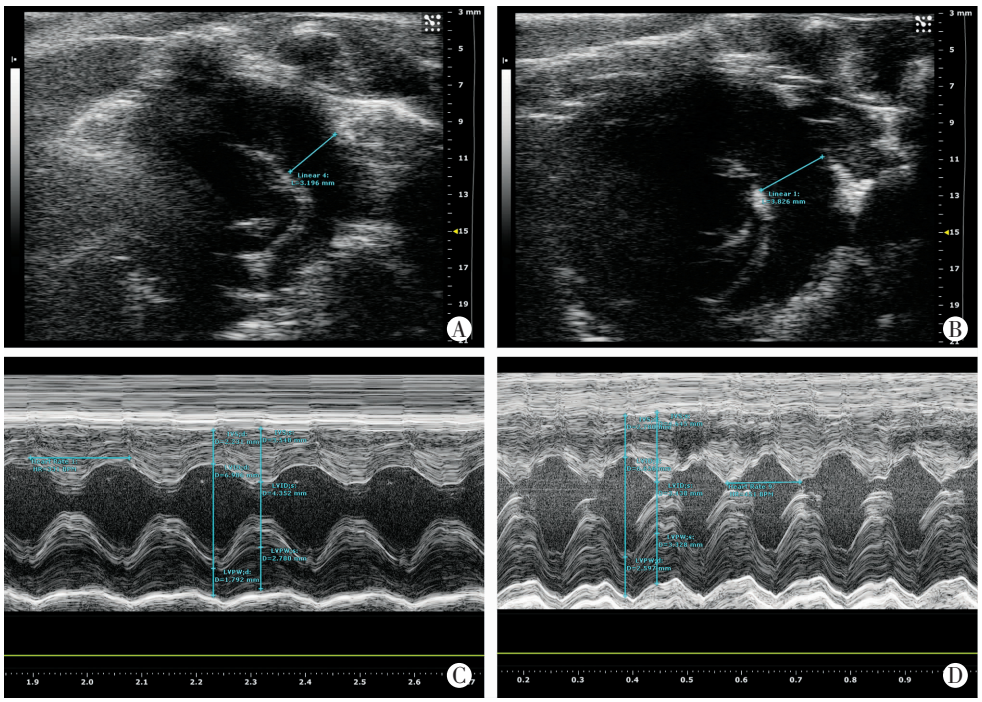
2.3 两组大鼠术后 9 周肺血流动力学和右心功能的变化

与 Sham 组相比,TAC 组肺动脉压和右心室收缩压显著升高($P<0.01$,图 2)。

表 1 主动脉弓缩窄对大鼠左室重构和左室功能的影响 ($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

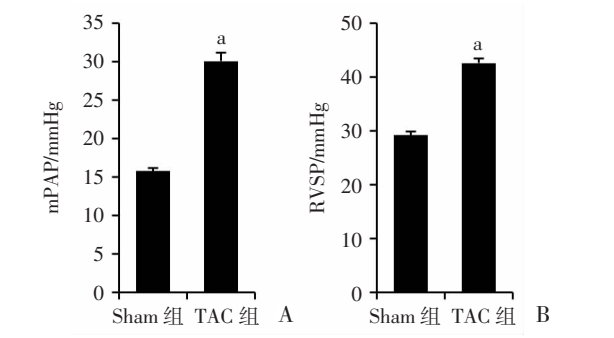
组别	PAD/mm	IVS/d · mm^{-1}	IVS/s · mm^{-1}	LVID/d · mm^{-1}	LVID/s · mm^{-1}	LVPW/d · mm^{-1}
Sham 组	3.14±0.86	2.41±0.96	4.06±0.18	6.22±0.61	2.85±0.53	2.11±0.27
TAC 组	3.76±0.10[a]	2.86±0.34	4.43±0.29	6.47±0.88	3.56±0.62[a]	2.64±0.30[a]
组别	LVPW/s · mm^{-1}	LVEDV/μL	LVEF(%)	LVFS(%)	LV Mass/mg	
Sham 组	3.07±0.62	199.30±45.96	84.31±3.07	63.25±3.15	849.36±73.19	
TAC 组	3.71±0.54[a]	278.57±43.09[b]	67.09±2.61[b]	42.67±4.48[b]	1224.96±166.02[b]	

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 Sham 组比较



A:假手术组肺动脉直径;B:TAC 组肺动脉直径 与假手术组相比,TAC 组肺动脉直径增加;C:假手术组左室后壁厚度;D:TAC 组左室后壁厚度 与假手术组相比,TAC 组左室后壁增厚

图 1 超声心动图检测主动脉弓缩窄 9 周后大鼠左心结构和功能变化

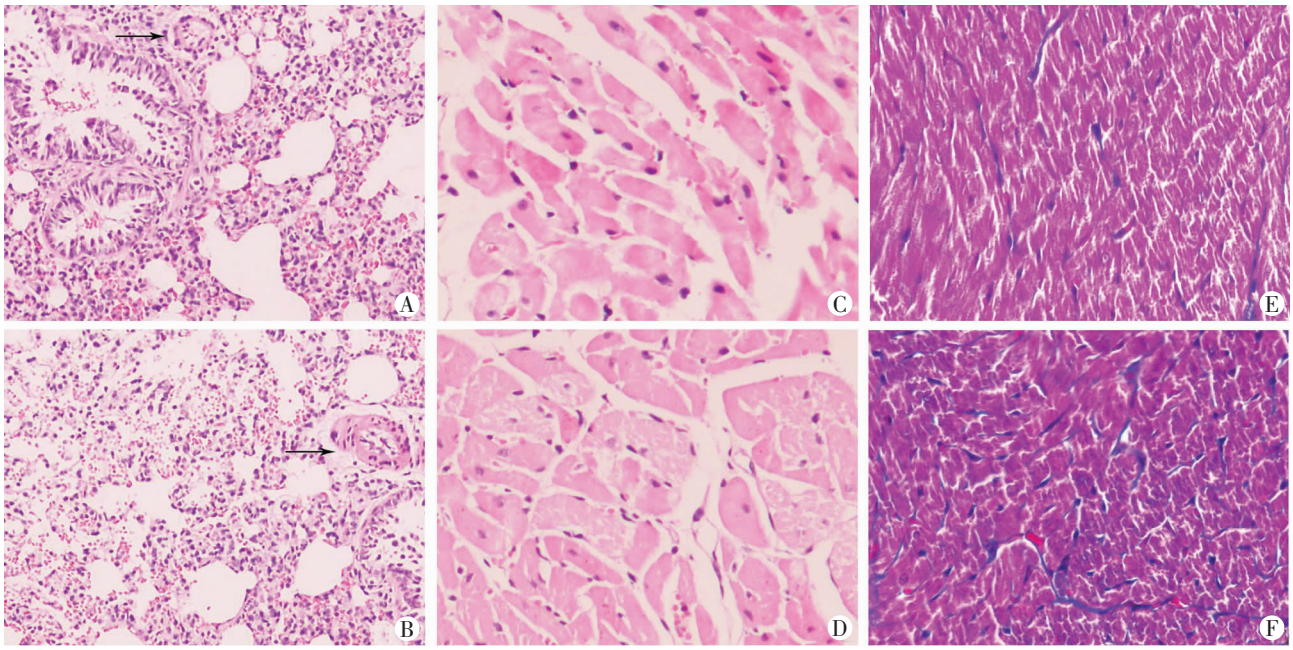


A:肺动脉压;B:右心室收缩压　a:$P<0.01$,与 Sham 组比较

图 2　主动脉弓缩窄 9 周后大鼠血流动力学变化

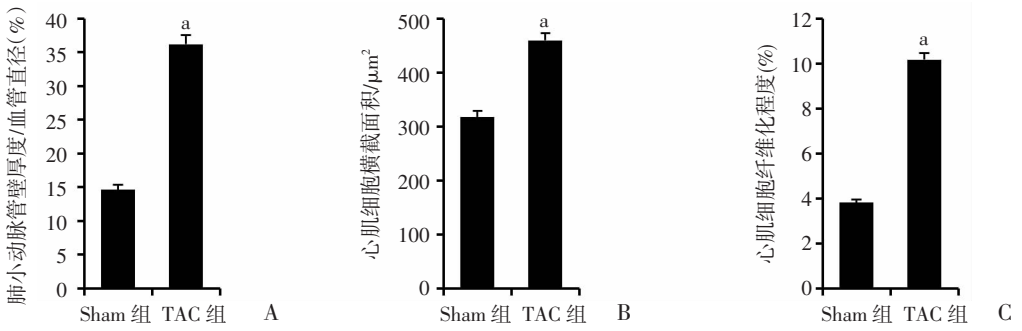
2.4　左心压力超负荷对大鼠左心和肺血管重构的影响

主动脉弓缩窄 9 周后,左室心肌 HE 染色结果显示:与 Sham 组相比,TAC 组左室心肌细胞横截面积显著增大($P<0.01$);Masson 染色结果显示:与 Sham 组相比,TAC 组左室心肌纤维化程度显著增加($P<0.01$),提示左室心肌发生了重构。同时分析肺血管的病理变化,发现 TAC 组肺小动脉中层厚度与 Sham 组相比显著增厚,肺小动脉中层增厚程度(肺小动脉管壁厚度与血管直径比值)显著增加($P<0.01$,图 3、4)。



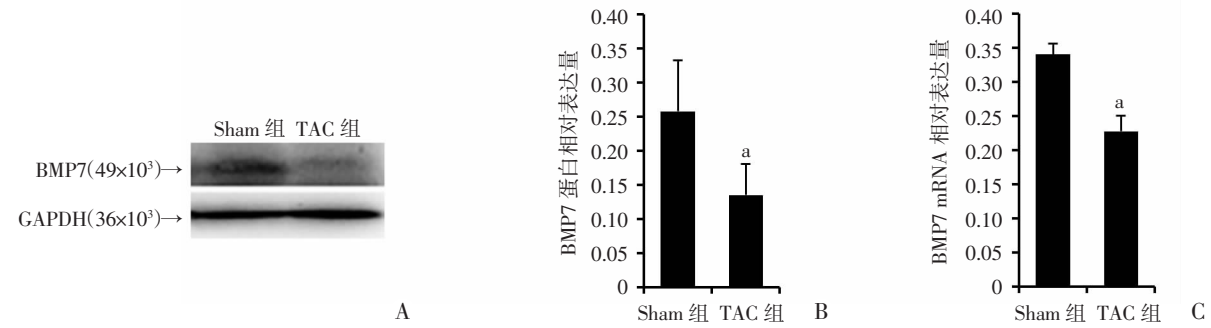
A、B:分别为 Sham 组、TAC 组肺组织 HE 染色(×100)　箭头示肺小动脉;C、D:分别为 Sham 组、TAC 组左心室心肌 HE 染色(横切,×200);E、F:分别为 Sham 组、TAC 组左心室心肌 Masson 染色(×200)

图 3　主动脉弓缩窄 9 周后大鼠肺和左心室病理学观察



A:肺小动脉中层增厚百分比;B:左心室心肌细胞横截面积;C:左心室心肌纤维化百分比　a:$P<0.01$,与 Sham 组比较

图 4　主动脉弓缩窄 9 周后大鼠肺和左心室病理学检测结果



A:Western blot 检测 BMP7 蛋白表达;B: BMP7 蛋白相对表达量;C: BMP7 mRNA 相对表达量 a: $P<0.05$,与 Sham 组比较

图 5 主动脉弓缩窄 9 周后大鼠肺组织中 BMP7 的表达

2.5 两组大鼠术后 9 周肺组织中 BMP7 的表达

主动脉弓缩窄 9 周后,采用 Western blot、RT-qPCR 检测两组大鼠肺组织 BMP7 mRNA 和蛋白表达,结果显示:与 Sham 组相比,TAC 组 BMP7 mRNA 表达和蛋白表达均降低($P<0.05$,图 5)。

3 讨论

以高血压、冠心病和心脏瓣膜病等疾病为代表的心脏左心系统疾病是目前心血管疾病谱中的主流疾病,发病率高、危害大。通常认为左心疾病主要引起体循环异常和左心重构,近年发现其对肺循环的影响也不容忽视。本研究通过缩窄大鼠主动脉弓复制左心重构和左心功能不全模型,发现左心压力负荷增高引起左心重构和左心功能下降的同时,就会引起肺血管重构和肺循环压力升高,可能与 BMP7 表达减少有关。

既往认为肺高压是慢性左心功能不全发展的终末阶段,近年发现 PH-LHD 真实发病率高,发病也并非在左心疾病终末阶段,是临床上最常见的肺高压类型。关于 PH-LHD 患病率的报道差异较大,与引起左心疾病的病因、研究人群、用于诊断肺高压的方法等因素均相关。据统计,约 60%的慢性心衰患者和 30%~80%心脏瓣膜病患者往往并发 PH[6]。LAM 等[7]用心脏多普勒超声的方法,对 224 名射血分数正常的心衰(HF-pEF)患者进行了为期 3 年的随访,发现这组患者中有 83%合并 PH。SHAH 等[8]于 2014 年开展的 TOPCAT 试验是一项评估螺内酯对 HFpEF 临床效果的随机双盲临床研究,共纳入 6 个国家 233 个中心的 3 445 例患者,超声检查发现其中 935 例(36%)有 PH 证据。LEUNG 等[9]对入选的 455 例 HFpEF 患者进行 RHC 检查,发现 52.5%合并 PH。这些研究提示肺高压并不是少见情况,而是左心疾病患者的常见并发症,其在左心疾病基础上发生、发展过程隐匿。由于其症状如呼吸困难、疲乏、气短等表现并不特异,容易与左心疾病的症状混淆,仅凭临床表现难于在左心疾病基础上早期发现。同时,由于肺高压是一个血流动力学概念,右心导管是诊断肺高压的金标准。然而,由于右心导管为有创性检测,目前也不是左心疾病患者的常规临床检查,因此,长期以来临床上 PH-LHD 的早期识别和治疗均未被重视。

在本研究中,我们通过主动脉弓缩窄引起左心压力负荷增高,发现与 Sham 组相比,术后 9 周时 TAC 组大鼠左室后壁显著增厚、左室舒张容积增大、射血分数降低,病理学观察结果显示:TAC 组大鼠左室心肌肥大,纤维化程度显著增高,提示出现了左室心肌重构和心功能降低,说明左心重构和左心功能不全模型构建成功。同时,与 Sham 组相比,术后 9 周时 TAC 组即出现了肺动脉管径增大、肺小动脉管壁显著增厚,甚至出现肺小动脉管腔闭塞,血流动力学检测结果显示 mPAP 明显增高,提示出现了肺血管重构和肺动脉高压。关于 PH-LHD 的发生,通常认为血流动力学异常是左心疾病导致 PH-LHD 的重要初始和直接因素,心脏左心疾病常可引起左室和左房负荷增高,增高的左心负荷逆向传递使肺静脉压升高,肺血管内压力持续升高会引起肺小动脉收缩及肺血管重构[2]。然而,临床上能有效改善体循环高压和心衰的肾素-血管紧张素系统抑制剂和 β 受体阻滞剂,却不能有效改善肺血流动力学。提示左心疾病导致肺血管重构的机制除血流动力学因素外还有其他机制参与。

BMPs 属 TGF-β 超家族成员之一,目前已发现并鉴定的 BMPs 有 20 余种,其生理作用广泛,不仅与成骨相关,与心肌重构和肺血管重构均有关的现象引起了关注。其中在心肌发育和心肌重构中发挥作用的主要有 BMP2、BMP4、BMP7 和 BMP10,分别参与心肌收缩性和心肌肥大等过程的调节[10-12]。MERINO 等[3]发现主动脉弓缩窄后,引起左心压力超负荷的同时,左室心肌 BMP7 表达减少、BMP7/TGF-β 比例失衡,而给

予 rBMP-7 能减轻左室重构,改善左室功能。然而,也有研究报道 BMP7 可能参与了遗传性和特发性肺动脉高压的进展过程,LIU 等[5]观察了 43 例遗传性肺动脉高压和 113 例特发性肺动脉高压患者,发现外周血 BMP7 水平明显高于对照组,且 BMP7 水平增高与遗传性和特发性肺动脉高压患者病死率增加相关。然而,BMP7 是否参与了左心疾病导致肺血管重构的过程目前尚不清楚。本研究中,我们发现主动脉弓缩窄 9 周后,TAC 组肺组织 BMP7 蛋白和 mRNA 表达均减少,提示独立于血流动力学因素外,心脏和左心系统对肺的调节可能参与了 PH-LHD 肺血管重构的过程。然而,关于 BMP7 的作用尚存在争议。LONG 等[13]发现其可能通过 BMPR-Ⅱ抑制肺动脉内皮凋亡发挥保护作用,有学者提出 BMP7 可能是一个内源性保护因子;但也有研究发现 BMP7 增高可能促进肺动脉平滑肌增殖,血浆 BMP7 水平增高与肺动脉高压的病死率增高相关[5]。关于 BMP7 作用的争议,有研究者认为可能与 BMP7 本身是致病因素有关,也有人认为 BMP7 本身是保护性因子,可能与疾病状态下 BMP7 增高的水平不足以拮抗致病因素的作用有关。

本研究也存在一定局限性,我们仅观察了左心重构和左心功能不全时局部肺组织 BMP7 蛋白和 mRNA 表达的变化,关于肺组织中 BMP7 的定位表达及其在肺血管重构发展中的作用机制尚需进一步研究。然而,本研究结果初步提示:除体循环对肺循环血流动力学的直接影响外,心脏和左心系统对肺的器官间调节可能也参与了左心疾病相关肺高压的形成。关于 BMP7 在器官间联系和调节中的作用及其是否能成为 PH-LHD 预测和治疗新靶点,有待进一步研究探明。

参考文献:

[1] WEITSMAN T, WEISZ G, FARKASH R, *et al*. Pulmonary hypertension with left heart disease: prevalence, temporal shifts in etiologies and outcome[J]. Am J Med, 2017, 130(11): 1272-1279. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.05.003.

[2] FAYYAZ A U, EDWARDS W D, MALESZEWSKI J J, *et al*. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction[J]. Circulation, 2018, 137(17): 1796-1810. DOI: 10.1161/circulationaha.117.031608.

[3] MERINO D, VILLAR A V, GARCÍA R, *et al*. BMP-7 attenuates left ventricular remodelling under pressure overload and facilitates reverse remodelling and functional recovery[J]. Cardiovasc Res, 2016, 110(3): 331-345. DOI: 10.1093/cvr/cvw076.

[4] DIN S, SARATHCHANDRA P, YACOUB M H, *et al*. Interaction between bone morphogenetic proteins and endothelin-1 in human pulmonary artery smooth muscle[J]. Vascul Pharmacol, 2009, 51(5/6): 344-349. DOI: 10.1016/j.vph.2009.09.001.

[5] LIU D, WU B X, SUN N, *et al*. Elevated levels of circulating bone morphogenetic protein 7 predict mortality in pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2016, 150(2): 367-373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.007.

[6] ROSENKRANZ S, GIBBS J S R, WACHTER R, *et al*. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J, 2016, 37(12): 942-954. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv512.

[7] LAM C S, ROGER V L, RODEHEFFER R J, *et al*. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(13): 1119-1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.

[8] SHAH A M, CLAGGETT B, SWEITZER N K, *et al*. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial[J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(5): 740-751. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001583.

[9] LEUNG C C, MOONDRA V, CATHERWOOD E, *et al*. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(2): 284-286. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.02.039.

[10] WANG Y X, QIAN L X, LIU D, *et al*. Bone morphogenetic protein-2 acts upstream of myocyte-specific enhancer factor 2a to control embryonic cardiac contractility[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74(2): 290-303.

[11] SUN B, HUO R, SHENG Y, *et al*. Bone morphogenetic protein-4 mediates cardiac hypertrophy, apoptosis, and fibrosis in experimentally pathological cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2013, 61(2): 352-360. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00562.

[12] SUN L J, YU J, QI S, *et al*. Bone morphogenetic protein-10 induces cardiomyocyte proliferation and improves cardiac function after myocardial infarction[J]. J Cell Biochem, 2014, 115(11): 1868-1876. DOI: 10.1002/jcb.24856.

[13] LONG L, ORMISTON M L, YANG X, *et al*. Selective enhancement of endothelial BMPR-Ⅱ with BMP9 reverses pulmonary arterial hypertension[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 777-785.

(**收稿**:2020-02-18;**修回**:2020-05-04)

(编辑 邓强庭)