综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000853

骨膜蛋白在代谢相关性疾病中的研究进展

骆媛媛，邓华聪
（重庆医科大学附属第一医院内分泌内科，重庆 400016）

【摘 要】骨膜蛋白属于成束蛋白家族成员，可以表达于人体多种组织器官，近年来的研究提示其与糖脂代谢紊乱、肥胖等病理生理过程关系密切，且骨膜蛋白是一种分泌蛋白，有望成为多种代谢疾病的治疗靶点与检测指标，有广阔的研究前景。

【关键词】骨膜蛋白；糖脂代谢紊乱；肥胖
【中图分类号】R58 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-8-261

Research progress of periostin in metabolic diseases

Luo Yuanyuan, Deng Huacong
(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Periostin is a member of the fasciclin family which can be expressed in multiple tissues and organs. Recent studies have shown that periostin is a critical regulator participating in the process of glucolipid disorder and obesity. In addition, periostin is a kind of secreted protein. A wider understanding of the functions and mechanism of periostin will provide a promising extracellular diagnosis biomarker and an excellent therapeutic target for a wide range of metabolic diseases.

【Key words】periostin; glucolipid disorder; obesity

骨膜蛋白最早由 Takeshita 等[1]于小鼠成骨细胞系中被发现，故早期又称为骨特异性因子(ost-eoblast-specific factor, OSF2)，是一种分泌型的细胞粘附蛋白，后续的研究发现其在骨膜和牙周韧带中有表达，故改名为骨膜蛋白[2]，其可以促进牙齿和骨骼的发育，并通过作用于多种信号通路影响肿瘤细胞的增殖及扩散[3]，目前的研究提示其亦参与了肥胖、糖脂代谢紊乱的病理生理过程，本文就此做一篇综述。

1 骨膜蛋白的结构及其表达调节

骨膜蛋白是一种相对分子质量约为 90 kD 的高分子糖蛋白，克隆于小鼠成骨细胞株 MC3T3-E1 cDNA 文库中，是一种进化保守的细胞外基质蛋白，含有 811 个氨基酸残基，在结构上与昆虫蛋白成束蛋白-1 具有同源性[1]。小鼠的骨膜蛋白基因位于 3 号染色体，人类的骨膜蛋白基因位于 13q[4]，其氨基端由 4 个昆虫蛋白成束蛋白-1 同源性重复区组成(FAS 结构域)，并与富含半胱氨酸残基(EMI 结构域)的结构域相邻，其羧基端则含有一个肝素结合位点，通过与细胞外基质蛋白结合促进细胞与基质间的相互作用[5]。骨膜蛋白广泛表达于机体多种组织，尤其在富含胶原的组织中含量较高，故高表达骨膜蛋白的组织往往都能承受较高的机械应力，如心脏瓣膜、肌腱、骨膜、牙周韧带、角膜[5]，且骨膜蛋白的表达会在肿瘤、心肌梗死、骨髓纤维化、创伤修复、血管重塑、过敏性疾病等病理过程中明显升高[6]。在肿瘤的发生发展中，骨膜蛋白可通过整合素受体激活 PI-3K/AKT 和 FAK 介导的信号通路，干预细胞的凋亡、肿瘤血管生成、肿瘤细胞的局部浸润及远处转移[7]。此外血管紧张素Ⅱ能够通过激活 Erkl/2/TGF-13 和 Ras/p38 MAPK/CREB 途径使得骨膜蛋白表达增加，并参与心肌纤维化的过程[8]。在骨代谢中，骨膜蛋白可受到多种激素及细胞因子的调节，进而通过其 EMI 结构域及羧基端跟细胞外基质结合，参与骨骼发育、骨质重塑等病理生理过程[2,9]。且骨膜蛋白还在过敏性疾病中有重要的价值，过敏原可介导机体的免疫应答，产生 IL-4 及 IL-13，刺激嗜酸性粒细胞产生骨膜蛋白，并以自分泌的方式进一步促进嗜酸性粒细胞的增殖，从而加重免疫反应[10]。

作者介绍：骆媛媛，Email：694342782 @qq.com，
研究方向：糖尿病与代谢性疾病。
通信作者：邓华聪，Email：huacong_deng@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81270911、81070639、30771038）；国家临床重点专科经费建设资助项目。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160118.1059.003.html (2016-01-18)

2 骨膜蛋白与糖代谢

骨膜蛋白作为一种分泌蛋白，以内分泌及旁分泌的方式参与糖代谢的调节。Bolton 等[11]分析了不同糖耐量嗜沙肥鼠骨骼肌分泌蛋白的表达，结果提示骨膜蛋白在糖尿病组的表达是增加的，因骨骼肌作为参与糖代谢的重要器官，故研究者提出糖尿病组小鼠骨骼肌分泌骨膜蛋白增多是一种生理应对，并可能参与了糖尿病的发生发展。LU 等[12]的研究则直接证实了骨膜蛋白与胰岛素抵抗相关，该试验以敲除编码骨膜蛋白基因的 db/db 小鼠为实验对象，结果提示试验组较野生小鼠组空腹血糖及胰岛素敏感性有明显改善，且该研究还提示持续地给予小鼠静脉注入高渗葡萄糖可提高期肝脏的骨膜蛋白表达量，且与葡萄糖的输注呈速度依赖性，故长期的高糖刺激可能导致肝脏过度表达骨膜蛋白从而加重糖代谢紊乱，此外该实验还证实骨膜蛋白可下调肝脏过氧化物酶增殖体激活受体 α(Peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα)及其调控靶基因的表达，如肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A(carnitinepalmitoyltransferase1A，Cpt1a)的编码基因，Cpt1a 主要参与脂肪酸的氧化，目前也有不少研究提示其同样参与了糖代谢的过程，Nyman 等[13]的研究提示 Cpt1a 基因敲除后，小鼠的胰岛素敏感性下降、胰岛细胞数目减少，该现象背后可能的机制为该基因缺失可致高脂血症，而脂代谢紊乱可影响胰岛素受体表达及葡糖糖转运体活性从而加重胰岛素抵抗[14]。以上动物实验提示骨膜蛋白与胰岛素抵抗关系密切，但在人体中与胰岛素抵抗的关系尚缺乏相关研究。

目前有研究表明胰腺局部的骨膜蛋白可能通过旁分泌的方式参与 β 细胞修复[15]。胰腺星形细胞具备间质细胞的生物学活性，并有促进增殖分化、细胞迁移的作用，当胰腺受到各种损伤时，释放的多种细胞因子激活胰腺星形细胞，后者可分泌大量骨膜蛋白并进一步调节星形细胞在胰腺导管复合体(胰腺再生的基本单位)附近聚集，并表达间质细胞产物，创造一个适宜胰腺细胞增殖的基质环境[3,16]。一项实验[17]以敲除骨膜蛋白编码基因的小鼠为试验组，野生小鼠为对照组，分别对 2 组小鼠行胰腺部分切除术，3~5 d 后，试验组胰腺基质细胞生成减少，胰腺星形细胞表达的细胞间质产物(如波形蛋白)降低，且胰腺局部导管复合体的形成也较对照组明显减少，3 周后，实验组胰腺中 β 细胞的数目明显低于野生小鼠组。接着研究者分别对两组小鼠行腹腔链脲佐菌素注射，研究者观察到实验组较对照组表现出了更高的空腹血糖和显著降低的胰岛细胞数目，且两组的胰腺形态也有明显的差异，提示链脲佐菌素损伤胰腺时，骨膜蛋白对其起到了保护作用，然后研究者向野生小鼠的胰腺中直接注入重组骨膜蛋白，结果在胰腺组织中观察到瀑布式的胰腺细胞增殖，并且新生的细胞具有分泌胰岛素的生理功能。为了证明长期应用骨膜蛋白的安全性，研究者对野生型小鼠行腹腔注射骨膜蛋白，并持续半年，试验结束时，从组织病理学的角度未发现骨膜蛋白对其他器官的损伤。以上研究表明骨膜蛋白参与了小鼠胰腺损伤后修复的病理生理过程，而如何将骨膜蛋白应用于人体胰岛细胞的修复，从而改善糖尿病病人的胰岛功能仍有待进一步的基础及临床研究。

3 骨膜蛋白与糖尿病并发症

3.1 骨膜蛋白与糖尿病肾病

骨膜蛋白在正常的肾脏组织中并不能被探测到[18]，Satirapoj 等的研究[19]发现在缺血性肾病及糖尿病肾病的动物模型中肾脏表达骨膜蛋白的量则显著升高，研究者进一步利用免疫荧光的方法证实肾损伤时骨膜蛋白主要由远端小管产生，可反映远端小管在各种肾损伤中的间质转化倾向，可作为评估肾损伤程度的又一标志物，另外 1 项临床研究[20]发现骨膜蛋白也可以反映糖尿病肾病早期的进展，该研究纳入 30 名正常对照组、328 名 2 型糖尿病(正常蛋白尿组=114，微量蛋白尿组=100，大量蛋白尿组=114)，分别测量尿液中骨膜蛋白的含量，与正常对照组([1.15(IQR：0.60，1.63) ng/mgCr]比较，正常蛋白尿组[3.06(IQR：1.12，6.77) ng/mgCr]，微量蛋白尿组[8.71(IQR：5.09，19.29) ng/mgCr]、大量蛋白尿组[13.58(IQR：3.99，16.19) ng/mgCr]的骨膜蛋白的表达均升高，且有统计学意义，进一步的相关性分析提示尿骨膜蛋白的变化与尿微量白蛋白、肾小球率过滤呈正相关，提示骨膜蛋白可以反映糖尿病患者肾脏损伤的程度，且其敏感性高于尿微量白蛋白，故将尿骨膜蛋白应用于糖尿病肾病的早期诊断存在可行性，但需要更大样本的临床研究去论证。

3.2 骨膜蛋白与糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是导致成人失明及视力下降的一个主要原因，而主要的病理过程是眼底纤维血管膜(preretinal fibrovascular membranes，FVM)的形成，因 FVM 的破裂出血所致的牵引会导致视网膜的脱落，并导致失明等严重后果，故研究其形成的病理生理过程及探索干预方法具有巨大的价值。在 FVM 形成的过程中涉及到多种细胞的迁移及分化，如视网膜胶质细胞、巨噬细胞、纤维母细胞、血管内皮细胞等[21]。正常人的玻璃体液中可以检测到骨膜蛋白的表达，其可能具有维持视网膜生理功能的作用，但在糖尿病视网膜病变的患者中，其异常升高则在 FVM 的发生发展中有重要的意义[22]。Yoshida 等[23-24]的研究表明，在眼底的纤维血管膜上，可以检测到骨膜蛋白的高表达，具体的过程或为视网膜局部的缺血可上调巨噬细胞趋化因子 CCL2、CCL3、CCL4 的表达，从而导致可介导纤维化及新生血管作用的 M2 巨噬细胞的聚集，被活化的 M2 巨噬细胞可进一步产生骨膜蛋白导致眼底纤维血管膜的生成。该团队[22]的研究还提示纤维血管膜上的血管周细胞、纤维母细胞等同样可以上调骨膜蛋白的表达，高表达的骨膜蛋白再以旁分泌或自分泌的方式参与FVM 的形成，

可能的机制如下：(1)骨膜蛋白可通过整合素αV 介导的 FAK 及 AKT 磷酸化，导致视网膜色素上皮细胞分化为肌成纤维细胞[25]；(2)骨膜蛋白可上调内皮细胞生长因子受体 Flk-1/KDR 的表达[26]，并由此参与视网膜新生血管的形成。Ishikawa 等[25]的研究提示在增殖性视网膜病变的动物模型中，玻璃体内注射骨膜蛋白特异性中和抗体可延缓眼底病变的发展，也反映了骨膜蛋白与 FVM 密切相关，这一结论目前仅限于动物实验，但为将来治疗人类糖尿病视网膜病变提供了一个新的靶点。

4 骨膜蛋白与脂代谢及脂肪肝

新近的 1 项研究[12]提示骨膜蛋白在甘油三酯的代谢中有重要的作用，其可以通过抑制脂肪酸氧化从而导致肝脏甘油三酯的异常累积，该研究表明，肥胖或长期的营养过剩可通过碳水化合物反应元件结合蛋白（carbohydrate response element binding protein，ChREBP）上调肝脏骨膜蛋白的表达，上调的骨膜蛋白可进一步通过整合素 α6β4 激活 Rac1 从而上调 JNK 通路的活性，并进一步通过 c-Jun 导致 Ppara（PPARα 的编码基因）启动子的 RORα 结构域的转录活性降低，从而下调 PPARα，其中 ChREBP 是碱性螺旋?环?螺旋?亮氨酸锌指结构转录因子家族中的一个新成员，可调节肝脏糖代谢相关基因的转录活性[27]，PPARα 为过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors，PPARs）家族的一个亚型，是一种核受体转录因子，参与了线粒体和过氧化物酶体中脂肪酸氧化的过程[28]。PPARα 的下调会影响其调控的众多靶酶表达，如肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A 与酰基辅酶A 氧化酶，以上酶跟脂肪酸氧化相关，故 PPARα 的下调会抑制脂肪酸的氧化，因肝脏甘油三酯的聚集可由脂肪酸氧化和脂肪酸生成失衡所致，故高表达骨膜蛋白的小鼠肝脏中可观察到甘油三酯的异常累积。以上通路可简化如下：高糖/肥胖→ChREBP→骨膜蛋白↑→α6β4+骨膜蛋白→Rac1→JNK→RORα+c-jun→RORα→PPARα↓→脂肪酸氧化的靶基因的表达受到抑制→肝脏甘油三酯升高，而肝脏甘油三酯的异常累积是非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disesae，NAFLD）的一个重要标志，另外有临床试验表明 NAFLD 患者的 Ppara 的表达较正常人群是下降的[29]，提示骨膜蛋白与 NAFLD的关系密切，另外有研究者提出 PPARα 的表达下降或可上调肝脏炎症因子的活性，从而加快肝细胞脂肪样变到脂肪性肝炎的进程[30]，那么在上述代谢通路中，骨膜蛋白作为 PPARα 的上游调节因子，也有可能经此通路参与NAFLD 的病理过程，但目前的研究尚缺乏直接的证据支持这一论点。综上所述，骨膜蛋白在肝脏甘油三酯的代谢中扮演着重要的角色，拮抗骨膜蛋白活性有望成为研制调脂药物的新思路，但具体作用机制仍有待于进一步的研究。

5 骨膜蛋白与肥胖

上文所述，骨膜蛋白可致脂代谢紊乱并加重胰岛素抵抗，而这些都是肥胖的重要特点[14]，故骨膜蛋白或还参与了肥胖的病理生理过程。一项研究[31]按照 BMI 把妊娠期妇女分为正常组及肥胖组，并应用基因芯片技术分别对娩出婴儿的脐带血进行分析，分析结果提示骨膜蛋白的编码基因在肥胖组的表达是增加的。此外，Bolton 等[11]的试验证实了肥胖嗜沙肥鼠骨的脂肪组织中的骨膜蛋白的表达较正常体型组是升高的，且以内脏脂肪为甚，研究者进一步使用组织分离的方法证实了骨膜蛋白主要由脂肪组织中的脂肪细胞表达，基质细胞及血管内皮细胞则表达甚微。以上实验结论提示骨膜蛋白在肥胖个体中有升高，但均为横断面研究，故骨膜蛋白表达上调与肥胖孰因孰果仍有待进一步的研究去阐明，但以下证据支持骨膜蛋白参与了肥胖的发生发展：①肥胖是一种代谢过剩导致的慢性低度炎症反应性疾病，其中 PPARα 可通过核因子 κB 及激活蛋白 1 等信号转导通路进一步抑制肿瘤坏死因子-α 等炎性因子的表达，而骨膜蛋白可使 PPARα 的表达降低，故骨膜蛋白可通过促进炎性反应从而参与肥胖的病理过程[28]；②脂肪组织的增生需要充足的血供，而骨膜蛋白有促进血管生成、调节细胞外基质环境的作用[26]，故骨膜蛋白或可通过扩张脂肪组织血管、参与脂肪细胞分化从而达到促进脂肪细胞增殖的作用。综上，骨膜蛋白与肥胖的关系密切，但是具体的作用通路并不明确，希望有更多的研究能揭示骨膜蛋白与肥胖之间相关的病理生理机制，从而为肥胖患者提供新的治疗方案。

6 结 语

目前的研究表明，骨膜蛋白与肥胖、糖脂代谢紊乱等病理状态密切相关，那么可以尝试在病理状态下适当拮抗其活性从而使得特定的人群收益。另外动物试验证实提高胰腺局部骨膜蛋白表达可加快胰岛细胞修复，那么骨膜蛋白是否能缓解糖尿病患者的胰岛功能？则需要更深入地研究去探讨其作用机制及安全性。骨膜蛋白作为一种细胞分泌型蛋白，检测相对方便，可作为 NAFLD、糖尿病肾病等疾病的检测指标，便于早期诊断，但需要更大样本的临床研究去论证，故未来关于骨膜蛋白的研究可针对多种代谢疾病的诊疗，有广阔的研究前景。

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] Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor β[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 1999, 14(7): 1239-1249.

[3] Liu Y, Du L. Role of pancreatic stellate cells and periostin in pancreatic cancer progression[J]. Tumor Biology, 2015, 36(5): 3171-3177.

[4] Litvin J, Zhu S, Norris R, et al. Periostin family of proteins: therapeutic targets for heart disease[J]. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2005, 287(2): 1205-1212.

[5] Norris RA, Damon B, Mironov V, et al. Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues[J]. J Cell Biochem, 2007, 101(3): 695-711.

[6] Jackson-Boeters L, Wen W, Hamilton DW. Periostin localizes to cells in normal skin, but is associated with the extracellular matrix during wound repair[J]. J Cell Commun Signal, 2009, 3(2): 125-133.

[7] Lee YJ, Kim IS, Park SA, et al. Periostin-binding DNA aptamer inhibits breast cancer growth and metastasis[J]. Molecular Therapy, 2013, 21(5): 1004-1013.

[8] Li L, Fan D, Wang C, et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF-β1 pathways in cardiac fibroblasts[J]. Cardiovascular Res, 2011, 91(1): 80-89.

[9] Alfieri C, Kavvadas P, Simonini P, et al. Discoidin domain receptor-1 and periostin: new players in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dialysis Transplant, 2015. [Epub ahead of print].

[10] Li W, Gao P, Zhi Y, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target[J]. Respir Res, 2015, 16(1): 57.

[11] Bolton K, Segal D, McMillan J, et al. Identification of secreted proteins associated with obesity and type 2 diabetes in Psammomys obesus [J]. Int J Obes, 2009, 33(10): 1153-1165.

[12] Lu Y, Liu X, Jiao Y, et al. Periostin promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia through downregulation of PPARα[J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3501-3513.

[13] Nyman LR, Tian L, Hamm DA, et al. Long-term effects of high-fat or high-carbohydrate diets on glucose tolerance in mice with heterozygous carnitine palmitoyltransferase-1a deficiency[J]. Nutrition & diabetes, 2011, 1(8): e14.

[14] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2007, 87(2): 507-520.

[15] Hess DA. Periostin conditions the matrix to generate a niche for islet regeneration[J]. Endocrinology, 2015, 156(3): 772-776.

[16] Zimmermann A, Gloor B, Kappeler A, et al. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans[J]. Gut, 2002, 51(4): 574-578.

[17] Smid JK, Faulkes S, Rudnicki MA. Periostin Induces Pancreatic Regeneration[J]. Endocrinology, 2014, 156(3): 824-836.

[18] Ito T, Suzuki A, Imai E, et al. Tornado extraction: a method to enrich and purify RNA from the nephrogenic zone of the neonatal rat kidney[J]. Kidney Int, 2002, 62(3): 763-769.

[19] Satirapoj B, Wang Y, Chamberlin MP, et al. Periostin: novel tissue and urinary biomarker of progressive renal injury induces a coordinated mesenchymal phenotype in tubular cells[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012, 27(7): 2702-2711.

[20] Satirapoj B, Tassanasorn S, Charoenpitakchai M, et al. Periostin as a tissue and urinary biomarker of renal injury in type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124055.

[21] Snead DRJ, James S, Snead MP. Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation[J]. Eye, 2008, 22 (10): 1310-1317.

[22] Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, et al. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5670-5678.

[23] Yoshida S, Kobayashi Y, Nakama T, et al. Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation[J]. British Journal of Ophthalmology, 2015, 99(5): 629-634.

[24] Kobayashi Y, Yoshida S, Nakama T, et al. Overexpression of CD163 in vitreous and fibrovascular membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy: possible involvement of periostin[J]. British Journal of Ophthalmology, 2015, 99(4): 451-456.

[25] Ishikawa K, Yoshida S, Nakao S, et al. Periostin promotes the generation of fibrous membranes in proliferative vitreoretinopathy[J]. FASEB J, 2014, 28(1): 131-142.

[26] Shao R, Bao S, Bai X, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(9): 3992-4003.

[27] Uyeda K, Repa JJ. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis[J]. Cell Metab, 2006, 4(2): 107-110.

[28] Fuentes E, Guzmán-Jofre L, Moore-Carrasco R, et al. Role of PPARs in inflammatory processes associated with metabolic syndrome (Review)[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(6): 1611-1616.

[29] Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Med, 2007, 20(3): 351-358.

[30] Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator-activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2014, 6(8): 570.

[31] Thakali KM, Saben J, Faske JB, et al. Maternal pregravid obesity changes gene expression profiles toward greater inflammation and reduced insulin sensitivity in umbilical cord[J]. Pediatr Res, 2014, 76(2): 202-210.

（责任编辑：冉明会）