

骨形成蛋白 4 在遗传性疾病中的研究进展

吴增波 综述, 王豫蓉[△] 审校(重庆医科大学附属口腔医院正畸科 400015)

【关键词】 骨形成蛋白 4; 遗传性疾病; 骨骼; 神经系统

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.06.037 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)06-0710-02

骨形成蛋白 4 (bone morphogenetic proteins, BMP-4) 作为影响人类全身多系统胚胎发育、生长和分化的重要基因之一,它在人体不同部位的表达异常会引起机体不同系统,特别是骨骼系统、神经系统和多个脏器不同程度的发育异常。随着研究的不断深入, BMP-4 被发现在多种遗传性疾病中均有表达。本文就 BMP-4 的研究现状及它与遗传性疾病的关系作一综述。

1 BMP-4 基因的研究现状

BMPs 为转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族的成员, BMP-4 最早由美国哈佛大学的 Ozkaynak 等^[1] 从牛成骨蛋白提取物中分离出来, 对软骨和骨的发生具有独特的诱导活性, 也是骨形态发生蛋白家族的一员。

BMP-4 和 BMPs 家族其他成员一样, 其结构都具有 7 个保守的 Cys, 在 7 个 Cys 中, 有 6 个 Cys 形成分子内二硫键, 这个由 3 对半胱氨酸组成的分子内二硫键结构被称为半胱氨酸结 (cysteine knot)^[2]。研究结果表明, BMP-4 基因是通过使用选择性启动子和在转录过程中的剪切加工, 从而产生多种转录产物, 各转录产物的表达水平及比例的改变可能是 BMP-4 调控机体的细胞生长、分化、凋亡等生命活动的重要途径^[3]。

随着研究的深入, 研究者发现人类全身所有系统的发育、生长和分化都要受到 BMP-4 的调控, 而且 BMP-4 的研究不再局限于其对骨组织形成和发育的诱导和促进作用, 最新的研究表明: BMP-4 对重度红细胞生成障碍的活化作用能有效改善慢性重度贫血症^[4]; 同时 BMP-4 对原发性肿瘤的抑制和治疗近来也受到越来越多的关注, 并取得了一定的成果。BMP-4 在遗传性疾病的研究属于起步阶段, 已发现其和多种遗传性疾病的发生有着密切的联系。

2 BMP-4 基因与遗传性疾病的关系

遗传性疾病是由位于染色体和细胞质中的 DNA 发生变异引起的疾病。迄今为止, 已发现的遗传性疾病 94% 以上是由于基因表达异常造成的^[5]。BMP-4 作为影响全身多系统、多器官的发育、生长的重要基因, 它的表达异常和信号传导异常会导致全身多种疾病的发生, 在多种遗传性疾病中, 研究者均检测到了 BMP-4 的表达异常, 通过对 BMP-4 在遗传性疾病中表达的研究, 可以更好地解释遗传性疾病的发病机制和作用机制, 从分子水平为遗传性疾病的诊治提出新的治疗手段。

3 BMP-4 与骨骼系统遗传性疾病

3.1 BMP-4 与骨性错骀畸形 韩国学者 Chang-Hwan Lee 等对 103 位 III 类错骀患者及其家庭成员作过调查, 遗传学的影响十分明显, 大约 53.8% 现症者的家庭有不止一位成员显示 III 类错骀的性状。该调查研究结果显示 III 类错骀并不是单纯的常染色体显性或隐性遗传, 可能是多基因疾病。Cruz 等^[6] 对来自 55 个家庭的 2 562 人研究证实一个重要基因影响了具有

明显孟德尔遗传迹象的下颌前突的表达, 并且这个基因是影响下颌前突多因素中的重要组成部分。陈允嘉^[7] 通过安氏 II 类错骀家庭聚集性分析研究以及安氏 II 类错骀遗传度估算表明: 安氏 II 类错骀的发生具有家庭聚集性, 遗传因素在该病致病机制中占有重要地位。

刘伟等研究发现, BMP-4 基因在下颌外胚层和咽胚层有较小程度的缺失, 将导致下颌发展中的严重缺陷, 同时发现 BMP-4 基因是通过剂量依赖的靶基因模式调控下颌骨的发育^[8]。罗应伟等^[9] 通过检测 SD 大鼠下颌骨发育模型中 BMP-4 mRNA 在 Meckel's 软骨中的表达, 结果发现: 在胚胎 SD 大鼠下颌骨发育的早期, BMP-4 mRNA 在 Meckel's 软骨中的表达逐渐增强; 随着下颌骨发育的完成, 其在 Meckel's 软骨中的表达逐渐降低。提示 BMP-4 mRNA 可能在诱导 Meckel's 软骨细胞中间充质细胞的分化及下颌骨形成有密切的联系。BMP-4 的表达水平过低会造成下颌骨的发育不足, 从而造成骨性 II 类错骀畸形; 同时, BMP-4 的过度表达则会促进下颌骨过度发育, 从而形成骨性 III 类错骀畸形。

3.2 BMP-4 与进行性骨化纤维发育不良 进行性骨化纤维发育不良 (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) 是一种罕见的, 表现为先天性四肢末梢骨发育畸形和异位骨化的遗传性疾病, 病情呈进行性发展。研究发现: FOP 的变异基因位点与 BMP-4 相重叠, BMP-4 极有可能是 FOP 的相关致病基因之一。BMP-4 还被用于 FOP 和进行性青少年纤维瘤病 (aggressive juvenile fibromatosis, AJF) 的早期鉴别, FOP 的早期病变在临床和形态学上与 AJF 不易区分, 通过对 BMP-2/4 的单克隆抗体的检测, 早期 FOP 病变区的纤维样细胞呈 BMP-2/4 阳性, 而 AJF 则为阴性^[10]。Lanchoney 等^[11] 通过检测 FOP 家族中发病个体的淋巴样细胞和纤维增生病变区内的 BMP-4 mRNA 水平, 发现 FOP 的发生与 BMP-4 mRNA 的表达调控紊乱有关。Frederick 等^[12] 通过对 FOP 失调的信号传导通路的研究来确定 FOP 的突变基因产生的后果, 结果表明 FOP 的发生与 BMP-4 的信号传导通路的失调有着密切的关系。

3.3 BMP-4 与先天性胫骨假关节 崔庚等^[13] 采用免疫组化方法对 24 例先天性胫骨假关节 (congenital pseudarthrosis of tibia, CPT) 患者的 25 例病变骨膜标本中 BMP-4、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达水平进行检测。与正常骨膜 (10 例)、创伤性假关节 (traumatic pseudarthrosis, TP) 骨膜 (20 例) 和纤维瘤病组织 (10 例) 对照研究。结果 BMP-4 在正常骨膜标本中染色均为阳性, 在创伤性假关节骨膜中有 8 例标本染色阳性, 但在先天性胫骨假关节患者病变骨膜中的染色则全部为阴性。该研究表明, BMP-4 表达水平的降低是引起先天性胫骨假关节发病的重要因素之

一。

4 BMP-4 与神经系统遗传性疾病

肠神经系统(enteric nervous system, ENS)是最大的外周神经系统,它的异常可引起很多先天性疾病,如先天性巨结肠及巨结肠类缘病,目前研究表明先天性肛门、直肠畸形患儿的肠神经系统发育也存在异常^[14]。郭振华等^[15]通过下调目的基因 BMP-2b 和 BMP-4 在斑马鱼胚胎发育期各个时间段的表达,发现 BMP-2b 和 BMP-4 表达抑制组的肠神经元在肠道的分布率明显低于正常组,该实验证实了 BMP-4 和 BMP-2b 对斑马鱼肠神经系统发育的重要作用。先天性肛门、直肠畸形是胚胎期后直肠末端发育异常的一类疾病的总称,病变涉及肛门、直肠、尿道及外生殖器,是小儿最常见的消化道畸形。近年来研究发现,Shh/BMP-4 信号在高等脊椎动物的胚胎发育中具有非常重要的作用,它参与多种组织结构的形成。张娟^[15]通过动物实验和人体标本实验研究肛门、直肠畸形的演变与 Shh/BMP-4 表达的关系,表明: BMP-4 表达水平下降,可能是导致肛门、直肠畸形发生的重要因素之一;同时,健康人的肛门、直肠的生长发育需要 Shh/BMP-4 信号的调节。先天性肛门、直肠畸形的发生与 BMP-4 表达的紊乱有着密切的关系^[16]。

5 小 结

BMP-4 作为全身系统生长、发育涉及面最广的基因之一,与多种遗传性疾病有着密切的联系。它的分子结构、作用原理和在多种疾病中的调控机制均已研究得比较透彻,但 BMP-4 在遗传性疾病中的研究还处于起步阶段,虽然多种遗传性疾病的发生都与 BMP-4 的表达异常有着密切的联系,然而 BMP-4 是否为引起该遗传性疾病的决定性因子还有待进一步证实。同时,BMP-4 在遗传性疾病中的分子调控机制和信号传导机制都还需要进一步研究。

参考文献

[1] Ozkaynak, Rueger DC, Drier EA, et al. OP-1 cDNA encodes an osteogenic protein in the TGF- β family[J]. EMBOJ, 1990, 9(7):2085-2093.
 [2] 张虎林,陈玉琴,俞诗源. 骨形态蛋白 4 研究进展[J]. 解剖学杂志, 2007, 30(6):810-813.
 [3] Shimisaki S, Moore RK, Otsuka F, et al. The bone morphogenetic protein system in mammalian reproduction[J]. Endocr Rev, 2004, 25:72-101.

[4] Paulson RF, Shi L, Wu DC. Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells[J]. Curr Opin Hematol, 2011, 18(3):139-145.
 [5] 王柠,陈万金,林宇. 我国神经系统遗传性疾病的研究现状及展望[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8(1):95-98.
 [6] Cruz RM, Krieger H, Ferreira R, et al. Major gene and multifactorial inheritance of mandibular prognathism[J]. Am J Med Genet, 2008, 146:71-77.
 [7] 陈允嘉. 安氏 II 类错颌家庭聚集性与遗传度研究[J], 重庆医学, 2011, 40(9):838-839.
 [8] Liu W, Selever J, Murali D, et al. Threshold-specific requirements for BMP-4 in mandibular development[J]. Dev Biol, 2005, 283(2):282-293.
 [9] 罗应伟,李松,沈丽宁. BMP-4 mRNA 在 Meckel's 软骨中的表达及意义[J]. 昆明医学院口腔学院, 2004, 25(3):9-12.
 [10] Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, et al. Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Hum Pathol, 1997, 28(3):339-343.
 [11] Lanchoney TF, Olmsted EA, Shore EM, et al. Characterization of BMP-4 receptor in fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Clin Orthop, 1998, 346:38-45.
 [12] Frederick S, Jennifer L, Lourdes S, et al. Dysregulation of BMP-4 receptor trafficking and signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Clin Reviews in Bone and Mineral Metabolism, 2006, 3(4):217-223.
 [13] 崔康,雷伟,马平,等. BMP、IL-1、IL-6、TNF- α 在先天性胫骨假关节中的表达[J]. 中华骨科杂志, 2001, 21(2):111-114.
 [14] 张燕敏. BMP-2, 4 在肠神经系统中的表达与分布[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(4):385-387.
 [15] 张娟. Shh/BMP-4 信号在先天性肛门直肠畸形中表达的研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2008, 29(6):335-337.
 [16] 陈琦,丁娜,张振武,等. 先天性肠闭锁近端肠壁组织中成纤维细胞生长因子 10 和骨形成蛋白 4 的表达[J]. 郑州大学学报:医学版, 2010, 43(3):290-292.

(收稿日期:2011-10-07)

糖尿病肾病早期诊断的研究进展

刘 波 综述,孙式妍 审校(天津市第二医院 300000)

【关键词】 糖尿病肾病; 糖尿病; C 反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.06.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)06-0711-04

糖尿病(DM)是一种严重危害人体健康的慢性代谢性疾病,随着社会的发展,人民生活水平的不断提高,生活模式的现代化及社会老龄化,无论发达国家还是发展中国家,糖尿病的发病率正在逐年增加。据世界卫生组织统计,全球糖尿病患者已超过 1.5 亿,我国糖尿病患者也在逐年增加。2003 年卫生部疾病控制司统计,目前我国糖尿病患者数高达 400 万,预计 2015 年将达到 600 万^[1]。随着糖尿病患者数的增加,相应的

各种并发症也在增加,其中并发糖尿病肾病(DN)的约占 20%~30%。糖尿病患者并发 DN 的病死率是未并发肾病者的 30 倍,一旦发生临床 DN,则缺乏有效方法制止其发展,故早期诊断对 DN 的防治和预后尤为重要。因此, DN 的早期诊断意义重大,现将 DN 早期诊断指标综述如下。

1 血液中的指标

1.1 C 反应蛋白(CRP) CRP 作为参与炎症或急性反应的