

· 综述 ·

骨形态发生蛋白-7对脑梗死神经保护作用的研究进展

■ 康凯, 佺剑非

作者单位

110004 沈阳
中国医科大学附属盛京
医院神经内科
通信作者
佺剑非
naojf@sj-hospital.org

【摘要】 脑梗死是常见的脑血管疾病之一, 具有高致死、致残率。近年来有研究表明, 在大脑发生缺血缺氧时, 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) -7表达上调, 参与脑梗死后的病理生理机制。动物实验研究显示, BMP-7既可促进运动神经元恢复、增加神经元缺血耐受性, 又可通过抑制细胞凋亡、减弱氧化应激, 从而保护缺血脑组织, 减少脑梗死体积。基础研究的结果为脑梗死的治疗提供了新的研究思路。

【关键词】 脑梗死; 骨形态发生蛋白-7; 星型胶质细胞; 细胞凋亡; 氧化应激

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.11.022

Advances in the Protective Effects of BMP-7 on Neurons in Cerebral Infarction

KANG Kai, NAO Jian-Fei. Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding Author: NAO Jian-Fei, E-mail: naojf@sj-hospital.org

【Abstract】 Cerebral infarction is one of the common cerebrovascular diseases with high mortality and disability rate. Therefore, it is of great significance to study the development and treatment of cerebral infarction. The intervention measures in acute phase of cerebral infarction can directly affect the patient's prognosis. Studies have showed that the expression of bone morphogenetic protein (BMP)-7 was up-regulated in the case of cerebral ischemia and hypoxia. The role of BMP-7 in cerebral infarction was very complex. In animal experiment, BMP-7 can not only promote motor neurons recovery and increase neuronal ischemic tolerance, but also inhibit apoptosis and weaken oxidative stress, so it plays an important role in protecting ischemic brain tissue and reducing infarction volume, which can provide a new direction for the treatment of cerebral infarction.

【Key Words】 Cerebral infarction; Bone morphogenetic protein-7; Star glial cell; Apoptosis; Oxidative stress

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 最初是从具有骨诱导活性的去矿化骨基质中提取出来的, 是诱导骨发生的主要细胞因子之一。目前, BMP对各系统的生理作用仍未完全阐明, 有研究发现, 脑梗死后 BMP-7的表达上调, 可以通过促进星型胶质细胞增多、抑制细胞凋亡及抗氧化应激等机制在神经修复中起重要作用^[1]。

1 骨形态发生蛋白-7

在人的幼年时期, BMP通过调节神经干细胞、控制脊髓和大脑背-腹轴的模式, 在整

个神经元发育和分化过程中发挥重要作用, 也参与神经元细胞骨架重塑的过程。BMP属于转化生长因子- β 超家族成员, 其通过 I 型和 II 型 BMP 受体的异聚复合物进行信号传递。BMP II 型受体可通过激活与其结合的细胞骨架调节剂 (如单丝氨酸蛋白激酶) 介导神经元细胞骨架的重塑^[2]。BMP及其受体在啮齿类动物成年神经组织中也具有重要作用^[3]。BMP-7, 也被称为成骨蛋白-1, 具有诱导软骨基质合成、促进软骨修复的作用^[4]。研究表明, BMP-7也在成年动物的神经组织中表达。Guixiu Yuan等^[5]通过免疫化学分析检测正常成年大鼠的脊髓, 发

现BMP-7可在所有成熟少突胶质细胞、含有神经元核心抗原的前角运动神经元及正常脊髓中的一些星形胶质细胞中表达。此后, Yuya Kusakawa等^[6]用免疫组织化学方法研究了成年大鼠中枢神经系统的BMP-7水平, 发现在星形胶质细胞和灰质的神经纤维中有丰富的BMP-7表达, 在多巴胺能和去甲肾上腺素能神经元中也观察到BMP-7表达, 这些数据表明BMP-7在动物脑组织中广泛表达。

2 骨形态发生蛋白-7对脑梗死的神经保护作用

2.1 BMP-7对脑梗死体积和神经功能恢复的影响

有研究发现, 大鼠发生脑梗死后表达BMP-7的星型胶质细胞和运动神经元的数量显著增加^[7]。在成年大鼠发生局灶性脑缺血前, 向大脑池内注入BMP-7, 可以明显减轻运动功能的损伤, 同时可减少脑梗死的体积。大脑发生缺血性损伤后BMP-7表达增强, 这种上调可能在缺血性脑组织中诱导内源性神经修复, 而在脑缺血发生后24 h, 向大脑池内注射BMP-7发现脑梗死体积无明显缩小, 但对运动功能的恢复有明显的促进作用^[8-9]。为了研究BMP-7浓度及注射的时间对运动神经的保护作用, Liju Luan等^[10]对比了不同BMP-7浓度在缺血缺氧前后对大鼠神经元的作用, 结果显示缺氧缺血状态可诱导体内和体外大脑皮质和尾壳核中的BMP-7表达增加, BMP-7的神经保护机制可能与抑制细胞凋亡有关, 缺血缺氧前增加浓度的BMP-7预处理可刺激非受损神经元中的树突发芽。C. Horbinski等^[11]证明BMP-7可通过整合细胞核成纤维细胞生长因子受体1信号传导途径刺激交感神经元中的初始树突生长。也有报道认为, BMP-7可上调交感神经元中的P75神经营养素受体mRNA, 而该受体参与控制中枢神经元中的树突生长^[12]。活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 是中枢神经系统中神经发生所必需的, Vidya Chandrasekaran等^[13]证明在大鼠缺血模型中, BMP-7诱导神经元树

突的增长是通过ROS介导的信号传导完成的。

综上所述, 目前的基础研究提示BMP-7可能通过抑制细胞凋亡、促进树突生长等过程促进运动神经元的恢复^[14]。

发生脑缺血时, 上调的BMP-7会促进星形胶质细胞DNA的合成和分化, 因此在缺血灶周围会出现反应性胶质细胞增生^[15-18]。有报道显示, 在鼠脑缺血预处理 (ischemic preconditioning, IPC) 模型中, 星形胶质细胞能够显著增加乳酸的浓度, 维持神经元的突触连接, 为神经元提供能量, 增加神经元的缺血耐受性^[19]。星形胶质细胞表达的多种神经递质受体、通道和转运体等在调节脑缺血方面也很重要。例如, 在IPC模型中, 反应性星形胶质细胞通过释放ATP和谷氨酸等神经递质, 增加神经元缺血耐受作用。同时, 在反应性星形胶质细胞中, ATP受体的离子通道P2X7受体上调, 导致缺氧诱导因子-1 α 的上调, 缺氧诱导因子-1 α 可以通过促红细胞生成素、葡萄糖转运体-等作为其靶基因, 来保护缺血性损伤的神经^[20]。因此, BMP-7可间接通过促进星型胶质细胞DNA的合成和分化来保护缺血脑组织。

2.2 骨形态发生蛋白-7抑制细胞凋亡作用

Byunghee Henry Han等^[21]发现脑缺氧缺血损伤可导致半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-3) 的激活, 而caspase-3是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶, 阻断这种激活可抑制细胞凋亡。此外, Yuhua Sun等^[22]通过大脑中动脉闭塞的大鼠梗死模型, 发现caspase-3抑制剂可有效抑制急性脑梗死大鼠脑组织细胞凋亡, 证实细胞凋亡参与脑梗死的发生。在缺血性脑损伤中, 高水平的BMP-7可降低caspase-3活性, 减少脑梗死的面积, 因此提出BMP-7对梗死后神经的保护作用可能与细胞凋亡有关。既往研究表明甲基苯丙胺可以增强脑缺血引起的神经变性。Hui Shen等^[16]通过实验验证了经甲基苯丙胺预处理的卒中动物的脑梗

死面积增加和caspase-3/7活性增强,而BMP-7预处理则减弱了这两种反应,表明BMP-7可能通过抑制细胞凋亡来减少小鼠脑中因甲基苯丙胺和缺血而引起的脑组织损伤。也有实验表明,BMP-7可降低从大鼠胚胎的大脑皮层获得的原代皮质培养物中过氧化氢介导的细胞凋亡,起到神经保护作用^[23]。类似地,将含有高水平BMP-7蛋白的胎儿肾组织移植到大鼠脑内,可降低卒中大鼠的caspase-3的活性和脑梗死的面积^[24]。Junhong Guan等^[25]的实验也论证了在IPC缺血再灌注24 h后BMP-7 mRNA和蛋白表达增加,相比预处理抑制BMP-7的对照组,实验组缺血组织中caspase-3的水平也较低。因此,抗凋亡机制可能参与BMP-7介导的缺血性损伤的保护作用^[26]。

2.3 骨形态发生蛋白-7对氧化应激的影响

在脑梗死等病理条件下,引起氧化应激的ROS的过量产生,可被内源性抗氧化剂中和,会使其细胞储备被耗尽^[27]。而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)被认为是两种重要的清除自由基酶,可以阻止脑缺血所致的活性氧的产生^[28]。先前的研究表明,BMP-7可减弱缺氧诱导或过氧化氢诱导的大鼠胚胎大脑原代皮层中乳酸脱氢酶活性的增加^[23]。有实验表明,通过对大鼠大脑中动脉栓塞模型(对大鼠进行2 h短暂性大脑中动脉闭塞)再灌注时静脉注射BMP-7,结果发现BMP-7处理组丙二醇含量显著降低(丙二醇含量是脂质过氧化的一项指标,在脑缺血再灌注损伤后明显升高),此外,BMP-7处理显著提高了SOD和GSH-Px活性,表明BMP-7对神经的保护作用可能归因于减弱脑缺血后脂质过氧化作用^[29]。这些数据表明BMP-7可能通过抑制氧化应激对脑缺血再灌注损伤的起到保护作用。

综上所述,BMP-7作为一种新型的神经元保护因子,其中枢神经系统的保护作用引起人们广泛重视。细胞凋亡与氧化应激在脑梗死

疾病的发展过程中具有重要作用。BMP-7在对抗细胞凋亡及氧化应激方面,展示出巨大的潜力。目前关于BMP-7对于脑缺血研究大多来自实验室,今后仍需开展大量的临床研究。随着科技进步和医疗发展,人类对脑梗死的病理生理机制和BMP-7对脑缺血保护作用认识的不断加深,BMP-7将来有望为脑梗死疾病的防治提供实际应用价值。

参考文献

- [1] OJO O A, POLUYI E O, OWOLABI B S, et al. Surgical decompression for traumatic spinal cord injury in a tertiary center[J]. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20 (11) : 1455-1460.
- [2] PODKOWA M, CHRISTOVA T, ZHAO X, et al. p21-Activated kinase (PAK) is required for Bone Morphogenetic Protein (BMP) -induced dendritogenesis in cortical neurons[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 57 (7) : 83-92.
- [3] CHARYTONIUK D A, TRAFFORT E, PINARD E, et al. Distribution of bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein receptor transcripts in the rodent nervous system and up-regulation of bone morphogenetic protein receptor type II in hippocampal dentate gyrus in a rat model of global cerebral isch[J]. *Neuroscience*, 2000, 100 (1) : 33-43.
- [4] SUN L, GUO C, LIU D, et al. Protective effects of bone morphogenetic protein 7 against amyloid-beta induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Neuroscience*, 2011, 184 (1) : 151-163.
- [5] YUAN G, LI L, ZOU D, et al. Expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in the normal adult rat spinal cord[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36 (7) : 662-670.
- [6] KUSAKAWA Y, MIKAWA S, SATO K. BMP7 expression in the adult rat brain[J/OL]. *IBRO Rep*, 2017, 3: 72-86. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2017.06.002>.
- [7] FURLAN J C, CRAVEN B C, MASSICOTTE E M, et al. Early versus delayed surgical decompression of spinal cord after traumatic cervical spinal cord injury: a cost-utility analysis[J/OL]. *World Neurosurg*, 2016, 88: 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.072>.
- [8] KAWAMATA T, REN J, CHAN T C, et al. Intracisternal osteogenic protein-1 enhances functional recovery following focal stroke[J].

- Neuroreport, 1998, 9 (7) : 1441-1445.
- [9] SCHALLERT T, FLEMING S M, LEASURE J L, et al. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury[J]. Neuropharmacology, 2000, 39 (5) : 777-787.
- [10] LUAN L, YANG X, ZHOU C, et al. Post-hypoxic and ischemic neuroprotection of BMP-7 in the cerebral cortex and caudate-putamen tissue of rat[J]. Acta Histochem, 2015, 117 (2) : 148-154.
- [11] HORBINSKI C, STACHOWIAK E K, CHANDRASEKARAN V, et al. Bone morphogenetic protein-7 stimulates initial dendritic growth in sympathetic neurons through an intracellular fibroblast growth factor signaling pathway[J]. J Neurochem, 2010, 80 (1) : 54-63.
- [12] COURTER L A, SHAFFO F C, GHOGHA A, et al. BMP7-induced dendritic growth in sympathetic neurons requires p75 (NTR) signaling[J]. Dev Neurobiol, 2016, 76 (9) : 1003-1013.
- [13] CHANDRASEKARAN V, LEA C, SOSA J C, et al. Reactive oxygen species are involved in BMP-induced dendritic growth in cultured rat sympathetic neurons[J/OL]. Mol Cell Neurosci, 2015, 67: 116-125. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.06.007>.
- [14] HARVEY B K, HOFFER B J, WANG Y. Stroke and TGF-beta proteins; glial cell line-derived neurotrophic factor and bone morphogenetic protein[J]. Pharmacol Ther, 2005, 105 (2) : 113-125.
- [15] OBERHEIM N A, WANG X, GOLDMAN S, et al. Astrocytic complexity distinguishes the human brain[J]. Trends Neurosci, 2006, 29 (10) : 547-553.
- [16] SHEN H, LUO Y, KUO C C, et al. BMP7 reduces synergistic injury induced by methamphetamine and ischemia in mouse brain[J]. Neurosci Lett, 2008, 442 (1) : 15-18.
- [17] SOFRONIEW M V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation[J]. Trends Neurosci, 2009, 32 (12) : 638-647.
- [18] SOFRONIEW M V, VINTERS H V. Astrocytes: biology and pathology[J]. Acta Neuropathologica, 2010, 119 (1) : 7-35.
- [19] NARAYANAN S V, PEREZ-PINZON M A, transfers ischemic tolerance to neurons[J]. Cond Med, 2017, 1 (1) : 2-8.
- [20] HIRAYAMA Y, IKEDA-MATSUO Y, NOTOMI S, et al. Astrocyte-Mediated Ischemic Tolerance[J]. J Neurosci, 2015, 35 (9) : 3794-3805.
- [21] HAN B H, D'COSTA A, BACK S A, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2000, 7 (1) : 38-53.
- [22] SUN Y, XU Y, GENG L. Caspase-3 inhibitor prevents the apoptosis of brain tissue in rats with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 133-138.
- [23] COX S, HARVEY B K, SANCHEZ J F, et al. Mediation of BMP7 neuroprotection by MAPK and PKC IN rat primary cortical cultures[J]. Brain Res, 2004, 1010 (1-2) : 55-61.
- [24] CHAN C F, MORALES M, CHOU J, et al. Bone morphogenetic proteins are involved in fetal kidney tissue transplantation-induced neuroprotection in stroke rats[J]. Neuropharmacology, 2002, 43 (3) : 418-426.
- [25] GUAN J, LI H, LV T, et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) mediates ischemic preconditioning-induced ischemic tolerance via attenuating apoptosis in rat brain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 441 (3) : 560-566.
- [26] XU J H, ZHANG T Z, ZHAO Y Y, et al. Protective effects of recombinant human bone morphogenetic protein-7 on focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Int J Neurosci, 2013, 123 (6) : 375-384.
- [27] CANDELARIO-JALIL E, MHADU N H, AL-DALAIN S M, et al. Time course of oxidative damage in different brain regions following transient cerebral ischemia in gerbils[J]. Neurosci Res, 2001, 41 (3) : 233-241.
- [28] NIIZUMA K, YOSHIOKA H, CHEN H, et al. Mitochondrial and apoptotic neuronal death signaling pathways in cerebral ischemia[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802 (1) : 92-99.
- [29] PEI H, CAO D, GUO Z, et al. Bone Morphogenetic Protein-7 Ameliorates Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury via Inhibiting Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (12) : 23 441-23 453.

(收稿日期: 2018-11-26)



【点睛】脑梗死时,骨形态发生蛋白-7可通过多种机制促进神经功能恢复,同时,通过多种信号通路保护受损的脑组织。