

成骨细胞特异性因子-2 在病理性瘢痕形成中的作用*

尹诗璐 综述 秦泽莲** 审校

(北京大学第三医院成形外科, 北京 100191)

文献标识:A

文章编号:1009-6604(2017)12-1137-03

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2017.12.023

病理性瘢痕过度增生不仅影响外形,所带来的瘙痒和疼痛等困扰患者,并且影响重要功能部位的手术效果。对于微创手术而言,皮肤病理性瘢痕异常增生给患者带来新的病痛,往往掩盖“微创”手术本身的优势,过度增生性瘢痕对于微创美容外科更是不可接受的。目前,病理性瘢痕形成的病理机制尚未阐明,识别其形成及进展过程中关键的细胞因子,对下一步瘢痕干预治疗的研究至关重要^[1]。成骨细胞特异性因子-2(Periostin)是表达人体多种正常组织的一种细胞外基质蛋白,与病理性瘢痕的发生、发展关系密切^[1-8]。本文就 Periostin 在病理性瘢痕形成中的作用文献总结如下。

1 Periostin

Periostin 最初从小鼠成骨细胞系中克隆得到,是介导间充质干细胞向成骨细胞转化的重要细胞因子,在骨膜、牙周韧带、主动脉、甲状腺、肺、胃、下消化道、肾上腺、阴道、卵巢、睾丸、前列腺、胎盘、子宫以及大部分胎儿组织等多种正常组织中均有表达^[9,10],与心肌损伤修复,心室重塑、心功能恶化、多囊肾病、肾间质疾病、高血压肾及视网膜玻璃样变等多种疾病的发生、发展密切相关^[10-15]。

Periostin 在各种创伤愈合组织中高表达^[9,10]。作为细胞外基质蛋白,Periostin 能够与细胞外基质中的金属蛋白酶、细胞膜表面整合素等成分相互作用,影响细胞的生物学功能,促进细胞黏附,激活适应与修复相关基因的表达,促进创伤愈合^[16-19]。

2 Periostin 在病理性瘢痕形成中的作用

2.1 Periostin 在病理性瘢痕组织中高表达

皮肤软组织创伤造成瘢痕愈合。2007 年 Kuhn 等^[20]通过基因芯片技术发现 Periostin 基因在瘢痕组织中高表达。同年,王齐等^[8]通过抑制性消减杂交的方法构建病理性瘢痕的消减杂交文库,并从中筛选出 Periostin 基因,进一步研究显示 Periostin 基因的表达与 TGF- β 1 基因的表达呈正相关($P < 0.01$),在正常皮肤、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩组织成纤维细胞中,其 mRNA 的表达呈递增趋势,分别为 0.274 ± 0.215 、 1.084 ± 0.396 、 1.645 ± 0.549 。官正华等^[21]利用 RT-PCR 比较研究增生性瘢痕成纤维细胞和正常皮肤成纤维细胞中 Periostin 基因的表达情况,电泳条带显示 Periostin 基因在增生性瘢痕成纤维细胞中高表达,在正常成纤维细胞表达微弱甚至阴性表达。2010 年 Zhou 等^[22]应用免疫组化技术及 Western-blot 方法证实 Periostin 蛋白在瘢痕疙瘩以及增生性瘢痕中的表达高于正常皮肤组织,在成年人正常皮肤组织中,Periostin 仅表达于真皮及毛囊,皮肤创伤后,真表皮交界处的基底膜也出现 Periostin 的大量表达,提示 Periostin 参与皮肤创伤的瘢痕愈合。2015 年 Zhang 等^[23]比较研究人瘢痕疙瘩成纤维细胞和正常皮肤成纤维细胞中 Periostin 蛋白的表达情况,应用免疫组织化学染色技术证实 Periostin 蛋白在人病理性瘢痕组织中的表达是正常皮肤组织表达的 2.3 倍。

* 基金项目:国家自然科学基金(30973126);教育部博士点博导专项基金(20130001110095)

** 通讯作者, E-mail: qinzl@bjmu.edu.cn

以上研究分别在基因层面及蛋白层面上证实, Periostin 在病理性瘢痕组织中显著高表达, 提示其与病理性瘢痕形成密切相关, 可能是瘢痕干预治疗的重要靶点。

2.2 Periostin 促进病理性瘢痕成纤维细胞增殖、迁移、侵袭

皮肤软组织创伤后, 成纤维细胞、肌成纤维细胞被过度激活, 大量增殖并分泌细胞外基质, 形成难以被机体吸收及重塑的病理性瘢痕组织^[5]。Periostin 通过激活整合素 $\alpha v \beta 3$ -PI3K/Akt 信号通路影响瘢痕成纤维细胞的增殖, 同时, 对病理性瘢痕成纤维细胞的细胞周期、迁移、侵袭及基质胶原蛋白合成等功能均有促进作用, 对正常皮肤成纤维细胞则没有这一作用, 抑制 Periostin 基因, 瘢痕成纤维细胞的增殖、迁移、局部浸润能力均会受到影响而减弱^[1,2,6]。2012 年 Elliott 等^[24] 比较敲除 Periostin 基因的小鼠创面与正常小鼠创面, 敲除 Periostin 基因后小鼠创面的成纤维细胞数量及 α 平滑肌肌动蛋白表达显著减少, 成纤维细胞合成胶原蛋白基质的能力显著下降, 创面收缩愈合减缓, 加入外源性人 Periostin, 这一现象能够逆转。2015 年 Crawford 等^[1] 研究 Periostin 对增生性瘢痕成纤维细胞的影响, 添加 Periostin 的增生性瘢痕成纤维细胞的增殖水平明显高于未添加组, 并且在培养至第 5 天时 2 组有统计学差异, 对正常皮肤成纤维细胞则没有这一作用, 同时, 细胞中 α 平滑肌肌动蛋白水平也受 Periostin 影响而升高; 在培养基中加入能够抑制瘢痕成纤维细胞增殖、分泌, 并促进其凋亡功能的氢化可的松后, 瘢痕疙瘩成纤维细胞中和增生性瘢痕成纤维细胞中 Periostin 的 mRNA 表达量分别减少 32% 和 47%, 提示 Periostin 可能是氢化可的松治疗病理性瘢痕的一个不可忽略的作用环节^[5,25]。

以上研究均证实 Periostin 能够影响病理性瘢痕成纤维细胞的功能, 这些功能与活化成纤维细胞、分泌胶原过多相对应, 从而影响病理性瘢痕的形成及进展。

2.3 Periostin 促进瘢痕组织血管新生

瘢痕组织中心胶原蛋白过度沉积常处于低氧的微环境, 低氧代谢往往造成组织局部酸性微环境, 低氧能够直接诱导内皮细胞的凋亡, 抑制血管形成^[26,27]。瘢痕尤其是病理性瘢痕的过度增生及向周围侵袭特性的维持, 需要大量新生血管提供充足的氧供及营养^[23]。Periostin 是促进血管新生的重要分子, 能够抑制瘢痕组织中血管内皮细胞的凋亡, 促

进血管内皮细胞的功能, 使瘢痕成纤维细胞能够耐受正常皮肤成纤维细胞难以存活的低氧、低营养状态, 从而促进瘢痕的形成及进展^[28~30]。与加入醋酸缓冲液的对照组 (模拟酸性微环境) 比较, 加入 Periostin 进行培养的人脐静脉血管内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的增殖增加 11.29%, 细胞平均总凋亡率减少 23.48%, 细胞迁移的穿膜细胞数增加 43.90%^[28]。2015 年 Zhang 等^[23] 研究表明重组 Periostin 蛋白通过增加 HUVEC 的局部黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 磷酸化水平促进细胞迁移和小管结构形成, 该作用表现出剂量依赖性。同时, 他们用来自瘢痕疙瘩成纤维细胞的条件培养基培养人 HUVEC 细胞, 能够有效促进内皮细胞的迁移及小管的形成, 当敲除瘢痕疙瘩成纤维细胞的 Periostin 基因后, 取其培养基用于 HUVEC 细胞, 这一促进作用明显减弱; 按照不同浓度 (0, 10, 50, 100 $\mu\text{g/L}$) 添加重组人 Periostin 蛋白后, 瘢痕疙瘩成纤维细胞分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的水平升高并表现出剂量依赖性, 当添加浓度为 50 或 100 $\mu\text{g/L}$ 时, 血管形成素 1 (angiogenesis-1, ANG-1) 分泌水平也升高。以上说明, Periostin 通过成纤维细胞的旁分泌作用及其对血管内皮细胞的直接作用从而促进瘢痕内血管新生。

综上所述, Periostin 与病理性瘢痕的形成和发展密切相关, 在病理性瘢痕组织中的表达显著高于正常皮肤组织, 能够促进病理性瘢痕成纤维细胞的增殖、迁移及向周围组织侵袭, 同时促进瘢痕组织中的血管新生, 可能作为影响瘢痕过度增生的潜在治疗靶点, 了解 Periostin 的作用对开展瘢痕干预治疗的后续研究具有重要的意义。

参考文献

- 1 Crawford J, Nygard K, Gan BS, et al. Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring. *Exp Dermatol*, 2015, 24(2): 120-126.
- 2 Zhang Z, Nie F, Kang C, et al. Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1): 253-261.
- 3 李博伦, 侯俊杰, 聂芳菲, 等. 成骨细胞特异性因子 2 及其相关因子在大鼠皮肤创面瘢痕重塑期中的表达变化及意义. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(9): 523-526.
- 4 刘畅, 秦泽莲. 成骨细胞特异因子-2 是影响创伤愈合的重要

- 因子. 中华整形外科杂志, 2010, 26(1): 75-78.
- 5 宋振华, 秦泽莲. *periostin* 在人瘢痕成纤维细胞中的表达及氢化可的松对其表达的影响. 北京大学学报(医学版), 2008, 40(3): 301-305.
- 6 刘畅, 宋振华, 秦泽莲. 人 *periostin* 干扰载体的构建及其对成纤维细胞目的基因表达的影响. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(5): 503-508.
- 7 Chang L, Sijian H, Zelian Q. Inhibition of periostin gene expression via RNA interference suppressed the proliferation, apoptosis and invasion in U2OS cells. Chin Med J, 2010, 24(123): 3677-3683.
- 8 王齐, 聂芳菲, 赵霞, 等. *periostin* 在过度增生性瘢痕的表达及其与 TGF- β 1 和受体的相关性. 中华整形外科杂志, 2007, 23(3): 229-232.
- 9 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. Biochem J, 1993, 294 (Pt 1): 271-278.
- 10 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 beta. J Bone Miner Res, 1999, 14(7): 1239-1249.
- 11 Li G, Jin R, Norris RA, et al. Periostin mediates vascular smooth muscle cell migration through the integrins α 5 β 3 and α 5 β 1 and focal adhesion kinase (FAK) pathway. Atherosclerosis, 2010, 208(2): 358-365.
- 12 Lorts A, Schwanekamp JA, Elrod JW, et al. Genetic manipulation of periostin expression in the heart does not affect myocyte content, cell cycle activity, or cardiac repair. Circ Res, 2009, 104(1): e1-e7.
- 13 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. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(7): 2702-2711.
- 14 Guerrot D, Dussaule JC, Mael-Ainin M, et al. Identification of periostin as a critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy. PLoS One, 2012, 7(3): e31974.
- 15 Yoshida S, Ishikawa K, Asato R, et al. Increased expression of periostin in vitreous and fibrovascular membranes obtained from patients with proliferative diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5670-5678.
- 16 Bornstein P, Sage EH. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. Curr Opin Cell Biol, 2002, 14(5): 608-616.
- 17 Murphy-Ullrich JE. The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? J Clin Invest, 2001, 107(7): 785-790.
- 18 Kii I, Nishiyama T, Li M, et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. J Biol Chem, 2010, 285(3): 2028-2039.
- 19 Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. Aging (Albany NY), 2010, 2(9): 627-631.
- 20 Kuhn B, Del MF, Hajjar RJ, et al. Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair. Nat Med, 2007, 13(8): 962-969.
- 21 官正华, 韦激, 杨星华, 等. 骨母细胞特异性因子-2 在创伤性肌腱瘢痕组织中的表达及其作用. 临床军医杂志, 2009, 37(5): 755-757.
- 22 Zhou HM, Wang J, Elliott C, et al. Spatiotemporal expression of periostin during skin development and incisional wound healing: lessons for human fibrotic scar formation. J Cell Commun Signal, 2010, 4(2): 99-107.
- 23 Zhang Z, Nie F, Chen X, et al. Upregulated periostin promotes angiogenesis in keloids through activation of the ERK1/2 and focal adhesion kinase pathways, as well as the upregulated expression of VEGF and angiopoietin-1. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 857-864.
- 24 Elliott CG, Wang J, Guo X, et al. Periostin modulates myofibroblast differentiation during full-thickness cutaneous wound repair. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 1): 121-132.
- 25 鲍卫汉, 徐少骏. 激素治疗瘢痕的机理研究. 中华外科杂志, 2000, 38(5): 378-381.
- 26 Kii I, Amizuka N, Minqi L, et al. Periostin is an extracellular matrix protein required for eruption of incisors in mice. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342(3): 766-772.
- 27 Tischler V, Fritzsche FR, Wild PJ, et al. Periostin is up-regulated in high grade and high stage prostate cancer. BMC Cancer, 2010, 10: 273.
- 28 陈鑫磊, 边曦, 秦泽莲. Periostin 在酸性环境下对人脐静脉内皮细胞功能的影响. 北京大学学报(医学版), 2011, 43(6): 855-860.
- 29 Tilman G, Mattiussi M, Brasseur F, et al. Human periostin gene expression in normal tissues, tumors and melanoma: evidences for periostin production by both stromal and melanoma cells. Mol Cancer, 2007, 6: 80.
- 30 徐少骏, 鲍卫汉, 陈东明, 等. 增殖瘢痕成纤维细胞在低血清中增殖及生物合成功能的特性. 中华外科杂志, 2000, 38(3): 240-240.

(收稿日期: 2017-09-29)

(修回日期: 2017-10-25)

(责任编辑: 李贺琼)