

# BMPs 在脂肪胰岛素抵抗中的研究进展\*

迪丽娜孜·阿布都吉力勒, 樊栩, 董昱良, 马宇, 王为兰, 李金耀†

(新疆大学 生命科学与技术学院 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830017)

**摘要:** 根据骨形态发生蛋白(BMPs)现有研究探讨其在脂肪胰岛素抵抗中的作用机制。综述了在白色脂肪组织(WAT)和棕色脂肪组织(BAT)中的相关BMP信号通路, BMPs通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )决定脂肪细胞命运和调节脂肪细胞功能来改善胰岛素敏感性。WAT中, BMPs促进脂肪分化、降低炎症、增强胰岛素信号以及葡萄糖转运; BAT中, 可以增加棕色脂肪细胞以及增强其活性来促进产热。总结探讨了近年来BMPs在脂肪胰岛素抵抗中的作用进展, 以为脂肪胰岛素抵抗的防治提供新思路。

**关键词:** BMPs; 脂肪组织; 胰岛素抵抗; 作用机制

DOI: 10.13568/j.cnki.651094.651316.2022.06.03.0001

中图分类号: Q591.5 文献标识码: A 文章编号: 2096-7675(2023)03-0342-09

引文格式: 迪丽娜孜·阿布都吉力勒, 樊栩, 董昱良, 马宇, 王为兰, 李金耀. BMPs在脂肪胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 新疆大学学报(自然科学版)(中英文), 2023, 40(3): 342-350.

英文引文格式: DILINAZI Abudujilile, FAN Xu, DONG Yuliang, MA Yu, WANG Weilan, LI Jinyao. Research progress on BMPs in adipose tissue insulin resistance[J]. Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English), 2023, 40(3): 342-350.

## Research Progress on BMPs in Adipose Tissue Insulin Resistance

DILINAZI Abudujilile, FAN Xu, DONG Yuliang, MA Yu, WANG Weilan, LI Jinyao

(Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, School of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang 830017, China)

**Abstract:** According to the existing researches on bone morphogenetic proteins(BMPs), their mechanism in adipose tissue insulin resistance was discussed. Relevant BMP signaling pathways in white adipose tissue(WAT) and brown adipose tissue(BAT) were reviewed, and BMPs improved the insulin sensitivity by the regulation of adipocyte fate and function through peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) activation. In WAT, BMPs can promote adipocyte differentiation, reduce inflammation, enhance insulin signaling and glucose transport; In BAT, brown adipocytes can be increased and their activity can be enhanced to promote thermogenesis. This review summarized and discussed the role of BMPs in adipose tissue insulin resistance in recent years to provide new ideas for the prevention and treatment of insulin resistance.

**Key words:** BMPs; adipose tissue; insulin resistance; mechanism

## 0 引言

肥胖已成为快速增长的全球性健康问题, 据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示, 我国成年居民超重率和肥胖率分别为34.3%和16.4%<sup>[1]</sup>。肥胖不仅仅是指体重增加, 更是指机体脂肪组织扩增及异位堆积造成的一种病理状态。脂肪组织可分为WAT和BAT。WAT是能量储存的主要场所, 又是分泌多种脂肪因子

\* 收稿日期: 2022-06-03

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金“肉苁蓉苯乙醇苷改善脂肪细胞胰岛素抵抗的作用及机理研究”(2020D01C070); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题“管花肉苁蓉苯乙醇苷调控代谢性炎症改善脂肪胰岛素抵抗的作用及其机制”(2021D04019)。

作者简介: 迪丽娜孜·阿布都吉力勒(1994-), 女, 硕士生, 从事天然产物的研究, E-mail: dilnaz1022@163.com.

† 通讯作者: 李金耀(1981-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事天然产物、肿瘤免疫治疗的研究, E-mail: ljyxju@xju.edu.cn.

和炎症因子的内分泌器官<sup>[2]</sup>,是肥胖和胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)发生发展的首要作用部位<sup>[3]</sup>;BAT是一种产热器官,富含线粒体,其特征是线粒体内膜存在解偶联蛋白1(Uncoupling Protein 1, UCP1),BAT主要通过UCP1产热来消耗能量<sup>[4]</sup>.此外,特定条件下白色脂肪细胞“褐变”为米色脂肪,形态及功能上更接近棕色脂肪细胞<sup>[5]</sup>.WAT的过度堆积以及BAT的功能障碍均与IR的发生发展密切相关.

BMPs是转化生长因子 $\beta$ (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族中高度保守的一类成员<sup>[6]</sup>.目前关于BMP信号在脂肪组织中的作用已有相关文献综述<sup>[7]</sup>,但BMPs对脂肪IR作用机制的相关研究尚无文献综述.近年来越来越多的研究表明,BMPs通过多种途径参与脂肪组织IR<sup>[8-9]</sup>.因此,本文就国内外关于BMPs对脂肪IR的作用研究进行综述,总结了BMP信号传导在脂肪组织IR中的作用机制,有助于阐明脂肪IR的潜在发病机制并为肥胖相关IR的预防与治疗提供新的思路与策略.

## 1 BMP信号研究进展

BMPs通过与其受体结合启动BMP信号发挥作用,包括Smad依赖性经典途径和Smad非依赖性非经典途径,Smad蛋白是TGF- $\beta$ 家族受体下游的关键信号转导分子之一.作为TGF- $\beta$ 超家族的一员,BMPs的多能性远远超过TGF- $\beta$ 家族其它成员,BMPs通过调节胚胎、器官和形态的发生,在发育过程中发挥多种功能<sup>[10-11]</sup>.同时,BMPs作为一种分泌蛋白参与肥胖、糖尿病及其相关并发症<sup>[12]</sup>.

### 1.1 BMPs成员及功能

1988年,BMPs首次被证实属于TGF- $\beta$ 超家族<sup>[13]</sup>,在骨骼组织形成中发挥重要作用.截至目前,已经确定了超过22个BMP家族成员,其中研究较多的包括BMP2、BMP4、BMP6、BMP7和BMP9<sup>[14]</sup>.大量研究已经阐明了BMPs在骨骼重塑以及细胞生长、分化和凋亡过程中的核心作用<sup>[15]</sup>.除了在胚胎发生及骨骼系统中的功能外,BMPs还是脂肪生成的重要调节剂,在肥胖相关IR中发挥重要作用.越来越多的研究显示,BMP2<sup>[16]</sup>、BMP4<sup>[17]</sup>、BMP6<sup>[18]</sup>、BMP7<sup>[19]</sup>和BMP9<sup>[20]</sup>均与肥胖及IR密切相关.因此,BMPs可能成为治疗肥胖及相关并发症的潜在靶点.

### 1.2 BMP信号通路及其调控

BMPs结合特定的受体,其受体分为1型受体(BMPRI)和2型受体(BMPRII).BMP配体与BMPRI和BMPRII的组合相互作用,进而激活Smad,被激活的Smad转移到细胞核并完成基因表达调控.BMP信号包括经典途径和Smad非依赖性非经典途径.经典途径中,BMPRI使Smad1/5/8磷酸化,Smad1/5/8可与辅Smad4结合,并转移到细胞核以调节靶基因的表达<sup>[21]</sup>;非经典途径中,ERK、JNK和p38MAPK被BMP受体激活<sup>[7]</sup>(图1),调节下游靶基因的表达,从而调控细胞存活、凋亡、分化和生长<sup>[22]</sup>.其中p38MAPK途径是白色和棕色脂肪细胞分化的另一个常见调节因子<sup>[23]</sup>.

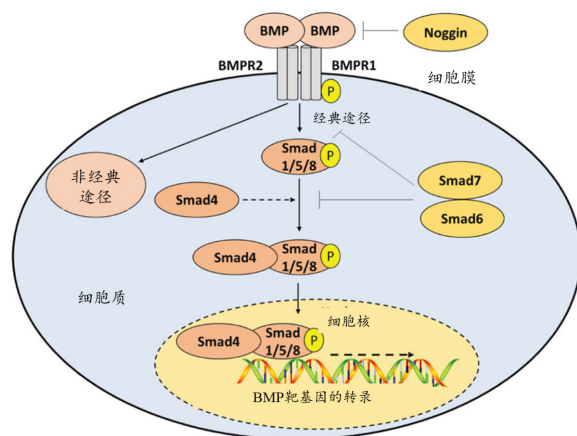


图1 BMP信号转导途径及分子组成<sup>[25]</sup>

近年来,不仅是BMPs,还有BMP抑制剂和调节剂也逐渐成为BMP信号的研究热点.研究表明,BMP信号抑制剂在脂肪组织中发挥着相关作用,BMPs抑制剂有Gremlin、Noggin、MGP、Follistatin、BAMB1等<sup>[24]</sup>.此外,BMP信号的抑制还可以由Smad6和/或Smad7实现<sup>[25]</sup>.值得关注的是,生长分化因子3(Growth Differentiation Factor 3, Gdf3)作为TGF- $\beta$ 家族成员也具有抑制BMP信号的作用,Gdf3阻断BMP信号传导,降低Smad1/5/8的磷酸化并抑制Smad靶基因 $Id2$ ,且巨噬细胞可能是肥胖引起的Gdf3水平升高的主要来源.然而,Gdf3与脂肪组织BMP信号之间的机制联系仍有待阐明<sup>[26]</sup>.此外,BMPs结合内皮调节剂(BMPER)可与BMPs结合,是BMP信号通路的细胞外调节剂.有研究显示,BMPER可通过激活胰岛素信号通路来驱动胰岛素敏感性;除了影响胰岛素信号传导外,还可以调节糖异生、脂肪生成和甘油三酯(TG)/甘油二酯(DAG)代谢,但是否通过BMP信号起作用尚未阐明<sup>[27]</sup>.

## 2 BMPs 改善 IR 的作用机制

### 2.1 BMPs 调控脂肪分化、胰岛素信号及炎症

#### 2.1.1 BMPs 调控 WAT 脂肪分化及葡萄糖转运

肥胖的主要原因是 WAT 扩增,其扩增方式有脂肪细胞增生与肥大两种,成熟脂肪细胞具有显著的肥大潜能,脂肪细胞肥大会引起脂肪细胞功能障碍,这与 IR 有关,且已被证实是 2 型糖尿病(T2DM)发展的风险因素<sup>[28]</sup>.研究表明,相对肥大的细胞,小的脂肪细胞具有更好的胰岛素敏感性,从而能更好地摄取并利用葡萄糖<sup>[29]</sup>.脂肪分化是指从前脂肪细胞到成熟脂肪细胞的分化过程,是脂肪细胞命运的终分化阶段<sup>[30]</sup>.因此,促进脂肪分化以增加脂肪细胞数量(增生)来抵消脂肪细胞肥大引起的肥胖的负面代谢效应,会促进胰岛素敏感性.脂肪分化由多种转录因子调节,WAT 中,PPAR $\gamma$  作为脂肪分化的标志性因子,是噻唑烷二酮(Thiazolidinediones, TZD)类药物增加胰岛素敏感性的作用靶点,PPAR $\gamma$  通过调节相关基因的表达,影响糖脂代谢、脂肪形成,并与 IR 密切相关.而葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 作为 PPAR $\gamma$  的靶基因, GLUT4 介导的胰岛素依赖性葡萄糖摄取是脂肪组织重要的葡萄糖转运途径<sup>[31]</sup>.现有研究表明, BMPs 可通过 PPAR $\gamma$  促进 WAT 脂肪分化并增加葡萄糖的转运.

BMP2 和 BMP6 在成熟脂肪细胞中通过 BMP 信号 Smad 依赖性经典途径上调核受体 PPAR $\gamma$ ,其中 BMP 依赖性上调 PPAR $\gamma$  以及 PPAR $\gamma$  介导的 GLUT4 上调是 BMP 增加胰岛素敏感性的重要原因<sup>[8]</sup>.此外, BMP2 促进 hMSC 细胞<sup>[32]</sup>和 C3H10T1/2 细胞中 PPAR $\gamma$  的表达及转录激活活性<sup>[33]</sup>.研究表明, BMP4 在体外调节脂肪分化, BMP4 的增加是 3T3-L1 前脂肪细胞分化所必需的<sup>[34]</sup>.此外, BMP4 处理脂肪细胞以及沉默 BMP4 拮抗剂 Gremlin 可以增加 PPAR $\gamma$  的转录激活活性<sup>[35]</sup>.最近越来越多的研究关注 BMP7 在 WAT 中的作用,体内 WAT 中, BMP7 过表达诱导脂肪分化并提高 ob/ob 小鼠的胰岛素敏感性,而且 BMP7 过表达的 WAT 中 PPAR $\gamma$  的表达显著增加,值得注意的是,肝脏特异性 BMP7 过表达并不能促进 WAT 增生<sup>[36]</sup>.

以上研究表明, BMPs 在不同脂肪细胞及体内可上调 PPAR $\gamma$  的表达及转录激活活性、促进 GLUT4 的表达以及脂肪分化.因此,我们推测, WAT 中 BMP 信号可能通过经典途径和非经典 p38MAPK 途径增加 PPAR $\gamma$  转录激活并促进脂肪分化,上调 PPAR $\gamma$  介导的 GLUT4 的表达并增强葡萄糖转运,从而改善 IR.

#### 2.1.2 BMPs 调控 WAT 胰岛素信号传导

WAT 对胰岛素非常敏感,胰岛素主要通过激活雷帕霉素机制性靶标复合物 2 (mechanistic Target of Rapamycin Complex 2, mTORC2) 促进脂肪组织的葡萄糖摄取<sup>[37]</sup>.此外,胰岛素信号传导在白色和棕色脂肪生成中发挥关键作用<sup>[28]</sup>,而 BMP 信号的缺失会引起胰岛素敏感性降低<sup>[38]</sup>.因此, BMPs 可能通过脂肪组织胰岛素信号转导间接影响机体胰岛素敏感性.

BMP4 可能参与胰岛素反应,因为在 BMP4 基因治疗肥胖小鼠中, BMP4 引起脂肪组织 pSmad1/5/8 的低度活化,并增加脂肪细胞胰岛素信号和胰岛素刺激的葡萄糖摄取<sup>[39]</sup>.因此,脂肪组织中 BMP4 可能通过 Smad 依赖性经典途径与胰岛素信号之间的相互作用来改善 IR.此外,小鼠中删除脂肪 BMP4 会导致胰岛素敏感性降低<sup>[38]</sup>.据报道,患者的高血清 BMP4 水平与胰岛素敏感性之间存在相关性<sup>[40]</sup>.另外,在 db/db 和高脂饮食(High-Fat Diet, HFD)胰岛素抵抗模型中, BMP7 通过增加胰岛素信号 PI3K/Akt 和 GLUT4 易位增强脂肪组织中胰岛素刺激的葡萄糖摄取<sup>[19]</sup>.虽然 BMP7 在脂肪组织中可以促进 PI3K、PDK1、Akt 的活化,但胰岛素的存在是这些细胞增加葡萄糖摄取的必要条件,这是因为胰岛素通过激活下游信号一系列反应对 GLUT4 易位到细胞膜上摄取葡萄糖是必需的.此外, BMP7 可能通过下调胰岛素信号传导抑制剂 SOCS3 的表达来增加胰岛素信号通路成分的表达<sup>[41]</sup>.有研究显示, BMP 信号通过调控胰岛素信号成分促进脂质储存<sup>[42-43]</sup>.因此,脂肪组织中 BMPs 通过调控胰岛素信号通路影响 WAT 中的葡萄糖摄取及脂质合成.

综上所述, BMP 信号在 WAT 中可能通过 Smad1/5/8 途径调控 SOCS3 的表达,促进胰岛素信号通路关键分子的表达,增强胰岛素信号来促进胰岛素敏感组织中胰岛素介导的葡萄糖摄取及脂代谢,最终改善机体 IR.

#### 2.1.3 BMPs 调控 WAT 炎症

WAT 作为内分泌器官可分泌多种炎症因子,而肥胖相关 WAT 中炎症以及巨噬细胞浸润也是促进 IR 发展的主要因素<sup>[44]</sup>.肥胖患者中, WAT 分泌肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(Interleukin, IL)-6 和单核细胞趋化蛋白(Monocyte Chemoattractant Protein, MCP)-1 等促炎因子,可作为信号分子损害

胰岛素信号通路,改变胰岛素介导的糖脂代谢等过程,从而引发 IR. 其中 TNF- $\alpha$  已被证实是肥胖相关 IR 发生发展中的一个关键的炎症因子<sup>[45]</sup>. 而 PPAR $\gamma$  可作用于 WAT, 脂肪细胞中的 PPAR $\gamma$  的转录及激活对其内分泌具有调节作用, PPAR $\gamma$  被激活后减少 WAT 对 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[45-46]</sup>. 一般来说, 肥胖导致巨噬细胞浸润的增加, 脂肪组织中促炎型 (M1) 和抗炎型 (M2) 巨噬细胞之间的平衡失调同样会引起 IR<sup>[47]</sup>. 大量研究证明, 炎症因子可激活 JNK 途径<sup>[48]</sup>, 并对胰岛素信号产生损伤<sup>[49-50]</sup>.

BMP4 减少 TNF- $\alpha$  介导的人脂肪细胞中促炎因子的产生, 并可能通过 PPAR $\gamma$  发挥作用<sup>[51]</sup>. 研究证实 BMP7 在 WAT 炎症中的调控作用, db/db 小鼠和 HFD 喂养的小鼠在腹腔内注射 BMP7 一个月后, 小鼠的炎症明显减少<sup>[19]</sup>. 此外, Bmpr1A (BMP7受体) 的丢失降低了促炎因子的表达, 并减弱了巨噬细胞对脂肪组织的浸润, 而且在脂肪分化早期阶段改变 Bmpr1A 信号对促炎因子的减少和胰岛素敏感性的增加更有益. 有趣的是, 减少巨噬细胞 BMP 信号对这种表型不起作用<sup>[52]</sup>. 由于 PPAR $\gamma$  在脂肪组织中高表达并在脂肪分化早期阶段起关键作用, 因此 BMP 信号可能通过 WAT 中 PPAR $\gamma$  的激活改变脂肪组织促炎因子的表达以及巨噬细胞浸润模式来改善 IR. 有研究发现, 小鼠肝脏中 BMP7 的过表达在 WAT 中可激活 JNK 途径并对胰岛素信号通路有抑制作用, 降低机体胰岛素及葡萄糖耐量<sup>[53]</sup>. 值得关注的是, 增加血液中的肝源性 BMP7 循环水平增加了能量消耗, 使 WAT 肥大和炎症正常化, 这反过来又抵消了肥胖和 IR<sup>[9]</sup>. 此外, BMP7 还被证明可以增加 M2 巨噬细胞<sup>[54]</sup>. 尽管存在一些矛盾, 这些发现指出了 BMP7 在脂肪炎症中可能的作用机制. 可以推测 BMP7 可能会根据血液中的循环水平对机体 IR 产生不同的作用, 但需要进一步研究来证实. BMP7 可能在某一作用浓度, 作为胰岛素信号的负调节剂, 通过非经典 JNK 途径改变巨噬细胞的浸润模式及调节巨噬细胞不同表型之间的平衡而改善 IR, 以上推测也需要进一步研究来证实.

WAT 中 PPAR $\gamma$  被 BMPs 激活后可能通过减少 TNF- $\alpha$  及其它炎症因子的表达来减少 WAT 炎症, 从而改善 IR. 此外, BMP 对 WAT 胰岛素信号的负调控作用可能与其调控 JNK 途径密切相关. WAT 中 BMP 信号通过激活 PPAR $\gamma$  减少炎症因子以及通过激活 JNK 途径改变免疫细胞浸润的模式调控炎症, 并影响组织的代谢特性和全身 IR.

综上所述, BMPs 与受体结合并传递信号, 通过激活其异二聚体伴侣 Smad1、Smad5 和 Smad8 激活 Smad4 转录因子. 激活的 Smad4 可以刺激 PPAR $\gamma$  的转录, 并促进脂肪细胞终末分化<sup>[33]</sup>. WAT 中, BMPs 激活的 PPAR $\gamma$  作用为: (1) 促进脂肪分化, 增加脂肪细胞胰岛素敏感性; (2) 促进葡萄糖转运和胰岛素信号相关基因的表达, 如 *GLUT4* 和胰岛素受体底物 (Insulin Receptor Substrate, *IRS*) 等; (3) 抑制炎症因子的分泌, 如 TNF- $\alpha$  等, 可能通过 JNK 途径减轻炎症引发的 IR, 从而增强机体胰岛素敏感性. BMPs 在 WAT 中的作用方式明显不同于已知的胰岛素增敏剂 TZD 类药物. 因此, BMP 信号转导调控 PPAR $\gamma$  及其靶基因在脂肪组织中的调节具有治疗 IR 的潜力.

## 2.2 BMPs 调控 BAT 能量代谢

### 2.2.1 BMPs 调控 BAT 的形成及其活性

BAT 是能量消耗和维持体温的组织, 超重或肥胖患者的 WAT “褐变” 和 BAT 激活可促进产热, 同时改善葡萄糖代谢和 IR<sup>[55]</sup>. PPAR $\gamma$  不仅参与白色脂肪的形成, 而且在棕色脂肪细胞特异性基因的诱导中也起关键作用. 研究证明, PPAR $\gamma$  的激活促进白色脂肪细胞向棕色脂肪细胞转化<sup>[56]</sup>. PR 结构域 16 (PR Domain-Containing 16, PRDM16) 是 BAT 发育的一个决定性转录因子, 该蛋白的过表达导致原发性内脏前脂肪细胞 “褐变”, PRDM16 通过与 PPAR $\gamma$  辅激活因子 1 (PPAR $\gamma$  Coactivator 1, PGC-1)  $\alpha$  和  $\beta$  结合促进 BAT 基因的诱导<sup>[57]</sup>. PGC-1 $\alpha$  主要通过 UCP1 等解偶联蛋白的诱导控制线粒体的生物发生及产热<sup>[58]</sup>. 此外, UCP1 是 BAT 活化的一个关键生物标志物, 它能解偶联线粒体呼吸, 产生热量<sup>[59]</sup>. BAT 中, BMPs 是棕色脂肪形成和产热的关键. 越来越多的研究表明, BMPs 通过增加 WAT 的 “褐变” 以及激活 BAT 促进脂肪组织产热来增加胰岛素敏感性.

BMP4 可通过 WAT “褐变” 来促进整个机体代谢率和胰岛素敏感性, 而 PGC-1 $\alpha$  作为 BMP 信号的靶点对 BMP4 引起的 WAT “褐变” 是必需的. 其中 PGC-1 $\alpha$  主要通过 BMP4-p38MAPK 信号转导途径被激活<sup>[35,38]</sup>, BMP4 基因治疗小鼠皮下脂肪细胞出现明显的 “褐变”, 并伴随 UCP1 增加<sup>[60]</sup>. 此外, 黄连素通过增加 BMP4 转录通路诱导效应, 增强 p38MAPK-ATF2 信号通路诱导 WAT “褐变”, 通过产热耗能效应来改善 IR<sup>[61]</sup>. BMP7 是与棕色脂肪生成最密切相关的 BMPs, BMP7 可通过 p38MAPK 通路上调 BAT 脂肪细胞 UCP1



在 BMP 信号中的负调控作用机制尚未阐明,充分研究 BMP 信号的负调控机制有助于进一步了解 BMPs 在改善 IR 中的作用机制。

### 3.2 BMPs 治疗机体 IR 的应用及存在的问题

BMP7 蛋白已被 FDA 批准用于治疗骨病,因此关于 BMP7 在改善肥胖及 IR 中的治疗策略受到越来越多的关注。其中腺相关病毒(Adeno-Associated Virus, AAV)介导的 BMP7 基因治疗可改善 IR 和肥胖<sup>[9]</sup>,因为 AAV 载体已用于临床实验,批准商业化的 7 种基因疗法中有 3 种是基于 AAV 的疗法,AAV 载体提供了一个强大的肝脏靶向平台来治疗各种疾病<sup>[78]</sup>。因此,该基因疗法在治疗 IR 及 T2DM 方面具有一定的潜力。

BMPs 的循环浓度及来源可能会限制其在 IR 治疗中的应用。研究显示,使用 AAV 载体在 ob/ob 小鼠的 WAT 或肝脏中过表达 BMP7,发现肝脏特异性 BMP7 过表达并不能促进 WAT 增生<sup>[9]</sup>。此外,对 BMP7 在 WAT 中作用的相关研究结果也存在矛盾。研究发现,小鼠 BMP7 肝脏特异性过表达(会分泌到血液中)在 WAT 中可激活 JNK 途径并对胰岛素信号通路有抑制作用,降低机体胰岛素及葡萄糖耐量<sup>[53]</sup>。另一项研究发现,增加血液中的肝源性 BMP7 循环水平增加了能量消耗,使 WAT 肥大和炎症正常化,这反过来又抵消了肥胖和 IR<sup>[9]</sup>。因此,BMP7 可能根据循环水平和产生来源的不同而发挥不同的作用。

## 4 展望

BMPs 通过 Smad 依赖性经典途径和 p38MAPK 途径调控 PPAR $\gamma$ 、PRDM16、PGC-1 $\alpha$  等转录因子的转录激活以及与胰岛素信号之间的串扰改善脂肪细胞命运和调节脂肪细胞功能,从而改善机体胰岛素敏感性。因此,BMP 信号转导调控上述转录因子及其靶基因在脂肪组织中的调节具有治疗 IR 的潜力,有望成为改善脂肪 IR 的关键靶点,为基于脂肪组织胰岛素敏感性的相关药物开发奠定理论基础。TZD 类药物的副作用限制了 PPAR $\gamma$  激动剂作为胰岛素增敏剂的临床应用,PPAR $\gamma$  选择性激活剂在维持 PPAR $\gamma$  激活对胰岛素敏感性有益作用的同时可避免 PPAR $\gamma$  完全激活导致的副作用。因此,BMPs 很有可能为胰岛素增敏剂的临床应用提供新的策略。

### 参考文献:

- [1] 佚名.《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》:我国超过一半成年居民超重或肥胖[J].中华医学信息导报,2020,35(24):15.
- [2] KAHN C R, WANG G, LEE K Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome[J]. Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(10): 3990-4000.
- [3] CHENG L, WANG J, DAI H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Adipocyte, 2021, 10(1): 48-65.
- [4] ONG F J, AHMED B A, ORESKOVICH S M, et al. Recent advances in the detection of brown adipose tissue in adult humans: a review[J]. Clinical Science(Lond), 2018, 132(10): 1039-1054.
- [5] IKEDA K, MARETICH P, KAJIMURA S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2018, 29(3): 191-200.
- [6] GOMEZ-PUERTO M C, IYENGAR P V, GARCIA DE VINUESA A, et al. Bone morphogenetic protein receptor signal transduction in human disease[J]. Journal of Pathology, 2019, 247(1): 9-20.
- [7] BLAZQUEZ-MEDELA A M, JUMABAY M, BOSTROM K I. Beyond the bone: bone morphogenetic protein signaling in adipose tissue[J]. Obesity Reviews, 2019, 20(5): 648-658.
- [8] SCHREIBER I, DORPHOLZ G, OTT C E, et al. BMPs as new insulin sensitizers: enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR $\gamma$  and GLUT4 upregulation[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 17192.
- [9] CASANA E, JIMENEZ V, JAMBRINA C, et al. AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity[J]. Molecular Therapy Methods & Clinical Development, 2022, 25: 190-204.
- [10] KUMAR S, LAKSHMI DEVI H, SINGH JALMERIA N, et al. Expression and functional role of bone morphogenetic proteins(BMPs) in placenta during different stages of pregnancy in water buffalo(*Bubalus bubalis*)[J]. General and Comparative Endocrinology, 2020, 285: 113249.
- [11] GARCIA E V, HAMDI M, BARRERA A D, et al. Bovine embryo-oviduct interaction in vitro reveals an early cross talk mediated by BMP signaling[J]. Reproduction, 2017, 153(5): 631-643.

- [12] PERERA N, RITCHIE R H, TATE M. The role of bone morphogenetic proteins in diabetic complications[J]. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 2020, 3(1): 11-20.
- [13] WOZNEY J M, ROSEN V, CELESTE A J, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities[J]. *Science*, 1988, 242(4885): 1528-1534.
- [14] MAY R D, FRAUCHIGER D A, ALBERS C E, et al. Application of cytokines of the bone morphogenetic protein(BMP) family in spinal fusion-effects on the bone, intervertebral disc and mesenchymal stromal cells[J]. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 14(8): 618-643.
- [15] HUNTLEY R, JENSEN E, GOPALAKRISHNAN R, et al. Bone morphogenetic proteins: their role in regulating osteoclast differentiation[J]. *Bone Reports*, 2019, 10: 100207.
- [16] GUIU-JURADO E, UNTHAN M, BOHLER N, et al. Bone morphogenetic protein 2(BMP2) may contribute to partition of energy storage into visceral and subcutaneous fat depots[J]. *Obesity(Silver Spring)*, 2016, 24(10): 2092-2100.
- [17] BABOOTA R K, BLUHER M, SMITH U. Emerging role of bone morphogenetic protein 4 in metabolic disorders[J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 303-312.
- [18] PAUK M, BORDUKALO-NIKSIC T, BRKLJACIC J, et al. A novel role of bone morphogenetic protein 6(BMP6) in glucose homeostasis[J]. *Acta Diabetologica*, 2019, 56(3): 365-371.
- [19] CHATTOPADHYAY T, SINGH R R, GUPTA S, et al. Bone morphogenetic protein-7(BMP-7) augments insulin sensitivity in mice with type II diabetes mellitus by potentiating PI3K/AKT pathway[J]. *Biofactors*, 2017, 43(2): 195-209.
- [20] XU X, LI X, YANG G, et al. Circulating bone morphogenetic protein-9 in relation to metabolic syndrome and insulin resistance[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 17529.
- [21] RAHMAN M S, AKHTAR N, JAMIL H M, et al. TGF-beta/BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation[J]. *Bone Research*, 2015, 3: 15005.
- [22] PERERA N, RITCHIE R H, TATE M. The role of bone morphogenetic proteins in diabetic complications[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(1): 11-20.
- [23] LEIVA M, MATESANZ N, PULGARIN-ALFARO M, et al. Uncovering the role of p38 family members in adipose tissue physiology[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2020, 11: 572089.
- [24] MIYAZONO K, KAMIYA Y, MORIKAWA M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction[J]. *Journal of Biochemistry*, 2010, 147(1): 35-51.
- [25] AL-SAMMARRAIE N, RAY S K. Bone morphogenic protein signaling in spinal cord injury[J]. *Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2021, 8: 53-63.
- [26] HALL J A, RAMACHANDRAN D, ROH H C, et al. Obesity-linked PPAR $\gamma$  S273 phosphorylation promotes insulin resistance through growth differentiation factor 3[J]. *Cell Metabolism*, 2020, 32(4): 665-675.
- [27] MAO H, LI L, FAN Q, et al. Loss of bone morphogenetic protein-binding endothelial regulator causes insulin resistance[J]. *Nature Communications*, 2020, 12: 1927.
- [28] GHABEN A L, SCHERER P E. Adipogenesis and metabolic health[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(4): 242-258.
- [29] WILLSON T M, BROWN P J, STERNBACH D D, et al. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43(4): 527-550.
- [30] ZHANG K, YANG X, ZHAO Q, et al. Molecular mechanism of stem cell differentiation into adipocytes and adipocyte differentiation of malignant tumor[J]. *Stem Cells International*, 2020, 2020: 8892300.
- [31] GANDHI G R, STALIN A, BALAKRISHNA K, et al. Insulin sensitization via partial agonism of PPAR $\gamma$  and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1830(1): 2243-2255.
- [32] DONOSO O, PINO A M, SEITZ G, et al. Osteoporosis-associated alteration in the signalling status of BMP-2 in human MSCs under adipogenic conditions[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2015, 116(7): 1267-1277.
- [33] HUANG H, SONG T J, LI X, et al. BMP signaling pathway is required for commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(31): 12670-12675.
- [34] SUENAGA M, KUROSAWA N, ASANO H, et al. BMP4 expressed in preadipocytes is required for the onset of adipocyte

- differentiation[J]. *Cytokine*, 2013, 64(1): 138-145.
- [35] GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, HEDJAZIFAR S, et al. BMP4 and BMP antagonists regulate human white and beige adipogenesis[J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1670-1681.
- [36] CASANA E, JIMENEZ V, SACRISTAN V, et al. *BMP7* overexpression in adipose tissue induces white adipogenesis and improves insulin sensitivity in ob/ob mice[J]. *International Journal of Obesity(Lond)*, 2021, 45(2): 449-460.
- [37] HAEUSLER R A, MCGRAW T E, ACCILI D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(1): 31-44.
- [38] QIAN S W, TANG Y, LI X, et al. BMP4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(9): 798-807.
- [39] HOFFMANN J M, GRUNBERG J R, HAMMARSTEDT A, et al. *BMP4* gene therapy enhances insulin sensitivity but not adipose tissue browning in obese mice[J]. *Molecular Metabolism*, 2020, 32: 15-26.
- [40] MODICA S, STRAUB L G, BALAZ M, et al. BMP4 promotes a brown to white-like adipocyte shift[J]. *Cell Reports*, 2016, 16(8): 2243-2258.
- [41] ZHANG H, SCHULZ T J, ESPINOZA D O, et al. Cross talk between insulin and bone morphogenetic protein signaling systems in brown adipogenesis[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2010, 30(17): 4224-4233.
- [42] CLARK J F, MEADE M, RANEPURA G, et al. *Caenorhabditis elegans* DBL-1/BMP regulates lipid accumulation via interaction with insulin signaling[J]. *G3(Bethesda)*, 2018, 8(1): 343-351.
- [43] CLARK J F, CICCARELLI E J, KAYASTHA P, et al. BMP pathway regulation of insulin signaling components promotes lipid storage in *Caenorhabditis elegans*[J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(10): e1009836.
- [44] ZATTERALE F, LONGO M, NADERI J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 1607.
- [45] AKASH M S H, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(1): 105-110.
- [46] SHIBASAKI M, TAKAHASHI K, ITOU T, et al. A PPAR agonist improves TNF-alpha-induced insulin resistance of adipose tissue in mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 309(2): 419-424.
- [47] ODEGAARD J I, GANESHAN K, CHAWLA A. Adipose tissue macrophages: amicus adipem?[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(6): 767-768.
- [48] ZHAO X, ZHANG G, WU L, et al. Inhibition of ER stress-activated JNK pathway attenuates TNF-alpha-induced inflammatory response in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 541: 8-14.
- [49] SOLINAS G, BECATTINI B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Molecular Metabolism*, 2017, 6(2): 174-184.
- [50] FENG J, LU S, OU B, et al. The role of JNK signaling pathway in obesity-driven insulin resistance[J]. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*, 2020, 13: 1399-1406.
- [51] BARABAN E, CHAVAKIS T, HAMILTON B S, et al. Anti-inflammatory properties of bone morphogenetic protein 4 in human adipocytes[J]. *International Journal of Obesity(Lond)*, 2016, 40(2): 319-327.
- [52] SCHULZ T J, GRAJA A, HUANG T L, et al. Loss of BMP receptor type 1A in murine adipose tissue attenuates age-related onset of insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8): 1769-1777.
- [53] 姚丽丽, 成兴波, 朱晓晖, 等. 骨形态发生蛋白因子7对小鼠体内胰岛素信号通路的调控作用研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(5): 398-403.
- [54] URBINA P, SINGLA D K. BMP-7 attenuates adverse cardiac remodeling mediated through M2 macrophages in prediabetic cardiomyopathy[J]. *American Journal of Physiology*, 2014, 307(5): 762-772.
- [55] SINGH R, BARRIOS A, DIRAKVAND G, et al. Human brown adipose tissue and metabolic health: potential for therapeutic avenues[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3030.
- [56] WU H, LI X, SHEN C. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in white and brown adipocyte regulation and differentiation[J]. *Physiological Research*, 2020, 69(5): 759-773.
- [57] CHI Y L, LIN J C. RBM4a modulates the impact of PRDM16 on development of brown adipocytes through an alternative splicing mechanism[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2018, 1865(11): 1515-1525.
- [58] AZHAR Y, PARMAR A, MILLER C N, et al. Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose

- tissue[J]. *Nutrition & Metabolism(Lond)*, 2016, 13: 89.
- [59] STIER A, BIZE P, HABOLD C, et al. Mitochondrial uncoupling prevents cold-induced oxidative stress: a case study using *UCP1* knockout mice[J]. *Journal of Experimental Biology*, 2014, 217(4): 624-630.
- [60] HOFFMANN J M, GRUNBERG J R, CHURCH C, et al. *BMP4* gene therapy in mature mice reduces BAT activation but protects from obesity by browning subcutaneous adipose tissue[J]. *Cell Reports*, 2017, 20(5): 1038-1049.
- [61] 李国生, 刘翔哈, 李欣宇, 等. 黄连素调节BMP4转录通路基因表达改善2型糖尿病小鼠内脏白色脂肪组织胰岛素抵抗的研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(3): 514-520.
- [62] SHAW A, TOTH B B, ARIANTI R, et al. BMP7 increases UCP1-dependent and independent thermogenesis with a unique gene expression program in human neck area derived adipocytes[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2021, 14(11): 1078.
- [63] BOON M R, VAN DEN BERG S A, WANG Y, et al. BMP7 activates brown adipose tissue and reduces diet-induced obesity only at subthermoneutrality[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74083.
- [64] OKLA M, HA J H, TEMEL R E, et al. BMP7 drives human adipogenic stem cells into metabolically active beige adipocytes[J]. *Lipids*, 2015, 50(2): 111-120.
- [65] SCHULZ T J, HUANG P, HUANG T L, et al. Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 379-383.
- [66] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [67] ELSEM M, RASCHKE S, TENNAGELS N, et al. BMP4 and BMP7 induce the white-to-brown transition of primary human adipose stem cells[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2014, 306(5): 431-440.
- [68] LUO Y, LI L, XU X, et al. Decreased circulating BMP-9 levels in patients with type 2 diabetes is a signature of insulin resistance[J]. *Clinical Science(Lond)*, 2017, 131(3): 239-246.
- [69] HUANG H, WANG W, YANG G, et al. Circulating bone morphogenetic protein-9 levels are associated with hypertension and insulin resistance in humans[J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2018, 12(5): 372-380.
- [70] KUO M M, KIM S, TSENG C Y, et al. BMP-9 as a potent brown adipogenic inducer with anti-obesity capacity[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(10): 3172-3179.
- [71] WHITTLE A J, CAROBBIO S, MARTINS L, et al. BMP8b increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions[J]. *Cell*, 2012, 149(4): 871-885.
- [72] FESTUCCIA W T, BLANCHARD P G, DESHAIES Y. Control of brown adipose tissue glucose and lipid metabolism by PPARgamma[J]. *Frontiers in Endocrinology(Lausanne)*, 2011, 2: 84.
- [73] HEEREN J, SCHEJA L. Brown adipose tissue and lipid metabolism[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2018, 29(3): 180-185.
- [74] VILLARROYA F, CEREIJO R, GAVALDA-NAVARRO A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2018, 284(5): 492-504.
- [75] BABAEI R, SCHUSTER M, MELN I, et al. Jak-TGFbeta cross-talk links transient adipose tissue inflammation to beige adipogenesis[J]. *Science Signaling*, 2018, 11(527): e783.
- [76] HU X, DONG X, LI G, et al. Brd4 modulates diet-induced obesity via PPARgamma-dependent Gdf3 expression in adipose tissue macrophages[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(7): e143379.
- [77] VARGA T, MOUNIER R, PATSALOS A, et al. Macrophage PPARgamma, a lipid activated transcription factor controls the growth factor Gdf3 and skeletal muscle regeneration[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1038-1051.
- [78] AU H K E, ISALAN M, MIELCAREK M. Gene therapy advances: a meta-analysis of AAV usage in clinical settings[J]. *Frontiers in Medicine(Lausanne)*, 2021, 8: 809118.